

České vysoké učení technické v Praze
Fakulta biomedicínského inženýrství

—

Disertační práce

—

—

Březen 2023

Ing. Václav Čejka

České vysoké učení technické v Praze
Fakulta biomedicínského inženýrství
Katedra biomedicínské informatiky

***MĚŘENÍ A ANALÝZA MOTORICKÝCH
EVOKOVANÝCH POTENCIÁLŮ U
DYSTONICKÝCH SYNDROMŮ***

Disertační práce

Ing. Václav Čejka


Kladno březen 2023

Doktorský studijní program: Biomedicínská a klinická technika
Studijní obor: Biomedicínská a klinická technika

Školitel: doc. Mgr. Radim Krupička, Ph.D.

Školitel specialista: prof. MUDr. Robert Jech, Ph.D.

PODĚKOVÁNÍ

Mé poděkování patří zejména školiteli doc. Mgr. Radimu Krupičkovi, Ph.D. za odbornou a lidskou podporu. Tato práce by nevznikla bez významného přispění spoluautorky As. MUDr. Anny Fečíkové, Ph.D., která mě vždy dokázala motivovat. Za cenné rady děkuji Ing. Ondřeji Klempířovi, Ph.D. Dále bych chtěl poděkovat prof. MUDr. Robertu Jechovi, Ph.D. za podnětné prostředí Centra pro intervenční terapii motorických poruch 1.LF UK a VFN v Praze, kde práce mohla vzniknout. Můj dík patří i rodině a  za nekonečnou podporu.

ABSTRAKT

Měření a analýza motorických evokovaných potenciálů u dystonických syndromů

Hluboká mozková stimulace (DBS) vnitřního pallida se u farmakorezistentních dystonických syndromů stala rutinní léčebnou metodou. Cílem disertační práce je přispět k identifikaci elektrofyziologických biomarkerů, které pomohou odlišit dystonické pacienty profitující z terapie DBS od pacientů, kterým tato metoda nepřináší žádné zlepšení. Práce se věnuje návrhu a realizaci HW a SW prostředků pro elektrofyziologické vyšetření pomocí transkraniální magnetické stimulace (TMS) a zpracování naměřených dat. Celkem bylo v navrženém protokolu vyšetřeno 22 pacientů (věk 51 ± 17 let) ve stavu zapnuté a vypnuté DBS a 22 párovaných kontrolních subjektů. V rámci sezení byla hodnocena tíže onemocnění pomocí klinických škál (BFMDS, TWSTR, UMDS) a měřena krátkolatenční intrakortikální inhibice (SICI). Data byla zpracována jak manuálně pomocí SW vytvořeného v jazyce Signal (Cambridge Electronics Design), tak i pomocí automatických algoritmů v MATLABu. Na základě statistického zpracování byly prokázány signifikantní rozdíly v hodnotách biomarkerů (latence evokovaných potenciálů, inhibiční poměr) mezi skupinou pacientů odpovídajících a neodpovídajících na DBS terapii. V závěru práce obsahuje návrh klasifikace pacientů pomocí metod strojového učení (rozhodovací strom, k-NN klasifikátor, Bayesovský klasifikátor) jako možný nástroj pro predikci efektu DBS terapie v klinické praxi.

Klíčová slova

Hluboká mozková stimulace, dystonie, transkraniální magnetická stimulace, motorický evokovaný potenciál, intrakortikální inhibice (SICI), akvizice signálu, zpracování signálu, DBS biomarker, programovací jazyk Signal (CED), MATLAB, strojové učení

ABSTRACT

Motor evoked potentials acquisition and analysis in dystonic syndromes

Deep brain stimulation (DBS) of the internal pallidum has become a routine treatment method for pharmacoresistant dystonic syndromes. The aim of the dissertation is to contribute to the identification of electrophysiological biomarkers that will help distinguish dystonic patients benefiting from DBS therapy from patients for whom this method does not bring any improvement. The work is devoted to the design and implementation of hardware and software for electrophysiological examination using transcranial magnetic stimulation (TMS) and processing of measured data. In total, 22 patients (age 51 ± 17 years) in the on and off DBS condition and 22 matched control subjects were examined in the proposed protocol. Within the session, disease severity was assessed using clinical scales (BFMDS, TWSTR, UMDS) and short-latency intracortical inhibition (SICI) was measured. The data were processed manually using custom-written scripts in the Signal language (Cambridge Electronics Design) as well as using automatic algorithms in MATLAB. Based on statistical processing, significant differences in biomarker values (latency of evoked potentials, inhibition ratio) were demonstrated between the group of patients responding and not responding to DBS therapy. At the end of the work, a proposal for classifying patients using machine learning methods (decision tree, k-NN classifier, Bayesian classifier) as a possible tool for predicting the effect of DBS therapy in clinical practice.

Keywords

Deep brain stimulation, dystonia, transcranial magnetic stimulation, motor evoked potential, short interval intracortical inhibition (SICI), signal acquisition, signal processing, DBS biomarker, Signal programming language (CED), MATLAB, machine learning

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem disertační práci s názvem *Měření a analýza motorických evokovaných potenciálů u dystonických syndromů* vypracoval samostatně a použil k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k této práci.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu § 60 zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů.

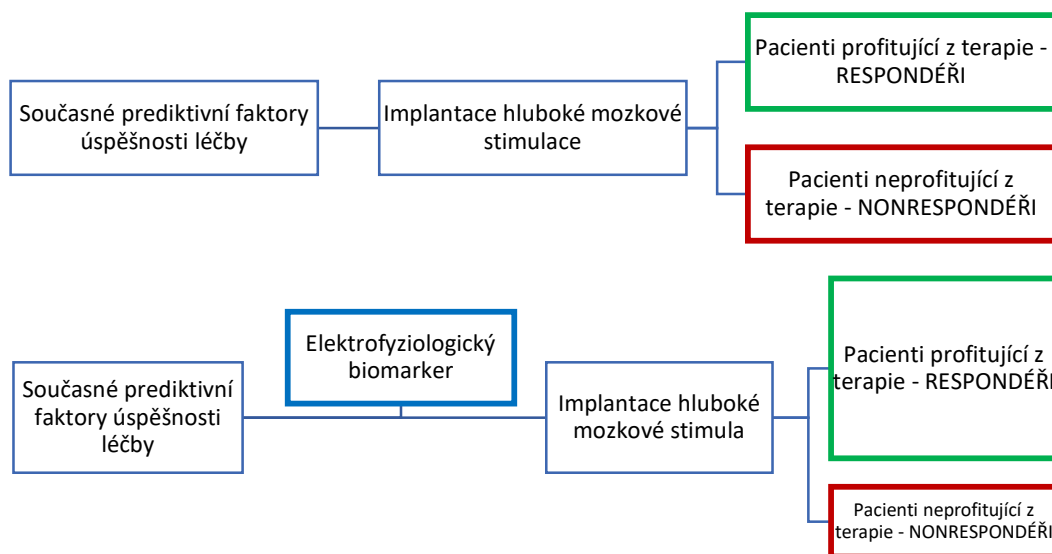
Obsah

1	Úvod	9
2	Stav a analýza řešené problematiky.....	11
2.1	Dystonie	11
2.1.1	Patofyziologie nemoci	12
2.2	Hluboká mozková stimulace	13
2.2.1	Současné prediktivní faktory úspěšnosti terapie DBS.....	14
2.3	Transkraniální magnetická stimulace a motorický evokovaný potenciál	15
2.3.1	Princip metody	15
2.3.2	Stimulační cívky.....	17
2.3.3	Typy stimulace.....	17
2.4	TMS nálezy u dystonických syndromů	21
2.5	Měření a zpracování motorických evokovaných potenciálů v literatuře.....	23
2.5.1	Publikace s popisem nástrojových balíčků pro analýzu MEP	24
2.5.2	Publikace s popsanou metodikou určení latence MEP	27
2.6	Současný postup měření MEP na pracovišti autora	27
2.7	Parametry motorických evokovaných potenciálů.....	28
2.8	Rozhodovací strom, Bayesovský a k-NN klasifikátor v elektrofyziologii	30
2.9	Vyhodnocení analýzy současného stavu.....	32
3	Cíle práce a hypotézy	33
4	Návrh a realizace systému pro TMS vyšetření	35
4.1	Požadavky na systém	35
4.2	Technické řešení.....	36
4.3	Programové vybavení.....	38
4.4	Kódování názvů parametrů	42
4.5	Popis protokolu	43
5	Metodika zpracování dat	45
5.1	Předzpracování signálu	45
5.2	Poloautomatická analýza	45
5.3	Automatická detekce MEP pomocí vlnkové transformace	49
5.4	Automatická detekce MEP pomocí prahového detektoru.....	51
5.5	Automatické určení plochy potenciálu	53
5.6	Automatické určení počtu fází/turns potenciálu	54
5.7	Využití klasifikátorů pro predikci benefitu z DBS	55

5.8	Elektrofyzilogické biomarkery.....	57
6	Experimenty a výsledky.....	58
6.1	Statistická analýza	58
6.2	Soubor vyšetřených pacientů.....	59
6.3	Metodika měření.....	60
6.4	Výsledky	62
6.4.1	Srovnání automatických metod s manuální analýzou	62
6.4.2	Motorický a klidový práh.....	66
6.4.3	Krátkolatentní intrakortikální inhibice (manuální analýza).....	66
6.4.4	Latence potenciálu (manuální analýza).....	68
6.4.5	Výsledky automatické analýzy	70
6.4.6	Parametry MEP – shrnutí výsledků	79
6.4.7	Výsledky klasifikace pomocí vybraných algoritmů.....	80
6.5	Prezentace výsledků.....	84
7	Diskuse	86
7.1	Přínos řešení v oblasti v biomedicínské a klinické techniky.....	92
8	Závěr.....	93
9	Další vědecká činnost	95
10	Literatura.....	96
11	Publikace	104
12	Podpora	107
13	Seznam zkratk	108

1 Úvod

Poruchy řízení hybnosti jsou velmi častou komplikací u neurologických pacientů. Někdy mohou být důsledkem předcházejícího postižení (např. iktu, traumatu, degenerativního procesu), jindy mohou být projevem onemocnění primárního. Dystonie může být zařazena do obou těchto kategorií. Jedná se o syndrom, který se projevuje mimovolními svalovými kontrakcemi působícími kroutivé pohyby nebo abnormální postury [1]. Rutinní léčebnou metodou se u farmakologicky nedostatečně kompenzovatelných pacientů stala hluboká mozková stimulace vnitřního pallida (GPI DBS – Deep Brain Stimulation of globus pallidus interna). Léčba pomocí DBS GPI je velice nákladná, přitom existuje jen několik málo prediktivních faktorů její úspěšnosti (Obrázek 1, horní část). Tyto dosavadní faktory vycházejí hlavně z anamnestických dat a klinických projevů nemoci, přičemž zde v současné době není zahrnut žádný z elektrofyziologických biomarkerů (Obrázek 1, dolní část). Klinický efekt DBS GPI je u dystonie značně variabilní, někteří pacienti neodpovídají na DBS léčbu dostatečným nebo vůbec žádným způsobem [2].



Obrázek 1 - schéma rozhodovacího procesu při implantaci DBS, horní část: současný stav, dolní část: předpokládaný pokrok = snížení počtu nonrespondérů

Zpracování a analýza biologických potenciálů se během posledních dekád neustále rozvíjí. Vedle často rigidních aplikací, které jsou šité na míru potřebám konkrétních rutinních procedur se lze v oblasti zpracování biologických signálů setkat i s prostředky (HW nebo SW) bez předdefinovaných templátů, které je nutné před jejich přímým využitím vhodně konfigurovat, nastavit a připravit zvláštní programové vybavení. Takto je tomu často v případě klinických a experimentálních studií pro které z podstaty jejich novosti a ojedinělosti nelze pořídit přímo dedikované vybavení, případně je pro jejich účely použití stávajícího vybavení suboptimální. V takových případech přichází v medicíně ke slovu interdisciplinární obor „biomedicínské inženýrství“, které se mimo mnoha jiných směrů věnuje oblasti zpracování biologických signálů.

Cílem dizertační práce je připravit technické a programové prostředí a dále s využitím metod klinické elektrofyziologie – zejména pomocí transkraniální magnetické stimulace (TMS), přispět k identifikaci biomarkerů, které jsou ovlivnitelné prostřednictvím neuromodulační terapie za účelem rozlišení skupiny dystonických pacientů odpovídajících a neodpovídajících na terapii pomocí DBS.

Pro splnění cíle je potřeba navrhnout vhodné technické řešení systému pro snímání biologických potenciálů a doplnit ho potřebným programovým vybavením. Dále připravit protokol elektrofyziologického vyšetření a v něm pak vyšetřit skupinu dystonických pacientů léčených pomocí DBS na Neurologické klinice Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Rovněž je třeba provést analýzu naměřených dat zaměřením na vyhodnocení parametrů motorických evokovaných potenciálů získaných pomocí manuálního hodnocení. Dále je cílem navrhnout algoritmus/algoritmy pro automatizaci procesu zpracování dat a jejich následné vyhodnocení.

Práce je členěna do 13 kapitol. Po *Úvodu* obsahuje kapitolu *Stav a analýza řešené problematiky* (str. 11), kde je popsáno studované onemocnění a léčba jeho závažných forem pomocí hluboké mozkové stimulace (str. 13). V další kapitole je popsán princip transkraniální magnetické stimulace, jako neinvazivního bezpečného nástroje vhodného pro studium patofyziologie dystonie (str. 15). Dále jsou zde popsána vybraná řešení systémů pro měření motorických evokovaných potenciálů a jejich zpracování (str. 23). Předmětem třetí kapitoly je formulování cílů práce a hypotéz (str. 33). Čtvrtou kapitolou s názvem *Návrh a realizace systému pro TMS vyšetření* začíná praktická část disertační práce (str. 35). Jsou zde formulovány požadavky na systém jak z hlediska technického, tak i z hlediska programového (str. 38). Další kapitola je věnována metodice zpracování naměřených dat (str. 45). Data se nejprve zpracovávají pomocí vytvořených skriptů manuálně a následně pomocí automatických algoritmů v MATLABu. Šestá kapitola s názvem *Experimenty a výsledky* (str. 58) obsahuje vedle výsledků práce popis použitého protokolu elektrofyziologického vyšetření a údaje skupiny vyšetřených pacientů (str. 59). V sedmé kapitole je diskuse (str. 86) následovaná závěrem (str. 93). Práce je dále doplněna o seznam literatury (str. 96), publikací (str. 104) a použitých zkratk (str. 108).

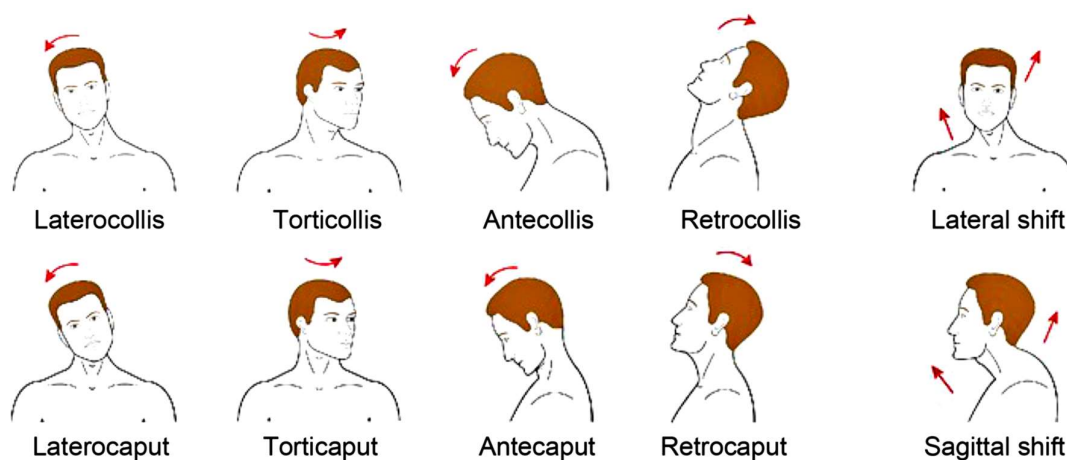
2 Stav a analýza řešené problematiky

Tato kapitola přináší definici a stručný pohled na patofyziologii studovaného onemocnění a je zde uvedeno jeho členění do kategorií podle různých hledisek. Následně je stručně popsána terapie dystonie pomocí hluboké mozkové stimulace. Je zde vysvětlen princip transkraniální magnetické stimulace jako elektrofyziologické metody používané ke studiu patofyziologie nemoci a současné prediktivní faktory hrající roli při zvažování léčby pomocí DBS. Dále jsou zde diskutovány technické prostředky používané pro akvizici a algoritmy pro zpracování motorických evokovaných potenciálů.

2.1 Dystonie

Dystonie je extrapyramidový syndrom, který se manifestuje trvalými nebo intermitentními mimovolnými kontrakcemi jednoho nebo skupiny svalů, které vedou k abnormálnímu, často kroutivému pohybu, záškubu nebo postuře [3]. Tyto syndromy jsou velmi heterogenní z hlediska příčin. Dystonie se nejčastěji projevuje fokálním postižením svalstva šíje a obličeje, jindy postihne několik svalových segmentů současně nebo se generalizuje, čímž zasáhne většinu svalstva v těle [3]. Farmakorezistentní formy nemoci pacienty často invalidizují do té míry, že musí být uvažováno o invazivním terapeutickém řešení – **hluboké mozkové stimulaci**.

Dystonie lze dělit na základě 4 hlavních hledisek: **věku nástupu onemocnění, tělesné distribuce, časového vzorce vývoje onemocnění a variabilitu výskytu v průběhu dne** [1]. Z hlediska etiologie lze toto onemocnění dělit na hereditární (mutace prokázána testem), získané a idiopatické formy. **O idiopatické dystonii** hovoříme v případě, kdy vzniká bez zjevné příčiny a zároveň se jedná o jediný klinický příznak současného onemocnění. Naproti tomu **získané dystonie** (dříve označované jako sekundární) vznikají poškozením bazálních ganglií v souvislosti s traumatem, ischemií, zánětem, toxinem, metabolickou poruchou nebo degenerativním procesem [2, 3].



Obrázek 2 - typy cervikální dystonie, převzato z [4]

Dystonie lze dále dělit podle její lokalizace na těle na fokální, multifokální, segmentové, generalizované a hemidystonie. **Generalizované dystonie** postihují trup pacienta a končetiny na dvou rozdílných stranách těla. Tyto dystonie zpravidla začínají v dětském věku a mají

progresivní průběh. V klinickém obrazu pozorujeme zpočátku fokální dystonie, které se zvláště při chůzi generalizují [5]. **Fokální dystonie** postihují jenom jednu část těla, patří sem u žen vyššího věku častá **torticollis dystonica** (cervikální dystonie, Obrázek 2), která je charakteristická různým stupněm stáčení hlavy. Vhodnou léčebnou metodou zejména u fokálních dystonií tohoto typu je aplikace **botulotoxinu** do postižených svalů, která vede k jejich uvolnění [6]. Mezi další fokální dystonie patří tzv. **grafospasmus** neboli **písařská křeč** (FHD – Focal Hand Dystonia). Jedná se o problém, který se manifestuje při psaní. Pacient při něm dostane křeč do ruky, která mu znemožňuje v něm pokračovat. Dalším podobným typem tohoto onemocnění je tzv. **blefarospasmus**. Toto postižení je charakteristické opakovanými spazmy musculus orbicularis oculi a tím je postiženému jedinci znesnadněno (až znemožněno) mrkání [5].

2.1.1 Patofyziologie nemoci

Dystonie je charakteristická velkým množstvím odlišných projevů, jejichž příčinou je zřejmě rozsáhlá etiologická heterogenita onemocnění [7]. **Patofyziologie** nemoci není doposud dostatečně objasněna, nicméně recentní teorie se opírají o tři základní pilíře [8]:

1. **Snížená funkce inhibičních mechanismů** na spinální, kmenové a kortikální úrovni
2. **Senzorická dysfunkce** na různých úrovních CNS
3. **Alterace synaptické plasticity**

Nedostatečná funkce **inhibičních mechanismů** je původcem charakteristických klinických známek dystonie - **excesivních pohybů**. Tyto pohyby lze dobře popsat sledováním svalové aktivity pomocí elektromyografie (EMG) [9]. U pacientů byly zjištěny dlouhotrvající výboje svalové aktivity, kokontrakce (současná kontrakce) agonistů a antagonistů a tzv. „overflow fenomén“, který se vyznačuje společnou aktivitou sousedních svalů primárně nezapojených v dané motorické úloze [10].

Snížená funkce inhibičních okruhů byla u dystonie popsána na úrovni míchy, mozkového kmene i kortexu. Pro studium poslední jmenované etáže CNS je hojně používaným nástrojem **transkraniální magnetická stimulace** (TMS). Zejména metoda párové stimulace dovoluje studovat funkci inhibičních okruhů mozkové kůry [11].

Dalším důležitým nálezem v patofyziologii dystonie je porucha **percepčních funkcí a senzomotorické integrace** [12, 13]. Ačkoliv je dystonie označována za čistě motorické onemocnění, je často její vznik předcházen senzitivními příznaky. Týdny až měsíce před jejím propuknutím jsou pacienti popisovány bolesti a různé pocity diskomfortu. Pacienti trpící fokální dystonií mají dále potíže v diskriminaci příchozích senzitivních podnětů, a to jak v prostorové, tak i časové oblasti. Důležité je, že tato abnormalita se vyskytuje i na nepostižených částech těla [8]. Toto může být přičítáno změněné somatotopické reprezentaci v senzorické kůře, což bylo odhaleno neurofyziologickými a neurozobrazovacími studiemi [14].

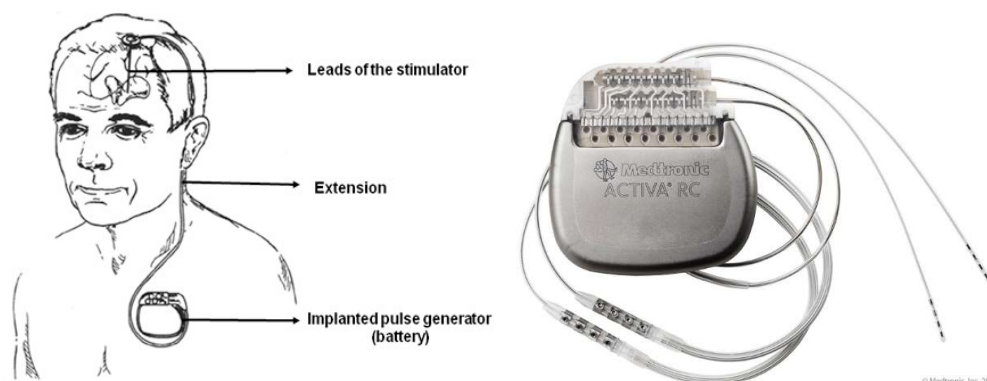
Třetím pilířem v patofyziologii dystonie je porušená **plasticita**. Vazba projevů onemocnění na specifickou motorickou úlohu předpokládá poruchu okruhů zapojených do kódování motorické paměti, které pak produkují abnormální motorické engramy. Tímto lze vysvětlit přítomnost pro dystonii typických vzorů, jimiž se řídí patologické pohybové vzorce [8, 15].

Původně se u dystonií předpokládá deficit pouze na jedné úrovni motorické dráhy. Dle novějších studií ale při rozvoji onemocnění dochází k šíření patologie i do dalších vzdálených

okruhů [8]. Tradiční patofyziologický model onemocnění postuloval bazální ganglia za jedinou klíčovou strukturu. Aktualizované modely již berou v úvahu i roli jiných mozkových regionů – thalamu, mozečku, sensorimotorické kůry a mozkového kmene. Dystonie může vzniknout z patologické dysfunkce jednoho nebo více okruhů, nebo z patologické komunikace mezi těmito okruhy. Nově je tato nemoc považována za onemocnění sítě (tzv. „*network disorder*“) [16, 17].

2.2 Hluboká mozková stimulace

Metoda hluboké mozkové stimulace (DBS) je známá svými úspěchy především díky léčbě pacientů trpících těžšími formami Parkinsonovy nemoci [18, 19]. Implantace stimulačních elektrod je však indikována i v případě **dystonií** (první použití v roce 1999, [20]), esenciálního třesu, těžkých depresivních poruch, obsedantně-kompulzivní poruchy, epilepsie, Tourettova syndromu, Alzheimerovy nemoci a dalších [21].



Obrázek 3 - hluboká mozková stimulace(vlevo) – zobrazení pozice stimulátoru pod klíčkem (pulse generator) a stimulačních elektrod umístěných v mozku pacienta připojených pomocí kabelu (extension), generátor pulzů Medtronic (vpravo)

Po vyčerpání všech dostupných možností léčby jsou nejtěžší formy farmakorezistentních dystonických syndromů léčeny pomocí DBS GPI [22]. Jedná se o invazivní léčebnou metodu založenou na implantaci tenkých elektrod do přesně vymezených míst v mozku (bazální ganglia). Elektrody jsou pak napojeny na **neurostimulátor** (Obrázek 3, vpravo), který je umístěn v podkoží na hrudníku. Stimulátor pak do elektrod vysílá rychlé **elektrické pulzy** (parametry stimulace: **frekvence**, **šířka pulzu**, **intenzita stimulace**, typ stimulace – napěťová/proudová [23]), čímž se změní chování stimulovaných mozkových struktur a následně dochází ke zlepšení klinických symptomů [24].

Obecný princip funkce DBS není doposud zcela objasněn [25]. Předpokládá se, že mechanismus účinku u dystonických pacientů (cílem stimulace je motorická část jádra globus pallidus internus - GPI) spočívá v pomalé **normalizaci snížené GABA-ergní inhibice** a **úpravě dlouhotratné potenciální plasticity**. Ke klinickému zlepšení totiž dochází atypicky pomalu s časovým zpožděním týdny až měsíce od zahájení stimulace. Opoždění klinického efektu DBS GPI lze vysvětlit jako důsledek pomalé normalizace již vytvořených engramů abnormálních dystonických pohybů [26].

2.2.1 Současné prediktivní faktory úspěšnosti terapie DBS

Klinický efekt terapie DBS je u dystonických syndromů **velmi variabilní**. U pacientů s generalizovanou formou nemoci se udává procentuální zlepšení dystonického skóre BFMDS (Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale) o 46,0 – 91,6 % proti předoperačnímu [27] a u pacientů s cervikální dystonií zlepšení TWSTRS (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale) skóre o 40 – 70 % oproti předoperačnímu [2].

V případě dystonických syndromů existuje řada příznaků, které můžeme z hlediska předpokládaného přínosu implantace neurostimulátoru označit za příznivé nebo za nepříznivé. Na základě dosavadních empirických zkušeností byla formulována jistá doporučení, podle kterých by měl být zohledněn především **rozsah, charakter a míra postižení, věk nástupu onemocnění, trvání nemoci a výsledky provedených genetických vyšetření** [28].

Mezi prognosticky příznivé faktory řadíme zejména hereditární typ dystonie, geneticky podmíněné formy nemoci (DYT1 pozitivní, tzn. dystonie torzní), tardivní dystonii, fázický typ onemocnění, začátek v dětství, kratší trvání nemoci, normální premorbidní vývoj, normální nález na MRI mozku a normální psychický stav pacienta. Do skupiny **příznaků nepříznivých** naopak řadíme: získané dystonie, non-DYT1, mobilní typ dystonie, ortopedická abnormalita, začátek v dospělosti, delší trvání dystonie, abnormální premorbidní vývoj, léze mozku, psychiatrická komorbidita nebo psychogenní dystonie [3].

Příznivé faktory	Nepříznivé faktory
Hereditární (primární) dystonie	Získané (sekundární) dystonie
DYT1	Non-DYT1
Tardivní dystonie	Jiná získaná dystonie
Fázický typ dystonie	Mobilní typ dystonie
Prostá dystonie	Ortopedická abnormalita
Začátek v dětství	Začátek v dospělosti
Kratší trvání onemocnění	Delší trvání
Normální premorbidní vývoj	Abnormální premorbidní vývoj
Normální intracerebrální nález	Intracerebrální léze
Normální psychika	Psychogenní dystonie
	Nerealistické očekávání

Tabulka 1- prognosticky příznivé a nepříznivé příznaky DBS u dystonií, upraveno podle [3]

I při splnění těchto předpokladů se však stává, že je DBS implantována pacientům, u kterých po operaci nedojde k žádnému nebo jen k minimálnímu (subklinickému) zlepšení. Do naší studie jsou zařazeni i tito pacienti, které označujeme jako „*nonrespondéry*“ (*N*, zlepšení pooperačního dystonického skóre nepřesahuje hodnotu 25 %). Jako „*respondéry*“ pak označujeme pacienty, u kterých došlo ke zlepšení o více než 50 % (*R*) a jako „*parciální respondéry*“ označujeme pacienty se zlepšením skóre ležícím v pásmu mezi 25 – 50 % (*P*).

2.3 Transkraniální magnetická stimulace a motorický evokovaný potenciál

Transkraniální magnetická stimulace (TMS) náleží mezi elektrofyziologické metody, která se v rámci neurofyziologických a neuropatofyziologických studií aplikuje při studiu řady onemocnění. Mezi nejčastější výzkumné a klinické aplikace TMS patří [29]:

- onemocnění extrapyramidového systému (**Parkinsonova nemoc**, Huntingtonova chorea, **dystonické syndromy** – cervikální dystonie, písácká křeč) [30]
- studium funkce motorické kůry a jejích okruhů, bližší pochopení účinku léků
- různé formy epilepsie (např. lokalizace ložiska) [31, 32]
- amyotrofická laterální skleróza – změny intrakortikální excitability v průběhu onemocnění
- spinocerebelární ataxie a další onemocnění mozečku
- Tourettuv syndrom a jiné obsedantně kompulzivní poruchy [33]
- výzkum plasticity CNS

TMS je neinvazivní metoda sloužící k funkčnímu vyšetření centrálního a periferního nervového systému. Byla objevena Anthony Barkerem (University of Sheffield, UK) během osmdesátých let 20. století a od té doby se stala běžnou vyšetřovací metodou [34]. Stále více je využívána nejenom k rutinním vyšetřením, ale také v oblasti výzkumu funkce jednotlivých mozkových a míšních struktur. Díky technickému rozvoji a neustálému zdokonalování parametrů magnetických stimulatorů se vedle **stimulace jednotlivými pulzy** objevily i techniky **párové a repetitivní stimulace**. Tato kapitola popisuje základní princip metody a přináší stručný přehled oblastí, ve kterých nachází magnetická stimulace mozku svá uplatnění [29].

2.3.1 Princip metody

Pro magnetickou stimulaci mozku se využívá přístroj zvaný **transkraniální magnetický stimulator**. Jedná se o zařízení fungující na principu elektromagnetické indukce. Z hlediska své funkce se skládá ze **zdroje vysokého napětí** (typicky 1 – 3 kV), **kondenzátoru** (100 – 200 μF) a **řídících obvodů**. K tomuto obvodu je pak připojena **stimulační cívka** ($H = 10 \mu\text{H}$), do které se v okamžiku příchodu příslušného řídícího signálu (TTL pulz) vybije náboj nahromaděný v kondenzátoru. V tomto krátkém okamžiku (0,1 ms) vzniká na povrchu cívky velmi silné pole (1 - 2 T), jehož magnetická indukce je definována podle **Biotova-Savartova** zákona:

$$\vec{B}(r) = \frac{\mu_0}{4\pi} I \int_C dr_Q \times \frac{(r - r_Q)}{\|r - r_Q\|^3} \quad (1)$$

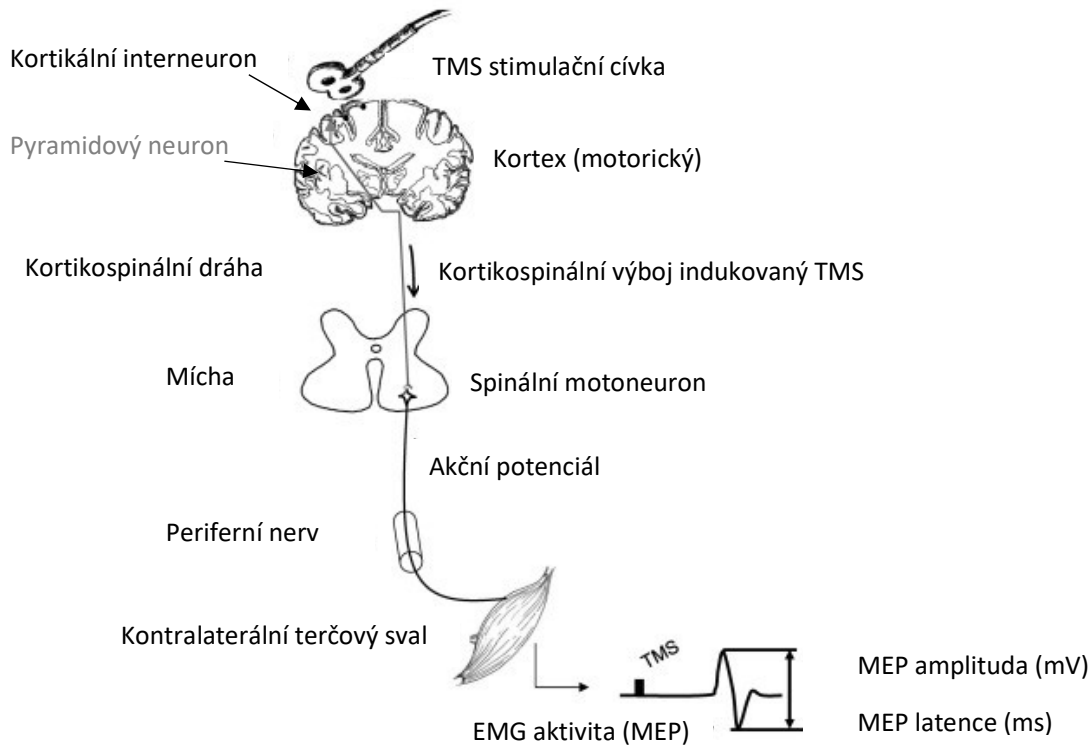
kde r je polohový vektor, μ je permeabilita, I je procházející proud, integrujeme přes uzavřenou plochu tvořenou vinutím cívky C . Toto magnetické pole dále dle **Maxwell-Faradayova** zákona

$$\nabla \times \vec{E} = - \frac{\partial B}{\partial t} \quad (2)$$

vytvoří pole elektrické (\vec{E} primární elektrické pole, B je magnetická indukce cívky), které způsobí změnu potenciálu na membráně neuronu, čímž dojde k jeho depolarizaci a vzniku akčního potenciálu [35].

Šíření tohoto akčního potenciálu je naznačeno na obrázku (Obrázek 4). **TMS stimulační cívka** je nejprve přiložena ke skalpu pacienta na místo (*hotspot*), pod kterým leží oblast, která reprezentuje určitou část lidského těla. Po příchodu **stimulačního pulzu** dojde k podráždění

neuronů motorického kortexu a přes pyramidovou dráhu se akční potenciál šíří až do kontralaterálního terčového svalu. Potenciál, který následně z tohoto svalu měříme, označujeme jako **motorický evokovaný potenciál (MEP)**. Obvykle je snímán povrchovými samolepicími elektrodami (lze i jehlovou elektrodou ze svalu nebo z míšního kanálu), které jsou připojené k **zesilovači biologických potenciálů** a dále pak k **A/D převodníku**. Data se ve formě jednotlivých křivek ukládají do paměti počítače pro pozdější offline analýzu (viz další kapitoly).



Obrázek 4 - základní princip vyšetření pomocí TMS, upraveno podle [36]

Nároky na přístrojové vybavení se liší dle konkrétních metod. Pro stimulaci jednotlivými pulzy (Obrázek 5, vlevo) nám stačí jednoduchý stimulátor. Pro **párovou stimulaci** pomocí dvojice pulzů se používá stimulátor (Obrázek 5, uprostřed), který je složen ze dvou jednotek a propojovacího modulu, který nám umožňuje vybití obou pulzů do jedné stimulační cívky ve velmi krátké době (jednotky ms). Pro **repetitivní stimulaci** používáme přístroj, který je vybaven řadou pomocných nabíjecích obvodů (tzv. booster moduly). Tyto obvody nám slouží pro velmi rychlé čerpání náboje, abychom mohli vytvářet až desítky pulzů za vteřinu.



Obrázek 5 - magnetický stimulátor (zleva: Magstim, BiStim, Rapid), obr. z webu výrobce (magstim.com)

Provedení samotné stimulační procedury se pak liší podle toho, zda je naším cílem magnetickým pulzem vyvolat MEP a měřit jeho parametry (jednoduchá stimulace, párová stimulace) nebo zda je naším cílem působením magnetického pole na lidský mozek měnit/modulovat jeho funkci (repetitivní stimulace, párová asociativní stimulace).

2.3.2 Stimulační cívky

Existuje několik typů **stimulačních cívek**, které lze k magnetickým stimulátorům připojit. Nejjednodušším typem je prostá **kruhová cívka** (Obrázek 6, vlevo). Její velkou výhodou je produkce kulovitěho magnetického pole, takže po příchodu pulzu jím zasáhneme velkou oblast mozkové kůry a je tak mnohem snazší vyvolat požadovaný evokovaný potenciál.



Obrázek 6 - stimulační cívky (zleva: kruhová, osmičková, osmičková chlazená), obr. z webu výrobce (magstim.com)

Pro účely klinických studií je pro schopnost přesnějšího cílení na požadovaný objem lepší používat cívku **osmičkovou** (Obrázek 6, uprostřed). Tato cívka má dvě vinutí, přičemž každé je vinuté opačným směrem. Díky tomu dochází ke sčítání opačně působících magnetických polí, takže ve výsledku cívka dráždí mozkovou tkáň nejvíce v oblasti svého středu (Obrázek 7, vpravo).



Obrázek 7 - elektrické pole kruhové a osmičkové stimulační cívky

Variantou této cívky je **osmičková cívka v úpravě umožňující chlazení proudem vzduchu**. Tato cívka se používá pro repetitivní magnetickou stimulaci přístrojem MagstimRapid. Lze z ní vypálit až 50 pulzů za vteřinu (Obrázek 6, vpravo). Dále lze použít cívku ve tvaru „Y“, placebo cívku (tzv. *sham coil*) nebo různé speciální cívky ve tvaru helmi, do nichž pacient vkládá svoji hlavu.

2.3.3 Typy stimulace

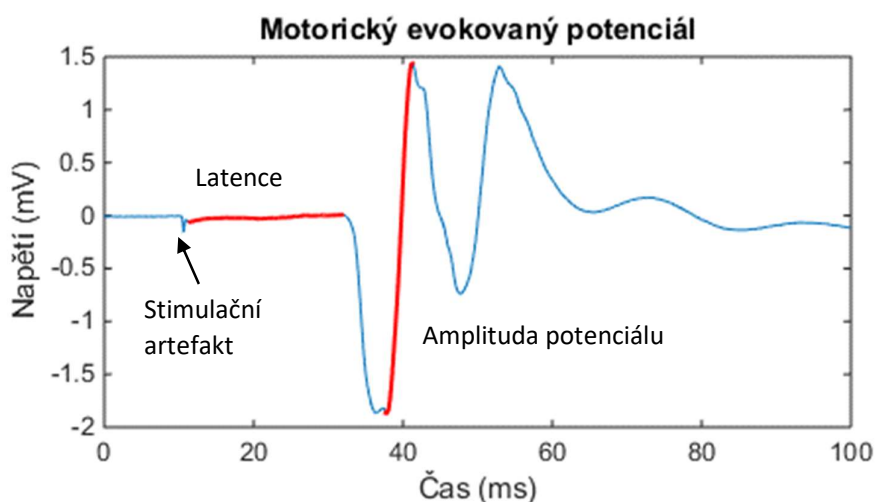
Magnetickou stimulaci mozku lze dělit podle nastavovaných parametrů do několika skupin. Za základní lze považovat **dělení dle počtu stimulačních pulzů**. Nejjednodušší metodou je stimulace jednotlivými pulzy (*single pulses*), kdy snímáme odpověď vyvolanou právě jedním pulzem. Mezi pokročilejší a z technického hlediska náročnější, pak patří stimulace párovými

pulzy (*double pulses*) a repetitivní transkraniální magnetická stimulace, kde jsou pulzy řazeny za sebe do tzv. trainů.

