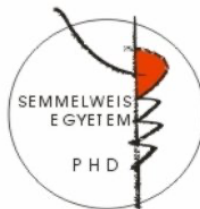


Gerincáttétes betegek prognózist jósoló rendszerének átfogó vizsgálata, új rizikókalkulátor fejlesztése

Doktori tézisek

Dr. Mezei Tamás

Semmelweis Egyetem
Szentágotthai János Idegtudományi Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Banczerowski Péter, az MTA doktora,
egyetemi tanár

Társtémavezető: Pollner Péter Ph.D., tudományos főmunkatárs

Hivatalos bírálók: Dr. Vastagh Ildikó Ph.D., egyetemi adjunktus
Dr. Veres Róbert Ph.D., egyetemi tanár

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Bereczki Dániel, az MTA doktora, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Ertsey Csaba Ph.D., egyetemi docens

Dr. Bagó Attila György Ph.D., klinikai főorvos

Budapest
2022

1 Bevezetés

A daganatos betegségek egyre szélesebb körű megismerése, élettani-kórleletani folyamataik tanulmányozása, az új biológiai terápiák megjelenése, az onkosebészet fejlődése által a tumoros betegek élettartama az elmúlt 3 évtizedben átlagosan 20-30%-kal nőtt. A megnyúlt túlélési idő azonban újabb problémákat von maga után, amely vélhetően a halmozódó tumorsejt mutációk következménye, ezek közé tartozik a növekvő metasztatizáló potenciál is. A máj és a tüdő után a gerincoszlop az emberi szervezet harmadik leggyakrabban áttétek által érintett része, amely a daganatos betegek közel 70%-át (!) érintheti. Klinikai tüneteket a gerincmetasztázisok 10%-a produkál, azonban a metasztatikus epiduralis (gerincevelői, gyöki) kompresszió okozta tünettan szignifikáns csökkenést okozhat a betegek életminőségében, amely alkalmatlanná teszi őket a további onkológiai kezelésre, így csökkentve az életkilátásukat.

A gerincmetasztázisok műtéti kezelése onkológiai szempontból palliatív jellegű. Célunk a gerinc stabilitásának helyreállítása, a gerincevelő és egyéb idegelemek dekompressziója által a neurológiai állapot megőrzése, javítása. A személyre szabott kezelési metódus megválasztása során, mérlegelnünk kell betegek általános és onkológiai állapotát, a lehetséges szövődményeket, továbbá a beavatkozástól várható előnyöket és hátrányokat egyaránt.

Prognosztikai rendszereket széles körben alkalmazunk a klinikai orvostudomány területén. Az onkológiai betegek esetén különösen nagy jelentőséggel bír az élettartamot pontosan becsülő

rendszer, mivel az életkilátások ismeretében személyre szabottan tudjuk tervezni a terápiát. A gerincáttétes betegek állapotának predikciós rendszerei a túlélési időtartamok becslése által objektív tényezőként kívánnak részt venni a döntéshozatal folyamatában.

A rizikókalkulátorok több formája jelent meg az 1990-es évek óta, amelyek azóta is aktívan kutatott területét képezik a gerincsebészeti klinikai tudományoknak. A különböző rendszerek működésében, összeállításában vannak alapvető hasonlóságok (pl: faktorként mindegyik tartalmazza a primer tumor típusát), a különbséget a faktorok kombinációja, az alcsoportok kialakítása és a rendszer létrehozásának statisztikai metodikája képezi.

A klasszikus, „első generációs” rendszerek a klinikai prognosztikai faktorok túlélési értékeinek súlyozásán alapulnak. Az újabb, „második generációs” rendszerek ún. prediktív eszközöket használnak a súlyozásra, amelyek fejlett statisztikai modellezés által kerülnek kialakításra gépi tanulás eredményeként. Az újabb rendszerekről még csak rendkívül friss eredmények állnak rendelkezésre, amelyek külső validálásra szorulnak.

Doktori értekezésemben a klasszikus struktúrájú rendszerek működésével és klinikai alkalmazhatóságával foglalkoztam.

