

ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA ELEKTROTECHNICKÁ

KATEDRA TEORIE OBVODŮ



Bakalářská práce

**Klasifikace subthalamického jádra
z mikroelektrodových záznamů**

Carmen-Anna Konicarová

Vedoucí práce: Ing. Eduard Bakštein, Ph.D.

Studijní program: Lékařská elektronika a bioinformatika

Květen 2021

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Konicarová** Jméno: **Carmen-Anna** Osobní číslo: **483185**
Fakulta/ústav: **Fakulta elektrotechnická**
Zadávající katedra/ústav: **Katedra teorie obvodů**
Studijní program: **Lékařská elektronika a bioinformatika**

II. ÚDAJE K BAKALÁŘSKÉ PRÁCI

Název bakalářské práce:

Klasifikace subthalamického jádra z mikroelektrodoových záznamů

Název bakalářské práce anglicky:

Classification of Subthalamic Nucleus from Microelectrode Recordings

Pokyny pro vypracování:

1. Nastudujte literaturu na téma klasifikace jader z mikroelektrodoových záznamů během operace hluboké mozkové stimulace u Parkinsonovy nemoci [1-3]
2. Vyberte vhodné příznaky pro klasifikaci z literatury a pomocí explorační analýzy. Tyto příznaky implementujte a evaluuje jejich klasifikační přesnost na zadaném datasetu.
3. Zjistěte robustnost příznaků vzhledem k přítomnosti artefaktů v mikroelektrodoových záznamech. Použijte jednak ruční klasifikaci šumu z datasetu, jednak automatické metody [4]
4. Implementujte a evaluuje klasifikátor pro detekci STN jádra v exploračních trajektoriích hluboké mozkové stimulace u pacientů s Parkinsonovou nemocí. Vyhodnoťte vliv artefaktů na přesnost klasifikace.

Seznam doporučené literatury:

- [1] Wan, K. R., Maszczyk, T., See, A. A. Q., Dauwels, J., & King, N. K. K. (2019). A review on microelectrode recording selection of features for machine learning in deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology*, 130(1), 145–154. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.09.018>
- [2] Bergman, H., & Israel, Z. (2006). Real-time refinement of subthalamic nucleus targeting using Bayesian decision-making on the root mean square measure. *Mov Disord*, 21(9), 1425–1431. <https://doi.org/10.1002/mds.20995>
- [3] Bakštejn, E. (2016) *Deep Brain Recordings in Parkinson's Disease: Processing, Analysis and Fusion with Anatomical Models*, doctoral thesis, Czech Technical University in Prague
- [4] Bakštejn, E., Sieger, T., Wild, J., Novák, D., Schneider, J., Vostatek, P., Urgošik, D., & Jech, R. (2017). Methods for automatic detection of artifacts in microelectrode recordings. *Journal of Neuroscience Methods*, 290, 39–51. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.jneumeth.2017.07.012>

Jméno a pracoviště vedoucí(ho) bakalářské práce:

Ing. Eduard Bakštejn, Ph.D., Analýza a interpretace biomedicínských dat FEL

Jméno a pracoviště druhé(ho) vedoucí(ho) nebo konzultanta(ky) bakalářské práce:

Datum zadání bakalářské práce: **11.02.2021**

Termín odevzdání bakalářské práce: **21.05.2021**

Platnost zadání bakalářské práce: **30.09.2022**

Ing. Eduard Bakštejn, Ph.D.
podpis vedoucí(ho) práce

doc. Ing. Radoslav Bortel, Ph.D.
podpis vedoucí(ho) ústavu/katedry

prof. Mgr. Petr Páta, Ph.D.
podpis děkana(ky)

III. PŘEVZETÍ ZADÁNÍ

Studentka bere na vědomí, že je povinna vypracovat bakalářskou práci samostatně, bez cizí pomoci, s výjimkou poskytnutých konzultací. Seznam použité literatury, jiných pramenů a jmen konzultantů je třeba uvést v bakalářské práci.

Datum převzetí zadání

Podpis studentky

Poděkování

Ráda bych tímto poděkovala vedoucímu mé bakalářské práce Ing. Eduardu Bakšteinovi, Ph.D. za jeho čas, množství cenných a inspirativních rad, doporučení a připomínek a zároveň za velkou trpělivost a obdivuhodnou ochotou při konzultacích poskytnutých ke zpracování této práce.

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že jsem předloženou práci vypracovala samostatně, a že jsem uvedla veškeré použité informační zdroje v souladu s Metodickým pokynem o dodržování etických principů při přípravě vysokoškolských závěrečných prací.

V Praze dne 21. 5. 2021

Carmen-Anna Konicarová

Abstrakt

Hluboká mozková stimulace je neurochirurgická metoda, spočívající v trvalé elektrické stimulaci vybraných mozkových jader. V případě Parkinsonovy choroby jde nejčastěji o stimulaci subthalamického jádra za účelem zmírnění třesu i dalších příznaků. K umístění této stimulační elektrody je však nutná přesná lokalizace mozkových jader, kterou v praxi nejčastěji provádí zkušený neurolog ruční anotací z elektrofyziologických záznamů během operace.

Cílem této práce je implementace a evaluace klasifikátoru pro detekci subthalamického jádra v exploračních trajektoriích hluboké mozkové stimulace u pacientů s Parkinsonovou nemocí, která by značně ulehčila lékařům manuální práci při těchto operacích. Dalším bodem práce je vyhodnocení vlivu šumu na přesnost klasifikace a porovnání přínosu jeho odstranění pomocí manuální metody a dvou automatických metod.

Vybrala jsem 9 příznaků na základě předcházející rešerše existujících přístupů k detekci subthalamického jádra. Vyhodnocení příznaků jsem provedla na trénovací množině, obsahující 5834 mikroelektrodoových záznamů od 20 pacientů s Parkinsonovou chorobou. Vyhodnocením příznaků na trénovací množině datasetu pomocí ROC křivek jsem zjistila, že nejlepších výsledků dosáhly příznaky energie RMS, její normalizovaná verze NRMS a délka křivky. Nežádoucí šum v mikroelektrodoových signálech měl největší vliv na energii RMS, její normalizovanou verzi NRMS a na počet průchodů nulou. Naopak příznaky průměr nelineární energie a délka křivky byly vůči šumu na trénovacím datasetu robustní.

Evaluací a porovnáním klasifikátorů na základě hodnot přesnosti, senzitivity a specifity na testovací množině obsahující 2488 mikroelektrodoových záznamů od 8 pacientů jsem dospěla k závěru, že klasifikace podle zvoleného prahu dosahuje navzdory své jednoduchosti značně dobrých výsledků. Zpřesnění lze docílit použitím klasifikátoru Support Vector Machine s vyváženým trénovacím datasetem a selekcí příznaků. V konečném důsledku však dojde o zlepšení v rámci pouhých pár jednotek procent. Co ovšem má velký vliv na přesnost klasifikace, je odstranění artefaktů, a to především automatickou autokorelační metodou, kterou bylo docíleno nejlepších výsledků – v případě klasifikace pouhým prahováním NRMS bylo dosaženo 90,47% přesnosti a pomocí SVM klasifikátoru se selekcí příznaků 91,20% přesnosti.

Klíčová slova: mikroelektrodoové záznamy, klasifikace, subthalamické jádro, Parkinsonova choroba

Abstract

Deep brain stimulation is a neurosurgical method consisting of continuous electrical stimulation of the selected brain nuclei. In the case of Parkinson's disease, stimulation is most often targeted at the subthalamic nucleus in order to alleviate tremor and other symptoms. Nevertheless, to place this stimulating electrode, precise localization of the brain nuclei is required, which is in practice most often performed by an experienced neurologist who manually annotates electrophysiological records during surgery.

The aim of this thesis is to implement and evaluate a classifier for the detection of the subthalamic nucleus in the microelectrode exploration trajectories of deep brain stimulation in Parkinson's disease patients, which would greatly facilitate the doctors' manual work during these operations. The next point of the thesis is to evaluate the effect of noise on the accuracy of classification and comparison of the benefit of its removal using a manual method and two automatic methods.

I selected 9 features based on a previous research of existing approaches to subthalamic nucleus detection. I evaluated the features on training set containing 5,834 microelectrode recordings from 20 Parkinson's patients. By evaluating the features on the training subset of the dataset using ROC curves, I found that the best results were achieved by the symptoms of RMS energy, its normalized version of NRMS, and the length of the curve. The undesirable noise in microelectrode signals had the major impact on RMS energy, its normalized version of NRMS, and zero-crossing. On the contrary, other features, such as the curve length and the average of nonlinear energy were robust against the noise on the training dataset.

By evaluation and comparison of classifiers based on the values of accuracy, sensitivity and specificity on a test set containing 2488 microelectrode records from 8 patients, I concluded that the classification according to the chosen threshold achieves very good results, considering its simplicity. Additional refinement can be achieved by using the Support Vector Machine classifier with a balanced training dataset and feature selection. However, it leads to an improvement within a few units of percentage only. Nevertheless, the artifact removal has a huge impact on the accuracy of classification, especially when using the automatic autocorrelation method, which reached the best results – in the case of classification by simply thresholding of NRMS, 90.47% accuracy was achieved, while using the SVM classifier with the feature selection achieved 91.20% accuracy.

Key words: microelectrode recordings, classification, subthalamic nucleus, Parkinson's disease

Obsah

1. ÚVOD	1
2. ÚVOD DO PROBLEMATIKY	2
2.1 PARKINSONOVA CHOROBA.....	2
2.2 HLUBOKÁ MOZKOVÁ STIMULACE	3
2.3 ELEKTROFYZIOLOGICKÁ AKTIVITA MOZKU.....	3
2.4 MIKROELEKTRODOVÉ ZÁZNAMY	5
2.5 PŘÍSTUPY A POUŽÍVANÉ PŘÍZNAKY Z LITERATURY	6
3. METODY	10
3.1 PŘÍZNAKY A KLASIFIKACE.....	10
3.1.1 <i>Zvolené příznaky</i>	11
3.1.2 <i>Kritéria hodnocení příznaků</i>	14
3.1.3 <i>Vyvážení datasetu</i>	15
3.1.4 <i>Selekce příznaků</i>	15
3.1.5 <i>Zvolený klasifikátor</i>	16
3.1.6 <i>Kritéria pro hodnocení klasifikátorů</i>	19
3.2 ARTEFAKTY	20
3.2.1 <i>Použité metody odstranění artefaktů</i>	20
4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	23
4.1 DATASET	23
4.2 VYHODNOCENÍ PŘÍZNAKŮ	28
4.3 VYHODNOCENÍ KLASIFIKÁTORU	37
4.3.1 <i>Vyvážení datasetu</i>	38
4.3.2 <i>Selekce příznaků</i>	39
4.3.3 <i>Porovnání klasifikátorů</i>	40
5. ZÁVĚR.....	42
LITERATURA.....	44
A. PŘÍLOHA.....	49

Obrázky

Obrázek 1 Typy neuronů	4
Obrázek 2 Ukázka trajektorie MER záznamu z jedné elektrody, RMS, NRMS s automatickým odstraněním artefaktů metodou maxDiffPSD.....	25
Obrázek 3 Ukázka trajektorie MER záznamu z jedné elektrody, RMS, NRMS s automatickým odstraněním artefaktů metodou COV.....	26
Obrázek 4 Vizualizace NRMS bez odstranění a s odstraněním artefaktů pomocí všech metod ...	27
Obrázek 5 MER signál a jeho odhad výkonové spektrální hustoty pomocí Welchovy metody	27
Obrázek 6 ROC pro RMS	28
Obrázek 7 ROC pro NRMS.....	29
Obrázek 8 ROC pro PSD v pásmu 3-12 Hz.....	29
Obrázek 9 ROC pro PSD v pásmu 13-30 Hz.....	30
Obrázek 10 ROC pro PSD v pásmu 31-100 Hz.....	30
Obrázek 11 ROC pro průměr nelineární energie	31
Obrázek 12 ROC pro délku křivky	31
Obrázek 13 ROC pro počet průchodů nulou.....	32
Obrázek 14 ROC pro počet vrcholů	32
Obrázek 15 Korelační matice všech příznaků bez odstranění artefaktů	34
Obrázek 16 Korelační matice všech příznaků po odstranění artefaktů metodou MaxDiffPSD	35

Tabulky

Tabulka 1 Charakteristiky pěti základních mozkových vln	5
Tabulka 2 Přehled přístupů z literatury.....	9
Tabulka 3 Přehled rozdělení datasetu	24
Tabulka 4 Délka MER záznamů po odstranění artefaktů	24
Tabulka 5 Hodnoty AUC pro všechny příznaky	28
Tabulka 6 Korelační koeficienty všech příznaků před odstraněním artefaktů.....	36
Tabulka 7 Korelační koeficienty všech příznaků po odstranění artefaktů automatickou metodou MaxDiffPSD	36
Tabulka 8 Přesnost SVM klasifikátoru s jednotlivými příznaky na testovacích datech bez vyvážení trénovacího datasetu	37
Tabulka 9 Přesnost, senzitivita a specifita SVM klasifikátoru s NRMS v porovnání s kombinací všech příznaků bez vyvážení trénovacího datasetu a selekce příznaků	37
Tabulka 10 Počet poloh uvnitř a mimo STN.....	38
Tabulka 11 Podvzorkování dat většinové třídy	38
Tabulka 12 Vliv podvzorkování většinové třídy na hodnoty přesnosti, senzitivity a specifity SVM klasifikátoru využívajícího kombinace všech příznaků.....	38
Tabulka 13 Vliv podvzorkování většinové třídy na hodnoty přesnosti, senzitivity a specifity SVM klasifikátoru využívajícího pouze NRMS	39
Tabulka 14 Selektce příznaků	39
Tabulka 15 Vyhodnocení SVM klasifikátoru na testovacích datech po jednotlivých krocích předpracování	40
Tabulka 16 Přesnost, senzitivita a specifita SVM klasifikátoru s NRMS v porovnání se selekcí příznaků (v obou případech s vyváženou trénovací množinou)	40
Tabulka 17 Hodnoty nalezených prahů NRMS odpovídajících zafixované specifitě	41
Tabulka 18 Přesnost, senzitivita a specifita klasifikace podle prahové hodnoty NRMS odpovídající zafixované specifitě v porovnání s SVM klasifikátorem se selekcí příznaků (v obou případech s vyváženou trénovací množinou)	41

1. Úvod

Moderní medicína je spojena se získáváním velkého množství dat o pacientech. Aplikace metod strojového učení a datové analýzy představuje velký potenciál pro výzkum doposud neobjasněných nemocí, pro objektivizaci péče i pro usnadnění manuální práce lékařů. Právě při operacích hlubokých mozkových stimulací u pacientů s Parkinsonovou chorobou je nutná klasifikace mozkových jader, kterou obvykle dělá manuálně profesionální neurolog. Automatická klasifikace mozkových jader by tak lékařům viditelně usnadnila zdoluhavou manuální práci při těchto operacích.

Hlavními cíli této práce jsou:

- I. Nastudovat literaturu na téma klasifikace jader z mikroelektrodoových záznamů během operace hluboké mozkové stimulace u Parkinsonovy nemoci.
- II. Vybrat vhodné příznaky pro klasifikaci z literatury a pomocí explorační analýzy. Tyto příznaky implementovat a evaluovat jejich klasifikační přesnost na zadaném datasetu.
- III. Zjistit robustnost příznaků vzhledem k přítomnosti artefaktů v mikroelektrodoových záznamech. Použít jednak ruční klasifikaci šumu z datasetu, jednak automatické metody.
- IV. Implementovat a evaluovat klasifikátor pro detekci STN jádra v exploračních trajektoriích hluboké mozkové stimulace u pacientů s Parkinsonovou nemocí. Vyhodnotit vliv artefaktů na přesnost klasifikace.

2. Úvod do problematiky

Tato kapitola je věnována stručnému uvedení do problematiky této práce. Předmětem této práce je klasifikace subthalamického jádra z mikroelektrodových záznamů, popsanych v části 2.4, které byly pořízeny v průběhu operace hluboké mozkové stimulace. Hluboká mozková stimulace je chirurgický zákrok používaný k léčbě Parkinsonovy choroby, který je popsán v části 2.2. Samotnému onemocnění je věnována podkapitola 2.1. Sekce 2.3 charakterizuje elektrofyziologickou aktivitu mozku, kterou je možno zaznamenávat již zmíněnými mikroelektrodami. V poslední části této kapitoly, v části 2.5, jsou popsány používané přístupy v literatuře na toto téma – klasifikace jader z mikroelektrodových záznamů během operace hluboké mozkové stimulace u Parkinsonovy nemoci.

2.1 Parkinsonova choroba

Parkinsonova choroba (Parkinson's disease, PD) je druhým nejčastějším neurodegenerativním onemocněním spojeným se stárnutím a nejčastější pohybovou poruchou (Mhyre et al. 2012). PD je způsobena především degenerací dopaminergních neuronů v mozkové struktuře zvané substantia nigra neboli černá substance, nacházející se v mesencephalonu (středním mozku), která vede k abnormálním mozkovým aktivitám a poškození centrální nervové soustavy (Cardoso et al. 2005). Dopaminergní buňky mají za úkol vytvářet dopamin – neurotransmitter, který mj. pomáhá ovládat svalový tonus a pohyby (Carter 2010). Jejich zánik způsobuje nedostatečné množství tvorby dopaminu, což má za následek motorické projevy PD, které se označují jako parkinsonský syndrom nebo také parkinsonismus (Carter 2010). Parkinsonský syndrom může být projevem i jiné choroby či následkem zranění, proto ne každý „parkinsonik“ musí nutně trpět Parkinsonovou chorobou (Carter 2010). Motorickými projevy Parkinsonovy choroby jsou motorické dysfunkce jako klidový tremor končetin (třes), bradykineze (zpomalená rychlost pohybu), nekoordinované pohyby, posturální nestabilita nebo svalová rigidita (ztuhlost) (Mhyre et al. 2012). Pacienti však často trpí i psychickými projevy jako jsou poruchy nálad, deprese, halucinace, komplexní poruchy chování, gastrointestinální, autonomní a kognitivní deficity i suicidální chování (Poewe 2008; Braak a Del Tredici 2008). Z hlediska patologie je PD distribuována v celém nervovém systému – tedy nejen v centrálním, ale také v periferním a enterickém. Autoři Heiko Braak a Kelly Del Tredici ve své práci (Braak a Del Tredici 2008) přirovnávají parkinsonismus ke špičce ledovce, čímž poukazují, že trvá roky, než se PD projeví v plném rozsahu. Právě výše zmiňované psychické projevy se mohou objevit už několik let před zjevnými motorickými příznaky

(Braak a Del Tredici 2008). Příčina této choroby však dosud není zcela objasněna, velmi zřídka se povede najít genetické mutace s ní související (Carter 2010).

