

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10)

PL 245730 B1

(12)

Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **433391**

(22) Data zgłoszenia: **2020.03.31**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2021.10.04 BUP 27/2021**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2024.09.30 WUP 40/2024**

(51) MKP:

A61B 3/00 (2006.01)

A61B 3/06 (2006.01)

A61B 5/00 (2006.01)

(73) Uprawniony z patentu:

**SOLVEMED GROUP SPÓŁKA
Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ,
Poznań, PL**

(72) Twórca(-y) wynalazku:

**HUGO JAN CHRÓST, Leszno, PL
ARKADIUSZ ADAM KLEMENKO, Poznań, PL**

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Cezary Samońłowicz, Warszawa, PL

(54) Tytuł:

**Test diagnozujący jednostki chorobowe związane pośrednio bądź bezpośrednio
z patologiami układu cholinergicznego**

PL 245730 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest test diagnozujący jednostki chorobowe związane pośrednio bądź bezpośrednio z patologiami układu cholinergicznego, dającymi się monitorować przez odruchy żręniczne, zwłaszcza u pacjentów z chorobą Parkinsona (ang. Parkinson's disease, PD), chorobą Alzheimera (ang. Alzheimer's disease, AD), chorobą Huntingtona (ang. Huntington disease) i innymi chorobami neurodegeneracyjnymi, w których występują pośrednie bądź bezpośrednie zaburzenia układu cholinergicznego. Testem objęte mogą zostać również takie jednostki chorobowe jak Spektrum Autyzmu (ang. Autism Spectrum Disorder, ASD), Alkoholizm (ang. Alcohol use disorder, AUD) czy Schizofrenia (ang. Schizophrenia) i inne mogące generować patologie w obrębie układu cholinergicznego jednostki chorobowe.

Choroba Parkinsona (ang. Parkinson disease, PD) jest chorobą neurodegeneracyjną. Częstość występowania choroby waha się od 41 osób na 100 000 w czwartej dekadzie życia do ponad 1900 osób na 100 000 osób w wieku 80 lat i starszych. Szacuje się, że w samych Stanach Zjednoczonych koszty choroby Parkinsona, w zakresie leczenia, składek na ubezpieczenia społeczne i utracone dochody, to blisko 25 miliardów dolarów rocznie. Koszt samych leków na jedną osobę, jest szacowany na około 2500 USD, gdzie koszty pojedynczych operacji mogą sięgać nawet 100.000 USD.

Choroba Parkinsona jest zespołem hiperkinetycznym (mimowolny i nadmierny ruch) charakteryzującym się drżeniem mięśniowym, sztywnością mięśni, akinezą (trudnościami z zapoczątkowaniem ruchu) i bradykinezą (spowolnieniem ruchu). Najczęstsza odmiana PD (ang. Parkinson disease) jest w głównej mierze samoistna (To znaczy, że jej ekspresja jest nie sygnalizowana i nie są jasne jej przyczyny). Rzadkie odmiany choroby Parkinsona mogą być dziedziczne genetycznie. Odnotowuje się również przypadki nabytej choroby Parkinsona wynikające z uszkodzenia mechanicznego mózgu (śródmózgowia), bądź poprzez wchłanianie toksyn występujących w środowisku (np. Pirydyna). Wspomniane wyżej zaburzenia motoryczne spowodowane są śmiercią komórek w obrębie części zbitę istoty czarnej (Substantia Nigra pars compacta, SNpc) znajdującej się w śródmózgowiu.

U ludzi zdrowych liczba neuronów w istocie czarnej (śródmózgowie) maleje wraz z wiekiem z prędkością około 5% na 10 lat. Utrata około 50% komórek (związana z 70–80% zmniejszeniem poziomu dopaminy w prążkowiu) uznawana jest za początek objawów choroby Parkinsona, a więc naturalny ubytek tych neuronów może być przyczyną tylko bardzo późno rozwijającej się choroby. Badania za pomocą PET wykazały, że w chorobie Parkinsona prędkość zaniku komórek gwałtownie wzrasta (do 12% na rok). Wynika stąd, że zmiany wywołujące chorobę Parkinsona zaczynają się około 5 lat przed pojawieniem się pierwszych objawów.