Pro vyšetření pomocí TMS existuje i mnoho hybridních protokolů, které kombinují jak účinky stimulace magnetické, tak třeba i stimulace elektrické (např. párová asociativní stimulace, TMS modulace H-reflexu). Vyšetření TMS lze navíc kombinovat s dalšími metodami, jako je **magnetická rezonance [37], EEG nebo pozitronová emisní tomografie [11]**.

Stimulace jednotlivými pulzy

Tato metoda spočívá v transkraniální magnetické stimulaci, kdy předmětem zájmu jsou hlavně eferentní motorické dráhy. Během tohoto vyšetření sledujeme časový interval mezi stimulací kortexu a reakcí spinálního motoneuronu a latenci mezi stimulací motoneuronu a podrážděním svalu. Toto vyšetření objektivizuje **postižení pyramidové dráhy [5]**.



Obrázek 8 - motorický evokovaný potenciál, vyznačen TMS stimulační artefakt, amplituda a latence potenciálu

Průběh motorického evokovaného potenciálu je znázorněn na obrázku (Obrázek 8, červeně je vyznačena **latence** měřená od příchodu stimulačního pulzu po začátek potenciálu a **amplituda peak to peak**). Je zde naznačen i stimulační artefakt, který vznikl v okamžiku příchodu stimulačního pulzu. Magnetické pole vytvořené cívkou indukuje v pacientovi proud, který se šíří po celém povrchu těla – lze ho tedy registrovat pomocí snímacích elektrod.

V rutinní praxi se vyšetření motorických evokovaných potenciálů používá nejčastěji při podezření na **útlak míchy v páteřním kanálu** (hovoříme o tzv. myelopatii). V tomto případě postupně vyšetřujeme všechny čtyři končetiny, měříme **latence potenciálu** a porovnáváme stranové rozdíly v naměřených hodnotách.

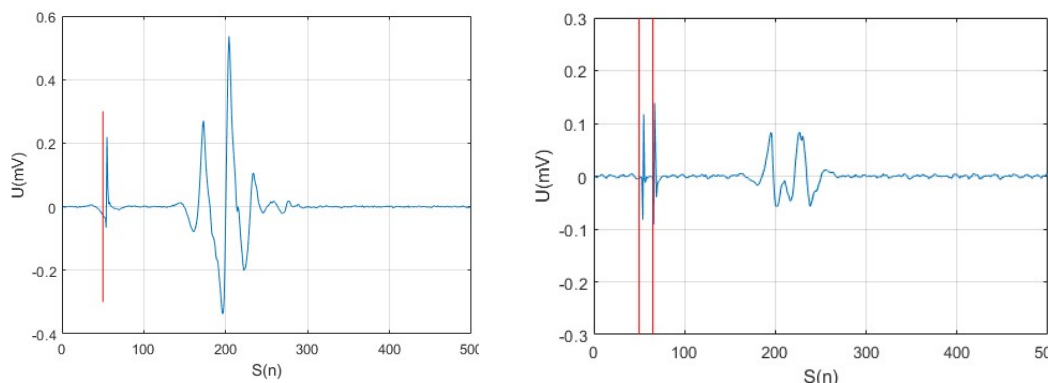
Stimulace párovými pulzy

Protokol pro párovou stimulaci motorického kortexu již byl v literatuře popsán nespočetněkrát, vědci se jím začali zabývat na začátku 90. let [38]. Na rozdíl od stimulace jednotlivými pulzy se při **párové stimulaci** pokoušíme ovlivnit parametry evokované odpovědi dvojicí po sobě jdoucích pulzů. První pulz je tzv. **podmiňovací (conditioning stimulus)** a slouží nám k ovlivnění odpovědi vyvolané pulzem **testovacím (testing stimulus)**. V případě párové stimulace nás zajímají hlavně tyto parametry:

- Intenzita podmiňovacího (prvního) podnětu
- Interstimulační interval – časový odstup mezi prvním a druhým pulzem (1 – 300 ms)

- Intenzita testovacího (druhého) podnětu
- Stav svalu, ze kterého snímáme odpověď – kontrahovaný nebo relaxovaný

Nastavením těchto parametrů lze docílit dvou základních variant výsledku. První možností je snížení velikosti vyvolané odpovědi. V tomto případě hovoříme o tzv. **inhibici** evokované odpovědi (Obrázek 9). Ve druhém případě naopak může dojít ke zvětšení odpovědi – jedná se o tzv. **facilitaci** evokované odpovědi.



Obrázek 9 - Motorický evokovaný potenciál, vlevo: jednoduchý pulz, vpravo: INHIBOVANÝ PULZ párovou stimulací, červenou čarou jsou zvýrazněny TMS stimulační artefakty, osa y = potenciál měřený mezi snímacími elektrodami (motorický bod svalu – úpon svalu, tzv. *belly tendon* montáž)

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS)

Princip této metody je od předchozích dvou rozdílný. Naším cílem zde není měřit parametry každé evokované odpovědi, ale sledovat funkční změnu, kterou navodí aplikace **série magnetických pulzů**. Tuto změnu lze kvantifikovat třeba pomocí motorických odpovědí vyvolaných jednotlivými pulzy **před** a **po** repetitivní stimulaci. Prostým poměrem velikostí těchto odpovědí pak zjistíme, zda došlo v důsledku stimulace sérií pulzů k **inhibici** (útlumu) nebo **facilitaci** (povzbuzení) stimulované oblasti.

Parametry nastavované při repetitivní stimulaci[29]:

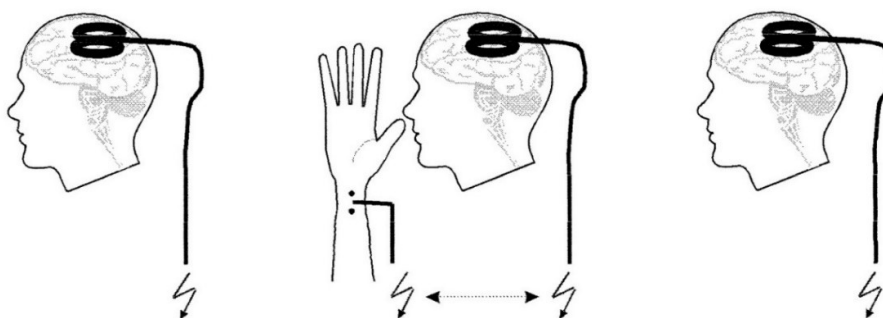
- intenzita stimulu (podprahová/prahová/nadprahová)
- frekvence stimulace (nízkofrekvenční/vysokofrekvenční)
- počet podnětů v jednom stimulačním bloku
- časový interval mezi jednotlivými stimulačními bloky
- celkový počet bloků
- celková doba stimulace
- celkový počet jednotlivých stimulů

Z hlediska frekvence stimulace rozlišujeme dva základní protokoly repetitivní stimulace. V případě frekvence nižší než 1 Hz hovoříme o tzv. **nízkofrekvenční stimulaci**, naopak při frekvenci vyšší než 1 Hz se jedná o stimulaci **vysokofrekvenční**. Uvedené rozdělení respektuje rozdílný fyziologický účinek a stupeň rizika těchto metod. Repetitivní stimulace má na rozdíl od předchozích metod i značný terapeutický potenciál v oblasti neurologie i psychiatrie [29, 39].

Párová asociativní stimulace (PAS)

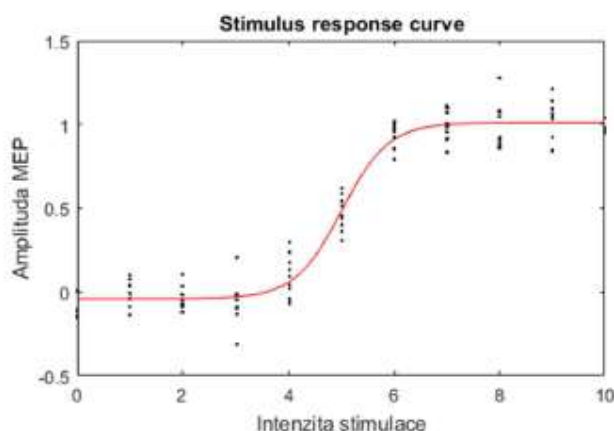
Párová asociativní stimulace je metoda využívající kolizní techniku, při které se kombinuje **repetitivní elektrická stimulace periferního nervu (rENS)** a **repetitivní transkraniální**

magnetická stimulace (rTMS). Quartarone ve své studii [40] podrobil skupinu zdravých dobrovolníků protokolu PAS s interstimulačním intervalem 25 ms a zjistil, že tento protokol navozuje **dlouhotrvající somatotopicky specifické zvýšení průměrné amplitudy MEP v relaxovaném terčovém svalu** (abduktor pollicis brevis, APB). Stimuloval při tom motorický kortex (oblast M1) a tento efekt přetrvával ještě i šest hodin po stimulaci. Velikost obou podnětů přitom byla **podprahová** (na rozdíl od předchozích autorů, např. [41]), to znamená, že ani elektrický impuls aplikovaný do oblasti zápěstí a ani magnetický pulz mířený do motorického kortexu nesmí vyvolat viditelnou motorickou odpověď.



Obrázek 10 - párová asociativní stimulace, vlevo: měření SRC PŘED PAS, uprostřed: PAS, vpravo: hodnocení efektu PAS pomocí SRC, převzato z [40]

K hodnocení efektu PAS lze přistupovat různými způsoby. Jednou z možných cest je měření tzv. „**Stimulus Response Curves**“ (SRC, Obrázek 11). Jedná se o křivky, které zobrazují závislost sledovaného parametru (v tomto případě amplitudy MEPu) na intenzitě TMS stimulace (nastaveném výkonu stimulatoru).



Obrázek 11 - příklad *Stimulus Response Curve*, osa x: intenzita stimulace v % výkonu stimulatoru x10

Takováto křivka se vyhodnotí před samotnou stimulací (před PAS), následně se provede intervence PAS, jehož cílem je navození funkční změny a poté opět měříme SRC, abychom mohli zhodnotit výsledný efekt. Měření SRC lze opakovat v různých časových intervalech od PAS a sledovat postupné vyhasínání efektu stimulace.

Mezi další metody použitelné pro **evaluaci plasticity** patří vedle jmenované **rTMS** (vysokofrekvenční a nízkofrekvenční) a **PAS** (ISI 25 ms a ISI 10 ms) ještě **kontinuální theta burst stimulace** (cTBS, indukce LTP) a **intermitentní theta burst stimulace** (iTBS, indukce LTD) [42].

2.4 TMS nálezy u dystonických syndromů

U pacientů trpících dystonií byly během posledních let provedeny četné elektrofyziologické studie využívající **magnetickou stimulaci mozku**. Jak bylo naznačeno v předcházejícím textu, existují zde dva různé přístupy. Buď můžeme TMS použít jako nástroj diagnostický a následně měřit parametry získaných odpovědí nebo se pomocí působení magnetického pole můžeme pokusit vyvolat **funkční změny** v příslušných částech mozku [11, 37, 43-46]. TMS má i určitý terapeutický potenciál [47, 48].

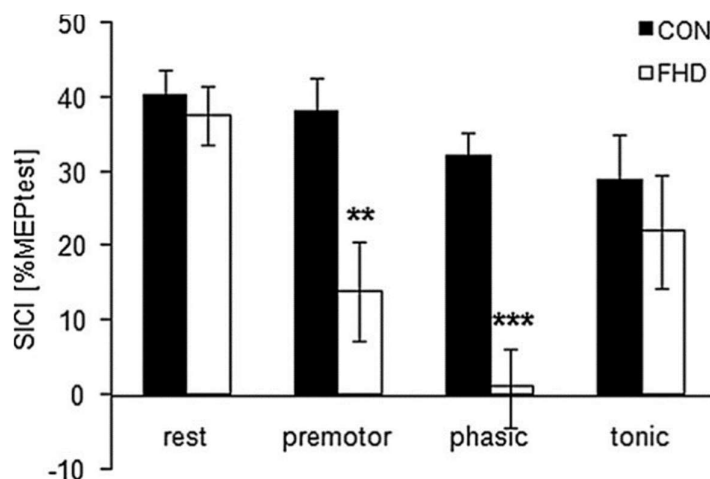
Diagnostické metody využívající TMS

Mnoho článků je věnováno problematice **snížené krátkolatentní intrakortikální inhibice** (SICI – *Short latency Intracortical Inhibition*). Například Avanzino [49] ve své studii dokázala, že jak pacienti s tzv. fixní dystonií, tak i pacienti s klasickým typem mobilní dystonie vykazují signifikantně **sníženou míru intrakortikální inhibice** oproti skupině zdravých kontrol. V této studii bylo rovněž prokázáno **zkrácení kontralaterální periody útlumu**. Jako terčový sval byl zvolen první dorzální interoseus (FDI) a data byla snímána se vzorkovací frekvencí 5 kHz ve frekvenčním pásmu 20 Hz – 1 kHz. V protokolu SICI byly použity různé intenzity podmiňovacího pulzu (70, 80 a 90 % akčního motorického prahu), intenzita testovacího pulzu byla nastavena tak, aby amplituda MEPU byla cca 1 mV. Interstimulační intervaly byly 2 a 3 ms.

Sandra Beck [50, 51] se svým týmem vyšetřovala skupinu pacientů trpících **písařskou křečí** (*Focal Hand Dystonia, FHD*) se zaměřením na „overflow“ fenomén ve vztahu k „*surround inhibici*“. Ve své studii vyšetřila pacienty v protokolu jednoduché a párové TMS, dále vyšetřili i H-reflex. Terčovým svalem byl abduktor pollicis brevis (APB), vyšetřeno bylo 16 pacientů a 20 zdravých kontrol. Pacienti i kontroly měli za úkol pohybovat během vyšetření ukazováčkem. Zatímco u kontrolních subjektů byla zjištěna **inhibice MEP APB ve fázi iniciace pohybu a facilitace velikosti MEP během pohybu samotného**, u pacientů nebyla zjištěna **žádná modulace velikosti MEP** v závislosti na fázi pohybu. Naproti tomu SICI bylo konstantní po celou dobu pohybu u kontrol, ale docházelo k její redukci ve fázi iniciace pohybu u skupiny pacientů (Obrázek 12). Inhibice je důležitým neurálním mechanismem během fáze iniciace pohybu, která potlačuje zvýšenou spinální excitabilitu. Tyto mechanismy jsou postiženy u pacientů s FHD.

Přímý důkaz **snížené intrakortikální inhibice** přináší díky možnosti přímého měření potenciálů z míchy Di Lazzaro se svým týmem [52]. Měření bylo provedeno pomocí epidurálních elektrod implantovaných do krční míchy, pomocí nichž bylo možné zaznamenávat průchod I-vln (*Indirect waves*). Pacienti byli vyšetřeni jak v protokolu jednoduché, tak i **párové stimulace** a výsledkem bylo zjištění, že vlastní inhibiční aktivita produkovaná SICI a inhibiční efekt aferentního vstupu jsou potlačeny u pacientů s dystonií.

Na **abnormální plasticitu** u dystonie se zaměřuje Baumer [53]. U skupiny pacientů trpících písařskou křečí aplikoval nízkofrekvenční repetitivní TMS do oblasti S1 a do oblasti M1 a testoval její vliv na míru krátkolatentní aferentní inhibice (SAI). Zatímco u zdravých kontrol nebyl shledán žádný efekt rTMS na míru SAI, u pacientů s písařskou křečí byla zjištěna změněná hladina SAI po aplikaci 1 Hz rTMS do oblasti S1 (nikoliv však do oblasti M1). Tento nálezy potvrzuje teorie o **změněné somatosenzorické integraci pacientů s dystonií**.



Obrázek 12 - srovnání velikosti inhibice u pacientů s písáškou křečí a kontrolami v závislosti na fázi volního pohybu. U pacientů (FHD) dochází k redukci inhibice v premotorické a fazické fázi pohybu. Převzato z [50]

Weise [54] se ve své studii zaměřil na **ztrátu topografické specifiity LTD (Long-Term Depression) plasticity** u skupiny dystonických pacientů. Vyšetřil 10 pacientů s cervikální dystonií, 9 pacientů s blefarospasmem a 16 věkově a pohlavím vázaných kontrol. Použil dva protokoly PAS, jeden s interstimulačním intervalem 21,5 (facilitační) ms a druhý s ISI 10 ms (inhibiční). Efekt PAS hodnotil pomocí **amplitudy** motorických evokovaných potenciálů snímaných z APB a ADM. U kontrolních subjektů vyšlo zvýšení amplitudy MEP u homotopicky podmiňovaného APB po aplikaci PAS s ISI 21,5 ms, zatímco amplituda MEP u ADM se nezměnila (PAS byl cílen na APB – stimulace n.medianus). Naproti tomu u obou skupin pacientů s fokální dystonií došlo ke zvýšení (respektive snížení) amplitudy MEP u obou svalů (APB i ADM) při aplikaci protokolů PAS s ISI 21,5 a 10 ms. Toto dokazuje ztrátu topografické specifiity plasticity.

2.5 Měření a zpracování motorických evokovaných potenciálů v literatuře

Měření a zpracování motorických evokovaných potenciálů (MEP) může probíhat různými způsoby. V nejjednodušší variantě se jedná o prostou kombinaci EMG přístroje a magnetického stimulátoru [50]. Toto řešení je plně postačující např. pro rutinní vyšetření MEP v EMG laboratoři v rámci vyšetření integrity kortikospinální dráhy. Jak shrnuje Tabulka 2, pro experimentální měření MEP v rámci studií využívající složitější protokoly volí většina pracovišť sofistikovanější vybavení [55-57].

Studie, rok	Použité technické a programové vybavení
Stinear 2004 [58]	Zesilovač Grass P511AC EMG AD převodník MacLab 12bit Frekvence 4 kHz, pásmo 30 – 1000 Hz Stimulátor MagStim 200, osmičková cívka 70 mm SW: offline analýza v programu MacLab Parametry: amplituda MEP
McDonnell 2007 [59]	Zesilovač --- AD převodník 1401 Micro, Cambridge Electronic Design (CED) Frekvence 5 kHz, pásmo 20 – 1000 Hz Stimulátor MagStim 200, osmičková cívka 90 mm SW: offline analýza --- Parametry: amplituda MEP, latence MEP
Beck 2008 [50]	Konvenční EMG Nihon Kohden AD převodník integrovaný v EMG přístroji Frekvence 4 kHz, pásmo 20 – 2000 Hz Stimulátor Magstim 200 ² , osmičková cívka 70 mm SW: offline analýza na EMG přístroji Parametry: amplituda MEP, latence MEP
Kojovic 2013 [56]	Zesilovač Digitimer D360 (Digitimer) AD převodník 1401 Micro, CED Frekvence 5 kHz, pásmo 20 – 2000 Hz Stimulátor Magstim 200 ² , osmičková cívka 90 mm SW: Signal v 4.00 CED, offline analýza Parametry: amplituda MEP
Zittel 2015 [57]	Zesilovač D 360, Digitimer Limited AD převodník 1401 Micro, CED Frekvence 5kHz, pásmo 5 Hz – 1 kHz Stimulátor Magstim 200, osmičková cívka 90 mm SW: Signal v 2.15 CED, poloautomatická analýza Parametry: amplituda MEP
Porcacchia 2019 [60]	Zesilovač D 360, Digitimer Limited AD převodník 1401 Micro, CED Frekvence 5kHz, pásmo 30 Hz – 1 kHz Stimulátor Magstim Super Rapid, osmičková cívka SW: Signal CED, offline analýza Parametry: amplituda MEP

Tabulka 2 - vybrané klinické studie s popsáním technickým vybavením pro akvizici MEP

V principu se jedná o kombinaci **zesilovače biologických potenciálů**, který je obvykle dedikovaný pro měření EEG, EMG a evokovaných potenciálů a dále programovatelného **AD**

převodníku. Podrobnosti týkající se technického vybavení a zpracování signálů již klinicky zaměřené publikace (Tabulka 2) obvykle neuvádějí.

Ze **zesilovačů biologických potenciálů** je pro snímání MEP nejčastěji používán *Digitimer D360* (Obrázek 13). Jedná se o programovatelný zesilovač, který lze nastavovat pomocí *D360 Control SW*. Nachází uplatnění v neurofyzilogických laboratořích při snímání EEG, EMG a evokovaných potenciálů.



Obrázek 13 - zesilovač biologických potenciálů Digitimer D 360

Digitimer D360 lze doplnit patientským předzesilovačem, který je opatřen indikací impedance u každé elektrody a lze zde definovat společnou referenci. Každý z kanálů může být ve stavu *ON/OFF*. V případě vypnutí kanálu se vstup spojí se zemí, čímž se zabrání přeslechům (šíření šumu) mezi jednotlivými kanály.

Parametr	Hodnota
Vstupní impedance	100 MOhm
Zesílení (gain)	x100 – x3,000,000
Výstup (na AD převodník)	±10 V
Horní propust	0,05 Hz – 255 Hz, druhý řád
Dolní propust	20 Hz – 25,500 Hz, druhý řád

Tabulka 3 - seznam parametrů zesilovače Digitimer D360

AD převodník se často používá přístroj 1401 Micro od CED. Tento přístroj byl zvolen i na našem pracovišti, proto k němu v této kapitole neuvádím další podrobnosti.

2.5.1 Publikace s popisem nástrojových balíčků pro analýzu MEP

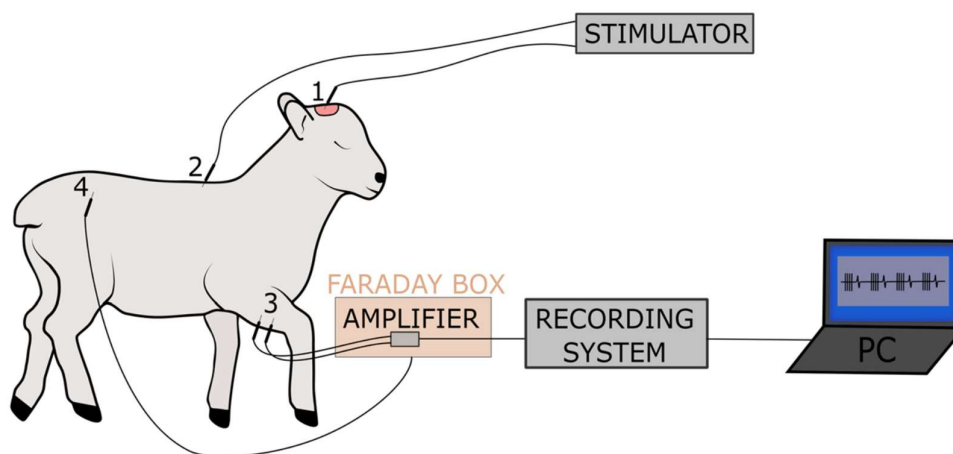
Studie *CortExTool: a toolbox for processing motor cortical excitability measurements by transcranial magnetic stimulation* [61] je jednou z mála, která se přímo věnuje popisu zpracování MEP. Jedná se o toolbox napsaný v prostředí MATLABu, který je určený zejména pro měření amplitudy MEP a trvání kortikální periody útlumu (CSP).

Parametr	Hodnota
Vstupní data	Formát firmy Keypoint (Natus, USA) Spike2 (CED) EDF, EDF+
Předzpracování	Filtrace (5 – 600 Hz, Butterworth filter) Detekce artefaktů (RMS, prekontrakce) Detekce MEP Detekce CSP
Analýza	Latence MEP Trvání MEP Amplituda MEP RMS

Tabulka 4 - funkce nástrojového balíčku CortExTool, CED = Cambridge Electronics Design, EDF = European Data Format, CSP = Cortical Silent Period

Použité algoritmy byly evaluovány na sadě 3000 framů s MEP, které byly v různé míře obohaceny o uměle vytvořený bílý šum složený z frekvencí běžně obsažených v EMG signálu (50 – 400 Hz). Z výsledků vyplývá, že počet framů se správně určenou amplitudou a latencí signálu rychle roste s poměrem SNR (*Signal to Noise Ratio*). Více jak 50 % správně určených hodnot bylo dosaženo při hodnotách SNR 10 – 15 dB a 90 % správnost byla při odstupu 20 – 25 dB.

Další prací zabývající se podrobněji technickým řešením a zpracováním většího počtu parametrů MEP je animální studie *Quantitative analysis of motor evoked potentials in the neonatal lamb*.



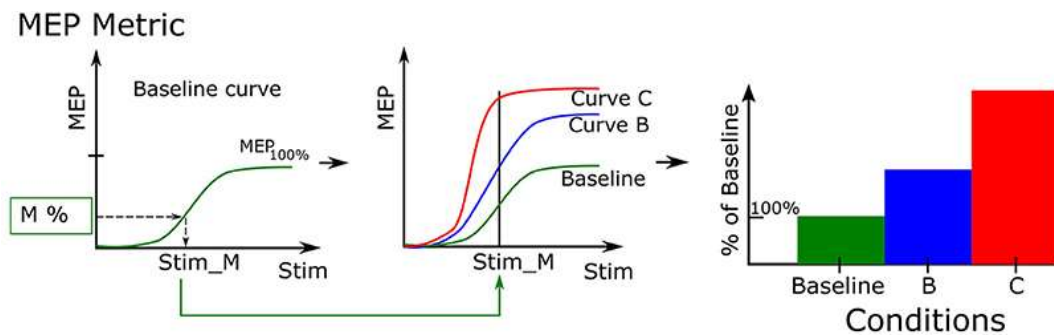
- 1 = STIMULATING TRANSCRANIAL ELECTRODE
- 2 = GROUNDING ELECTRODE (STIMULATION)
- 3 = INTRAMUSCULAR RECORDING ELECTRODES
- 4 = GROUNDING ELECTRODE (RECORDING)

Obrázek 14 - schéma animální studie, převzato z

Tato práce se zaměřuje na kvantitativní analýzu MEP během neurochirurgického výkonu. Pro stimulaci skalpu je zde použit stimulátor (galvanicky oddělený napěťový stimulátor DS8000, World Precision Instruments, Sarasota, USA). Stimulus byl definovaný jako train (sekvence) čtyř bifázických pulzů o frekvenci 500 Hz, šířka 1 ms, gap 0,5ms. Ke snímání byl použit 32kanálový zesilovač od Multi Channel Systems MCS GmbH, Germany.

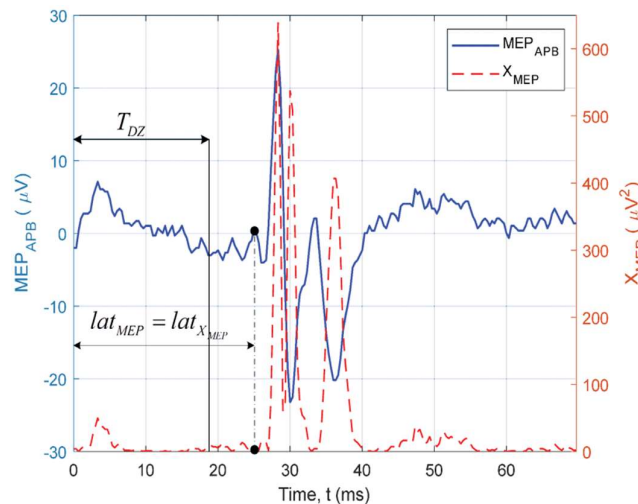
Data následně byla zpracovávána pomocí na míru připraveného skriptu v jazyce MATLAB (Mathworks, USA). Filtrace v pásmu 30 – 1500 Hz pomocí Butterworthova filtru druhého řádu. Okamžik příchodu stimulačního pulzu byl detekován z triggerovacího kanálu. Skript dále detekoval začátek MEPu (latence MEP), lokální maxima (amplituda MEP) a konec potenciálu (trvání MEP). Mezi těmito body byla dále určena plocha pod křivkou z absolutní hodnoty potenciálu (AUC).

Metodická publikace s názvem *Motometrics: A Toolbox for Annotation and Efficient Analysis of Motor Evoked Potentials* [62] popisuje řešení dostupné jak technickým, tak i „netechnickým“ zdravotnickým pracovníkům. Zaměřuje se na zpracování motorických evokovaných potenciálů ve smyslu konstrukce *stimulus-response curves* (zkratka SRC, nebo také *input-output curves*, závislost amplitudy, nebo jiné metriky MEP, na intenzitě TMS stimulace, Obrázek 15). Z nabízených možností lze pro konstrukci SRC použít: plochu potenciálu, *root mean square* (RMS), amplitudu p2p a latenci. **Latence** je určena jako doba trvání od TMS pulzu po okamžik překročení prahové napěťové úrovně: $prah = koeficient * max(MEP)$, kde hodnota koeficientu je zadána uživatelem.



Obrázek 15 - prokládání naměřených hodnot sigmoidální křivkou za různých podmínek, vytvořeno v prostředí Motometrics [62]

Pomocí těchto SRC se v praxi hodnotí zejména efekt repetitivní TMS nebo hybridních protokolů (např. párové asociativní stimulace). Jedná se o protokoly, kterými se snažíme pomocí TMS navodit funkční změnu a pak sledovat její efekt na parametry MEP v čase.



Obrázek 16 - výsledek detekce MEP pomocí algoritmu *Squared Hard Threshold Estimator* (SHTe) založeného na principu prahování druhé mocniny vstupního signálu, obrázek z [63]

2.5.2 Publikace s popsanou metodikou určení latence MEP

Algoritmy zaměřené na určení latence potenciálu lze zpravidla rozdělit do tří skupin. V Prvním případě se jedná zřejmě o nejrozšířenější metodu – **prahový detektor**. Dále lze použít detektory využívající **derivace signálu** a třetí možností jsou detektory fungující na principu **korelace signálu s jeho šablonou/templátem** (např. vlnková transformace).

Studie, rok	Algoritmus
Daskalakis, 2003 [64]	<p>Detekce začátku kortikální periody útlumu (začátek MEP)</p> <p>Lokalizace maximální deflexe v časovém okně kolem předpokládaného MEP</p> <p>Začátek MEP – poslední protnutí průměrné prestimulus EMG napěťové úrovně před bodem maximální deflexe</p>
Garvey, 2001 [65]	<p>Detekce začátku kortikální periody útlumu (začátek MEP)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.) Výpočet horního a dolního variačního limitu prestimulus EMG aktivity 2.) MEP začátek – Detekce 5ti po sobě jdoucích vzorků pod úrovní dolního limitu variance (útlum EMG aktivity – perioda útlumu)
Hamada, 2012 [66]	Začátek MEP – rektifikovaný EMG signál přesáhne průměrnou hodnotu prestimulus EMG (-100-0 ms před TMS pulzem) + 2*SD
Huang, 2015 [67]	Začátek MEP – vzorek jehož hodnota přesáhne 5*SD úrovně prestimulus EMG v okně -200-0 ms před TMS pulzem
Šoda, 2020 [63]	<p>Detekce MEP založená na principu hledání místa, kde druhá mocnina vstupního signálu přesáhne práh (zjednodušeně).</p> <p>Algoritmus SHTE, ukázka detekce na obrázku (Obrázek 16)</p>
Bigoni, 2022 [68]	<ol style="list-style-type: none"> 1.) Detekce minima a maxima v okně 10-50 ms po TMS pulsu 2.) Výpočet (aprox.) derivace od začátku okna po maximum signálu 3.) Lokalizace nejdelšího vektoru s pozitivní hodnotou derivace 4.) Začátek MEP – pozice prvního vzorku nejdelšího vektoru

Tabulka 5 - přehled algoritmů pro detekci začátku MEP (latence MEP)

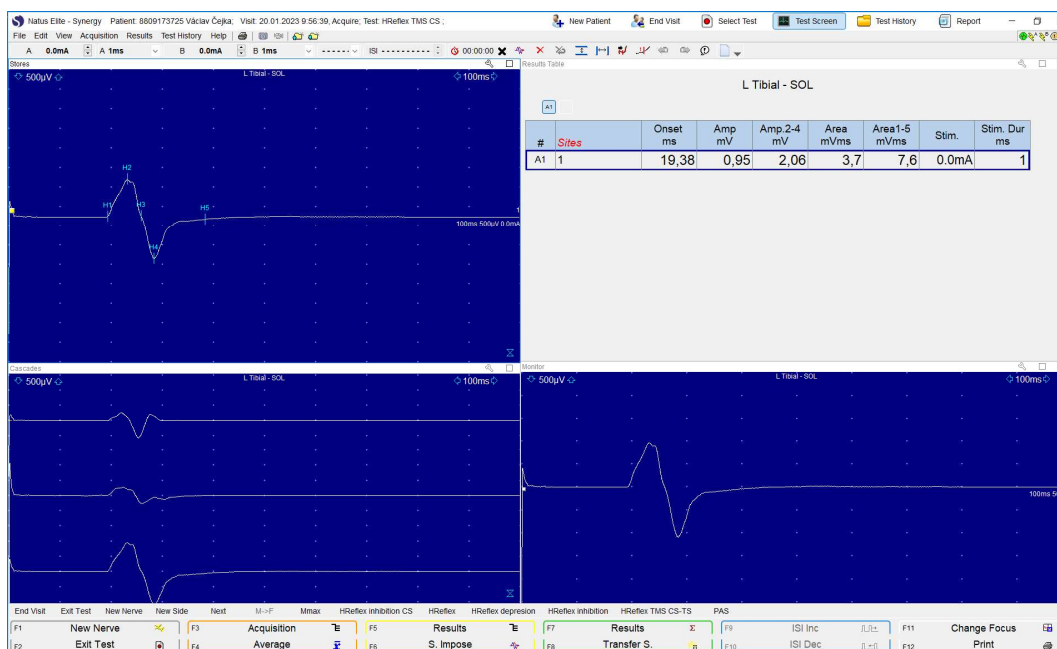
Bigoni ve své práci srovnává výkon svého algoritmu fungujícího na principu derivace s ostatními uvedenými v tabulce (Tabulka 5) a s hodnotami získanými manuální analýzou zkušenými neurofyziology. Koeficient vnitrotřídní korelace (ICC) mezi třemi manuálními hodnotiteli a automatickým algoritmem dosahuje hodnoty 0,939 (95 % CI= 0,934-0,943).

2.6 Současný postup měření MEP na pracovišti autora

Workflow konvenčního způsobu měření motorických evokovaných potenciálů je založen na manuálním provedení následujících dílčích kroků:

- Příprava a řízení magnetického stimulátoru spočívá v ručním nastavení stimulačních parametrů (intenzita stimulace, časový rozestup mezi pulzy) pro každý jednotlivý pulz.
- Náhodné pořadí intenzit. Rutině se zajišťuje pomocí pseudorandomizovaného protokolu, kdy se podle něho nastavují parametry pro každý pulz.

- Akvizice potenciálu se realizuje ručním stisknutím tlačítka na záznamovém zařízení (konvenční EMG přístroj). Po každém pulzu je třeba otevřít novou stopu a postup opakovat.
- Zpracování dat pak probíhá manuálně. Data se třídí do skupin podle zapsaného pořadí stimulačních pulzů.



Obrázek 17 - konvenční měření MEP na EMG přístroji Synergy, v levém horním okně je aktuální realizace MEP s pozicemi kurzorů, v levém dolním okně jsou předchozí uložené realizace

Tento způsob získávání a zpracování dat s sebou přináší řadu limitací. Je časově a organizačně náročný, při vyšetření je nutná přítomnost alespoň dvou vyšetřujících. Při neustálém ručním nastavování parametrů hrozí riziko chyby. Není zcela možné ihned během měření z analýzy vylučovat data kontaminovaná artefakty.

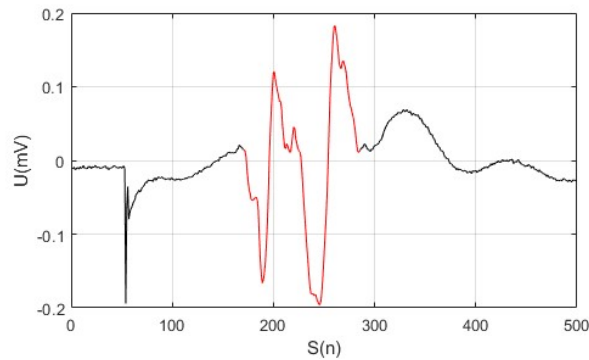
2.7 Parametry motorických evokovaných potenciálů

Data získaná při vyšetření transkraniální magnetickou stimulací – **motorické evokované potenciály**, je třeba po jejich naměření zhodnotit. V odborné literatuře jsou používány následující parametry:

- **Latence potenciálu** – měříme od stimulačního artefaktu po začátek MEPu [69]
- **Amplituda potenciálu** – rozdíl maximální a minimální hodnoty (peak to peak) [70, 71]
- **Trvání potenciálu** – měříme od začátku potenciálu po návrat k isoelektrické linii [72]
- **Počet fází/turns potenciálu** – počet, kolikrát se napěťová úroveň potenciálu dostane pod isoelektrickou linii/ kolikrát změní směr šíření [73]
- **Plocha pod křivkou potenciálu** [74]

Latence potenciálu je spolu s jeho amplitudou (str. 18, Obrázek 8) parametrem nejčastěji určeným. Jedná se o poměrně stabilní parametr, který na rozdíl od **amplitudy** nemá takovou variabilitu [69]. Poskytuje nám údaj o rychlosti vedení vzruchu pyramidovou drahou.

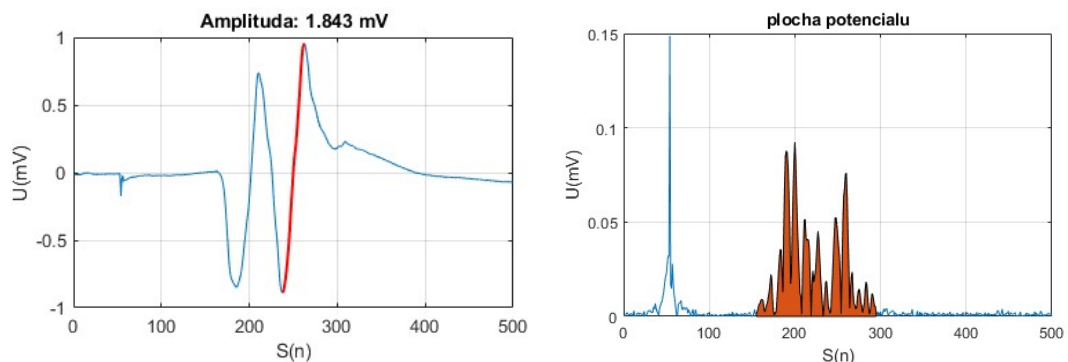
Druhým nejčastěji určovaným parametrem je **amplituda potenciálu**. Tento parametr nám odráží počet **aktivovaných svalových vláken**, **excitabilitu spinálních neuronů** a v neposlední řadě i **excitabilitu motorického kortexu**. Lze ji určovat jako maximální výšku potenciálu (*peak to peak*) nebo měřit jenom velikost prvního lokálního extrému od isoelektrické linie (*baseline to peak*).



Obrázek 18 – trvání potenciálu MEP – vyznačeno červenou barvou, vlastní data

Trvání potenciálu je znázorněno na obrázku (Obrázek 18), měří se od začátku potenciálu (od latence) po návrat k isoelektrické linii (neplatí u polyfázického potenciálu). Na tomto obrázku je znázorněn výsledek detekce potenciálu pomocí **prahového detektoru** (viz další kapitola).

Dalším určovaným parametrem může **být počet fází potenciálu** [73]. Příklad polyfázického MEPu je na obrázku (Obrázek 19). Metodika určení počtu fází popsaná v citovaném prameni vychází z detekce počtu **lokálních extrémů** v určitém časovém okně. Pozice tohoto okna je určena dle pozice absolutního extrému potenciálu. Na obrázku je vyznačena amplituda potenciálu měřená p2p a jsou zde také znázorněny detekované lokální extrémy.



