



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ
Katedra přírodovědných oborů

**Analýza využití spektroskopie v blízké
infračervené oblasti pro hodnocení tíže
Parkinsonovy nemoci**

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Studijní obor: Přístroje a metody pro biomedicínu

Autor diplomové práce: Ondřej Klempíř

Vedoucí diplomové práce: Mgr. Radim Krupička, Ph.D.

Konzultant: Prof. MUDr. Robert Jech, Ph.D.

Kladno, květen 2016

Katedra přírodovědných oborů

Akademický rok: 2015/2016

Z a d á n í d i p l o m o v é p r á c e

Student: **Bc. Ondřej Klempíř**
Studijní obor: Přístroje a metody pro biomedicínu
Téma: **Analýza využití spektroskopie v blízké infračervené oblasti pro hodnocení tíže Parkinsonovy nemoci**
Téma anglicky: Analysis of using Near-infrared spectroscopy for evaluation of Parkinson disease

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

Cílem práce je analýza využití Near Infrared Spectroscopy (NIRS) pro hodnocení tíže Parkinsonovy nemoci (PN). Pro měření aktivity mozku se bude využívat zařízení NIRSport od firmy NIRX. Sledovanou skupinou budou pacienti s PN s hlubokou mozkovou stimulací (DBS) plnící pohybové úlohy. Měření pohybů pacientů bude probíhat při různých úrovních DBS. V práci definujte a implementujte metodiku zpracování NIRS signálu a potvrďte, či zamítněte souvislost mezi mírou (lokalitou) aktivity mozku a úrovní jeho hloubkové stimulace.

Seznam odborné literatury:

- [1] Radim Krupička, Disertační práce: Měření a analýza pohybu ruky u parkinsoniků , 2013
- [2] NIRX, Dokumentace k zařízení NIRSport, 30.9.2014, <http://www.nirx.net/imagers/nirsport>
- [3] Jan Roth and Marcela Sekyrová and Evžen Růžička, Parkinsonova nemoc, ed. 4, Maxdorf, 2009, ISBN 978-80-7345-178-3

Vedoucí: Mgr. Radim Krupička, Ph.D.
Konzultant: Prof. Robert Jech M.D., PhD.

Zadání platné do: 20.08.2017


.....
vedoucí katedry / pracoviště


.....
děkan

V Kladně dne 19.02.2016

ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE
FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ



Analýza využití spektroskopie v blízké infračervené oblasti pro hodnocení tíže Parkinsonovy nemoci

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Vedoucí práce:
Mgr. Radim Krupička, Ph.D.

Autor:
Ondřej Klempíř

Obor:
Přístroje a metody pro biomedicínu

Kladno, květen 2016

Abstrakt

Počet lidí trpících Parkinsonovou nemocí celosvětově roste, přičemž její léčba je jednou z nejnadějnějších oblastí soudobé neurologie. Diplomová práce se zaměřuje na otestování vlivu účinku hloubkové mozkové stimulace subthalamického jádra (DBS STN) na míru aktivity mozku, během vykonávané motorické úlohy u pacientů s Parkinsonovou chorobou. Jednotlivá měření klepání prsty a chůze byla nasnímána technologií NIRS na Neurologické klinice 1. LF a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, a to za podmínky zapnuté STN DBS při stimulaci 130 Hz (skupina ON) a vypnuté STN DBS (OFF skupina). Klinický soubor obsahuje 23 unikátních pacientů. Metoda NIRS (blízká infračervená spektroskopie) je založena na měření extinkce hemoglobinu pro dvě vlnové délky, oxyHb a deoxyHb pomocí optoelektrod, které jsou umístěny do rastru jako EEG elektrody (7 zdrojů a 8 detektorů). Podstata a hemodynamický průběh je podobný fMRI. Na základě surových dat byly podle Lambert-Beerovy rovnice vypočteny časové řady koncentrací pro oxyHb a deoxyHb. Tato data jsou dále filtrována horní a dolní propustí pro eliminaci rušení dýcháním a srdeční činností, dále byl také odstraněn pomalý shift. Pro odhady změny koncentrace v NIRS signálu byl použit obecný lineární model (GLM). Vypočtené koncentrace pro skupiny ON i OFF jsou vstupem pro statistiku druhé úrovně. Byly definovány hypotézy o existenci rozdílů aktivity mozku při různých úrovních stimulace (v oblastech SMA, PM a SM1), existenci poklesu amplitudy koncentrace oxyhemoglobinu při klepání prsty, a o efektu poklesu aktivity při chůzovém freezingu. Byl nalezen signifikantní rozdíl mezi subjekty ON vs. OFF v příslušných oblastech mozku (SMA, PM, SM1; $p < 0,05$). Existence postupného poklesu aktivity při klepání prsty a poklesu při freezingu nebyla prokázána. Největší rozdíl mezi stimulovanými a nestimulovanými pacienty DBS STN při finger tappingu je v oblasti SMA a PM. Z rešerše experimentálních metod a výsledků vyplývá, že NIRS je pro měření pacientů s PN vhodná.

Abstract

The number of people suffering from Parkinson's disease is growing worldwide and its treatment is one of the most promising areas of contemporary neurology. The thesis focuses on testing the impact of the effect of deep brain stimulation in subthalamic nucleus (DBS STN) to measure brain activity during motor tasks performed in patients with Parkinson's disease. Individual measurements of finger tapping and gait were performed by NIRS technology at the Neurology Clinic of the First Medical Faculty and General University Hospital in Prague when turned STN DBS, the stimulation of 130 Hz (group ON) and STN DBS turned off (OFF group). Clinical set contains 23 unique patients. Method NIRS (near infrared spectroscopy) is based on measuring the extinction of hemoglobin for two wavelengths - oxyHb and deoxyHb using optodes, which are placed into the grid as EEG electrodes (7 sources and 8 detectors). Their natures and haemodynamic waveform are close to fMRI. Based on the raw data, concentration courses for OxyHb and deoxyHb were determined by the Lambert-Beer equation. These data are further filtered by the high and low pass filters for filtering interference breathing and cardiac activity, slow shift is removed too. General linear model (GLM) was used for estimation of concentration changes in NIRS signal. Changes in concentrations for different groups ON and OFF calculated by GLM are input for second level statistics. Hypotheses about existence of differences in brain activity at different levels of stimulation (SMA, PM and SM1), the existence of the amplitude concentrations of oxyhemoglobin decrease during finger tapping and the effect of the decrease in activity during gait freezing, were defined. There was a significant difference between the ON vs. OFF subject groups in relevant areas of the brain (SMA, PM, SM1; $p < 0,05$). The existence of a decreasing activity within finger tapping and gait freezing decrease has not been proven. The biggest difference between stimulated and unstimulated patients during finger tapping is in SMA and PM. A review of the experimental methods and results suggest that NIRS measurements is appropriate for patients with PN.

Klíčová slova

neurozobrazování, neuroinformatika, NIRS, Parkinsonova choroba, BOLD, neurofotofotika, GLM, ...

Keywords

neuroimaging, neuroinformatics, NIRS, Parkinson's disease, BOLD, neurophotonics, GLM, ...

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci na téma „Analýza využití spektroskopie v blízké infračervené oblasti pro hodnocení tíže Parkinsonovy nemoci“ vypracoval samostatně. Veškerou použitou literaturu a podkladové materiály uvádím v příloženém seznamu literatury. Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu §60 Zákona č.121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon).

Ondřej Klempíř

Poděkování

Děkuji Vám, rodino a přátelé, za darovaný prostor pro studium, za morální a materiální podporu, podnětné diskuze a perfektně strávený čas studentského života. Poděkování za vedení, cenné rady a připomínky patří mým školitelům, dr. Radimu Krupičkovi a prof. Robertu Jechovi. Jsem velice rád, že jsem v rámci studia poznal právě takové odborníky jako je prof. Jech a můj tutor dr. Krupička. Za ochotný přístup při konzultacích děkuji také dr. Janu Mehnertovi z Institutu pro studium kognice a neurověd v Lipsku.

Obsah

1	Úvod	1
2	Teoretické základy řešené problematiky	3
2.1	<i>Parkinsonova nemoc, patofyziologie a léčba</i>	3
2.2	<i>Neurozobrazovací metody</i>	6
2.2.1	Anatomické techniky	6
2.2.2	Funkční techniky	8
2.2.3	Standardy v neurozobrazování - fMRI	8
2.3	<i>Oblasti mozku spojené se specifickou motorickou úlohou</i>	9
2.4	<i>Zobrazovací metoda NIRS</i>	11
2.4.1	Přehled současného stavu NIRS	11
2.4.2	Výhody a nevýhody NIRS	14
2.4.3	Biofotonika NIRS	15
3	Měření a design experimentu	18
3.1	<i>Zařízení NIRSport a struktura dat</i>	18
3.2	<i>Design studie měření pacientů</i>	20
3.3	<i>Rozložení NIRS kanálů</i>	22
4	Metody zpracování signálů NIRS	26
4.1	<i>Předzpracování NIRS signálů</i>	26
4.1.1	Odvození rovnic pro stanovení změn koncentrací	26
4.1.2	Časově-frekvenční charakteristika NIRS a filtrace	28
4.2	<i>Metody analýzy mozkové aktivity</i>	29
4.2.1	Obecné lineární modely v neurovědách	29
5	Implementace metod zpracování signálů NIRS	33
5.1	<i>Předzpracování signálů</i>	33
5.2	<i>Extrakce parametru aktivity $w\beta$</i>	35
5.3	<i>Benchmarking metody odhadu aktivity $m\beta$</i>	36
6	Testování klinických hypotéz, výsledky	40
6.1	<i>Klinické hypotézy a analýza dat</i>	40
6.2	<i>Analýza dat finger tappingu</i>	41
6.3	<i>Analýza dat chůze</i>	48
6.4	<i>Shrnutí výsledků</i>	52
7	Diskuze	54
8	Závěr	55

Seznam zkratek a symbolů

fMRI	funkční magnetická rezonance
ROI	oblast zájmu (region of interest)
DPF	differential pathlength factor
SMA	somatomotorická oblast
M1	primární motorická oblast
S1	primární somatosensorická oblast
PM	premotorická oblast
DLPFC	dorsolaterální prefontální cortex
GLM	obecný lineární model
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent
deoxyHb (HbR)	deoxyhemoglobin
oxyHb (HbO, HbO2)	oxyhemoglobin
KBI	katedra biomedicínské informatiky
DBS	deep brain stimulation
NIRS	near infrared spectroscopy
Δc	změna koncentrace [mmol/l]
$w\beta$	odhad parametru β pro celý signál
$m\beta$	odhad parametru β vzniklý mediánem z více modelů

1 Úvod

Motivace

Život je fascinující. Obsahuje obrovské množství složitých věcí, vztahů a pojmů. Avšak při otázce, co je na světě a ve vesmíru věcí nejsložitější, skoro každý správně zodpoví, že nejsložitější věc ve vesmíru je lidský mozek. Skládá se z 10^{10} neuronů, které jsou propojeny 10^{14} synapsí. O všech lidských vědách platí, že jsou jen lidským pokusem o jistou úroveň popisu z celku komplexní reality. Poznat lidský mozek však stojí na úsvitu každého vědeckého poznání.

Jedním z přístupů, jak pochody a děje v mozku při fyziologických i patofyziologických stavech můžeme sledovat, jsou neurozobrazovací metody. Ty zahrnují neinvazivní metody pro zobrazování centrálního nervového systému, obzvláště mozku, různými zobrazovacími postupy, založenými na různých fyzikálních principech. Metody mohou poskytovat dvou rozměrové i tří rozměrové zobrazení. Vynález funkční magnetické rezonance v 1990 vedl k náhlému vzestupu rozvoje neinvazivních neurozobrazovacích technik [1]. Mezi historicky i aktuálně nejčteněji zastoupené metody v rámci neurověd, kognitivní vědy a psychologie patří CT (počítačová tomografie), fMRI (funkční magnetická rezonance) a PET (pozitronová emisní tomografie). V posledních letech se pro ještě významnější zisk informací a znalostí o struktuře a funkci mozku tyto modalitativní způsoby kombinují, konkrétně například technika PET/CT [2]. Přes obrovské zobrazovací kapacity těchto technik, není z důvodu nemobility, v zásadě možné měřit rozsáhleji pohybující se subjekty a složitější motorické úkony (např. chůzi). Pro tyto účely je vhodné použít optickou metodu NIRS (Near Infrared Spectroscopy; blízká infračervená spektroskopie), která je založena na detekci kolísání poměru oxyhemoglobinu (oxyHb, HbO) a deoxyhemoglobinu (deoxyHb, HbR) v závislosti na neuronální aktivitě BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent), a je využitelná jako zcela mobilní [3]. Pokud by se prokázalo, má NIRS porovnatelnou zobrazovací hodnotu jako další v klinické praxi používané techniky, mohlo by jeho využití vést k rozšíření studia mozku a detekci poruch na větším množství pracovišť, právě díky jeho přenositelnosti a nižším nákladům na pořízení, i samotné vyšetření, např. oproti fMRI [4].

Cíle práce a testované hypotézy

Tato práce se zaměřuje na využití a možnosti měření mozkové aktivity relativně novou zobrazovací spektroskopickou technikou NIRS, navržením a optimalizací metodiky pro

hodnocení úrovně aktivity a následným zpracováním dat včetně ověření klinických hypotéz v rámci motorických úloh subjektů s Parkinsonovou nemocí.