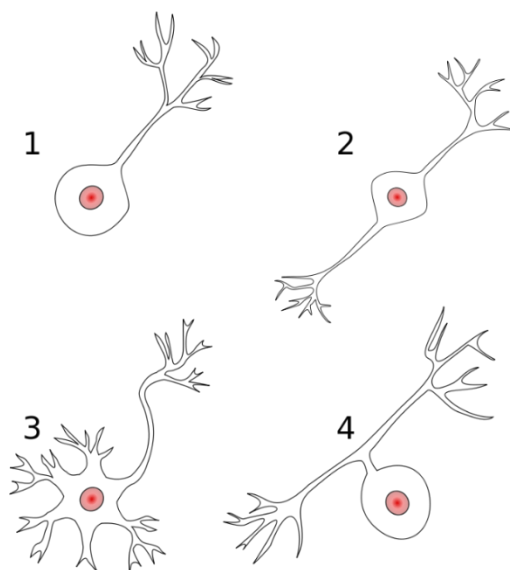
2.2 Hluboká mozková stimulace

Hluboká mozková stimulace (Deep Brain Stimulation, DBS) je funkční stereotaktická metoda neurochirurgie, při níž dochází ke kontinuální stimulaci nervové struktury mozku s použitím implantovaných elektrod, které jsou připojeny na neurostimulátor, umístěný v podkoží podklíčkové oblasti (Benabid 2003). Stimulací subthalamického jádra (Subthalamic Nucleus, STN) se tlumí motorické příznaky Parkinsonovy choroby. Studie uvádí, že pomocí DBS došlo ke zlepšení motorických dysfunkcí až u 60 % pacientů s Parkinsonovou chorobou (Dallapiazza et al. 2018). Pro dosažení úspěšné DBS je klíčová přesnost zacílení stimulační elektrody do STN. Před operací se nejprve STN jádro identifikuje nejčastěji pomocí neurovizuálních MRI snímků a následně je podle nich naplánována samotná stereotaktická operace. Při operacích DBS se nahrává neuronální aktivita mozku v oblasti bazálních ganglií pomocí exploračních elektrod za účelem identifikovat mozková jádra a určit ideální pozice pro následné umístění stimulační elektrody. MER snímky se pak používají jen jako dodatečné zpřesnění identifikace během operace.

2.3 Elektrofyzilogická aktivita mozku

Mozek je považován za nejsložitější strukturu, nejen v lidském těle, ale i kterou jsme jako lidstvo doposud vůbec poznali. Lidský mozek je spleť sítí s velmi složitými organizačními principy, tvořena převážně ze samostatných funkčních jednotek – neuronů (nervové buňky), které jsou tvořeny buněčným tělem, dendrity a axony, a gliemi (podpůrnými buňkami), které mají především vyživovací, ochrannou a pojivovou funkci (Carter 2010). Lidský mozek obsahuje zhruba 100 miliard neuronů a 10krát více gliových buněk (Herculano-Houzel 2009). Mezi orgány buněčného těla patří nukleus (jádro) obsahující DNA, ribozomy vyrábějící bílkoviny a mitochondrie, které produkují energii (Carter 2010). Druhy neuronů mohou být z hlediska umístění buněčného těla vzhledem k dendritům a axonům různá (viz obrázek 1).

2 Úvod do problematiky



Obrázek 1 Typy neuronů (Haas 2012)

1. Unipolární, 2. Bipolární, 3. Multipolární, 4. Pseudounipolární

Nervový vzruch je krátký elektrický výboj (spike), který je veden neuronem. Nervové signály jsou tvořeny právě sériemi jednotlivých výbojů, nazývané také jako akční potenciály. Jednotlivé nervové vzruchy vznikají na základě pohybu nabitých iontů, a to především iontů sodíku (Na^+), draslíku (K^+) a chloridu (Cl^-) přes kanály v membráně nervových buněk. Pokud se zrovna žádný vzruch neuronem nešíří (klidový potenciál), je na vnější straně membrány axonu více kladně nabitých iontů než na straně vnitřní, což je zapříčiněno polarizací. Napětí klidového membránového potenciálu se pohybuje v rozmezí -50 až -90 mV. To znamená, že uvnitř buňky převažuje záporný náboj. Nervový vzruch (akční potenciál) je buněčnou stěnou přenášen jako vlna depolarizace, kdy se kladné sodíkové ionty přesunou skrz sodíkové kanálky v membráně dovnitř buňky a dojde tak ke zvýšení náboje na vnitřní straně membrány, a repolarizace (navrácení do klidového potenciálu). Během depolarizace dosahuje napětí $+30$ až $+40$ mV (vnitřní strana membrány je kladně nabita). Dendrity přijímají nervové vzruchy a vedou je k buněčnému tělu příslušného neuronu, odtud je axon vede od těla neuronu dále k dalším nervovým buňkám. Místo, kde dochází ke spojení dvou neuronů, a tedy k přechodu nervového vzruchu z jednoho neuronu na druhý, se nazývá synapse. Neurotransmitery (nervové přenašeče) jsou látky umožňující přechod akčního potenciálu z jednoho neuronu na druhý přes excitační synapsi. V lidském mozku je každý neuron propojen s přibližně 10 000 dalšími neurony a jejich shluky (Sanei a Chambers 2007). Neurotransmitery lze na základě chemického složení rozdělit do několika skupin: acetylcholin, biogenní aminy, aminokyseliny a jejich deriváty. Právě do druhé skupiny patří mimo serotonin, histamin a noradrenalin i dopamin, kterého mají pacienti s PD nedostatek. Molekuly

neurotransmiterů vznikají v těle neuronů, transportují se v kanálcích (neurotubulech) skrz axon a na konci jsou zapouzdřeny do membránou obalených váčků (synaptických vesikul). Jakmile se nervový vzruch dostane na konec axonu k presynaptické membráně, splyne stěna synaptických váčků s presynaptickou membránou a dojde k transportu neurotransmiteru do synaptické mezery (o šířce 20 nm), která se nachází mezi membránou vysílajícího (presynaptického) a přijímajícího (postsynaptického) neuronu. Odtud se difuzí dostane až k postsynaptické membráně a naváže se v jejím kanálu na příslušný receptor (např. na dendritu postsynaptického neuronu). V ten moment dojde k otevření membránového kanálu a následně ke vstupu kladně nabitých iontů do postsynaptické buňky, který vyvolá novou vlnu a její šíření aktuálním neuronem. (Carter 2010)

Frekvenční pásma mozkových vzruchů se nejčastěji značí jako alfa, beta, gama, delta a theta, někdy se však můžeme setkat i s detailnějším dělením jako například horní/dolní alfa pásmo apod. Různí autoři však vymezují jednotlivá pásma různými frekvencemi, proto se uvádí i číselné vymezení frekvenčních pásem v Hz. Jako příklad uvádím tabulku (Tabulka 1) se stručnou charakteristikou pěti základních mozkových vln a hodnotami, které uvádí ve své knize autoři Priyanka A. Abhang, Bharti W. Gawali a Suresh C. Mehrotra (Abhang et al. 2016).

<i>Frekvenční pásmo</i>	<i>Frekvenční rozsah</i>	<i>Mozkové stavy</i>
<i>Gama (γ)</i>	>35 Hz	koncentrace
<i>Beta (β)</i>	12–35 Hz	úzkost, aktivní, vnější pozornost, uvolněnost
<i>Alfa (α)</i>	8–12 Hz	větší uvolněnost, pasivní pozornost
<i>Theta (θ)</i>	4–8 Hz	hluboká uvolněnost, vědomé soustředění
<i>Delta (δ)</i>	0,5–4 Hz	spánek

Tabulka 1 Charakteristiky pěti základních mozkových vln (Abhang et al. 2016)

2.4 Mikroelektrodové záznamy

Extracelulární mikroelektrodové (MER, také μ EEG nebo microEEG) záznamy jsou základní metodou pro nahrávání signálů jemné mozkové aktivity. Jak již z názvu vyplývá, signály jsou zaznamenávané pomocí tenkých elektrod, jejichž hroty mají velikost řádově pouhých desítek mikrometrů (Slavin a Holsapple 2004). Díky takto malým rozměrům, které jsou srovnatelné s velikostí jednoho neuronu, je možné zaznamenávat extracelulární aktivitu neuronů v nejbližším okolí dané elektrody. Amplituda MER záznamů se obvykle pohybuje v řádu desítek až stovek milivolt (mV) a používá se vzorkovací frekvence v desítkách kHz – nejčastěji 24 kHz. MER záznamy obsahují typicky jednotkovou aktivitu (unit activity) jednoho až několika neuronů, jež se nachází v těsné blízkosti elektrody, zachycuje však současně i šum na pozadí (background noise), který představuje aktivitu vzdálenějších neuronů od elektrody.

2 Úvod do problematiky

Nejčastěji pětice mikroelektrod (viz 4.1) je postupně zasouvána do mozku pomocí motorem poháněného microdrivu, kdy se na každé pozici (hloubce) zaznamenává mozková aktivita z jednotlivých elektrod. Na základě těchto mikroelektrodozáznamů je zkušený neurolog schopen určit aktuální polohu pomocí porovnání pozorované aktivity s předpokládanými jádry a určit prostorové okraje detekovaného jádra vzhledem k elektrodám. Nejčastěji se tato manuální klasifikace provádí na základě vizuálních a zvukových pozorování zaznamenávaných signálů (Bakštein 2016).

Běžnou součástí MER signálů jsou i elektromagnetické a mechanické artefakty, na které jsou tyto záznamy velice citlivé (viz 3.2).

2.5 Přístupy a používané příznaky z literatury

Subthalamické jádro (STN) je hlavní cílovou oblastí v mozku při léčbě pacientů s pokročilou Parkinsonovou chorobou, kteří podstupují operaci hluboké mozkové stimulace. Shluk neuronů v oblasti STN je ve srovnání s okolními strukturami značně vyšší. To lze pozorovat právě na záznamech neuronální aktivity, získaných z mikroelektrodozáznamů (MER). Přiblížení elektrody k STN a následný vstup do jádra, se do záznamu promítne jako výrazné zvýšení amplitudy signálu. Pro klasifikaci mozkových jader existuje již řada modelů.

Modely, které aplikují jako příznak energii nefiltrovaného signálu, respektive normalizovanou odmocninu průměru signálu (NRMS) použili autoři Moran a kolektiv, Zaidel a kolektiv, Wong a kolektiv, Chaovalitwongse a kolektiv a Valsky a kolektiv (Moran et al. 2006; Zaidel et al. 2009; Chaovalitwongse et al. 2011; Valsky et al. 2016). Moran a kolektiv jej následně upotřebili jako vstupní data společně s odhadovanou vzdáleností k cíli pro Bayesovský klasifikátor (Moran et al. 2006), zatímco Zaidel a kolektiv využili diskrétní skrytý markovský model (Hidden Markov Model, HMM) (Zaidel et al. 2009). Zaidel a kolektiv použili jako další příznak taktéž odhadovanou vzdálenost k cíli a mimo ni ještě výkonovou spektrální hustotu (PSD) (Zaidel et al. 2009). Výhodou je především nenáročnost výpočtu RMS, nezávislost na špičce a velká tolerance k parametrům elektrod Bayesovského klasifikátoru, jež může vést přímo k vývoji plně automatizované intraoperační fyziologické metodě pro zdokonalení odhadu hranic STN (Moran et al. 2006). Stejně příznaky jako Zaidel použil Valsky a kolektiv, jako klasifikátor však používal jak HMM, tak i metodu podpurných vektorů neboli Support Vector Machines (SVM). Chaovalitwongse a kolektiv a Wong a kolektiv využili jako příznaky rovněž NRMS v kombinaci s průchody nulou (zero crossing), jako klasifikátor implementovali oba autoři algoritmus k-nejbližších sousedů, Wong a kolektiv navíc ještě Bayesovský klasifikátor (Wong et al. 2009).

Pozornost výkonové spektrální hustotě věnovali mimo jiné i autoři Cardona a kolektiv, Ciecierski a kolektiv a Cagnan a kolektiv (Cardona et al. 2012; Ciecierski et al. 2014; Cagnan et al. 2011). Cardona využil Bayesovského klasifikátoru, Ciecierski testoval dva klasifikátory: Random Forest (RF) a Rough Set Exploration System (RSES) (Cardona et al. 2012; Ciecierski et al. 2014). Výsledkem práce Ciecierski a kolektivu byla softwarová aplikace, jež byla od roku 2013 úspěšně integrována při operacích DBS prováděných na Institutu Psychiatrie a Neurologie ve Varšavě (Ciecierski et al. 2014). Cagnan a kolektiv detekovali STN na základě již výše uvedené výkonové spektrální hustoty (PSD), míry šumu neuronů na pozadí (noise level) a neuronální aktivity (compound firing rate) a aplikoval prahovou metodu (threshold metod) za účelem detekovat ventrální a dorzální hranice STN (Cagnan et al. 2011).

Taghva se věnoval rozšíření na semi-markovský model (HsMM), kde využíval délky průchodu jádrem a funkce kontinuální hustoty pravděpodobnosti. Autor simuloval anatomii a elektrofyziologii hluboké mozkové stimulace subthalamického jádra a vytvořil sedmistupňový model pro porovnání přístupů HsMM s HMM a dosáhl 98,5% přesnosti na testovacích datech (Taghva 2011). HMM implementovali ve své studii i Shamir a kolektiv, kteří se zaměřili na vliv délky záznamu a hustoty hloubek (pozic) nahrávek mikroelektrodevého záznamu (Shamir et al. 2012).

Tým autorů Novak a kolektiv aplikoval metodu detekce subthalamického jádra, která je založena na analýze vysokofrekvenční aktivity pozadí neuronů (> 500 Hz). Ta umožňuje vymezení dorsálních i ventrálních hranic STN pomocí amplitudy zaznamenaného signálu, který je v oblasti STN vyšší než v sousedních strukturách (Novak et al. 2007). V jiné studii autoři Novak a kolektiv navrhli detekci pomocí RMS signálu filtrovaného pásmovou propustí (Novak et al. 2011).

Klasifikace pomocí metody podpůrných vektorů neboli support vector machines (SVM) implementoval tým Guillen a kolektiv. Při té je využito více příznaků: RMS, nelineární energie, délka křivky, průchody nulou, směrodatná odchylka (std) a počet vrcholů. Algoritmus byl aplikován za účelem rozpoznat subkortikálních struktur, a především subthalamického jádra. Přesnost této metody byla velice vysoká, autorům se povedlo dosáhnout 99,4% přesnosti (Guillén et al. 2011).

Rajpurohit a kolektiv optimalizovali automatickou detekci STN pomocí selekce příznaků. Extrahovali kvantitativní příznaky (13) z mikroelektrodevého záznamů, hodnotili jejich výběr a identifikovali optimální kombinace (Rajpurohit et al. 2015). Jako klasifikátor autoři použili logistickou regresi, naivní bayesovský klasifikátor, klasifikátor k-nejbližších sousedů a SVM (Rajpurohit et al. 2015). Značně nejlépe si vedl klasifikátor logistické regrese. Autoři došli k závěru,

2 Úvod do problematiky

že selekce příznaků snižuje chybu klasifikace v automatizované lokalizaci STN z MER při operacích DBS (Rajpurohit et al. 2015).

Autoři Schiaffino a kolektiv klasifikovali STN pomocí klasifikátoru k-nejblíže sousedů (k-nearest neighbors, k-NN), ve kterém využili příznaky jako průchody nulou, délku křivky, průměrnou nelineární energii, vrcholy, bazální amplitudu a další (Schiaffino et al. 2016).

Cao a kolektiv využili celkem 106 příznaků k porovnání výsledků učení bez učitele pomocí algoritmu náhodných lesů (Cao et al. 2019). Cílem autorů bylo porovnat výsledky s a bez selekce příznaků, kde značně větší přesnosti na testovacích datech dosáhla metoda se selekcí příznaků 92 %, zatímco metodou bez selekce bylo dosaženo 76 % (Cao et al. 2019).

Autoři Khosravi a kolektiv použili tři sady příznaků: konvenční pooperační příznaky, příznaky založené na rychlé Fourierově transformaci (FFT-base features) a příznaky diskretních vlnkových transformací (DWT-base features). Jako konvenční pooperační příznaky použili například: počet vrcholů, směrodatnou odchylku časových rozdílů mezi vrcholy, RMS, počet vrcholů za jednotku času, průchody nulou a Teagerovu energii. Ke klasifikaci dvou tříd uvnitř/mimo STN následně implementovali klasifikátor hlubokých neuronových sítí (Deep Neural Network, DNN) nebo kombinaci klasifikátorů: metoda podpůrných vektorů (SVM), logistickou regresi (LR), algoritmus k-nejblíže sousedů (k-NN) a rozhodovací strom (Decision Tree, DT). Nejlepšího výsledků (92 %) dosáhla kombinace příznaků diskretních vlnkových transformací s klasifikátorem hlubokých neuronových sítí (Khosravi et al. 2020).

autor	rok	data	příznaky	klasifikátor	přesnost na test-set	sensitivita	specifická
Novak a kol.	2007	MER	vysokefrekvenční aktivita pozadí neuronů (> 500 Hz)	prahování	-	-	-
Novak a kol.	2011	MER	RMS, MUA s odfiltrovanými velkými vrcholy (pásmová propust)	-	-	-	-
Taghva	2010	simul. MER	délka průchodu jádrem, funkce nepřetržitě hustoty pravděpodobnosti	HMM	98,5 %	100 %	84,9 %
Taghva	2011	simul. MER	délka průchodu jádrem, funkce nepřetržitě hustoty pravděpodobnosti	HMM	98,4 %	100 %	84,9 %
Guillen a kol.	2011	MER	RMS, průměr nelineární energie, délka křivky, průchody nulou, počet vrcholů, std	SVM	99,4 %	-	-
Chaovaitwongse a kol.	2011	MER	RMS, průchody nulou, délka křivky, threshold, počet vrcholů, průměr nelineární energie	Bayesian (Gaussian /Kernel), k-NN, classification tree	89,61 %	91 %	89 %
Shamir a kol.	2012	MER	vliv délky záznamu a hustoty nahrávaných hloubek	HMM	0,06 mm/0,1mm krok - 0,51 mm/ 1,0mm krok (16 s)	-	-
Cardona a kol.	2012	MER	PSD	Naive Bayes	88 %	85 %	-
Ciecierski a kol.	2014	MER	PSD, amplituda signálu	Random forest, RSES	97 %	93 %	98 %
Rajpurohit a kol.	2015	MER	délka křivky, vrcholy, průchody nulou, Teagerova energie, míra šumu (neuronální aktivita na pozadí), RMS	Bayesian, SVM, k-NN, LR, HMM	-	-	-
Schiaffino a kol.	2016	MER	průchody nulou, amplituda, špičatost vrcholů, délka křivky, threshold, počet vrcholů, průměr nelineární energie	k-NN	-	72 %	82 %
Cao a kol.	2019	MER (MUA/LFP)	celkem 106 příznaků, porovnání s a bez selekce příznaků	Random forest (bez učitele)	bez selekce 76,19 %, se selekcí 92,08 %	-	-
Khoshravi a kol.	2020	MER	konvenční pooperační, založeny na FFT, založeny na DWT	DNN, kombinace (SVM, LR, k-NN, DT)	92 %	-	-
průměrná hloubka							
Moran a kol.	2006	MER	NRMS, odhadovaná vzdálenost k cíli	Bayesian	-	vstupu do STN	výstupu z STN
Zaidel a kol.	2009	MER	NRMS, PSD, odhadovaná vzdálenost k cíli	HMM	vstup 95 %, hranice 86 %, výstup 91 %	-0,18 ± 0,84 mm	0,50 ± 0,59 mm
Wong a kol.	2009	MER	NRMS, průchody nulou, délka křivky, threshold, vrcholy, průměr nelineární energie	k-NN	-	-0,09 ± 0,35 mm	-0,20 ± 0,33 mm
Cagnan a kol.	2011	MER	PSD, míra šumu na pozadí, neuronální aktivita	-	88 %	-0,06 ± 0,44 mm	-0,04 ± 0,31 mm
Valsky a kol.	2016	MER	NRMS, PSD, odhadovaná vzdálenost k cíli	SVM, HMM	97,6 %, 94 %	88 % shoda	88% shoda
						-	0,04 ± 0,18 mm

Tabulka 2 Přehled přístupů z literatury

3. Metody

Tato kapitola pojednává o použitých metodách v této práci. Nejprve je zde v části 3.1 stručně vysvětlení, co je příznak a jeho použití při klasifikaci ve strojovém učení. V následující podsekcí 3.1.1 jsou popsány zvolené příznaky a jejich metody výpočtu, které byly vybrány na základě předešlého studia literatury (viz 2.5). Vybrané příznaky byly vyhodnoceny pomocí operačních křivek, jejichž použití je popsáno v části 3.1.2. Samotné klasifikaci pomocí klasifikátoru SVM, kterému je věnována část 3.1.5, předcházelo vyvážení datasetu metodou podvzorkování většinové třídy, popsané v sekci 3.1.3, a selekce příznaků popsaná v části 3.1.4. Sekce 3.1.6 popisuje kritéria pro vyhodnocení a porovnání úspěšností klasifikátoru SVM s různými metodami předzpracování (vyvážení datasetu a selekce příznaků). Druhá část 3.2 byla věnována vlivu artefaktů v mikroelektrodových záznamech a automatickým metodám pro jejich identifikaci popsané v sekci 3.2.1.