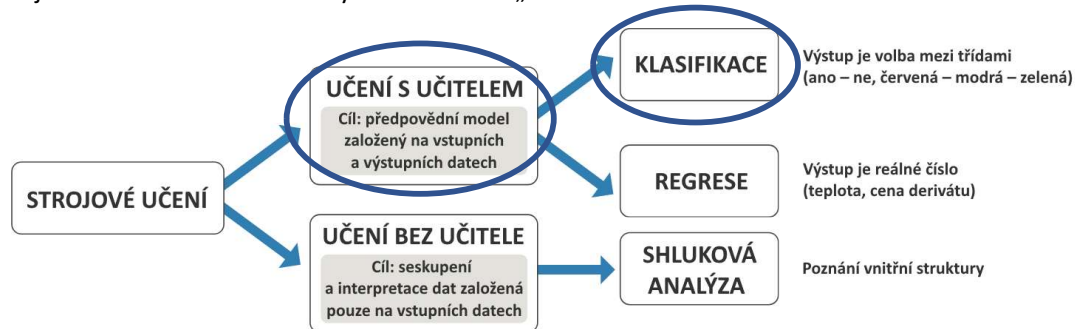
Obrázek 19 - polyfázický MEP a jeho amplituda (vlevo), plocha pod křivkou (vpravo), vlastní data, osa x = číslo vzorku (při $f_s = 5000$ Hz)

Posledním parametrem je **plocha pod křivkou potenciálu** [74]. Tento parametr závisí na řadě faktorů ovlivňujících vlastnosti MEPu jakožto studovaného stochastického signálu. Sarmiento [74] ve své studii zaměřující se na hodnocení plochy pod křivkou u MEPů upozorňuje, že statistická významnost testů počítajících s hodnotami amplitudy často mizí, pokud je tento parametr nahrazen plochou pod křivkou (AUC). Je tomu tak zřejmě díky značné variabilitě amplitudy MEP.

2.8 Rozhodovací strom, Bayesovský a k-NN klasifikátor v elektrofyziologii

Strojové učení (*machine learning, ML*) nalézá v 21. století uplatnění v nejrůznějších oblastech lidské činnosti. V biomedicině se s touto metodou setkáváme nejdéle při zpracování biologických signálů – EKG [75-77], EEG [78, 79]. Krom těchto klasických aplikací se se strojovým učení lze setkat v mnoha dalších aplikacích – např. predikce vývoje onemocnění, zpracování obrazů MRI, CT, PET, a mnoho dalších [80].

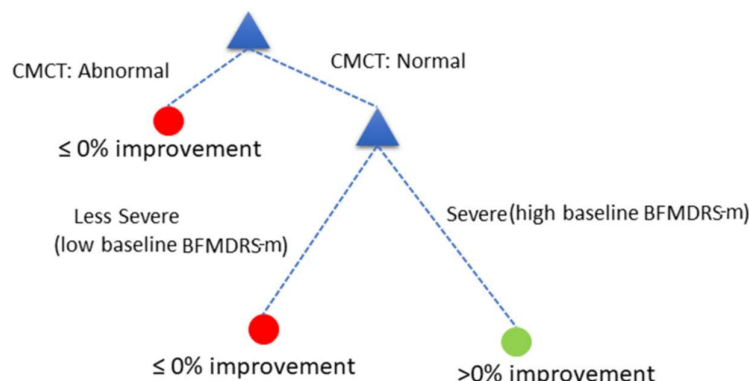
Jádrem každého algoritmu ML je matematický model, který vyhodnocuje výstupy na základě vstupních dat. Hlavním úkolem je nastavit parametry modelu tak, aby vyhodnocení výstupů probíhalo s maximální přesností a minimem chybných výsledků. Základní dělení algoritmů je naznačeno na schématu (Obrázek 20). V našem konkrétním případě se budeme zabývat o **klasifikaci dat** – tedy metodu s tzv. „učením s učitelem“.



Obrázek 20 - základní přehled metod strojového učení, převzato z humusoft.cz

Vstupními daty pro nás budou **parametry evokovaných potenciálů** a výstupem bude informace o tom, zda se jedná o pacienta odpovídajícího na terapii DBS (*respondér*) nebo o pacienta neprofitujícího (*nonrespondér*).

Mezi nejpoužívanější algoritmy patří tzv. **rozhodovací stromy, k-NN klasifikátor a naivní Baysovský klasifikátor**. Rozhodovací stromy v průběhu svého učení vyvíjejí rozhodovací algoritmus, který zařadí nové pozorování do jedné z existujících kategorií dle hodnot jeho regresorů. Tento algoritmus „*Decision Tree*“ využila ve své studii skupina [81] vedená dr. Shah na King’s College London pro predikci vývoje dystonie u dětí léčených pomocí DBS cílené na vnitřní pallidum (DBS GPi). Mezi prediktory zařadila: pohlaví, etiologii, výchozí hodnoty klinických škál (BFMDRS), nález na MRI a dva elektrofyziologické testy – centrální převodní čas (měřený pomocí TMS, CMCT) a somatosenzorické evokované potenciály (SEP), viz Obrázek 21. Jako nejúspěšnější prediktor se ukázal centrální převodní čas a BFMDRS skóre definující výchozí stav pacienta.



Obrázek 21 - rozhodovací strom pro predikci účinku DBS u dětských dystonických pacientů, převzato z [81]

S využitím **k-NN klasifikátoru** se lze setkat při zpracování kognitivních evokovaných potenciálů (evokovaných potenciálů s dlouhou latencí $10^1 - 10^2$ ms) [82] nebo obecně při zpracování a hodnocení EEG signálů. Ve studii Yuvaraj [83] byl použit k-NN klasifikátor a SVM (*Support vector machine*) ke klasifikaci příznaků extrahovaných z EEG záznamů při hodnocení prožívaných emocí u parkinsonských pacientů. Dalších podobných studií s k-NN klasifikátory je velké množství.

Další zajímavou prací využívající metody strojového učení pro klasifikaci pacientů je článek od Tabanfar [84]. V této práci se tým autorů snaží pomocí vizuálních evokovaných potenciálů (*Steady-State*) od sebe odlišit pacienty s tumorem mozku a kontrolní subjekty. Využívají naivní Bayesovský klasifikátor, k-NN klasifikátor, SVM klasifikátor a diskriminační analýzu. Jako parametry klasifikace používají míru konektivity mezi elektrodami O1, O2, P3 a P4. Výsledkem jejich práce je tvrzení, že mozkový tumor má schopnost měnit funkční konektivitu mozku. Metoda diskriminační analýzy dosáhla přesnosti klasifikace 89 % [84].

2.9 Vyhodnocení analýzy současného stavu

Z provedené analýzy plyne, že pro realizaci TMS vyšetření bude vhodné použít programovatelný **zesilovač biologických potenciálů**, který bude umožňovat pomocí skriptů práci s daty a ovládání periferních zařízení – zejména **TMS stimulátoru**. Zesilovač bude třeba doplnit **AD převodníkem** a **počítačovou jednotkou** pro ukládání dat. Pro zvýšení míry reprodukovatelnosti vyšetření bude kvůli předpokládanému motorickému neklidu dystonických pacientů vhodné použít **systém pro sledování polohy** stimulační cívky vůči zvolené referenci (hlava pacienta). Pro zajištění mechanické opory během vyšetření (opěrka brady, čela) využijeme neinvazivní stereotaktický rám.

Stran studovaného onemocnění předpokládáme možný přínos ve vyhodnocení míry **krátkolatentní intrakortikální inhibice** (SICI), zejména se zaměřením na rozdíly mezi skupinou respondérů a nonrespondérů na DBS terapii. Krom inhibičních poměrů budeme dále sledovat **parametry motorických evokovaných potenciálů** (MEP) – amplitudu, latenci, plochu pod křivkou, počet fází.

Zpracování dat předpokládáme ve dvou krocích. V první fázi bude provedeno manuální tagování MEP (tzv. „zlatý standard“) s cílem vyhodnotit latence potenciálů a inhibiční poměry (primární zájem lékařů). Ve druhé fázi bude mým cílem navrhnout a realizovat algoritmy pro automatický výpočet těchto parametrů. Pro měření a první fázi zpracování bude vhodné použít k tomu dedikovaný programovací jazyk Signal (od výrobce použitého zesilovače potenciálů), ve druhé fázi pak použiji MATLAB.

Parametry popisující vlastnosti MEP budou dále využity jako trénovací množina dat pro vybrané typy klasifikátorů (rozhodovací strom, k-NN klasifikátor, Bayesovský klasifikátor) s cílem navrhnout nástroj pro podporu rozhodovacího procesu v klinické praxi.

3 Cíle práce a hypotézy

Na základě zvolených elektrofyziologických metod, provedené rešerše a konzultací jsem podrobněji určil cíle práce a formuloval klinické a technické hypotézy.

Klinické hypotézy

1. Skupina pacientů má rozdílnou velikost parametru MEP a/nebo úroveň intrakortikální inhibice než skupina kontrolních subjektů, skupiny pacientů se od sebe odlišují ve stavech *DBS ON* a *DBS OFF*
2. Skupina pacientů neodpovídající na terapii DBS má rozdílnou velikost parametru MEP a/nebo úroveň intrakortikální inhibice než skupina pacientů odpovídajících na terapii DBS.

Technické hypotézy

1. Proces akvizice MEP lze řídit pomocí příkazů psaných v jazyce dedikovaném pro ovládání programovatelného zesilovače biologických potenciálů
2. Manuální zpracování evokovaných potenciálů lze v určité míře nahradit automatickým algoritmem.
3. Pro klasifikaci pacientů (predikci benefitu) léčených pomocí DBS terapie lze použít metodu strojového učení využívající parametry MEP.

Cíle práce

1. Připravit technické zázemí pro vyšetření skupiny dystonických pacientů a zdravých kontrolních subjektů
 - a. Stanovit požadavky na měřicí systém
 - b. Realizovat navržené technické řešení
 - c. Vytvořit potřebné programové vybavení pro akvizici signálů
 - d. Ověřit funkčnost systému
 - e. Provést předzpracování signálů
2. Definovat protokol vyšetření a popsat metodiku provedení experimentu
 - a. Definovat protokol elektrofyziologického vyšetření
 - b. Specifikovat soubor vyšetřovaných pacientů
 - c. Popsat metodiku měření
 - d. Vytvořit formulář pro zápis získaných hodnot (*CRF*)
 - e. Navrhnout strukturu databáze pro ukládání dat (*RedCap*)
 - f. Navrhnout systém unikátního kódování získaných parametrů

3. Definovat elektrofyziologické biomarkery s potenciálem rozlišení pacientů s větší citlivostí na terapii pomocí DBS
 - a. Implementovat algoritmy pro získání již zavedených elektrofyziologických biomarkerů
 - b. Navrhnout automatizaci procesu zpracování MEP, zejména určení parametrů jako latence a amplituda
 - c. Rozšířit současnou analýzu o vyhodnocení dalších parametrů MEP, které doposud nebyly v rámci experimentu studovány – trvání potenciálu, počet fází potenciálu a plocha pod křivkou potenciálu

4. Provést analýzu získaných biomarkerů a ověření hypotéz
 - a. Statisticky vyhodnotit sady dat od skupin pacientů a kontrolních subjektů
 - b. Vybrat významné parametry a analyzovat je
 - c. Získané parametry MEP využít k návrhu nástroje sloužícímu pro podporu rozhodovacího procesu v klinické praxi (rozhodovací strom, k-nn klasifikátor, Bayesovský klasifikátor)

4 Návrh a realizace systému pro TMS vyšetření

Před zahájením vyšetřování pacientů a kontrolních subjektů je třeba připravit technické zázemí pro realizaci samotného experimentu. V souladu s navrženým protokolem jsem nejprve definoval požadavky na tento systém a následně jsem přistoupil k jeho realizaci spolu s přípravou nedílného programového vybavení.

4.1 Požadavky na systém

Ve fází testování systému a pilotních měření postupně přicházely stále nové požadavky na vznikající systém. Postupně jsem připravil prostředí pro měření:

1. Akčního motorického prahu (*Active Motor Treshold, AMT*)
2. Klidového motorického prahu (*Resting Motor Treshold, RMT*)
3. Párové stimulace – krátkolatenční intrakortikální inhibice (*Short-latency Intracortical Inhibition, SICI*)

Skripty pro určení hodnoty AMT a RMT:

- Akvizice dat spuštěna okamžikem příchodu TTL pulzu z TMS stimulatoru (trigger OUT). Záznam 100 ms signálu z terčového a kontrolního svalu.
- Zobrazení aktuálního framu s nahraným potenciálem v popředí. V pozadí zobrazení 10ti předchozích realizací.
- Automatické přibližné určení amplitudy potenciálu (peak to peak) a vynesení této hodnoty do grafu (amplituda = f(číslo pulzu)).

Skript pro párovou stimulaci (SICI):

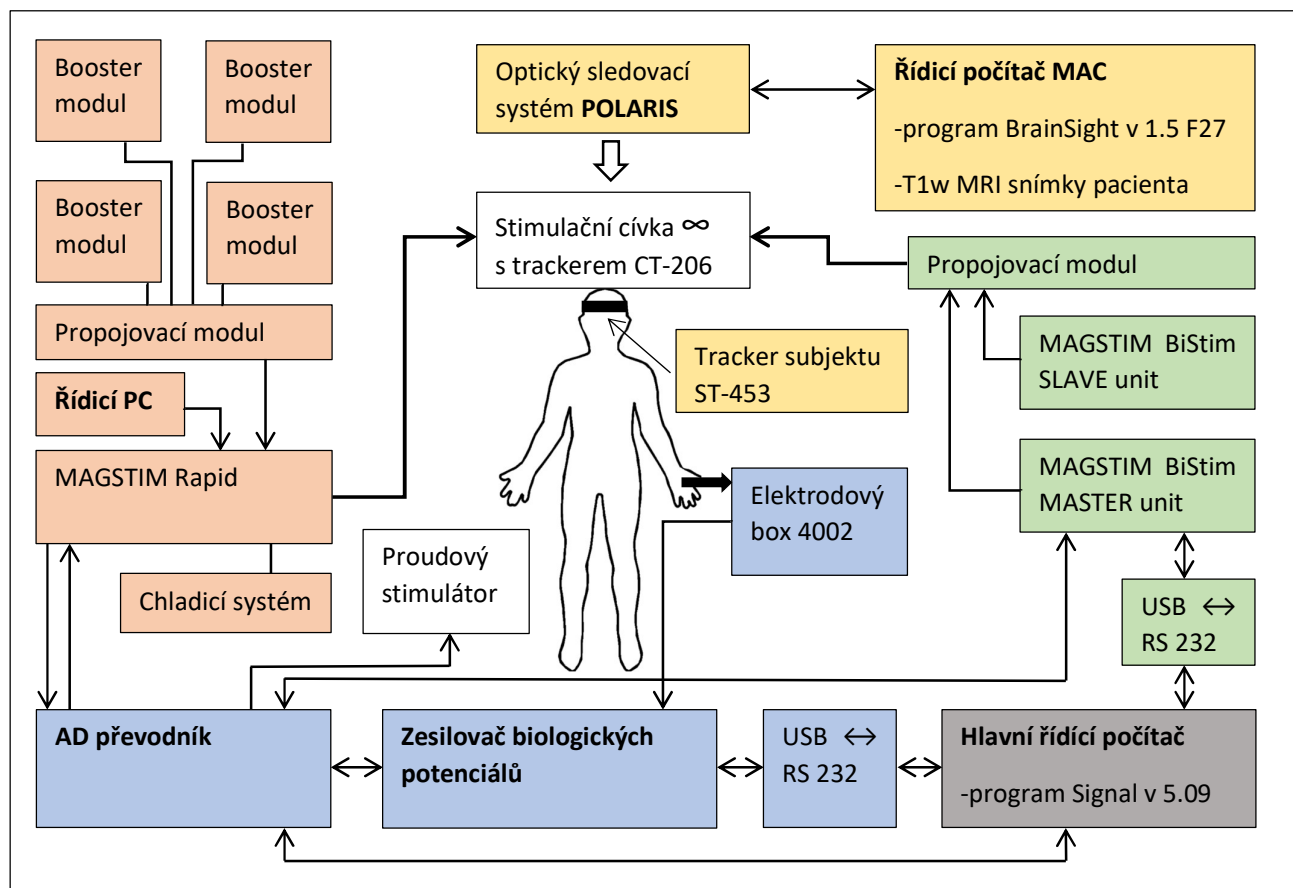
- Vstupní modul (editovatelné textové pole) pro vkládání identifikačních údajů (Jméno, rok narození, norma/DBS ON/DBS OFF) a naměřených hodnot RMT, AMT.
- On line třídění potenciálů a jejich zobrazení dle parametrů stimulace:

<i>Grafické okno s jednoduchými pulzy</i>	<i>Grafické okno s párovými pulzy</i>
---	---------------------------------------

- Komunikace s magnetickým stimulatorem za účelem nastavení stimulačních parametrů pro každý pulz zvlášť (intenzita stimulace, časový rozestup mezi pulzy) a generování TTL pulzů pro zajištění synchronního výboje s okamžikem nahrávání.
- Randomizované pořadí jednoduchých a párových pulzů.
- Kontrola relaxace (vyloučení prekontrakce) terčového svalu 500ms před TMS pulzem.
- Tři bloky měření dle intenzity stimulace podmiňovacího pulzu, randomizované pořadí bloků.
- Ovládání skriptu: funkce pro přerušování měření, pokračování v měření, opakování měření

4.2 Technické řešení

Pro TMS vyšetření bylo třeba připravit odpovídající technické zázemí. Laboratoř TMS na Neurologické klinice VFN již byla vybavena magnetickým stimulátorem pro párovou stimulaci (Magstim BiStim), magnetickým stimulátorem pro repetitivní TMS (Magstim Rapid) a optickým sledovacím systémem (Polaris). Pro účely vyšetření dystonických pacientů byl pořízen programovatelný zesilovač biologických potenciálů spolu s AD převodníkem a boxem pro připojení elektrod (Cambridge Electronics Devices, CED), který mi umožnil vytvořit jeden komplexně řízený systém.



Obrázek 22 - schéma systému pro vyšetření TMS

Měřicí systém (Obrázek 22), který jsem navrhl a realizoval, se skládá ze 4 hlavních částí (barevně odlišený), které jsou mezi sebou vzájemně propojeny jak datovými, tak i řídicími signály. Systém je řízen Hlavním řídicím počítačem (Notebook Lenovo, model Think Pad T530, procesor Intel Core i7 3520M CPU 2,9 GHz, OS Windows 7 Profesional, RAM 8 GB), ve kterém jsou uloženy skripty (viz další kapitola) sloužící pro řízení zesilovače, AD převodníku, magnetických stimulátorů a proudového stimulátoru.

Pro zajištění synchronizace jsou dílčí části systému (AD převodník a stimulátory) propojeny koaxiálními kabely (RG 58 C/U, 50 Ohm, \varnothing 0,9/19x0,18 mm, PE), kterými se šíří synchronizační (triggrovací) pulzy v napěťových úrovních TTL logiky. Synchronizace je zajištěna vždy v obou směrech, v každém směru zvláštním kabelem.

Odpoověď vyvolanou magnetickým stimulátorem (Magstim BiStim a Magstim Rapid, obojí od Magstim Company, UK) je potřeba snímat z povrchu pacientova těla (horní končetiny). K tomuto účelu byly použity standardní povrchové samolepicí elektrody (výrobce: Alpine Biomed Denmark, REF: 9013L0453, konektory 1,5 mm TPC, kabel 50 cm), které jsme na terčový a kontrolní sval lepili metodou belly-tendon (Obrázek 24). Pacientovo tělo bylo přes elektrodový box (8 chan electrode adaptor box 4002, výrobce CED) propojeno pomocí páskové zemnicí elektrody s nulovým potenciálem zesilovače.



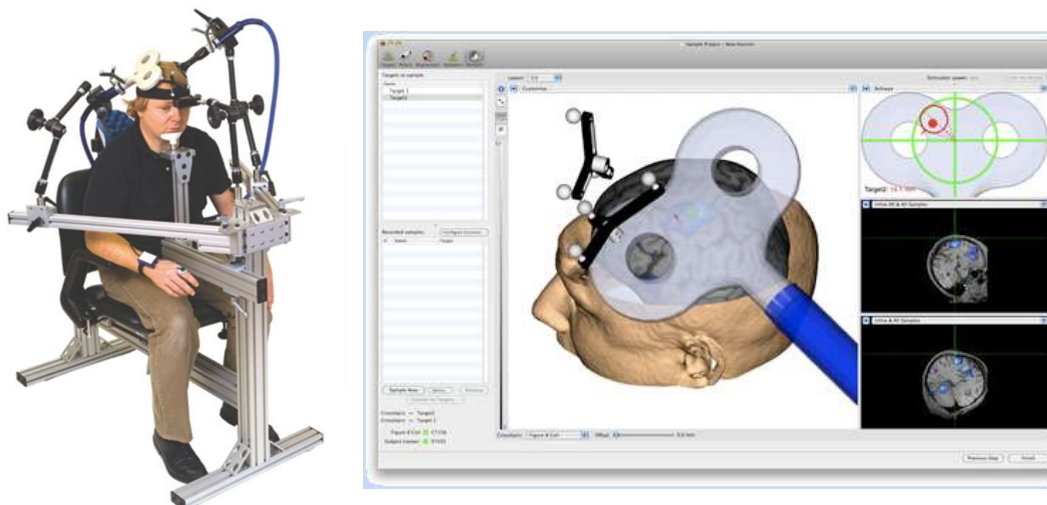
Obrázek 23 - zesilovač biologických potenciálů (vlevo) a A/D převodník, obr. z webu výrobce (ced.co.uk)

Tyto snímací elektrody pak byly připojeny k zesilovači biologických potenciálů. Jedná se o osmikanálový zesilovač potenciálů (Quad systém 1902, výrobce: CED, Obrázek 23). Tento zesilovač má programově volitelné zesílení ($1 - 10^6$) a parametry filtrů (typ, řád, mezní frekvence). Zesílení bylo nastaveno na 1000 a byl použit 3-pólový B'Worthův filtr, kterým se propouštěly frekvence z pásma 5 Hz – 2000 Hz. Vzorkovací frekvence byla 5 kHz, pro omezení vlivu stejnosměrných složek signálu byla použita AC vazba na vstupu zesilovače a rovněž byl aktivní notch filtr na odfiltrování síťového rušení (50 Hz).



Obrázek 24 - umístění snímacích elektrod na terčový (APB) a kontrolní sval (ADM), figurantka Ing. Tereza Duspivová

Výstup zesilovače byl připojen k 16-ti bitovému analogově/digitálnímu převodníku (power 1401 mk II, výrobce: CED, Obrázek 23). Tento má programově nastavitelný rozsah maximálních vstupních hodnot (± 5 V nebo ± 10 V). Takto snímaná data byla prostřednictvím SW Signal ukládána na disk počítače pro pozdější offline analýzu.



Obrázek 25 - stereotaktický fixační rám, SW pro plánování stimulace, obr. z webu výrobce (neuroconn.de)

Další nezbytnou součástí celého systému je stereotaktický rám (Obrázek 25, vlevo). Jedná se o fixační systém, který poskytuje fyzickou oporu pacientovi a tím eliminuje nežádoucí pohyby hlavou během vyšetření. Cívka totiž musí být během celého měření na jednom místě, abychom stále stimulovali stejnou část mozku ze stejného místa.

Společně s fixačním rámem jsem pro zajištění reprodukovatelnosti místa stimulace využil optický sledovací systém (Obrázek 25, vpravo, na počítači Mac OS X v 10.3.9). Pacientovi se na hlavu pomocí speciální čelenky připevní tzv. tracker (Subject tracker ST-453), který je osvětlován dvojicí infračervených stroboskopů a odlesk tohoto záření od značek je zpětně snímán dvojicí infračervených kamer (systém Polaris). Podobný tracker má na sobě během stimulace připevněný i cívka (Coil tracker CT-206). Pomocí speciálního SW (BrainSight Frameless v 1.5 F27 od Rogue Research Inc) je pak možné určit pozici pacienta a stimulační cívky v 3D prostoru a sestrojit (přibližný) průmět osy magnetického pole cívky do MRI obrazu pacientova mozku.

Tento popsaný měřicí systém tvoří společně s proudovým stimulátorem (intenzita stimulace 0 – 100 mA, šířka pulzu 0,01 - 1 ms, EMG přístroj Synergy od výrobce Viasys Healthcare) jeden funkční celek.

4.3 Programové vybavení

Skripty pro řízení řetězce měřicí techniky a ukládání naměřených dat jsem realizoval v prostředí programovacího jazyka **Signal od společnosti CED**. Jedná se o jazyk vyšší abstrakční úrovně vytvořený přímo pro řízení AD převodníku, zesilovače biologických potenciálů, akvizici dat a ovládání periferních zařízení (magnetický stimulátor, proudový stimulátor).

Pomocí skriptu lze nastavit parametry celého procesu měření (viz Tabulka 6). Ze základních parametrů se jedná o **triggrovací mód** (zda byl okamžik záznamu potenciálu řízen externím zařízením nebo zda bylo naopak externí zařízení řízeno skriptem), **vzorkovací frekvence**, **délka nahrávacího okna**, **posun x-ové osy**. Dále jsem zde prováděl nastavení jednotlivých portů zesilovače biologických potenciálů. Prováděl jsem zde nastavení **horního a dolního filtru**, jeho typ a **vstupní napěťový rozsah**.

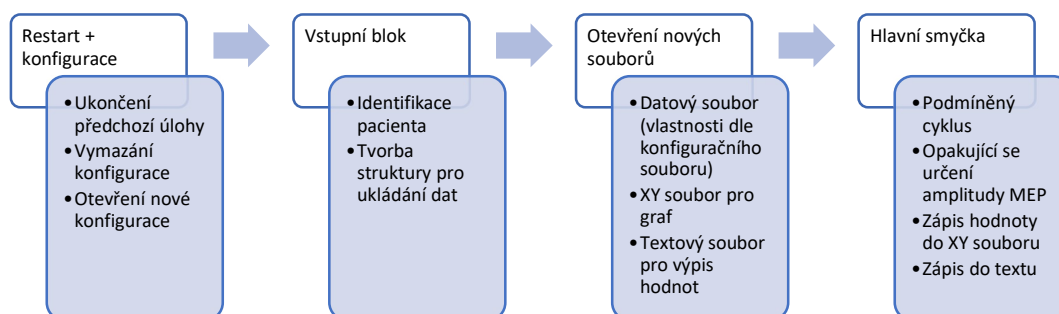
Parametr	Možná hodnota
Triggrovací mód	Interní generování TTL pulzu Externí generování TTL pulzu
Dolní propust	1 – 10000 Hz
Horní propust	0,01 – 1000 Hz
Typ a řád filtru	Buterworth nebo Bessel, 2 nebo 3 řád filtru

Tabulka 6 - vybrané parametry použitého zesilovače biologických potenciálů od CED

Každý skript vyžaduje po svém spuštění zadání **vstupních hodnot**. Pomocí editovatelných textových polí (lze definovat datový typ vstupní hodnoty: text, celé číslo, číslo s desetinným rozvojem, maximální a minimální hodnota) se do programu vepisují **identifikační údaje** vyšetřovaného subjektu (jméno, rok narození, stav, ve kterém je vyšetřovaný /DBS ON, DBS OFF, norma/). Tyto údaje jsou dále použity k pojmenování datových souborů a jejich uložení do automaticky vytvořených složek (dle typu vyšetření a identifikačních údajů).

Určení akčního a klidového motorického prahu

Schéma skriptu pro určení stimulačních prahů (v principu se jedná o stejné skripty pro AMT i RMT) je na (Obrázek 26). Prvním krokem je vždy přerušení potenciálně probíhající úlohy (např na pozadí, bez grafického doprovodu) a načtení konfiguračního souboru. **Konfigurační soubory** usnadňují práci a dovolují řadu vlastností datového souboru nastavit v grafickém prostředí bez nutnosti psaní kódu.

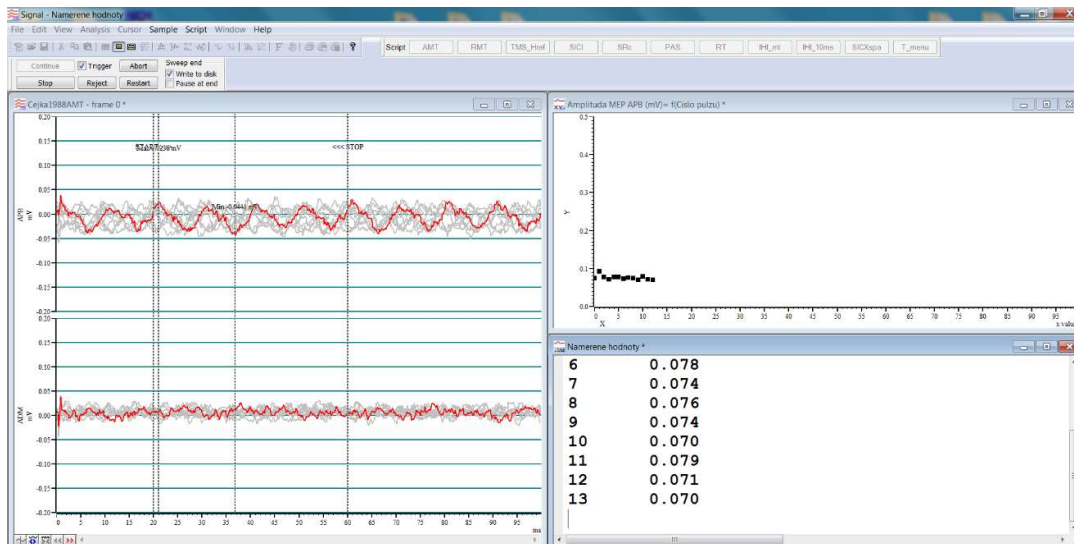


Obrázek 26 - schéma skriptu pro určení AMT, RMT

Následuje **vstupní blok**, jehož funkce již byla popsána výše. Pomocí příkazů se dále pracuje s datovými okny:

- Generování nového okna a určení jeho typu (data, XY zobrazení, text)
- Řízení grafických vlastností (viditelnost okna- okno může plnit podpůrnou funkci na pozadí procesu, pozice okna na obrazovce, jmenovka (label) okna, atd.)
- Zápis hodnot do oken

Po nastavení potřebných hodnot se běh skriptu dostane do hlavní měřicí smyčky. Jedná se o cyklus, jehož opakování je podmíněno splněním podmínky (stisknutím grafického tlačítka „konec“). Při každém průchodu cyklem se detekuje inkrement počtu naměřených framů v datovém souboru. Pokud tato situace nastane, tak je v definovaném časovém okně detekováno lokální maximum/minimum, spočítána amplituda peak to peak (p2p) a tato hodnota vynesena do okna s XY zobrazením (amplituda = $f(\text{číslo stimulačního pulzu})$).

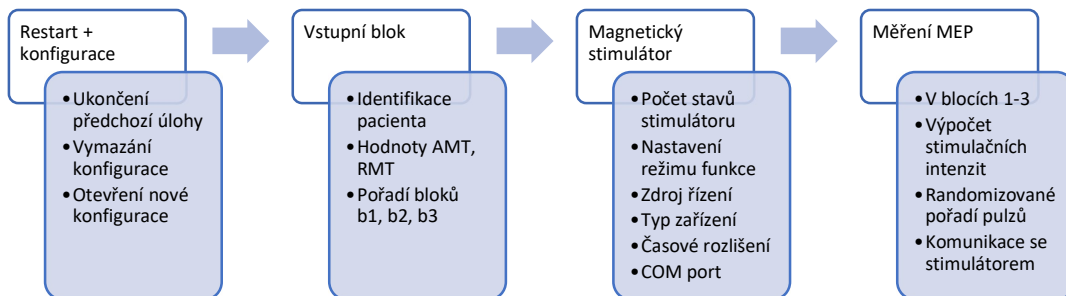


Obrázek 27 - prostředí pro určení akčního a klidového motorického prahu

Na obrázku (Obrázek 27) je zobrazeno rozložení oken použité při určování **akčního a klidového motorického prahu (RMT a AMT)**. V levé části obrazovky je datový soubor, kam se zobrazují jednotlivé realizace evokovaných potenciálů (akvizice ze dvou svalů). V tomto konkrétním případě se však jedná o artefakt ze síťového rušení 50 Hz. Poslední realizace měření je vždy zobrazena červeně, předchozích 10 realizací je na pozadí vykresleno šedivě. V pravé horní části je XY zobrazení, které ukazuje amplitudu p2p naměřených MEPů a vpravo dole jsou tyto hodnoty společně s číslem realizace vypisovány do textového souboru.

Krátkolatentní intrakortikální inhibice (SICI)

Skript pro vyšetření SICI se liší od předchozího vstupním blokem. Zde je třeba navíc zadat hodnoty prahů AMT a RMT, ze kterých dále skript počítá stimulační intenzity jednotlivých pulzů.



Obrázek 28 - schéma skriptu pro měření SICI

V dalším bloku probíhá nastavení parametrů magnetického stimulátoru Magstim Bistim (pro párovou stimulaci). **Počet stavů** je dán použitým protokolem. V případě SICI je potřeba definovat dva stavy:

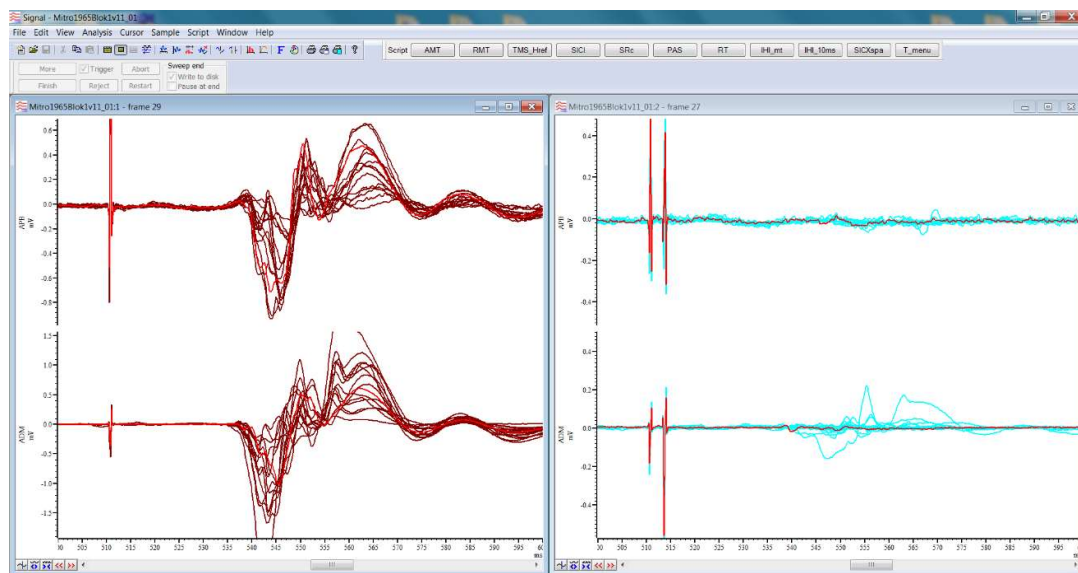
1. Frame s jednoduchým TMS stimulačním pulzem (referenční MEP)
2. Frame s párovým TMS stimulačním pulzem (MEP, jehož vlastnosti jsou modulovány použitým podmiňovacím pulzem)

Režim funkce je dán **módem řízení stimulátoru**. Pro naši úlohu chceme, aby stimulátor začal ihned po spuštění automaticky cyklovat (přepínat) mezi definovanými stavy (jednoduchý a párový pulz) a aby ihned docházelo k zápisu dat na disk. **Zdroj řízení** pak může být interní nebo externí, v našem případě volíme jako generátor synchronizačních TTL pulzů jeden z digitálních výstupů AD převodníku. **Typem zařízení** se myslí přesný typ magnetického stimulátoru. Jazyk Signal podporuje komunikaci přes sériové rozhraní RS-232 s více typy stimulátorů. **Časové rozlišení** je parametr, kterým lze určit, zda lze rozestup (interstimulační interval, ISI) nastavit:

1. V rozmezí od 0,1 – 99,9 ms s rozlišením 0,1 ms
2. V rozmezí od 1 do 999 s rozlišením 1 ms

V našem případě volíme první možnost (tzv. high-resolution timing mode), protože u části pacientů byla v případě SICl použita hodnota ISI 2,5 ms. **COM portem** se rozumí adresa použitého portu pro sériovou komunikaci.

Měření MEP pak probíhá ve třech blocích. Tyto bloky se z hlediska funkce skriptu od sebe neliší. Pro každý blok je zvlášť před jeho spuštěním vypočítána hodnota stimulační intenzity jednoduchého a párového pulzu (podmiňovací + stimulační pulz). Stav jsou v rámci bloku střídány zcela náhodně (každý pacient má v každém bloku jiné pořadí pulzů). Po dosažení definovaného počtu naměřených framů (15 + 15) je blok ukončen. Po ukončení bloku lze akci opakovat, pokračovat k dalšímu bloku nebo akci ukončit.



Obrázek 29 - prostředí pro měření intrakortikální inhibice (SICl)

Na obrázku (Obrázek 29) je zobrazení datových oken během vyšetření. V levé části se nachází originální datový soubor, v pravé části jeho duplikát. Tato okna se od sebe liší v nastavení „překreslování“ (*Overdraw data*).

- Levé okno – potenciály evokované jednoduchým TMS pulzem
- Pravé okno – potenciály evokované párovým pulzem

Online třídění dat podle typu pulzu nám umožňuje ihned zhodnotit efekt TMS modulační evokovaného potenciálu podmiňovacím pulzem a případně měření zastavit a ihned zopakovat.

Mezi TMS stimulátorem a AD převodníkem dále probíhá komunikace týkající se připravenosti stimulátoru. Nahrávání dat probíhá rychlostí 1 realizace/5 vteřin, ale pokud stimulátor během této doby nestihne dobít své kondenzátory, tak se měření pozdrží. Rovněž stimulátor informuje AD převodník o teplotě stimulační cívky a pokud je překročena prahová hodnota, tak se skript zastaví a měření se dočasně přeruší.

4.4 Kódování názvů parametrů

Získané parametry (číselné hodnoty) je ve fázi manuálního zpracování dat nutné ukládat pro pozdější analýzu (pokud nevyužijeme export ve formě *.CSV souboru do databáze). Pro zajištění přehlednosti jsem navrhl metodiku pro vytváření názvů jednotlivých parametrů. Každý název parametru je složený ze šesti pozic (viz Tabulka 7, Tabulka 8) pomocí kterých lze určit, v jakém stavu bylo vyšetření provedeno, z jakého svalu byl signál měřen, o jaký blok SICI se jednalo nebo zda se jedná o parametr popisující referenční MEP nebo modulovaný MEP (faktor pulz).

Název Sloupce		poz 1	poz 2	poz 3	poz 4	poz 5	poz 6
on_SICI_APB_b1_sp_bl (mV)	=>	oo_	XXXX_	AYY_	bx_	xp_	TXx (mX)
SICI	hod 1	on	SICI	APB	b1	sp	bl (mV)
	hod 2	off	SICF	ADM	b2	dp	T1x (ms)
	hod 3	kontrola			b3		T1y (mV)
	hod 4						T2x (ms)
	hod 5						T2y (mV)
	hod 6						T3x (ms)
	hod 7						T3y (mV)

Tabulka 7 - systém kódování názvů parametrů MEP 1

Pozice	Popis pozice
poz 1	stav {on; off; kontrola}
poz 2	název testu - SICI, SICF
poz 3	název svalu {APB; ADM}
poz 4	číslo bloku {b1; b2; b3}
poz 5	druh pulsu {single p.; double p.}
poz 6	_bl (mV) - prestimulus baseline, průměr v čase od $t_{abs} = 0$ ms do $t_{abs} = 10$ ms (stim)
	T1x (ms) - latence MEPu, měřeno od $t{abs} = 10$ ms
	_T1y (mV) - velikost potenciálu v místě začátku MEPu, měřeno od 0 V
	T2x (ms) - latence prvního extrému (lok. minima), měřeno od $t{abs} = 10$ ms
	_T2y (mV) - velikost potenciálu v místě prvního extrému, měřeno od 0 V
	T3x (ms) - latence druhého extrému (lok. maxima), měřeno od $t{abs} = 10$ ms
	_T3y (mV) - velikost potenciálu v místě druhého extrému, měřeno od 0 V

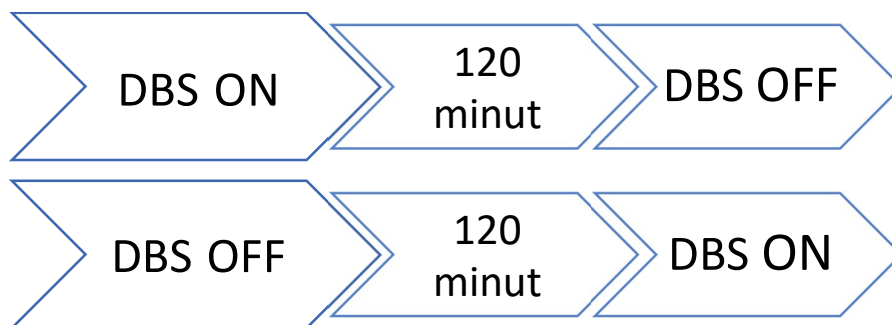
Tabulka 8 - systém kódování názvů parametrů MEP 2

Poznámka – popsané technické a SW řešení bylo publikováno v:

CEJKA, V., A. FEČÍKOVÁ, O. KLEMPÍR, R. KRUPICKA and R. JECH. System for Motor Evoked Potentials Acquisition and Analysis. In: *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2018*. Singapore: Springer Singapore, 2019, 2019-05-30, 87-91. IFMBE Proceedings. DOI: 10.1007/978-981-10-9023-3_16. ISBN 978-981-10-9022-6. WoS, Scopus.

