

Ovlivnění nazality poruchou basálních ganglií

Semestrální projekt

B2M31AEDA, 2019/20

Vojtech Illner, Tomáš Hyhlík

illnevoj@fel.cvut.cz, hyhlito1@fel.cvut.cz

1 Úvod

Výrazným aspektem neurodegenerativních onemocnění je dopad na pacientovi motorické schopnosti. Mezi nejčastější případy patří Parkinsonova (PN) a Huntingtonova (HN) nemoc. Tyto choroby vyvolávají velice odlišné obtíže i přesto, že obě postihují stejnou oblast mozku, basální ganglia. Pro PN je charakteristická přítomnost 5 Hz klidového třesu, *bradykineze* (zpomalenost pohybů), svalová rigidita a shrbený a nestabilní postoj, zatímco HN se projevuje přítomností *chorei* (nekoordinovaných trhavých mimovolných pohybů). Pro obě nemoci pak bývá velmi častý výskyt poruchy řeči.

Výskyt *hypernazality*, jako jeden z typů poruchy řeči u neurodegenerativních onemocnění, byl již popsán v předchozích studiích [1]. Jedná se o patologicky zvýšenou nosovost kdy jsou nosní a ústní dutina při tvorbě orálních hlásek propojeny a artikulační proud směřuje do úst namísto do nosu. U PN k hypernazalitě dochází v důsledku oslabení a únavy svalů spojených s bradykinezí, u HN může nastávat kolísání hypernazality kvůli neschopnosti udržet stabilní tonus svalů, které jsou zodpovědné za uzavírání průchodu do nosní dutiny.

Hypernazalita tak může sloužit jako užitečný biomarker, indikující zdali vyšetřovaný pacient trpí neurodegenerativní chorobou či ne, popřípadě jakým typem (PN/HN). Dal by se použít například do možné aplikace, odhalující brzké stádia nemoci, její závažnost, nebo monitorovat průběh a účinky medikace.

V této práci se věnujeme měření základních charakteristik hypernazality, za pomoci automatických akustických analýz i subjektivních poslechových testů. Je zkoumáno, zdali se významně liší pro zdravé a pacienty trpící PN či HN a zda dochází k výraznému rozdílu mezi oběma nemocemi, umožňující mezi nimi rozlišovat. Dále, jestli změřené charakteristiky reflektují závažnost nemoci, hodnocené pomocí míry poruchy motoriky, řeči, bradykineze (u PN) a chorei (u HN). Zaměřeno bude také na to, zdali námi sledované parametry (pohlaví) významně neovlivňují výsledky testů.

2 Metody

2.1 Řečová data

Na provedení analýz byla pořízena řečová data od 37mi zdravých lidí (věk. průměr 63.1 roku, směr. odchylka (SD) 8.7 roku), 37 pacientů s PN (věk. průměr 63.4 roku, SD 9.6 roku) a 37 s HN (věk. průměr 49.0 roku, SD 12.7 roku). Míra závažnosti nemoci byla určena podle standardizovaných škál, uvedených v tabulce 1.

| | PD | | HD | |
|------------------|--------------------------|---------|-----------------------|---------|
| | standardizovaná škála | rozsah | standardizovaná škála | rozsah |
| porucha motoriky | UPDRS III | 0 - 108 | UHDRS | 0 - 124 |
| porucha řeči | UPDRS III speech item 18 | 0 - 4 | UHDRS speech item | 0 - 4 |
| bradykineze | UPDRS III | 0 - 24 | - | - |
| chorei | - | - | UHDRS | 0 - 28 |

Table 1: Hodnocení závažnosti nemoci podle standardizovaných škál. Platí, že čím větší hodnota tím je porucha závažnější.

Všichni účastníci byli požádáni o prodlouženou fonaci hlásky /i/ a krátký monolog na zvolené téma.

2.2 Měření dat

Pro automatické zhodnocení hypernazality byla použita prodloužená fonace na kterou byl aplikován algoritmus analýzy třetino-oktávového spektra [2]. Následně byly vypočítány 3 akustické příznaky: míra hypernazality (Efn mean [dB]), kolísavost hypernazality (Efn SD [dB]) a nárůst hypernazality v čase (Efn trend [dB/s]) kvůli postupné únavě vokálního traktu.

Zároveň byla míra hypernazality vyhodnocena subjektivně z řečových monologů 10ti nezávislými hodnotiteli podle škály the Great Ormond Street Speech Assessment '98 (GOS.SP.ASS.'98) [3]. Škála má rozsah 0 - 3 kde 0 značí normální nazalitu a 3 těžkou nazalitu.

2.3 Statistické testy

Naměřené hodnoty byly nejprve podrobeny analýze na normalitu dat, pomocí Shapiro-Wilcoxon testu, a rovnosti rozptylů ve skupinách Bartlettovým testem. Výsledky pak byly použity jako podklady na two-way ANOVA testy na rozlišení skupin s respektem na naměřená data. Post-hoc vyhodnocení bylo provedeno Bonferroniho metodou.