Individuální měření proběhla na Neurologické klinice 1. LF UK a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze v rámci studie hodnocení tíže pacientů s Parkinsonovou nemocí (PN). PN se zde stala jednou z hlavních oblastí výzkumu a tato diplomová práce je součástí jedné současně řešené studie. V současné době se pro hodnocení tíže u PN používá stupnice UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), což je postaveno na škálovém bodovém ohodnocení. A dále objektivní metodika pro objektivizaci bradykineze na úloze klepání prstů, snímána na kamerovém systému, jménem BradykAn [5]. Naměřeni pacienti s PN byli současně stimulováni různými úrovněmi hloubkové mozkové stimulace (DBS STN). Práce ukazuje, zda má stimulace DBS STN u PN vliv na aktivitu relevantních oblastí mozku při motorické úloze v případě oblastí hypotéz:

1. Hodnoty aktivity se v oblastech mozku SMA, SM1 a PM liší v závislosti na různých úrovních stimulace.
2. V průběhu úlohy "klepání prsty" dochází k poklesu amplitudy koncentrace oxyhemoglobinu.
3. Freezing při chůzi způsobuje významný pokles amplitudy koncentrace oxyhemoglobinu.

Struktura práce

Práce je rozčleněna do osmi kapitol. První kapitolou je úvodní část. Na úvodní část navazuje kapitola 2, seznamující čtenáře se základními pojmy týkající se problematiky tématu řešené práce, přehledu současného stavu problematiky ve světě a vysvětlení základů fyzikálních principů zařízení pracujících v blízké infračervené oblasti. V kapitole 3 se čtenář dozví o technických parametrech zařízení použitého pro měření pacientů s PN. Dále o designech experimentů, navržených na neurologické klinice, za účelem hodnocení tíže PN, a o definici relevantních kanálů. Kapitola 4 se zabývá metodami zpracování signálu NIRS, tzn. analýzy mozkové aktivity, což je způsob jak lze ze zaznamenaných signálů odhadnout parametry aktivity. Na základě kterých mohou být testovány klinické hypotézy. A dále vhodnými metodami předzpracování. Navazující kapitola 5 popisuje mnou naimplementované metody zpracování NIRS signálů. Kapitola č. 6 poté prezentuje výsledky testování klinických hypotéz definovaných expertem, se zaměřením na finger tapping a chůzová data. Shrnutí všech výsledků a diskuze je předmětem závěrečných kapitol Diskuze (kapitola 7) a Závěr (kapitola 8).

2 Teoretické základy řešení problematiky

Následující kapitola se zaměřuje na úvod do problematiky diplomové práce a definování základní terminologie a používaných pojmů. Kapitola 2.1 obsahuje přehled o patofyziologii, příznacích a terapii Parkinsonovy nemoci (PN), přičemž pro zmírnění příznaků pacientů s PN se využívá různých přístupů hloubkové mozkové stimulace (Kapitola 2.2). Kapitola 2.3 přináší resumé dostupných možností neurozobrazování. Dále jsou stručně popsány a schématicky vyjádřeny relevantní oblasti zkoumání aktivity mozku při různých motorických úlohách. Podstatnou část kapitoly tvoří také přehled současného stavu zobrazovací techniky NIRS.

2.1 Parkinsonova nemoc, patofyziologie a léčba

Parkinsonovu nemoc (MKN-10: G20) [6] poprvé popsal Dr. James Parkinson v roce 1817 [7]. Jedná se o progresivní neurologické onemocnění, jež způsobuje postupné zhoršování pohybu pacienta. V současné době neexistuje možnost úplného vyléčení. Jsou ale dostupné různé způsoby, jak zmírnit příznaky nemoci. V Evropě PN trpí přibližně jeden milion lidí a každý rok přibývá přibližně 50 tisíc nových případů [8]. Častěji se PN projevuje u mužů než u žen. Průměrný věk nástupu příznaků je 60 let. Mezi hlavní příznaky se řadí takzvaná čtveřice TRAP:

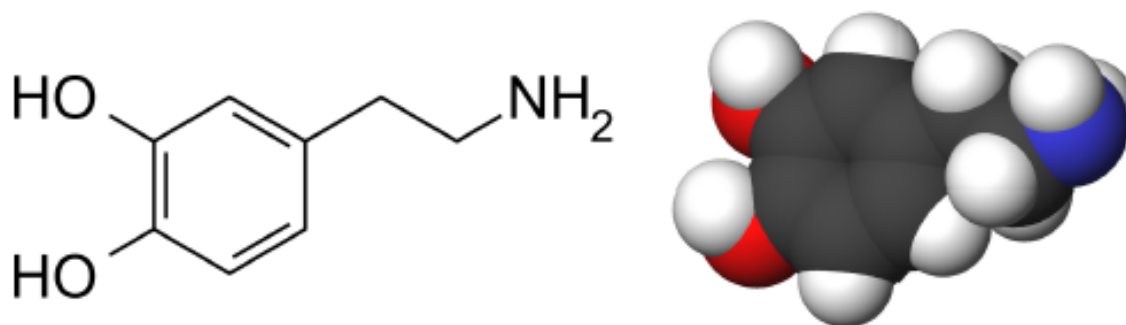
1. Tremor (třes) – objevuje se obvykle v klidovém stavu, když pacient sedí, projevuje se nejčastěji třesem ruky.
2. Rigidita (svalová ztuhlost) – zvýšená ztuhlost svalů klade odpor při pohybech.
3. Akineze a bradykineze – vyznačuje se zpomalenými pohyby.
4. Posturální instabilita – dochází k abnormální fixaci držení těla.

Mezi další příznaky patří poruchy chůze. Jednou z typických poruch u PN je freezing (freezing of gait, FOG), pacienti při chůzi „zamrzou“ a nejsou po určitou dobu schopni dalšího pohybu [9]. Tento příznak se vyskytuje až u jedné třetiny osob, typicky v pokročilém stádiu, a je spojen s pády, které způsobují další zranění a komplikace.

Patofyziologie

Esenciální složkou při přenosu signálů v rámci nervové soustavy biosystému člověka jsou neurotransmitery (nervové přenašeče). Přenos signálu nastane, jakmile axonální

zakončení jednoho neuronu uvolní do synaptické štěrbinu jeden nebo více druhů přenašečů, které slouží jako nosiče informace přes synaptickou štěrbinu na dendrity následného neuronu. Jedním z těchto neurotransmiterů je i inhibiční dopamin (obr. 2.1¹). Má podstatnou roli v řízení motoriky a kontroly pohybu.



Obrázek 2.1: Chemický vzorec a 3D model molekuly dopaminu.

Původ PN je spojen s úbytkem dopaminergních buněk umístěných v substantia nigra v oblasti bazálních ganglií [10], přičemž jedna strana mozku bývá postižená více (obr. 2.2²). Dopaminergní buňky jsou nezbytné pro produkci dopaminu a v lidském mozku se jich odhadově nachází kolem 400 000. Většina příznaků se projeví teprve, pokud hladina dopaminu poklesne pod 70-80 % fyziologické hladiny. Příčina tohoto neurodegenerativního procesu není známa.

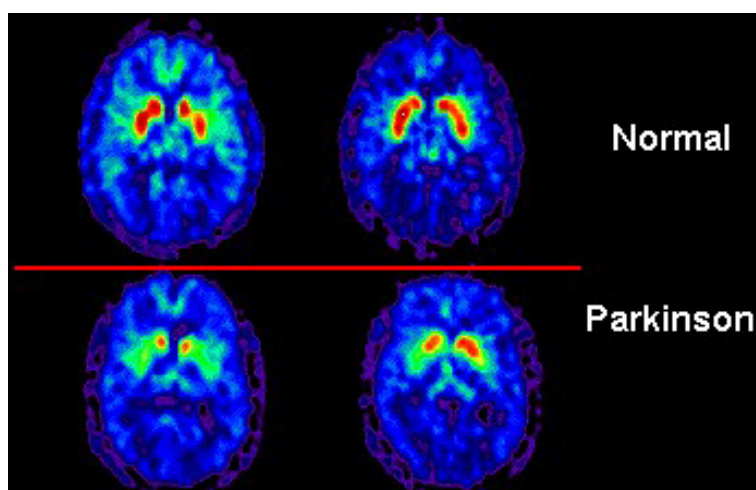
O kontrolu pohybů se v mozku starají bazální ganglia. Lze je rozdělit na 5 hlavních oblastí (obr. 2.3³): nucleus caudatus, putamen, globus pallidus, nucleus subthalamicus (STN) a substantia nigra.

Terapie

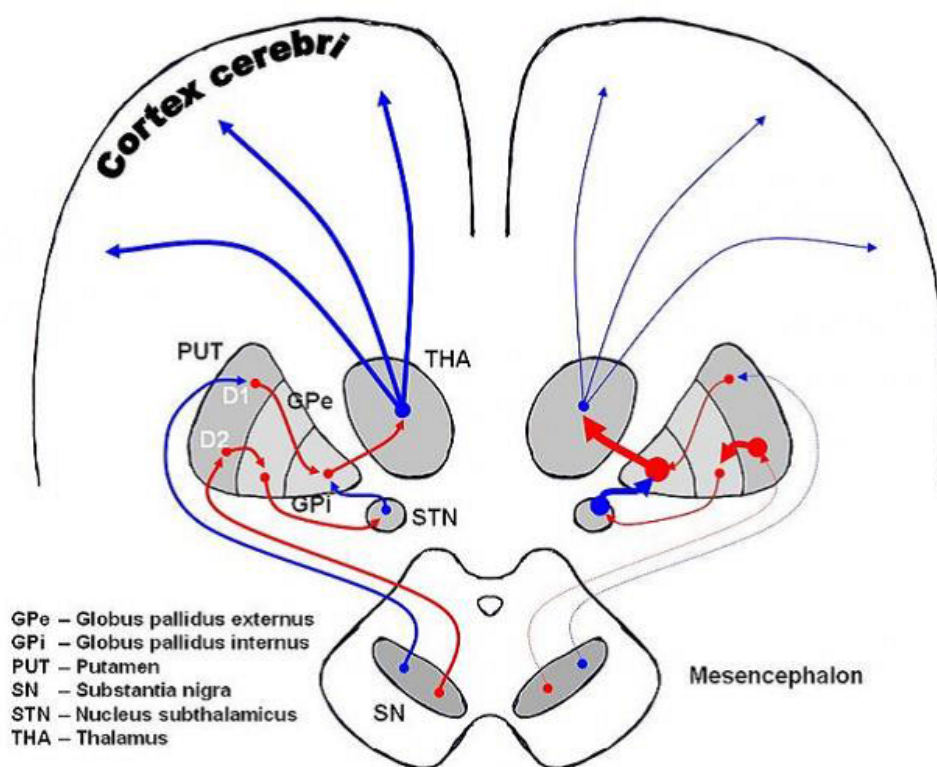
Cílem dostupné terapie je pouze potlačit příznaky s ní spojené. Léčebné možnosti lze rozdělit na farmakologické, chirurgické a stimulační [11].

Farmakologická léčba spočívá v podání Levodopy (L-dopa), což je prekurzor dopaminu. Pacienti mohou případně užívat lék, který přímo stimuluje dopaminové receptory (dopaminový agonista). Léčba L-dopou však často způsobuje vedlejší efekty. Jedná se o nevolnost, zvracení, roztěkanost a srdeční arytmie. Vyskytují se také kognitivní

1. upraveno z obr. Dopamine 3D molecule; <http://www.brighthub.com/science/genetics/>
 2. upraveno z obr. PET_scan_Parkinsons_Disease; <http://neurologystuart.com>
 3. upraveno z obr. na <http://meditouch.handtutor.com>; parkinson's disease dopamine pathway



Obrázek 2.2: 18F PET scan: porovnání aktivity dopaminu v normě a u PN.



Obrázek 2.3: V levé části obrázku se nachází dopaminergní dráhy lidského mozku za normálních podmínek, napravo pak u PN. Červená šipka indikuje potlačení cíle.

problémy a poruchy sexuálního chování, přičemž dlouhodobé užívání snižuje účinky farmaka.

Chirurgická léčba je založena na odstranění buněk v oblasti v globus pallidus (GP), čímž dojde k vybalancování poměru neurotransmiterů v bazálních gangliích, má prakticky okamžitý účinek. Tato technika má však také mnohé postranní efekty. Např. krvácivé stavy, řečové a zrakové deficity. Velkou nevýhodou tohoto zákroku je nevratnost původního stavu před operací.

Hloubková mozková stimulace (DBS, deep brain stimulation) je moderní léčebná technika využívaná u pacientů s extrapyramidovými poruchami, založena na principu aplikace elektrických pulzů do oblasti STN či GP (viz obr. 2.3, 2.4, 2.5). Jeví se jako nejefektivnější způsob léčby příznaků u PN. Pacientovi jsou do mozku implantovány stimulační elektrody. Indikací k DBS je podpora insuficientní, již aplikované, farmakologické léčby nebo její přímá kontraindikace. Typickým subjektem pro implantaci DBS je pacient s dlouhodobou progresivní PN. Samotné zařízení implantované v hrudní dutině je velmi podobné srdečnímu stimulátoru (obr. 2.4). Napájí se bateriemi a ovládá dálkově. Tato technika je velmi složitá z hlediska potřeby přesného zacílení na danou stimulovanou strukturu. Využívá se stereotaktických konstrukcí a registraci obrazu na základě zobrazovacích metod.