2 Célkitűzés

1. Célunk volt egy Európában eddig nem publikált méretű egy-centrumos, műtéti úton kezelt gerincáttétes betegek adatait tartalmazó adatbázis kialakítása a demográfiai adatok pontosabb megismerése és a statisztikailag releváns kiértékelhetőség biztosításához.
2. Új, könnyen hozzáférhető és használható prognosztikai faktorokat kerestünk.
3. Célunk volt az irodalomban legismertebb és legtöbbet hivatkozott első generációs prognosztikai rendszerek működőképességének, használhatóságának vizsgálata egy nagy esetszámú, magyar gerincáttétes populáción.
4. Korábbi vizsgálatainkban megállapítottuk, hogy az ismert rendszerek reprodukálható módon képesek szeparálni a betegeket túlélési idejüknek megfelelően, azonban a fentiek ellenére jelentős pontatlanság észlelhető a predikációs képességük tekintetében. Célunk volt a pontatlanság okának vizsgálata és korrigálása.
5. Nemzetközi viszonylatban szigorúbb indikációs tényezőkhöz kötött a műtétek elvégzése. Intézetünkben rossz életkilátású betegeket is megoperálunk, amennyiben kisebb műtéti megterhelés mellett potenciálisan jelentős tüneti javulást (fájdalomcsökkenést, motoros-, autonóm zavar

rendeződsét) érhetünk el. Célunk volt annak a kérdésnek a megválaszolása, hogy meddig érdemes beteginket operatív ellátásban részesíteni, illetve milyen arányban várhatunk a beavatkozásoktól terápiás hasznot.

6. Vizsgálati eredményeink, tapasztalataink összegzéseként, megbízható statisztikai módszertanon alapulva egy új, prognózist jósló és a terápiás döntéshozatalt támogató pontrendszer kialakítása volt doktori munkám fő célja, amelyet nem csupán a sebész, hanem a társszakmákban dolgozó orvosoknak is szánunk, akik részt vesznek a gerincáttétes betegek ellátásában (pl: onkológus, neurológus, sugárterapeuta, onkológus, aneszteziológus).

3 Módszerek

Elektronikus úton retrospektív adatbázist készítettünk az Országos Mentális, Ideggyógyászati és Idegsebészeti Intézetben (Semmelweis Egyetem, Idegsebészeti Tanszék) **műtéti úton kezelt** 18 év feletti gerincáttétes páciensek adataiból.

A vizsgálat 2 periódusban zajlott. Az adatbázis kialakítását 2016-ban kezdtük. Intézetünk elektronikus betegnyilvántartó rendszerének (Hospitaly®) indulásától, 2008. január 1-től 2015. december 31-ig terjedő intervallumban 337 páciens, 384 műtétjéről gyűjtöttünk adatokat. A beteganyag kiértékelését, és eredményeink publikálását követően, 2018-ban az adatbázis bővítésébe kezdtünk, végül a 2018. január 1-ig operált 454 páciensről, és 521 műtéti beavatkozásukról rendelkezünk információval. Minimális utánkövetési időnek másfél évet határoztunk meg, így a halálzási adatokat 2019 júniusában igényeltük meg a Nemzeti Rákregisztertől.

Minden páciensről több információt gyűjtöttünk, mind a pre-, intra- és postoperatív időszakra vonatkozóan, ez 40 potenciális prognosztikai faktort jelentett.

Az adatbázisba kerülő összes beteget pontosztuk az eredeti és a revidált Tokuhashi, a Tomita, a modified Bauer, a van der Linden, a Katagiri és az általunk létrehozott rendszereknek megfelelően.

3.1 Statisztikai analízis

A demográfiai adatok kiértékeléséhez egyszerű **leíró statisztikai** módszereket használtunk. **Fischer féle egzakt tesztek** készítettünk amikor diszkrét, vagy diszkrétté tett adataink összefüggését vizsgáltuk (pl: terápiás haszon felmérésénél). **Binomialis tesztek**et végeztünk amikor arra a kérdésre kerestük a választ, hogy egy-egy gyakorisági jellemző eltér-e a várt értéktől. Túlélési vizsgálatához **Kaplan-Meier analízist** végeztünk, az egyes csoportok túlélési görbéi közötti különbséget **log-rank teszttel** értékeltük. A vizsgálatok során 5%-os szignifikancia határt szabtuk.