Zdali naměřené hodnoty reflektují míry nemoci bylo zkoumáno Spearmanovým korelačním testem. Abychom předešli možným chybám 2. typu, pramenících z většího počtu takovýchto testů, byly výsledky přepočítány podle Holm-Bonferroniho korekce.

Mimo naměřená data byly také testovány subjektivní hodnocení GOS.SP.ASS.'98, kde byl pro každého mluvčího vzat průměr napříč všemi 10ti hodnotiteli.

3 Výsledky

Shapiro-Wilcoxon test ukázal, že nulovou hypotézu o normalitě dat zamítáme u všech měřených veličin na hladině významnosti $\alpha = 0.05$ (EFN mean $p = 0.02$, EFN SD $p < 0.001$ a EFN trend $p < 0.001$).

Bartlettův test nezamítl nulovou hypotézu o rovnosti rozptylů skupin na hladině významnosti $\alpha = 0.05$ u veličiny EFN mean ($p = 0.40$) a zamítl pro EFN SD a EFN trend ($p < 0.001$ pro oba případy).

Výsledky two-way ANOVA testů jsou v tabulce 2, značí významnost vlivu skupiny na měřenou veličinu a GOS.SP.ASS.'98 hodnocení. Jediný významný vliv má skupina *typ onemocnění* na veličiny EFN mean, EFN SD a subjektivní hodnocení (mean rates).

| | EFN mean | EFN SD | EFN trend | mean rates |
|--------------------------------|-------------|-------------|-----------|-------------|
| typ onemocnění | $p < 0.001$ | $p < 0.001$ | n. s. | $p < 0.001$ |
| pohlaví | n. s. | n. s. | n. s. | n. s. |
| typ onemocnění × pohlaví | n. s. | n. s. | n. s. | n. s. |

Table 2: Výsledky two-way ANOVA testů. Buňky značí významnosti vlivu skupin na měřené veličiny a subjektivní hodnocení (mean rates). Zkratka n. s. vyjadřuje že vliv není signifikantní.

Výsledky post-hoc testů pomocí Bonferroniho metody jsou znázorněné na obrázku 1 (testovány byly pouze signifikantní případy, viz tabulka 2).

Pro Spearmanovu korelaci při $\alpha = 0.05$ byly signifikantní pouze hodnoty ve škále UHRDS chorei a EFN SD pro HN skupinu, a dále hodnocení UHDRS motoriky a mean rates také pro HD skupinu ($r = 0.45$, $p < 0.01$ resp. $r = 0.49$, $p < 0.1$). Tyto výsledky byly získány po provedení korekce Holm-Bonferroniho metodou.

4 Závěr

Analýzou výsledků two-way ANOVA, uvedených v tabulce 2, zjišťujeme, že typ onemocnění (HC, PN, HN) má signifikantní vliv na měřené hodnoty EFN mean a EFN SD. Také průměrné skóre 10ti nezávislých hodnotitelů (mean rates) je významně ovlivněno. Naopak žádný velký dopad neregistrujeme u charakteristiky EFN trend, který se zdá být tímto nedotčena.

Dále nalézáme, že pohlaví nemá žádný signifikantní vliv na naměřené veličiny ani na subjektivní skóre, stejně jako interakce mezi typem nemoci a pohlavím.

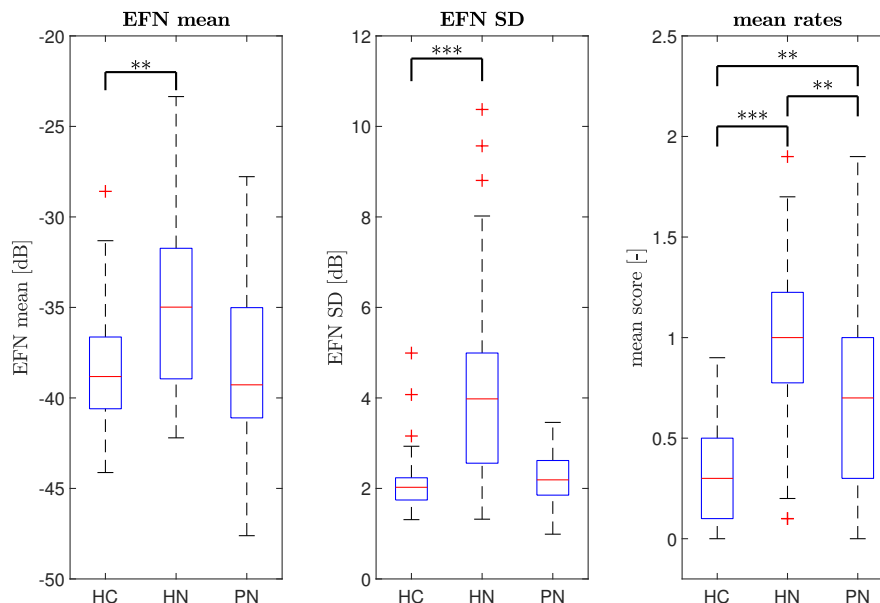


Figure 1: Výsledky post-hoc testů Bonferroniho metodou. Červená čára znázorňuje medián, modrý obdélník mezikvartilový rozsah, čárkovaná čára rozsah dat, nepovažovaných za odlehlé a červené křížky jsou odlehlé hodnoty. ** značí $p < 0.01$ a *** $p < 0.001$. Nesignifikantní rozdíly nejsou značeny.