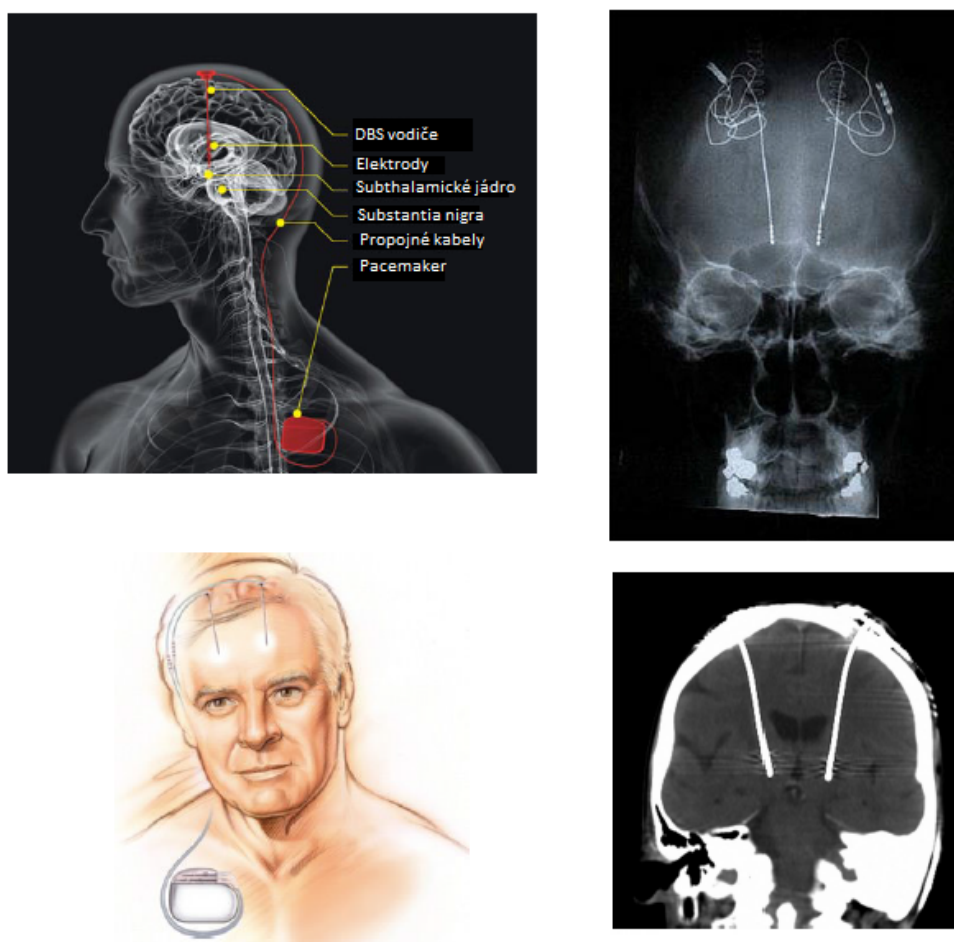
Kromě Parkinsonovy choroby se DBS používá také u pacientů trpících chronickými bolestmi či Tourettovým syndromem. Zkoumá se možné využití u osob trpících depresí, obsedantně kompulzivní poruchou [12], epilepsií [13], nebo Alzheimerovou chorobou [14, 15]. V současnosti je u PN upřednostňována DBS STN před DBS GPi. Tato preference vychází z přesvědčení, že DBS STN zajišťuje větší zlepšení motorických projevů a umožňuje snížit dávky dopaminergní medikace, což u DBS GPi dovoleno není [16]. STN je malý objekt o velikosti několika mm předně od thalamu, jeho funkce není zatím hluboce pochopena a poznána, empiricky má však vliv na zlepšení stavu pacientů s PN. Efekt aplikace DBS do STN je prakticky okamžitý a u pacienta dochází k podstatnému zlepšení stavu.

2.2 Neurozobrazovací metody

Neurozobrazování zahrnuje řadu různých technik, které dokáží buď přímo, anebo nepřímo zobrazovat strukturu či funkci nervového systému. Lze je klasifikovat do dvou hlavních skupin, anatomické a funkční [18-20].

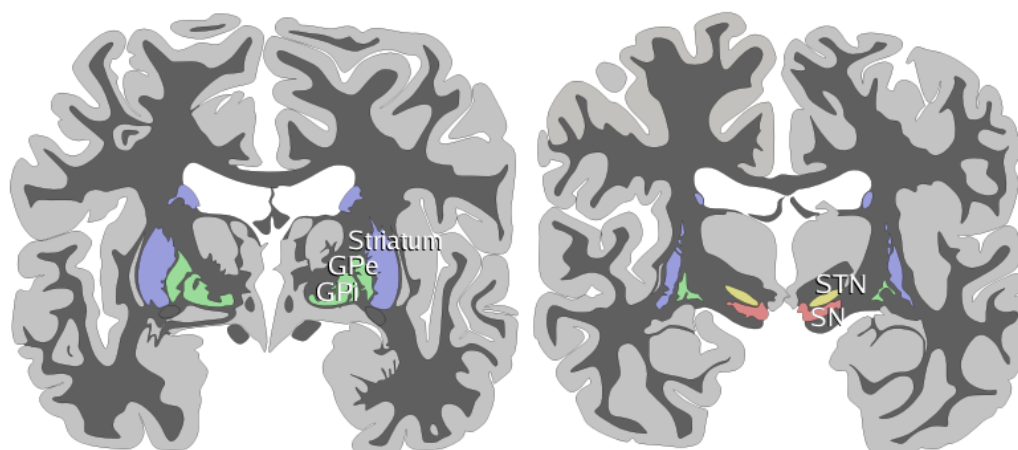
2.2.1 Anatomické techniky

Techniky anatomické jsou používány při studiu kognice, například k lokalizaci neuropatií spojených s kognitivními poruchami či k porovnání velikostí specifických struk-



Obrázek 2.4: Implantace DBS v mozku pacienta a jednotlivé součásti (upraveno, převzato z materiálů kurzu Neuroinformatika na FEL ČVUT).

tur mozku. Dále se anatomické techniky používají ve spojení s funkčními technikami v úloze přesně lokalizovat mozkovou aktivitu. Nejstarší technika pro zobrazování struktury mozku se nazývá počítačová tomografie (CT), založena na principu RTG záření. V současné době je z velké části nahrazena mnohem výkonnější magnetickou rezonancí (MRI). MRI poskytuje vynikající detailní informace o struktuře a umožňuje pouhým okem rozlišit šedou kůru mozkovou od bílé hmoty. CT umí narozdíl od MRI zobrazit jiné tkáně, například kosti. CT se také využívá pro okamžité zjištění krvácení do mozku. Nové anatomické techniky, jako je například difuzní tensorové zobrazování, byly vyvinuty speciálně pro účely vizualizace myelinizovaných struktur. Tyto metody sloužit ke sledování normálního a abnormálního vývoje nervových drah u dětí.



Obrázek 2.5: Koronální řezy lidského mozku znázorňující bazální ganglia. Vlevo: rostrální pohled - striatum, globus pallidus. Vpravo: kaudální pohled - subthalamické jádro, substantia nigra [17].

2.2.2 Funkční techniky

Funkční metody nám umožňují zkoumat fungování lidského mozku v průběhu času, za nemoci i ve zdraví. Standardní metodikou je navrhnout několik variant vyšetřovacích úloh, které se mírně liší z hlediska kognitivní či motorické podstaty. Na základě tohoto přístupu, můžeme sledovat rozdíly v aktivaci oblastí mozku a izolovat zapojené struktury zodpovědné za dané procesy. Zahrnují přístupy pro přímé měření elektrické aktivity spojené s pálením neuronů, jako je například elektroencefalografie (EEG, μ EEG) a magnetoencefalografie (MEG). Nepřímá měření neuronální aktivity fungují v souladu se zásadou, že nervová činnost je podporována lokálním zvýšením průtoku krve a metabolickou aktivitou. Do této podskupiny patří pozitronová emisní tomografie (PET), funkční magnetická rezonance (fMRI), a blízká infračervená spektroskopie (NIRS/fNIRS).

2.2.3 Standardy v neurozobrazování - fMRI

fMRI je v současné době z několika důvodů nejpoužívanější zobrazovací technika mozku, jako typické vlastnosti lze uvést poměrně dobrou dostupnost MRI skenerů pro vyšetření pacientů, relativně nízké náklady na snímání, dobré prostorové rozlišení a lepší časové rozlišení než jiné nepřímé metody. fMRI měří změny v místních magnetických polích, způsobené změnou koncentrace kyslíku v molekule hemoglobinu.

Přes všechny výhody, je nutné zmínit některá omezení:

1. Potřeba silného magnetického pole, jehož biologické účinky nejsou plně pochopeny, a které představuje limity při použití u některých skupin populace.
2. Velikost zařízení a technická složitost.
3. Fixace subjektů v rámci uzavřeného prostoru.
4. Vystavení subjektů akustického hluku při měření.
5. Časová náročnost tvorby obrazu.

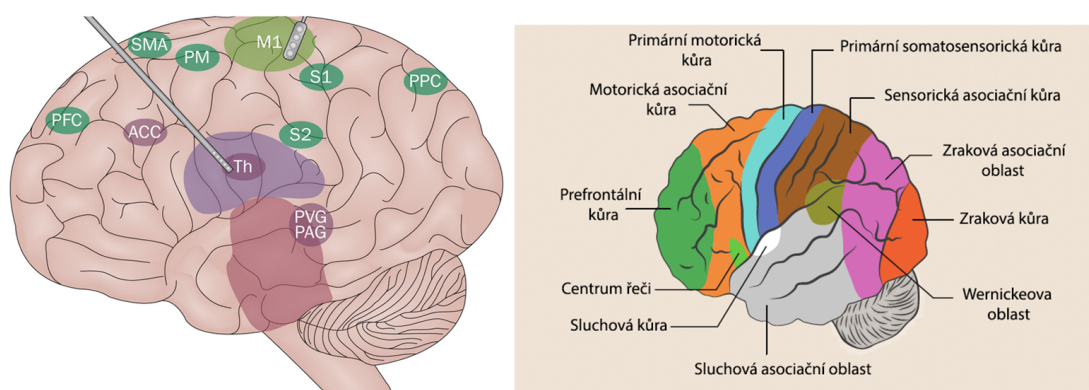
Tato omezení brání použití fMRI pro určité subjekty, jako například velmi malé děti, pacienty s úzkostí nebo pacienty s poruchami pozornosti. Důležité také je, že není možné vyšetřovat pacienty s implantovaným elektronickým zařízením. Některá z omezení lze překonat zavedením blízké infračervené spektroskopie (NIRS/fNIRS), která je hlavním obsahem studia této práce.

2.3 Oblasti mozku spojené se specifickou motorickou úlohou

Mozek je nejkompexnější systém pro zpracování informací. Pracuje s daty, informacemi i znalostmi na různých úrovních. Obsahuje například funkční oblasti, které jsou alokovány pro zpracování informací a jazyka. Za každou specifickou funkci je zodpovědná jiná oblast [21].

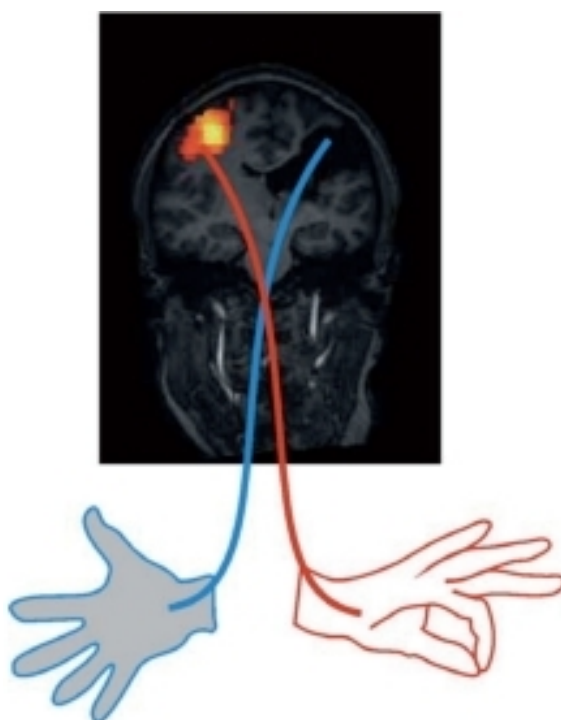
Mozek jako celek lze tedy rozlišit do mnoha podoblastí. Jen určité z nich však ale přímo souvisí se specifickou motorickou/sensorickou aktivitou, neboli danou oblastí zájmu (ROI, region of interest), relevantní pro diplomovou práci. Motorická a sensorická aktivita se typicky projevují v premotorické kůře (PM), primární somatosensorické kůře (S1), primární motorické kůře (M1) a suplementární motorické oblasti (SMA) (obr. 2.6).