3.1 Příznaky a klasifikace

Ve strojovém učení a rozpoznávání se jako příznak (feature) považuje individuální měřitelná vlastnost pozorovaného jevu (v tomto případě vlastnost mikroelektrodových záznamů), která může být nadále analyzována. Snahou je najít takové příznaky, které jsou robustní (odolné vůči přítomnému šumu), spolehlivé (příznaky náležící do stejných/různých tříd by měly mít podobné/odlišné hodnoty) a jejichž výpočet je rychlý a přiměřeně náročný. Příznaky je nutné vypočítat totožným postupem jak pro trénovací, tak testovací skupinu dat. Napočítané příznaky se následně použijí jako vstup do klasifikátoru. (Bishop 2006)

Algoritmy strojového učení lze z hlediska způsobu učení rozdělit na učení s učitelem (supervised learning), jehož tréninková data obsahují vedle vstupních vektorů i jejich odpovídající výstupní vektory, a učení bez učitele (unsupervised learning), u kterého nejsou ke vstupním datům známy výstupy.

V případě této práce se jedná o algoritmy strojového učení nazývané učení s učitelem, jehož tréninková data obsahují vedle vstupních příznakových vektorů (tj. jednotlivých MER záznamů) i jejich odpovídající výstupní vektory v podobě označení mozkových jader. Během tréninkové fáze neboli fáze učení se daný model naučí přiřazovat vstupní data ke správným výstupům na trénovacích datech pomocí expertem přiřazených mozkových jader. Jakmile je model naučen, může určit identitu (mozkové jádro) nových dat z testovací skupiny, aniž by znal jejich skutečnou

lokalizaci. Schopnost správně klasifikovat vstupy z testovací skupiny, které se liší od dat trénovacích, se nazývá generalizace. Stav, kdy se model příliš přizpůsobí na trénovacích datech a selhává na datech testovacích neboli nemá schopnost generalizace, se nazývá přeučení (overfitting). (Bishop 2006)

3.1.1 Zvolené příznaky

Pro experimentální vyhodnocení jsem použila energii vzorkovaného signálu (RMS) a normalizovanou energii (NRMS) získanou následnou normalizací RMS, frekvenční pásma výkonové spektrální hustoty (PSD), průměr nelineární energie (ANE), délku křivky (CL), počet průchodů nulou (ZC) a počet vrcholů (Peaks).

Energie signálu (RMS) (Moran et al. 2006; Zaidel et al. 2009; Guillén et al. 2011)

Energii signálu (Root Mean Square) jsem vypočetla podle definice jako

$$RMS(\mathbf{X}) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N x_i^2}{N}},$$

kde \mathbf{X} je vektor vzorkovaného analogového signálu, x_i^2 kvadrát i -tého vzorku a N počet vzorků.

NRMS jsem získala vydělením všech energií dané trajektorie průměrnou hodnotou RMS prvních 5 pozic. Jelikož záznamy vždy začínají 10 mm před STN, lze tedy u prvních 5 pozic (hloubek) bezpečně předpokládat, že jsou mimo STN. Normalizování RMS je užitečné kvůli neznámé impedanci elektrod, zajistí tak porovnatelnost hodnot energií napříč elektrodami a mezi pacienty.

Výkonová spektrální hustota (PSD) (Cagnan et al. 2011)

Výkonovou spektrální hustotu (Power Spectral Density) mikroelektrodoových záznamů jsem získala odhadem výkonového spektra pomocí Welchovy metody s délkou okna 1 s a 50% překryvem. Počet vzorků ve FFT (Fast Fourier Transform) odpovídá délce okna tedy 24000. Následně jsem spektrum rozdělila do tří frekvenčních pásem: alfa (α : 3-12 Hz), beta (β : 13-30 Hz) a gamma (γ : 31-100 Hz). Relativní energii v jednotlivých pásmech jsem vypočetla na základě poměru průměrného výkonu v daném frekvenčním pásmu a průměrného výkonu v celém spektru.

3 Metody

Průměr nelineární energie (ANE) (Wong et al. 2009; Guillén et al. 2011; Rajpurohit et al. 2015; Khosravi et al. 2020)

Průměr nelineární energie (Average of Nonlinear Energy), v literatuře často uváděné jako Teagerova energie signálu (respektive její průměr), jsem vypočetla pomocí vzorce:

$$ANE = \frac{1}{N-2} \sum_{i=2}^{N-1} x_i^2 - x_{i-1} x_{i+1},$$

kde $x_i \in$ vektoru dat $\mathbf{X} = \{x_1, x_2, \dots, x_N\}$ a N je počet vzorků v daném signálu.

Délka křivky (CL) (Wong et al. 2009; Guillén et al. 2011; Khosravi et al. 2020)

Délku křivky (Curve Length) mikroelektrodového záznamu jsem získala pomocí vzorce:

$$CL = \sum_{i=1}^{N-1} |x_{i+1} - x_i|,$$

kde $x_i \in$ vektoru dat $\mathbf{X} = \{x_1, x_2, \dots, x_N\}$ a N je počet vzorků v daném signálu.

Počet průchodů nulou (ZC) (Wong et al. 2009; Guillén et al. 2011)

Počet průchodů nulou (Zero Crossing) v jednotlivých signálech z mikroelektrodových záznamů jsem vypočetla jako:

$$ZC = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{N-1} \text{sgn}(x_{i+1}) - \text{sgn}(x_i),$$

kde $x_i \in$ vektoru dat $\mathbf{X} = \{x_1, x_2, \dots, x_N\}$ a N je počet vzorků v daném signálu.

Počet vrcholů (Peaks) (Wong et al. 2009; Guillén et al. 2011)

Počet vrcholů jejichž hodnota je kladná jsem získala podle vzorce:

$$Peaks = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{N-2} \max\{0, |sgn[x_{i+1} - x_i] - sgn[x_{i+2} - x_{i+1}]]|\},$$

kde

$$\max(a, b) = \begin{cases} a & \text{if } a > b, \\ b & \text{if } a < b, \\ a \vee b & \text{if } a = b, \end{cases}$$

$$sgn(x) = \begin{cases} 1 & \text{if } x > 0, \\ 0 & \text{if } x = 0, \\ -1 & \text{if } x < 0, \end{cases}$$

$x_i \in$ vektoru dat $\mathbf{X} = \{x_1, x_2, \dots, x_N\}$ a N je počet vzorků v daném signálu.

Ne vždy jsou jednotlivé mikroelektrodové záznamy stejně dlouhé, ať už vlivem odstranění artefaktů nebo kratší dobou nahrávání. Za účelem dosažení porovnatelných hodnot byla proto délka křivky, počet průchodů nulou a počet vrcholů normalizovány na počet vzorků – tedy vždy vyděleny počtem vzorků jednotlivých signálů.

3.1.2 Kritéria hodnocení příznaků

Pro vyhodnocení a porovnání zvolených příznaků jsem použila ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) křivky a hodnoty AUC (Area Under the Curve) tedy plochy pod příslušnou křivkou.

ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) křivka graficky znázorňuje vyhodnocení binárního klasifikátoru pro různé hodnoty rozhodovacího prahu. Binární klasifikátor ohodnotí data buď jako pozitivní nebo jako negativní případy. Tím získáváme čtyři různé jevy značené:

jev TP.....skutečně pozitivní a označen jako pozitivní (True Positive)

jev TNskutečně negativní a označen jako negativní (True Negative)

jev FP.....skutečně negativní a označen jako pozitivní (False Positive)

jev FNskutečně pozitivní a označen jako negativní (False Negative)

A skutečné případy značené:

případ Ppočet skutečně pozitivních případů

případ Npočet skutečně negativních případů

Senzitivita nebo také TPR (True Positive Rate) je podmíněná pravděpodobnost $TPR = P(TP|P) = \frac{TP}{TP+FN}$, která vyjadřuje relativní četnost správně klasifikovaných pozitivních případů. Podobně je pak specifita neboli TNR (True Negative Rate), podmíněná pravděpodobnost $TNR = P(TN|N) = \frac{TN}{TN+FP}$, kdy klasifikátor ohodnotí skutečně negativní objekt jako negativní. Naopak právě falešná pozitivita (FP, False Positive) je podmíněná pravděpodobnost $FP = P(P|TN)$, znázorňující pravděpodobnost, kdy je skutečně negativní případ klasifikován jako pozitivní. Analogicky falešná negativita (FN, False Negative) $FN = P(N|TP)$, znázorňující relativní četnost nesprávně klasifikovaných pozitivních případů.

ROC křivka je vykreslena pomocí dvou parametrů: TPR (True Positive Rate), vnesené na ose y a FPR (False Positive Rate) na x. Ty se snadno vypočtou následovně:

$$TPR = (\text{senzitivita}) = \frac{TP}{TP + FN}, \quad FPR = (1 - \text{specifita}) = \frac{FP}{FP + TN}.$$

Je tedy zřejmé, že $TPR + FNR = 1$ a $TNR + FPR = 1$.

AUC (Area Under the Curve) neboli plocha pod ROC křivkou je kvantitativní index popisující ROC křivku. Udává dvourozměrnou plochu pod celou ROC křivkou od bodu [0, 0] do [1, 1].

3.1.3 Vyvážení datasetu

Pokud je zastoupení tříd v datasetu znatelně nevyvážené, může toto zkreslení v tréninkové sadě ovlivnit mnoho algoritmů strojového učení, což může vést k vyšší míře nesprávné klasifikace menšinové třídy. To může být problém, zejména v případě jako je tento, kdy je menšinová třída (v tomto případě pozice uvnitř STN) hledaným cílem. Existuje mnoho metod pro řešení nevyváženého datasetu. V této práci jsem použila metodu podvzorkování (Random Undersampling), která spočívá v eliminaci instancí většinové třídy (v tomto případě pozic mimo STN) za účelem dosažení vyváženějšího rozdělení tříd, které umožní klasifikátorům chovat se jako při standardní klasifikaci. (Fernández et al. 2018)

3.1.4 Selektce příznaků

Selektce příznaků (feature selection) je proces výběru podmnožiny relevantních příznaků, které budou následně použity pro konstrukci modelu. Cílem selektce příznaků je nalezení mapování z původního d -dimenzionálního prostoru do nového k -dimenzionálního (kde $k < d$) s minimální ztrátou informace. Nejlepší podmnožina obsahuje minimální počet příznaků přispívajících k přesnosti. Jde především o snížení dimenze příznakového prostoru tedy o redukci počtu příznaků, kdy se selektují diskriminační příznaky a eliminují redundantní za účelem snížení výpočetní náročnosti a zachování generalizační schopnosti klasifikátoru (Dougherty 2013).

Existují dva základní přístupy selektce příznaků – dopředný (forward) a zpětný (backward). Dopředná selektce se začne bez příznaků a ty se postupně přidávají. V každém kroku se přidá ten, který nejvíce snižuje chybu, dokud žádné další přidání chybu nesníží. Naopak při zpětné selekci se začne se všemi zvolenými příznaky, které se postupně odstraňují. V každém kroku se odstraní vždy ten, který zvyšuje chybu nejvíce, dokud již jakékoliv další odstranění nepřispívá ke zvýšení přesnosti klasifikace. V obou případech je nutno testovat chybu na trénovací množině, která je oddělena od té testovací, aby bylo možné následně ověřit přesnost generalizace výsledné množiny příznaků (Dougherty 2013).

Takzvané wrapper metody používají jako kritériální funkci takovou, která implementuje učící algoritmus a vybírá příznaky podle přesnosti cílového klasifikátoru při použití jednotlivých příznaků. Tyto metody obvykle používají křížové validace (cross-validation) pro výběr funkcí. Takzvané filter metody používají k výběru funkci, která měří vlastnosti dat. Selektce příznaků je tak založena na obecných charakteristikách jednotlivých příznaků (například korelace).

3 Metody

V této práci jsem zvolila selekci příznaků dopředným (forward) přístupem a pomocí wrapper metody. Selekcí příznaků jsem implementovala pomocí MATLAB funkce `sequentialfs`, jejímž vstupem je libovolně zvolená kritériální funkce, matice se všemi napočítanými příznaky na trénovací skupině společně s vektorem správných tříd a možnost nastavení násobnosti křížové validace. Jako kritériální funkci jsem použila chybu SVM klasifikátoru s RBF (Radial Basis Function) kernelem s podvzorkovanými daty. Bylo potřeba rozdělit původní trénovací množinu (20 pacientů, 5834 MER záznamů) za účelem vytvořit novou trénovací a validační podmnožinu v poměru 7:3. Právě nově vzniklé trénovací a validační skupiny jsou použity jako vstup do kritériální funkce. Funkce `sequentialfs` provede 10násobnou křížovou validaci opakovaným voláním kritériální funkce s různými podmnožinami zadaných trénovacích a validačních datasetů. Ve výpočtu křížové validace pro danou kandidátskou sadu příznaků se sekvenční součty hodnot vrácených kritériální funkcí vydělí celkovým počtem pozorování ve validační množině. Tuto střední hodnotu pak funkce `sequentialfs` použije k vyhodnocení každé podmnožiny kandidátských příznaků – v případě 10násobné křížové validace k 10 podmnožinám kandidátských příznaků. Do původně prázdné množiny zvolených příznaků tedy postupně přidává příznaky, které doposud nebyly vybrány a jejichž přidáním dojde k největšímu snížení chyby SVM klasifikátoru na nově vzniklých trénovacích datech. Výstupem funkce `sequentialfs` je vektor s vybranými příznaky a historie obsahující přidané příznaky v každém kroku. (MATLAB 2019)

3.1.5 Zvolený klasifikátor

Support Vector Machine (SVM)

Metoda podpůrných vektorů neboli Support Vector Machine (SVM) (Cortes a Vapnik 1995), je ve své podstatě lineární klasifikátor rozdělující data do dvou tříd $y \in \{-1, 1\}$, kde třída příznakového prostoru \mathbf{x} je určena jako:

$$\hat{y} = \text{sign}(\mathbf{w} \cdot \mathbf{x} + b).$$

SVM hledá optimální separující nadrovinu splňující podmínku:

$$y_n(\mathbf{w} \cdot \mathbf{x}_n + b) > 0.$$

Pro lineárně separovatelná data tedy existuje alespoň jedna dvojice parametrů \mathbf{w} a b splňující tuto podmínku. Pokud existuje více dvojic parametrů \mathbf{w} a b splňující tuto podmínku, najde SVM optimální za pomoci maximalizace minimální vzdálenosti separující nadroviny od všech prvků trénovací množiny – tzv. margin. Platí totiž, že čím větší margin, tím lepší generalizace na testovací

množině. Jelikož vzdálenost bodu od nadmnožiny je definována jako $z = \frac{|y|}{\|\mathbf{w}\|}$, může být margin kvantifikován jako $\frac{1}{\|\mathbf{w}\|} + \frac{1}{\|\mathbf{w}\|} = \frac{2}{\|\mathbf{w}\|}$. Potom problém nalezení optimální dvojice parametrů \mathbf{w} a b lze formulovat jako:

$$(\mathbf{w}^*, b^*) = \operatorname{argmin} \frac{1}{2} \|\mathbf{w}\|^2,$$

za podmínky:

$$y_i(\mathbf{w} \cdot \mathbf{x}_i + b) \geq 1, \quad \forall i = \{1, \dots, N\}.$$

Tento problém lze vyjádřit jako duální úlohu pomocí Lagrangeových multiplikátorů α_i , $i = 1, \dots, N$ následovně:

$$L = \operatorname{argmax}_{\alpha} \sum_{i=1}^N \alpha_i - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \alpha_i \alpha_j y_i y_j K(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j),$$

za podmínek:

$$\sum_{i=1}^N \alpha_i y_i = 0, \quad \alpha_i \geq 0, \quad \forall i = \{1, \dots, N\}.$$

Vyřešením této úlohy budou všechna nenulová α_i příslušet vektorům \mathbf{x}_i , které jsou nejbližší separující nadrovině. Tyto vektory se projeví na výsledku učení klasifikátoru a nazývají se, jak už název klasifikátoru napovídá, podpůrné vektory.

Výsledné parametry \mathbf{w} a b lze získat položením parciálních derivací nule:

$$\frac{\partial L}{\partial \mathbf{w}} = 0 \Rightarrow \mathbf{w} = \sum_{i \in S} \alpha_i y_i \mathbf{x}_i,$$

$$\frac{\partial L}{\partial b} = 0 \Rightarrow b = \frac{1}{N_S} \sum_{i \in S} \left(\alpha_i - \sum_{j \in S} \alpha_j y_j K(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) \right),$$

kde S je množina všech podpůrných vektorů a hodnota N_S vyjadřuje jejich počet.

Pokud jsou data lineárně neseparabilní, lze úlohu rozšířit o tzv. slackové (volné) proměnné ξ_i , $i = 1, \dots, N$. Ty umožní relaxace, tedy možnost porušení některé z nerovností. Tuto nově vzniklou optimalizační úlohu lze napsat jako:

$$(\mathbf{w}^*, b^*) = \operatorname{argmin} \frac{1}{2} \|\mathbf{w}\|^2 + C \sum_{i=1}^N \xi_i,$$

3 Metody

za podmínek:

$$y_i(\mathbf{w} \cdot \mathbf{x}_i + b) \geq 1, \quad \xi_i \geq 0, \quad \forall i = \{1, \dots, N\}.$$

Tento problém lze opět vyjádřit jako duální úlohu pomocí Lagrangeových multiplikátorů α_i , $i = 1, \dots, N$ následovně:

$$L = \operatorname{argmax}_{\alpha} \sum_{i=1}^N \alpha_i - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \alpha_i \alpha_j y_i y_j K(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j),$$

za podmínek:

$$\sum_{i=1}^N \alpha_i y_i = 0, \quad 0 \leq \alpha_i \leq C,$$

kde C je regulační konstanta, která udává míru porušování nerovností.

Funkce $K(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j)$ se nazývá jádrová funkce (kernel function), která umožňuje mapování příznakového prostoru do vyšší dimenze (dimension lifting) pro lineární separaci původně lineárně neseparovatelných dat. Bez použití tohoto mapování odpovídá jádrová funkce skalárnímu součinu $K(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) = \mathbf{x}_i^T \mathbf{x}_j$. Jádrovou funkcí může být jakákoliv pozitivně semidefinitní funkce. Jako jádrové funkce se nejčastěji používají:

- Lineární funkce (identita): $K(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) = \mathbf{x}_i^T \mathbf{x}_j$.
- Polynomiální funkce: $K(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) = (1 + \mathbf{x}_i^T \mathbf{x}_j)^k$, kde k je řád polynomu.
- Radiální bázová funkce (Gaussian): $K(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) = \exp\left(-\frac{\|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j\|^2}{\sigma^2}\right)$, kde σ značí standardní odchylku v Gaussově rozdělení.
- Dvouvrstvý perceptron (neuronová síť): $K(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) = \tanh(a\mathbf{x}_i^T \mathbf{x}_j + b)$, kde a nabývá kladné a b záporné hodnoty. (Dougherty 2013; Theodoridis a Koutroumbas 2009; Bishop 2006)

SVM je možné rozšířit na více tříd několika způsoby, to však v této práci nebylo třeba. V praktické části této práce jsem použila radiální bázovou funkci neboli Radial Basis Function (RBF) s defaultně nastavenou hodnotou standardní odchylky $\sigma = 1$.