4.5 Popis protokolu

Ve shodě se stanovenými cíli byl sestaven protokol pro vyšetření pacientů pomocí TMS. Prvním krokem bylo určení hodnot **akčního a klidového motorického prahu (AMT, RMT)**. Po tomto určení jsme přistoupili k aplikaci protokolu **intrakortikální inhibice** (SICI – Short Intracortical Inhibition). Tato vyšetření byla provedena u všech pacientů ve stavu se zapnutou stimulací (*DBS ON*) a ve stavu s vypnutou stimulací (*DBS OFF*).



Obrázek 30 – základní schéma vyšetření, dvě větve

Pořadí stavů bylo náhodně promíchané (viz Obrázek 30). Někteří pacienti byli nejdříve vyšetřeni ve stavu „ON“, následně byl jejich DBS stimulátor vypnut a po **120 minutách** byli vyšetřováni ve stavu „OFF“. Jiní pacienti byli nejdříve vyšetřeni ve stavu „OFF“, následně ve stavu „ON“.

Stanovení tíže onemocnění

Klinický efekt DBS jsme u **generalizovaných forem** dystonie hodnotili pomocí motorické části mezinárodní dystonické škály **BFMDS** (Burke-Fahn-Marsden Dystonia Scale). Škála má dvě části, přičemž první hodnotí klinické projevy nemoci a druhá je zaměřena na pacientova omezení při běžných denních aktivitách (rozsah škály 0 – 120 bodů).

Pro **fokální cervikální dystonie** jsme použili motorickou část dystonické škály **TWSTRS** (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale). Tato škála má tři hlavní části, první hodnotí závažnost onemocnění, druhá omezení z ní vyplívající a třetí je zaměřena na bolest (rozsah škály 0 – 35 bodů) [85]. Stanovení tíže onemocnění probíhalo vždy před vyšetřením nebo 120 minut po změně stavu.

Určení akčního a klidového motorického prahu

Akční motorický práh (Action Motor Treshold, AMT) definujeme jako intenzitu stimulace potřebnou pro vyvolání motorického potenciálu o amplitudě minimálně 200 μV v 5 z 10 pokusů, měřeno při cca 10% volní kontrakci (Obrázek 31).

Klidový motorický práh (Resting Motor Treshold, RMT) definujeme jako intenzitu stimulace potřebnou pro vyvolání motorického potenciálu o amplitudě minimálně 50 μV v 5 z 10 pokusů, měřeno při relaxovaném terčovém svalu.

Postup měření: stimulační cívkou bylo pohybováno po skalpu pacienta laterálně od vertexu odpředu dozadu zhruba v 1-2 cm krocích. V každé pozici bylo několika pulzy ověřeno, zda odsud lze vybavit potřebný motorický potenciál. Rovněž byly v každé pozici vyzkoušeny různé

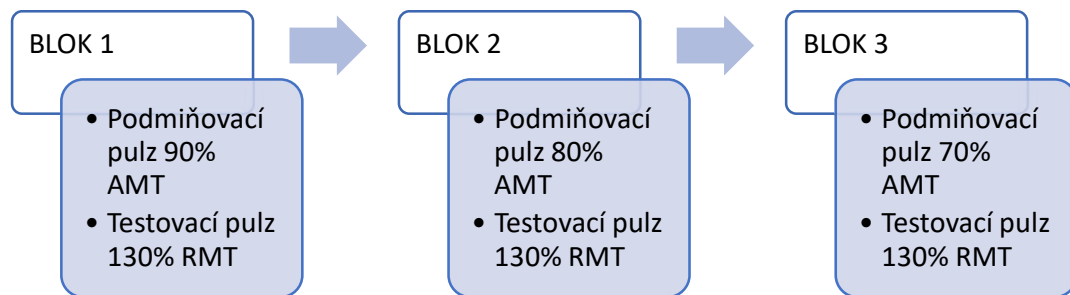
intenzity stimulace. Cívka byla držena v AP pozici, drždlem směřujícím dozadu v úhlu zhruba 45°.



Obrázek 31 - 10% svalová kontrakce, lehký dotek palce a ukazováku

Vyšetření míry krátkolatení intrakortikální inhibice (SICI)

Krátkolatení intrakortikální inhibice (SICI – Short Intracortical Inhibition) jako metoda výše popsané **párové stimulace**. Fenomén je vyjádřen při hodnotě interstimulačního intervalu 3 ms [38]. Měření je členěno dle intenzity podmiňovacího pulzu do 3 bloků (Obrázek 32). V každém bloku je pak získáno **15 jednoduchých a 15 podmíněných** MEPů. Intenzita podmiňovacího pulzu se liší v závislosti na konkrétním bloku.



Obrázek 32 - schéma vyšetření intrakortikální inhibice

5 Metodika zpracování dat

Zpracování **motorických evokovaných potenciálů** (MEP) probíhá v několika krocích. První metodou je offline poloautomatická manuální analýza pomocí vytvořených skriptů v prostředí programovacího jazyka Signal (CED). Dále jsem se zpracováním dat pokračoval v prostředí MATLAB (MathWorks, verze 2019b).

5.1 Předzpracování signálu

Měřená data jsou filtrována (propustné pásmo 5 – 2000 Hz, 3pólový Buterworthův filtr) již během akvizice [50, 56, 58]. Předzpracování naměřených dat probíhá až v rámci jednotlivých algoritmů a pro každou úlohu je trochu jiné. V principu se jedná o nastavení empirických mezí týkajících se **minimální amplitudy signálu** nebo **minimální a maximální délky MEP**. Dále je nutné z analýz vyloučit realizace evokovaných potenciálů kontaminované technickými nebo biologickými artefakty [66, 67].

V literatuře se setkáváme s **minimální amplitudou MEP** nejčastěji u definic motorických prahů. Nižší nároky na velikost amplitudy má vždy klidový motorický práh (RMT). Jeho hodnota typicky bývá 50 uV. Stran min. a max. délky potenciálu jsem postupoval empiricky. Viz dále.

5.2 Poloautomatická analýza

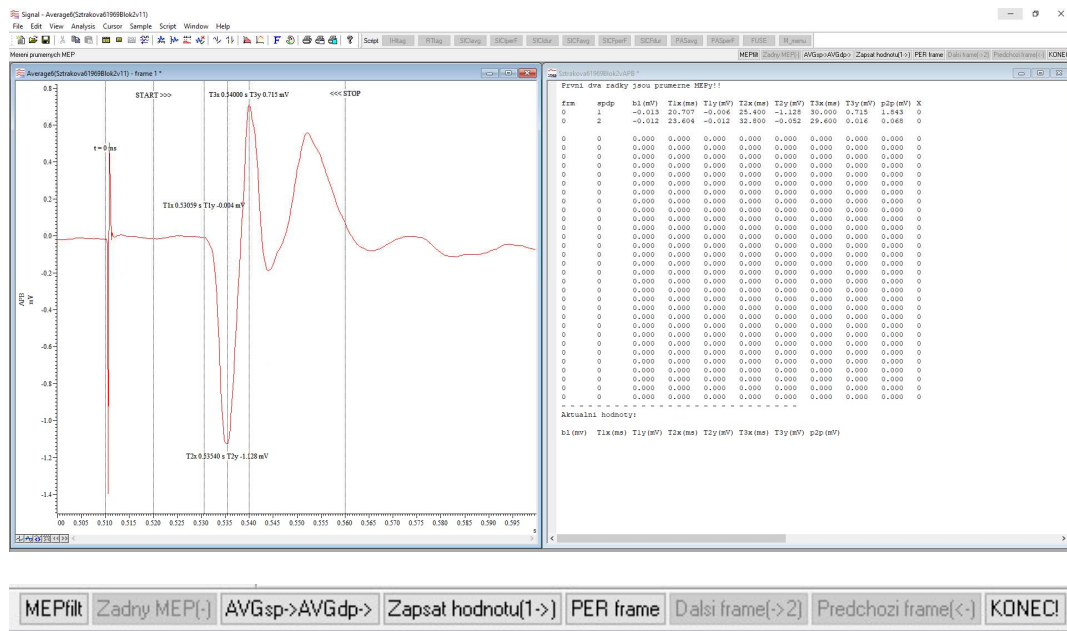
Pro manuální poloautomatickou analýzu naměřených dat jsem vytvořil prostředí zobrazené na obrázku (Obrázek 33). Pro jeho snadné spuštění jsem v horní části výchozí obrazovky vytvořil *script bar*, pomocí kterého lze pohodlně spouštět vytvořené skripty bez nutnosti otevírání souboru s napsaným kódem.

Script bar má dvě varianty, jedna slouží pro **měření dat**, druhá pro jejich **tagování a hodnocení**. Přehled funkcí, které lze přímo spouštět je v následující tabulce (Tabulka 9).

Script bar	Funkce
Menu pro akvizici	AMT – stanovení akčního motorického prahu
	RMT – stanovení klidového motorického prahu
	SICI – měření intrakortikální inhibice
	TMS-Href – modulace H reflexu pomocí transkraniální magnetické stimulace
	SRc – Stimulus-Response Curve, metoda hodnocení efektu repetitivní TMS stimulace
	PAS – párová asociativní stimulace
	RT – měření reakčního času za použití vizuálního GO signálu
	IHI – měření interhemisferální (transcalosální) inhibice
Menu pro analýzu	SIClperF – hodnocení intrakortikální inhibice
	SICF – hodnocení intrakortikální facilitace
	PAS – hodnocení párové asociativní stimulace
	IHI – hodnocení transcalosální inhibice

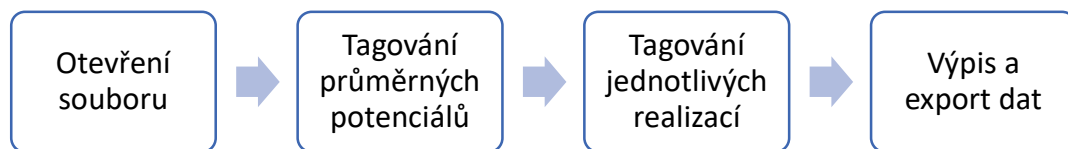
Tabulka 9 - přehled funkcí, které lze spustit ze script baru, funkce vypsány šedivě se nevztahují k tématu disertační práce

Po spuštění skriptu a výběru souboru s patientskými daty se zobrazí v levé části obrazovky datové okno s aktuálním MEP a v pravé části textové okno s výpisem naměřených hodnot (Obrázek 33). Každá křivka (MEP) je na úrovni základního zpracování popsána sadou 6 nebo 7 parametrů. Jedná se o x-ové (čas, ms) a y-ové (napětí, mV) souřadnice **začátku potenciálu** (T1x, T1y), **minima** (T2x, T2y) a **maxima** (T3x, T3y). Data získána při měření SIC1 jsou navíc doplněna o parametr popisující **průměrnou napěťovou úroveň** ve chvíli před příchodem stimulačního pulzu (prestimulus baseline, bl). Tato hodnota je následně používána k vyloučení realizací kontaminovaných prekontrakcí terčového svalu.



Obrázek 33 skript pro tagování MEP, v dolní části detail ovládacího panelu

Na obrazovce jsou nejprve zobrazeny **průměrné křivky** (Obrázek 34, krok 2). Jako první se zobrazí průměrný nepodmíněný (referenční) potenciál. Po stisknutí tlačítka **AVGsp->AVGdp** se zobrazí průměrný potenciál modulovaný podmiňovacím pulzem. Latence a amplituda těchto dvou křivek jsou spolu s pozicemi lokálních extrému zapsány do textového pole (Obrázek 33, vpravo). Po zhodnocení průměrů se zavoláním funkce **PER frame** (detail ovládacího panelu skriptu v dolní části Obrázek 33) přepne do režimu hodnocení jednotlivých realizací motorických potenciálů.



Obrázek 34 - schéma funkce skriptu pro tagování MEP

Velikost inhibice je počítaná pro každý blok zvlášť ((3, (4). Lze použít dva různé postupy, při prvním je sestrojena průměrná křivka pro jednoduchý pulz a průměrná křivka pro párový pulz. U každé křivky je následně určena její **latence** (ms, vzdálenost od stimulačního pulzu k začátku

potenciálu) a **pozice minima a maxima**. Z těchto hodnot je vypočítána **amplituda** (*peak to peak*). Samotná velikost inhibice se pak určí jako **poměr velikosti** evokované odpovědi vyvolané párovým pulzem a jednoduchým pulzem v %. Druhá možnost je vyhodnotit amplitudu každé realizace MEP zvlášť a až potom spočítat průměrné amplitudy za jednoduchý a párový pulz.

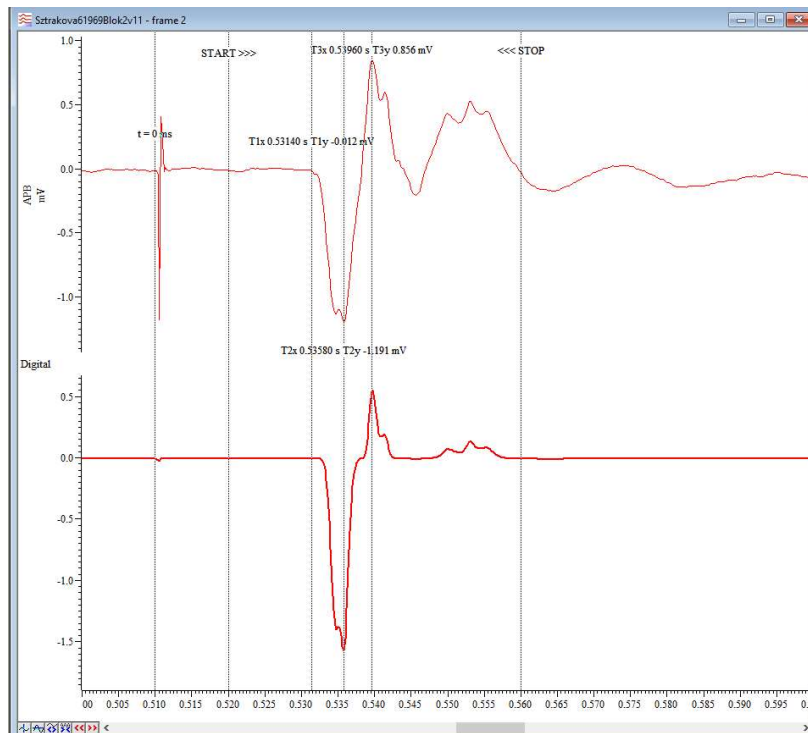
$$SICI = \frac{MEP_{test} - MEP_{podmíněný}}{MEP_{test}} * 100 \quad (3)$$

$$SICI = \frac{MEP_{podmíněný}}{MEP_{test}} * 100 \quad (4)$$

Při manuálním hodnocení potenciálů někdy bývá kvůli driftu isoelektrické linie nebo stimulačnímu artefaktu obtížné určit začátek potenciálu. Přidal jsem proto do skriptu funkci *MEPfilt* (lze ji aktivovat z ovládacího panelu, Obrázek 33 vole vlevo). Tento filtr nemění podobu původní křivky, ale zobrazí se jako další kanál a má pouze podpůrnou funkci. Jeho parametry byly určeny empiricky (5).

$$MEP_{filt}_{i=1}^n = (MEP_i)^3 - \frac{\sum_{i=1}^n MEP_i}{n} \quad (5)$$

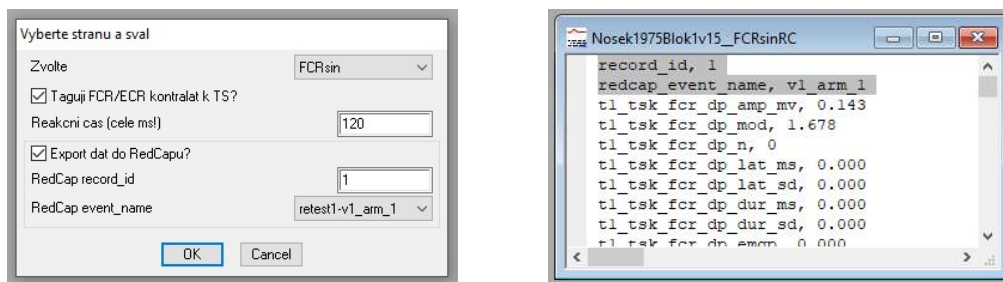
Podobný princip s druhou mocninou signálu využívá pro detekci MEP [63]. Na obrázku (Obrázek 35) je v horní části původní motorický potenciál a v kanále pod ním je zobrazený po aplikaci funkce *MEPfilt*. Tagování probíhá stále podle původního MEPu, tento filtrovaný signál slouží pouze jako pomůcka při určování počátku potenciálu.



Obrázek 35 - zobrazení MEP pomocí funkce *MEPfilt*

Poznámka: rovnice (3) vyjadřuje přímo míru inhibice – čím větší hodnota, tím větší schopnost inhibovat evokovaný potenciál. Rovnice (4) vyjadřuje míru inhibice nepřímo, jako velikost modulovaného MEPu podmiňovacím pulzem vyjádřenou v procentech nepodmíněného MEP. V tomto případě znamenají menší hodnoty vyšší úroveň inhibice a naopak. V literatuře se lze setkat s oběma způsoby výpočtu, v této práci s druhým uvedeným.

Skript pro hodnocení MEP umožňuje v posledním kroku export dat ve formě CSV souboru (Obrázek 36) pro uložení dat do databáze. Na našem pracovišti používáme databázi RedCap (<https://www.project-redcap.org/software/>).



Obrázek 36 - export dat do CSV souboru pro uložení do datbáze RedCap

Díky tomuto není nutné přepisovat naměřené hodnoty ručně a také se eliminuje riziko chyb. Databáze RedCap umožňuje zejména sdílení dat napříč celým výzkumným týmem, ale lze zde i plánovat vyšetření nebo automaticky posílat pacientům dotazníky.

5.3 Automatická detekce MEP pomocí vlnkové transformace

Metodika popsaná v této kapitole byla prezentována na konferenci *Technical Computing Prague* [v02]. Vznik vlnkové transformace je spojován se jménem francouzského geofyzika Jeana Morleta, který ji vymyslel na začátku 80. let minulého století jako nástroj pro analýzu seismických signálů. Od té doby našla celou řadu aplikací v nejrůznějších oborech, přičemž ani zpracování biologických signálů není výjimkou. Nachází široké uplatnění při analýze EKG [86, 87] a EEG signálů [88-90]. Svoje místo našla vlnková transformace i v oblasti zpracování evokovaných potenciálů [91, 92], kde se využívá k filtraci signálu, ale i k lokalizaci vln v časové oblasti.

Vlnková transformace (VT) oproti Fourierově transformaci (FT) poskytuje informaci o časové lokalizaci spektrálních složek signálu. FT není vhodná pro analýzu nestacionárních signálů, jakým motorický evokovaný potenciál bezpochyby je. Každá vlnková funkce osciluje pouze v okolí bodu své lokalizace, což nám přináší informaci o pozici v časové (prostorové) oblasti. Cílem VT je rozložit signál do řady koeficientů, čehož je dosaženo filtrováním signálu párem ortogonálních filtrů (trend signálu, jemné detaily) [93].

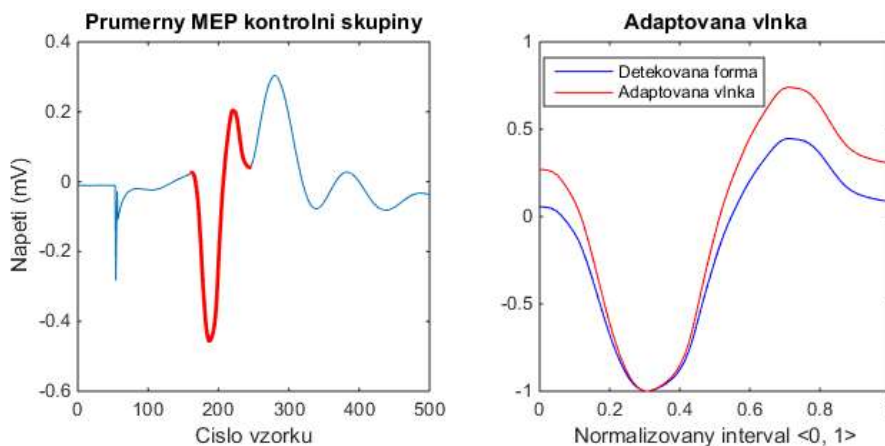
Vlnková transformace je okenní operace, přičemž její jádro je vždy získáno posunutím (translací) a roztahením (dilatací) vybrané báze funkce. Vlnky jsou speciální funkce $\Psi(t)$, které mají nulovou střední hodnotu (oscilují) [93] a musí mít konečnou energii:

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \psi(t) dt = 0 \quad a \quad \int_{-\infty}^{+\infty} |\psi(t)|^2 dt \leq \infty \quad (6)$$

Vlnková funkce f je definována jako

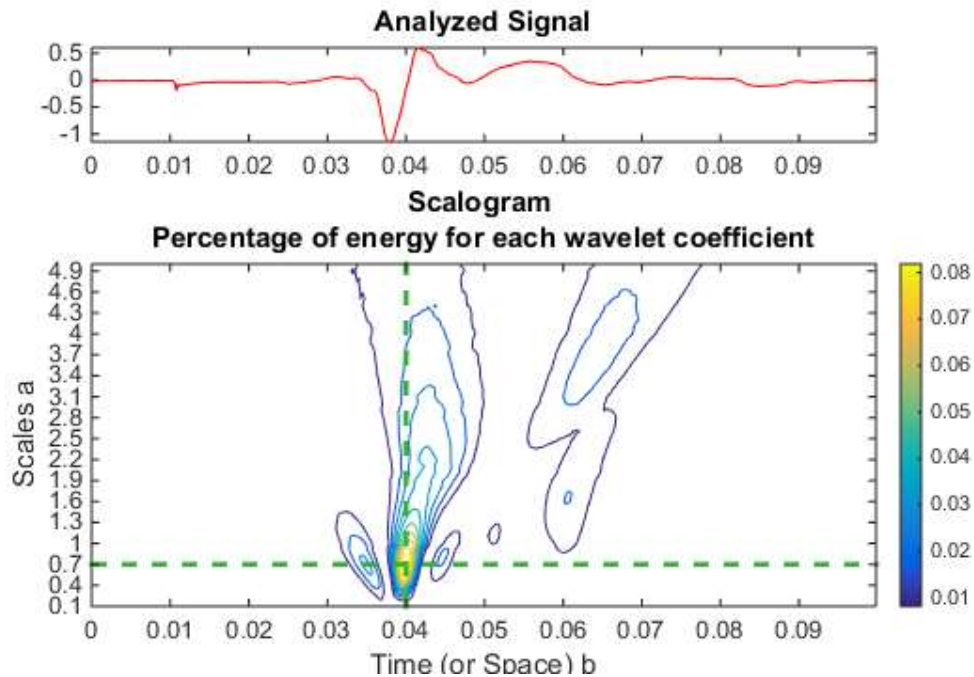
$$VT(\alpha, \beta) = \int_R f(t) \frac{1}{\sqrt{|\alpha|}} \overline{\psi\left(\frac{t-\beta}{\alpha}\right)} dt \quad \alpha, \beta \in R, \quad \alpha \neq 0 \quad (7)$$

kde je α dilatační parametr a β translační parametr. Existují různé typy již vytvořených vlnek, které jsou definovány svými předpisy (Haarova, Meyerova, Morletova, Daubechies, Mexican Hat) nebo lze vytvořit adaptovanou vlnku, která splňuje předchozí podmínku, ale není definovaná přesným matematickým zápisem.



Obrázek 37 - průměrný MEP kontrolní skupiny (vlevo), adaptovaná vlnka (vpravo)

Samotnou vlnkovou transformaci vstupních dat jsem realizoval pomocí skriptu v prostředí MATLAB (MATLAB R2019b, Mathworks). Po konverzi dat z prostředí programu Signal jsem ve formě struktury načel pacientská data do MATLABu a uložil pro následující zpracování. Vlnkovou transformaci jsem použil pro detekci motorického evokovaného potenciálu ve smyslu nalezení jeho středu. Následně jsem pak dopočítal začátek a konec potenciálu, čímž jsem vedle latence určil i dobu trvání potenciálu a přinesl tak nový parametr, který nebyl určován ve fázi manuální analýzy naměřených dat.



Obrázek 38 - MEP a procentuální rozložení energie koeficientů vlnkové transformace

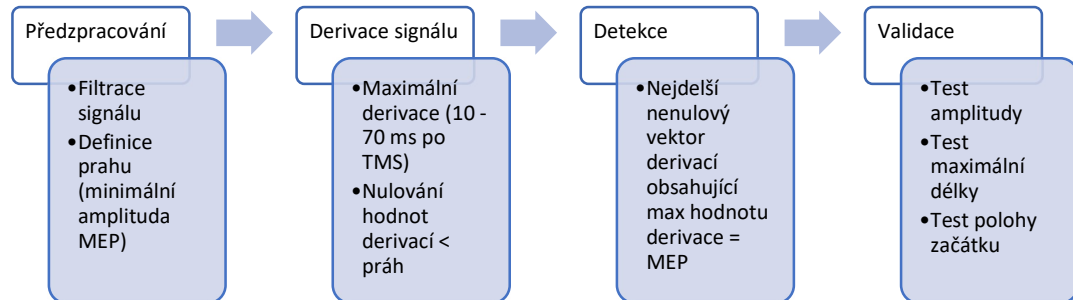
Nejprve jsem sestrojil průměrný motorický evokovaný potenciál (Obrázek 37) skupiny kontrolních subjektů. Na této křivce jsem manuálně označil oblast, kde leží MEP a tu jsem použil pro konstrukci vlastní adaptované vlnky. Naměřená data všech pacientů jsem pak procházel v cyklu a postupně jsem prováděl vlnkové transformace všech MEPů s využitím této adaptované vlnky. Výsledkem každé dílčí transformace byla matice koeficientů, která měla počet sloupců shodný s délkou signálu a počet řádků daný počtem použitých měřítek mateřské vlnky (od 0,1 po 0,1 do 5). Pozici MEPu v časové oblasti a jeho trvání (frekvenci) jsem pak určil pomocí detekce pozice maximální hodnoty koeficientu (v absolutní hodnotě) uvnitř transformační matice (Obrázek 38).

Poznámka - publikace uvedené metodiky v:

ČEJKA, Václav, Anna FEČÍKOVÁ, Ondřej KLEMPÍŘ a Radim KRUPIČKA. In: BYRON, Petr. TECHNICAL COMPUTING PRAGUE 2017: Sborník příspěvků 24. ročníku konference. Praha, 2017.

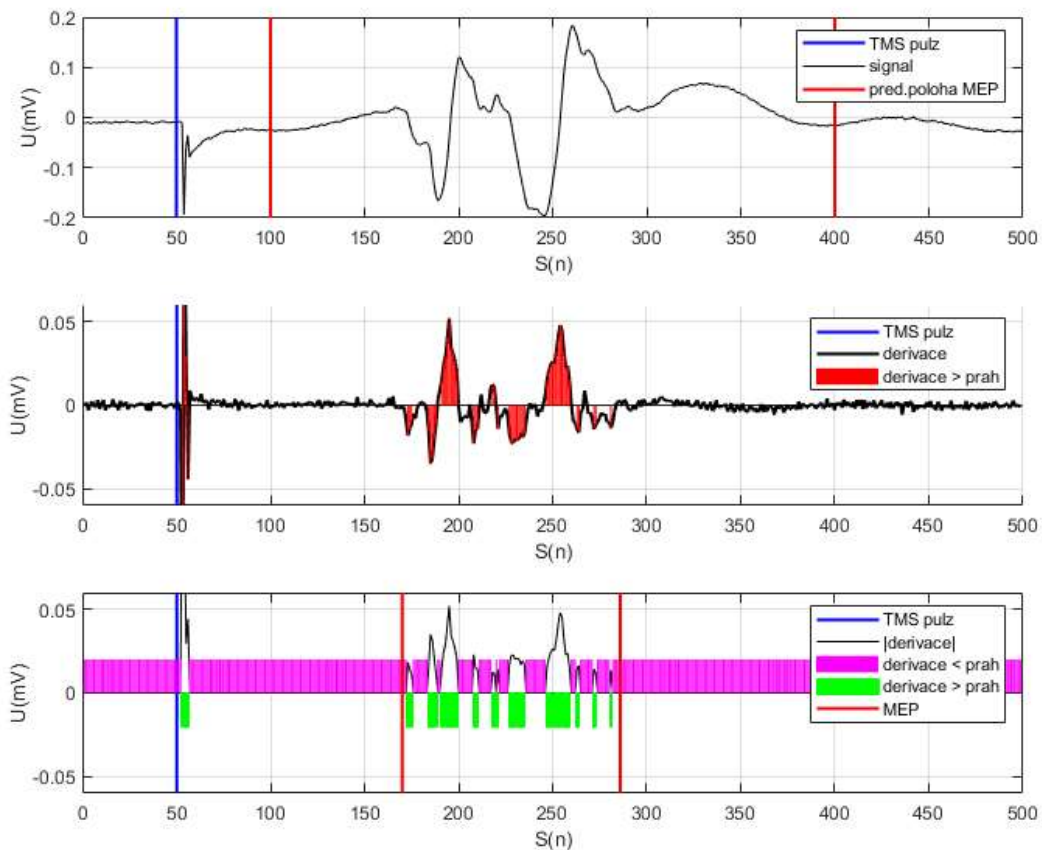
5.4 Automatická detekce MEP pomocí prahového detektoru

Pro určení latence a doby trvání potenciálu jsem také použil vlastní upravenou metodu založenou na principu prahového detektoru [64, 66, 67] využívající derivaci [68].



Obrázek 39 - vlastní algoritmus pro detekci MEP

Postup zpracování signálu vychází z **prahování hodnot** jeho první derivace podle času. Po výpočtu derivace (numerická derivace, v MATLABu funkce *diff()*) je určena maximální absolutní hodnota derivace v časovém okně 10 až 70 ms (50 až 350 vzorků) po TMS pulzu ($t_{TMS} = 10$ ms). V této oblasti se s největší pravděpodobností nachází MEP.



Obrázek 40 - postup detekce MEP s využitím prahového detektoru, vlastní data, horní okno: původní signál s potenciálem MEP, uprostřed: derivace signálu s vyznačenými hodnotami většími než práh (červeně), dolní obrázek: detekovaná poloha MEP

Následně je v cyklu hodnota prahu postupně zvyšována: $Prah = k_{k=0,1}^{k=0,5} * \max(MEP dt)$.

Hodnoty derivací menší než tento práh jsou nulovány (Obrázek 40, dolní část), dokud je ve vektoru derivací více než 200 nenulových hodnot. Po splnění této podmínky se přistupuje k hledání po sobě jdoucích nenulových hodnot derivací.

- Začátek vektoru: první nenulová hodnota derivace
- Konec vektoru: sekvence minimálně 10 nulových hodnot

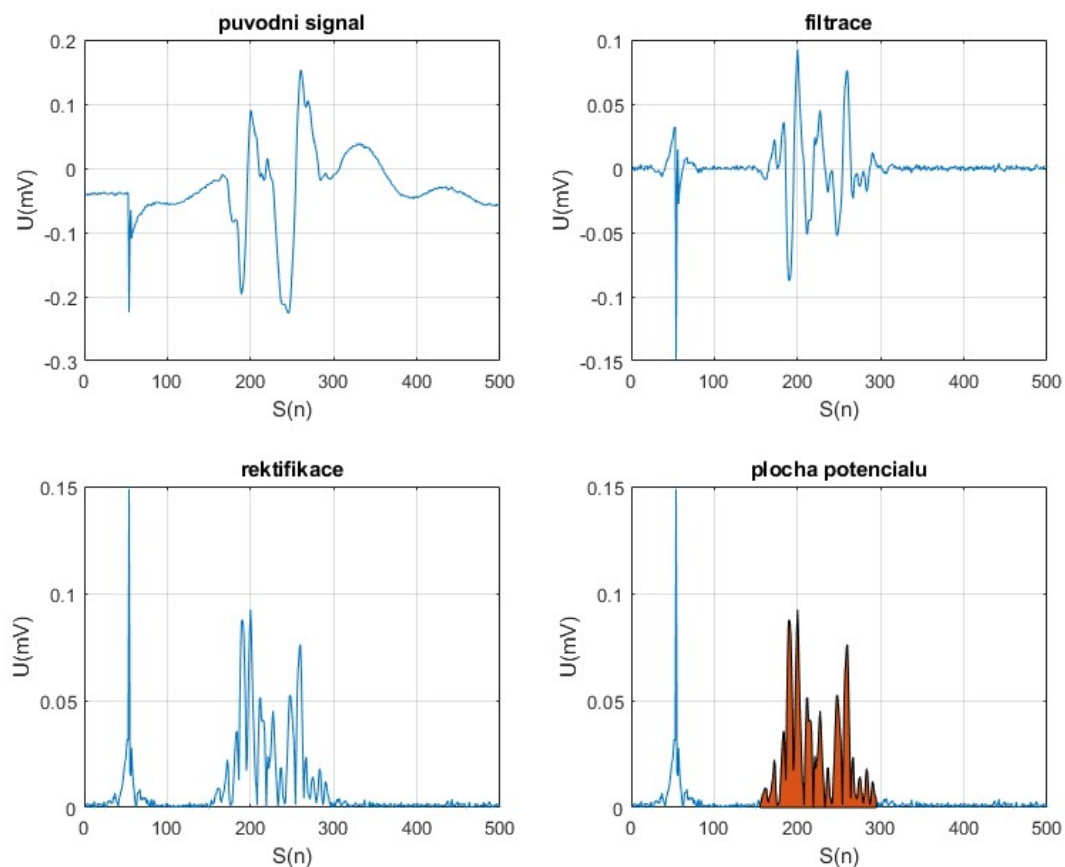
Z těchto detekovaných dílčích vektorů je pak dle maximální délky a maximální hodnoty derivace vybrán ten, který odpovídá poloze MEP. Nakonec se ověřuje amplituda potenciálu uvnitř tohoto vektoru: $MEP_{amp} = \text{abs}(MEP_{max} - MEP_{min})$, která musí dosahovat hodnoty minimálně 20 uV. Rovněž je ověřena délka potenciálu, která by neměla přesáhnout maximální prahovou hodnotu 30 ms (lze volitelně nastavit).

5.5 Automatické určení plochy potenciálu

Určení plochy potenciálu probíhá v několika krocích (upraveno podle [62]). Prvním krokem je **filtrace**, která není vždy zcela nutná. Je vhodné ji použít např. při driftu izoelektrické linie. Dalším krokem je **odečet stejnosměrné složky** signálu (2. filtrace). Následuje **rektifikace signálu** a konečně **určení plochy** (rovnice (8)) pod jeho křivkou v mezích definovaných začátkem a koncem potenciálu (určeno pomocí prahového detektoru).

$$\int_a^b f(t)dt = \frac{b-a}{2N} \sum_{n=1}^N [f(t_n) + f(t_{n+1})] \quad (8)$$

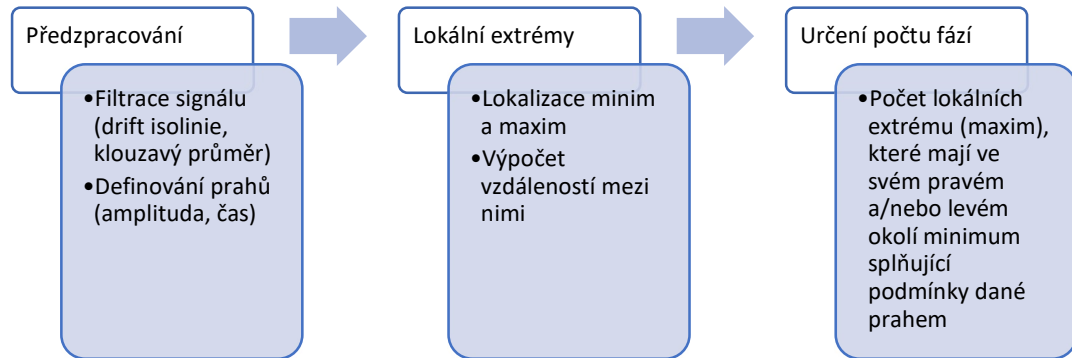
, kde $f(t)$ reprezentuje rektifikovaný signál, meze $[a, b]$ jsou dány začátkem a koncem MEP, N je počet vzorků mezi $[a, b]$. Jednotlivé kroky zpracování jsou na následujícím obrázku (Obrázek 41).



Obrázek 41 - jednotlivé kroky algoritmu pro určení plochy MEP, vlastní data

5.6 Automatické určení počtu fází/turns potenciálu

Algoritmus pro určení počtu fází využívá princip lokalizace lokálních minim a maxim signálu. Detekce probíhá v časovém okně 20 – 50 ms po TMS stimulačním pulzu. Postup je následující:

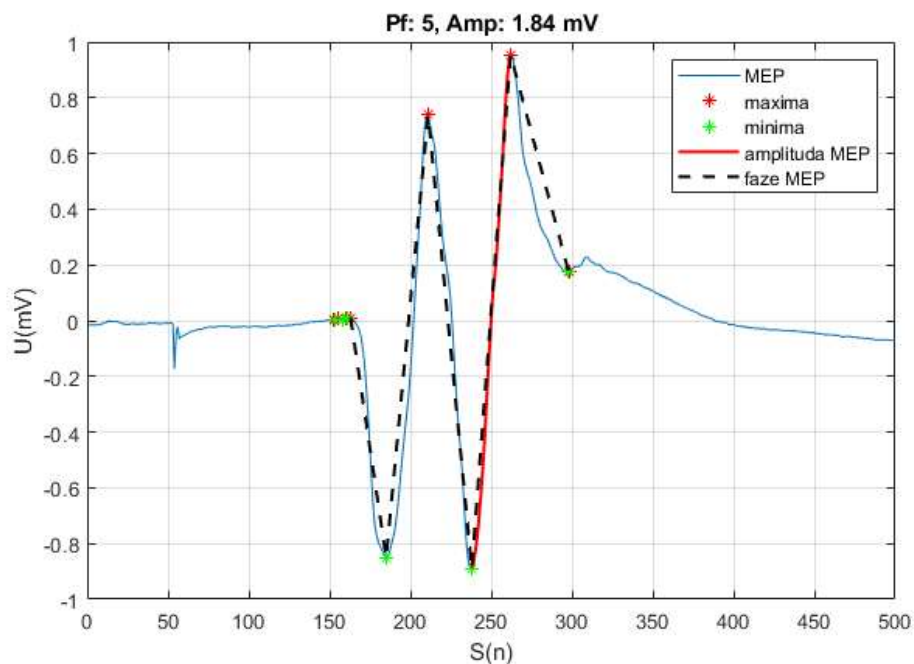


Obrázek 42 - algoritmus pro určení počtu fází MEP

Filtr typu „klouzavý průměr“ (*moving average, MA*) je použit za účel vyhlazení drobných fragmentací („nerovností“) signálu. Tyto fragmentace by případně mohly vést k navýšení počtu fází/turns. Klouzavý průměr určíme podle vzorce:

$$\bar{y}_t = \frac{1}{m} \sum_{i=-p}^i y_{t,i} \quad (9)$$

, kde m je počet vzorků, přes které je klouzavý průměr počítán (velikost okna), p je polovina velikosti okna. Podobný efekt jako použití MA filtru má prahování hodnot vzdáleností mezi lokálními extrémy. Minimální vzdálenost mezi dvěma extrémy ve směru osy y by měla být 100 μV a ve směru osy x 5 vzorků.