Primární motorická oblast je aktivní při realizaci samotného pohybu, je pod vlivem především mozečku [23]. Premotorická oblast se oproti tomu spouští již při plánování pohybu (a dokonce i při pouhé představě) a je pod silným vlivem bazálních ganglií [23]. Uvádí se, že se uplatňuje při realizaci složitějších pohybů a komplexní pohybových vzorců [24]. Suplementární motorická oblast se podílí na aktivaci axiálních svalů a proximálních svalů končetin (posturální svaly), při realizaci bilaterálních pohybů [23], realizuje složitější pohybové vzorce. Je rovněž pod vlivem bazálních ganglií. Z literatury dále plyne, že integruje také senzitivní informace, využívá paměťových stop a podílí se



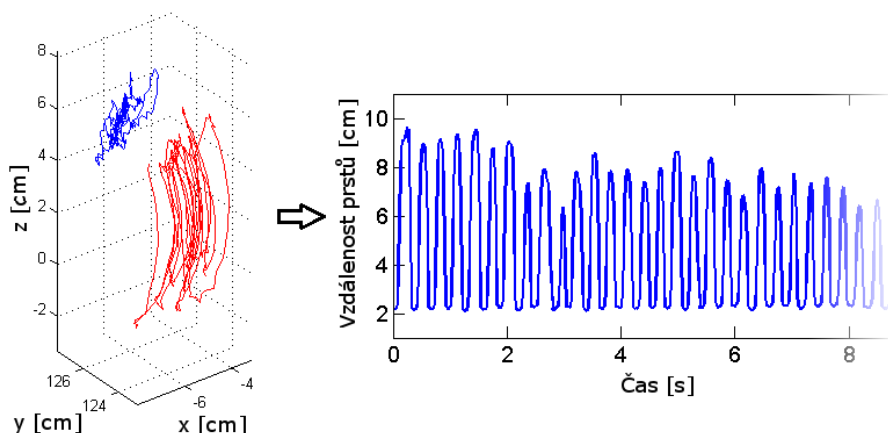
Obrázek 2.6: Vlevo: Ilustrace mozku s vyznačením ROI, upraveno z [22]. Vpravo: Funkční oblasti mozku, upraveno z [21].

na souhybech očí a hlavy [24]. S1 je oblast mozkové kůry, která přijímá dotykové, tlakové, bolestivé, tepelné senzorní informace z receptorů umístěných např. v kůži [25].



Obrázek 2.7: Aktivita levé ruky se projevív v pravé části mozku a naopak, upraveno z [21].

Pro účely práce budeme uvažovat dvě motorické úlohy, úlohy klepání prsty a chůzi, přičemž úloha klepání prsty - finger tapping - je motorická úloha používaná jako součást klinického hodnocení pacientů s PN, kdy pacient rychle a opakovaně klepe palcem o špičku ukazováku s co největší amplitudou a frekvencí (obr. 2.8). Pohyb provádí každou rukou zvlášť. Z fyziologického hlediska platí, že aktivita levé ruky se projeví v pravé části mozku a naopak (obr. 2.7).



Obrázek 2.8: Příklad naměřených dat z úlohy klepání prsty [5].

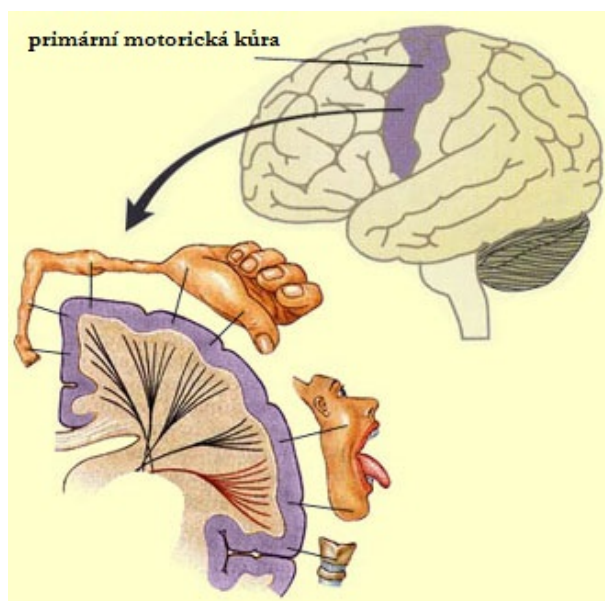
Úloha klepání prsty je běžně používána pro nalezení motorické oblasti a posouzení vhodnosti použití nové technologie. V neposlední řadě také jako nástroj hodnocení stavu pohybové poruchy [5, 26].

2.4 Zobrazovací metoda NIRS

Blízká infračervená spektroskopie je neinvazivní způsob, jak měřit mozek člověka či dalších savců, například koně a prasete [27, 28]. Metoda je založena na principu snímání vlnových délek v blízké infračervené oblasti (800-2500 nm). Podkapitola uvádí současné poznatky získané v oblasti technologie NIRS v kontextu světových publikací. Zaměřuje se na výhody a nevýhody oproti jiným možnostem neurovizuálního zobrazování.

2.4.1 Přehled současného stavu NIRS

Metoda NIRS je založena na měření extinkce hemoglobinu pro dvě vlnové délky – oxyHb a deoxyHb pomocí optoelektrod, které se umísťují do rastru jako EEG elektrody [Hoshi, 2007]. Svým charakterem mají blízko k fMRI [Obrig, 2014]. Hemodynamický průběh je podobný jako u fMRI [Cui et al., 2011]. Nastupuje s latencí 1-2 s po počátku

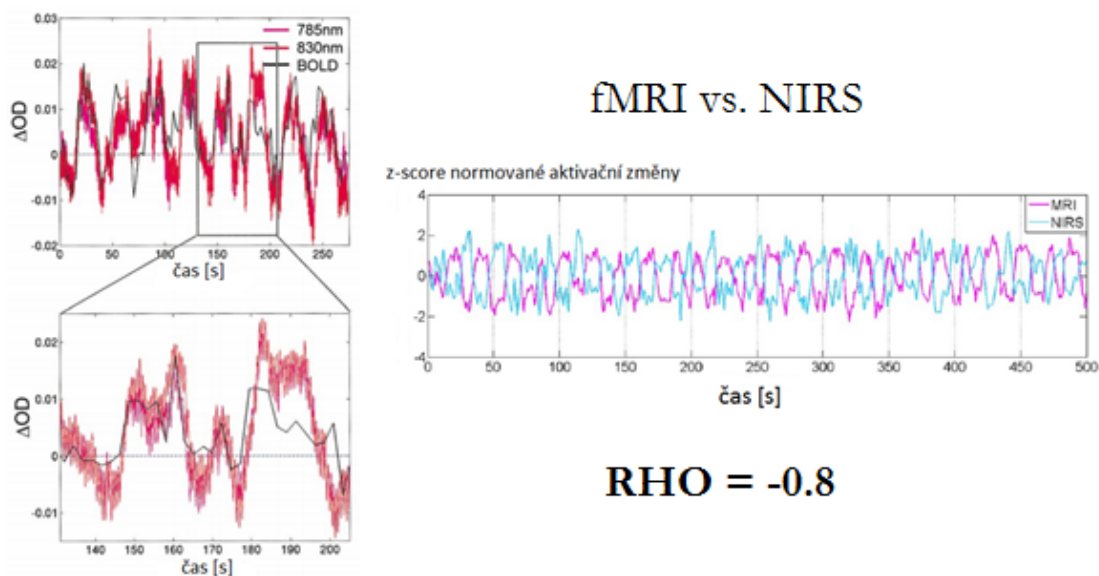


Obrázek 2.9: Homunkulus - je obraz člověka v motorické a sensorické části mozku tak, jak je v mozku zaregistrován. Každá specifická motorická činnost má svůj obraz v konkrétní části mozku. Citlivost je dána velikostí částí těla (upraveno z materiálů kurzu Základy neurověd, VŠE Praha).

události a dosahuje maxima po 7 s. NIRS umožňuje stanovovat absolutní koncentraci oxyHB, deoxyHB a nikoliv jen poměr oxy/deoxyHb jako u fMRI. Dále je možné definovat odvozený parametr TotalHb (oxyHb + deoxyHb). NIRS byla použita pro měření aktivity primárního SM1, SMA a PM kortexu při volném pohybu ruky či řeči. Recentní technický vývoj umožňuje snímat NIRS telemetricky např. při chůzi nebo jízdě na kole [Piper et al., 2014]. Při jednoduchém pohybu ruky aktivita roste v SM1 a SMA [Wilson et al., 2014]. Je přitom známo, že regionální krevní průtok roste s amplitudou a frekvencí tappingu [Blinkenberg et al., 1996, Rao et al., 1996, Sadato et al., 1996, Kawashima et al., 1999]. Při izometrické kontrakci jedné ruky lineárně narůstá aktivita motorických oblastí v obraze NIRS v obou hemisférách [Derosiere et al., 2014]. Dle NIRS lze odlišit aktivaci při pohybu rukou či nohou [Koenraadt et al., 2012] nebo dokonce proximální a distální části horní končetiny [Yeo et al., 2013]. Volný pohyb ruky doposud nebyl u PN pomocí NIRS studován. NIRS při chůzi se aktivuje oboustranně SM1, SMA a PM [Miyai et al., 2001, Perrey, 2014]. Se zvyšováním rychlosti chůze narůstá aktivita především v SMA a PM, což je maximálně vyjádřeno při běhu [Suzuki et al., 2004]. NIRS byla doposud použita při popisu chůze u jednoho pacienta s PN, u kterého bylo zaznamenáno snížení oxygenace v SMA během ON freezingu [Petersen et al., 2013]. Podle článku [Maidan et al., 2015], dochází v rámci NIRS u PN k poklesu oxygenace frontálních la-

loků při freezingu. Dále se NIRS používá i při výzkumu řeči. Např. vyslovování pseudoslov vede k vyšší aktivaci levostranného frontálního gyru než při vyslovování slov. Tato oblast se rovněž aktivuje při poslechu slov a různých zvuků [Yoo and Lee, 2013] a mění svou aktivitu při mentální řeči [Scholkmann et al., 2013]. Aktivita prefrontálního kortexu a asymetrie předního frontálního kortexu byla pozorována při testu verbální fluence [Chaudhary et al., 2011]. Technika NIRS doposud nebyla použita ve výzkumu řeči u PN. NIRS byl při DBS použit doposud dvakrát a to pouze za klidového stavu. U 6 pacientů s PN byl zkoumán vliv zapnuté DBS na frontální kortex. Bylo zjištěno že DBS GPI a DBS Vim vedla ke zvýšení oxygenace frontálních laloků [Murata et al., 2000]. Ve studii s DBS GPI se 3 pacienty s PN bylo zaznamenáno zvýšení aktivity frontálních laloků [Sakatani et al., 1999]. NIRS při DBS STN doposud použit nebyl.

Další experimenty a studie ukazují, že mezi časovými řadami NIRS a fMRI existuje významný korelační vztah [29, 30] (obr. 2.10). Při porovnání s fMRI poskytuje NIRS horší prostorové rozlišení, za to ale disponuje lepším rozlišením časovým.



Obrázek 2.10: Vzájemný vztah fMRI a NIRS. Vlevo nahoře: surové NIRS a fMRI (BOLD) časové řady, z průběhů je patrná vysoká podobnost obou typů signálů. [30] Vlevo dole: detail na výřez 75 s. Vpravo: normované časové řady pro relevantní voxel (MRI)/kanál pro deoxyhemoglobin (NIRS), časové řady jsou antikorelované s korelačním koeficientem -0,8 [29].

2.4.2 Výhody a nevýhody NIRS

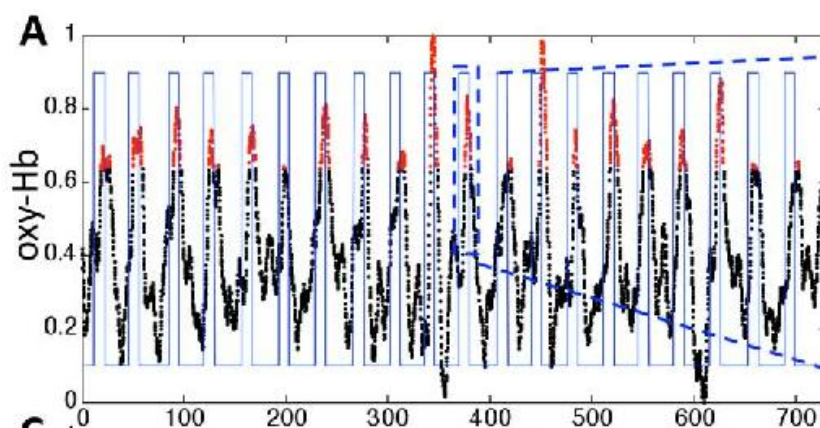
1. NIRS je zcela zdravotně nezávadný a může být použit pro jakýkoli subjekt jakéhokoliv věku bez nežádoucích účinků.
2. Měřené subjekty jsou schopny se během vyšetření pohybovat, senzory jsou fixovány v rastru.
3. Vzhledem k současnému rozvoji lowcost optoelektronických senzorů a zdrojů je NIRS poměrně levná technologie.
4. Miniaturizace vybízí aplikovat NIRS mimo laboratoře a je vhodný i pro dlouhodobé měření u lůžka.
5. Neprodukuje žádný zvuk nebo jiné artefakty znepokojující koncentraci subjektů jako např. fMRI.

Navzdory těmto výhodám, které tvoří NIRS slibným nástrojem v neurozobrazování, má tato metoda také určité nedostatky, které omezují jeho rozsah použitelnosti. Těmito nedostatky jsou:

1. Optické záření je ve tkáni silně utlumováno, což omezuje hloubku průniku a umožňuje studium pouze z nejpovrchnějších oblastí mozku (především kortikální aktivace).
2. NIRS je velmi citlivá na fyziologický šum pocházející z extra-cerebrální tkáně, je tedy nutné precizně signály filtrovat.
3. Při interakci s tkání dochází k rozptylu světla, prostorové rozlišení NIRS je poměrně nízké (10-30 mm).

Zatímco první nevýhoda je dána fyzikálními limity a nelze v budoucnu očekávat zásadní zlepšení, další dva nedostatky mohou být do jisté míry zmírněny instrumentálním provedením a vhodným předpracováním. Některé studie ukázaly, že prostorové rozlišení NIRS může být zvýšeno až o jeden centimetr [31-33].