Nie istnieje obecnie obiektywny test (taki jak badanie krwi lub EEG), umożliwiający dokonanie ostatecznej diagnozy choroby Parkinsona. Zamiast tego lekarz bierze dokładną historię medyczną i przeprowadza dokładne badanie neurologiczne, szukając w szczególności dwóch lub więcej znaków kardynalnych (charakterystycznych dla danej jednostki chorobowej). Często lekarz szuka odpowiedzi na leki, na chorobę Parkinsona jako kolejny dowód na prawidłową diagnozę tej choroby. (Jednak rozpoczęcie leczenia od razu może ograniczyć zdolność do uczestniczenia w badaniach klinicznych, które pilnie potrzebują nowo zdiagnozowani pacjenci z chorobą Parkinsona). W 2011 r. Food and Drug Administration (FDA) zatwierdziła specjalistyczną technikę obrazowania zwaną DaTscan, która pozwala lekarzom na uchwycenie szczegółowych zdjęć układu dopaminowego w mózgu. Jest to pierwsza zatwierdzona przez FDA technika obrazowania diagnostycznego do oceny zaburzeń ruchu, takich jak te występujące w chorobie Parkinsona. Sam DaTscan nie może zdiagnozować choroby Parkinsona, ale może potwierdzić diagnozę kliniczną lekarza – coś, co nigdy wcześniej nie było możliwe. Około 26% postawionych przez lekarzy diagnoz dotyczących choroby Parkinsona okazuje się być nieprawdziwa. Spośród fałszywie zdiagnozowanych, 48 procent leczono z powodu nieistniejącej choroby, 36 procent otrzymało na nią leki, 6 procent poddano operacjom, a kolejne 6 procent otrzymało zarówno leki jak i operacje. Biorąc pod uwagę brak obiektywnego testu diagnostycznego dla choroby Parkinsona, a także niską skuteczność wykrywania jej we wczesnym stadium, konieczne jest opracowanie metod wykrywania choroby Parkinsona przed pojawieniem się objawów kardynalnych z większą skutecznością niż 74%. Istnieje ustalony zbiór dowodów wskazujących, że niedoczynność cholinergiczna jest istotnym składnikiem chorób neurodegeneracyjnych, między innymi takich jak choroby Alzheimera bądź Parkinsona, które wynikają odpowiednio z niedoboru acetylocholino (ACh) i dopaminy. Co więcej, większość badań, w których analizowano zależne od ACh parametry PLR, ujawniły istotne różnice między zdrowymi pacjentami dobranymi pod względem wieku, a tymi z chorobą Alzheimera lub chorobą Parkinsona.

W kilku badaniach porównując parametry pupillometryczne pomiędzy pacjentami z chorobą Parkinsona a osobami z grupy kontrolnej, stwierdzono różnice w latencji (T1), amplitudzie (AMP), maksymalnej prędkości (Vmax) i maksymalnym przyspieszeniu (ACmax). Nie było jednak różnicy wśród osób zdrowych a osób z chorobą Parkinsona, pomiędzy początkowym promieniem (RT) i minimalnym promieniem (R2) źrenicy. Co ciekawe dużym wyzwaniem jest interpretacja danych odruchów źrenicznych na światło. Istnieje wiele czynników mających mniejszy bądź większy wpływ na wartości wyników parametrów mierzonych podczas badania odruchu źrenicznego na światło. Do takich czynników zaliczamy: płeć, wiek, pochodzenie etniczne, informacje kliniczne, specyfika genetyczna (ang. Genetic characteristics, kolor oczu, sprzęt mierzący parametry, poziom adaptacji z którego rozpoczynamy badanie, paradygmat stymulantu, detale kalibracyjne sprzętu mierzącego, rodzaj kamery zbierającej dane, rozdzielczość czasowa (ang. Temporal resolution), rozdzielczość przestrzenna (ang. spatial resolution) i tym podobne). Co pokazuje jak ogromnym wyzwaniem jest normalizacja wszystkich parametrów podczas pracy nad metodą diagnostyczną bazującą na tym odruchu.

W dokumencie US 10,034,605 B2, ujawniono układy, urządzenia i sposoby, które można wykorzystać do wykrywania i określania zakresu urazu mózgu, upośledzenia umysłowego, niepełnosprawności fizycznej lub innej dysfunkcji mózgu poprzez śledzenie odruchów źrenicznych na światło, przy czym reakcja źrenicy pacjenta bez uszkodzeń może być określana jako „normalna”, natomiast gdy pacjent cierpi na uraz mózgu, źrenica pacjenta może nie zwężać się lub rozszerzać przy przewidywanych szybkościach i trybach zwężania lub rozszerzania w odpowiedzi na ilość światła padającego na źrenicę, lub może zwężać się lub rozszerzać w nieprawidłowych trybach lub szybkościach.

Po zdarzeniu urazu mózgu można wykryć wystąpienie i/lub ryzyko urazu mózgu, porównując reakcję źrenicy pacjenta z normalną odpowiedzią nieuszkodzonej źrenicy, aby ustalić, czy reakcja źrenicy pacjenta była nienormalna.

Wynalazek rozwiązuje problem diagnozy jednostek chorobowych związanych pośrednio bądź bezpośrednio z patologiami układu cholinergicznego.

Celem niniejszego wynalazku jest dostarczenie skutecznych, ulepszonych, niezawodnych, nieinwazyjnych i bezpiecznych testów diagnostycznych do wykrywania patologii układu cholinergicznego. Dalszym celem wynalazku jest dostarczenie testów diagnostycznych do wykrywania patologii układu cholinergicznego o wybranych stopniach czułości i swoistości stosowanych do szybkiego testowania jak i do profesjonalnych badań laboratoryjnych. Dalsze cele wynalazku obejmują dostarczenie elementów i zestawów do przenoszenia testu do diagnozowania patologii układu cholinergicznego na przykład w formie aplikacji mobilnej.