3.1.6 Kritéria pro hodnocení klasifikátorů

Úspěšnost jednotlivých SVM klasifikátorů jsem vyhodnotila pomocí hodnot senzitivity, specifity a přenosnosti na testovacím datasetu.

Senzitivita a specifita (zmíněna již v kapitole 3.1.2 Kritéria pro hodnocení příznaků) jsou definovány jako:

$$\text{senzitivita} = TPR = \frac{TP}{TP + FN}, \quad \text{specifita} = TNR = \frac{TN}{TN + FP},$$

viz 3.1.2.

Přesnost lze vypočítat pomocí vztahu:

$$\text{přesnost} = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN}.$$

3.2 Artefakty

Záznamy získané z průzkumných mikroelektrod pro hlubokou mozkovou stimulaci mohou obsahovat nechtěné artefakty. Ty jsou způsobené především mechanickými posuny a elektromagnetickým rušením, na které jsou MER velmi citlivé kvůli malé velikosti elektrod a nízkému zaznamenávanému napětí (Stacey et al. 2013). Přítomnost artefaktů v signálu MER je běžná (až 25 % mikroelektrodových záznamů), avšak nežádoucí (Bakštein et al. 2017). Mezi zdroje rušení patří elektrické přístroje na operačním sále, vibrace elektrod způsobené mechanickým zavaděním o stereotaktický rám nebo například pohyb a řeč pacienta (Bakštein et al. 2017). Některé nežádoucí šumové složky lze snadno odfiltrovat, zatímco u jiných může být obtížné je vůbec rozeznat a definovat (Bakštein et al. 2017).

3.2.1 Použité metody odstranění artefaktů

Mimo ruční anotace artefaktů od profesionálního neurologa bylo využito i zdrojových kódů pro automatickou detekci artefaktů (Bakštein et al. 2015; 2017). Automatická detekce artefaktů je realizována dvěma způsoby: autokorelační metodou (autocorrelation-based approach) a metodou maximálního spektrálního rozdílu (maximum spectral difference method). Následné popisy metod jsou čerpány ze dvou prací autorů Bakštein a kolektiv (Bakštein et al. 2015; 2017).

I. Autokorelační metoda

Autokorelační metodu (autocorrelation-based approach) představili ve své předešlé práci Bakštein a kolektiv (Bakštein et al. 2015) jako rozšíření stacionární segmentační metody (stationary segmentation method) od Falkenberg a Aboy (Falkenberg et al. 2003; Aboy a Falkenberg 2006). Stacionární segmentační metoda (stationary segmentation method) je založena na variaci funkce autokorelace signálu. Mikroelektrodový signál je nejprve rozdělen na krátké nepřekrývající se segmenty o pevné délce. Následně se vypočítá variační poměr sousedních segmentů signálu a porovná se s ručně přednastavenou prahovou hodnotou. Poté jsou jako body změny (change points) označeny takové body, které překračují prahovou hodnotu. Ty pak označují hranice mezi stacionárními segmenty. Nejdelší signál bez jakéhokoliv označení je vrácen zpět na začátek zpracování. Tato metoda se však nezaměřuje na to, zda stacionární segment obsahuje čistý signál nebo artefakty. Tomu věnovali pozornost právě Bakštein a kolektiv, kteří ve své práci (Bakštein et al. 2015) rozšířili tuto metodu tak, že namísto porovnání pouze sousedních segmentů metoda počítá matici vzdáleností mezi všemi možnými dvojicemi segmentů a hledá největší

dostupnou komponentu spojenou podprahovou cestou. Největší složka je poté označena jako čistý signál, zatímco zbývající části jako artefakty.

Algoritmus autokorelační metody (COV)

1. Signál X je nejprve rozdělen do n nepřekrývajících se segmentů X_1, X_2, \dots, X_n o stejné délce ($1/3$ s) a jsou transformovány pomocí autokorelační funkce.

2. Variace segmentů se vypočte podle vzorce:

$$v_i = \text{var}\{\gamma(X_i)\}, i \in \langle 1, n \rangle,$$

kde γ představuje autokorelační funkci.

3. Variační poměr sousedních segmentů získáme podle vzorce:

$$d_{ij} = \frac{\max(v_i, v_j)}{\min(v_i, v_j)}, i \in \langle 1, n-1 \rangle, j = i + 1.$$

Poté matice všech vzdáleností bude:

$$D = \begin{matrix} & 0 & d_{12} & \dots & d_{1,n-1} \\ d_{21} & & 0 & \dots & d_{2,n-1} \\ \vdots & & \vdots & \ddots & \vdots \\ d_{n-1,1} & d_{n-1,2} & \dots & & 0 \end{matrix}$$

4. Variační poměr se porovná s předem stanoveným prahem Θ .

Pokud $d_{ij} > \Theta$, pak jsou tyto body označeny jako body změny (change points) a nahrazeny jedničkami, ostatní nulami.

$$d_{ij} = \begin{cases} 1, & \text{pokud } d_{ij} > \Theta \\ 0, & \text{pokud } d_{ij} < \Theta \end{cases}$$

5. Matice je poté prohledána pro nejdelší nepřerušovaný segment pomocí greedy algoritmu, který je vrácen zpět na začátek této metody.

Algoritmus tedy vrátí i nesouvislé části signálu, což je daleko vhodnější pro porovnávání s manuálními anotacemi.

II. Metoda maximálního spektrálního rozdílu

Metoda maximálního spektrálního rozdílu (maximum spectral difference method) maxDiffPSD je založena na výkonové spektrální hustotě (PSD) mikroelektrodotových záznamů.

Nejprve se ve fázi učení vypočte normalizované střední spektrum (mean normalized spectrum) **mPSD** ze segmentů čistých signálů trénovací množiny $\mathbf{X} = \{X_1, X_2, \dots, X_N\}$ s odpovídající anotací artefaktů $\mathbf{a} = \{a_1, a_2, \dots, a_N\}$, kde $a = 1$ pro čistý signál a $a = 0$ pro signál s artefakty, podle:

$$\mathbf{mPSD} = \frac{1}{\sum_{i=1}^N a_i} \cdot \sum_{j=1}^N a_j \mathbf{P}_j,$$

kde \mathbf{P}_j je normalizovaná výkonová spektrální hustota (norm. PSD) segmentu X_j o délce 1 s.

Normalizovaná PSD je vypočtena pomocí Welchovy metody a vydělena její sumou, což zajišťuje to, že suma všech spektrálních binů ve výsledném spektru \mathbf{P} je rovna jedné.

$$\mathbf{P}_j = \frac{psd(X_j)}{\sum psd(X_j)}$$

Dále se mPSD porovná se všemi signály v trénovací sadě. Maximální absolutní rozdíl segmentů norm. PSD \mathbf{P}_j od průměrné hodnoty spektra čistých segmentů \mathbf{C} lze vypočítat podle:

$$d = \max_{m=1, \dots, M} |\mathbf{P}_j(m) - \mathbf{mPSD}(m)|,$$

kde $m = 1, \dots, M$ značí všechny spektrální biny.

Následně je prahová hodnota pro klasifikaci nastavena tak, aby maximalizovala přesnost klasifikace na trénovacím datasetu. Ve fázi predikce se pro daný signál vypočte vzdálenost od středního spektra a porovná se s prahovou hodnotou.

4. Experimentální část

Jedním z cílů této práce je implementace vybraných příznaků na zadaném datasetu, jenž je stručně popsán v části 4.1 společně s ukázkou vizualizace záznamů z jedné elektrody vybrané trajektorie, příslušné RMS a její normalizace a vykreslení hustoty spektrálního výkonu pro jeden signál. Dalším bodem zadání této práce, kterému je věnována část 4.2, je vyhodnocení příznaků a zjištění jejich robustnosti vzhledem k přítomnosti artefaktů v mikroelektrodových záznamech, za použití jak ruční klasifikace šumu z datasetu, tak automatických metod. Část 4.3 je zaměřena na vyhodnocení již samotného klasifikátoru a vlivu vyvážení datasetu, selekce příznaků a samotných artefaktů na přesnost klasifikace subthalamického jádra.

4.1 Dataset

Veškerá data použitá v této práci jsou mikroelektrodové záznamy od 28 pacientů s Parkinsonovou chorobou, získané z exploračních elektrod během elektrofyziologického průzkumu při operaci hluboké mozkové stimulace. Pět exploračních elektrod bylo umístěno v křížové konfiguraci zvané „Ben-gun“, kde vzdálenost krajních elektrod od centrální elektrody byla 2 mm. Tato pětice exploračních elektrod byla pak postupně zasouvána po 0,5mm krocích (hloubkách) po dané trajektorii. Typická délka záznamu z jedné z pěti elektrod v jedné hloubce je 10 s s použitou vzorkovací frekvencí 24 kHz.

Součástí mikroelektrodových záznamů je identifikace formou pacientovým ID, trajektorií pětice elektrod, hloubkou elektrody a elektrodou (central, posterior, anterior, lateral, medial). Formát samotné anotace obsahuje i popisky jednotlivých nahrávaných pozic, podle toho, v jakém mozkovém jádře se elektroda právě nacházela a označení částí jednotlivých záznamů jako artefakt, pokud došlo ke zkreslení záznamu, ať už vlivem mechanických záchvěvů, zavedením o stereotaktický rám nebo například pohybem či řečí pacienta. Označení mozkových jader je získáno z operačního protokolu, které manuálně anotoval profesionální neurolog během operace. Označení artefaktů pochází z dříve publikované práce autorů Bakštein a kolektiv (Bakštein et al. 2017).

4 Experimentální část

Data pacientů byla rozdělena na trénovací a testovací skupinu v poměru 7:3 viz tabulka 3.

	<i>trénovací skupina</i>	<i>testovací skupina</i>
<i>počet pacientů</i>	20	8
<i>počet trajektorií</i>	39	18
<i>počet pozic</i>	5834	2488

Tabulka 3 Přehled rozdělení datasetu

V tabulce 4 jsou uvedeny délky jednotlivých záznamů po odstranění artefaktů jednotlivými metodami.

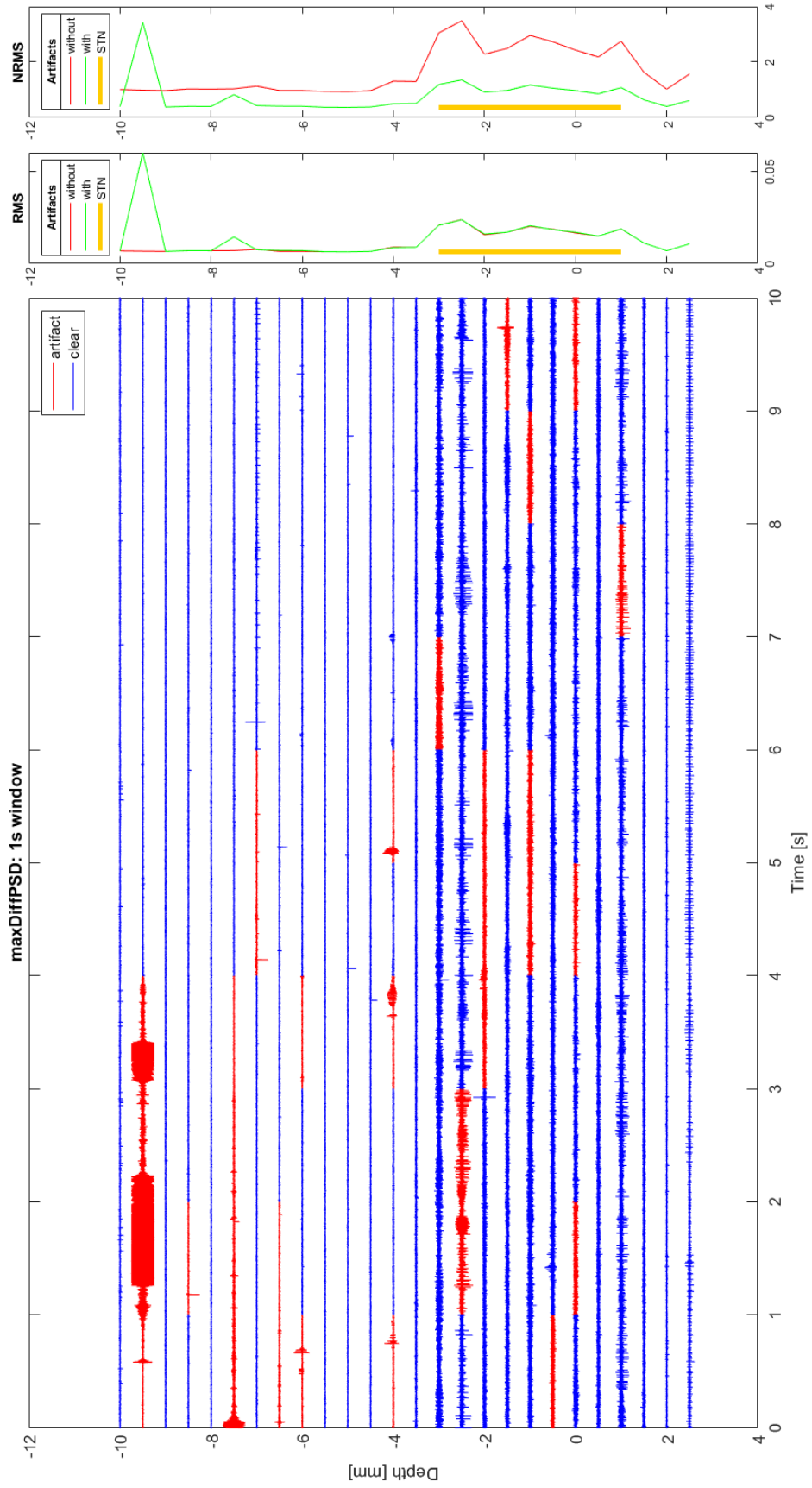
	<i>maxDiffPSD</i>	<i>COV</i>	<i>manual</i>
<i>průměr</i>	5,89 s	7,59 s	7,22 s
<i>std</i>	4,26 s	3,35 s	3,94 s
<i>min</i>	0 s	0 s	0 s
<i>max</i>	10 s	10 s	10 s

Tabulka 4 Délka MER záznamů po odstranění artefaktů

Z tabulky je vidět, že docházelo k odstranění celých signálů. To způsobilo potíže při normalizaci RMS (viz 3.1.1), kdy docházelo ke zkreslování výsledků: pokud záznam z některých prvních 5 pozic byl označen celý jako artefakt, odstraněním artefaktů došlo k odstranění celého záznamu na dané pozici – nulový záznam tak zkresloval normu (průměrnou hodnotu RMS z prvních 5 pozic) a tím i celé normalizování. V tom případě byla norma vypočtena pouze z pozic s nenulovou délkou signálu.

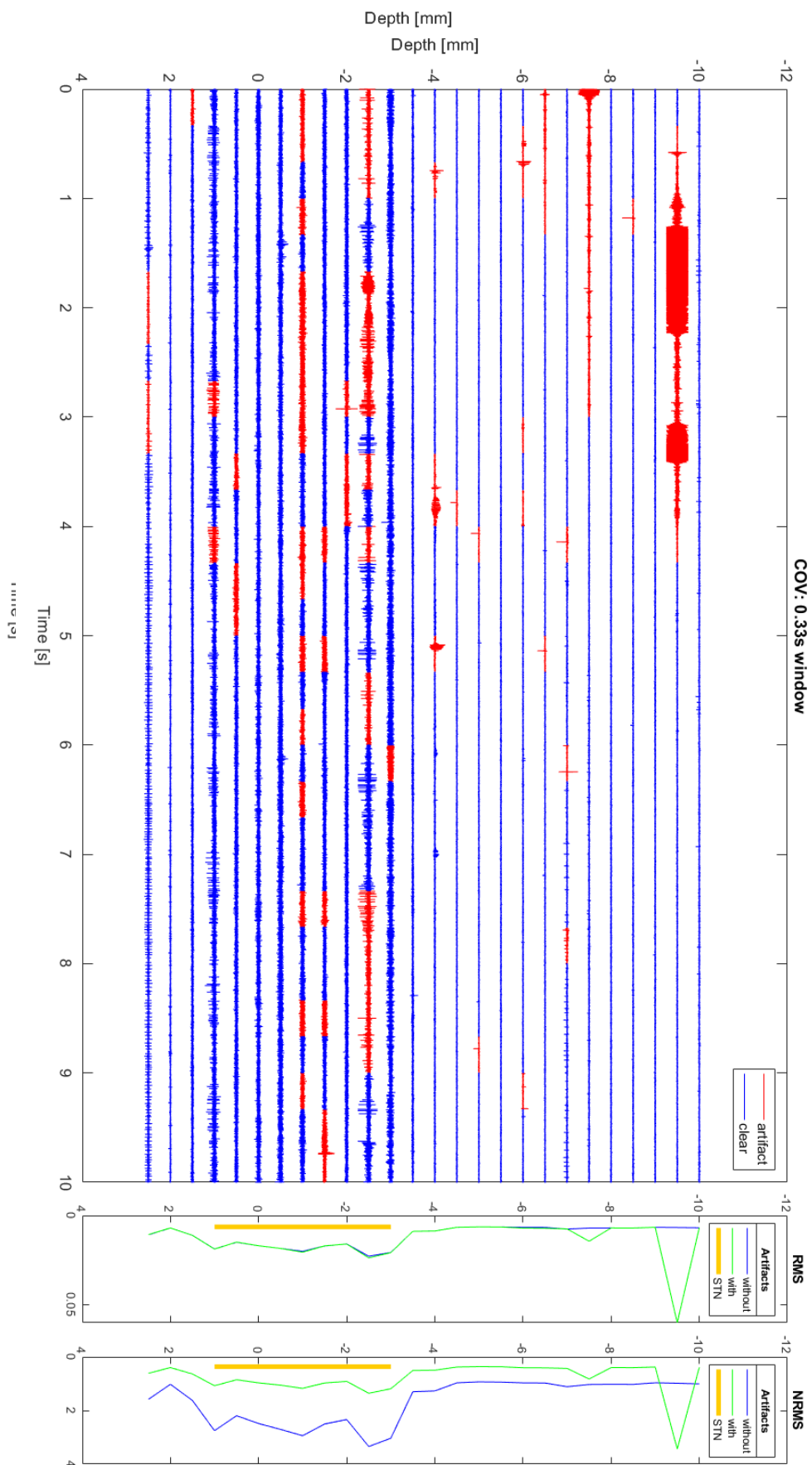
Na obrázcích 2 a 3 je zobrazen příklad trajektorie MER záznamů z jedné elektrody s automatickými detekcemi artefaktů, příslušná energie RMS a její normovaná varianta NRMS.

Na obrázku 4 je pak pro lepší porovnání vykreslena normalizovaná energie NRMS se všemi metodami odstranění artefaktů.