A pontrendszer kialakításának első lépéseként **Kaplan-Meier analízis** és **log-rank tesztek** segítségével kiszűrtük azokat a faktorokat, amelyek nem voltak képesek túlélési valószínűségük szerint szeparálni a betegeket. Egyes paraméterek nagy szabadsági foka miatt agglomeratív csoportosítására volt szükség (pl: numerikus faktorokat, mint a szérum albumin szintek, két vagy három jelentősen különböző kategóriába soroltuk, a diszkrét faktorokból álló változók esetén összefüggő komponens-elemzést alkalmaztunk a faktorok csoportosítására).

A rendelkezésre álló nagy mennyiségű prognosztikai faktor **hálózati alapú korrelációs vizsgálatát** végeztünk, azért, hogy a rendszerbe illesztendő faktorok száma ne legyen szükségtelenül magas. A prognosztikai faktorokat maximális klikk-keresés módszerével határoztuk meg, az így megmaradó, kevés számú kombinációból a maximálisan jól teljesítőt választottuk ki.

Az összes paraméter, amelyet nem szűrtünk ki, egy **univariáns majd egy multivariáns Cox regressziós modellben** vizsgáltuk. A Cox modell alkalmazhatóság feltételezését 15%-os szignifikancia szinten szabtuk meg. A legmegfelelőbb kombinációk esetén az uni- és multivariáns analízis során észlelt súlyozó paraméterek eltérése minimális volt.

A 6 prognózist jósoló rendszer működőképességének vizsgálatára **vágópont analízist** végeztünk. A klasszikus metodika az ún. ROC analízis, amelynek az Uno és mtsai által publikált **C-statisztika** módoszatát végeztük.

Vizsgálatunk záró lépéseként **D-statisztikát** és **IDI féle grafikus ábrázolást** készítettünk, ezzel mind numerikusan, mind grafikusán tudtuk szemléltetni a rendszerek predikációs képessége közti különbséget, és kiválaszhattuk a szignifikánsan legalkalmasabbat.

Minden statisztikai számítás elvégzéséhez 3.4.4-es R szoftvert használtunk.

4 Eredmények

4.1 A revised Tokuhashi rendszer predikciós hibáinak elemzése

Korábbi vizsgálataink során bizonyítottuk, hogy a gerincáttétes páciensek számára prognózist jósoló és terápiás opciót ajánló rendszerek képesek túlélési idejüknek megfelelően szeparálni a betegeket, azonban ennek ellenére a predikciós képességük nem kielégítő. A legjobb eredményeket a revised Tokuhashi rendszer adta, így alapmodellként tekintve rá, a fenti rendszer hibáinak feltárására és azok korrekciójára koncentráltunk.

A revised Tokuhashi rendszer 3 prognosztikai kategóriát különít el, amelyek szignifikáns mértékben eltérnek egymástól a túlélési valószínűségek tekintetében ($p < 0,001$), ennek ellenére predikciós képessége átlagosan 60,5%-nak adódott. Külön-külön vizsgáltuk az egyes csoportok részletes túlélési értékeit. A legjelentősebb eltérést a jósolt és valós túlélési paraméterek között a rossz életkilátású betegeket tartalmazó, „konzervatív” kategória esetén észleltük. Az irodalmi túlélési ráta (OS=0,15 180 napnál) a populációnk túlélési analízise során nyert OS érték alsó 95%-os CI értéke alatt van (OS=0,38, 95%CI=0,307-0,471), ami beteganyagunk szignifikáns túlélési előnyét jelzi. Jelentős különbség, hogy ennél a kategóriánál konzervatív terápiát (fájdalomcsillapítás, kemo-, radioterápiát) javasol a rendszer, populációnk esetén viszont minden páciens legalább egy minimál invazív dekompresziós műtéten esett át. Betegeink az irodalmi 0,15-ös OS értéket a 475-ik napon

(95%CI=359-796 nap) érik el, 180 helyett. Ez közel 10 hónapos, szignifikáns mértékű túlélési idő növekedést jelent, amit a műtéti kezelések által elért potenciális előnyöknek tulajdonítunk.