Cel ten osiągnięto przez opracowanie testu diagnozującego jednostki chorobowe związane pośrednio bądź bezpośrednio z patologiami układu cholinergicznego, opartego na analizie matematycznej, zależnych od układu cholinergicznego, odruchów źrenicznych, w szczególności, na światło, (ang. Pupillary light reflex, PLR).

Test diagnozujący jednostki chorobowe związane pośrednio bądź bezpośrednio z patologiami układu cholinergicznego zwłaszcza dla chorób neurodegeneracyjnych, do których należy choroba Parkinsona (ang. Parkinson's disease), obejmujący porównanie dostarczonych danych w zakresie odruchów źrenicznych na światło ze znanymi prawidłowymi odruchami w tym samym zakresie, według wynalazku charakteryzuje się tym, że wykonywany jest przez co najmniej jedno urządzenie komputerowe, przy czym dostarczone dane zawierają dane w zakresie odruchów źrenicznych na światło które obejmują co najmniej jedną próbkę zawierającą co najmniej jeden dostarczony parametr zmierzony przez znane urządzenie do mierzenia odruchów źrenicznych na światło, oraz dane w zakresie co najmniej jednej cechy pacjenta na którym dokonano pomiaru, przy czym gdy występuje co najmniej jedna pusta wartość w danych pacjenta zostaje ona uzupełniona przy pomocy średniej ważonej i/lub mediany i/lub rozkładu normalnego w zbiorze danych, a następnie wygenerowane bądź pozyskane dane są identyfikowane i przypisywane poszczególnym wartościom, a powstałe dane analizowane są przy pomocy co najmniej jednej funkcji matematycznej poprzez porównanie zmierzonych wartości ze standardowymi danymi uzyskanymi od pacjentów z dostosowanym do danych wejściowych zaburzeniem pośrednim, bądź bezpośrednim układu cholinergicznego i/lub osobników zdrowych w celu określenia oceny potencjalnych zaburzeń w próbce analizowanej i analizowane jest prawdopodobieństwo wystąpienia choroby przy użyciu algorytmów uczenia maszynowego w którego skład wchodzi co najmniej jeden algorytm sieci neuronowej (SSN) i/lub co najmniej jedna funkcja matematyczna niebędąca częścią sieci neuronowej (SSN), a powstały zbiór funkcji, składający się z co najmniej jednej funkcji matematycznej uwzględnia punkt graniczny opisujący prawdopodobieństwo wystąpienia jednostki chorobowej, przy

czym punkt graniczny ustalany jest przy pomocy pola pod krzywą ROC (AUC – Area under the Curve), a skuteczność jest obliczana przy pomocy tabeli krzyżowej testu diagnostycznego (Confusion Matrix) i/lub przy pomocy ewaluacji zbioru testowego (np. Dokładność, f1-score itp.). Korzystnie, określenia wyniku diagnostycznego dokonuje się poprzez oszacowanie co najmniej jednej oceny danej patologii układu cholinergicznego.

W przedmiotowym zgłoszeniu wynalazku, termin “próbka” obejmuje zbiór danych wymagany do rozpoczęcia analizy matematycznej przez algorytm i niezbędny do postawienia diagnozy, termin “cecha pacjenta” rozumie się dowolną informację opisującą stan fizyczny bądź psychiczny pacjenta mogący mieć wpływ na odruchy źreniczne. (Na przykład: kolor tęczy, wiek pacjenta, płeć, fakt posiadania chorób współwystępujących takich jak depresja, i wszystkie tym podobne). Z kolei termin “Parametr zmierzony przez urządzenie do mierzenia odruchów źrenicznych na światło” – obejmuje wszystkie specjalnie nazywane dane możliwe do zebrania przy pomocy hardwareowego bądź softwareowego narzędzia, takie jak: Opóźnienie rozpoczęcia zwężenia (ang. Latency for the onset of Constriction). Podstawowy promień źrenicy (ang. Baseline Pupil Radius), Minimalny promień źrenicy po reakcji źrenicy na światło (ang. Minimum Pupil Radius after the pupil reaction to light), amplituda (ang. Amplitude), czas maksymalnego zwężenia (ang. Time for maximum Miosis, which is defined as the time when the Constriction Velocity is zero), maksymalna prędkość zwężenia (ang. Maximum Constriction Velocity), maksymalne przyspieszenie zwężenia (ang. Maximum Constriction Acceleration), Procentowa amplituda (ang. Percentage Amplitude), czas do maksymalnego zwężenia (ang. Time for maximum construction).

Co więcej uwzględnione w tym zgłoszeniu wszelkie dane techniczne, dokumenty, rysunki, mapy, projekty, fotografie, oprogramowanie, wzory, badania rynkowe, informacje techniczne, technologiczne, operacyjne w których uwzględnione są jakiegokolwiek parametry badane w ramach wynalazku wyrażone są tylko przykładowym skrótem (np. T1) nie mającym żadnego znaczenia w procesie analizy danych, mogącym zaś zostać zastąpionym dowolnym innym znakiem.