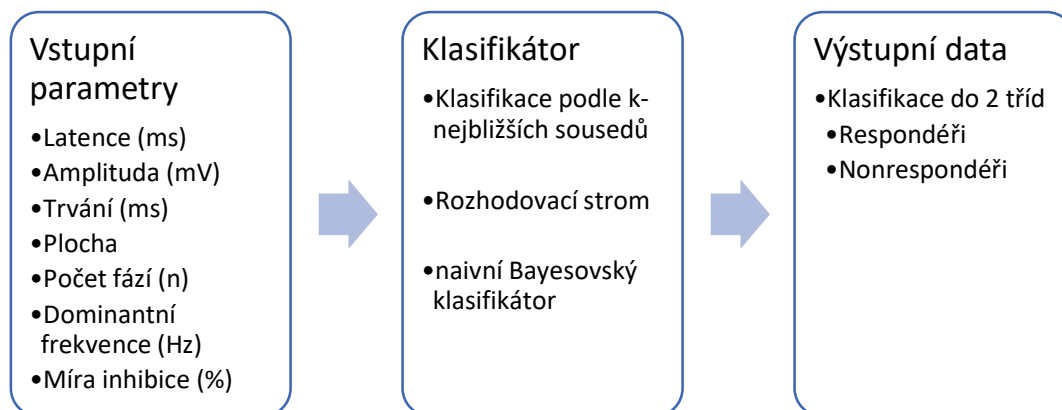


Obrázek 43 - MEP s vyznačeným počtem fází a amplitudou signálu

5.7 Využití klasifikátorů pro predikci benefitu z DBS

Ze skupiny metod strojového učení jsem pro klasifikaci pacientů vybral tři nejpoužívanější metody: k-NN klasifikátor, rozhodovací strom a naivní Bayesovský klasifikátor.

Klasifikace podle nejbližších sousedů (k-NN) patří mezi neparametrické metody klasifikace. Nepředpokládáme znalost tvaru pravděpodobnostních charakteristik tříd. Pro jeho učení a následnou validaci použijeme určené parametry MEP [94]. Takovýto klasifikátor lze následně využít k odhadu odpovědi na DBS stimulaci.

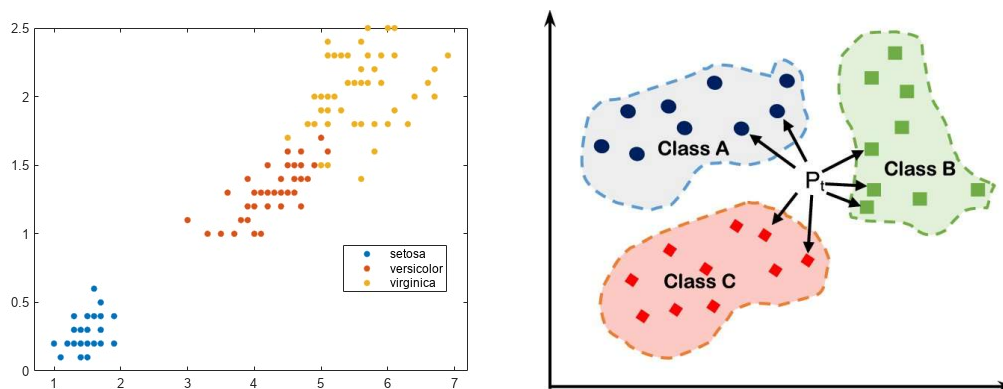


Obrázek 44 - schéma procesu klasifikace dat s využitím klasifikátoru (obecně)

Známe trénovací množinu $\{(x_i, \omega_i)\}_{i=1, \dots, K}$. Kde x_i je vzorek (v našem případě parametr popisující MEP), kterému je přiřazena třída $\omega_i \in \{1, 0, -1\}$, tzn. *respondéři*, *nonrespondéři* a *kontrolní subjekty*, K je velikost trénovací množiny. Pro neznámý prvek x pak hledáme x'_k takové, že platí [95]:

$$\|x'_k - x\| = \min \|x'_i - x\|_{i=1, \dots, K} \quad (10)$$

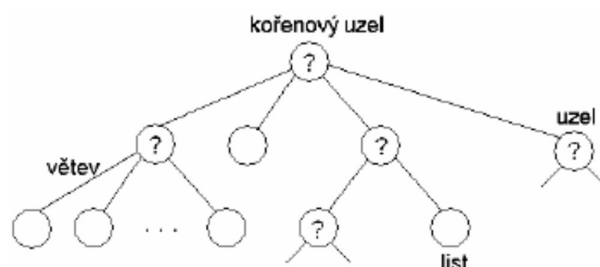
Prvek tak zařadíme do stejné třídy, do jaké náleží x'_k (do stejné třídy, jako náleží nejbližší sused) [96]. Pro trénování klasifikátoru a jeho validaci bude použita metoda „leave one out“ [97]. Vektory použité pro trénování klasifikátoru budou obsahovat data z uvedeného schématu (Obrázek 44, vstupní parametry). Úspěšnost klasifikátoru bude hodnocena pomocí ROC křivky (*Receiver Operating Characteristic*), senzitivity a specificity.



Obrázek 45 – vlevo: příklad klasifikace do 3 tříd s využitím k-NN klasifikátoru, převzato z mathworks.com, pravou: příklad zařazení nového prvku Pt do třídy B (nejvíce nejbližších sousedů je ze třídy B)

Rozhodovací strom (RS) je hierarchický, nelineární systém umožňující uložení znalostí. Tyto znalosti je možné z vytvořené struktury RS extrahovat nebo použít ke klasifikaci nových dat. Stromy mohou graficky zobrazovat vazby mezi daty (Obrázek 46) a ty se dají jednoduše převést na jazyková pravidla [98]. U rozhodovacích stromů se setkáváme s pojmy jako:

- Atribut - vlastnost, která charakterizuje sledovaný objekt (číselná nebo symbolická hodnota)
- Kořenový uzel – počáteční uzel (nulová hloubka)
- Uzel – část, která dělí data na základě podmínky do větví
- Větev – spojnice mezi dvěma uzly nebo uzlem a listem
- List – jeho dosažení znamená konec klasifikace
- Hloubka stromu – počet větví stromu



Obrázek 46 - struktura rozhodovacího stromu, převzato z [98]

Postup při učení klasifikátoru

U každého parametru je před jeho použitím pro učení klasifikátoru provedena **standardizace dat** do standardního prostoru (průměrná hodnota = 0, směrodatná odchylka = 1). Některé parametry jsou před standardizací transformovány s využitím logaritmické transformace.

Pro hodnocení klasifikátorů bude použita sada parametrů:

Senzitivita, specifická, plocha ROC a Matthewsův korelační koeficient:

$$sensitivity = \frac{SP}{SP + FN} \quad (11)$$

$$specificity = \frac{SN}{FP + SN} \quad (12)$$

$$MCC = \frac{(SP * SN) - (FP * FN)}{\sqrt{(SP + FP)(SP + FN)(SN + FP)(SN + FN)}} \quad (13)$$

SP = správně pozitivní, *FP* = falešně pozitivní, *SN* = správně negativní, *FN* = falešně negativní.

Matthewsův korelační koeficient (MCC) se používá jako deskriptor klasifikátoru trénovaného na nevyvážených datech [99]. MCC nabývá hodnot v intervalu [-1, 1], přičemž hodnota 1 znamená naprostou shodu, -1 znamená neshodu a 0 indikuje nulovou korelaci výstupu s množinou trénovacích dat.

5.8 Elektrofyziologické biomarkery

Elektrofyziologickým biomarkerem úspěšnosti DBS terapie může být buď samostatný parametr evokovaného potenciálu nebo komplexnější ukazatel popisující funkční vlastnosti motorického kortexu – míra intrakortikální inhibice. Následující tabulka (Tabulka 10) přináší souhrn těchto studovaných ukazatelů.

Biomarker	Popis	Význam
Latence MEP (ms)	Časový interval mezi TMS pulzem a potenciálem	Odráží rychlost vedení akčního potenciálu pyramidovou drahou
Amplituda MEP (mV)	Velikost MEP měřená <i>peak to peak</i> (rozdíl mezi max a min hodnotou) nebo <i>baseline to peak</i> (od isoelektrické linie po max. hodnotu křivky)	Je úměrná aktivitě I. a II. motoneuronu kortikospinální dráhy a synchronizaci jejich výbojů
Trvání MEP (ms)	Doba od začátku MEPu (latence) po jeho konec (návrat potenciálu k isoelektrické linii)	
Plocha pod křivkou (mVms)	Integrál MEPu, využívá se numerická integrace	Má podobný význam i chování i jako amplituda MEP, vyznačuje se menší variabilitou
Počet fází/turns (n)	Počet průchodů potenciálu přes isoelektrickou linii/ počet změn směru šíření potenciálu během doby trvání MEP (změna znaménka derivace signálu)	
Míra inhibice, SICI	Poměr amplitudy evokovaného potenciálu vyvolaného párovým a jednoduchým pulzem.	Popisuje aktivitu inhibičních interneuronů motorického kortexu

Tabulka 10 - přehled vybraných elektrofyziologických biomarkerů

6 Experimenty a výsledky

Tato kapitola obsahuje popis statistické analýzy dat, soubor vyšetřených pacientů a metodiku elektrofyziologického vyšetření dle popsaného protokolu (Kapitola 4.5). Dále je zde uvedeno porovnání pacientů s kontrolními subjekty a výsledky analýz.

6.1 Statistická analýza

Srovnání výkonnosti jednotlivých automatických algoritmů bylo provedeno pomocí koeficientů vnitrotřídní korelace (ICC) [100]. Za zlatý standard je vždy považována manuální analýza dat prováděná zkušeným hodnotitelem.

Pro ověření statisticky významných rozdílů mezi skupinami pacientů a kontrolních subjektů byla v případě normálního rozdělení dat použita parametrická ANOVA pro opakovaná měření (vstupní data byla logaritmována), v případě nenormálního rozdělení byl použit neparametrický Friedmannův test pro závislé výběry. V případě signifikantních výsledků u vícečetného porovnání byly doplněny párové post-hoc testy (normální rozdělení), nebo párové Wilcoxonovy testy (nenormální rozdělení dat), vždy s p hodnotami korigovanými na mnohonásobné porovnání.

Pro testování míry inhibice byl sestaven lineární model se smíšenými efekty, kde byla testována závislost míry inhibice na stavu (*DBS ON*, *DBS OFF*, *kontrola*), citlivosti na terapii (*respondér*, *parciální respondér* a *nonrespondér*), bloku (*blok 1*, *blok 2*, *blok 3*) typu dystonie (*cervikální*, *generalizovaná*) a testovaném svalu (*APB*, *ADM*). Model pro testování naměřených hodnot latence, amplitudy, plochy potenciálu a trvání ověřoval závislost parametru na stavu, typu dystonie, bloku, citlivosti na terapii, vyšetřovaném svalu a typu pulzu (*párový*, *jednoduchý pulz*). Za signifikantní byly považovány rozdíly s hodnotou $p < 0,05$.

6.2 Soubor vyšetřených pacientů

Do studie bylo zařazeno celkem **22 pacientů** (13 žen, 9 mužů, průměrný věk 51 ± 17 let) trpících různými formami dystonického syndromu (13 generalizovaných a 9 cervikálních). Interval od zahájení DBS stimulace byl v rozmezí od 1,3 do 9,4 let.

Pohlaví	Věk nástupu onemocnění	Trvání nemoci	Etiologie	Citlivost na terapii DBS		Zlepšení (%)	Typ dystonie
1m	48	8	idiopatická	P	N	26,9	GD
2f	10	10	DYT 1	R	R	90,8	GD
3f	26	25	PINK 1	R	R	55	GD
4m	12	14	postanoxická	N	N	0	GD
5m	8	5	DYT 1	R	R	50,9	GD
6m	9	9	PKAN	P	N	26	GD
7f	9	7	PKAN	N	N	0	GD
8f	2	28	postanoxická	N	N	5,9	GD
9f	22	19	idiopatická	P	N	29,2	CD
10m	59	6	idiopatická	N	N	20	GD
11f	34	14	idiopatická	N	N	20	CD
12f	56	9	idiopatická	N	N	15,4	CD
13m	62	7	idiopatická	R	R	100	GD
14m	31	7	idiopatická	R	R	79,2	CD
15m	43	10	KMT2B	R	R	65,9	GD
16f	26	10	idiopatická	N	N	15,5	GD
17f	44	8	idiopatická	R	R	59,1	GD
18f	53	8	idiopatická	P	N	40,5	GD
19f	64	10	idiopatická	N	N	12	CD
20m	3	49	idiopatická	R	R	79,3	CD
21f	38	13	idiopatická	P	N	41,7	CD
22f	66	7	Možná MSA	N	N	16,2	GD

Tabulka 11 - seznam vyšetřených subjektů. CD (cervikální dystonie), GD(generalizovaná dystonie), Citlivost 1.sloupec: N = nonrespondér (0 – 25 % zlepšení dystonického skóre po implantaci DBS), P = parciální respondér (25 – 50 % zlepšení), R = respondér (více než 50 % zlepšení); 2.sloupec: N = nonresponder (0 – 50 % zlepšení), R = respondér (více jak 50 % zlepšení)

U všech pacientů byly stimulační elektrody zavedeny do posteroventrální porce GPI (globus palidus internus) a pozice elektrody byla verifikována postoperační MRI. Z hlediska etiologie byla skupina pacientů heterogenní, 1 pacient měl geneticky verifikovanou mutaci KMT2B, 1 pacientka PINK1 mutaci, 1 pacientka možnou MSA, 2 pacienti měli geneticky verifikovanou PKAN, 2 pacienti DYT1+, 2 pacienti s postanoxickou etiologií a 13 s idiopatickou formou nemoci. Stejně vyšetření pak bylo rovněž provedeno u 22 věkem a pohlavím vázaných kontrol.

Klinický efekt DBS byl u generalizovaných forem hodnocen pomocí motorické části mezinárodní dystonické škály **BFMDS**. Pro cervikální dystonie byla použita motorická část škály TWSTRS [85]. Za **respondéry** (R) byli označeni pacienti se zlepšením dystonického skóre o více jak 50 % (N = 8), parciální respondéři (P) byli pacienti se zlepšením v pásmu 25 – 50 % (N = 5) a jako nonrespondéry (N) pacienti se změnou menší než 25 % (N = 9).

6.3 Metodika měření

Před každým TMS vyšetřením proběhlo načtení stimulátoru a kontrola **parametrů DBS stimulace** (případně se vypnul stimulátor, pokud mělo následovat vyšetření ve stavu OFF). Všechny hodnoty byly zapisovány do připraveného formuláře (CRF – Case Report Form, Tabulka 12)

	Kontakty	Amplituda(V/mA)	Šířka pulzu (μ s)	f (Hz)	Impedance (ohm)
I.dx.	+ -				
I.sin.	+ -				

Tabulka 12 - stimulační parametry DBS, část formuláře CRF

Dalším krokem bylo určení hodnoty dystonického skóre (BFMDS, TWSTRS, UMDS) a nalepení elektrod na motorický bod terčového a kontrolní svalu. Dále následovala úprava pozice neinvazivního stereotaktického rámu tak, aby pacientovi poskytoval maximální možnou oporu.

1. Příprava **optického sledovacího (trackovacího) systému, neuronavigace**
 - a. Import strukturální MRI mozku pacienta (T1 vážené obrazy ve formátu DICOM) do SW BrainSight, Polaris
 - b. Označení anatomických struktur (nasion, inion, levá a pravý tragus) na MRI snímcích pacienta
 - c. Koregistrace MRI snímků s vyznačenými body na hlavě pacienta pomocí tzv. pointeru (P-648). Během tohoto procesu jeden vyšetřující lokalizuje pointerem předem definované body v MRI snímcích a druhý ukládá jejich pozice ve 3D prostoru (referenčním bodem je tracker ST-453 umístěný na čele pacienta)
 - d. Kontrola přesnosti koregistrace pomocí pointeru
 - e. Kalibrace trackeru určujícího pozici stimulační cívky (postupováno dle instrukcí programu BrainSight). Tento proces je obdobou koregistrace hlavy pacienta.
2. **Určení prahů AMT a RMT**
 - a. První z dvojice prahů byl určován akční práh, protože je díky volní prekontrakci (cca 10%, pacient byl vyzván, aby se zlehka dotýkal palcem a ukazovákem a tím aktivoval APB) snadněji vybavitelný (je typicky nižší než RMT).
 - i. Intenzita stimulace byla ve výchozím režimu nastavena na 35 % výkonu stimulátoru. Cívkou jsme pohybovali po hlavě pacienta (směr indukovaného proudu v posterior-anteriorním směru, držadlo cívky pod úhlem cca 45° tangenciálně ke střední linii) a hledali ideální místo (hotspot) s maximální amplitudou MEPu z APB a minimální amplitudou MEPu z ADM
 - ii. Na každém místě jsme stimulovali 2 pulzy a potom jsme změnili pozici o cca 1 cm, takto jsme vyzkoušeli všechny směry. Pokud nedošlo k vybavení MEPu zvýšili jsme intenzitu stimulace o 2 – 5 % výkonu stimulátoru a postup jsme opakovali.
 - b. Po nalezení hotspotu a určení AMT jsme pomocí SW BrainSight uložili aktuální trajektorii (pozici cívky) a pokračovali jsme s určením RMT.

- i. Pozici cívky jsme již neměli, zvyšovali jsme intenzitu stimulace a hlídali amplitudu MEPu, aby byla splněna podmínka pro RMT.
- ii. Pokud se při relaxovaném terčovém svalu nepodařilo vybavit MEP ani při zvýšení intenzity o cca 10 % výkonu stimulatoru, tak jsme se vrátili k předchozímu kroku (určení AMT) a hledali jsme nové místo pro stimulaci

3. Měření SICI

- a. Spuštění měřicího skriptu (grafickým tlačítkem z vytvořeného *script baru*) a zadání vstupních hodnot: identifikační údaje pacienta/kontrolního subjektu, hodnoty prahů AMT a RMT, pořadí bloků (blok1 – blok3).
- b. Měření probíhá automaticky, přičemž obsluha kontroluje na obrazovce neuronavigace stálost pozice stimulační cívky. V případě pohybu pacienta nebo cívky se měření přeruší a poloha upraví.
- c. Postupně se takto naměří všechny tři bloky. Každý blok je možné opakovat nebo měření předčasně ukončit.

V následující tabulce je část CRF formuláře pro zápis použitých stimulačních intenzit během vyšetření.

SICI: Intrakortikální INHIBICE (randomizované pořadí bloků), **ISI = 3 ms**
BiStim Blok1: 15 x (0,9*AMT= _____ 1,3*RMT= _____) pořadí: _____
 15 x (1,3*RMT)
 Blok2: 15 x (0,8*AMT= _____ 1,3*RMT= _____) pořadí: _____
 15 x (1,3*RMT)
 Blok3: 15 x (0,7*AMT= _____ 1,3*RMT= _____) pořadí: _____
 15 x (1,3*RMT)
 Trajektorie použitá pro SICI: _____

Tabulka 13 - část CRF pro zápis hodnot z protokolu SICI

6.4 Výsledky

Tato kapitola přináší nejprve výsledky srovnání výkonů jednotlivých algoritmů použitých pro zpracování dat. Ve druhé části se nachází výsledky manuální analýzy dat. Zejména porovnání skupin pacientů s kontrolními subjekty a skupin pacientů navzájem mezi sebou zvláště na úrovni jednotlivých částí protokolu. Jedná se o hodnoty motorických prahů (AMT, RMT), latence MEP, amplitudy MEP a krátkolatentní inhibice. Jako poslední jsou zařazeny výsledky automatických algoritmů aplikovaných na patientská data.

6.4.1 Srovnání automatických metod s manuální analýzou

Pro srovnání hodnot latencí MEP získaných pomocí jednotlivých algoritmů jsem použil koeficient vnitřní korelace (*Intraclass Correlation Coefficient, ICC*). Srovnával jsem detekci MEP pomocí vlnkové transformace využívající vlastní adaptovanou vlnku, vlastní kombinovaný detektor využívající prahování a derivace, detektor publikovaný v [68] využívající první derivaci signálu a hodnoty získané manuální analýzou (zlatý standard).

Dataset použitý pro evaluaci

Šest sad MEPů od dystonických pacientů a kontrolních subjektů. MEPy evokované jednoduchým TMS pulzem (blok1, blok2, blok3, viz popis protokolu) a také MEPy evokované párovým TMS pulzem (rovněž blok1, blok2, blok3). V každém bloku 15 hodnot.

Maximální časové rozlišení je dáno použitou vzorkovací frekvencí.

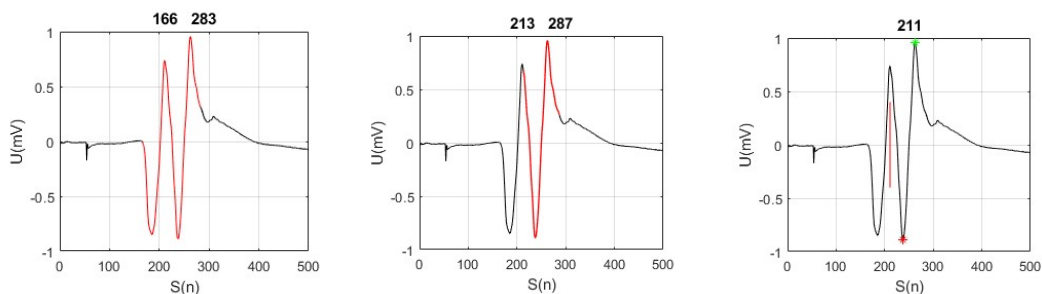
$$\text{Časové rozlišení} = \frac{1}{f_s} = \frac{1}{5000} = 0,2 \text{ ms, kde } f_s \text{ je vzorkovací frekvence 5 kHz.}$$

Latence potenciálu

	Δ průměrů			$\mu \pm \sigma^2$		
	sp + dp	sp	Dp	sp + dp	sp	dp
M	x	x	x	23,1 ± 2,2	21,9 ± 1,4	24,6 ± 2,0
PD	x	x	x	23,9 ± 1,9	23,3 ± 1,0	24,6 ± 2,4
VT	x	x	x	21,8 ± 7,1	24,0 ± 2,5	19,6 ± 9,7
BG	x	x	x	22,4 ± 5,3	23,3 ± 3,4	21,2 ± 6,8
M – PD	-0,78	-1,42	-0,01	-0,71 ± 1,54	-1,42 ± 1,18	0,00 ± 1,54
M – VT	1,34	-2,09	4,98	1,05 ± 6,82	-2,09 ± 2,69	4,7 ± 8,21
M - Bigoni	0,78	-1,40	3,42	0,75 ± 5,20	-1,40 ± 2,96	3,16 ± 6,04

Tabulka 14 - srovnání algoritmů pro detekci MEP, začátek potenciálu (ms). M = výsledky manuální analýzy (zlatý standard), VT = vlnková transformace, PD = prahový detektor, sp = jednoduchý pulz, dp = párový pulz, Δ průměrů – metodika dle [68], poznámka: u párových pulzů je latence měřena od podprahového podmiňovacího pulzu(!) – interstimulační interval je odečten až při dalších analýzách

Dle výsledků (Tabulka 14) dosahuje srovnatelného výkonu algoritmus využívající prahový detektor v kombinaci s derivací (PD) a derivační algoritmus dle Bigoni [68]. Ten má však oproti PD větší směrodatnou odchylku naměřených dat (1,54 vs 5,20 ms).



Obrázek 47 - srovnání 3 metod detekce MEP, vlevo PD, uprostřed VT, vpravo Bigoni

Při výpočtu koeficientu vnitrotřídní korelace (ICC) byla studována shoda zvláště mezi latencemi jednoduchých pulzů, dvojitých pulzů a následně dohromady. Při kombinaci sp + dp vyšel s nejlepší hodnotou ICC = 0,970 vlastní navržený algoritmus využívající prahování hodnot derivací (PD).

	M + PD	M + VT	M + Bigoni
sp + dp	0,970	0,681	0,776
sp	0,352	0,128	0,440
dp	0,986	0,689	0,789

Tabulka 15 - koeficient vnitrotřídní korelace, latence MEP, M = výsledky manuální analýzy (zlatý standard), VT = vlnková transformace, PD = prahový detektor, sp = jednoduchý pulz, dp = párový pulz

Trvání potenciálu

Pro určení přesnosti a srovnání jednotlivých algoritmů určujících trvání motorického evokovaného potenciálu jsem použil stejná data jako pro testování detekce začátku MEP. Srovnával jsem data získaná **manuální analýzou** (zlatý standard) a data získaná pomocí **vlnkové transformace** s použitím vlastní adaptované vlnky (VT) a **prahového detektoru** (PD).

	Δ průměrů			$\mu \pm \sigma^2$		
	sp + dp	sp	dp	sp + dp	sp	dp
M	x	x	x	24,1 ± 4,5	26,3 ± 4,0	21,2 ± 3,2
PD	x	x	x	23,1 ± 4,7	24,7 ± 4,8	21,1 ± 3,7
VT	x	x	x	24,0 ± 7,2	21,6 ± 2,2	27,0 ± 9,7
M – PD	0,98	1,68	0,10	0,88 ± 2,14	1,68 ± 1,87	0,08 ± 2,09
M – VT	0,08	4,76	-5,76	0,35 ± 8,26	4,76 ± 3,51	-4,7 ± 9,19

Tabulka 16 - srovnání algoritmů pro detekci MEP, trvání potenciálu (ms). M = výsledky manuální analýzy (zlatý standard), VT = vlnková transformace, PD = prahový detektor, sp = jednoduchý pulz, dp = párový pulz

Ze srovnání PD a VT pro určení doby trvání MEP jasně vychází lepší shoda se zlatým standardem ve prospěch prahového detektoru – zejména kvůli reprodukovatelným výsledkům s menší směrodatnou odchylkou.

	M + PD	M + VT
sp + dp	0,961	0,414
sp	0,853	0,202
dp	0,973	0,467

Tabulka 17 - koeficient vnitrotřídní korelace, trvání MEP

Příklad potenciálu detekovaného pomocí dvou srovnávaných algoritmů (PD a VT) je na obrázku (Obrázek 47, vlevo a uprostřed). Hodnota ICC jednoznačně vychází lépe ve prospěch prahového detektoru.

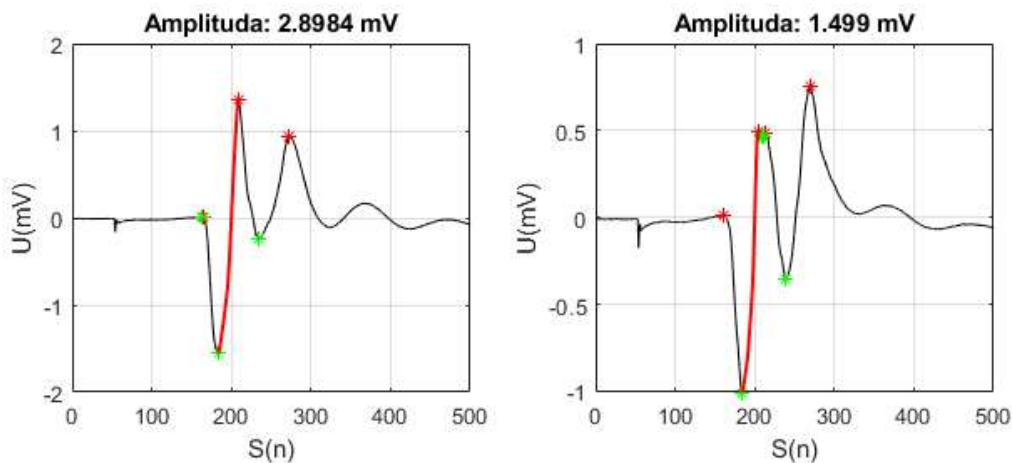
Amplituda potenciálu

Amplituda potenciálu byla určována ručně a pomocí automatického algoritmu fungujícího na principu lokalizace nejdelšího vektoru s pozitivní (nebo negativní) derivací signálu. Testování opět probíhalo na stejných sadách MEP.

	Δ průměrů		$\mu \pm \sigma^2$	
	sp	dp	sp	dp
M	x	x	2,04 ± 1,76	0,22 ± 0,30
S	x	x	2,02 ± 1,77	0,21 ± 0,30
M – S	0,02	0,01	0,02 ± 0,06	0,01 ± 0,03

Tabulka 18 - srovnání algoritmů pro určení amplitudy MEP (mV). M = výsledky manuální analýzy (zlatý standard), S = výpočet automatickým algoritmem/skript, sp = jednoduchý pulz, dp = párový pulz

Koeficient vnitrotřídní korelace pro jednoduché TMS pulzy vychází 0,999 a pro párové pulzy 0,995.



Obrázek 48 - určení amplitudy MEP pomocí automatického algoritmu

Na obrázku (Obrázek 48) v pravé části je patrná detekce nejdelšího vektoru pozitivních derivací. Algoritmus nepočítá amplitudu z absolutního maxima, které přichází později.

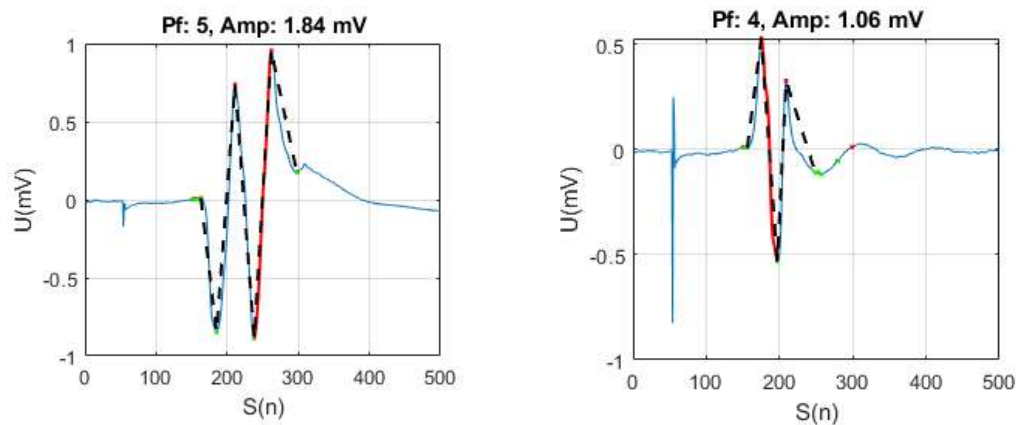
Počet fází/„turns“ potenciálu

Počet „turns“ jednotlivých motorických potenciálů byl určován pouze u MEPů evokovaných jednoduchým TMS pulzem v časovém okně 20 – 50 ms po TMS pulzu. Koeficient vnitrotržní korelace srovnávající výsledky manuální analýzy a navrženého algoritmu dosahuje hodnoty 0,713.

	Δ průměrů	$\mu \pm \sigma^2$
M	x	5,09 ± 1,13
S	x	5,76 ± 1,59
M - S	-0,67	-0,67 ± 0,89

Tabulka 19 srovnání algoritmů pro určení počtu fází/turns MEP. M = výsledky manuální analýzy (zlatý standard), S = výpočet automatickým algoritmem/skript

Na následujícím obrázku (Obrázek 49) je v levé části určení počtu fází polyfázického potenciálu, algoritmus správně určil 5 fází potenciálu.



Obrázek 49 - příklad určení počtu fází pomocí automatického algoritmu. Pf = počet fází/turns, amp = amplituda (mV)

Shrnutí: Největší shodu se zlatým standardem (tzn. Manuální analýzou, MA) má pro určení latence MEP prahový detektor (PD). U MEPů evokovaných párovým TMS pulzem (dp) dosahoval téměř totožných hodnot s výsledky manuální analýzy ($24,6 \pm 2,4$ ms PD vs $24,6 \pm 2,0$ ms MA). Větší hodnoty vnitrotržního korelačního koeficientu (ICC) dosáhl u sp algoritmus dle Bigoni [68] ($0,44$ vs $0,35$ pro PD), ale u dp PD dosáhl hodnoty ICC = $0,98$. Pro určení trvání potenciálu rovněž vychází lépe PD oproti aparátu vlnkové transformace (VT). Největší rozdíl v určených hodnotách latencí byl zaznamenán u dp, kde MA/PD/VT dosahuje průměrných hodnot $21,2 \pm 3,2$ ms/ $21,1 \pm 3,7$ ms/ $27,0 \pm 9,7$ ms. Koeficient ICC vychází souhrnně pro sp+dp $0,961$ pro PD a $0,414$ pro VT.

Amplituda potenciálu byla určována pouze jedním automatickým algoritmem (S) a manuálně (MA). Koeficient ICC se v tomto případě limitně blíží hodnotě 1. Počet fází byl také hodnocen pomocí jednoho algoritmu, oproti MA výslednou hodnotu spíše nadhodnocoval. ICC u sp dosáhl hodnoty $0,713$.

6.4.2 Motorický a klidový práh

Celkem byly u pacientů a kontrolních subjektů určeny tři typy prahu, přičemž u pacientů byly tyto hodnoty zvlášť měřeny ve stavu „DBS ON“ i „DBS OFF“ [101].

1. Akční motorický práh určený monofázickými TMS pulzy (AMTb_mono)*
2. Klidový motorický práh určený monofázickými TMS pulzy (RMTb_mono)*
3. Klidový motorický práh určený bifázickými TMS pulzy (RMTm_bi)

Průměrná hodnota prahu je 53,38 % výkonu stimulatoru (min 24 %, 1q 42 %, medián 52 %, 3q 65 %, max 87 %). Pro ověření signifikantních rozdílů byly ve spolupráci se statistikem [101] vytvořeny 3 modely:

- Hodnota prahu je modelována jako funkce typu stimulace (*mono vs bi*), stavu (*DBS ON vs DBS OFF*), respondérství (*R, P, N*) a typu dystonie (*cervikální dystonie CD vs generalizovaná dystonie GD*). Byl použit lineární model se smíšenými efekty (efekt pacienta) bez interakcí [101].
 - **Výsledek:** Žádný z parametrů krom *typu (stav, responder ani dystonie)* nevyšel signifikantní. Typ vyšel ($p < 2e-16$), protože rozdílná hodnota *RMTb_mono* a *RMTm_bi* byla předpokládána.
- Hodnota prahu modelována jako funkce typu stimulace (*mono vs bi*) a skupiny (*DBS ON vs kontrola*). Byl použit lineární model se smíšenými efekty (efekt pacienta + kontrola) s interakcemi [101].
 - Interakce *typ:skupina* ($p = 0,739$) nevyšla v sestaveném modelu jako signifikantní faktor. Nelze podpořit hypotézu, že existuje rozdíl v hodnotách prahů mezi skupinou pacientů ve stavu *DBS ON* a skupinou kontrolních subjektů.
- Stejný model byl použit pro test *DBS OFF vs kontroly*. Interakce *typ:skupina* nevyšla jako signifikantní faktor ($p = 0,810$).

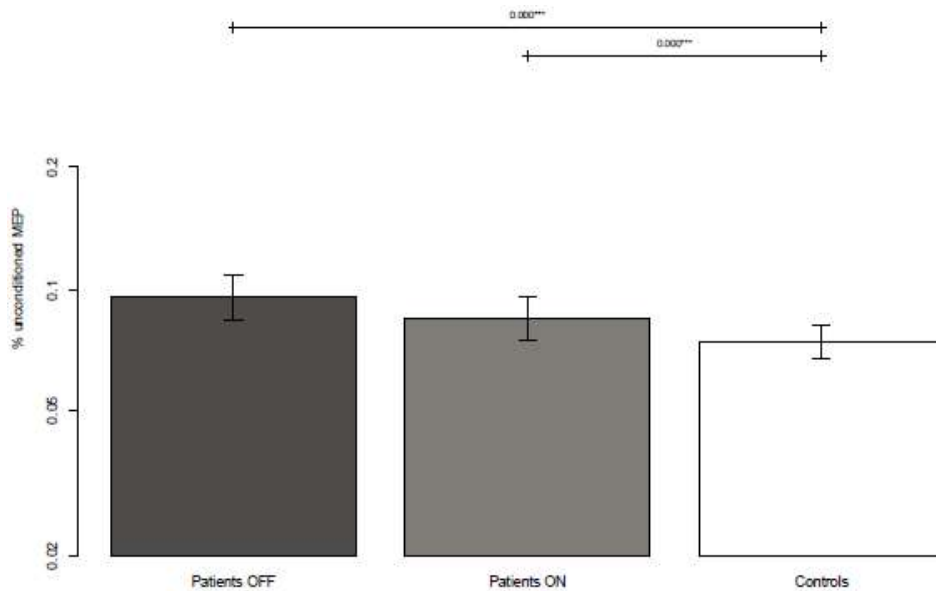
6.4.3 Krátkolatentní intrakortikální inhibice (manuální analýza)

Ve spolupráci se statistikem [102] jsme analyzovali data získaná při vyšetření intrakortikální inhibice, tedy míru inhibice u skupiny pacientů a zdravých kontrolních subjektů. Uvažovali jsme **lineární model se smíšenými efekty**:

$$\begin{aligned} \text{míra inhibice} \sim & \text{stav} + \text{blok} + \text{resp} + \text{sval} + \text{dyst} + \text{stav:resp} + \\ & \text{stav:blok} + \text{stav:resp:blok} + (1|\text{subjekt}), \end{aligned} \quad (14)$$

kde *stav* je proměnná nabývající hodnoty {*kontrola, on, off*}, *blok* nabývá hodnoty {*blok1, blok2, blok3*}, *resp* nabývá hodnoty {*R, P, N*}, *sval* nabývá hodnoty {*APB, ADM*}, a *dyst* nabývá hodnoty {*cervikální dystonie, generalizovaná dystonie*}.

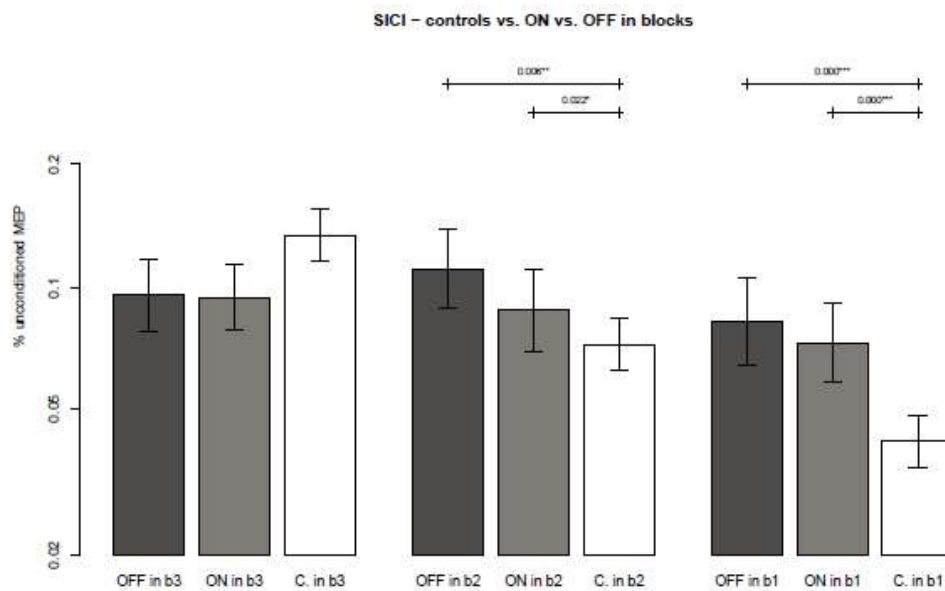
*Poznámka: Monofázický TMS pulz je generován přístrojem Magstim BiStim. Prefix „bi“ nám zde říká, že se jedná o přístroj pro párovou stimulaci, nebo-li stimulaci dvěma TMS pulzy s velmi krátkým interstimulačním intervalem.