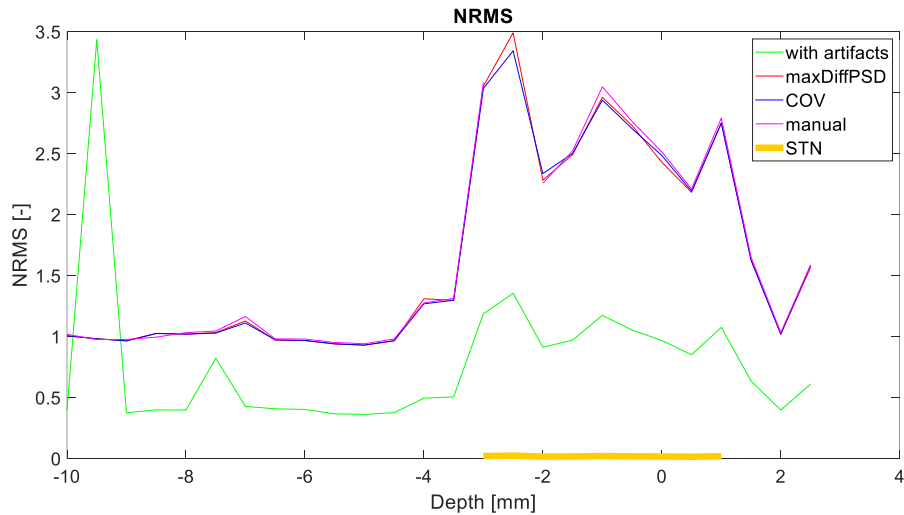


Obrázek 2 Ukázka trajektorie MER záznamu z jedné elektrody, RMS, NRMS s automatickým odstraněním artefaktů metodou maxDiffPSD

4 Experimentální část



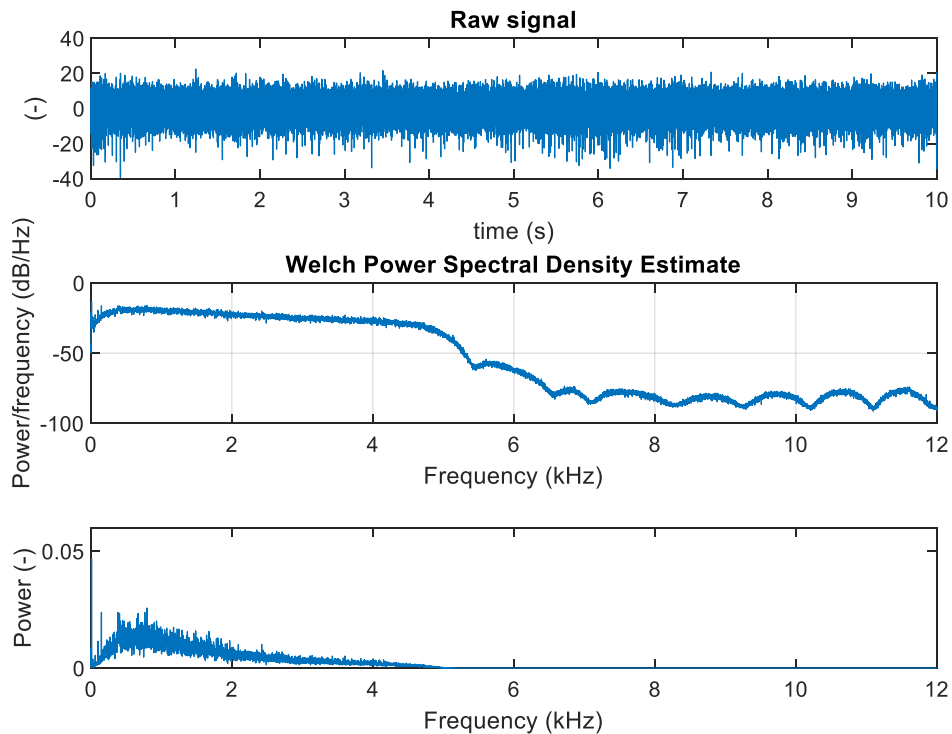
Obrázek 3 Ukázka trajektorie MER záznamu z jedné elektrody, RMS, NRMS s automatickým odstraněním artefaktů metodou COV



Obrázek 4 Vizualizace NRMS bez odstranění a s odstraněním artefaktů pomocí všech metod

Z obrázku 4 je vidět, že po normalizaci RMS se všechny energie v pozicích mimo STN pohybují kolem hodnoty 1, kdežto průchod STN se promítne jako viditelný nárůst energie. Obecně lze říct, že se artefakty nacházejí častěji na prvních pozicích hloubky.

Na obrázku 5 je pro ukázkou zobrazen odhad výkonové spektrální hustoty pomocí Welchovy metody.



Obrázek 5 MER signál a jeho odhad výkonové spektrální hustoty pomocí Welchovy metody

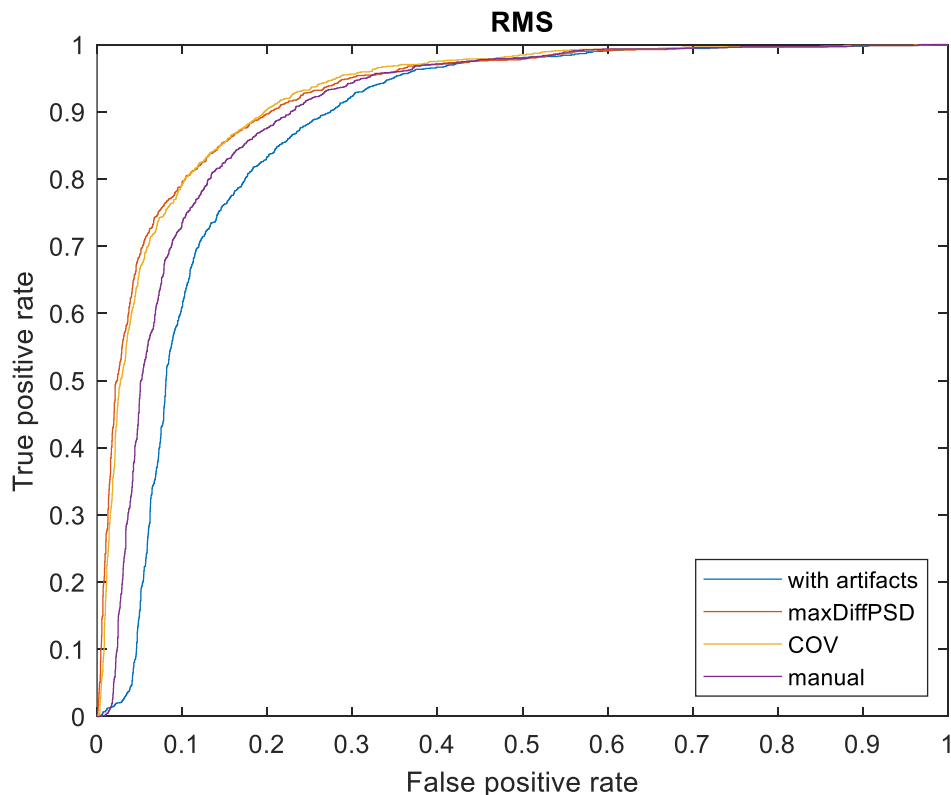
4.2 Vyhodnocení příznaků

Pro odstranění artefaktů jsem použila obě již zmiňované automatické metody a manuální anotaci. Snahou bylo porovnat metody odstranění artefaktů a jejich celkový vliv na přesnost příznaků.

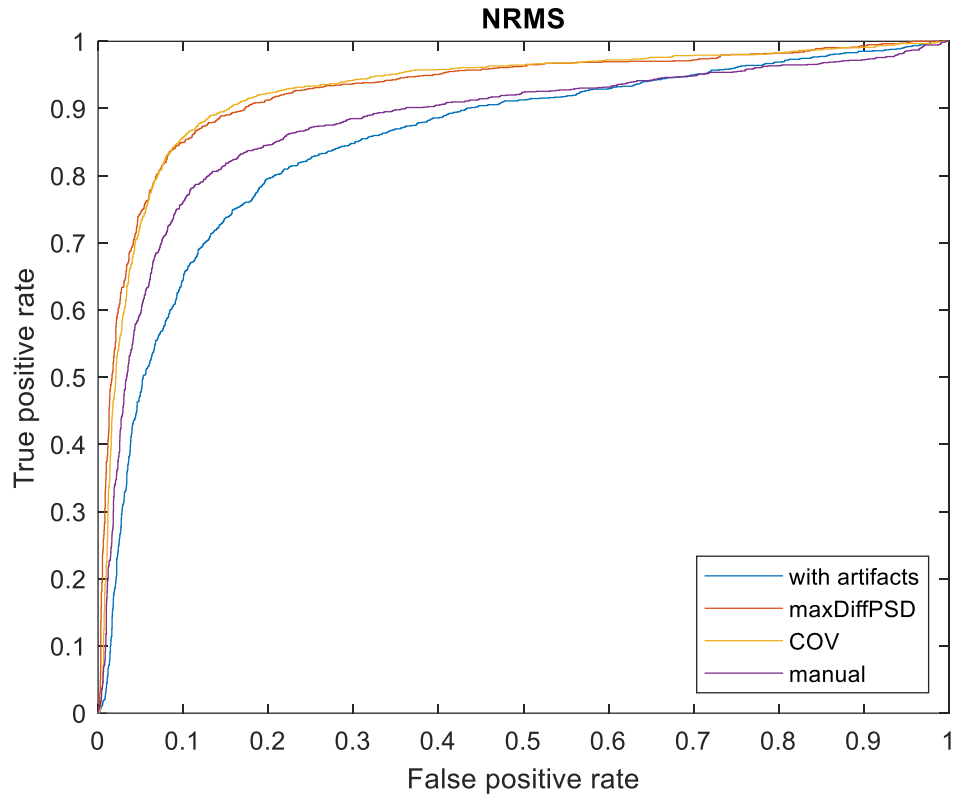
Veškeré zvolené příznaky napočítané na trénovacích datech jsem vyhodnotila pomocí ROC křivek (viz obrázky 6-14) a příslušné AUC hodnoty jsem vynesla do následující tabulky 5.

	<i>s artefakty</i>		<i>bez artefaktů</i>	
	-	<i>maxDiffPSD</i>	<i>COV</i>	<i>manual</i>
RMS	0,8752	0,9283	0,9276	0,9040
NRMS	0,8519	0,9288	0,9287	0,8797
PSD α	0,6244	0,5931	0,6281	0,6114
PSD β	0,6446	0,6250	0,6521	0,6343
PSD γ	0,6545	0,6285	0,6619	0,6416
ANE	0,8871	0,8964	0,9059	0,8925
CL	0,9000	0,9127	0,9180	0,9056
ZC	0,7374	0,8008	0,7551	0,7617
Peaks	0,8566	0,8777	0,8782	0,8675

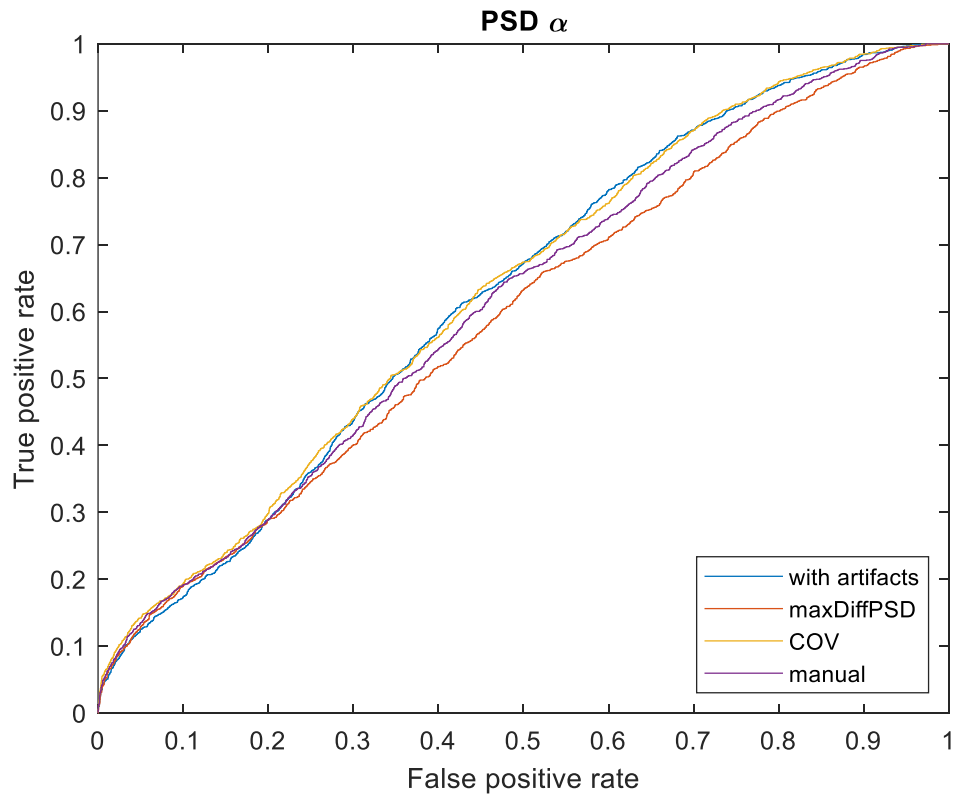
Tabulka 5 Hodnoty AUC pro všechny příznaky