Ukázalo se také využití nejen jako klinický nástroj k hodnocení diagnózy, ale i v oblasti asistivních technologií jako prostředek rozhraní mozek-počítač (BMI, brain machine interface) [34]. Finger tapping je při snímání fNIRS u zdravých subjektů perfektně korelován s odezvou v motorické oblasti mozku (obr. 2.11).



Obrázek 2.11: Svislé čáry označují začátek a konec každého cyklu finger tappingu. Černé/červené tečky jsou signály z motorické oblasti mozku (signál fNIRS) [26].

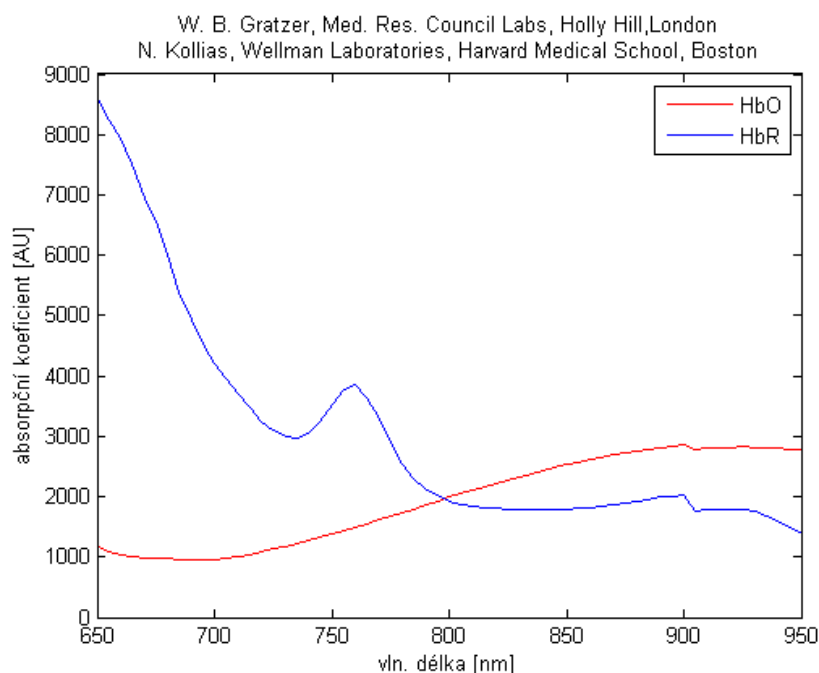
2.4.3 Biofotonika NIRS

Přenos informace v mozku je ovládán na základě přenosu elektrických pulzů mezi neurony. Neurovědní výzkum je proto zaměřen na pochopení, jaký vliv na elektrickou aktivitu mají změny prostředí. Energetická náročnost neuronální aktivity vede ke změnám lokálního krevního průtoku (hemodynamika). Tato souvislost mezi neuronální aktivitou a změnami v lokálním prokrvení se nazývá neurovaskulární spojení. NIRS měří posun v absorpčním spektru blízké infračervené oblasti krve (tzn. její barvu) v závislosti na relativním množství HbO a HbR.

Transport fotonů v lidském mozku

Chceme-li zjistit, jakým způsobem u NIRS dochází k hemodynamickým změnám, je nutné hlouběji pochopit, jak v lidském mozku interaguje světlo (v tomto případě elektromagnetické vlnění o specifické vlnové délce). Pro praktické použití znalostí biofotoniky při zpracování NIRS signálů je také potřeba definovat základní matematické pozadí (kapitola 4). NIRS je založen na rozdílných absorpčních spektrech dvou chromoforů hemoglobinu, HbO a HbR (obr. 2.12).

Blízké infračervené záření v oblasti 700-900 nm je optimálně vhodné pro snímání dynamických změn koncentrace hemoglobinu, protože v tomto regionu je hemoglobin hlavní absorbér, a pronikání světla do biologické tkáně je maximální. Tato oblast bývá v literatuře označována jako optické okno [35]. Mimo tuto oblast, dochází k vysoké

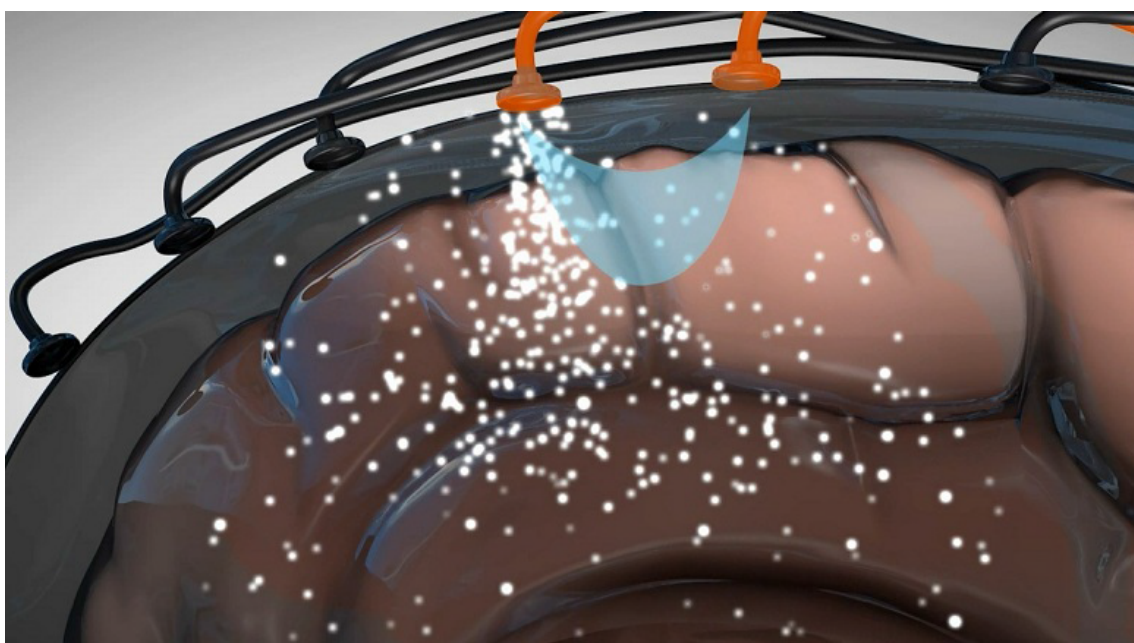


Obrázek 2.12: Absorpční koeficienty HbO a HbR v části viditelného a blízkého infračerveného spektra podle W. B. Gratzera, upraveno z [29].

absorpci pro molekuly vody (na delších vlnových délkách) a nebo k vysoké absorpci pro hemoglobin⁴ (na kratší vlnových délkách).

Měření intrakraniálních změn koncentrace hemoglobinu vyžaduje rozmístění zdrojů světla a detektorů na hlavě subjektu při dodržení cca. 2-4 cm distancí. Při průchodu světla tkání dochází k rozptylu a absorpci. Hloubka vniku záření u dospělého člověka je 15-25 mm [36]. Pouze malá frakce fotonů z určitého zdroje projde hlavou a dosáhne detektoru. Tyto fotony sledují cestu, jejíž pravděpodobnostní průchod je vyjádřen tvarem banánu (banana-shaped probability, obr. 2.13).

4. <http://omlc.org/spectra/hemoglobin/summary.html>; tabulované molární extinkční koeficienty pro hemoglobin ve vodě



Obrázek 2.13: Šíření fotonů v mozku - fotony (bílé tečky) prochází od zdroje k detektoru s pravděpodobnostním rozdělením ve tvaru banánu (světle modrá barva) [36].

3 Měření a design experimentu

Kapitola 3 se věnuje charakteristice zařízení, kterým bylo měřeno v rámci experimentů a popisu struktury dat. Dále popisuje samotný design experimentu, tj. jak bylo měření na Neurologické klinice 1.LF UK prováděno. V neposlední řadě definuje oblasti zájmu (ROI), důležité pro analýzu dat a testování hypotéz.

3.1 Zařízení NIRSport a struktura dat

NIRSport, od německé firmy NIRx, umožňující bateriový provoz, je volně konfigurovatelný fNIRS systém zahrnující 7 světelných zdrojů a 8 detekčních snímačů [3] (obr. 3.1). K dosažení prostorového mapování mozkové aktivity je nutné rastr párů zdroj-detektor umístit nad oblasti zájmu (ty jsou definovány v podkap. 3.3). Využívá strategii měření, ve kterém je z každé dvojice zdrojový kanál - detektor získán výsledný signál. To platí bez ohledu na uspořádání nebo vzdálenosti. Tento přístup poskytuje maximální svobodu a flexibilitu při realizaci jakékoliv požadovaného experimentu, přičemž však vyžaduje, aby uživatel věnoval pečlivou pozornost k experimentálnímu plánování a zajistil datovou kvalitu během instalace a také v následné analýze signálu. Standardně platí, že z 56 kanálů je vybráno 22 kanálů – jedná se relevantní dvojice tak, aby byly dostatečně blízko (zdroj k nejbližším detektorům - princip nearest neighbor). Kritériem zahrnutí je také parametr signál/šum. Neboli ideální vzdálenost nejbližší dvojice zdroj-detektor je kompromis mezi dosažením co největší hloubky snímání při zachování dostatečné kvality signálu [36]. Proces kalibrace zařízení probíhá automaticky během procesu zahájeného řídicím softwarem. Technické parametry a specifikace zařízení je shrnuta v tab. 3.1.

Tabulka 3.1: Technická specifikace zařízení NIRSport od firmy NIRx

Počet detektorů	8
Sensitivita	< 1pW
Dynamický rozsah	60 dBopt
Typ senzoru	Si Fotodioda
Počet zdrojů	7
Emitující vlnové délky	760nm, 850nm LED
Max. vzorkovací frekvence	62,5 Hz
Spotřeba energie	3W
Rozměry, hmotnost	105mm x 170mm x 40mm, 350g



Obrázek 3.1: Detailní pohled na optoelektrodu [3].

Tabulka 3.2: Struktura datových souborů *.wl1, *.wl2; Z - zdroj, D - detektor, t - vzorek v čase t

$Z_1 - D_1(t_1)$...	$Z_1 - D_{max}(t_1)$	$Z_2 - D_1(t_1)$...	$Z_{max} - D_{max}(t_1)$
$Z_1 - D_1(t_2)$...	$Z_1 - D_{max}(t_2)$	$Z_2 - D_1(t_2)$...	$Z_{max} - D_{max}(t_2)$
...
$Z_1 - D_1(t_{max})$...	$Z_1 - D_{max}(t_{max})$	$Z_2 - D_1(t_{max})$...	$Z_{max} - D_{max}(t_{max})$

Popis struktury dat

Výstupem z měření jsou dva základní typy souborů (obr. 3.2). První z nich přímo obsahuje surová data. V druhém případě jde o událostní značení v signálech (takzvané markery), označující, ve kterých časových okamžicích docházelo k událostem či změně typu aktivity pacienta. Výsledný signál je pak podle těchto markerů rozřezán a zpracováván. Všechny soubory jsou uloženy v textovém formátu (ASCII).

Zaznamenané signály pro obě vlnové délky jsou uloženy ve dvou samostatných souborech:

prefix-yyyy-mm-dd_xxx.wl1 ← data pro $\lambda_1 = 760nm$

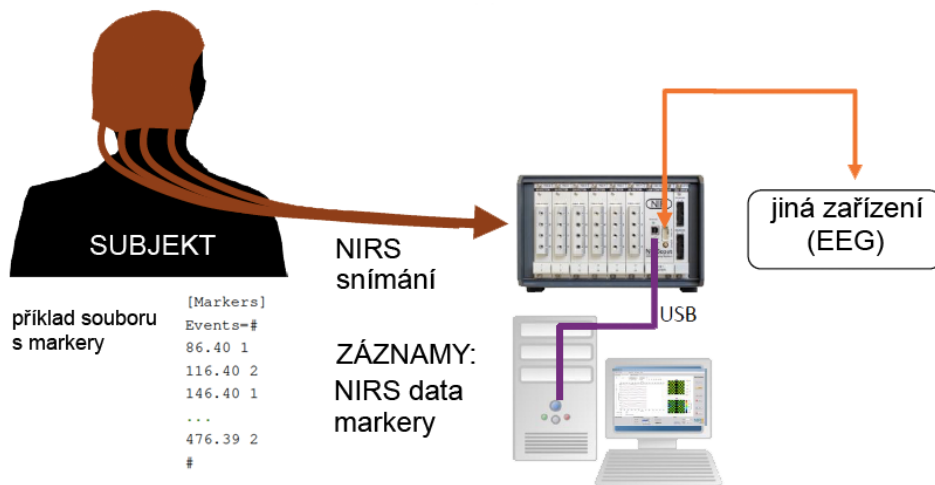
prefix-yyyy-mm-dd_xxx.wl2 ← data pro $\lambda_2 = 850nm$

Uložená surová data nejsou žádným způsobem automaticky upravována (signály nejsou filtrovány, ani normalizovány). Z hlediska formátu souboru jde o mezerami oddělenou ASCII tabulku, kde sloupce představují datové kanály a řádky hodnoty v čase. Soubor neobsahuje žádné explicitní záhlaví nebo další metadata. Datová struktura je znázorněna v tabulce (tab 3.2).

Konkrétní kanál (vztah $Z_i - D_j$, zdroje Z_i a detektoru D_j) lze extrahovat podle následujícího vzorce:

$$n = (Z_i - 1) \cdot D_{max} + D_j \quad (3.1)$$

Soubor s událostními markery sestává ze dvou sloupců. První obsahuje časové razítko události, v sekundách od začátku měření. Celočíselná hodnota ve druhém sloupci označuje typ aktivity/podmínky (např. začátek/konec chůze, relax, běh, spánek). V systému NIRSport lze kodovat až 15 typů aktivity.