Výsledky post-hoc testů, znázorněných na obrázku 1, ukazují, že naměřené hodnoty EFN mean a EFN trend mají signifikantní rozdíly pouze mezi skupinou HC a HN. Zatímco subjektivní hodnocení zajistilo signifikantní rozdíly mezi *všemi* skupinami navzájem.

Naměřená hodnota, která reflektovala hodnocení podle standardizovaných škál byla pouze EFN SD pro skupinu HD, která významně korelovala s hodnotami podle škály UHDRS chorei. Zároveň, subjektivní hodnocení odpovídalo pouze hodnotám UHDRS motoriky, též pro HD skupinu.

Z našich testů můžeme tedy prohlásit, že hodnoty EFN mean a EFN SD fungují jako účinné charakteristiky pro odlišení zdravých lidí od pacientů trpících Huntingtonovou chorobou. Jsou navíc robustní i vůči pohlaví, jako nezajímavého parametru. Bohužel nebyly nalezeny žádné signifikantní rozdíly pro skupinu pacientů s Parkinsonovou chorobou a tedy se tyto charakteristiky nejeví jako vhodné pro tento účel. Veličina EFN trend nezaznamenala žádný významný rozdíl mezi skupinami v našem experimentu. Pro jednorázové testy je tedy nevhodná, nicméně může hrát roli například v delším časovém úseku. Tato úloha by měla být prozkoumána v dalších studiích.

Až na výjimku hodnot EFN SD \times UHDRS chorei, žádná naměřená veličina nereflektovala významně hodnocení podle standardizovaných škál. Vysvětlení může být takové, že hypernazalita představuje velice specifický prvek přítomnosti nemoci, který nemusí být nutně pokryt obecnými a standardizovanými hodnotícími postupy. O tomto faktu svědčí to, že ani subjektivní hodnocení hypernazality se nedostalo do shody se škálami, až na jednu výjimku (UHDRS motorika).

Je zde nutné uvést, že tato práce má své velké limitace a omezenou věrohodnost, především v předpokladech použitých testů (two-way ANOVA), předpokládající data pocházející z normálního rozložení a rovnosti rozptylů zkoumaných skupin. U provedených testů tyto podmínky splňovaly jen některé veličiny a tedy musíme k výsledkům přistupovat opatrně a s vědomím neúplné přesnosti. Naštěstí bylo zjištěno že ANOVA není tolik citlivá na rozumné odchylky od normálního rozdělení [4].

Na zpřesnění a obhájení našich výsledků by bylo například možné použít složitější, neparametrické metody, více robustní a vhodné na naše použítá data.

Závěrem experimentu dodáváme, že v oblasti automatického vyhodnocování hypernazality je potřeba dalších rozsáhlých studií, jelikož dosavadní metody mají stále horší výsledky než subjektivní hodnocení. Je ale vidět, že v některých úlohách jsou téměř na stejné úrovni, jako například při hodnocení přítomnosti Huntingtonovy nemoci. Automatické a strojové vyhodnocení však přináší velké výhody při šetření času,

objektivitu a možnost detailních analýz např. průběhu nemoci a účinnosti medikace. Algoritmické hodnocení hypernazality má tak šanci stát se jednou s užitečných charakteristik určených ke klinickému zhodnocení typu a stavu nemoci, alespoň v některých konkrétních úlohách.

References

- [1] Theodoros DG, Murdoch BE, Thompson EC. Hypernasality in Parkinson Disease: A Perceptual and Physiological. *Journal of Medical Speech-Language Pathology*, 1995; 3:73-84.
- [2] Kataoka R, Warren DW, Zajac DJ, Mayo R, Lutz RW. The relationship between spectral characteristics and perceived hypernasality in children. *J Acoust Soc Am*, 2001; 109:2181-2189.
- [3] Sell D, Harding A, Grunwell P. GOS.SP.ASS.'98: an assessment for speech disorders associated with cleft palate and/or velopharyngeal dysfunction (revised). *International Journal of Language & Communication Disorders*, 1999; 34:17-33.
- [4] Glass G V, Peckham P D, Sanders J R, Consequences of failure to meet assumptions underlying fixed effects analyses of variance and covariance, *Rev. Educ. Res.* 42, 1972, 237-288.