Obrázek 50 - míra inhibice, pacienti vs kontroly (osa y: % velikosti nepodmíněného MEP) [102]

V plném modelu (se všemi parametry) vyšly jako signifikantní faktory *stav* ($p < 0,05$) a interakce *stav:respondérství* ($p < 0,05$). Doplněná post-hoc analýza pak ukázala, že se od sebe liší pacienti ve *stavu off od kontrol* ($p < 0,05$) i pacienti ve *stavu on od kontrol* ($p < 0,05$). Porovnání pacientů ve *stavu DBS ON* a ve *stavu DBS OFF* s kontrolními subjekty je na Obrázek 50.

Model byl dále zredukovaný o nesignifikantní faktory, takže jsme uvažovali *stav*, *blok*, *resp*, *sval* a interakce *stav:resp* a *stav:blok*. Tento model byl dále doplněn o post-hoc analýzu signifikantních faktorů, ve které vyšel rozdíl v míře inhibice *on vs. kontrola v blok1*, *off vs. kontrola v blok1*, *on vs. kontrola v blok2* a *off vs. kontrola v blok2* (Obrázek 51).



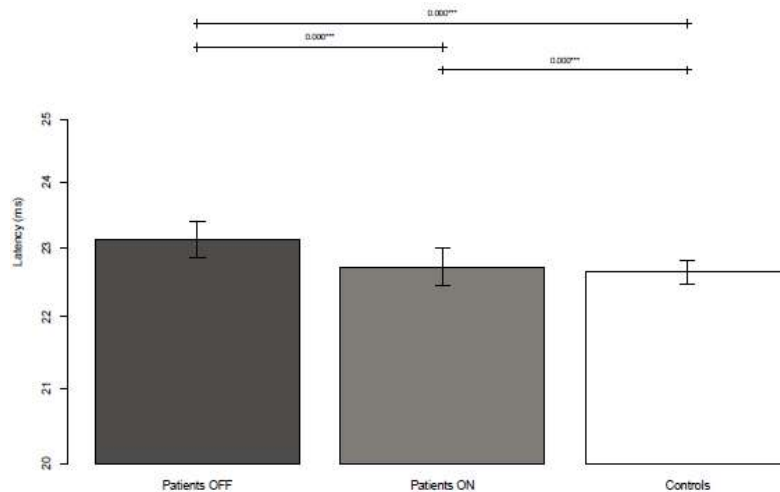
Obrázek 51 - míra inhibice v jednotlivých blocích SICI, DBS ON vs. DBS OFF vs. Kontroly [102]

6.4.4 Latence potenciálu (manuální analýza)

Za účelem vyhodnocení latencí motorických evokovaných potenciálů byl sestrojen lineární model se smíšenými efekty ve tvaru [102]:

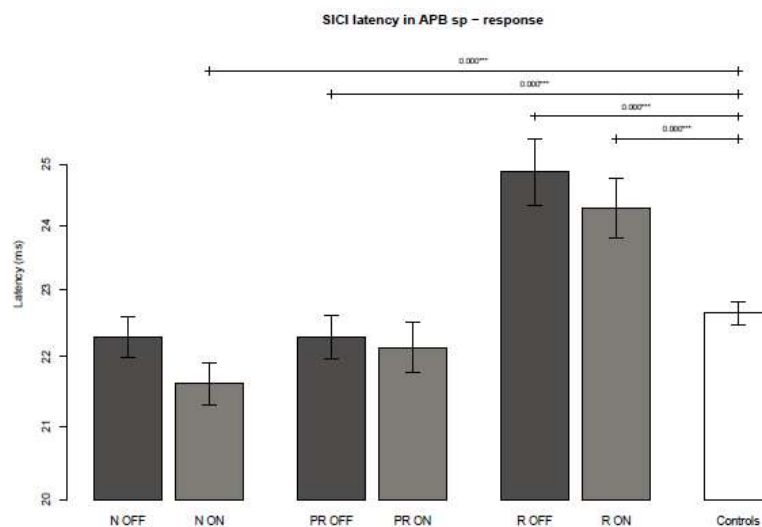
$$latence \sim stav + blok + resp + sval + dyst + puls + stav:puls + stav:resp + stav:blok + stav:blok:resp + (1|subjekt), \quad (15)$$

kde je oproti předchozímu modelu novým faktorem *puls*, který nabývá hodnoty {*sp*, *dp*} (*sp* = jednoduchý pulz, *dp* = párový pulz). Model byl opět zredukovaný o nesignifikantní faktory, takže ve výsledku jsme uvažovali pouze parametry *stav*, *resp*, *sval*, *puls* a interakci *stav:resp*.



Obrázek 52 - porovnání latencí mezi skupinou pacientů (stav *DBS ON*, *DBS OFF*) a kontrolními subjekty, APB [102]

Na obrázku (Obrázek 52) je znázorněno porovnání latencí u pacientů ve stavech *DBS ON*, *DBS OFF* s kontrolními subjekty. Jako signifikantní zde vyšel rozdíl mezi *DBS ON* vs. *DBS OFF*, *DBS ON* vs. *kontroly* i *DBS OFF* vs. *kontroly*.



Obrázek 53 - porovnání latencí MEP, pacienti členění dle respondérství (*R,P,N*) a dle stavu (*DBS ON*, *DBS OFF*, *kontroly*) [102]

Rozdíly mezi pacienty odpovídajícími, částečně odpovídajícími a neodpovídajícími na léčbu pomocí DBS ukazuje graf (Obrázek 53). Jako statisticky signifikantní zde vyšel rozdíl v hodnotách latence mezi *kontrolami a respondéry ve stavu on i off*, *kontrolami a parciálními respondéry ve stavu off* a *kontrolami a nonrespondéry ve stavu dbs on*.

Poznámka – publikace výsledků v

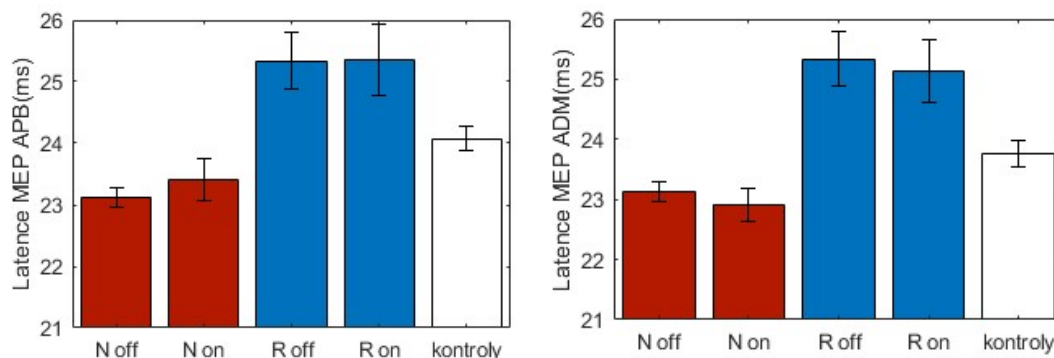
FEČÍKOVÁ, Anna, Robert JECH, Václav ČEJKA, et al. Benefits of pallidal stimulation in dystonia are linked to cerebellar volume and cortical inhibition. *Scientific Reports* [online]. 2018, 8(1) [cit. 2023-03-11]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-018-34880-z, JCR 2018 - IF 4,01: Q1; AIS 1,29: Q1

6.4.5 Výsledky automatické analýzy

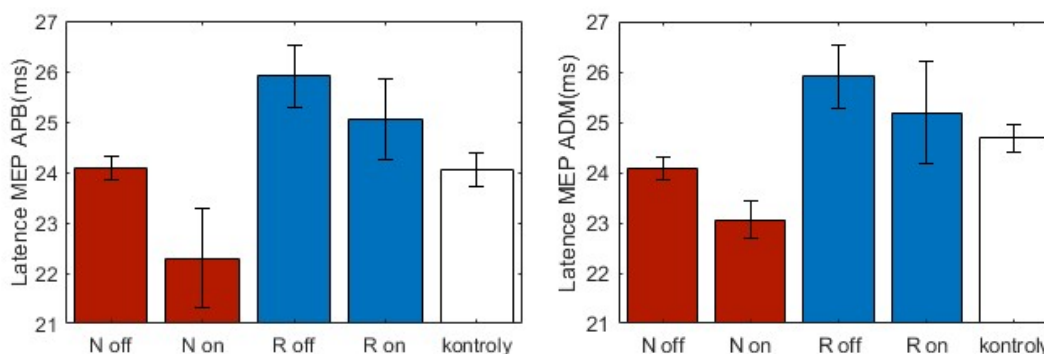
Pomocí navrženého prahového detektoru (PD, algoritmus popsán na str.51) jsem analyzoval motorické evokované potenciály ve vztahu k jejich poloze v časové oblasti. Určoval jsem tak stejně jako v případě manuální analýzy dat jejich **latenci** a navíc ještě parametr **trvání potenciálu MEP**.

6.4.5.1 Latence potenciálu

Hodnoty latencí evokovaných potenciálů získaných pomocí navrženého detektoru kopírují trendy výsledků dosažených pomocí manuálního zpracování dat.



Obrázek 54 - latence MEP (ms), potenciály evokované **jednoduchým TMS pulzem (sp)**, sval APB vlevo, ADM vpravo, zobrazena průměrná hodnota \pm SEM, R = respondéři, N = nonrespondéři, kontroly = kontrolní subjekty, on = zapnutá DBS stimulace, off = vypnutá DBS stimulace



Obrázek 55 - latence MEP (ms), potenciály evokované **párovým TMS pulzem (dp)**, sval APB vlevo, ADM vpravo

Z grafu (Obrázek 54) je patrné, že pacienti neodpovídající na terapii pomocí DBS stimulace mají kratší latence MEP evokovaných jednoduchým TMS pulzem, a to jak ve stavu *DBS On* tak ve stavu *DBS Off*. Trend je patrný u obou měřených svalů (APB i ADM). Proti tomu mají respondéři latence MEP delší, i ve srovnání s kontrolními subjekty.

Stav DBS ON (ms)				
	APBsp, $\bar{x} \pm SEM$	APBdp, $\bar{x} \pm SEM$	ADMsp, $\bar{x} \pm SEM$	ADMdp, $\bar{x} \pm SEM$
Respondéři	25,35 \pm 0,57	25,05 \pm 0,80	25,13 \pm 0,52	25,18 \pm 1,01
Nonrespondéři	23,40 \pm 0,34	22,30 \pm 0,97	22,91 \pm 0,27	23,05 \pm 0,36
Kontroly	24,07 \pm 0,19	24,04 \pm 0,33	23,70 \pm 0,22	24,68 \pm 0,26
Stav DBS OFF				
Respondéři	25,33 \pm 0,45	25,90 \pm 0,61	25,33 \pm 0,45	25,90 \pm 0,61
Nonrespondéři	23,12 \pm 0,16	24,07 \pm 0,22	23,12 \pm 0,16	24,07 \pm 0,22

Tabulka 20 - hodnoty latencí MEP (ms) získané pomocí automatického algoritmu

V případě MEP evokovaných párovými pulzy (Obrázek 55) je patrná změna latence potenciálu nejen mezi skupinami pacientů, ale i mezi stavy *DBS ON* a *DBS OFF*.

Pro modelování hodnot latence byl po transformaci dat (logaritmická transformace) za účelem dosažení normálního rozdělení použit lineární model se smíšenými efekty ve tvaru:

$$MEPlat \sim 1 + rnk + stav + blok + pulz + sval + (1 | id)$$

, kde *rnk* nabývá hodnot {1, 0, -1}, 1 = *respondér*, 0 = *nonrespondér*, -1 = *kontrolní subjekt*, *stav* nabývá hodnot {*ON*, *OFF*, *kontrola*}, *blok* nabývá hodnot {*blok1*, *blok2*, *blok3*}, *pulz* nabývá hodnot {*jednoduchý pulz*, *párový pulz*} a *sval* nabývá hodnot {*APB*, *ADM*}, APB = abduktor pollicis brevis, ADM = abduktor digiti minimi.

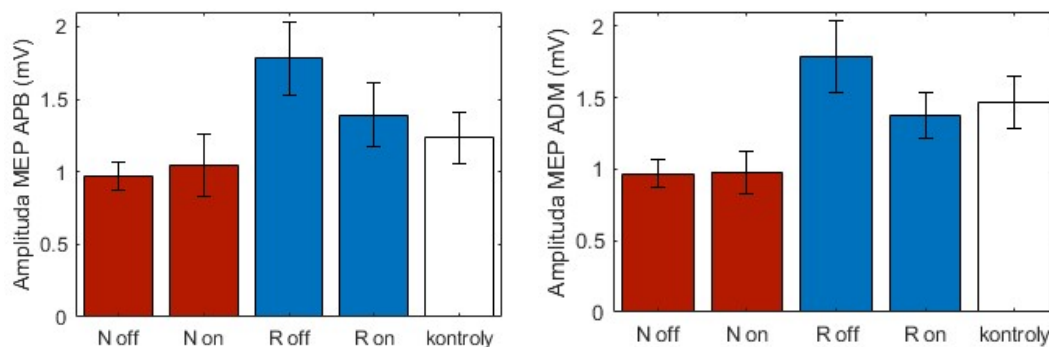
Mezi významné faktory modelu patří *rnk* ($p < 0,05$), *stav* ($p < 0,01$), *pulz* ($p < 0,01$) a na hraně významnosti faktor *sval* ($p = 0,06$). Model byl dále redukován a doplněn o interakci *stav:rnk*. Post hoc analýza pak byla zaměřena právě na interakci *stav:rnk*, tedy hledání rozdílů mezi *N DBS On vs N DBS Off vs R DBS On vs R DBS Off vs K*.

Párový t-test	p hodnota (sval APB)	p hodnota (sval ADM)
MEP evokovaný sp		
N DBS On vs N DBS Off	0,20	0,70
N DBS Off vs Kontrola	0,04*	0,09
N DBS On vs Kontrola	0,76	0,05*
R DBS On vs R DBS Off	0,66	0,67
R DBS Off vs Kontrola	0,05*	0,05*
R DBS On vs Kontrola	0,04*	0,05*
MEP evokovaný dp		
N DBS On vs N DBS Off	0,56	0,05*
N DBS Off vs Kontrola	0,28	0,56
N DBS On vs Kontrola	0,11	0,05*
R DBS On vs R DBS Off	0,89	0,19
R DBS Off vs Kontrola	0,05*	0,20
R DBS On vs Kontrola	0,19	0,48
Nepárový t-test		
MEP evokovaný sp		
N DBS On vs R DBS On	0,04*	0,01*
N DBS Off vs R DBS Off	0,01*	0,16
MEP evokovaný dp		
N DBS On vs R DBS On	0,08	0,08
N DBS Off vs R DBS Off	0,06	0,22

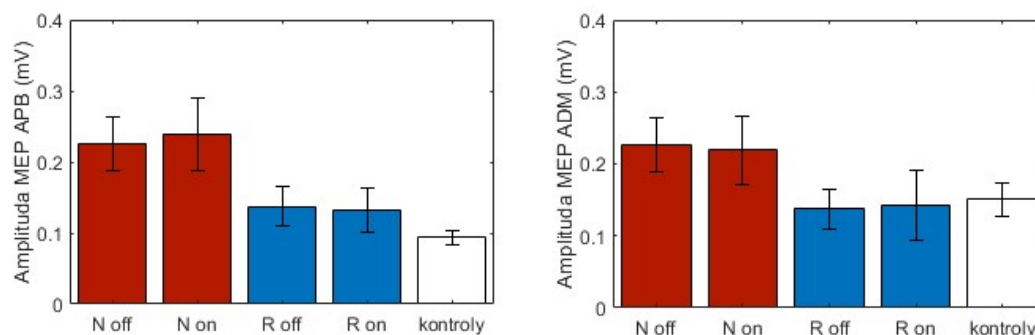
Tabulka 21 - p hodnoty pro latenci MEP, * signifikantní rozdíl, interakce *stav:rnk*, zvláště APB, ADM, sp = jednoduchý pulz, dp = párový pulz

6.4.5.2 Amplituda potenciálu

Amplituda evokovaných potenciálů byla zvláště studována v případě použití jednoduchých a párových TMS pulzů (Obrázek 56, Obrázek 57). Rozdíl mezi stavy *DBS ON* a *DBS OFF* vychází signifikantně u SP u respondérů.



Obrázek 56 - amplituda MEP (mV), potenciály evokované **jednoduchým TMS pulzem (sp)**, vlevo sval APB, vpravo sval ADM, zobrazena průměrná hodnota \pm SEM, R = respondéři, N = nonrespondéři, kontroly = kontrolní subjekty, on = zapnutá DBS stimulace, off = vypnutá DBS stimulace



Obrázek 57 - amplituda MEP (mV), potenciály evokované **párovým TMS pulzem (dp)**, vlevo sval APB, vpravo sval ADM, zobrazena průměrná hodnota \pm SEM, R = respondéři, N = nonrespondéři, kontroly = kontrolní subjekty, on = zapnutá DBS stimulace, off = vypnutá DBS stimulace

Stav DBS ON (mV)				
	APBsp, $\bar{x} \pm SEM$	APBdp, $\bar{x} \pm SEM$	ADMsp, $\bar{x} \pm SEM$	ADMdp, $\bar{x} \pm SEM$
Respondéři	1,38 \pm 0,22	0,13 \pm 0,03	1,37 \pm 0,16	0,14 \pm 0,04
Nonrespondéři	1,04 \pm 0,21	0,23 \pm 0,05	0,97 \pm 0,14	0,21 \pm 0,04
Kontroly	1,23 \pm 0,17	0,09 \pm 0,01	1,46 \pm 0,17	0,15 \pm 0,02
Stav DBS OFF				
Respondéři	1,78 \pm 0,25	0,13 \pm 0,02	1,78 \pm 0,25	0,13 \pm 0,02
Nonrespondéři	0,96 \pm 0,09	0,22 \pm 0,03	0,97 \pm 0,09	0,22 \pm 0,03

Tabulka 22 - hodnoty amplitud MEP (mV)

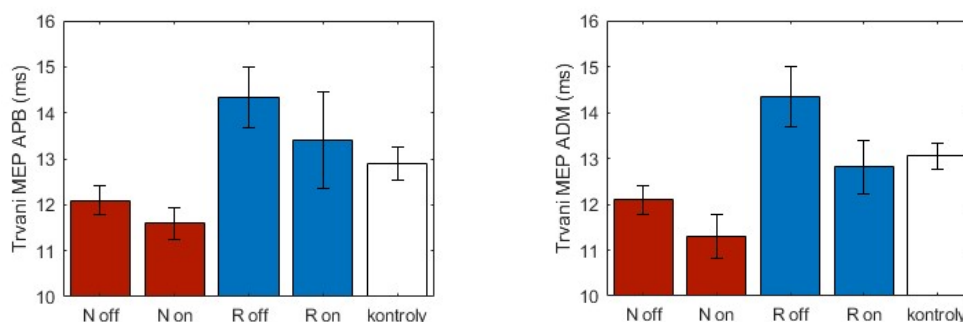
Modelování hodnot amplitudy probíhalo stejným způsobem, jako v případě latencí. Jako signifikantní faktor modelu zde vyšel *sval a pulza* interakce *stav:rnk*. Rozdílné hodnoty amplitud v závislosti na *pulzu* pro nás byly základním předpokladem. Bližší studium faktoru *sval* není ve vztahu k řešené problematice podstatné. Výsledky post hoc analýzy zaměřené na hledání rozdílů mezi jednotlivými skupinami pacientů v různých stavech přináší následující tabulka (Tabulka 23).

Párový t-test	p hodnota (sval APB)	p hodnota (sval ADM)
MEP evokovaný sp		
N DBS On vs N DBS Off	0,66	0,07
N DBS Off vs Kontrola	0,53	0,01*
N DBS On vs Kontrola	0,92	0,01*
R DBS On vs R DBS Off	0,04*	0,09
R DBS Off vs Kontrola	0,03*	0,01*
R DBS On vs Kontrola	0,93	0,13
MEP evokovaný dp		
N DBS On vs N DBS Off	0,66	0,85
N DBS Off vs Kontrola	< 0,01*	0,32
N DBS On vs Kontrola	< 0,01*	0,13
R DBS On vs R DBS Off	0,11	0,12
R DBS Off vs Kontrola	0,94	0,46
R DBS On vs Kontrola	0,25	0,70
Nepárový t-test		
MEP evokovaný sp		
N DBS On vs R DBS On	0,62	0,67
N DBS Off vs R DBS Off	0,05*	0,04*
MEP evokovaný dp		
N DBS On vs R DBS On	0,01*	0,37
N DBS Off vs R DBS Off	0,09	0,32

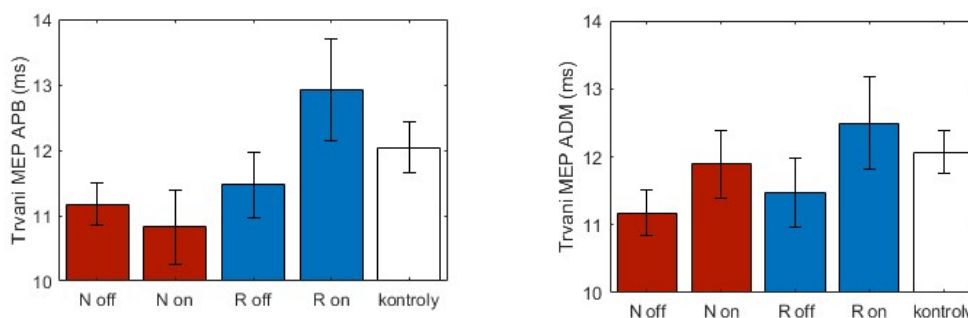
Tabulka 23 - p hodnoty pro amplitudu MEP, * signifikantní rozdíl, interakce stav:rnk, zvlášť APB, ADM, sp = jednoduchý pulz, dp = párový pulz

6.4.5.3 Trvání potenciálu

Analýza trvání MEP u dystonických pacientů (Obrázek 58) kopíruje trend viděný u jejich latencí. Pacienti neprofitující z terapie DBS mají kratší MEP ve srovnání s respondéry a kontrolními subjekty.



Obrázek 58 - trvání MEP (ms), potenciály evokované **jednoduchým TMS pulzem (sp)**, vlevo sval APB vpravo sval ADM, zobrazena průměrná hodnota \pm SEM, R = respondéři, N = nonrespondéři, kontroly = kontrolní subjekty, on = zapnutá DBS stimulace, off = vypnutá DBS stimulace



Obrázek 59 - trvání MEP (ms), potenciály evokované **párovým TMS pulzem (dp)**, vlevo sval APB vpravo sval ADM, zobrazena průměrná hodnota \pm SEM, R = respondéři, N = nonrespondéři, kontroly = kontrolní subjekty, on = zapnutá DBS stimulace, off = vypnutá DBS stimulace

Stav DBS ON (ms)				
	APBsp, $\bar{x} \pm SEM$	APBdp, $\bar{x} \pm SEM$	ADMsp, $\bar{x} \pm SEM$	ADMdp, $\bar{x} \pm SEM$
Respondéři	13,40 \pm 1,04	12,92 \pm 0,77	12,81 \pm 0,57	12,49 \pm 0,67
Nonrespondéři	11,06 \pm 0,34	10,82 \pm 0,57	11,30 \pm 0,47	11,88 \pm 0,49
Kontroly	12,88 \pm 0,36	12,04 \pm 0,39	13,05 \pm 0,28	12,06 \pm 0,31
Stav DBS OFF				
Respondéři	14,33 \pm 0,65	11,47 \pm 0,50	14,33 \pm 0,65	11,47 \pm 0,50
Nonrespondéři	12,09 \pm 0,32	11,17 \pm 0,33	12,09 \pm 0,32	11,17 \pm 0,33

Tabulka 24 - hodnoty trvání MEP (ms) získané pomocí automatického algoritmu

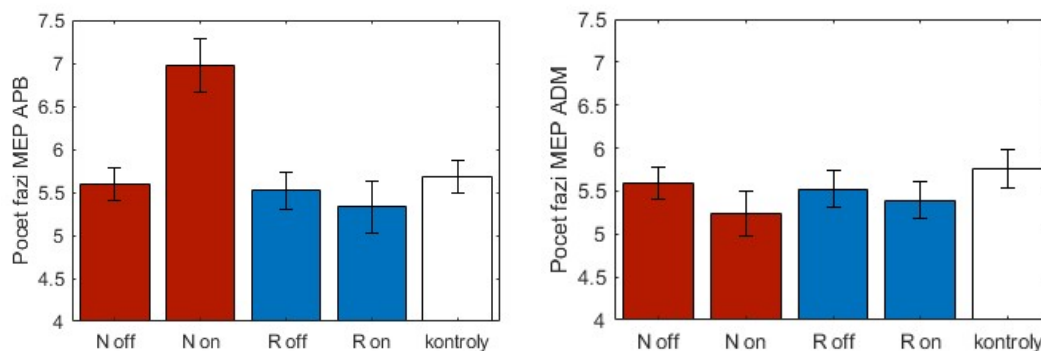
Při modelování hodnot trvání MEP vyšly jako signifikantní faktory modelu: *rnk*, *stav*, *pulz* a *sval*. *Pulz* jsme předpokládali, při dalším postupu byly provedeny párové post-hoc testy se zaměřením na interakci *rnk:stav*, zvláště pro sval APB a ADM.

Párový t-test	p hodnota (sval APB)	p hodnota (sval ADM)
MEP evokovaný sp		
N DBS On vs N DBS Off	0,35	0,74
N DBS Off vs Kontrola	0,01*	0,61
N DBS On vs Kontrola	0,01*	0,10
R DBS On vs R DBS Off	0,39	0,58
R DBS Off vs Kontrola	0,11	0,07
R DBS On vs Kontrola	0,07	0,36
Párový TMS pulz		
N DBS On vs N DBS Off	0,33	0,04*
N DBS Off vs Kontrola	0,20	0,04*
N DBS On vs Kontrola	0,16	0,81
R DBS On vs R DBS Off	0,02*	0,05*
R DBS Off vs Kontrola	0,38	0,07
R DBS On vs Kontrola	0,31	0,44
Nepárový t-test		
MEP evokovaný sp		
N DBS On vs R DBS On	0,01*	0,01*
N DBS Off vs R DBS Off	0,01*	0,02*
MEP evokovaný dp		
N DBS On vs R DBS On	0,04*	0,07
N DBS Off vs R DBS Off	0,18	0,14

Tabulka 25 - p hodnoty pro trvání MEP, * signifikantní rozdíl, interakce stav:rnk, zvlášť APB, ADM, sp = jednoduchý pulz, dp = párový pulz

6.4.5.4 Počet fází potenciálu

Počet fází byl počítán pouze u potenciálů evokovaných jednotlivými TMS pulzy.



Obrázek 60 - počet fází evokovaného potenciálu, stimulace jednoduchým TMS pulzem, vlevo sval APB, vpravo sval ADM, zobrazena průměrná hodnota \pm SEM, R = respondéři, N = nonrespondéři, kontroly = kontrolní subjekty, on = zapnutá DBS stimulace, off = vypnutá DBS stimulace

Stav DBS ON (ms)		
	APBsp, $\bar{x} \pm SEM$	ADMsp, $\bar{x} \pm SEM$
Respondéři	6,33 \pm 0,34	5,39 \pm 0,27
Nonrespondéři	6,97 \pm 0,32	5,23 \pm 0,27
Kontroly	5,67 \pm 0,18	5,76 \pm 0,22
Stav DBS OFF		
Respondéři	5,52 \pm 0,27	5,52 \pm 0,27
Nonrespondéři	5,58 \pm 0,21	5,58 \pm 0,21

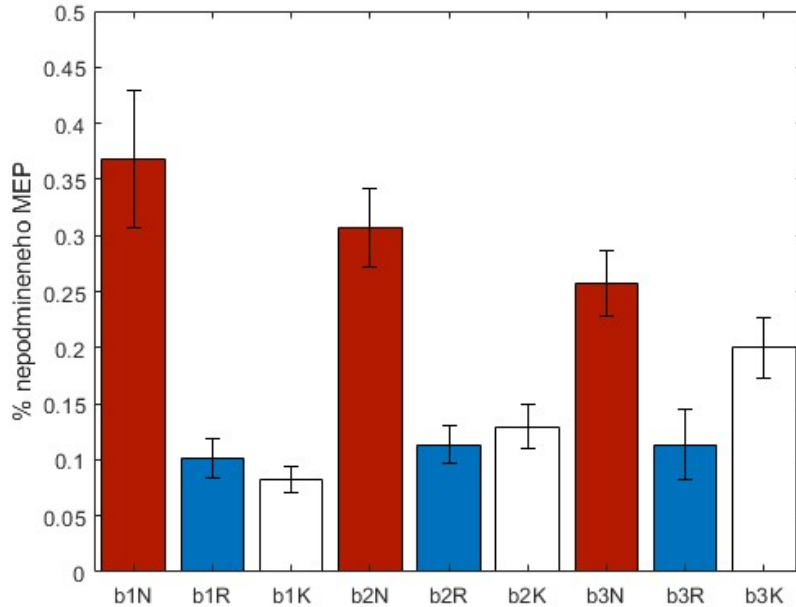
Tabulka 26 - počet fází sp, pro sval APB a ADM

Párový test	p hodnota (sval APB)	p hodnota (sval ADM)
MEP evokovaný sp		
N DBS On vs N DBS Off	0,03*	0,19
N DBS Off vs Kontrola	0,49	0,18
N DBS On vs Kontrola	0,01*	0,42
R DBS On vs R DBS Off	0,35	0,64
R DBS Off vs Kontrola	0,29	0,09
R DBS On vs Kontrola	0,79	0,31
Nepárový t-test		
N DBS On vs R DBS On	0,05*	0,69
N DBS Off vs R DBS Off	0,97	0,36

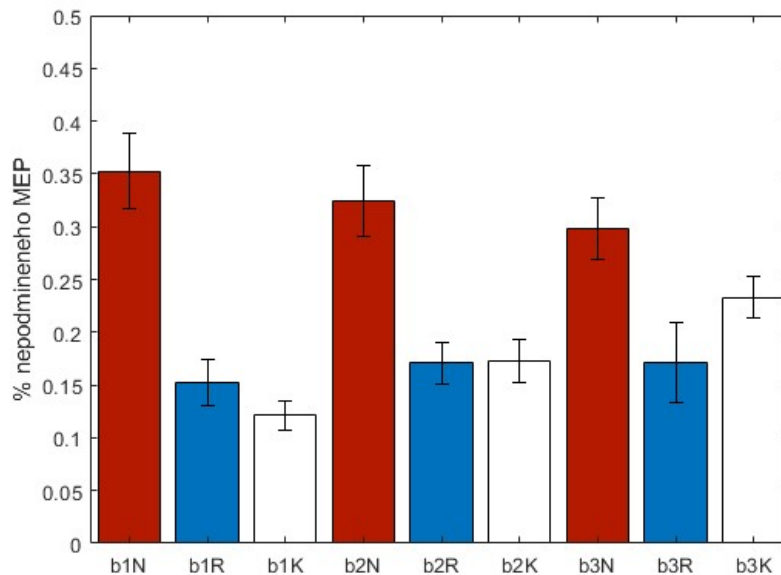
Tabulka 27 - p hodnoty pro počet fází MEP, * signifikantní rozdíl, interakce stav:rnk, zvlášť APB, ADM

6.4.5.5 Míra intrakortikální inhibice počítaná z amplitudy vs. plochy potenciálu MEP

Ve fázi manuální analýzy dat byla ve shodě s literaturou počítána míra inhibice z **poměru amplitud** evokovaných potenciálů. V tomto odstavci přináším srovnání výsledků analýzy při použití automatických algoritmů a výpočtu inhibičního poměru MEP z amplitudy vs. plochy pod křivkou MEP.



Obrázek 61 - SICI (% nepodmíněného MEP) výpočet z amplitudy MEP, stavy ON + OFF, svaly APB + ADM, b1 = blok 1, b2 = blok 2, b3 = blok 3, N = nonrespondéři, R = respondéři, K = kontrolní subjekty. Čím větší je % nepodmíněného MEP, tím menší je efekt inhibice.

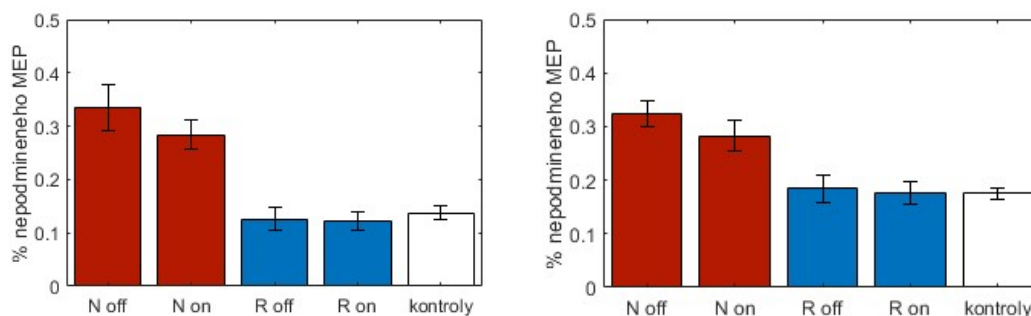


Obrázek 62 - SICI (% nepodmíněného MEP) výpočet z AUC MEP, stavy ON + OFF, svaly APB + ADM, b1 = blok 1, b2 = blok 2, b3 = blok 3, N = nonrespondéři, R = respondéři, K = kontrolní subjekty. Čím větší je % nepodmíněného MEP, tím menší je efekt inhibice.

Výpočet inhibičních poměrů z ploch potenciálů MEP vychází ve prospěch pacientů odpovídajících na DBS terapii. Potenciál evokovaný dvojitým TMS pulzem dosahuje hodnot srovnatelných s kontrolními subjekty. U kontrolních subjektů je dále vyjádřen trend klesající inhibice s poklesem intenzity podmiňovacího TMS pulzu (b1k → b2k → b3k).

	BLOK 1 (90% AMT)	BLOK 2 (80% AMT)	BLOK 3 (70% AMT)
Amplituda MEP			
Nonrespondéři	0,36 ± 0,06	0,30 ± 0,03	0,25 ± 0,03
Respondéři	0,10 ± 0,01	0,11 ± 0,01	0,11 ± 0,03
Kontroly	0,08 ± 0,01	0,12 ± 0,02	0,20 ± 0,02
Plocha pod křivkou MEP			
Nonrespondéři	0,35 ± 0,03	0,32 ± 0,03	0,29 ± 0,02
Respondéři	0,15 ± 0,02	0,17 ± 0,01	0,17 ± 0,03
Kontroly	0,12 ± 0,01	0,17 ± 0,02	0,23 ± 0,02

Tabulka 28 - míra inhibice (SICI) počítaná z amplitudy MEP (horní část tabulky) a plochy MEP (dolní část tabulky), 90/80/70 % AMT = intenzita podmiňovacího pulzu, čím vyšší intenzita, tím silnější efekt inhibice. Stav ON + OFF, svaly APB + ADM. Průměrná hodnota ± SEM.



Obrázek 63 - SICI (% nepodmíněného MEP), vlevo výpočet z amplitudy, vpravo výpočet z plochy potenciálu, svaly APB + ADM, sloučené bloky b1 + b2 + b3

Párový t-test	p hodnota	
	<i>Poměr AMP</i>	<i>Poměr AUC</i>
N DBS On vs N DBS Off	0,33	0,76
N DBS Off vs Kontrola	<0,01*	<0,01*
N DBS On vs Kontrola	<0,01*	<0,01*
R DBS On vs R DBS Off	0,14	0,85
R DBS Off vs Kontrola	0,20	0,40
R DBS On vs Kontrola	0,63	0,65
Nepárový t-test		
N DBS On vs R DBS On	<0,01*	0,01*
N DBS Off vs R DBS Off	<0,01*	<0,01*

Tabulka 29 - p hodnoty pro inhibiční poměr SICI, * signifikantní rozdíl, interakce stav:rnk, sval APB + ADM

6.4.6 Parametry MEP – shrnutí výsledků

Následující tabulka (Tabulka 30) přináší souhrn významných výsledků parametrů MEP pro sval APB.

APB	N on	N off	R on	R off	Kontroly
N on		Poč.fází ↑	Latence ↓ Trvání ↓ SICI ↓		Latence ↓ Trvání ↓ Poč.fází ↑ SICI ↓
N off				Latence ↓ Amplituda ↓ Trvání ↓ SICI ↓	Trvání ↓ SICI ↓
R on	Lat ↓(p 0,08) Amplituda ↑ Trvání ↓			Amplituda ↓	Latence ↑
R off		Lat ↓(p 0,06) Amp↑(p 0,09)	Trvání ↑		Latence ↑ Amplituda ↑
Kontroly	Amplituda ↑	Amplituda ↑		Latence ↑	

Tabulka 30 - shrnutí výsledků parametrů MEP, sval APB, v případě latence sp jsou uvedeny výsledky manuální analýzy, **MEP evokované sp**, **MEP evokované dp**, parametry s hodnotou p v závorce jsou na hranici významnosti

6.4.7 Výsledky klasifikace pomocí vybraných algoritmů

Pro učení klasifikátorů byly použity následující parametry MEP: *amplituda potenciálu (mV)*, *Latence potenciálu (ms)*, *Trvání (ms)*, *Plocha*, *Počet fází/turns*, *dominantní frekvence (Hz)*, *inhibiční poměr (SICI)* a posledním sloupcem byla v tabulce *grupovací proměnná* (určující respondér, nonrespondér).

Od každého subjektu byla použita sada šesti hodnot (*blok 1 sval APB, blok 2 sval APB, blok 3 sval APB, blok 1 sval ADM, blok 2 sval ADM, blok 3 sval ADM*). Proces učení byl opakován 21x, vždy s jedním pacientem ponechaným vně (*leave one out*) pro následnou validaci modelu. V následující tabulce (Tabulka 31) jsou uvedeny výsledky klasifikace. Pro učení byla použita data ve stavu *DBS OFF*.