Wynalazek przedstawiono przykładowo na rysunku na którym:

- fig. 1 przedstawia drzewo działania mechanizmu diagnostycznego;
- fig. 2 przedstawia porównanie części parametrów uwzględnianych przy badaniu i porównanie ich między osobami zdrowymi i chorymi oraz analizowane odstępstwa od normy dla tych parametrów;
- fig. 3 przedstawia krzywą ROC i analiza modelu funkcji określającą przypisanie do choroby przy różnych punktach granicznych;
- fig. 4 przedstawia schemat głównych elementów zwojów podstawowego i ich wzajemnych połączeń.

Zgodnie z przykładem wykonania wynalazku, do tworzenia testu diagnostycznego użyto danych wyników badań odruchów źrenicznych na światło w wartościach uśrednionych, rozpisanych przy pomocy własności krzywej Gaussa, u osób chorych na chorobę Parkinsona ($n = 122$) i zdrowych kontrolnych ($n = 101$).

Przykład: Analiza statystyczna danych

Test diagnostyczny dla choroby Parkinsona obejmuje etap (a) dostarczenia co najmniej jedną próbkę zawierającą co najmniej jeden parametr zmierzony przez urządzenie do mierzenia odruchów źrenicznych na światło oraz przynajmniej jedną cechę pacjenta na którym dokonano pomiaru, (b) Wykorzystane dane są następnie, bądź w trakcie, poddawane oczyszczaniu poprzez uzupełnienie pustych wartości wartościami średnimi ze zbioru uczącego. W przypadku danych kategoriycznych zostaje uzupełniona o najczęściej występującą próbkę lub co najmniej jedną inną próbkę mogącą mieć istotne znaczenie w procesie diagnostycznym, (c) Wygenerowane bądź pozyskane dane są identyfikowane i przypisywane poszczególnym wartościom. Przy pomocy przystosowanego narzędzia takiego jak na przykład pupilometr (ang. Pupillometer), poprzez stymulację światłem i/lub innym bodźcem zewnętrznym, uzyskiwane są wartości R1 (wartość początkowa średnicy źrenicy) oraz R2 (wartość minimalna źrenicy), amplituda ($R2 - R1$), maksymalne przyspieszenie (Maximum velocity – V_{max} mm/sec), maksymalne przyspieszenie (Maximum acceleration – AC_{max} mm/sec²) oraz inne dające się obliczyć na podstawie nagrania zwężającej się źrenicy w jej odruchu na światło. Dodatkowo od badanego, bądź z jego karty, dostarczana jest informacja na temat płci, wieku, rasy oraz przyjmowanych leków i/lub chorób które mogą zaburzać działanie mechanizmu diagnozującego i/lub inne istotne z punktu widzenia klinicznego, bądź technicznego parametry dotyczące pośrednio i/lub bezpośrednio pacjenta, (d) Powstałe dane analizowane są przy pomocy co najmniej jednej funkcji matematycznej.

Do obliczenia używana jest głęboka sieć neuronowa wielowarstwowa, a współczynnik błędu jest obliczany na podstawie co najmniej jednego z kilku modeli matematycznych takich jak XGBoost, Logistic Regression, czy algorytm głębokich sieci neuronowych posiadającego co najmniej jedną warstwę ukrytą. Wszystkie użyte modele mają przypisaną wagę dokładności modelu obliczanej na podstawie f1-score. F1-score jest obliczana na podstawie pomnożenia przez 2 czułości/recall (stosunek wyników prawdziwie dodatnich do sumy prawdziwie dodatnich i fałszywie ujemnych), przez precyzję/precision/wartość predykcyjną dodatnią (równa proporcji prawdziwie dodatnich wyników wśród wszystkich wyników dodatnich) podzielona przez sumę precyzji i czułości.

$$f1_{score} = 2 \times \frac{\text{czułość} \times \text{precyzja}}{\text{czułość} + \text{precyzja}}$$

Taka wartość określi błąd każdego z modeli który będzie brany do analizy, (e) Powstały zbiór funkcji, składający się z co najmniej jednej funkcji matematycznej, która uwzględnia punkt graniczny opisujący prawdopodobieństwo wystąpienia jednostki chorobowej. Punkt graniczny ustalany jest przy pomocy pola pod krzywą ROC (AUC – Area under the Curve), a skuteczność jest obliczana przy pomocy tabeli krzyżowej testu diagnostycznego (Confusion Matrix) i/lub przy pomocy ewaluacji zbioru testowego (np. dokładność, f1-score itp.).

Obecnie stosowany przez lekarzy system oceny występowania choroby Parkinsona obejmuje:

- 1) System oceny polegający na poszukiwaniu cech charakterystycznych dla tej jednostki chorobowej.
Czułość: 74%
Swoistość: 48%
- 2) Według wynalazku system oceny pacjenta bazujący na algorytmie analizującym dane odruchów źrenicznych. (Przy zbiorze 45 grupy kontrolnej i 178 grupy badawczej)
Czułość 96%
Swoistość: 94%

Na fig. 1 przedstawiono drzewo działania mechanizmu diagnostycznego w szczególności przedstawiono sekwencję postępowań wykonywanych przez algorytm podczas podejmowania decyzji o diagnozie.