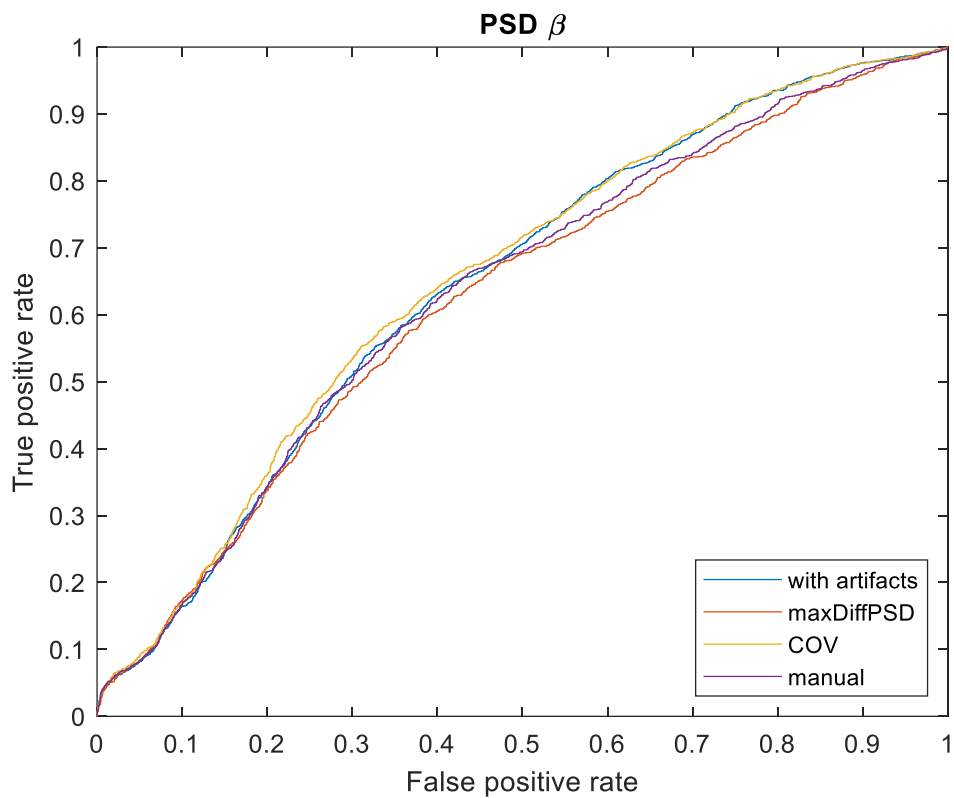
Obrázek 6 ROC pro RMS



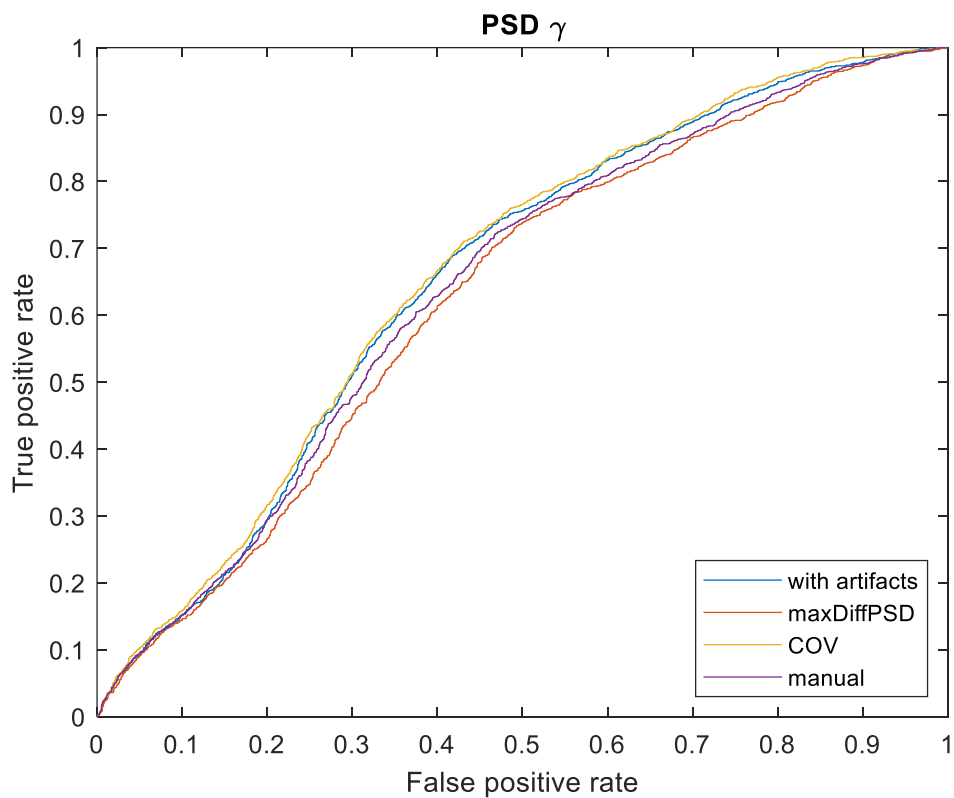
Obrázek 7 ROC pro NRMS



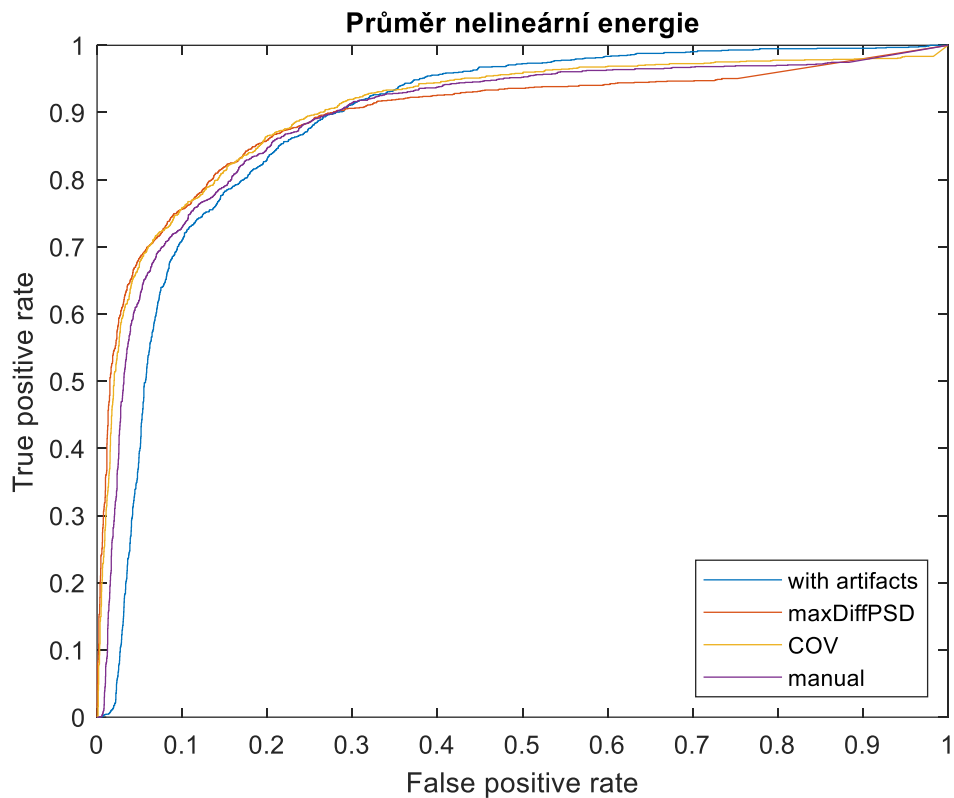
Obrázek 8 ROC pro PSD v pásmu 3-12 Hz



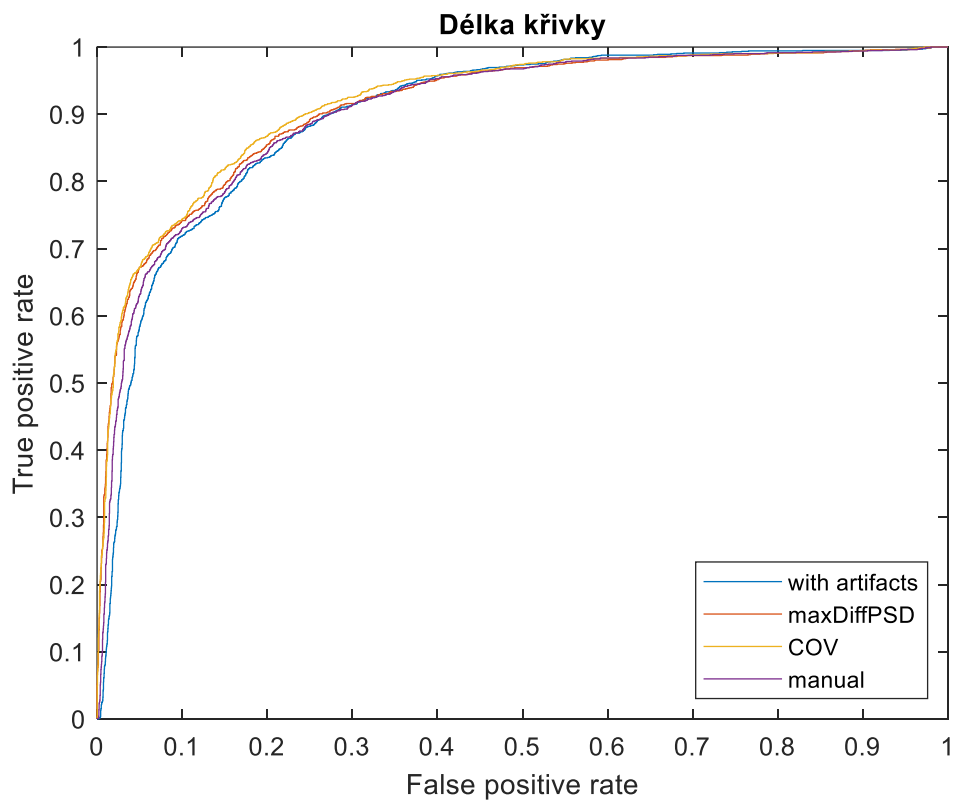
Obrázek 9 ROC pro PSD v pásmu 13-30 Hz



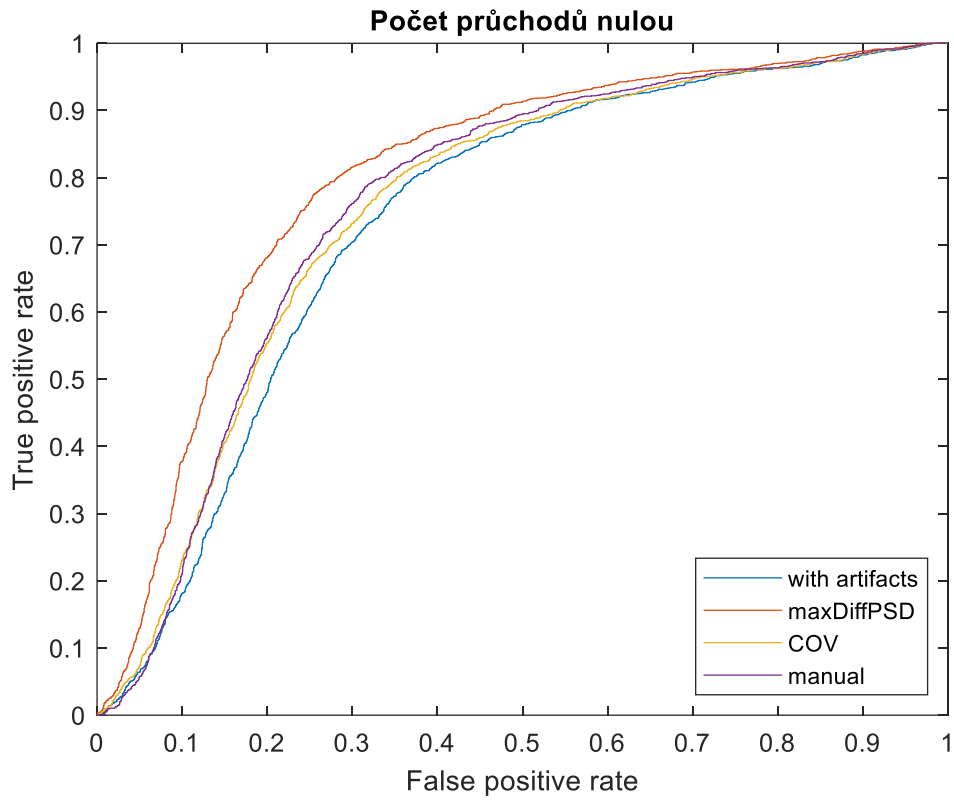
Obrázek 10 ROC pro PSD v pásmu 31-100 Hz



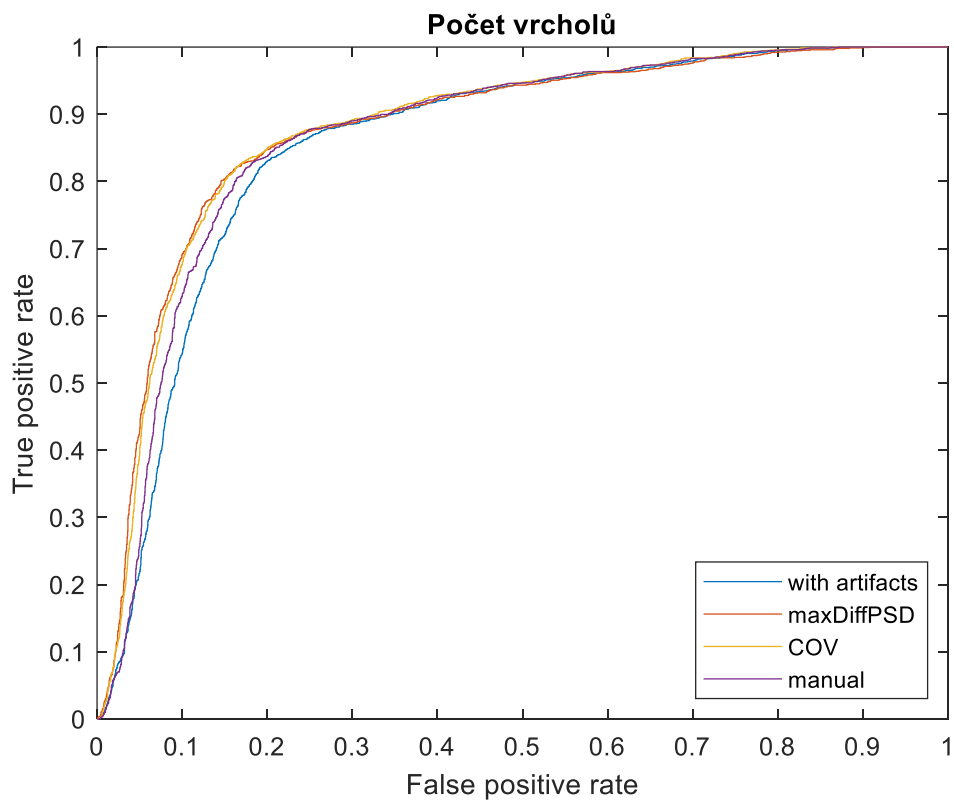
Obrázek 11 ROC pro průměr nelineární energie



Obrázek 12 ROC pro délku křivky



Obrázek 13 ROC pro počet průchodů nulou

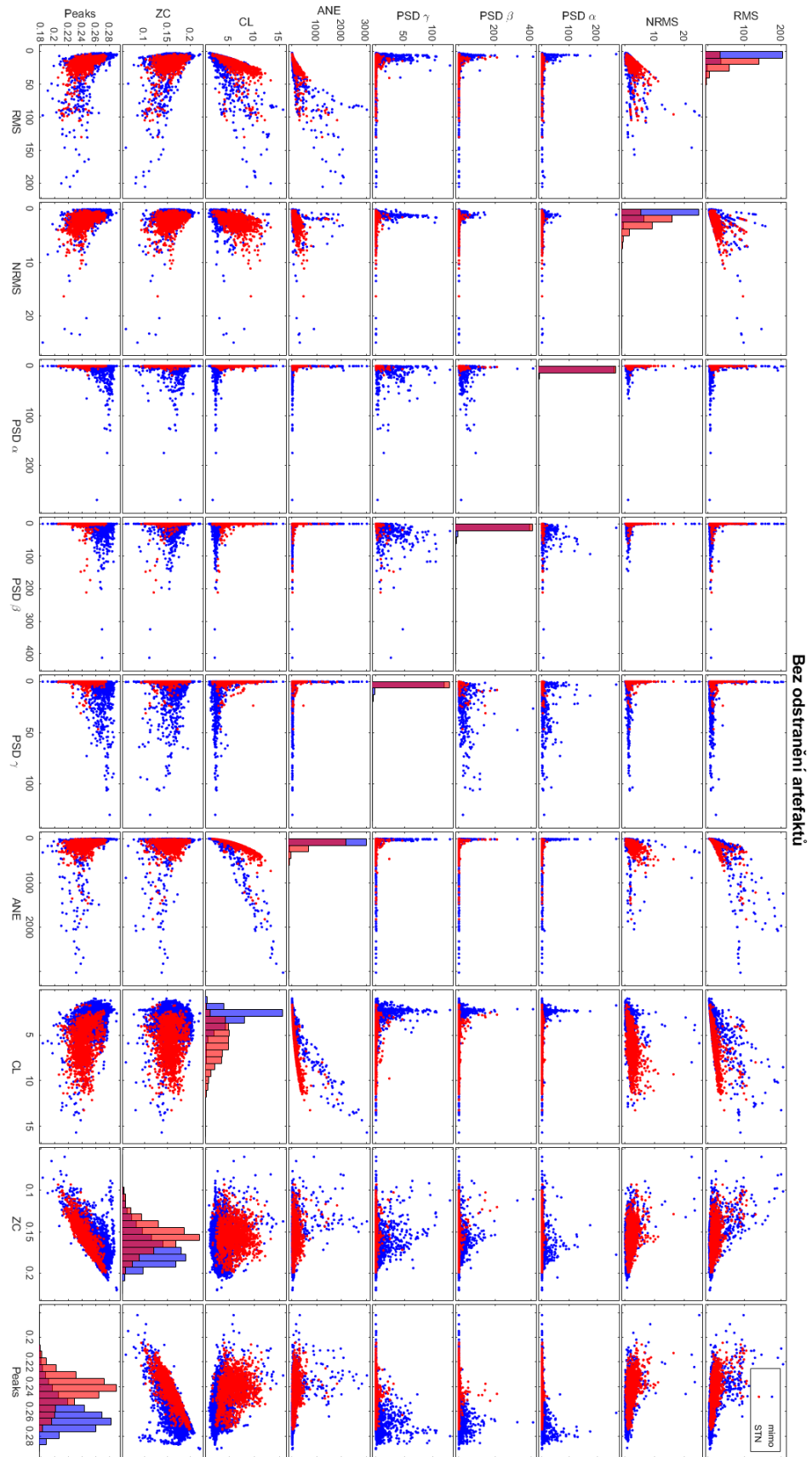


Obrázek 14 ROC pro počet vrcholů

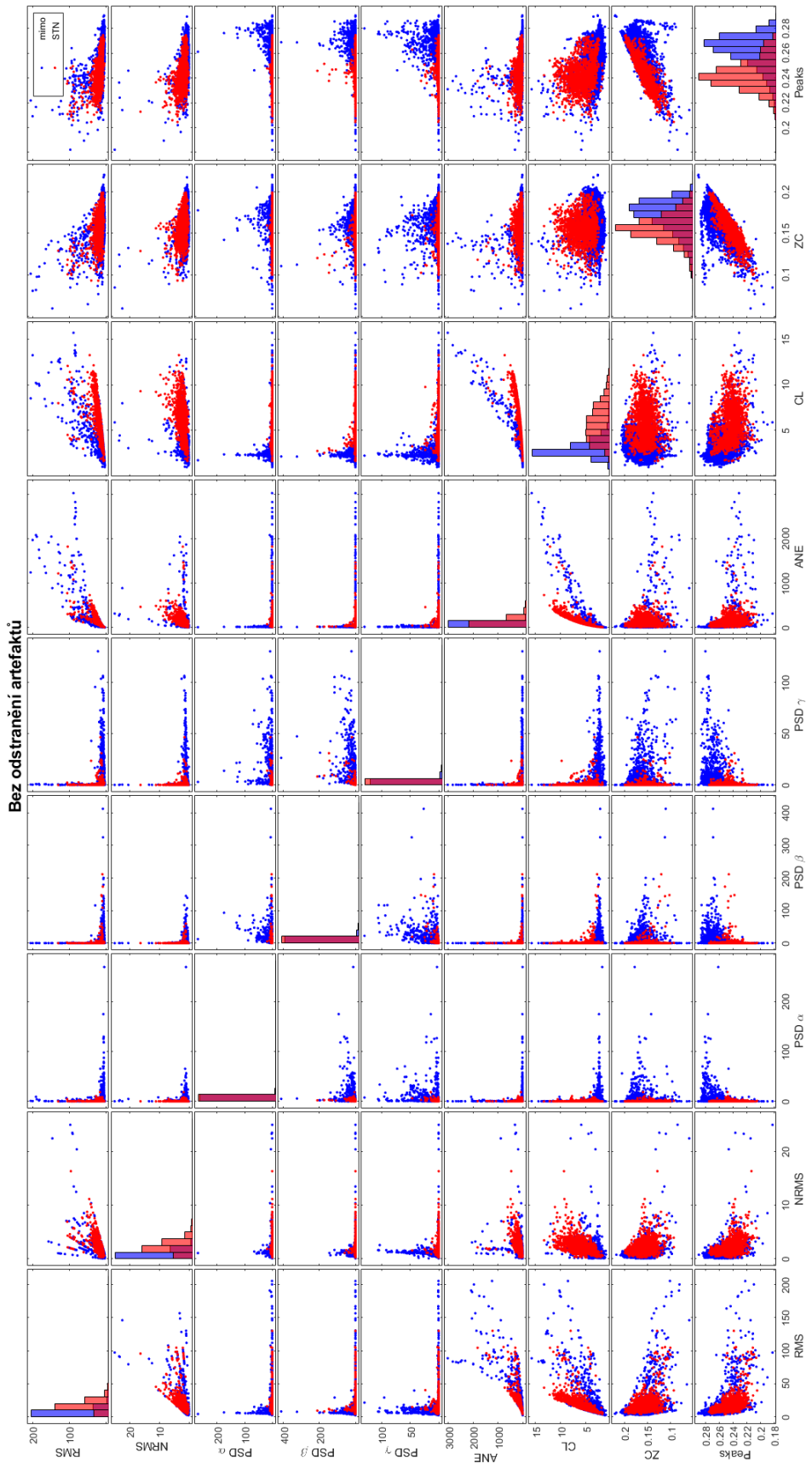
Z ROC křivek a příslušných AUC hodnot uvedených v tabulce 5 je vidět, že odstranění artefaktů má pozitivní vliv na přesnost příznaků. U všech zvolených příznaků prokázaly nejlepší výsledek automatické metody odstranění artefaktů. Mezi samotnými příznaky byla nejúspěšnější normalizovaná energie signálu NRMS, která je v porovnání s ostatními příznaky na výpočet paradoxně nejméně náročná. Pro tu má zároveň odstranění artefaktů – konkrétně automatická autokorelační metoda – největší přínos.

Na následujících dvou obrázcích jsem vyobrazila korelační matice všech zvolených příznaků před odstraněním přítomného šumu a následně po odstranění artefaktů automatickou metodou maxDiffPSD.

4 Experimentální část

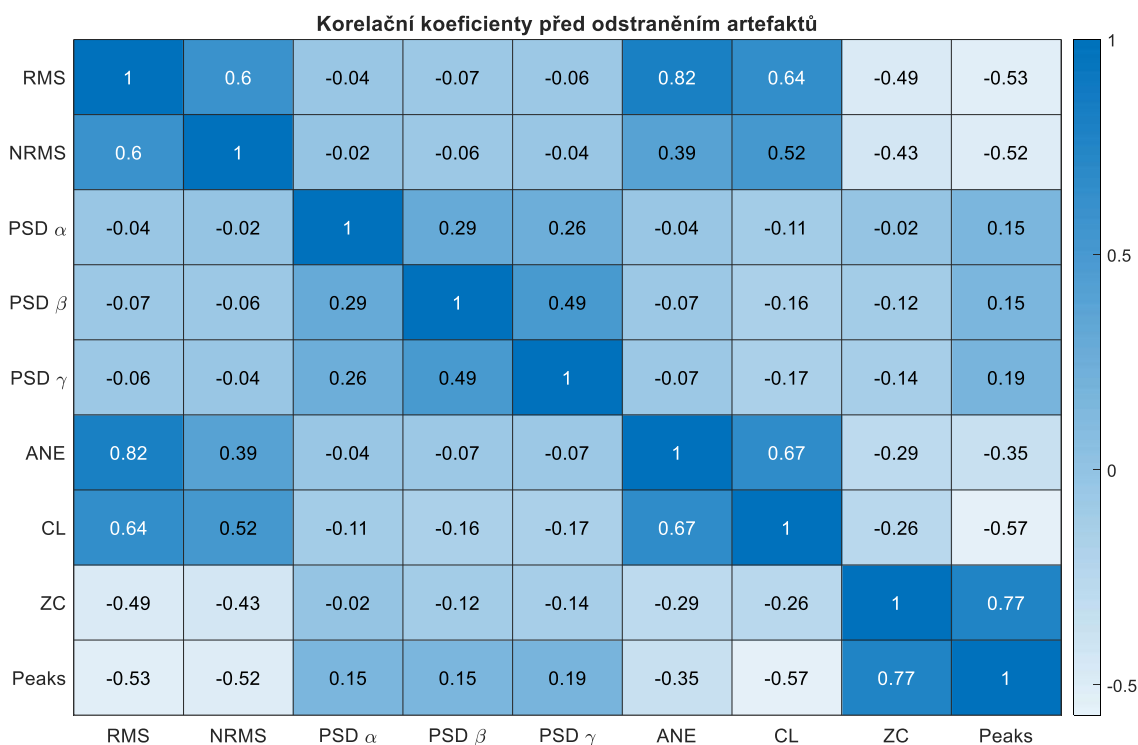


Obrázek 15 Korelační matice všech příznaků bez odstranění artefaktů

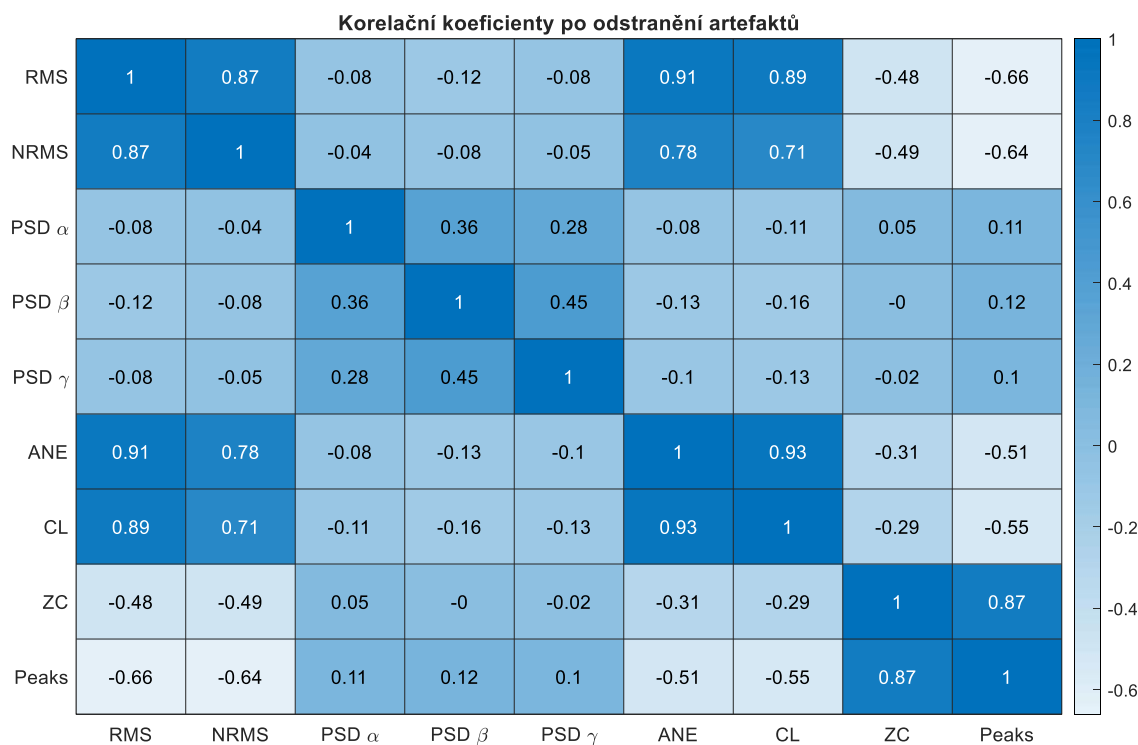


Obrázek 16 Korelační matice všech příznaků po odstranění artefaktů metodou MaxDiffPSD