Mivel ilyen szintű torzítást észleltünk a kategória esetén a ponthatárok módosítását tűztük ki célul a predikációs képesség javítása érdekében. Sorban vizsgáltuk a konzervatív és palliatív kategóriák pontjaihoz rendelt betegek túlélési görbéit, az új megváltozott felső határértékű konzervatív és megváltozott alsó határértékű palliatív pontozási metódus kialakításához. Eredményeink alapján a revised Tokuhashi rendszer pontozási metódusának változtatását az alábbiak szerint javasoljuk:

- Excízióanal csoport: 12-15 pont (változatlan)
- **Palliatív csoport: 7-11 pont** (korábban 9-11)
- **Konzervatív csoport: 0-6 pont** (korábban 0-8)

4.2 Funkcionális kimenetel vizsgálata a gyenge életkilátású betegcsoport esetén

Kijelenthetjük, hogy a gyenge életkilátású betegeknél is jelentős túlélési idő növekedést érhetünk el operatív beavatkozással. Ennek oka, hogy a megőrzött vagy helyreállított neurológiai funkcióknak köszönhetően a betegek életminősége nem csökken olyan mértékben, hogy az onkológiai ellátásukat kontraindikálja, így folytathatják/megkezdhetik kezelésüket.

A konzervatív kategória mind a 132 betegénél előfordult fájdalom a betegség tüneteiként, melyet 130 esetben enyhített az operáció, ami binomiális teszttel szignifikáns ($p < 1e-5$) mértékű

változást jelez. A jelentős életminőség javulás ellenére (98-99%) a motoros diszfunkció rendeződésének esélye csak 50% körüli.

A fennálló autonóm diszfunkció (incontinentia, retentio) mutatta a legrosszabb eredményeket a javulás esélyét tekintve. Összehasonlítva a fájdalommal ($p=0,001$, $OR=5,01$, $CI95\%=1,86-13,97$), és végtaggyengességgel ($p<1e-5$, $OR=10,64$, $CI95\%=3,81-31,35$), az utóbbi kettő probléma szignifikáns mértékben sikeresebben rendezhető.

4.3 Pontrendszerünk létrehozása

A korábbi vizsgálatink során szerzett ismeretanyagra alapozva, adatbázisunk bővítését követően készítettük el saját, populáció-specifikus prognózist jósoló és terápiás opciókat ajánló rendszerünket.

A vizsgált 40 faktor közül 32-ről igazoltuk Kaplan-Meier vizsgálattal a túlélést befolyásoló képességet. A predikciós képesség súlyozásához Cox analízist végeztük (Schoenfeld plotok alkalmazásával sikerült szűkíteniünk a használható faktorok számát), végül hálózati alapú korrelációs vizsgálattal, a maximális klikk keresés technikájával találtuk meg a számunkra legalkalmasabb 5 faktort, amelyek uni- és multivariáns Cox analízisének eredményei igen kismértékben különböznek, ezzel is jelezve független prediktor képességüket.

A pontozási metodika kialakítása a Cox analízis által nyert, additív tulajdonságú **β -koefficiens értékek** felhasználásával történt, így az adott pontszám valóban a túléléssel korreláló értéket képvisel. Rendszerünk és használatának módja az **1. Táblázatban** látható.

1. Táblázat Prognosztikai rendszerünk és terápiás javaslataink

Prognosztikai faktorkok	A rizikókalkulátor által generált pont(ok)
Primer tumor típus	
1. kategória: hematológiai malignitás, pajzsmirigy carcinoma	0
2. kategória: emlő és prostata daganat	6
3. kategória: angiosarcoma, chondrosarcoma, osteosarcoma, Ewing-sarcoma, húgyhólyag, colorectalis, garat, vese, máj, melanoma, ovarium, uterus, parotis, gyomor, ismeretlen primer tumor	12
4. kategória: méhnyak, nyelőcső, gége, tüdő, hasnyálmirigy, penis, orrmelléküreg eredet	19
Életkor	
1. kategória: 40 év alatt	0
2. kategória: 40 év felett	8
Ambuláns státusz	
1. kategória: járóképes	0
2. kategória: ágyhoz kötött (járásképtelen)	5
Belső szervi áttétek jelenléte	
1. kategória: nincs	0
2. kategória: van	4
Szérum fehérje szint:	
1. kategória: normál tartomány ($>6,5$ g/dl)	0
2. kategória: hypoproteinaemia ($<6,5$ g/dl)	3