Na fig. 2 przedstawiono porównanie części parametrów uwzględnianych przy badaniu i porównanie ich między osobami zdrowymi i chorymi oraz analizowane odstępstwa od normy dla tych parametrów. Na rysunku znajduje się porównanie 9 parametrów pomiędzy sobą. Kolorem jasnoszarym są oznaczone osoby chore, kolorem czarnym zdrowe.

- Płeć (sex)
- Wiek (age)
- R1 (wartość początkowa średnicy źrenicy) (R1)
- T1 Latencja (T1)
- R2 (wartość minimalna źrenicy), (R2)
- Amplituda (R2–R1), (AMP)
- Maksymalne przyspieszenie (Maximum velocity – Vmax (V) mm/sec), (VEL)
- Maksymalne przyspieszenie (Maximum acceleration – ACmax mm/sec2) (ACMAX)
- Czas do maksymalnego zwężenia (T3)

Po przekątnej znajduje się rozkład próbek zdrowych i chorych w poszczególnych parametrach, natomiast w poszczególnych polach znajdują się próbki z parametru z osi x oraz y podzielona na osoby zdrowe i chore. Różnice w rozkładzie wartości próbek zdrowych i chorych sugerują siłę korelacji parametru z użytecznością diagnostyczną. Im większą różnicą tym silniejsze powiązanie i istotniejszy jest dany parametr przy dokonywaniu detekcji patologii układu cholinergicznego.

Na fig. 3 przedstawiono krzywą ROC i analizę modelu funkcji określającą przypisanie do choroby przy różnych punktach granicznych. Krzywa opisuje wartości prawdziwie pozytywne (true positive) dla różnych punktów granicznych prawdopodobieństwa od 0 gdzie wszystkie próbki przypisujemy jako negatywne, do 1 gdzie wszystkie próbki przypisujemy jako pozytywne.

Na fig. 4 przedstawiono schemat głównych elementów zwojów podstawowego i ich wzajemnych połączeń, gdzie ścieżki glutaminergiczne wstępują w projekcjach z Thalamus do Cortex, z Cortex do Striatum, z STN (ang. subthalamic nucleus) do GPi (ang. Internal globus pallidus), z STN do SNr (ang. substantia nigra pars reticulata). Ścieżki dopaminergiczne dają projekcje z SNc (ang. substantia nigra

pars compacta) do Striatum, a ścieżki GABAergiczne to wszystkie pozostałe. Istotny jest fakt, iż znaczna utrata neuronów cholinergiczných przodomózgowia została potwierdzona w mózgu dotkniętym PD (Whitehouse i in., 1983; Candy i in., 1983). Stwierdzenie większej utraty neuronów przodomózgowia u pacjentów z PD niż u pacjentów z AD skłoniło Arendt i wsp. (1983) do zaproponowania, że deficyty Centralnego Układu Cholinergicznego (CSS) mogą być co najmniej tak samo widoczne w PD jak w AD. Z tego tytułu tłumaczy to korelację pomiędzy neurodegeneracją występującą w SNc (Substantia Nigra pars compacta) w chorobie Parkinsona a zaburzeniami występującymi w układzie cholinergicznym. Na podstawie, których stawiana jest diagnoza.

Tabela 1

Leki mogące zaburzyć odruchy źreniczne oraz ich mechanizm zaburzania odruchu, *Kelbsch C, Strasser T, Chen Y, Feigl B, Gamlin PD, Kardon R, Peters T, Roedlein KA, Steinhauer SR, Szabadi E, Zele AJ, Wilhelm H and Wilhelm BJ (2019) Standards in Pupillography. Front. Neurol. 10:129. doi: 10.3389/fneur. 2019.00129*

Drug	Mechanism	Pupil
TOPICAL		
Pilocarpine	cholinergic	miosis ^a
Carbachol	cholinergic	miosis ^a
Aceclidine	cholinergic	miosis ^a
Atropine	anticholinergic	mydriasis ^b
Scopolamine	anticholinergic	mydriasis ^b
Tropicamide	anticholinergic	mydriasis
Phenylephrine	α_1 -adrenoceptor agonist	mydriasis
Methoxamine	α_1 -adrenoceptor agonist	mydriasis
Apraclonidine	α_1 -adrenoceptor agonist	mydriasis ^c
Dapiprazole	α_1 -adrenoceptor antagonist	miosis
Brimonidine	α_2 -adrenoceptor agonist	miosis ^d
Cocaine	noradrenaline uptake inhibitor	mydriasis
SYSTEMIC		
Antihistamines	H1 histamine receptor antagonists	miosis ^e
ANTIHYPERTENSIVES		
Prazosin	α_1 -adrenoceptor antagonist	miosis ^f
Clonidine	α_2 -adrenoceptor agonist	Miosis ^g
ANTIARRHYTHMICS		
Disopyramide	anticholinergic	mydriasis
DRUGS FOR PARKINSON'S DISEASE		
Anticholinergics	Blockade of muscarinic receptors	mydriasis ^h
Dopaminergics	Stimulation of D2 dopamine receptors	mydriasis ⁱ