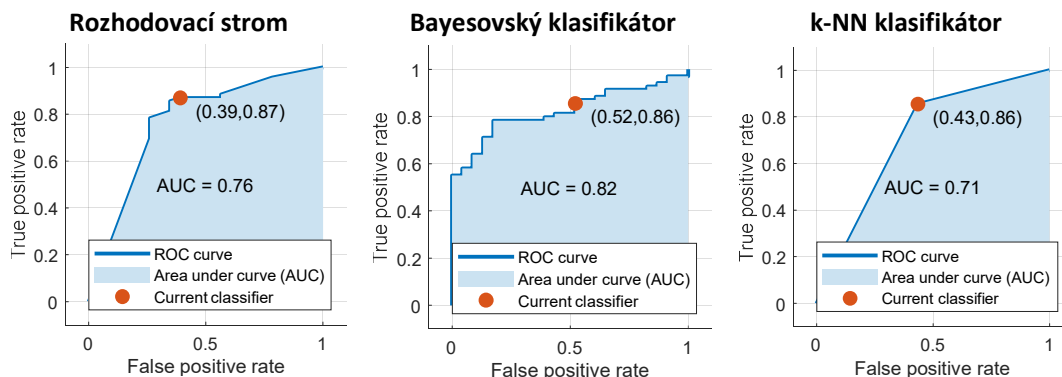
OutID	Třída	RSacc	RSklas.	RS (%)	NBacc	NBklas.	NB (%)	KNNacc	KNNklas.	knn (%)
1	N	79,1	N	100,0	76,7	N	100,0	81,4	N	83,3
2	R	87,2	R	50,0	79,1	N	0,0	79,1	N	33,3
3	R	81,3	N	0,0	76,9	N	0,0	76,9	N	0,0
4	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
5	R	75,6	N	16,7	83,7	N	33,3	82,6	N	0,0
6	N	80,2	N	50,0	75,6	N	66,7	74,4	N	83,3
7	N	73,3	N	100,0	75,6	N	100,0	72,1	N	100,0
8	N	78,2	N	100,0	79,3	N	100,0	74,7	N	100,0
9	N	75,6	N	100,0	75,6	N	100,0	74,4	N	100,0
10	N	81,4	N	66,7	77,9	N	50,0	72,1	N	50,0
11	N	72,1	N	83,3	77,9	N	100,0	76,7	N	66,7
12	N	74,4	N	66,7	76,7	N	83,3	77,9	R	33,3
13	R	77,3	R	50,0	80,7	N	0,0	76,1	R	75,0
14	R	76,7	N	33,3	81,4	N	0,0	86	N	16,7
15	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
16	N	75,9	N	100,0	74,7	N	100,0	78,2	N	100,0
17	R	77,3	R	50,0	75,6	N	25,0	77,9	R	75,0
18	N	80,2	N	100,0	77,9	N	100,0	76,7	N	100,0
19	N	74,7	N	100,0	79,1	N	100,0	74,7	N	100,0
20	R	75,9	R	66,7	74,7	N	33,3	76,1	R	66,7
21	N	83	R	25,0	81,8	R	0,0	79,5	R	25,0
22	N	80,2	R	0,0	79,1	R	50,0	79,1	R	0,0

Tabulka 31 – výsledky klasifikace, RS = rozhodovací strom, NB = naivní Bayesovský klasifikátor, KNN = k-NN klasifikátor, acc = přesnost ve fázi učení klasifikátoru, XXklas = klasifikace pacienta dle použitého algoritmu s XX (%) přesností, OutID = ID pacienta, který byl ve fázi učení ponechán „out“, R = respondéři, N = nonrespondéři

	Prům. % RS/ ID	Prům. % NB/ ID	Prům. % KNN/ ID
R + N	62,9	57,1	60,4
R	38,1	13,1	38,1
N	76,3	80,8	72,4

Tabulka 32 - průměrná úspěšnost predikce na 1 pacienta, R = respondér, N = nonrespondér, RS = rozhodovací strom, NB = naivní Bayesovský klasifikátor, KNN = k-NN klasifikátor

Podle tabulky (Tabulka 32) je pacient odpovídající na terapii klasifikován jako respondér z 38,1 % podle rozhodovacího stromu (RS) a k-NN klasifikátoru. Při použití Bayesovského klasifikátoru (NB) je skutečný respondér určená jako respondér z 13,1 %. Oproti tomu skutečný nonrespondér je takto klasifikován z 80 % NB, ze 76,3 % pomocí DT a ze 72,4 % pomocí k-NN.

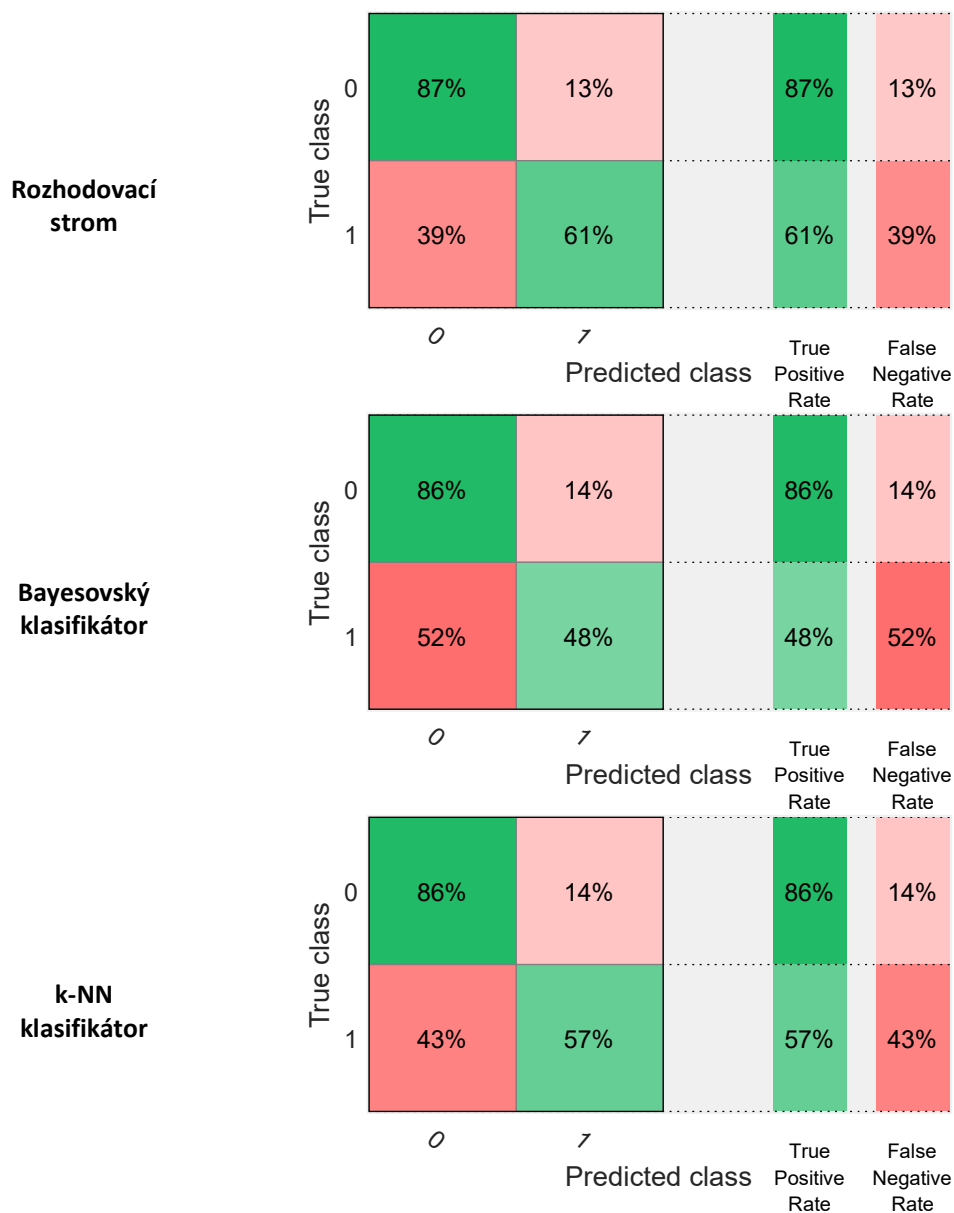


Obrázek 64 - ROC křivka použitých klasifikátorů

ROC křivky zobrazené na obrázku (Obrázek 64) platí pro model, který byl trénovaný na všech patientských datech, před validací metodou „leave one out“. Následující hodnoty senzitivity a specifity (Tabulka 33) také platí pro tento případ.

	N sen	N spec	R sen	R spec	N Matt
RS	0,87	0,61	0,61	0,87	0,48
NB	0,86	0,48	0,48	0,86	0,34
k-NN	0,86	0,57	0,57	0,86	0,42

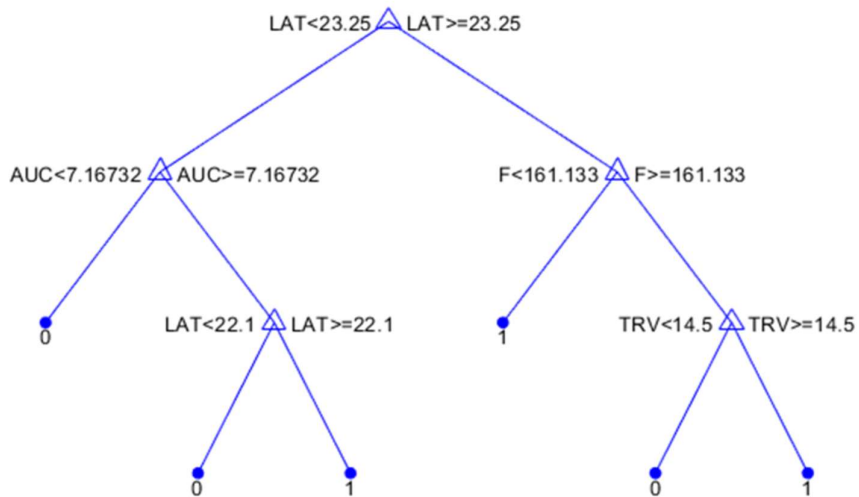
Tabulka 33 - hodnoty senzitivity, specifity a Matthews korelačního koeficientu pro použité algoritmy, RS = rozhodovací strom, NB = naivní Bayesovský klasifikátor, KNN = k-NN klasifikátor, N = nonrespondér, R = respondér, sen = senzitivita, spec = specifita, Matt = Matthewsův korelační koeficient



Obrázek 65 - confusion matrix pro použité klasifikátory

Z výše uvedených matic vyplývá, že všechny tři použité klasifikátory jsou schopné určit pacienta neodpovídajícího na DBS terapii z 86 – 87 %. V klasifikaci respondérů nejlepšího výsledku 61 % dosáhl rozhodovací strom, následovaný k-NN klasifikátorem s 57 % úspěšností a Bayesovským klasifikátorem s 48 % úspěšností.

Grafická podoba vytvořeného rozhodovací strom je zobrazena na následujícím obrázku (Obrázek 66). Dle tohoto znázornění je atributem kořenového uzlu algoritmu (tzn. „nejdůležitějším“ parametrem MEP v procesu rozhodování) jeho latence (LAT), mezi další atributy v horních větvích patří plocha potenciálu (AUC), jeho trvání (TRV) a dominantní frekvence (F).



Obrázek 66 - grafické zobrazení rozhodovacího stromu pro třídění pacientů na respondéry a nonrespondéry

Na základě zobrazené struktury lze formulovat následující výroky:

- O nonrespondéra se (s danou senzitivitou a specificitou) jedná, pokud je latence jeho motorického evokovaného potenciálu vybaveného jednoduchým TMS pulzem o intenzitě 130 % klidového motorického prahu s relaxovaným terčovým svalem kratší než 22,1 ms (bez ohledu na hodnotu AUC)
- O respondéra se jedná, pokud je latence jeho MEP delší než 23,25 ms a zároveň je trvání (TRV) MEP delší než 14,5 ms

6.5 Prezentace výsledků

Výsledky studií, na kterých se podílel náš tým byly prezentovány dr.Fečíkovou (Neurologická klinika 1.LF UK a VFN Praha), jako hlavní autorkou, v *Scientific Reports* (JCR 2018 - IF 4,01: Q1; AIS 1,29: Q1) v článku *Benefits of pallidal stimulation in dystonia are linked to cerebellar volume and cortical inhibition*.

Abstrakt: „Klinický efekt DBS GPi nastupuje u dystonií relativně pomalu, a to pravděpodobně v důsledku navození postupných plastických procesů motorické sítě. U 22 pacientů s dystonií různé distribuce a etiologie, léčených chronickou DBS GPi a u 22 zdravých subjektů byla pomocí transkraniální magnetické stimulace (TMS) primárního motorického kortexu (MI) vyšetřena intrakortikální inhibice. Ve studii byly analyzovány vztahy mezi objemem šedé hmoty a intrakortikální inhibicí s ohledem na klinický efekt a stav DBS GPi (ON/OFF). Akutní efekt DBS GPi se projevil zkrácením latence motorické odpovědi, zatímco šedá hmota chronicky léčených pacientů s lepším klinickým efektem vykazovala hypertrofii SMA a vermis cerebella. Objem hemisfér mozečku koreloval se zlepšením intrakortikální inhibice, která byla u pacientů méně efektivní, a to bez ohledu na stav DBS. Respondéři vykazovali podobnou úroveň krátkolatentní intrakortikální inhibice (SICI) motorického kortexu jako zdravé kontroly, zatímco non-respondéři jí nebyli schopni zvýšit. Všechny uvedené výsledky podporují víceúrovňový vliv efektivní DBS GPi na motorickou síť u dystonií a naznačují, že by mohlo jít o potenciální biomarkery odpovědávosti na tuto terapii“ [v03].

Vlastní přínos k publikaci: Příprava vyšetřovaných subjektů (pacientů + kontrol). Příprava protokolu TMS vyšetření, CRF formuláře. Technické zázemí a tvorba veškerého programového vybavení pro měření a zpracování dat. Manuální hodnocení naměřených dat, automatické zpracování v prostředí MATLAB.

Dr. Boček (Neurologická klinika 3.LF UK a FNKV) publikoval v *Journal of the Neurological Sciences* (JCR 2016 - IF 2,29: Q3; AIS 0,69: Q3) článek *Pallidal stimulation in dystonia affects cortical but not spinal inhibitory mechanisms*.

Abstrakt: „Background: Deep brain stimulation (DBS) of the globus pallidus interna is an effective tool for the treatment of dystonia with possible distant effects reaching beyond the basal ganglia network. Aim: We analyzed the cortical silent period (CoSP) to test inhibitory circuits at the cortical level, and the cutaneous silent period (CuSP) and the H-reflex to test inhibitory circuits at the spinal level. Methods: The upper limb muscles of 16 patients (9F, aged 54±(SD)16 years) with generalized (N=9) and cervical (N=7) dystonia treated with DBS bilaterally were examined by the CoSP, CuSP and H-reflex in two states with random order: (i) in DBS ON and (ii) in DBS OFF condition two hours later, and compared with healthy controls. Results: While the CuSP and H-Reflex did not differ between groups and remained unaffected by DBS, the CoSP was influenced significantly in dystonia. The CoSP onset latency was shortened ($p < 0.05$ corrected) and the CoSP duration prolonged ($p < 0.01$ corrected) in ON versus OFF condition. This effect was especially larger in generalized or phasic type of dystonia. Compared to healthy controls, the CoSP latency and duration became shorter in patients during the OFF condition only. Conclusion: The pallidal DBS did not affect the spinal inhibitory circuitry in dystonia. However, the abnormally low cortical inhibition was normalized after DBS possibly offering more efficient suppression of aberrant dystonic movements“ [v05].

Vlastní přínos k publikaci: Příprava a výběr skupiny vyšetřovaných dystonických pacientů.

Dále jsem výsledky prezentoval na *World Congress on Medical Physics & Biomedical Engineering 2018* jako hlavní autor s recenzovaným článkem *System for motor evoked potentials acquisition and analysis*.

Abstrakt: „*Biological signal acquisition is a fundamental part of the following signal processing methods. This study is focused on hardware and software solution for an electrophysiological measurement in neurological patients and healthy controls. This paper deals with a design and an implementation of the system for transcranial magnetic stimulation (TMS) applied over the human motor cortex, which has the diagnostic and potential therapeutic effect, respectively. The system was successfully used for examinations of 22 neurological patients (mean age $51 \pm (SD) 17$ years) suffering from dystonia of various distribution and etiology treated by chronic deep brain stimulation of globus pallidus interna (GPi DBS). Established values of the motor-evoked potential's (MEP) parameters are in line with the current literature. Designed system for TMS examination is an effective tool for studying the pathophysiology of neurological diseases*“ [v01].

Článek *Detekce polohy motorických evokovaných potenciálů v MATLABu* jsem jako hlavní autor prezentoval na konferenci *Technical computing Prague 2017*.

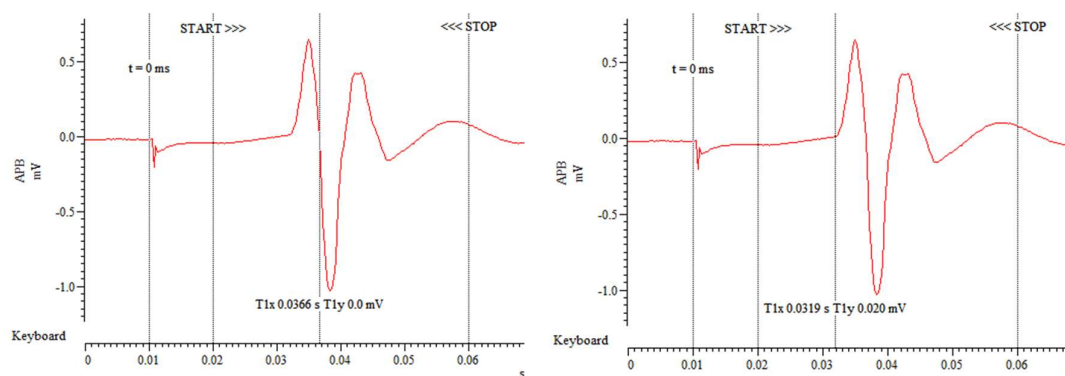
Abstrakt: „*Zpracování biologických dat je oblastí, kde MATLAB nachází široké uplatnění. Lze ho použít i pro zpracování motorických evokovaných potenciálů (MEP). Analýza MEP se využívá při studiu patofyziologie neurologických a psychiatrických onemocnění. Poloha tohoto potenciálu je vedle amplitudy nejčastěji měřeným parametrem sledované odpovědi. Lze ji určit s využitím aparátu vlnkové transformace. Získané parametry lze následně využít pro popis a rozlišení skupin pacientů a kontrolních subjektů*“ [v02].

7 Diskuse

Disertační práce je členěna do třinácti kapitol. Po úvodu, ve kterém je definován hlavní řešený úkol (Obrázek 1) následuje „*Stav a analýza řešené problematiky*“ (str. 11). Je zde pojednáno o studovaném onemocnění – dystonii a třech základních pilířích současné patofyziologie nemoci: snížená funkce inhibičních mechanismů [11], sensorická dysfunkce [12] a alterace synaptické plasticity [15]. Metodou volby se u farmakorezistentních forem stala hluboká mozková stimulace vnitřního pallida (DBS GPI) [22]. Jedná se o nákladnou léčbu, jejíž efekt je velmi variabilní [2, 28]. Současné prediktivní faktory (str. 14) její úspěšnosti jsou založeny na anamnestických datech a výsledcích genetických vyšetření [24], není zde zahrnutý žádný elektrofyziologický biomarker.

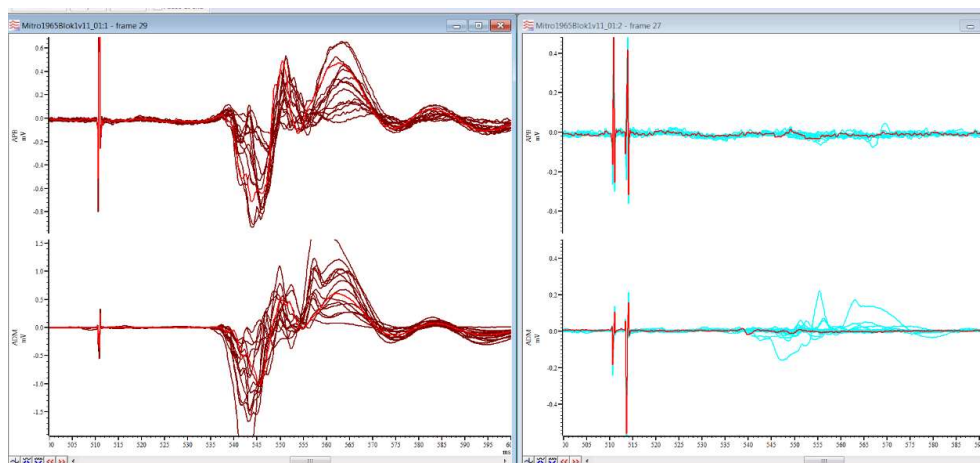
Tato skutečnost je důvodem pro hledání nového možného biomarkeru na poli elektrofyziologie [103]. Vhodnou a bezpečnou metodou pro studium dystonie u pacientů léčených DBS [104, 105] je transkraniální magnetická stimulace (TMS, str. 15). Tato metoda byla objevena v osmdesátých letech 20. století a od té doby se stala rozšířenou jak v klinické praxi, tak i v oblasti výzkumu centrálního nervového systému [34]. Princip metody spočívá v podráždění mozkové tkáně silným magnetickým polem a následném snímání motorického evokovaného potenciálu (MEP) z příslušného svalu [35]. Naším hledaným biomarkerem pak může být v užším slova smyslu některý z parametrů MEP (latence, amplituda, trvání, počet fází, plocha potenciálu) nebo to může být komplexní parametr jako je míra inhibice motorického kortexu (SICI), která je u dystonických pacientů narušená [106].

Z výsledků rešerše ve vztahu k navrženému protokolu elektrofyziologického vyšetření (AMT, RMT, SICI) vyplynulo, že bude vhodné použít programovatelný zesilovač biologických potenciálů, který nám umožní pomocí vytvořeného SW řídit měřící řetězec (zesilovač, AD převodník, TMS stimulátor) a průběh akvizice dat [50, 55-57, 107]. Systém jsem realizoval jak po technické (Obrázek 22, str. 35), tak i po programové stránce. V prostředí programovacího jazyka Signal (Cambride Electronics Design) jsem vytvořil skripty pro řízení funkce jednotlivých článků měřícího řetězce, akvizici dat a jejich následné manuální hodnocení. Použitý TMS stimulátor má svá omezení. Během vyšetření pacientů v protokolu SICI může nastat problém s překročením limitní teploty stimulační cívky. Maximální teplota povrchu cívky je 50°C přičemž výrobce požaduje, aby před začátkem vyšetření byla teplota povrchu cívky < 41°C [108].



Obrázek 67 - automatické určení latence MEP pomocí skriptu pro manuální analýzu dat, iniciální pozitivní deflexe vede k chybnému určení latence (vlevo), vpravo po manuální korekci pozice kurzoru T1x

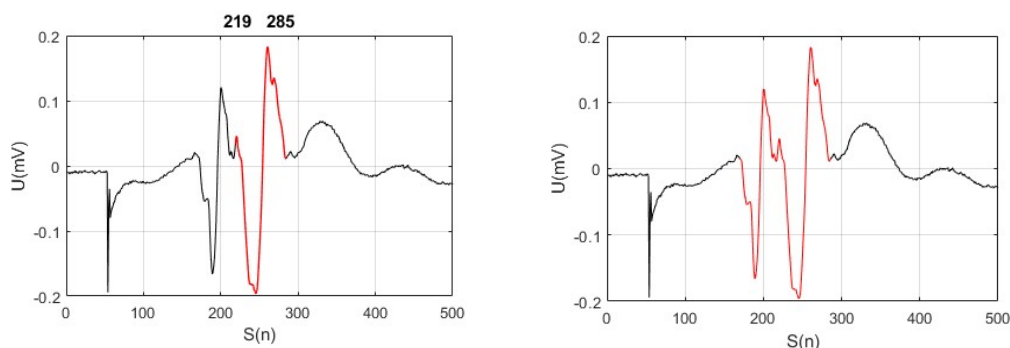
Měření motorických prahů a SICI probíhalo pomocí skriptů napsaných v jazyce Signal. Hlavní výhodou oproti konvenčnímu způsobu je při měření AMT a RMT zobrazení grafu, velikosti amplitud v závislosti na čísle stimulačního pulzu. U SICI je pak s výhodou online třídění modulovaných a nemodulovaných MEP (Obrázek 68), což nám umožňuje ihned přibližně zhodnotit míru SICI a případně měření pozastavit a upravit pozici stimulační cívky.



Obrázek 68 - online třídění MEP podle typu stimulačního TMS pulzu, vlevo referenční potenciály (evokované single pulzy) vpravo inhibované potenciály (evokované párovými pulzy)

Po naměření dat se v první fázi jejich zpracování přistoupilo k manuální analýze. Byly hodnoceny parametry latence (ms) a amplitudy (mV) MEP, ze kterých následně byla spočítána míra inhibice. Vytvořený SW pro manuální hodnocení při přechodu z jednoho hodnoceného potenciálu na druhý sám uživateli nabídne pozice kurzorů – latenci potenciálu určuje pomocí detekce sestupné hrany, amplitudu na základě výpočtu z pozic lokálního maxima a minima v definovaném časovém okně. Tento přístup má svoje limity, protože některé potenciály mohou mít zcela obrácenou fázi (intermitentní stimulační jiného než terčového svalu, např. prvního dorzálního interoseu v případě APB) nebo může začínat iniciální pozitivní deflexí (Obrázek 67).

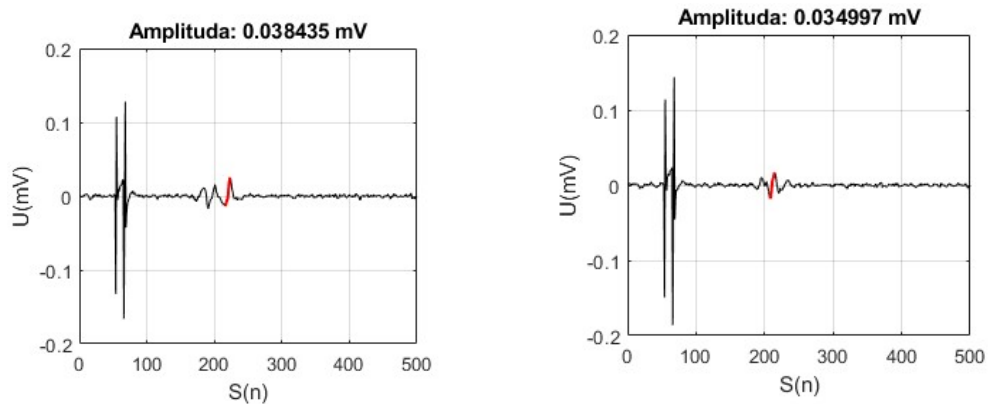
Problém s detekcí extrémů a tím pádem určení amplitudy, nastává u polyfázických potenciálů, kde nelze pro výpočet amplitudy použít rozdíl absolutního minima/maxima, ale je nutné ručně upravit pozici kurzorů.



Obrázek 69 - srovnání algoritmů pro detekci MEP (polyfázický MEP), vlevo vlnková transformace, vpravo prahový detektor

V literatuře se často hovoří o minimální amplitudě MEP 50 μV p2p při určování klidového motorického prahu [50]. O minimální amplitudě potenciálu obecně se již velmi nediskutuje. Pokud jsem tedy ve fázi manuálního zpracování nebo později pomocí automatického algoritmu

detekoval reprodukovatelný potenciál menší než tato hodnota (Obrázek 70), nevyřazoval jsem ho a použil jsem tuto hodnotu v dalších výpočtech.

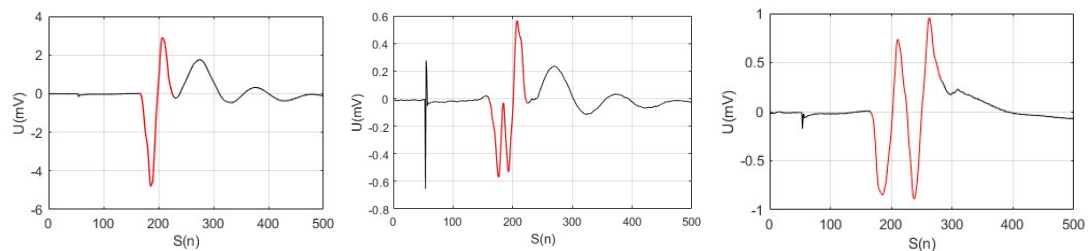


Obrázek 70 - příklady MEP menší než 50 μ V, stejný subjekt, stejné parametry stimulace

Prvním algoritmus použitý pro automatickou detekci MEP využívá aparát vlňkové transformace (VT). VT neurčuje přímo latenci potenciálu, ale díky detekci pozice největšího koeficientu (v absolutní hodnotě) určujeme pozici středu potenciálu. Latenci a trvání MEP pak dopočítáme ze znalosti velikosti použité mateřské vlnky. Využití VT při detekci potenciálu naráží na problém při výskytu polyfázického potenciálu (Obrázek 69, vlevo), kdy nemusí dojít k identifikaci celého MEP, ale jen některých jeho fází. Tímto následně dochází k nepřesnému určení latence. Rovněž má tento detektor omezenou efektivitu při detekci příliš malých potenciálů (v protokolu SICl zejména těch MEP modulovaných podmiňovacím TMS pulzem).

Z těchto důvodů jsem se rozhodl použít jiný typ algoritmu pracující na principu prahového detektoru (PD, výsledek detekce na Obrázek 69, vpravo). PD vykazuje menší variabilitu latencí a trvání MEP ve srovnání s VT. Z tohoto důvodu jsem se při zpracování patientských dat rozhodl použít algoritmus využívající prahový detektor (popis na str. 51).

Jedním z určovaných parametrů MEP je počet fází potenciálu. Tento termín je trochu zavádějící, protože pokud skutečně mluvíme o „fázi“, tak tím máme na mysli počet průchodů signálu přes isoelektrickou linii. Oproti tomu termín „turn“ definujeme jako úsek signálu mezi dvěma místy v nichž dochází ke změně směru šíření potenciálu, nemusí tedy nutně dojít k průchodu signálu přes isoelektrickou linii.



Obrázek 71 - potenciály MEP s různým počtem fází/turns

Na obrázku (Obrázek 71) jsou tři typy potenciálů. Vlevo je „klasický“ bifázický potenciál. Uprostřed je z hlediska počtu fází také bifázický potenciál, který má ve své negativní fázi 3x změnu směru šíření, tedy 3 turns. V pravé části je pak polyfázický potenciál. Pokud se v této práci hovoří o počtu fází, tak je to spíše počet turns, protože algoritmus pro jejich určení nekontroluje průchod přes nulový potenciál. Podobně uvažoval ve své práci i Chowdhury [73], který vyšetřoval počet fází/turns MEP u pacientů s epilepsií.

Toto je zřejmě i důvodem, proč ve srovnání manuální analýzy s automatickým algoritmem docházelo k „nadhodnocení“ počtu fází ve prospěch algoritmu (v průměru + 0,67 fáze). Při manuální analýze je pravděpodobné, že hodnotitel tyto drobné „zákmity“/turns přehlédne.

Při analýze latencí potenciálů byly prokázány signifikantní rozdíly mezi skupinami pacientů a kontrolních subjektů. Ve fázi manuálního zpracování byl rozdíl v latencích mezi pacienty ve stavu *DBS ON* vs *DBS OFF*, *DBS OFF* vs *kontroly* a *DBS ON* vs *kontroly* [109]. Dále lze říci, že pacienti s dystonií (bez ohledu na respondérství) mají delší latenci MEP evokovaného jednoduchým TMS pulzem v obou DBS stavech ve srovnání s kontrolní skupinou (Obrázek 52). Toto tvrzení neplatí pouze v případě výsledku automatické analýzy, která naopak ukázala, že nonrespondéři s vypnutou DBS mají latence kratší než kontrolní subjekty. Tento výsledek je zřejmě důsledkem podrobnější analýzy interakce *stav:respondérství* v případě dat získaných automatickými algoritmy.

Kromě chronického efektu byl u všech pacientů pozorován i akutní vliv změny stavu DBS (zapnutí) manifestující se zkrácením latencí MEP (výsledek manuální analýzy při třídění pacientu do tří skupin na respondéry, parciální respondéry a nonrespondéry). Pacienti s dobrým klinickým efektem DBS měli navíc překvapivě opožděný začátek MEP v obou DBS stavech, což pravděpodobně souvisí s **komplexnější přestavbou sítě motorického kortexu** [109]. Tento výsledek je podpořen jak manuální, tak automatickou analýzou dat.

Amplituda potenciálu nebyla v první fázi zpracování dat hodnocena. Tyto výsledky však mohou být zajímavé ve vztahu k inhibičním poměrům, protože při jejich změnách pak není zřejmé, zda byly způsobeny změnou velikosti referenčního potenciálu (evokovaného jednoduchým TMS pulzem) nebo změnou velikosti inhibovaného pulzu. Z výsledků vyplývá, že **respondéři** (na rozdíl od nonrespondérů) **reagují na vypnutí DBS stimulace zvýšením amplitudy evokovaného potenciálu** (u svalu APB). Tento trend je patrný pouze u jednoduchých TMS pulzů. To může naznačovat, že v důsledku změny stavu (*DBS ON* vs *OFF*) **nedochází ke změně funkčních vlastností inhibičních interneuronů**, ale „ostatních“ struktur sítě motorického kortexu.

Trvání potenciálu vychází delší u respondérů než u nonrespondérů, což zřejmě souvisí s vyššími průměrnými amplitudami MEP skupiny respondérů. Větší (a tím pádem širší) potenciál trvá delší dobu. Zajímavé je zkrácení doby trvání u respondérů se zapnutím DBS a tím dosažení stejných hodnot jako v případě kontrolních subjektů. Tento fenomén je ale doprovázen snížením amplitudy MEP, což spolu zřejmě souvisí.

Počet fází potenciálu byl vyšetřen pouze u potenciálů evokovaných jednoduchým TMS pulzem. U nonrespondérů byl u svalu APB prokázán signifikantní rozdíl v počtu fází mezi stavy *DBS ON* a *DBS OFF* a mezi stavem *DBS ON* a kontrolními subjekty. Zajímavé je, že zvýšením počtu fází MEP reagují na zapnutí stimulace pouze nonrespondéři a že je tento výsledek patrný pouze u terčového svalu. Větší počet fází může být způsoben dyssynchronií aferentního pálení kortikálních neuronů v důsledku působení DBS.

Krátkolatentní intrakortikální inhibice (SICI)

Výsledky manuální analýzy inhibičních poměrů přehledně zpracovala dr. Fečíková [109]. Mezi hlavní zjištění patří nález závislosti klinického efektu DBS terapie na míře intrakortikální inhibice. Pacienti označení jako respondéři mají více efektivní inhibici (= nižší % nepodmíněného MEP) než nonrespondéři a i než kontrolní skupiny. Respondéři dosahují úrovně kontrolní skupiny [109].

Inhibiční poměry nebyly v první fázi zpracování dat analyzovány ve vztahu k amplitudám jednoduchých a párových pulzů. Ačkoliv nebyl po pauze 120 minut prokázán signifikantní rozdíl v úrovni inhibice respondérů mezi stavy DBS ON a DBS OFF, byl prokázán rozdíl ve velikosti amplitud jednoduchých TMS pulzů. Z toho plyne, že teoreticky očekávaný vzestup inhibičního poměru u respondérů ve stavu *DBS ON*, a tím zvýšení schopnosti tlumit potenciály evokované párovými pulzy, je dán spíše tím, že ve stavu *DBS ON* dochází k poklesu amplitudy jednoduchého pulzu. Pokud se pak tyto amplitudy dají do poměru, tak díky poklesu velikosti jednoduchého pulzu dojde ke zvýšení inhibičního poměru.

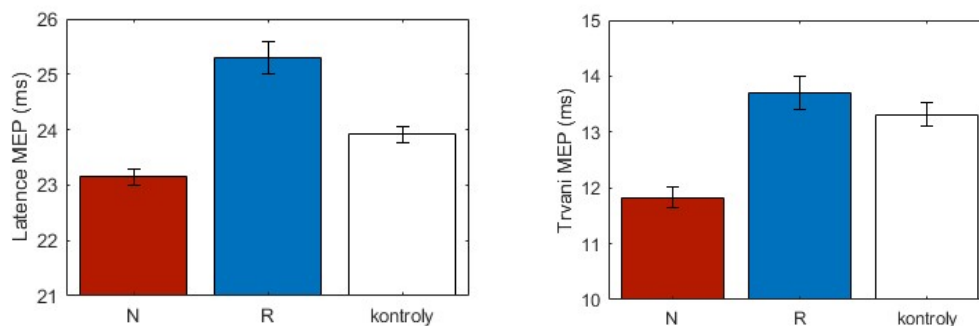
Klasifikace dat pomocí rozhodovacího stromu, naivního Bayesovského klasifikátoru a k-NN klasifikátoru

Pro klasifikaci pacientů do skupin dle odpovědovosti (R/N) na DBS terapii byly použity sady získaných parametrů potenciálů MEP. Vstupní data byla reálná patientská data limitována malou skupinou pacientů trpících dystonií léčených pomocí DBS v České a Slovenské republice. To je hlavním důvodem, proč data nebyla vybalancovaná z hlediska poměru zastoupení respondérů a nonrespondérů. V naší patientské kohortě čítající 22 subjektů je 8 respondérů a 14 nonrespondérů. Z tohoto počtu je ještě nutné vyřadit subjekt s ID 15, protože byl vyšetřen pouze ve stavu *DBS ON* (odmítl vypnutí stimulatoru). Dále byl ze skupiny vyřazen subjekt s ID 4, protože po úpravách dat byly odstraněny všechny jeho hodnoty pro stav *DBS OFF*.

Pro klasifikaci byla použita data ve stavu *DBS OFF*, protože pokud by měly získané modely někdy sloužit pro predikci benefitu DBS stimulace, tak budeme mít od pacientů k dispozici pouze data ve stavu „*DBS OFF*“. Ačkoliv i tak je sporné považovat hodnoty parametrů získané ve stavu *DBS OFF* za neovlivněné mozkovou stimulací, protože se u dystoniků funkční změny mozkových struktur indukované DBS stimulací projevují týdny až měsíce po zahájení stimulace [26]. Lze tedy předpokládat, že i v opačném směru (vyhasínání efektu stimulace) budou změny probíhat mnohem déle než během intervalu 120 minut. Navzdory této krátké době ale platí, že řada pacientů pocítila po této době enormní zhoršení příznaků, které se projevilo i na hodnotách klinických škál (BFMDS nebo TWSTRS).

Skutečný respondér je takto klasifikován v průměru ze 38 % pomocí rozhodovacího stromu a k-NN klasifikátoru. Oproti tomu nonrespondéři jsou takto klasifikováni s větší úspěšností pohybující se mezi 72 až 80 % (Bayesovský klasifikátor). Pro skupinu nonrespondérů dosahují všechny tři typy testovaných algoritmů senzitivity 0,86. V kombinaci se specificitou testu 0,61 pak vychází z tohoto hodnocení nejlépe rozhodovací strom. Matthewsův korelační koeficient dosahuje maxima také u rozhodovacího stromu. Hodnota 0,48 naznačuje „souhlas“ mezi výsledky predikce a trénovací množinou.

Rozhodovací strom dle své podoby (Obrázek 66) dělí pacienty na respondéry a nonrespondéry v kořenovém uzlu podle atributu latence MEP. Pokud je latence kratší než hraniční hodnota 22,1 ms, tak algoritmus zařadí pacienta do skupiny N. Váhu tohoto parametru lze podpořit i dílčím výsledkem analýzy latencí (viz Obrázek 72), která ukázala, že respondéři mají delší latence MEP než nonrespondéři. Stejný trend lze pozorovat i u parametru trvání potenciálu, u kterého rovněž platí, že delší hodnoty trvání (Obrázek 72, vpravo) jsou asociovány s lepším efektem DBS terapie.



Obrázek 72 - latence a trvání MEP, průměr \pm SEM, srovnání N vs R vs kontroly, stav DBS ON + DBS OFF, sval APB + ADB

Z výsledků klasifikace pomocí jednotlivých algoritmů vyplývá, že tyto metody mají reálný potenciál stát se podpůrným nástrojem rozhodovacího procesu v klinické praxi. Zvláště zajímavým výsledkem je podoba vytvořeného rozhodovacího stromu, který nám identifikuje atributy s velkou vahou v procesu klasifikace pacientů. Bude však třeba práci rozšířit a doplnit o longitudinální data od dystonických pacientů vyšetřených v preimplantační fázi DBS a dále pak v různých časových intervalech po implantaci za účelem sledování vývoje hodnot parametrů v čase.

7.1 Příklad řešení v oblasti v biomedicínské a klinické techniky

Podařilo se navrhnout a realizovat systém pro měření motorických evokovaných potenciálů pomocí (MEP) transkraniální magnetické stimulace (TMS), který lze vedle dystonických pacientů použít i u dalších diagnóz. Přínosem je zejména značná automatizace a zjednodušení celého procesu, a to díky vytvořenému SW v jazyce Signal (CED) a sériovému komunikačnímu kanálu mezi jednotlivými prvky systému (AD převodník, zesilovač, TMS stimulator). Tento SW navíc umožňuje hodnocení naměřených dat, včetně možnosti využití pohledového filtru [63] pro snadnější manuální určení latencí potenciálů. Vedle technik párové stimulace (inhibiční a facilitační protokoly, [50, 106]) lze použít systém i pro aplikaci hybridních protokolů využívající současně s TMS i elektrickou stimulaci periferních nervů (např. párová asociativní stimulace, [110, 111]). Dále je možné provádět vyšetření tzv. transkalosální inhibice (IHI, mezihemisferální inhibice, [112, 113]), při kterém vytvořený SW zajišťuje řízení a časování dvou stimulačních cívek (pro pravou a levou hemisféru) a současně generování vizuálního nebo zvukového signálu jako pokyn pro pacienta (tzv. „go signal“). Díky tomu lze úroveň IHI vyšetřovat v různých fázích pohybu.