2. Táblázat folytatás Prognosztikai rendszerünk és terápiás javaslataink

Rendszerünk prognosztikai csoportjai	A rizikókalkulátor által generált pont(ok)
Kedvező életkilátású csoport	0-17 Műtéti kezelés javasolt. A radiológiai morfológia alapján választandó meg a pontos műtéttechnika, javasoljuk a maximálisan lehetséges radikális eltávolítást („excizionális műtét”).
Közepes életkilátású csoport	18-24 Műtéti ellátás javasolt, azonban „kevésbé invazív beavatkozást” preferálandó ebben a csoportban.
Gyenge életkilátású csoport	25-39 Elsősorban palliatív onko-radioterápia javasolt, amennyiben minimal invazív beavatkozással jelentős funkciójavulást, életminőség növekedést, fájdalomcsillapítást érhetünk el, abban az esetben műtéti ellátás is szóba jön.
Stabilizáció szükségességének megítéléséhez Spinal Instability Neoplastic Score (SINS) nyújthat segítséget.	

Kialakított rizikókalkulátorunk túlélést jósoló képességét az irodalomban ismert és hivatkozott Tokuhashi, revised Tokuhashi, Tomita, modified Bauer, van der Linden és Katagiri pontrendszerekkel hasonlítottuk össze. A módszertanunk az Uno-féle C-statisztika volt, ami a ROC analízis „kis” esetszámokra és cenzorált (a vizsgálati idő végén még életben lévő) adatokra kidolgozott becslése.

Rendszerünk 10 éves periódusra számolt átlag Uno C értéke a legmagasabb **0,706** (95%CI=0,679-0,733), ezt követik a Katagiri **0.658**-as (CI95%=0,628-0,688), revised Tokuhashi **0,645** (95%CI=0,616–0,675), modified Bauer **0.635** (CI95%=0,605-0,664), Tomita **0,624** (95%CI=0,593–0,654), eredeti Tokuhashi **0,615** (95%CI=0,586–0,644) és van der Linden **0,567** (95%CI=0,538–0,596) rendszerek. A rendszerek közötti jóslási képesség számszerű kimutatására, D-statisztikát és a belőle generált IDI féle grafikus ábrázolást végeztünk. Eredményeink alapján saját rizikókalkulátorunk mind a 6 vizsgált rendszernél megbízhatóbb jóslást biztosít: Katagirinél **5%-kal**, revised Tokuhashinál **6%-kal**, modified Bauenál **7%-kal**, Tomitánál **8%-kal**, az eredeti Tokuhashinál **9%-kal** és van der Linden rendszerénél **14%-kal** pontosabb.

5 Következtetések

Az áttétes gerincdaganatos betegek kezelését komplex gerincsebészeti, onkológiai, sugárterápiás szempontból kell mérlegeljük. A betegség jelentőségét az egyre növekvő incidencia és prevalencia adatok, az instabilitás és az idegelemek kompressziója által okozott progresszív neurológiai tünetek adják, amelyek jelentős állapotrosszabbodáshoz vezetnek, így betegeink elesnek a további onkoterápia lehetőségétől. A prognózist jósló pontrendszerek segítségül szolgálhatnak a terápiás döntéshozatal folyamatában.

Doktori disszertációmban a gerincáttétes betegek prognózist jósló rendszereinek átfogó vizsgálatát végeztem, amelynek főbb megállapításai, újdonságai és eredményei a következők:

1. Egy, az irodalomban eddig nem publikált méretű, európai egy-centrumos retrospektív klinikai vizsgálat keretein belül gyűjtöttük össze felnőtt gerincáttétes betegek prognosztikai faktorait és ismertettük a populáció jellemzőit.
2. A túlélést szignifikánsan befolyásoló faktorok között új tényezőket azonosítottunk (pl: szérum fehérje szint, szérum nátrium szint, hemoglobin érték, Charlson komorbiditási index), illetve a meglévő faktorok alcsoportjainak újraklaszterezésével becslési képességük fokozását értük el.
3. Több klinikai tényezőről is megállapítottuk, hogy alkalmatlanok a gerincdaganatos betegek életkilátásának

becslésére. Ezek közül szeretném kiemelni az extraspinalis csontáttétek jelenlétét és számát, illetve az érintett gerincszakaszt és az intraspinalis áttétek számát.