ANTIDEPRESSANTS		
Tricyclic	Mainly noradrenaline uptake blockade	mydriasis ^j
Reboxetine	noradrenaline uptake blockade	mydriasis
Venlafaxine	noradrenaline/serotonin uptake blockade	mydriasis
SSRIs	serotonin uptake blockade	no effect ^k
ANTIPSYCHOTICS		
Phenothiazines	α_1 -adrenoceptor antagonist, sedation	miosis ^l
Haloperidol	α_1 -adrenoceptor antagonist	miosis
SEDATIVES		
Benzodiazepines	GABA receptor agonist → sedation	no effect ^m
PSYCHOSTIMULANTS		
Amphetamine	Noradrenaline releaser	mydriasis
Modafinil	Dopamine uptake blocker	mydriasis ⁿ
ANALGESICS		
Opiates	stimulation of inhibitory μ receptors	miosis ^o
ANTIEMETICS		
Scopolamine	anticholinergic	mydriasis
ANTI-INCONTINENCE DRUGS		
[...]	anticholinergic	mydriasis ^p

Gdzie (a) leczenie jaskry, (b) leczenie miopii, (c) w zespole Hornera (nadwrażliwe α_1 -adrenoceptory) (d) lek redukuje uwalnianie noradrenaliny (leczenie jaskry) (e) leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji (np. difenhydramina, cyklizina) przenikają do mózgu, gdzie blokują receptory histaminowe H1,

prowadząc do sedacji. (f) lek blokuje receptory $\alpha 1$ -adrenoceptory w mięśniu gładkim naczyniowym, (g) lek stymuluje hamujące recept $\alpha 2$ -adrenoceptory na centralnych neuronach noradrenergicznych, co prowadzi do sedacji i sympatolizy. (h) obejmują orphenadrynę, procykliżynę, triheksyfenydył. (i) agoniści receptorów dopaminergicznych D2 (np. pramipeksol) stymulują hamujące receptory D2 na pobudzających ośrodkowych neuronach dopaminergicznych, prowadząc do sedacji i sympatolizy. Oczekuje się, że spowoduje to miozę, jednak paradoksalnie pramipeksol powoduje mydriozę. Trójkycliczne leki przeciwdepresyjne blokują wychwyt noradrenaliny, potęgując noradrenergiczną neurotransmisję, a to prowadziłoby do mydriozy. Mają one jednak inne działanie: blokada cholinoceptorów muskarynowych prowadziłaby do mydriozy i sedacji, a blokada adrenoceptorów $\alpha 1$ powodowałaby miozę. Ogólny efekt odzwierciedla równowagę między tymi działaniami: mydriazja z powodu blokady wychwytu noradrenaliny i blokada cholinoceptorów jest przeciwdziałać miozie z powodu blokady adrenoceptorów $\alpha 1$ i sedacji. Wyjaśnia to zmienne działanie trójcyklowych leków przeciwdepresyjnych na źrenicę: imipramina i desipramina rozszerzają ją, a amitryptylina ma na nią niewielki wpływ, (k) Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) blokują receptory serotoninowe w złożonej sieci neuronów serotonergicznych związanych z różnymi receptorami pobudzającymi/hamującymi. Ogólnym efektem jest niewielka lub żadna zmiana średnicy źrenic. (l) Leki te (np. chlorpromazyna, trifluoperazyna) mają również działanie antycholinergiczne, które prowadziłoby do mydriozy. Dominuje jednak blokada receptora $\alpha 1$ i sedacja, co prowadzi do mikozy. (m) Paradoksalnie, chociaż diazepam benzodiazepinowy jest silnie uspokajający, to jednak nie ma on wpływu na średnicę źrenic. (n) Modafinil blokuje wychwyt dopaminy przy synapsach wyniszczających na centralnych neuronach noradrenergicznych: prowadzi to do zwiększenia aktywności pobudzającej i współczulnej. (o) Stymulacja hamujących receptorów μ na centralnych neuronach noradrenergicznych prowadzi do sedacji i sympatolizy. (p) Leki te (oksybutynina, festerdina) hamują unieruchomienie pęcherza moczowego poprzez blokowanie cholinoceptorów w mięśniu detrusora.