Obrázek 3.2: Schéma zisku dat a událostních markerů pacienta při NIRS záznamu, upraveno z [36]. Jiné NIRS systémy mohou disponovat, narozdíl od NIRSport, i dalšími porty, např. pro simultánní měření EEG. Princip ukládání dat je však je totožný.

Kromě základních typů souborů jsou při měření dále produkovány soubory:

```

nazev_souboru.set
nazev_souboru.txt
  
```

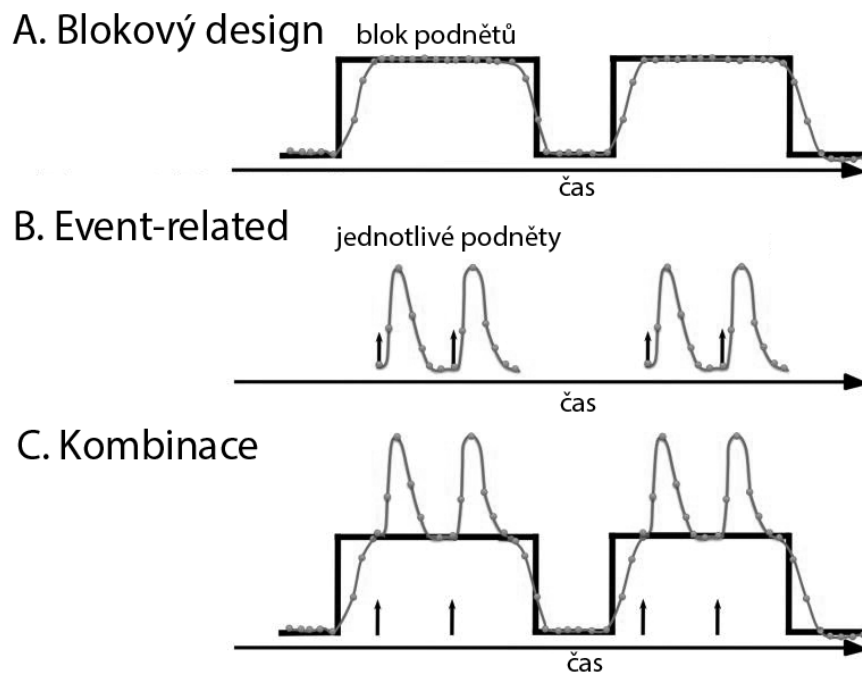
Obvykle jsou názvy souborů definovány NIRS zařízením a obsahují indentifikaci dne měření. `nazev_souboru.set` obsahuje detekované hodnoty síly signálu (zesílení daného kanálu). `nazev_souboru.txt` pak informace o experimentálním uspořádání (například počty zdrojů a detektorů, vzorkovací frekvence).

3.2 Design studie měření pacientů

V rámci zobrazovacích technik založených na principu BOLD je důležité zajistit rozdílnoú úroveň BOLD signálu během činnosti, s níž související aktivaci sledujeme. Pro

BOLD signál neexistuje sama o sobě určitá standardizovaná hodnota, přičemž i klidová hodnota je pro každou osobu, oblast mozku i vyšetření různá. V úvahu je také nutno brát samotný rozdíl mezi aktivitou a klidovým stavem, který je velmi malý (0,5-3 %). V současné době je při použití BOLD technik jedním z nejpoužívanějších *blokový přístup*, který byl aplikován i při měření pacientů s PN na Neurologické klinice, 1.LF UK v Praze [37, 38].

Východiskem blokového přístupu je využití opakovaných podnětů v rámci jednotlivých bloků (conditions). Toto opakování podnětů způsobí vyšší hladinu BOLD signálu, např. oproti klidovému stavu a než při odpovědi na jediný krátký podnět. Jako příklad lze uvést střídání několika vteřinového pohybu prstů na rukou či vyslovování určité věty, proti bloku několika vteřinové fáze klidu. Vývojově mladší alternativou je takzvaný design *event related*, který se zaměřuje na jednotlivé oddělené události. Stimulační událost trvá krátce, přičemž změna BOLD signálu je menší než po bloku souvislé stimulace. Získané odezvy se poté zprůměrují [39]. Oba přístupy je možné kombinovat (obr. 3.3) [40].

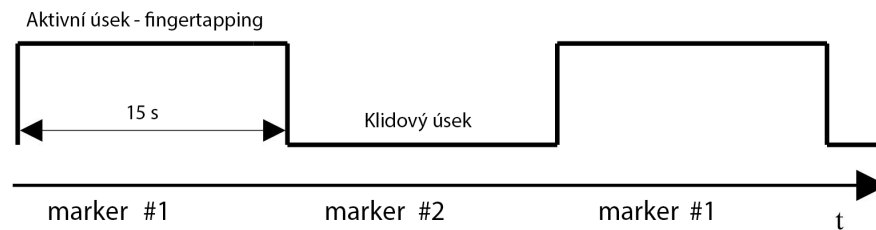


Obrázek 3.3: Schématické znázornění variant designu měření. Patrné je odlišné pojetí hemodynamické odezvy, upraveno podle [40].

Měření pacientů na neurologické klinice bylo prováděno zařízením NIRSport se vzorkovací frekvencí 8,93 Hz. Vyšetření byla rozdělena do několika kategorií. Rozlišovalo se, zda byl pacient vyšetřován s aktuálně zapnutou či vypnutou hloubkovou

mozkovou stimulací a také bylo rozlišováno mezi úrovněmi této stimulace (130Hz/60Hz). Dále byly uvažovány 2 motorické úlohy - finger tapping a chůze. Finger tapping úloha byla rozdělena do dvou bloků - bloku odpovídajícímu 15 vteřinám nepřetržité aktivity, následováno 15 vteřinovým odpočinkem. Celý tento proces se zopakoval v 10 cyklech.

"Úloha finger tappingu sestávala z 10 střídajících se epoch tappování a fáze klidu. Každá z epoch trvala 15 vteřin.", blokový design měření finger tappingu.



Obrázek 3.4: Výřez blokového designu při vyšetření finger tappingu. Příslušnost k blokům je v zaznamenaných souborech odlišena číslem markeru (vlastní).

Uspořádání vyšetření chůze bylo velmi podobné jako při finger tappingu. Místo označení změny bloků markerem však bylo využito blesku fotoaparátu, který se poté projeví v NIRS signálu a může být podle něj stanoven začátek chůze (obr. 3.5).

"10 x [první blesk (cca. 3 s pauza) => druhý blesk + stopky start + oznámení START => pacient přejde na druhou stranu laboratoře (cca. 12 s), stopky stop => zhruba minuta relax vsedě na židli (cca. 1 min)]", blokový design měření chůze.

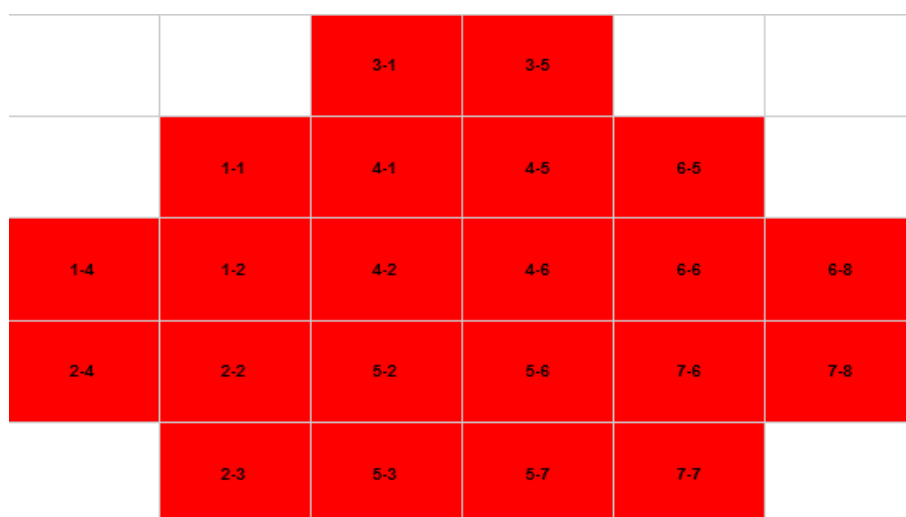
3.3 Rozložení NIRS kanálů

NIRS čepice byla pacientům nasazována tak, aby zdroji 5 odpovídala pozice elektrody CZ v EEG systému 10/20 (do poloviny vzdálenosti bodů nasion - inion).

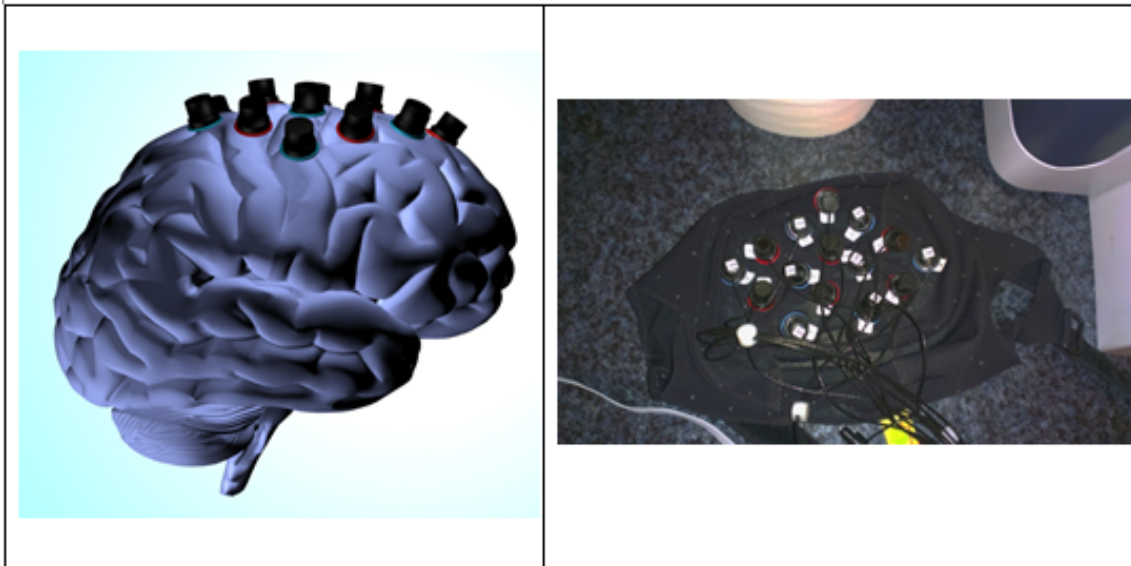
V rastru (obr. 3.6) jsou detektory D2, D4 umístěny nad levou primární motorickou kůrou (M1), která ovládá hybnost pravé poloviny těla (D2 je více noha a D4 je více ruka). V případě detektorů D6 (levá noha), D8 pak levá ruka. Zdroje 2, 5 a 7 jsou umístěny nad primární sensorickou oblastí (S1). M1 a S1 se dohromady označuje jako SM1. Zdroj 4 je nad SMA, detektor 1 a 6 nad premotorickou kůrou (PM). Detektor D1 a D5 je nad DLPFC. D3 a D7 je nad sekundární sensorickou kůrou. D4 vůči zdroji 2 snímá signál



Obrázek 3.5: Screenshoty z měření chůze na neurologické klinice.



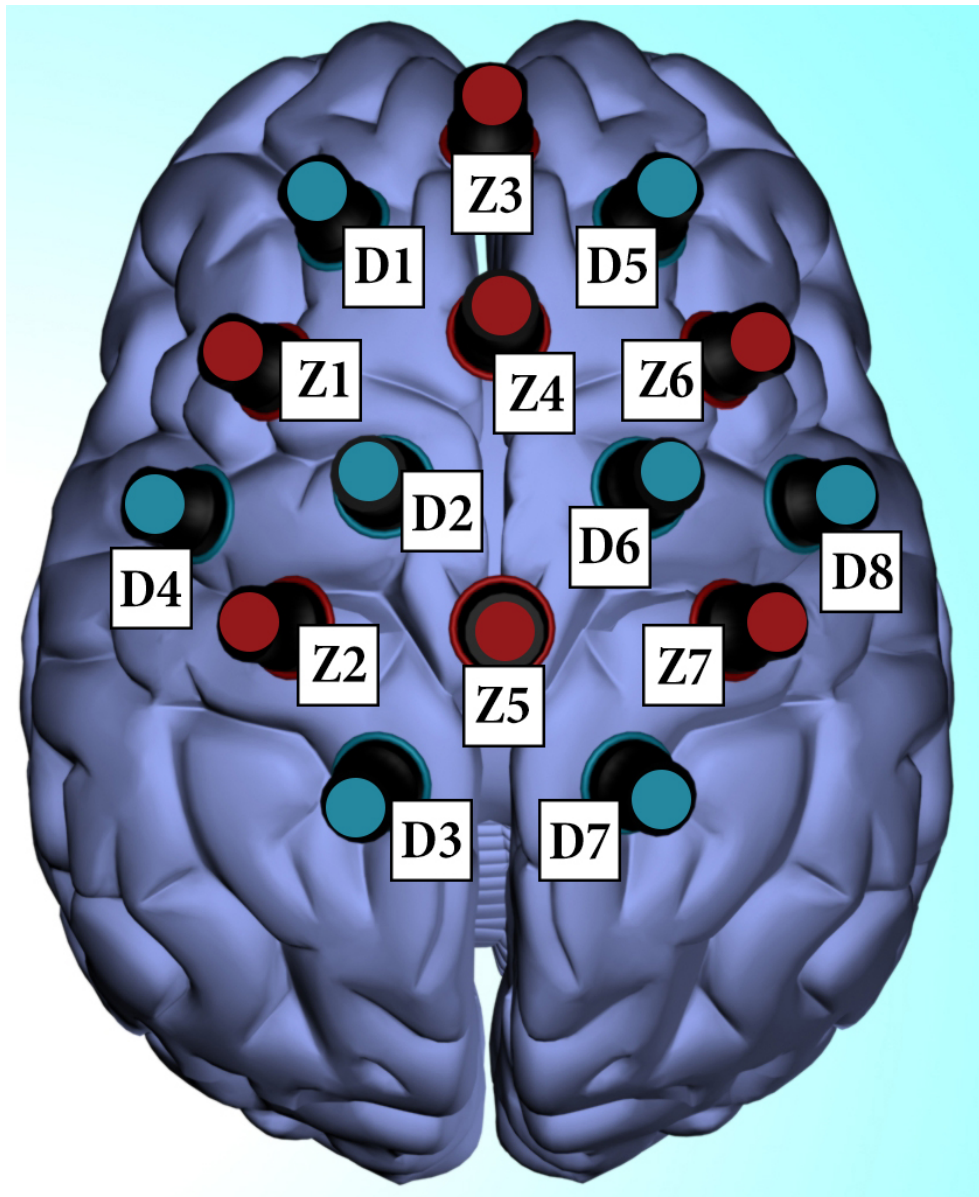
Obrázek 3.6: Rastr představující kanály nad jednotlivými částmi mozku, čísla označují dvojice zdroj-detektor.