4 Experimentální část



Tabulka 6 Korelační koeficienty všech příznaků před odstraněním artefaktů



Tabulka 7 Korelační koeficienty všech příznaků po odstranění artefaktů automatickou metodou

MaxDiffPSD

Z korelační matice na obrázku 15 a 16 a příslušných korelačních koeficientů vynesných v tabulkách 6 a 7 je zřejmé, že jednotlivé příznaky jsou ovlivněny artefakty v různých mírách, což snižuje jejich vzájemné korelace. Naopak odstraněním artefaktů dojde ve většině případů ke značnému zvýšení jejich vzájemné korelace a je zřejmé, že některé příznaky měří velmi podobnou vlastnost signálu. Například délka křivky (CL), která je oproti průměru nelineární energie (ANE) nenáročná na výpočet, měří téměř totožnou vlastnost. Zároveň je evidentní, že šum má odlišný vliv na pozicích nacházejících se v STN a mimo STN. Signály mimo STN nemají příliš velkou energii, proto může být velká část energie těchto signálů nesena právě šumem.

4.3 Vyhodnocení klasifikátoru

SVM klasifikátory jsem nejprve pro prvotní představu vyhodnotila na testovací množině pouze zvlášť s jednotlivými příznaky jako jedinými vstupy a výsledné hodnoty jsem porovnála s SVM klasifikátorem s kombinací všech příznaků bez jakéhokoliv vyvážení datasetu nebo selekce příznaků.

<i>Přesnost SVM na testovacích datech</i>										
	<i>vše</i>	<i>RMS</i>	<i>NRMS</i>	<i>PSD α</i>	<i>PSD β</i>	<i>PSD γ</i>	<i>ANE</i>	<i>CL</i>	<i>ZC</i>	<i>PEAKS</i>
<i>s artefakty</i>	0,8248	0,8304	0,8613	0,7520	0,7520	0,7520	0,8312	0,8284	0,7520	0,7520
<i>maxDiffPSD</i>	0,8553	0,8617	0,8830	0,7520	0,7516	0,7520	0,8400	0,8332	0,7520	0,7713
<i>COV</i>	0,8597	0,8645	0,9047	0,7520	0,7508	0,7520	0,8384	0,8328	0,7520	0,7544
<i>manual</i>	0,8461	0,8589	0,8951	0,7520	0,7500	0,7520	0,8396	0,8324	0,7520	0,7536

Tabulka 8 Přesnost SVM klasifikátoru s jednotlivými příznaky na testovacích datech bez vyvážení trénovacího datasetu

Z tabulky 8 je vidět, že NRMS dosahuje nejlepších výsledků přesnosti klasifikace v porovnání s ostatními příznaky. Vytvořila jsem tabulku 9, ve které jsem uvedla kromě již známých přesností i hodnoty senzitivity a specifity.

<i>SVM</i>						
	<i>NRMS</i>			<i>všechny příznaky</i>		
	<i>přesnost</i>	<i>přesnost</i>	<i>přesnost</i>	<i>přesnost</i>	<i>senzitivita</i>	<i>specifita</i>
<i>s artefakty</i>	0,8613	0,8248	0,8248	0,8248	0,6143	0,9428
<i>maxDiffPSD</i>	0,8830	0,8553	0,8553	0,8553	0,6483	0,9604
<i>COV</i>	0,9047	0,8597	0,8597	0,8597	0,7812	0,9455
<i>manual</i>	0,8951	0,8461	0,8461	0,8461	0,7374	0,9471

Tabulka 9 Přesnost, senzitivita a specifita SVM klasifikátoru s NRMS v porovnání s kombinací všech příznaků bez vyvážení trénovacího datasetu a selekce příznaků

Výrazně nízká senzitivita v porovnání se specificitou je způsobena nevyváženým trénovacím datasetem, na kterém se klasifikátor SVM učí.

4.3.1 Vyvážení datasetu

Vzhledem k nevyváženosti tříd v datasetu (viz tabulka 10), kdy podle anotace od neurologa tvoří polohy náležící STN jádru pouze jednu čtvrtinu všech zaznamenaných poloh v datasetu, bylo vhodné nejprve většinová data trénovací skupiny, která se nachází mimo STN, podvzorkovat na polovinu (viz tabulka 11).

	<i>trénovací skupina</i>		<i>testovací skupina</i>	
STN	1578	27 %	617	25 %
mimo STN	4256	73 %	1871	75 %
celkem	5834	100 %	2488	100 %

Tabulka 10 Počet poloh uvnitř a mimo STN

	<i>trénovací skupina</i>			
	<i>před podvzorkováním</i>		<i>po podvzorkování</i>	
STN	1578	27 %	1578	43 %
mimo STN	4256	73 %	2129	57 %
celkem	5834	100 %	3706	100 %

Tabulka 11 Podvzorkování dat většinové třídy

Podvzorkování většinové třídy v trénovací skupině jsem implementovala jako odstranění každého druhého vzorku náležícího mimo STN. Viditelná nevyváženost dat se tak redukovala z původního poměru STN:mimo = 1578:4256 na 1578:2128.

Klasifikátor SVM jsem opět vyhodnotila jako předešlé – pouze s vyváženou trénovací skupinou.

	<i>SVM – všechny příznaky</i>					
	<i>podvzorkování ½</i>			<i>původní</i>		
	<i>STN:mimo = 1578:2128</i>			<i>STN:mimo = 1578:4256</i>		
	<i>přesnost</i>	<i>senzitivita</i>	<i>specificita</i>	<i>přesnost</i>	<i>senzitivita</i>	<i>specificita</i>
s artefakty	0,6781	0,7180	0,6649	0,8248	0,3630	0,9770
maxDiffPSD	0,7954	0,6872	0,8311	0,8553	0,5041	0,9711
COV	0,7476	0,7958	0,7317	0,8597	0,5154	0,9733
manual	0,7416	0,7569	0,7365	0,8461	0,4587	0,9738

Tabulka 12 Vliv podvzorkování většinové třídy na hodnoty přesnosti, senzitivity a specificity SVM klasifikátoru využívajícího kombinace všech příznaků

SVM – NRMS						
	podvzorkování ½			původní		
	<i>STN:mimo = 1578:2128</i>			<i>STN:mimo = 1578:4256</i>		
	<i>přesnost</i>	<i>senzitivita</i>	<i>specifická</i>	<i>přesnost</i>	<i>senzitivita</i>	<i>specifická</i>
<i>s artefakty</i>	0,8517	0,7310	0,8915	0,8613	0,6143	0,9428
<i>maxDiffPSD</i>	0,8770	0,6985	0,9359	0,8830	0,6483	0,9604
<i>COV</i>	0,8947	0,8331	0,9150	0,9047	0,7812	0,9455
<i>manual</i>	0,8846	0,8055	0,9107	0,8951	0,7374	0,9471

Tabulka 13 Vliv podvzorkování většinové třídy na hodnoty přesnosti, senzitivity a specifickosti SVM klasifikátoru využívajícího pouze NRMS

Z tabulky 12 je vidět, že na senzitivitu klasifikátoru s kombinací všech příznaků má podvzorkování trénovací třídy pozitivní vliv. To samé plyne z tabulky 13 pro klasifikátor s pouze jedním příznakem – NRMS, v tomto případě však ne s tak výrazným zlepšením. Naopak specifická, a tedy i přesnost klasifikátoru vlivem podvzorkování třídy mimo STN klesla – to byla však očekávaná daň za podvzorkování.

V případě klasifikátoru SVM s kombinací všech příznaků jsou všechny příznaky brány se stejnou vahou. Za účelem snížení počtu příznaků, početní náročnosti i dosažení lepších výsledků klasifikátoru bylo vhodné implementovat selekci příznaků.

4.3.2 Selekcce příznaků

Před samotnou klasifikací pomocí SVM jsem použila selekci příznaků (feature selection) za účelem redukovat počet příznaků a eliminovat redundantní. Zvolila jsem selekci příznaků dopředným (forward) přístupem a pomocí wrapper metody (specifikováno výše). Jako kriteriální funkci jsem použila chybu SVM klasifikátoru s RBF (radial basis function) kernelem s již podvzorkovanými daty trénovací skupiny a 10násobnou křížovou validací (viz 3.1.4). Výsledek selekce příznaků je vidět v tabulce 14.

	<i>RMS</i>	<i>NRMS</i>	<i>PSD α</i>	<i>PSD β</i>	<i>PSD γ</i>	<i>ANE</i>	<i>CL</i>	<i>ZC</i>	<i>Peaks</i>
<i>s artefakty</i>	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✓	✗
<i>maxDiffPSD</i>	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✓	✗	✗
<i>COV</i>	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✓	✗	✗
<i>manual</i>	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✓	✗	✗

Tabulka 14 Selekcce příznaků

Selekcce příznaků odpovídá očekávání dle vyhodnocení příznaků pomocí AUC hodnot, uvedených v tabulce 5, kde nejlepších výsledků dosáhly příznaky RMS (energie signálu), NRMS (normalizovaná energie signálu) a CL (délka křivky).

4 Experimentální část

V následující tabulce 15 jsem uvedla hodnoty senzitivity, specifity a přesnosti klasifikátoru SVM na testovací množině se všemi použitými metodami předzpracování dat.

SVM – všechny příznaky									
	podvzorkování ½ + selekce příznaků			podvzorkování ½			původní		
	<i>STN:mimo = 1578:2128</i>			<i>STN:mimo = 1578:2128</i>			<i>STN: mimo = 1578:4256</i>		
	<i>přesnost</i>	<i>senzitivita</i>	<i>specifcita</i>	<i>přesnost</i>	<i>senzitivita</i>	<i>specifcita</i>	<i>přesnost</i>	<i>senzitivita</i>	<i>specifcita</i>
s artefakty	0,8931	0,7115	0,9530	0,6781	0,7180	0,6649	0,8248	0,3630	0,9770
maxDiffPSD	0,8859	0,6969	0,9482	0,7954	0,6872	0,8311	0,8553	0,5041	0,9711
COV	0,9120	0,8201	0,9423	0,7476	0,7958	0,7317	0,8597	0,5154	0,9733
manual	0,9104	0,7861	0,9514	0,7416	0,7569	0,7365	0,8461	0,4587	0,9738

Tabulka 15 Vyhodnocení SVM klasifikátoru na testovacích datech po jednotlivých krocích předzpracování

Z tabulky 15 je zřejmé, že podvzorkováním většinové třídy v trénovacím datasetu došlo ke značnému zvýšení senzitivity, naopak specifita a celková přesnost klesla. Pokud jsem použila selekci příznaků po předchozím podvzorkování trénovací skupiny, došlo opět k navýšení specifity a celkové přesnosti, v některých případech i senzitivity.

4.3.3 Porovnání klasifikátorů

Z tabulky 8 vyplývá, že nejlepší příznak použitý samostatně jako vstup do SVM klasifikátoru je NRMS. Příznak NRMS dosahoval nejlepších výsledků už v pouhém vyhodnocení příznaků na trénovací množině pomocí AUC hodnot (viz tabulka 5). Podvzorkování testovací množiny mělo přínosný vliv jak u samostatného příznaku NRMS, tak i v kombinaci všech zvolených příznaků. Selekcí příznaků (viz tabulka 14) jsem dosáhla výrazně lepších výsledků klasifikátoru SVM.

V následující tabulce 16 jsem porovнала SVM klasifikátor s vyváženým datasetem a selekcí příznaků s klasifikátorem implementující pouze NRMS jako jediný příznak.

SVM						
	NRMS			kombinace příznaků		
	podvzorkování ½			podvzorkování ½ + selekce příznaků		
	<i>přesnost</i>	<i>senzitivita</i>	<i>specifcita</i>	<i>přesnost</i>	<i>senzitivita</i>	<i>specifcita</i>
s artefakty	0,8517	0,7310	0,8915	0,8931	0,7115	0,9530
maxDiffPSD	0,8770	0,6985	0,9359	0,8859	0,6969	0,9482
COV	0,8947	0,8331	0,9150	0,9120	0,8201	0,9423
manual	0,8846	0,8055	0,9107	0,9104	0,7861	0,9514

Tabulka 16 Přesnost, senzitivita a specifita SVM klasifikátoru s NRMS v porovnání se selekcí příznaků (v obou případech s vyváženou trénovací množinou)

Pro lepší porovnatelnost jsem následně zafixovala hodnotu specifity pro příznak NRMS podle výsledné specifity klasifikátoru SVM využívající kombinaci selektovaných příznaků (viz poslední sloupec tabulky 16). Ke zvolené hodnotě specifity u NRMS jsem na trénovacích vyvážených datech našla příslušný práh θ , podle kterého jsem provedla klasifikaci na testovacích datech, následujícím způsobem:

$$pozice = \begin{cases} STN; & \text{pokud } NRMS > \theta, \\ mimo; & \text{pokud } NRMS < \theta. \end{cases}$$

Tedy pokud byla NRMS větší než nalezený práh, označila jsem danou pozici jako uvnitř STN, naopak pokud byla energie menší než prahová hodnota, klasifikovala jsem pozici jako mimo STN.

	Práh θ
<i>s artefakty</i>	2,0945
<i>maxDiffPSD</i>	1,8647
<i>COV</i>	1,8138
<i>manual</i>	2,0757

Tabulka 17 Hodnoty nalezených prahů NRMS odpovídajících zafixované specifitě

Hodnoty prahů uvedené v tabulce 17 odpovídají výsledkům normalizace NRMS – kdy se pozice mimo STN pohybují kolem hodnoty 1, zatímco vstup do STN způsobí značný nárůst energie.

Konečné hodnoty této úpravy sloužící k lepší porovnatelnosti výsledků klasifikátorů jsem vynesla do následující tabulky 18.

Klasifikace podle prahu NRMS vs SVM se selekcí příznaků						
	NRMS			kombinace příznaků		
	podvzorkování ½			podvzorkování ½ + selekce příznaků		
	<i>přesnost</i>	<i>senzitivita</i>	<i>specifita</i>	<i>přesnost</i>	<i>senzitivita</i>	<i>specifita</i>
<i>s artefakty</i>	0,8505	0,5235	0,9583	0,8931	0,7115	0,9530
<i>maxDiffPSD</i>	0,8790	0,6256	0,9626	0,8859	0,6969	0,9482
<i>COV</i>	0,9047	0,7715	0,9487	0,9120	0,8201	0,9423
<i>manual</i>	0,8895	0,6661	0,9631	0,9104	0,7861	0,9514

Tabulka 18 Přesnost, senzitivita a specifita klasifikace podle prahové hodnoty NRMS odpovídající zafixované specifitě v porovnání s SVM klasifikátorem se selekcí příznaků (v obou případech s vyváženou trénovací množinou)

Z tabulky 18, ve které jsou vyneseny výsledné hodnoty přesnosti, senzitivity a specifity – s podobně zafixovanou hodnotou pro lepší porovnatelnost, je vidět, že senzitivita klasifikace podle prahové hodnoty NRMS je v porovnání se senzitivitou SVM klasifikátoru se selekcí příznaků menší.

5. Závěr

Hlavními cíli této práce bylo vybrat vhodné příznaky pro klasifikaci subthalamického jádra z mikroelektrodových záznamů během operace hluboké mozkové stimulace u pacientů s Parkinsonovou chorobou po přečtení literatury na toto téma. Tyto příznaky implementovat a evaluovat jejich klasifikační přesnost na zadaném datasetu. Dále zjistit robustnost příznaků vzhledem k přítomnosti artefaktů v mikroelektrodových záznamech za použití jak ruční klasifikace, tak automatických metod klasifikace šumu z datasetu. Na závěr implementovat a evaluovat klasifikátor pro detekci STN jádra v exploračních trajektoriích hluboké mozkové stimulace u pacientů s Parkinsonovou chorobou a vyhodnotit vliv artefaktů na přesnost klasifikace.

Po provedení rešerše existujících přístupů k detekci STN jádra jsem porovnála 9 příznaků pro detekci subthalamického jádra z mikroelektrodových záznamů u pacientů s Parkinsonovou chorobou. Zvolenými příznaky byla energie signálu RMS, normalizovaná energie signálu NRMS, 3 různá frekvenční pásma výkonové spektrální hustoty PSD, průměr nelineární energie, délka křivky, počet průchodů nulou a počet vrcholů. Některé z těchto příznaků vyžadovaly normalizaci. V případě energie signálu NRMS jsem použila normalizaci především pro porovnatelnost dat napříč elektrodami a pacienty, kvůli rozdílným impedancím exploračních elektrod. Původní nenormalizovanou energii signálu RMS jsem použila jako jeden z vybraných příznaků pro zjištění vlivu normalizace na přesnost klasifikace. Příznaky jako délka křivky, počet průchodů nulou a počet vrcholů jsem kvůli rozdílným délkám jednotlivých mikroelektrodových záznamů normalizovala vydělením příslušným počtem vzorků.

Vyhodnocením příznaků na trénovací množině pomocí operačních křivek a příslušných AUC hodnot jsem dospěla k závěru, že nejlepším příznakem je normalizovaná energie signálu NRMS, která dosáhla nejlepších výsledků i na testovací skupině pomocí SVM klasifikátoru s jedním příznakem – tedy pouhým prahováním. Podle ROC křivek a příslušných AUC hodnot mělo nejviditelnější přínos odstranění artefaktů pro energii signálu RMS, pro její normalizovanou variantu NRMS a pro počet průchodů nulou, zejména automatickými metodami. Naopak nejrobustnějšími příznaky vůči artefaktům byly průměr nelineární energie a délka křivky.