4. Vizsgáltuk az irodalomban legtöbbet hivatkozott prognosztikai rendszerek predikációs képességét egy magyar gerincáttétes populáción. Megállapítottuk, hogy a rendszerek képesek túlélési idejüknek megfelelően szeparálni a betegeket, azonban jelentős predikációs torzítást észleltünk, amely limitálja használhatóságukat.
5. Minta rendszerként részletesen vizsgáltuk a revised Tokuhashi rendszert. A predikációs pontatlanságának fő okát a kategóriák pontozási metodikájában és a kezelési javaslatokban gyanítjuk, ugyanis a rendszer túl szigorú a „gyenge életkilátású” betegcsoporttal, azoknak csak szupportív terápiát javasolt. Eredményeink alapján még a rossz kórjóslatú betegeket is érdemes műtéti ellátásban részesíteni, ugyanis jelentős élethosszbeni növekedést érhetünk el, az életminőség javulása mellett (az operáció szignifikáns mértékben képes csökkenteni a betegek fájdalmát).
6. Javaslatot tettünk a revised Tokuhashi rendszer prognosztikai kategóriáinak ponthatár módosítására a jobb predikációs képesség elérése érdekében.

7. Az irodalomkutatás és saját eredményeink alapján megállapítható, hogy populációspecifikus rendszerek kialakítása szükséges a környezeti faktorok, genetikai és epigenetikai sajátosságok, szociális különbségek kiküszöbölése céljából.

- 8. Létrehoztuk és validáltuk saját prognózist jósló és terápiás opciót ajánló rendszerünket, amely számára webes felületet is biztosítottunk.**
<https://emk.semmelweis.hu/gerincmet>

9. Bemutattuk egy klinikai predikciós rendszer kialakításának korszerű statisztikai módszertanát, amely kiváló alapot nyújthat egyéb nagy centrumok saját rizikókalkulátorának kialakításához.

6 Saját publikációk jegyzéke

6.1 A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

1. Czigléczi G, **Mezei T**, Pollner P, Horváth A, Banczerowski P
Prognostic factors of surgical complications and overall survival of patients with metastatic spinal tumor
World Neurosurgery, 113:e20-e28. (2018)
doi: 10.1016/j.wneu.2018.01.092
IF: 1,723
2. Pollner P*, Horváth A*, **Mezei T**, Banczerowski P, Czigléczi G
Analysis of four scoring systems for the prognosis of patients with metastasis of the vertebral column
World Neurosurgery, 112:e675-e682. (2018)
doi: 10.1016/j.wneu.2018.01.124
IF: 1,723
3. **Mezei T**, Horváth A, Pollner P, Czigléczi G, Banczerowski P
Research on the predicting power of the revised Tokuhashi system: how much time can surgery give to patients with short life expectancy?
International Journal of Clinical Oncology, 25 (4):755-764.
(2020)
doi: 10.1007/s10147-019-01612-w
IF: 3,402

4. **Mezei T**, Baskay J, Pollner P, Horváth A, Nagy Z, Czegléczki G, Banczerowski P; [New, innovative prognosis calculator for patients with metastatic spinal tumors].
Ideggyógyászati Szemle, 75 (3-04):117-127. (2022)
doi: 10.18071/isz.75.0117
IF: 0,427

6.2 A disszertációtól független közlemények

1. **Mezei T**, Hajdu M, Czegléczki G, Lotz G, Kocsis J, Kulka J, Horváth A; Sterile, abscess-like cerebral lesion during trastuzumab therapy after HER2 status switch in a triple negative breast cancer patient: a case report and literature review
BMC Cancer, 20 (1):615 (2020)
doi: 10.1186/s12885-020-07114-7
IF: 4,430
2. **Mezei T**, Mészáros D, Pollner P, Bagó A, Fedorcsák I, Banczerowski P, Sipos L; [Supplementary valproate therapy for glioma patients. An alternative opportunity to enhance the efficiency of radio-chemotherapy]
Orvosi Hetilap, 2021; 162(24): 960–967. (2021)
doi: 10.1556/650.2021.32110
IF: 0,540

7 Támogatás

Ezt a kutatást a Semmelweis Egyetem Doktori Iskolája támogatta. A tanulmány a „Kiegészítő Kutatási Kiválósági Ösztöndíj” és az ahhoz kapcsolódó „Rendszeres PhD Fokozatszerzési Kiválósági Ösztöndíj” EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009 számú támogatás keretén belül készült el.

A kutatást részben az Innovációs és Technológiai Minisztérium Tématerületi Kiválósági Programja (2020-4.1.1.-TKP2020) támogatta, a Semmelweis Egyetem Digitális Biomarker tématerületi programja keretében.