Obrázek 3.7: Laterální 3D model mozku s optoelektrodami a fotografie NIRS čepice použité pro měření - popisky na jednotlivých optoelektrodách vyznačují číslo detektoru či zdroje.

především ze sensorické kůry (S1) pro pravou ruku a D4 vůči zdroji 1 snímá signál hlavně z primární motorické kůry pro pravou ruku (M1). Signál z SMA sbírají detektory D2 a D6 vůči zdroji 4. Signál z pre-SMA a PM snímají detektory D1 a D5 vůči zdroji 4. Signál z PM pak detektor D1 vůči zdroji 1 a D5 vůči zdroji 6. Signál z S1 a sekundárních sensorických oblastí detekují D7 vůči 7 a 5 a D3 vůči 2 a 5. Pro názornější představu umístění optoelektrod nad oblastmi mozku byl vytvořen vizualizační 3D model (obr. 3.8).

Na základě uvedených znalostí o oblastech mozku a kanálech byly pro účely studie a diplomové práce stanoveny relevantní kanály ROI: SMA (levá 4-2, pravá 4-6); M1 (levá 1-4, pravá 6-8); S1 (levá 2-4, pravá 7-8); PM (levá 1-1, pravá 6-5).



Obrázek 3.8: 3D grafický model mozku s umístěnými optoelektrodami, vytvořený v softwaru 3DsMAX - červené průby označují zdroje, modré detektory; např. zkratka D2 - znamená detektor č. 2.

4 Metody zpracování signálů NIRS

Stejně jako každý jiný biologický signál, musí být i surový NIRS signál předzpracován osvědčenými postupy. V této kapitole jsou uvedeny možnosti, které se používají pro zpracování/předzpracování NIRS signálů. To přinejmenším zahrnuje výpočet průběhu koncentrací oxy/deoxyhemoglobinu a filtraci. Dále se kapitola zaměřuje na metody analýzy aktivity, které slouží jako nástroj pro popis vlastností signálu a mimo jiné, extrakci příznaků.

4.1 Předzpracování NIRS signálů

Obecně lze předzpracování surových RAW signálů rozdělit do dvou komplexních částí:

1. Výpočet průběhu změn koncentrací oxy/deoxyhemoglobinu, přičemž se vychází z fyzikální podstaty NIRS technologie.
2. Volba vhodné metody filtrace - signál obsahuje různé druhy artefaktů, tudíž je nutné je filtrace potlačit.

4.1.1 Odvození rovnic pro stanovení změn koncentrací

Optické signály jsou při průchodu biologickou tkání silně tlumeny, intenzita se snižuje na vzdálenosti několika centimetrů až o několik řádů. Pro účely stanovení průběhů časových řad koncentrací oxyHb a deoxyHb ze surových signálů je možné využít fyzikálního modelu odvozeného z modifikovaného Lambert-Beerova zákona. Ten vychází z principu, že množství fotonů, které projde skrze roztok, logaritmičtě závisí na koncentraci složek v roztoku a délce, jež světlo prochází (obr. 4.1).

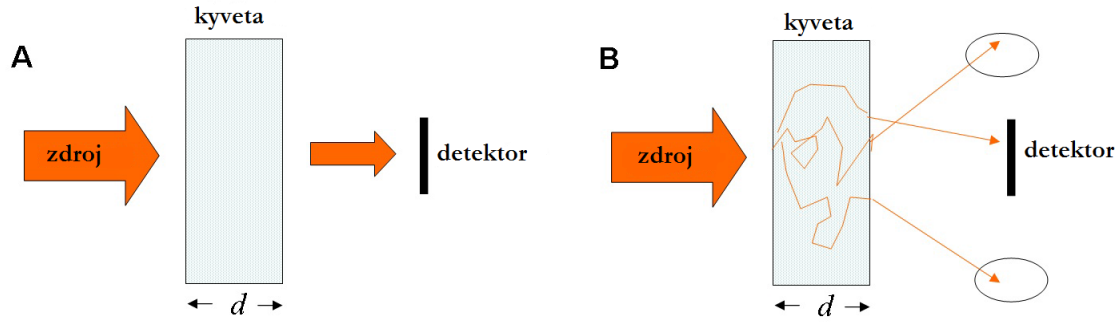
Útlum světla A je definován jako:

$$A = -\log(I_{det}/I_{emit})d \quad (4.1)$$

Kde I_{emit} je intenzita světla emitovaná zdrojem a I_{det} je intenzita světla měřená detektorem po transmisi. Tento vztah, který bývá nazýván jako Lambert-Beerův zákon, může být také formulován z hlediska absorpčního koeficientu μ_a

$$A = -\mu_a d \quad (4.2)$$

$\mu_a(\lambda)$ je obecně materiálově specifická kvantita, závislá na vlnové délce. Dále uvažujeme absorpční koeficient pro směs chromoforů:



Obrázek 4.1: A) Schéma průchodu světla skrze vodný roztok obsahující barvivo - na detektor nedopadá původní intenzita, dochází k útlumu. B) Schéma průchodu fotonů skrze médium s rozptylem [29].

$$\mu_a(\lambda) = \sum_i e_i(\lambda)c_i \quad (4.3)$$

Kde e_i představuje extinkční koeficient určitého chromoforu interagujícího se světlem a c_i značí jeho koncentraci.

Biologická tkáň se vyznačuje i značným rozptylem, není možné tedy uvažovat dokonale přímočarý pohyb fotonů přítomný v předchozích rovnicích. Z tohoto důvodu se zavádí označení střední volná délka dráhy L , která popisuje nejpravděpodobnější cestu fotonu k detektoru [41]. S uvažováním časové změny mezi 2 časovými body přejde rovnice 4.2 do tvaru:

$$\Delta A = -\Delta\mu_a L \quad (4.4)$$

Cílem je z aktuálně změřené změny útlumu na dvou vlnových délkách zařízení NIRS, separovat koncentrační změny dvou chromoforů oxyHb a deoxyHb. Chromofory lze zahrnout do předchozích rovnic následujícím způsobem:

$$\Delta\mu_a = e_{\lambda, HbO} \Delta c_{HbO} + e_{\lambda, HbR} \Delta c_{HbR} \quad (4.5)$$

Výsledkem sestavení rovnic, a následnými dalšími úpravami pro 2 konkrétní vlnové délky a 2 chromofory, je získání následujících vztahů pro stanovení změn koncentrací, známých jako modifikovaný Lambert-Beerův zákon [42]:

$$\Delta c_{HbO} = \frac{e_{HbR, \lambda_1} \frac{\Delta A_{\lambda_2}}{L_{\lambda_2}} - e_{HbR, \lambda_2} \frac{\Delta A_{\lambda_1}}{L_{\lambda_1}}}{e_{HbR, \lambda_1} e_{HbO, \lambda_2} - e_{HbR, \lambda_2} e_{HbO, \lambda_1}} \quad (4.6)$$

$$\Delta c_{HbR} = \frac{e_{HbO,\lambda_1} \frac{\Delta A_{\lambda_2}}{L_{\lambda_2}} - e_{HbO,\lambda_2} \frac{\Delta A_{\lambda_1}}{L_{\lambda_1}}}{e_{HbO,\lambda_1} e_{HbR,\lambda_2} - e_{HbO,\lambda_2} e_{HbR,\lambda_1}} \quad (4.7)$$

Simulace přesnosti odhadů koncentračních změn a odhad chyb bývá evaluován s využitím Monte-Carlo metod [43]. Na základě stochastických simulací jsou voleny specifické pracovní vlnové délky při návrzích zařízení NIRS. Pro přesnější odhady koncentrací se dále zahrnují různé korekční faktory, např. faktor DPF (Differential Pathlength Factor) [44].

4.1.2 Časově-frekvenční charakteristika NIRS a filtrace

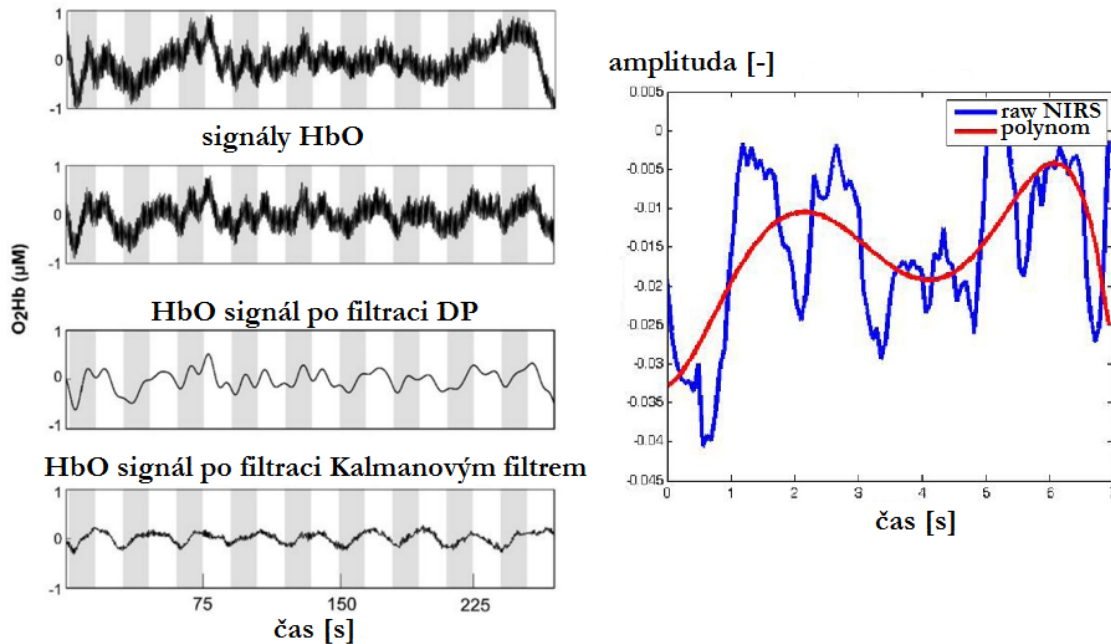
Hlavní funkcí NIRS je snímat hemodynamické změny v mozku. Ty však bývají ovlivňovány dalšími extra-cerebrálními odezvami kardiovaskulárního systému. Globální změny hemoglobinu způsobené dýcháním či srdeční činností mají silný potenciál rušit NIRS signály. Frekvenční spektrum typického NIRS signálu obsahuje vrchol korespondující se srdeční činností v okolí frekvence 1 Hz a projev dýchání kolem 0,3 Hz. Extra-cerebrální artefakty mají vyšší dopad pro HbO, který má obecně i vyšší variabilitu. V současné době jsou dostupná NIRS zařízení se vzorkovací frekvencí v rozsahu 3 až 20 Hz [45].

Vzhledem k výskytu extra-cerebrální artefaktů v naměřených datech, je potřeba vhodně filtrovat. Pro zmírnění vysokofrekvenčních artefaktů způsobených srdeční činností a dýcháním je doporučeno filtrovat dolní propustí (DP) v okolí 0,2 až 0,4 Hz. Konkrétní hodnota frekvence dolní propusti bývá volena s ohledem na dobu trvání konkrétní motorické úlohy prováděné pacientem (viz design experimentu 3.2). V závislosti na délce intervalu mezi jednotlivými prováděnými činnostmi (inter-trial-interval, ITI) je také stanovena hodnota horní propusti (HP), volena podle pravidla:

$$HP_c = 2,5 * ITI[s] \quad (4.8)$$

Pro filtraci pohybových artefaktů NIRS signálu lze použít rovněž adaptivní Kalmanovy filtry či vlnkovou transformaci. Jako jednoduchý způsob filtrace při klasifikační úloze v rámci NIRS byla úspěšně použita i polynomiální regrese [46, 47]. Odstranění artefaktů lze provést i na základě metod pro redukci dat. Vzájemné korelace a mechanické artefakty v surových signálech se potlačují metodou nezávislých komponent (ICA, Independent Component Analysis). Koncept ICA předpokládá, že korelovaná

data jsou projev směsi lineárních samostatných nezávislých zdrojů, z nichž se algoritmi vyextrahují statisticky nezávislé signály. Jako přímý způsob filtrace v rámci NIRS je také možné uvažovat podmnožinu dominantních komponent v rámci analýzy hlavních komponent (PCA, Principal Component Analysis).