Zastrzeżenia patentowe

1. Test diagnozujący jednostki chorobowe związane pośrednio bądź bezpośrednio z patologiami układu cholinergicznego zwłaszcza dla chorób neurodegeneracyjnych, do których należy choroba Parkinsona (ang. Parkinson's disease), obejmujący porównanie dostarczonych danych w zakresie odruchów źrenicznych na światło ze znanymi prawidłowymi odruchami w tym samym zakresie, **znamienny tym**, że wykonywany jest przez co najmniej jedno urządzenie komputerowe, przy czym dostarczone dane zawierają dane w zakresie odruchów źrenicznych na światło które obejmują co najmniej jedną próbkę zawierającą co najmniej jeden dostarczony parametr zmierzony przez znane urządzenie do mierzenia odruchów źrenicznych na światło, oraz dane w zakresie co najmniej jednej cechy pacjenta na którym dokonano pomiaru, przy czym gdy występuje co najmniej jedna pusta wartość w danych pacjenta zostaje ona uzupełniona przy pomocy średniej ważonej i/lub mediany i/lub rozkładu normalnego w zbiorze danych, a następnie wygenerowane bądź pozyskane dane są identyfikowane i przypisywane poszczególnym wartościom, a powstałe dane analizowane są przy pomocy co najmniej jednej funkcji matematycznej poprzez porównanie zmierzonych wartości ze standardowymi danymi uzyskanymi od pacjentów z dostosowanym do danych wejściowych zaburzeniem pośrednim, bądź bezpośrednim układu cholinergicznego i/lub osobników zdrowych w celu określenia oceny potencjalnych zaburzeń w próbce analizowanej i analizowane jest prawdopodobieństwo wystąpienia choroby przy użyciu algorytmów uczenia maszynowego w którego skład wchodzi co najmniej jeden algorytm sieci neuronowej (SSN) i/lub co najmniej jedna funkcja matematyczna niebędąca częścią sieci neuronowej (SSN), a powstały zbiór funkcji, składający się z co najmniej jednej funkcji matematycznej uwzględnia punkt graniczny opisujący prawdopodobieństwo wystąpienia jednostki chorobowej, przy czym punkt graniczny ustalany jest przy pomocy pola pod krzywą ROC (AUC – Area under the Curve), a skuteczność jest obliczana przy pomocy tabeli krzyżowej testu diagnostycznego (Confusion Matrix) i/lub przy pomocy ewaluacji zbioru testowego, zwłaszcza dokładności, f1-score.
2. Test według zastrz. 1, **znamienny tym**, że dodatkowo określenia wyniku diagnostycznego dokonuje się poprzez oszacowanie co najmniej jednej oceny danej patologii układu cholinergicznego.