Při zpracování signálů jsem vycházel z principů popsaných v literatuře, které jsem dále modifikoval za účelem jejich optimalizace pro využití při zpracování MEP. Upravil jsem takto zejména prahový detektor [66, 67], který využívá derivaci signálu pro určení pozice MEP v časové oblasti. K tomuto účelu lze využít i jiné algoritmy [63, 68], které však dostatečně neuspokojovaly nároky dat od našich dystonických pacientů – potýkali jsme se se zpracováním polyfázických potenciálů a potenciálů s malými amplitudami (20 – 100 uV), pro které řada dostupných algoritmů nebyla vhodná.

Sady získaných parametrů MEP byly statisticky vyhodnoceny. Vedle klasických parametrů jako je amplituda a latence potenciálu jsem naši studii s dystonickými pacienty rozšířil o vyhodnocení doby trvání potenciálu, plochy pod křivkou, počtu fází/turns a dominantní frekvence. Tyto parametry byly dále použity v algoritmech strojového učení – rozhodovacího stromu, Bayesovského klasifikátoru a k-NN klasifikátoru, jako nástroji, který je v preimplantační fázi (vedle dalších faktorů) DBS stimulace možné použít pro odhad budoucího benefitu terapie.

8 Závěr

V rámci své disertační práce „*Měření a analýza motorických evokovaných potenciálů u dystonických syndromů*“ jsem po definování základního problému, zda od sebe lze pomocí elektrofyziologických metod odlišit skupinu dystonických pacientů profitujících z terapie pomocí hluboké mozkové stimulace (DBS) od neprofitujících, provedl analýzu současného stavu. V této části jsem se zaměřil na základy patofyziologie dystonie jako studovaného onemocnění a léčbu jejich farmakorezistentních forem pomocí DBS. Zjistil jsem, že mezi současnými prediktory úspěšnosti léčby není žádný elektrofyziologický biomarker. Proto jsme se na základě výsledků řešerše rozhodli zvolit transkraniální magnetickou stimulaci (TMS) a pomocí této neinvazivní a bezpečné metody vyšetřit heterogenní skupinu dystonických pacientů léčených pomocí DBS (respondéry i nonrespondéry) a skupinu vázaných kontrolních subjektů.

Za tímto účelem jsem ve spolupráci s lékaři navrhl protokol elektrofyziologického vyšetření zaměřující se na párovou TMS stimulaci, pomocí které jsem vyšetřil míru krátkolatentní intrakortikální inhibice (SICI). O tomto ukazateli jsme apriorně věděli, že je změněný u dystonických pacientů, ale nevěděli jsme, zda má míra inhibice (a další parametry MEP) nějakou vazbu na benefit z DBS terapie.

Aby bylo možné toto zjistit a vyšetřit, navrhl a realizoval jsem systém pro TMS vyšetření, který se skládá z programovatelného zesilovače biologických potenciálů, AD převodníku, TMS stimulatorů, proudového stimulatoru a dalších prvků. Řízení systému jsem realizoval pomocí SW vytvořeného v programovacím jazyce, který je přímo dedikovaný pro řízení zesilovače. Automaticky je tak zajištěno časování vyšetření, generování řídicích TTL pulzů a sériová komunikace s TMS stimulatorem pro nastavování stimulačních intenzit a interstimulačních intervalů. Naměřená data (motorické evokované potenciály, MEP) jsou po akvizici automaticky uložena do přehledné adresářové struktury pro pozdější offline zpracování.

Zpracování dat proběhlo ve dvou fázích. Pro manuální analýzu jsem vytvořil SW v prostředí programovacího jazyka Signal (součástí celku, pomocí kterého se měří data). Toto prostředí nabízí částečnou míru automatizace procesu, takže usnadňuje hodnotiteli práci s určováním pozic kurzorů a následným určením hodnot latencí a amplitud MEP. Ve druhé fázi pak byla data exportována ve formě datové struktury a dále zpracovávána v MATLABu. Zde jsem realizoval algoritmy pro jejich automatickou analýzu. Nejprve jsem implementoval metody pro výpočet již zavedených parametrů (latence a amplituda) a následně jsem analýzu rozšířil o další parametry: trvání potenciálu, plocha pod křivkou a počet fází potenciálu.

Tato data jsem následně použil jako vstupní parametry pro trénování algoritmů strojového učení. Zvolil jsem použití rozhodovacího stromu, Bayesovského klasifikátoru a k-NN klasifikátoru, jako možného nástroje sloužícího pro podporu rozhodování v klinické praxi. Při bližším pohledu na výstupy aplikace metod strojového učení, zejména na vytvořený rozhodovací strom, jsem došel k závěru, že hlavními parametry majícími potenciál rozlišit respondéry a nonrespondéry DBS stimulace jsou latence motorického potenciálu a jeho trvání.

V průběhu řešení disertační práce jsem splnil následující vytyčené cíle:

1. Ve shodě s literaturou jsme potvrdili klinickou hypotézu, že skupina dystonických pacientů má menší úroveň intrakortikální inhibice než skupina vázaných kontrolních subjektů.
2. Potvrdili jsme hypotézu, že skupina pacientů neprofitující z DBS terapie má nižší úroveň intrakortikální inhibice než respondéři a i než kontrolní subjekty. *
3. Potvrdil jsem hypotézu, že akvizice motorických evokovaných potenciálů může být úspěšně řízena SW, který bezchybně nastavuje parametry vyšetření a sám určuje a spouští okamžik stimulace (měření je z bezpečnostních a jiných důvodů možné kdykoliv přerušit). **
4. Manuální analýzu motorických evokovaných potenciálů lze do značné míry nahradit automatickými algoritmy. ***
5. Potvrdil jsem, že skupinu predikujících faktorů možného benefitu hluboké mozkové stimulace lze obohatit o algoritmy fungující na bázi strojového učení využívající výstupy elektrofyziologického vyšetření (parametry MEP), např. k-NN klasifikátor, rozhodovací strom, Bayesovský klasifikátor.

Publikace v:

*FEČÍKOVÁ, Anna, Robert JECH, Václav ČEJKA, et al. Benefits of pallidal stimulation in dystonia are linked to cerebellar volume and cortical inhibition. *Scientific Reports* [online]. 2018, 8(1) [cit. 2023-03-11]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-018-34880-z, JCR 2018 - IF 4,01: Q1; AIS 1,29: Q1

**ČEJKA, V., A. FEČÍKOVÁ, O. KLEMPÍR, R. KRUPICKA and R. JECH. System for Motor Evoked Potentials Acquisition and Analysis. In: *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2018*. Singapore: Springer Singapore, 2019, 2019-05-30, 87-91. IFMBE Proceedings. DOI: 10.1007/978-981-10-9023-3_16. ISBN 978-981-10-9022-6. *WoS, Scopus*.

***ČEJKA, Václav, Anna FEČÍKOVÁ, Ondřej KLEMPÍŘ a Radim KRUPICKA. In: *BYRON, Petr. TECHNICAL COMPUTING PRAGUE 2017: Sborník příspěvků 24. ročníku konference. Praha, 2017*.

9 Další vědecká činnost

Spolupracoval jsem s Ing. Ondřejem Klempířem, Ph.D. na vyšetření skupiny pacientů s Parkinsonovou chorobou chronicky léčených hlubokou mozkovou stimulací pomocí Near-InfraRed Spektroskopie (NIRS). Pacienti byly pomocí této metody vyšetřováni během různých motorických úloh (chůze, finger tapping). Podílel jsem se na návrhu a realizaci systému časové synchronizace a měření dat. Jsem spoluautor abstraktu: „*Aktivita motorického kortexu ve vztahu k hybnosti při DBS STN u Parkinsonovy nemoci v obraze NIRS*“ [v13, v16, v21].

Společně s doc. Mgr. Radimem Krupičkou, Ph.D. jsem se podílel na vyšetření skupiny Parkinsonských pacientů a kontrolních subjektů pomocí systému BradykAn. Tento systém využívá pro odhalení nemoci parametry motorické úlohy spočívající v rychlém pohybu ukazováku vůči palci. Jsem spoluautor článku: „*BradykAn: A motion capture system for objectification of hand motor tests in Parkinson Disease*“ [v11].

Ve spolupráci s Mgr. Slávkou Vítečkovou, Ph.D. jsem prováděl přístrojovou analýzu chůze u pacientů s poruchou chování v REM spánku (studie RBD) a u Parkinsonských pacientů (studie BIO-PD). K vyšetření jsem využíval sadu bezdrátových akcelerometrů a speciální koberec se senzory pro analýzu chůze. Jsem spoluautorem článků „*The repeatability of the instrumented timed Up & Go test: The performance of older adults and parkinson's disease patients under different conditions*“ [v12], „*Waveform skewness: Parameter for timed Up & Go turn assessment*“ [v14], „*Extended Timed Up & Go test: Is walking forward and returning back to the chair equivalent gait?*“ [v15] a konferenčního příspěvku „*Wave kurtosis: A novel, specific parameter for TUG-Turn quantification*“ [v19].

Dále jsem se podílel na vyšetření skupin pacientů s esenciálním a dystonickým třesem. Společně s Ing. Terezou Duspivovou jsem vyšetřoval úroveň třesu hlavy a rukou pacienta pomocí technologie „*motion capture*“ pro 3D záznam pohybu v čase. Jsem spoluautorem článku „*Head tremor in supine position does not differentiate essential tremor and cervical dystonia*“ [v10]. U stejné skupiny pacientů jsem s MUDr. Hollým navrhl a realizoval metodiku pro vyšetření somatosenzorického časového rozlišovacího prahu (STDT, Somatosensory Temporal Discrimination Threshold).

10Literatura

1. Albanese, A., et al., *Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update*. *Mov Disord*, 2013. **28**(7): p. 863-73.
2. Andrews, C., et al., *Which patients with dystonia benefit from deep brain stimulation? A metaregression of individual patient outcomes*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010. **81**(12): p. 1383-9.
3. Jech, R., *HLuboká mozková stimulace u dystonií*, in *Neurologie pro praxi*. 2013. p. 238-242.
4. G. Salazar, S.F., M. Frago, J. Codas, H. Cruz, *Ultrasound and Electromyography as Guidance Tools for the Botulinum Toxin Therapy in Cervical Dystonia*. *Journal of Behavioral and Brain Science*, 2021: p. 49-57.
5. Seidl, Z. and J. Obenberger, *Neurologie pro studium i praxi*. 2004, Praha: Grada.
6. Albanese, A., L.M. Romito, and D. Calandrella, *Therapeutic advances in dystonia*. *Mov Disord*, 2015. **30**(11): p. 1547-56.
7. Fung, V.S., et al., *Assessment of patients with isolated or combined dystonia: an update on dystonia syndromes*. *Mov Disord*, 2013. **28**(7): p. 889-98.
8. Quartarone, A. and M. Hallett, *Emerging concepts in the physiological basis of dystonia*. *Mov Disord*, 2013. **28**(7): p. 958-67.
9. Berardelli, A., et al., *The pathophysiology of primary dystonia*. *Brain*, 1998. **121 (Pt 7)**: p. 1195-212.
10. Cohen, L.G. and M. Hallett, *Hand cramps: clinical features and electromyographic patterns in a focal dystonia*. *Neurology*, 1988. **38**(7): p. 1005-12.
11. Lozeron, P., et al., *Contribution of TMS and rTMS in the Understanding of the Pathophysiology and in the Treatment of Dystonia*. *Front Neural Circuits*, 2016. **10**: p. 90.
12. Machado, S., et al., *Sensorimotor integration: basic concepts, abnormalities related to movement disorders and sensorimotor training-induced cortical reorganization*. *Rev Neurol*, 2010. **51**(7): p. 427-36.
13. Abbruzzese, G. and A. Berardelli, *Sensorimotor integration in movement disorders*. *Mov Disord*, 2003. **18**(3): p. 231-240.
14. Meunier, S., et al., *Human brain mapping in dystonia reveals both endophenotypic traits and adaptive reorganization*. *Ann Neurol*, 2001. **50**(4): p. 521-7.

15. Quartarone, A., et al., *Abnormal sensorimotor plasticity in organic but not in psychogenic dystonia*. Brain, 2009. **132**(Pt 10): p. 2871-7.
16. Lerner, R.P., M. Niethammer, and D. Eidelberg, *Understanding the anatomy of dystonia: determinants of penetrance and phenotype*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2013. **13**(11): p. 401.
17. Jinnah, H.A. and E.J. Hess, *A new twist on the anatomy of dystonia: the basal ganglia and the cerebellum?* Neurology, 2006. **67**(10): p. 1740-1.
18. Byrd, D.L., W.J. Marks, Jr., and P.A. Starr, *Deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease*. AORN J, 2000. **72**(3): p. 387-90, 393-408; quiz 409-14, 416-8.
19. Montgomery, E.B., Jr., *Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes; turning tables: should GPi become the preferred DBS target for Parkinson disease?* Neurology, 2013. **80**(2): p. 225.
20. Krauss, J.K., et al., *Bilateral stimulation of globus pallidus internus for treatment of cervical dystonia*. Lancet, 1999. **354**(9181): p. 837-8.
21. Herrington, T.M., *Mechanisms of deep brain stimulation*, in *Journal of Neurophysiology*. 2016. p. 19-38.
22. Skogseid, I.M., *Pallidal deep brain stimulation is effective, and improves quality of life in primary segmental and generalized dystonia*, in *Acta Neurologica Scandinavica*. 2008. p. 51-55.
23. Kuncel, A.M. and W.M. Grill, *Selection of stimulus parameters for deep brain stimulation*. Clin Neurophysiol, 2004. **115**(11): p. 2431-41.
24. Jech, d.R. *Mechanismy hluboké mozkové stimulace: Úloha subthalamu v motorických, vizuálních a afektivních procesech*. Grantová agentura České republiky, 2013.
25. Erwin, B. and J. Montgomery, *Deep Brain Stimulation Programming*. 2010, New York: Oxford University Press.
26. Coubes, P., et al., *Electrical stimulation of the globus pallidus internus in patients with primary generalized dystonia: long-term results*. J Neurosurg, 2004. **101**(2): p. 189-94.
27. Moro, E., et al., *Efficacy of pallidal stimulation in isolated dystonia: a systematic review and meta-analysis*. Eur J Neurol, 2017. **24**(4): p. 552-560.
28. Bronte-Stewart, H., et al., *Inclusion and exclusion criteria for DBS in dystonia*. Mov Disord, 2011. **26 Suppl 1**: p. S5-16.
29. Bareš, M., *Nové trendy v transkraniální magnetické stimulaci*, in *Neurologie pro praxi*. 2008. p. 79-82.
30. Hanajima, R. and Y. Ugawa, *Intracortical inhibition of the motor cortex in movement disorders*. Brain Dev, 2000. **22 Suppl 1**: p. S132-5.

31. Joo, E.Y., *Clinical application of TMS to epilepsy*. J Epilepsy Res, 2012. **2**(2): p. 25-8.
32. Schmidt, S., et al., *A case of pathological excitability located with navigated-TMS: presurgical evaluation of focal neocortical epilepsy*. Restor Neurol Neurosci, 2010. **28**(3): p. 379-85.
33. Orth, M., *Transcranial magnetic stimulation in Gilles de la Tourette syndrome*. J Psychosom Res, 2009. **67**(6): p. 591-8.
34. Kobayashi, M., *Transcranial magnetic stimulation in neurology*, in *Neurology*. 2003. p. 145-156.
35. Riehl, M., *TMS stimulator design*, in *The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation*. 2008, Oxford university press: Oxford. p. 13-24.
36. Klomjai, W., R. Katz, and A. Lackmy-Vallee, *Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS)*. Ann Phys Rehabil Med, 2015. **58**(4): p. 208-13.
37. de Vries, P.M., et al., *Reduced parietal activation in cervical dystonia after parietal TMS interleaved with fMRI*. Clin Neurol Neurosurg, 2012. **114**(7): p. 914-21.
38. Kujirai, T., *Corticocortical Inhibition In Human Motor Cortex*, in *Journal of Physiology*. 1993. p. 501-519.
39. Quartarone, A., et al., *Therapeutic Use of Non-invasive Brain Stimulation in Dystonia*. Front Neurosci, 2017. **11**: p. 423.
40. Quartarone, A., *Rapid-rate paired associative stimulation of the median nerve and motor cortex can produce long-lasting changes in motor cortical excitability in humans*, in *Jurnal of Physiology*. 2006. p. 657-670.
41. Stefan, K., et al., *Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation*. Brain, 2000. **123 Pt 3**: p. 572-84.
42. Chen, R. and K. Udupa, *Measurement and modulation of plasticity of the motor system in humans using transcranial magnetic stimulation*. Motor Control, 2009. **13**(4): p. 442-53.
43. Brighina, F., et al., *Effects of cerebellar TMS on motor cortex of patients with focal dystonia: a preliminary report*. Exp Brain Res, 2009. **192**(4): p. 651-6.
44. Schneider, S.A., et al., *Modulatory effects of 5Hz rTMS over the primary somatosensory cortex in focal dystonia--an fMRI-TMS study*. Mov Disord, 2010. **25**(1): p. 76-83.
45. van der Salm, S.M., et al., *Normal cortical excitability in Myoclonus-Dystonia--a TMS study*. Exp Neurol, 2009. **216**(2): p. 300-5.

46. Siebner, H.R., et al., *Patients with focal arm dystonia have increased sensitivity to slow-frequency repetitive TMS of the dorsal premotor cortex*. Brain, 2003. **126**(Pt 12): p. 2710-25.
47. Lefaucheur, J.P., et al., *Low-frequency repetitive TMS of premotor cortex can reduce painful axial spasms in generalized secondary dystonia: a pilot study of three patients*. Neurophysiol Clin, 2004. **34**(3-4): p. 141-5.
48. Allam, N., et al., *Relief of primary cervical dystonia symptoms by low frequency transcranial magnetic stimulation of the premotor cortex: case report*. Arq Neuropsiquiatr, 2007. **65**(3A): p. 697-9.
49. Laura Avanzino, D.M., *Cortical Excitability is Abnormal in Patients with the "Fixed Dystonia" Syndrome*. Movement Disorders, 2008. **23**: p. 646 - 652.
50. Beck, S., et al., *Short intracortical and surround inhibition are selectively reduced during movement initiation in focal hand dystonia*. J Neurosci, 2008. **28**(41): p. 10363-9.
51. Beck, S., et al., *Surround inhibition depends on the force exerted and is abnormal in focal hand dystonia*. J Appl Physiol (1985), 2009. **107**(5): p. 1513-8.
52. Di Lazzaro, V., et al., *Reduced cerebral cortex inhibition in dystonia: direct evidence in humans*. Clin Neurophysiol, 2009. **120**(4): p. 834-9.
53. Baumer, T., et al., *Abnormal plasticity of the sensorimotor cortex to slow repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with writer's cramp*. Mov Disord, 2007. **22**(1): p. 81-90.
54. Weise, D., et al., *Loss of topographic specificity of LTD-like plasticity is a trait marker in focal dystonia*. Neurobiol Dis, 2011. **42**(2): p. 171-6.
55. Stinear, C.M. and W.D. Byblow, *Impaired modulation of corticospinal excitability following subthreshold rTMS in focal hand dystonia*. Hum Mov Sci, 2004. **23**(3-4): p. 527-38.
56. Kojovic, M., et al., *Secondary and primary dystonia: pathophysiological differences*. Brain, 2013. **136**(Pt 7): p. 2038-49.
57. Zittel, S., et al., *Normalization of sensorimotor integration by repetitive transcranial magnetic stimulation in cervical dystonia*. J Neurol, 2015. **262**(8): p. 1883-9.
58. Stinear, C.M. and W.D. Byblow, *Elevated threshold for intracortical inhibition in focal hand dystonia*. Mov Disord, 2004. **19**(11): p. 1312-7.
59. McDonnell, M.N., P.D. Thompson, and M.C. Ridding, *The effect of cutaneous input on intracortical inhibition in focal task-specific dystonia*. Mov Disord, 2007. **22**(9): p. 1286-92.

60. Porcacchia, P., et al., *Abnormal cerebellar connectivity and plasticity in isolated cervical dystonia*. PLoS One, 2019. **14**(1): p. e0211367.
61. Sylvain Harquel, L.B., Nathalie Guyader, Christian Marendaz, Olivier David, Alan Chauvin, *CortExTool: a toolbox for processing motor cortical excitability measurements by transcranial magnetic stimulation*. 2016.
62. Ratnadurai Giridharan, S., et al., *Motometrics: A Toolbox for Annotation and Efficient Analysis of Motor Evoked Potentials*. Front Neuroinform, 2019. **13**: p. 8.
63. Šoda, J., Vidakovič, M., Lorincz, J., *A Novel Latency Estimation Algorithm of Motor Evoked Potential Signals*. IEEE Access, 2020.
64. Daskalakis, Z.J., et al., *An automated method to determine the transcranial magnetic stimulation-induced contralateral silent period*. Clin Neurophysiol, 2003. **114**(5): p. 938-44.
65. Garvey, M.A., et al., *New graphical method to measure silent periods evoked by transcranial magnetic stimulation*. Clin Neurophysiol, 2001. **112**(8): p. 1451-60.
66. Hamada, M., et al., *The role of interneuron networks in driving human motor cortical plasticity*. Cereb Cortex, 2013. **23**(7): p. 1593-605.
67. Huang, G. and A. Mouraux, *MEP Latencies Predict the Neuromodulatory Effect of cTBS Delivered to the Ipsilateral and Contralateral Sensorimotor Cortex*. PLoS One, 2015. **10**(8): p. e0133893.
68. Bigoni, C., et al., *An automatized method to determine latencies of motor-evoked potentials under physiological and pathophysiological conditions*. J Neural Eng, 2022. **19**(2).
69. Kallioniemi, E., et al., *Onset Latency of Motor Evoked Potentials in Motor Cortical Mapping with Neuronavigated Transcranial Magnetic Stimulation*. Open Neurol J, 2015. **9**: p. 62-9.
70. Rosler, K.M., D.M. Roth, and M.R. Magistris, *Trial-to-trial size variability of motor-evoked potentials. A study using the triple stimulation technique*. Exp Brain Res, 2008. **187**(1): p. 51-9.
71. Vaseghi, B., M. Zoghi, and S. Jaberzadeh, *Inter-pulse Interval Affects the Size of Single-pulse TMS-induced Motor Evoked Potentials: A Reliability Study*. Basic Clin Neurosci, 2015. **6**(1): p. 44-51.
72. Kalupahana, N.S., et al., *Abnormal parameters of magnetically evoked motor-evoked potentials in patients with cervical spondylotic myelopathy*. Spine J, 2008. **8**(4): p. 645-9.

73. Chowdhury, F.A., et al., *Motor evoked potential polyphasia: a novel endophenotype of idiopathic generalized epilepsy*. *Neurology*, 2015. **84**(13): p. 1301-7.
74. Leon-Sarmiento, F.E., et al., *A new neurometric dissection of the area-under-curve-associated jiggle of the motor evoked potential induced by transcranial magnetic stimulation*. *Physiol Behav*, 2015. **141**: p. 111-9.
75. Davies, R.H. and A.R. Jones, *Machine Learning for ECG Diagnosis of LV Dysfunction*. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2021. **14**(10): p. 1916-1917.
76. Aziz, S., S. Ahmed, and M.S. Alouini, *ECG-based machine-learning algorithms for heartbeat classification*. *Sci Rep*, 2021. **11**(1): p. 18738.
77. Feeny, A.K., et al., *Artificial Intelligence and Machine Learning in Arrhythmias and Cardiac Electrophysiology*. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2020. **13**(8): p. e007952.
78. Yuan, J., et al., *Machine learning applications on neuroimaging for diagnosis and prognosis of epilepsy: A review*. *J Neurosci Methods*, 2022. **368**: p. 109441.
79. Abbasi, B. and D.M. Goldenholz, *Machine learning applications in epilepsy*. *Epilepsia*, 2019. **60**(10): p. 2037-2047.
80. Deo, R.C., *Machine Learning in Medicine: Will This Time Be Different?* *Circulation*, 2020. **142**(16): p. 1521-1523.
81. Shah, S.A., et al., *Application of Machine Learning Using Decision Trees for Prognosis of Deep Brain Stimulation of Globus Pallidus Internus for Children With Dystonia*. *Front Neurol*, 2020. **11**: p. 825.
82. Ventouras, E.M., et al., *Classification of Error-Related Negativity (ERN) and Positivity (Pe) potentials using kNN and Support Vector Machines*. *Comput Biol Med*, 2011. **41**(2): p. 98-109.
83. Yuvaraj, R., et al., *Emotion classification in Parkinson's disease by higher-order spectra and power spectrum features using EEG signals: a comparative study*. *J Integr Neurosci*, 2014. **13**(1): p. 89-120.
84. Tabanfar, Z., et al., *Screening of Brain Tumors Using Functional Connectivity Patterns of Steady-State Visually Evoked Potentials*. *Brain Connect*, 2022. **12**(10): p. 883-891.
85. Albanese, A., et al., *Dystonia rating scales: critique and recommendations*. *Mov Disord*, 2013. **28**(7): p. 874-83.
86. Mendez, M.O., et al., *Automatic screening of obstructive sleep apnea from the ECG based on empirical mode decomposition and wavelet analysis*. *Physiol Meas*, 2010. **31**(3): p. 273-89.

87. Murugappan, M., S. Murugappan, and B.S. Zheng, *Frequency Band Analysis of Electrocardiogram (ECG) Signals for Human Emotional State Classification Using Discrete Wavelet Transform (DWT)*. J Phys Ther Sci, 2013. **25**(7): p. 753-9.
88. Al-Qazzaz, N.K., et al., *Selection of Mother Wavelet Functions for Multi-Channel EEG Signal Analysis during a Working Memory Task*. Sensors (Basel), 2015. **15**(11): p. 29015-35.
89. Battiston, J.J., et al., *Statistical mapping of scalp-recorded ictal EEG records using wavelet analysis*. Epilepsia, 2003. **44**(5): p. 664-72.
90. Gadhoumi, K., J.M. Lina, and J. Gotman, *Discriminating preictal and interictal states in patients with temporal lobe epilepsy using wavelet analysis of intracerebral EEG*. Clin Neurophysiol, 2012. **123**(10): p. 1906-16.
91. Zou, L., et al., *Single-trial evoked potentials study by combining wavelet denoising and principal component analysis methods*. J Clin Neurophysiol, 2010. **27**(1): p. 17-24.
92. Hongxuan Zhang, Y.O., *Continuous quantitative motor evoked potentials for spinal cord injury detection*. 2005.
93. Bílkovský, P., *Waveletová transformace a její použití při zoracování signálů*. 2000.
94. Montazeri, N., M.B. Shamsollahi, and S. Hajipour, *MEG based classification of wrist movement*. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, 2009. **2009**: p. 986-9.
95. Hou, J., et al., *Feature Combination and the kNN Framework in Object Classification*. IEEE Trans Neural Netw Learn Syst, 2016. **27**(6): p. 1368-78.
96. Sur, M., et al., *Improved supervised classification of accelerometry data to distinguish behaviors of soaring birds*. PLoS One, 2017. **12**(4): p. e0174785.
97. Kearns, M. and D. Ron, *Algorithmic stability and sanity-check bounds for leave-one-out cross-validation*. Neural Comput, 1999. **11**(6): p. 1427-53.
98. Jan, P., *Rozhodovací stromy*. Diplomová práce, 2008.
99. Chicco, D. and G. Jurman, *The advantages of the Matthews correlation coefficient (MCC) over F1 score and accuracy in binary classification evaluation*. BMC Genomics, 2020. **21**(1): p. 6.
100. Bartko, J.J., *The intraclass correlation coefficient as a measure of reliability*. Psychol Rep, 1966. **19**(1): p. 3-11.
101. Čapek, V., *Závislost prahů na ON, OFF a kontrolách*. Protokol shrnující výsledky statistické analýzy, 2016.
102. Čapek, V., *SICI: míra inhibice, latence*. Protokol shrnující výsledky statistické analýzy, 2016.

103. Chen, K.S. and R. Chen, *Principles of Electrophysiological Assessments for Movement Disorders*. J Mov Disord, 2020. **13**(1): p. 27-38.
104. Shimojima, Y., et al., *The safety of transcranial magnetic stimulation with deep brain stimulation instruments*. Parkinsonism Relat Disord, 2010. **16**(2): p. 127-31.
105. Magsood, H., et al., *Safety Study of Combination Treatment: Deep Brain Stimulation and Transcranial Magnetic Stimulation*. Front Hum Neurosci, 2020. **14**: p. 123.
106. Ziemann, U., *Intracortical inhibition and facilitation in the conventional paired TMS paradigm*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl, 1999. **51**: p. 127-36.
107. McDonnell, M.N. and C.M. Stinear, *TMS measures of motor cortex function after stroke: A meta-analysis*. Brain Stimul, 2017. **10**(4): p. 721-734.
108. Company, M., *Magstim operating manual P/N 3001-23-04*. 2005.
109. Anna, F., *Patofyziologické mechanismy hluboké mozkové stimulace vnitřního pallida u dystonických syndromů*. Disertační práce, 2020: p. 183.
110. Quartarone, A., *Transcranial magnetic stimulation in dystonia*. Handb Clin Neurol, 2013. **116**: p. 543-53.
111. Quartarone, A., et al., *Abnormal associative plasticity of the human motor cortex in writer's cramp*. Brain, 2003. **126**(Pt 12): p. 2586-96.
112. Bertolucci, F., C. Chisari, and F. Fregni, *The potential dual role of transcallosal inhibition in post-stroke motor recovery*. Restor Neurol Neurosci, 2018. **36**(1): p. 83-97.
113. Fleming, M.K. and D.J. Newham, *Reliability of Transcallosal Inhibition in Healthy Adults*. Front Hum Neurosci, 2016. **10**: p. 681.

11 Publikace

S vazbou na téma disertační práce

- [v01] CEJKA, V., A. FEČÍKOVÁ, O. KLEMPÍR, R. KRUPICKA and R. JECH. System for Motor Evoked Potentials Acquisition and Analysis. In: *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2018*. Singapore: Springer Singapore, 2019, 2019-05-30, 87-91. IFMBE Proceedings. DOI: 10.1007/978-981-10-9023-3_16. ISBN 978-981-10-9022-6. *WoS, Scopus*.
- [v02] ČEJKA, Václav, Anna FEČÍKOVÁ, Ondřej KLEMPÍŘ a Radim KRUPÍČKA. In: *BYRON, Petr. TECHNICAL COMPUTING PRAGUE 2017: Sborník příspěvků 24. ročníku konference. Praha, 2017*.
- [v03] FEČÍKOVÁ, Anna, Robert JECH, Václav ČEJKA, et al. Benefits of pallidal stimulation in dystonia are linked to cerebellar volume and cortical inhibition. *Scientific Reports* [online]. 2018, 8(1) [cit. 2023-03-11]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-018-34880-z, JCR 2018 - IF 4,01: Q1; AIS 1,29: Q1
- [v04] FEČIKOVA, A., V. CEJKA, V. ČAPEK, et al. *P065 Abnormally low intracortical inhibition in dystonia with poor response to pallidal stimulation*. *Clinical Neurophysiology* [online]. 2017, 128(3), e36 [cit. 2017-07-13]. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.10.190. ISSN 13882457.
- [v05] BOČEK, Václav, Ivana ŠTĚTKÁŘOVÁ, Anna FEČÍKOVÁ, Václav ČEJKA, Dušan URGOŠÍK a Robert JECH. *Pallidal stimulation in dystonia affects cortical but not spinal inhibitory mechanisms*. *Journal of the Neurological Sciences* [online]. 2016, 369, 19-26 [cit. 2017-07-13]. DOI: 10.1016/j.jns.2016.07.053. ISSN 0022510X, JCR 2016 - IF 2,29: Q3; AIS 0,69: Q3
- [v06] JECH, Robert, Anna FEČÍKOVÁ, Filip RŮŽIČKA, Václav ČEJKA, Petra HAVRÁNKOVÁ a Tereza SERRANOVÁ. *Pallidal stimulation-related increase of resting functional connectivity in dystonia*. In: *Human Brain Mapping kongres. Ženeva, 2015*.
- [v07] FEČÍKOVÁ, Anna, Václav ČEJKA, Václav ČAPEK, Filip RŮŽIČKA a Václav BOČEK. *Clinical effects of pallidal stimulation in dystonia are quantitatively related to intracortical inhibition*. In: *Movement disorders konference. Berlín, 2016*.
- [v08] JECH, Robert, Anna FEČÍKOVÁ, Václav ČEJKA, Václav ČAPEK a Václav BOČEK. *Zrychlená inhibice motorické kůry vlivem pallidální stimulace u dystonií*. In: *29. český a slovenský neurologický sjezd v Košicích. Košice*.

- [v09] FEČÍKOVÁ, Anna, Václav ČEJKA, Václav ČAPEK, Václav BOČEK, Ivana ŠTĚTKÁŘOVÁ a Robert JECH. *Neuroplasticita motorické kůry jako ukazatel úspěšnosti pallidální stimulace u dystonií*. In: 29. český a slovenský neurologický sjezd v Košicích. Košice.

Ostatní publikace

- [v10] RŮŽIČKA, Evžen, Radim KRUPIČKA, Tereza DUSPIVOVÁ, Olga ULMANOVÁ, Petr HOLLÝ, Václav ČEJKA, Jan RUSZ a Robert JECH. *Head tremor in supine position does not differentiate essential tremor and cervical dystonia*. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF PARKINSON'S DISEASE AND MOVEMENT DISORDERS 2017. Vancouver.
- [v11] KRUPICKA, Radim, Slavka VITECKOVA, Vaclav CEJKA, Ondrej KLEMPÍR, Zoltan SZABO a Evžen RŮŽIČKA. *BradyAn: A motion capture system for objectification of hand motor tests in Parkinson Disease*. In: 2017 E-Health and Bioengineering Conference (EHB) [online]. IEEE, 2017, s. 446-449 [cit. 2017-08-22]. DOI: 10.1109/EHB.2017.7995457. ISBN 978-1-5386-0358-1. Dostupné z: <http://ieeexplore.ieee.org/document/7995457/>
- [v12] Vítečková, S.; Krupička, R.; Dušek, P.; Čejka, V.; Kutílek, P.; Szabó, Z.; Růžička, E. *The repeatability of the instrumented timed Up & Go test: The performance of older adults and parkinson's disease patients under different conditions* Biocybernetics and Biomedical Engineering. 2020, 40(1), 363-377. ISSN 0208-5216, JCR 2020 - IF 4,31: Q2; AIS 0,52: Q3
- [v13] Klempíř, O.; Krupička, R.; Mehnert, J.; Čejka, V.; Brožová, H.; Szabó, Z.; Růžička, E. et al. *Reshaping cortical activity with subthalamic stimulation in Parkinson's disease during finger tapping and gait mapped by near infrared spectroscopy* Journal of Applied Biomedicine. 2019, 17(3), 157-166. ISSN 1214-021X, JCR 2019 - IF 1,70: Q4; AIS 0,33: Q4
- [v14] Vítečková, S.; Krupička, R.; Čejka, V.; Kutílek, P.; Szabó, Z.; Růžička, E.; Dušek, P. *Waveform skewness: Parameter for timed Up & Go turn assessment* Biomedical Signal Processing and Control. 2019, 52 347-352. ISSN 1746-8094, JCR 2019 - IF 3,14: Q2; AIS 0,58: Q2
- [v15] Vítečková, S.; Čejka, V.; Dusek, P.; Krupička, R.; Kutílek, P.; Szabó, Z.; Růžička, E. *Extended Timed Up & Go test: Is walking forward and returning back to the chair equivalent gait?* Journal of Biomechanics. 2019, 89 110-114. ISSN 0021-9290, JCR 2019 - IF 2,32: Q3; AIS 0,79: Q2
- [v16] Klempíř, O.; Krupička, R.; Mehnert, J.; Čejka, V.; Peterová, K.; Plaňanská, E.; Brožová, H.; Růžička, E. et al. P 024 - *Near-infrared spectroscopy patterns of cortical activity*

during gait in Parkinson's disease patients treated with DBS STN
Gait & Posture. 2018, 65 273-275. ISSN 0966-6362.

- [v17] Klempíř, O.; Krupička, R.; Čejka, V.; Jech, R. *Microelectrode Neuronal Activity Biomarker of the Internal Globus Pallidus in Dystonia Correlates with Long-term Neuromodulation Effects* In: 2018 IEEE 20th International Conference on e-Health Networking, Applications and Services (Healthcom). Piscataway: IEEE, 2018. ISBN 978-1-5386-4294-8.
- [v18] Krupička, R.; Duspivová, T.; Vítečková, S.; Ulmanová, O.; Hollý, P.; Čejka, V.; Szabó, Z.; Rusz, J. et al. *P 104 - Head and hand tremor measurement and analysis for the differentiation between essential and dystonic tremors*
Gait & Posture. 2018, 65 404-406. ISSN 0966-6362.
- [v19] Vítečková, S.; Krupička, R.; Kutílek, P.; Čejka, V.; Szabó, Z.; Hoskovcová, M.; Růžička, E. *Wave kurtosis: A novel, specific parameter for TUG-Turn quantification* In: World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2018. Springer Nature Singapore Pte Ltd., 2019. p. 339-343. IFMBE Proceedings. vol. 68/2. ISSN 1680-0737. ISBN 978-981-10-9038-7.
- [v20] Klempíř, O.; Čejka, V.; Tesař, J.; Krupička, R. *Pokroky v analýze heterogenních neuroinformatických dat* In: Data a znalosti 2017. Plzeň: Západočeská univerzita v Plzni, 2017. p. 157-161. ISBN 978-80-261-0720-0.
- [v21] Klempíř, O.; Čejka, V.; Mehnert, J.; Peterová, K.; Plaňanská, E.; Brožová, E.; Růžička, E.; Urgošik, D. et al. *Aktivita motorického kortexu ve vztahu k hybnosti při DBS STN u Parkinsonovy nemoci v obraze NIRS* In: Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie. Praha: Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, 2016. ISSN 1210-7859.

12 Podpora

Studie byla podpořena grantem GAČR 16-13323S, projektem PRVOUK-P26/LF1/4 Univerzity Karlovy, projektem PROGRES Q27/LF1 Univerzity Karlovy a Studentskou grantovou soutěží ČVUT v Praze.

13 Seznam zkratek

- ADM – abduktor digiti minimi
- AMT – akční motorický práh (Action Motor Treshold)
- APB – abduktor pollicis brevis
- BFMDS – Burke- Fahn- Marsden- Dystonia Scale (škála)
- CD – cervikální dystonie
- CED – Cambridge Electronics Devices
- DBS – hluboká mozková stimulace (Deep Brain Stimulation)
- DYT 1 – dystonie torzní (Dystonia Torsion)
- EMG – elektromyografie
- FHD – grafospasmus/písařská křeč (Focal Hand Dystonia)
- GD – generalizovaná dystonie
- GPI – vnitřní pallidum (Globus Pallidus interna)
- KMT2B – označení mutace genu methytransferázy
- MEP – motorický evokovaný potenciál (Motor Evoked Potential)
- MSA – multisystémová atrofie
- N – nonrespondér
- OFF – stav OFF/vypnuto
- ON – stav ON/zapnuto
- P – parciální respondér nebo pacient
- PAS – párová asociativní stimulace (Paired Associative Stimulation)
- PINK 1 – mutace genu kódující mitochondriální protein
- PKAN – pantotenát kinázou asociovaná neurodegenerace (Pantothenate kinase-associated Neurodegeneration)
- R – respondér
- RMT – klidový motorický práh (Resting Motor Treshold)
- SICI – krátkolatenční intrakortikální inhibice (Short-latency Intracortical Inhibition)
- TMS – transkraniální magnetická stimulace (Transcranial Magnetic Stimulation)
- TWSTRS - Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (škála)