Pro implementaci a evaluaci klasifikátoru jsem zvolila klasifikační metodu Support Vector Machine (SVM). Kvůli vysoké hodnotě specifity v porovnání se senzitivitou, kterou způsobovala nevyváženost datasetu, jsem v trénovacích datech podzorkovala většinou třídu (mimo subthalamické jádro). Nad napočítanými příznaky jsem následně provedla selekci příznaků za

účelem snížení celkového počtu příznaků, respektive odstranění redundantních. Pro lepší porovnatelnost hodnot přesnosti, senzitivity a specifity klasifikátoru SVM se selekcí příznaků s klasifikátorem SVM používající NRMS jako jediný příznak jsem pro NRMS zafixovala hodnotu specifity podle výsledné specifity klasifikátoru SVM se selekcí příznaků a k této hodnotě našla odpovídající práh NRMS. Podle tohoto prahu jsem následně provedla klasifikaci na testovacím datasetu.

Evaluací a porovnáním klasifikátorů na základě hodnot přesnosti, senzitivity a specifity na testovací množině obsahující 2488 mikroelektrokových záznamů od 8 pacientů jsem dospěla k závěru, že klasifikace podle zvoleného prahu dosahuje navzdory své jednoduchosti značně dobrých výsledků. Zpřesnění lze docílit použitím klasifikátoru SVM s vyváženým trénovacím datasetem a selekcí příznaků. V konečném důsledku dojde pouze ke zlepšení v rámci pár jednotek procent. Co však má velký vliv na přesnost klasifikace je odstranění artefaktů, a to především automatickou autokorelační metodou, kterou jsem docílila nejlepších výsledků – v případě klasifikace pouhým prahováním NRMS jsem dosáhla 90,47% přesnosti a pomocí SVM klasifikátoru se selekcí příznaků 91,20% přesnosti.

Výsledky ukazují, že je tento problém řešitelný poměrně jednoduchou implementací. To potvrzuje i konkluzi po předešlém prostudování literatury, ze které vyplynulo, že ačkoliv někteří autoři aplikovali složité modely s kombinací mnoha příznaků, nedosáhli nijak znatelně úspěšnější klasifikace. Přesnost klasifikace různých prací pak závisí pravděpodobně do velké míry na čistotě a kvalitě anotací použitého datasetu.

Pro hlubší zpracování tohoto tématu by bylo vhodné získat manuální anotaci mozkových jader pro daný dataset od více neurologů a porovnat je k ověření jejich přesnosti. Dále by bylo příhodné prozkoumat vhodnost SVM modelu pro klasifikaci mikroelektrokových záznamů, respektive jej porovnat s jinými klasifikátory. Z výsledků i dosud publikovaných prací se však zdá, že zvolený klasifikátor příliš velkou roli nehraje.

Literatura

ABHANG, P. A., B. W. GAWALI a S. C. MEHROTRA, 2016. Chapter 2 - Technological Basics of EEG Recording and Operation of Apparatus. In: *Introduction to EEG- and Speech-Based Emotion Recognition* [online]. s. 19–50. ISBN 978-0-12-804490-2. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/C2015-0-01959-1>

ABOY, M. a J. H. FALKENBERG, 2006. An automatic algorithm for stationary segmentation of extracellular microelectrode recordings. *Medical and Biological Engineering and Computing* [online]. **44**(6), 511–515. ISSN 01400118. Dostupné z: [doi:10.1007/s11517-006-0052-2](https://doi.org/10.1007/s11517-006-0052-2)

BAKŠTEIN, E., 2016. *Deep Brain Recordings in Parkinson's Disease : Processing, Analysis and Fusion with Anatomical Models*. B.m. Czech technical univeristy in Prague.

BAKŠTEIN, E., J. SCHNEIDER, T. SIEGER, D. NOVÁK, J. WILD a R. JECH, 2015. Supervised segmentation of microelectrode recording artifacts using power spectral density. *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS* [online]. **2015-Novem**(January), 1524–1527. ISSN 1557170X. Dostupné z: [doi:10.1109/EMBC.2015.7318661](https://doi.org/10.1109/EMBC.2015.7318661)

BAKŠTEIN, E., T. SIEGER, J. WILD, D. NOVÁK, J. SCHNEIDER, P. VOSTATEK, D. URGOŠÍK a R. JECH, 2017. Methods for automatic detection of artifacts in microelectrode recordings. *Journal of Neuroscience Methods* [online]. **290**, 39–51. ISSN 1872678X. Dostupné z: [doi:10.1016/j.jneumeth.2017.07.012](https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2017.07.012)

BENABID, A. L., 2003. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurobiology* [online]. **13**(6), 696–706. ISSN 09594388. Dostupné z: [doi:10.1016/j.conb.2003.11.001](https://doi.org/10.1016/j.conb.2003.11.001)

BISHOP, Ch. M., 2006. *Pattern Recognition and Machine Learning* [online]. B.m.: Springer. ISBN 978-0387-31073-2. Dostupné z: [doi:10.4324/9780203733332](https://doi.org/10.4324/9780203733332)

BRAAK, H. a K. DEL TREDICI, 2008. Invited Article: Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology* [online]. **70**(20), 1916–1925. Dostupné z: [doi:10.1212/01.wnl.0000312279.49272.9f](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000312279.49272.9f)

CAGNAN, H., K. DOLAN, X. HE, M. F. CONTARINO, R. SCHUURMAN, P. VAN DEN MUNCKHOF, W. J. WADMAN, L. BOUR a H. C. F. MARTENS, 2011. Automatic subthalamic nucleus detection from microelectrode recordings based on noise level and neuronal activity. *Journal of Neural Engineering* [online]. **8**(4). ISSN 17412560. Dostupné z: doi:10.1088/1741-2560/8/4/046006

CAO, L., J. LI, Y. ZHOU, Y. LIU, Y. ZHAO a H. LIU, 2019. Online identification of functional regions in DBS based on unsupervised random forest with feature selection. *Journal of Neural Engineering* [online]. **29**(46), 465705. ISSN 21626588. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1088/1741-2552/ab2eb4

CARDONA, V., H. DARIO, J. B. PADILLA, R. ARANGO, H. CARMONA, M. A. ALVAREZ, E. GUIJARRO ESTELLES a A. A. OROZCO, 2012. NEUROZONE: On-line recognition of brain structures in stereotactic surgery - Application to Parkinson's disease. *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS* [online]. 2219–2222. ISSN 1557170X. Dostupné z: doi:10.1109/EMBC.2012.6346403

CARDOSO, S. M., P. I. MOREIRA, P. AGOSTINHO, C. PEREIRA a Catarina R. OLIVEIRA, 2005. Neurodegenerative pathways in Parkinson's disease: Therapeutic strategies. *Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders* [online]. **4**(4), 405–419. ISSN 1568007X. Dostupné z: doi:10.2174/1568007054546072

CARTER, R, 2010. *Lidský mozek*. Praha: Knižní klub. ISBN 978-80-242-2669-9.

CHAOVALITWONGSE, W., Y. JEONG, M. K. JEONG, S. DANISH a S. WONG, 2011. Pattern Recognition Approaches during Deep Brain Subcortical Targets for Identifying Stimulation Surgery.

CIECIERSKI, K., T. MANDAT, R. ROLA a Z. W. RAŚ, 2014. Computer aided subthalamic nucleus (STN) localization during deep brain stimulation (DBS) surgery in Parkinson ' s patients. 275–283.

CORTES, C. a V. VAPNIK, 1995. Support-Vector Networks. *Machine Learning*. **20**, 273–297.

DALLAPIAZZA, R. F., P. DE VLOO, F. ANTON, D. J. LEE, C. HAMANI, R. P. MUNHOZ, M. HODIAIE, A. M. LOZANO, A. FASANO a S. K. KALIA, 2018. Considerations for Patient and Target Selection in Deep Brain Stimulation Surgery for Parkinson's Disease. In: *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects* [online]. s. ix–ix. ISBN 9780994438164. Dostupné z: doi:10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.pr

Literatura

DOUGHERTY, G., 2013. *Pattern Recognition and Classification*. B.m.: Springer. ISBN 978-1-4614-5322-9.

FALKENBERG, J. H., J. MCNAMES, M. ABOY a K. J. BURCHIEL, 2003. Segmentation of Extracellular Microelectrode Recordings with Equal Power. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology - Proceedings* [online]. **3**, 2475–2478. ISSN 05891019. Dostupné z: doi:10.1109/iembs.2003.1280417

FERNÁNDEZ, A., S. GARCÍA, M. GALAR a R. C. PRATI, 2018. *Learning from Imbalanced Data Sets* [online]. B.m.: Springer. ISBN 978-3-319-98073-7. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-319-98074-4

GUILLÉN, P., F. MARTINEZ-DE-PISÓN, R. SÁNCHEZ, M. ARGÁEZ a L. VELÁZQUEZ, 2011. Characterization of subcortical structures during deep brain stimulation utilizing support vector machines. *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS* [online]. (August 2011), 7949–7952. ISSN 1557170X. Dostupné z: doi:10.1109/IEMBS.2011.6091960

HAAS, J., 2012. Neurons uni bi multi pseudouni. <https://www.wikiskripta.eu/w/Neuron> [online] [cit. 2021-04-03]. Dostupné z: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Neurons_uni_bi_multi_pseudouni.svg

HERCULANO-HOUZEL, S., 2009. The human brain in numbers: A linearly scaled-up primate brain. *Frontiers in Human Neuroscience* [online]. **3**(31). Dostupné z: doi:10.3389/neuro.09.031.2009

KHOSRAVI, M., S. F. ATASHZAR, G. GILMORE, M. S. JOG a R. V. PATEL, 2020. Intraoperative Localization of STN during DBS Surgery Using a Data-Driven Model. *IEEE Journal of Translational Engineering in Health and Medicine* [online]. **8**(October 2019), 1–9. ISSN 21682372. Dostupné z: doi:10.1109/JTEHM.2020.2969152

MATLAB, 2019. Sequential feature selection. *MathWorks* [online] [cit. 2021-05-10]. Dostupné z: <https://www.mathworks.com/help/stats/sequentialfs.html>

MHYRE, T. R., J. T. BOYD, R. W. HAMILL a K. A. MAGUIRE-ZEISS, 2012. *Protein Aggregation and Fibrillogenesis in Cerebral and Systemic Amyloid Disease* [online]. ISBN 978-94-007-5415-7. Dostupné z: doi:10.1007/978-94-007-5416-4

MORAN, A., I. BAR-GAD, H. BERGMAN a Z. ISRAEL, 2006. Real-time refinement of subthalamic nucleus targeting using Bayesian decision-making on the root mean square measure. *Movement Disorders* [online]. **21**(9), 1425–1431. ISSN 08853185. Dostupné z: doi:10.1002/mds.20995

NOVAK, P., S. DANILUK, S. A. ELLIAS a J. M. NAZZARO, 2007. Detection of the subthalamic nucleus in microelectrographic recordings in Parkinson disease using the high-frequency (> 500 Hz) neuronal background: Technical note. *Journal of Neurosurgery* [online]. **106**(1), 175–179. ISSN 00223085. Dostupné z: doi:10.3171/jns.2007.106.1.175

NOVAK, P., A. W. PRZYBYSZEWSKI, A. BARBORICA, P. RAVIN, L. MARGOLIN a J. G. PILITSIS, 2011. Localization of the subthalamic nucleus in Parkinson disease using multiunit activity. *Journal of the Neurological Sciences* [online]. **310**(1–2), 44–49. ISSN 0022510X. Dostupné z: doi:10.1016/j.jns.2011.07.027

POEWE, W., 2008. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*. **15**(1), 14–20.

RAJPUROHIT, V., S. F. DANISH, E. L. HARGREAVES a S. WONG, 2015. Optimizing computational feature sets for subthalamic nucleus localization in DBS surgery with feature selection. *Clinical Neurophysiology* [online]. **126**(5), 975–982. ISSN 18728952. Dostupné z: doi:10.1016/j.clinph.2014.05.039

SANEI, S. a J. A. CHAMBERS, 2007. *EEG Signal Processing*. B.m.: Wiley-Interscience. ISBN 978-0-470-02581-9.

SCHIAFFINO, L., A. ROSADO MUNOZ, J. GUERRERO MARTINEZ, J. FRANCÉS VILLORA, A. GUTIÉRREZ, I. MARTINEZ TORRES a Y. D. R. KOHAN, 2016. STN area detection using K-NN classifiers for MER recordings in Parkinson patients during neurostimulator implant surgery. *Journal of Physics: Conference Series* [online]. **705**(1). ISSN 17426596. Dostupné z: doi:10.1088/1742-6596/705/1/012050

SHAMIR, R. R., A. ZAIDEL, L. JOSKOWICZ, H. BERGMAN a Z. ISRAEL, 2012. Microelectrode recording duration and spatial density constraints for automatic targeting of the subthalamic nucleus. *Stereotactic and Functional Neurosurgery* [online]. **90**(5), 325–334. ISSN 10116125. Dostupné z: doi:10.1159/000338252

Literatura

SLAVIN, K. V. a J. HOLSAPPLE, 2004. Microelectrode Techniques: Equipment, Components, and Systems. In: *Israel Z, Burchiel K, eds. Microelectrode Recording in Movement Disorder Surgery*. s. 14–22. ISBN 9781588901743.

STACEY, W. C., S. KELLIS, B. GREGER, Ch. R. BUTSON, P. R. PATEL, T. ASSAF, T. MIHAYLOVA a S. GLYNN, 2013. Potential for unreliable interpretation of EEG recorded with microelectrodes. *Epilepsia* [online]. **54**(8), 1391–1401. ISSN 00139580. Dostupné z: doi:10.1111/epi.12202

TAGHVA, A., 2011. Hidden semi-Markov models in the computerized decoding of microelectrode recording data for deep brain stimulator placement. *World Neurosurgery* [online]. **75**(5–6), 758–763.e4. ISSN 18788769. Dostupné z: doi:10.1016/j.wneu.2010.11.008

THEODORIDIS, S. a K. KOUTROUMBAS, 2009. *Pattern Recognition*. 4th vyd. B.m.: Elsevier. ISBN 978-1-59749-272-0.

VALSKY, D., O. MARMOR-LEVIN, M. DEFFAINS, R. EITAN, K. T. BLACKWELL, H. BERGMAN a Z. ISRAEL, 2016. Stop! border ahead: Automatic detection of subthalamic exit during deep brain stimulation surgery. *Movement Disorders* [online]. **32**(1), 70–79. ISSN 08853185. Dostupné z: doi:10.1002/mds.26806

WONG, S., G. H. BALTUCH, J. L. JAGGI a S. F. DANISH, 2009. Functional localization and visualization of the subthalamic nucleus from microelectrode recordings acquired during DBS surgery with unsupervised machine learning. *Journal of neural engineering* [online]. **6**(2), 026006. ISSN 17412552. Dostupné z: doi:10.1088/1741-2560/6/2/026006

ZAIDEL, A., A. SPIVAK, L. SHPIGELMAN, H. BERGMAN a Z. ISRAEL, 2009. Delimiting subterritories of the human subthalamic nucleus by means of microelectrode recordings and a hidden Markov model. *Movement Disorders* [online]. **24**(12), 1785–1793. ISSN 08853185. Dostupné z: doi:10.1002/mds.22674

A. Příloha

Tato příloha obsahuje stručný popis jednotlivých skriptů, které byly vytvořeny při vypracovávání experimentální části této bakalářské práce v prostředí MATLAB R2019b.

features_ROC.m (viz 4.2)

- Načtení MER záznamů – možnost libovolného rozdělení na trénovací/testovací skupinu
 - samotný výpočet pouze na zvolené trénovací/testovací skupině
- Výpočet příznaků (RMS, NRMS, PSD, průměr nelineární energie, délka křivky, počet průchodů nulou, počet vrcholů)
- Vykreslení ROC křivek pro všechny napočítané příznaky (viz obrázky 6-14) + AUC hodnoty (viz tabulka 5)
- Automatické/manuální odstranění artefaktů
 - A = bez odstranění artefaktů
 - P = automatická metoda maxDiffPSD (Bakštein et al. 2015; 2017)
 - C = automatická metoda COV (Bakštein et al. 2015; 2017)
 - M = manuální metoda
- Zadání vstupních parametrů
 - pro možnost výpočtu a následné uložení všech příznaků se všemi možnostmi odstranění artefaktů automatickými metodami (COV, MaxDiffPSD) i manuální metodou
 - načtení již napočítaných a uložených příznaků (pouze vykreslení ROC křivek bez samotného výpočtu)

traject_RMS_NRMS.m (viz 4.1, obrázky 2 a 3)

- Vykreslení MER záznamů v jednotlivých hloubkách ze zvolené trajektorie a elektrody
 - Označení artefaktů automatickými metodami (COV, MaxDiffPSD) (Bakštein et al. 2015; 2017) + pomocí manuální anotace v datasetu
- Vykreslení RMS a NRMS pro dané hloubky trajektorie
 - označení poloh nacházejících se v STN (podle manuální anotace v datasetu)
- Načtení signálů pro jednu elektrodu z jedné trajektorie pomocí vstupních parametrů z datasetu:
 - patient_ID = zvolené pacientovo ID
 - trajectory = zvolené ID trajektorie
 - position = zvolená pozice

A Příloha

- electrode = zvolená elektroda
- příklad: 1t239p12c
 - 1 – ID pacienta
 - t239 – ID trajektorie (pětice elektrod)
 - p12 – pozice č. 12 (1-40)
 - c – centrální elektroda (central, posterior, anterior, lateral, medial)

PSD.m (viz 4.1, obrázek 5)

- Ukázka vizualizace MER signálu a jeho odhadu výkonové spektrální hustoty pomocí Welchovy metody

corr_matrix.m (viz 4.2)

- heatmap korelačních koeficientů před a po odstranění artefaktů automatickou metodou maxDiffPSD (viz tabulky 6 a 7)
- korelační matice pro všechny příznaky se všemi metodami odstranění artefaktů (viz obrázky 15 a 16)
 - A = bez odstranění artefaktů
 - P = automatická metoda maxDiffPSD (Bakštein et al. 2015; 2017)
 - C = automatická metoda COV (Bakštein et al. 2015; 2017)
 - M = manuální metoda

SVM_all_features.m (viz 4.3)

- SVM klasifikátor se selekcí příznaků
 - Vyvážení datasetu – random undersampling (třídy mimo STN) (viz 4.3.1)
 - Selekcce příznaků pomocí funkce sequentialfs (viz tabulka 14) (viz 4.3.2)
 - Vyhodnocení pomocí přesnosti, senzitivity a specificity (viz tabulky 9, 12, 15 16, 18)
 - Automatické/manuální odstranění artefaktů
 - A = bez odstranění artefaktů
 - P = automatická metoda maxDiffPSD (Bakštein et al. 2015; 2017)
 - C = automatická metoda COV (Bakštein et al. 2015; 2017)
 - M = manuální metoda

SVM_NRMS.m (viz 4.3)

- SVM klasifikátor s NRMS
 - Vyvážení datasetu – random undersampling (třídy mimo STN)
 - Vyhodnocení pomocí přesnosti, senzitivity a specifity (viz tabulky 9, 13, 16)
 - Automatické/manuální odstranění artefaktů
 - A = bez odstranění artefaktů
 - P = automatická metoda maxDiffPSD (Bakštein et al. 2015; 2017)
 - C = automatická metoda COV (Bakštein et al. 2015; 2017)
 - M = manuální metoda

NRMS_fixed_specif.m (viz 4.3)

- Prahování NRMS podle prahu příslušícího zafixované specifitě
 - Vyhodnocení pomocí přesnosti, senzitivity a specifity (viz tabulka 18)
 - Zafixování hodnoty specifity na stejnou hodnotu jako u výsledků SVM klasifikátoru se selekcí příznaků (viz tabulka 17)
 - specif_A = 0.9530;
 - specif_P = 0.9482;
 - specif_C = 0.9423;
 - specif_M = 0.9514;
 - Automatické/manuální odstranění artefaktů
 - A = bez odstranění artefaktů
 - P = automatická metoda maxDiffPSD (Bakštein et al. 2015; 2017)
 - C = automatická metoda COV (Bakštein et al. 2015; 2017)
 - M = manuální metoda