Rysunki

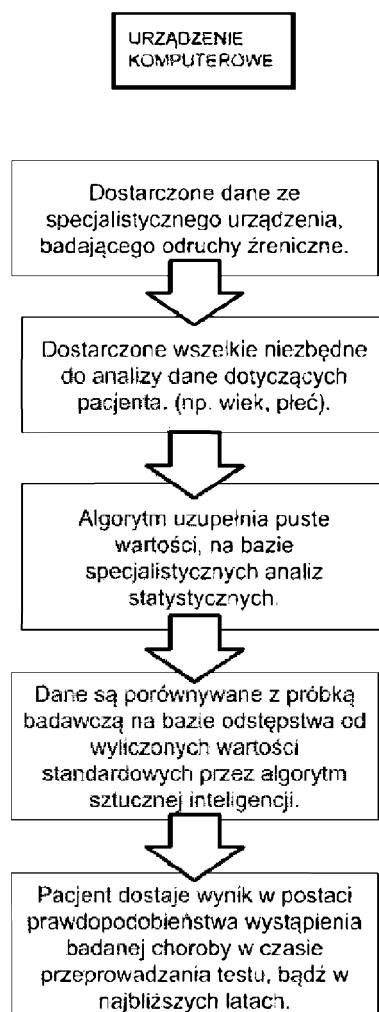


Fig. 1

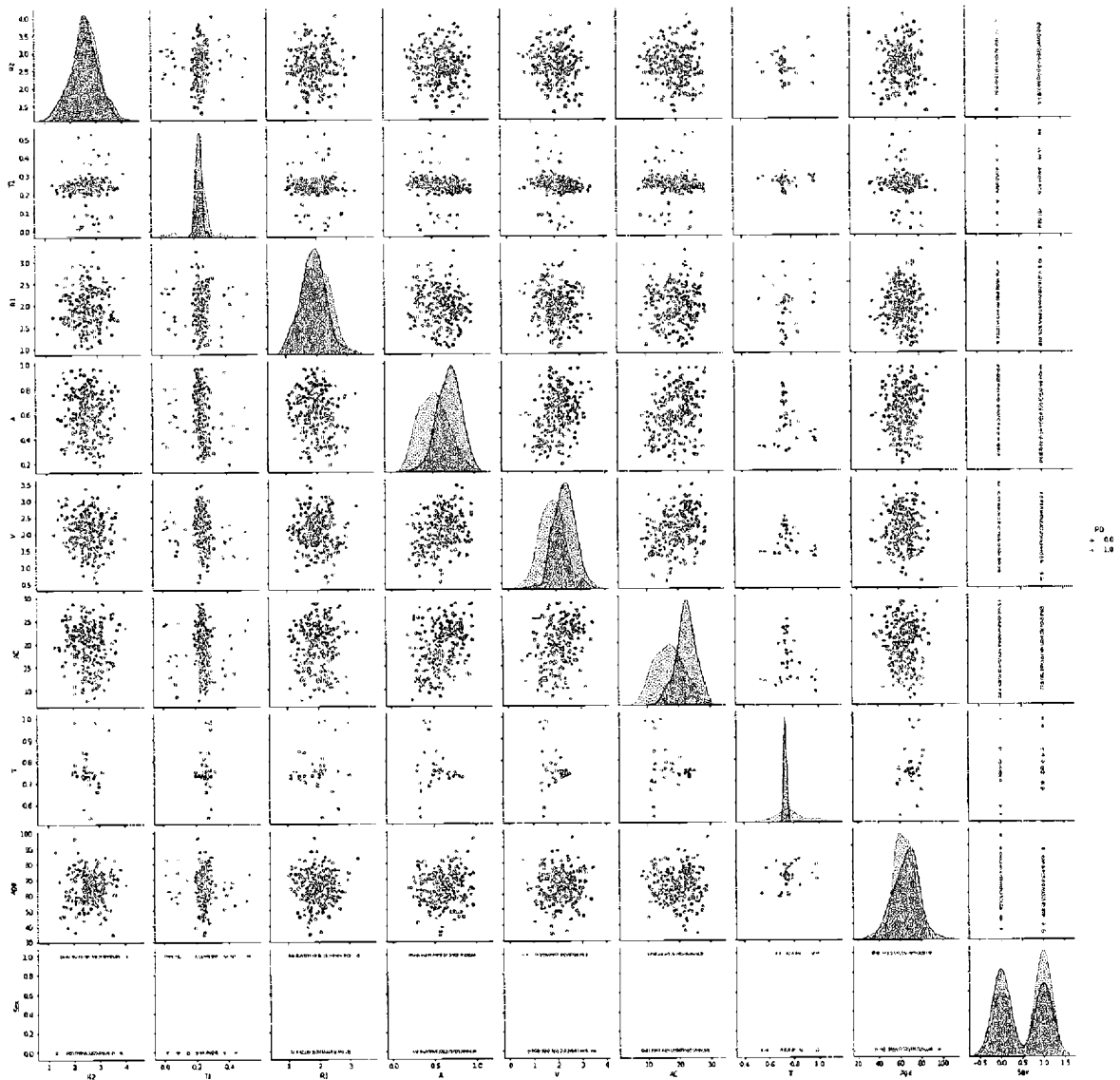
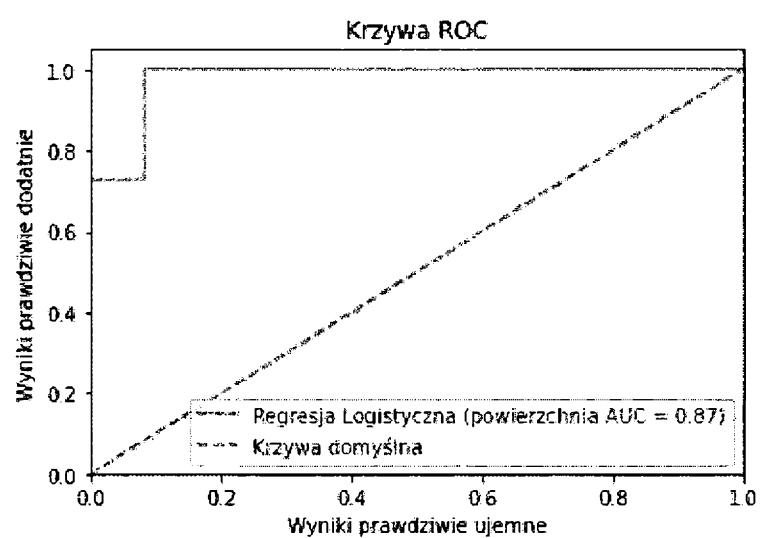
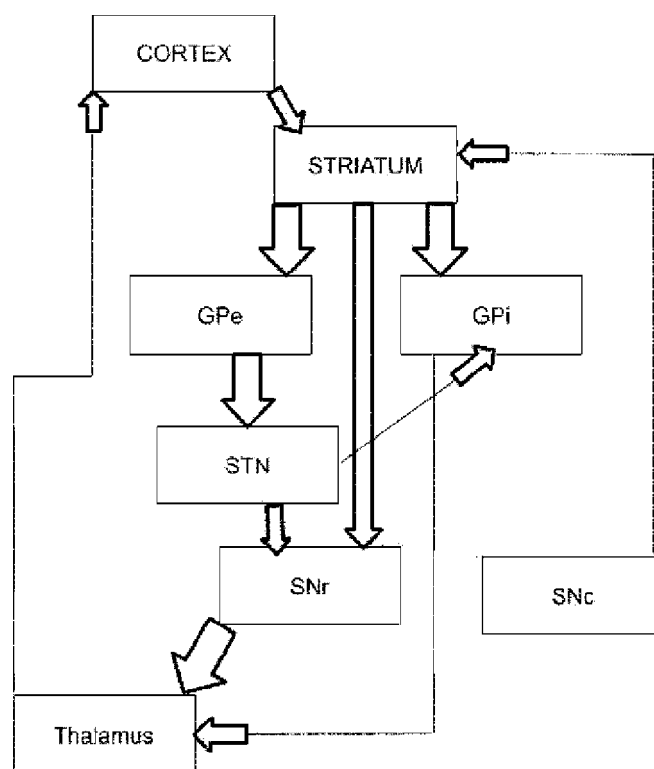


Fig. 2

**Fig. 3****Fig. 4**