Obrázek 4.2: Vizuální výstupy jednotlivých přístupů NIRS filtrace - upraveno podle [46, 47]. Vlevo: aplikace DP a Kalmanova filtru na HbO signál. Vpravo: polynomiální regrese 5. řádu.

4.2 Metody analýzy mozkové aktivity

Hlavním cílem pokapitoly je definovat metodu pro získání parametrů aktivity z naměřených a předzpracovaných signálů. Hodnoty těchto parametrů mohou dále sloužit jako vstupy do dalších statistických testů a analýz. Pro tyto účely se v neurovědách často aplikuje obecný lineární model (GLM).

4.2.1 Obecné lineární modely v neurovědách

Pro reprezentaci časových dat a testování jejich vlastností se v dnešní době, napříč celou širší oblastí výzkumu, nejčastěji využívá přístup založený na modelu (takzvaný model based approach), neboli že je časová řada reprezentována věrohodným modelem. Základní klasifikací modelového přístupu je pohled linearity. A to ať už jde o regresní mo-

dely, matematické modely vyjádřené soustavami rovnic (především diferenciálních), nebo některý z modelů založených na statistickém učení (např. perceptron, vícevrstvá neuronová síť). Uvažuje se linearita jak z hlediska vysvětlujících proměnných či regresorů, tak linearita parametrů. Podle třídy je pak možné volit mezi metodami lineárními či nelineárními.

Kromě modelových *state-of-the-art* metod se nevyklučuje z časových řad extrahovat určité příznaky přímo, například vypočítat různé statistické míry [48] (např. minimum, maximum, střední hodnota, medián, modus, první kvartil, třetí kvartil, mezikvartilové rozpětí, směrodatná odchylka) a jiné míry dynamiky (průměrný absolutní přírůstek, průměrné tempo růstu, průměrný koeficient růstu), ty však kvůli variabilitě hodnot v časové řadě (např. u dlouhodobějších záznamů) a povaze experimentu, nemusí data spolehlivě charakterizovat.

Zástupcem skupiny lineárních modelů je obecný lineární model (GLM - general linear model), speciálně v neurovědách je tento způsob často spojován s hodnocením dat při záznamech fMRI a PET. Jeho hlavním účelem je zkoumat vztahy, závislosti a souvislosti v proměnných. Spadají pod něj úlohy typů lineární regrese, analýzy rozptylu (ANOVA - ANalysis Of VAriance) a analýzy kovariance (ANCOVA - ANalysis of COVariance). Oproti GLM existují také zobecněné lineární modely (GLZ - generalized linear model), které slouží především pro klasifikační a predikční úlohy [49].

Obecný lineární model reprezentuje vysvětlovanou proměnnou Y_j jako lineární kombinaci vysvětlujících proměnných [50]:

$$Y_j = x_{j1}\beta_{j1} + \dots + x_{jl}\beta_{jl} + \dots + x_{jL}\beta_{jL} + \epsilon_j \quad (4.9)$$

Zde jsou β_{j1} neznámé parametry, příslušející ke každé z L vysvětlujících proměnných. Chyba ϵ_j je náhodná veličina s nulovou střední hodnotou a rozptylem σ^2 .

Nyní pro každé pozorování Y_j uvažujme maticovou formu předchozího modelu:

$$\begin{pmatrix} Y_1 \\ \vdots \\ Y_j \\ \vdots \\ Y_J \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} x_{11} & \cdots & x_{1l} & \cdots & x_{1L} \\ \vdots & \ddots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{j1} & \cdots & x_{jl} & \cdots & x_{jL} \\ \vdots & \ddots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{J1} & \cdots & x_{Jl} & \cdots & x_{JL} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \beta_1 \\ \vdots \\ \beta_j \\ \vdots \\ \beta_J \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \epsilon_1 \\ \vdots \\ \epsilon_j \\ \vdots \\ \epsilon_J \end{pmatrix} \quad (4.10)$$

Což lze zkráceně zapsat jako:

$$Y = \mathbf{X}\beta + \epsilon \quad (4.11)$$

Matice \mathbf{X} , je takzvaný *design experimentu*, který popisuje tvar očekávané BOLD odezvy (a např. další komponenty, které mají vliv na modelovaná data), v našem případě koresponduje s blokovým přístupem, popsaným v předchozí kapitole (např. střídání aktivita/neaktivita). Vektor parametrů $\beta = [\beta_1, \dots, \beta_l, \dots, \beta_L]^T$ je obecně potřeba pro získání popisu měřené časové řady modelem odhadnout. Pro tento odhad je možno využít metodu nejmenších čtverců, přičemž kritériem je minimalizovat chybu epsilon. Lze odvodit [51], že pro odhad platí¹:

$$\hat{\beta} = (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{Y} \quad (4.12)$$

Alternativně, slovní formou, se dá model také popsat jako:

*"pozorovaná data = design experimentu * modifikační parametr beta + chyba (složka nevysvětlená modelem)"*

Základním tvarem očekávané odezvy BOLD je boxcar model (s), jedná se o jednoduchou funkci, kdy dochází ke střídání hodnot 0 a 1, v závislosti na tom, zda je v daný časový okamžik motorická aktivita vykonávána či není. V případě časové řady získané technikou NIRS uvažujme jednu vysvětlující proměnnou (jednu komponentu designové matice), a tedy jeden parametr β charakterizující celou časovou řadu, neboli se předpokládá model v rámci hodnot 0-1 s tím, že odhadnutý modifikační parametr β metodou nejmenších čtverců uzpůsobí rozsah (nafitování) modelu na danou časovou řadu. Křivka přímo koresponduje s blokovým designem studie.

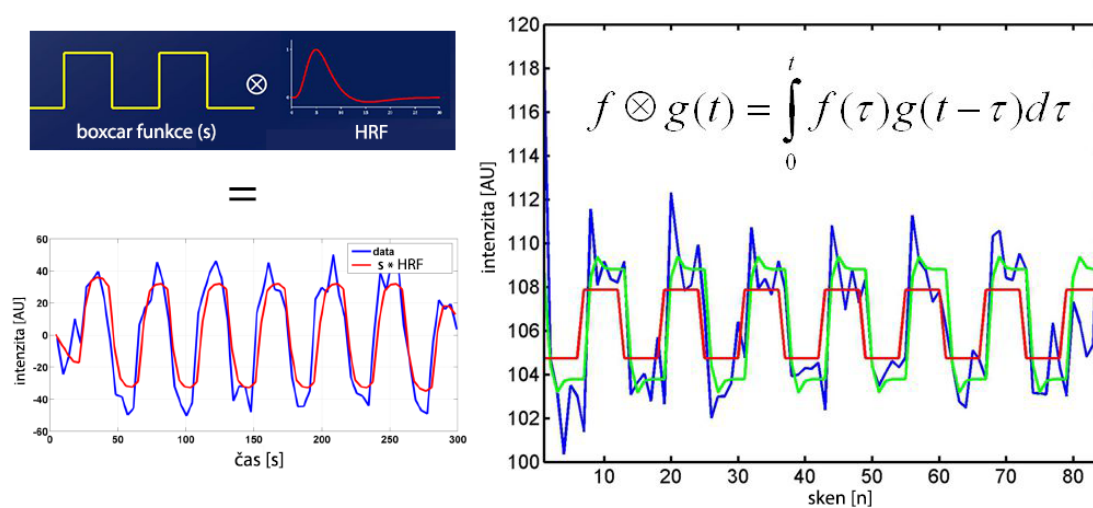
Protože je BOLD signál založen na průtoku krve mozkiem, při nástupu neurální aktivity dochází ke zpoždění, pro krátký stimulus dochází ke zpoždění 4 - 8 sekund. Průběh odezvy průtoku bývá modelován několika různými křivkami hemodynamické odezvy (hemodynamic response function, *HRF*) [29, 52].

Z těchto důvodů je možno pro tvar očekávané BOLD odezvy použít vylepšení ve smyslu konvoluce boxcar funkce s *HRF* (obr. 4.3):

$$MODEL = s \otimes HRF \quad (4.13)$$

Výsledkem konvoluce dojde k vyhlazení skokového průběhu blíže ke známé fyziologické povaze odezvy. Mezi typické zástupce hemodynamických funkcí patří Boyntonova křivka [54]. Dále se v dostupné literatuře využívá i Gaussovy křivky.

1. V Matlabu je pro výpočet použitelná syntaxe: $B = \text{inv}(X) * Y$



Obrázek 4.3: Vlevo: Konvolucí boxcar funkce s křivkou hemodynamické odezvy dojde k přesnějšímu vyjádření modelu (červená křivka), lépe reprezentujícího fyziologii. Vpravo: červená - jednoduchá boxcar funkce, zelená - model po konvoluci, modrá - naměřená data; upraveno podle [53] (vlastní tvorba).

5 Implementace metod zpracování signálů NIRS

Pro experimentální využití naměřených signálů je zapotřebí provést implementaci metod předzpracování a extrakce příznaků. Tímto tématem se zabývá následující kapitola. Jsou zde popsány postupy, jak byly naimplementovány metody z předchozí části. Dále je rozebráno mnou navržené vylepšení metody odhadu parametru aktivity. Pro každé vyšetření tudíž dostáváme 2 parametry aktivity (příznaky), a to $w\beta$ a $m\beta$. Kapitola se zaměřuje i na specifika v rámci finger tappingu a chůze. Na konci kapitoly je uvedeno shrnutí celého naimplementovaného postupu zpracování všech naměřených NIRS signálů. Při zpracování jsem vycházel z Matlab SW toolboxu Nilab2, vyvinutého na Institutu pro kognici a neurovědy Maxe Planka v Lipsku. Skripty byly upraveny pro potřebu dávkového zpracování velkého objemu dat. Dále bylo potřeba doimplementovat i další originální algoritmy pro metodiku zpracování (především odhad metodou $m\beta$ a algoritmy pro zpracování chůze).

5.1 Předzpracování signálů

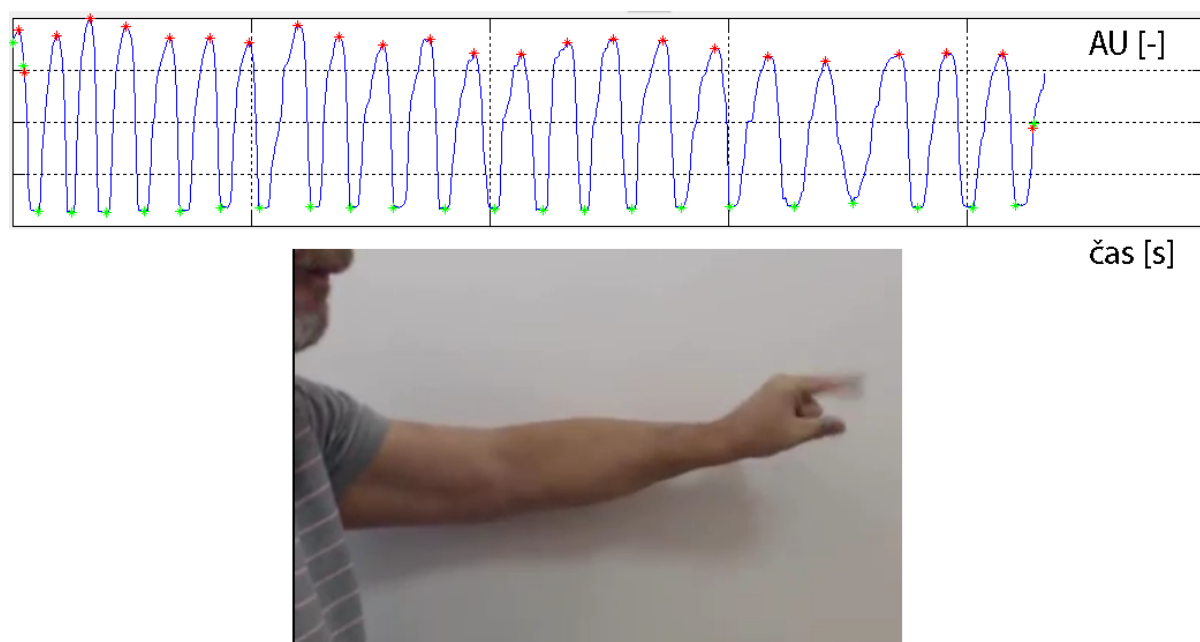
Pro všechny surové signály (finger tapping i chůze) byly programově vypočteny průběhy změn koncentrací obou chromoforů hemoglobinu (oxy i deoxy) podle dvojice rovnic 4.6 a 4.7. Konkrétní hodnoty extinkčních koeficientů jsou uvedeny v tab. 5.1. Následně byly signály filtrovány horní propustí dle rovnice:

$$HP_c = 2,5 * ITI[s] \quad (5.1)$$

Hodnoty ITI se již dále liší v závislosti na prováděné úloze, pro finger tapping je hodnota ITI = 15, jelikož trvání finger tappingu se opakovalo po dobu 15 vteřin. Pro signály chůze byla hodnota ITI nastavena na 60. To z důvodu, protože fáze relaxu v sedě mezi cykly trvala cca. 60 vteřin. Pro zmírnění vysokofrekvenčních artefaktů způsobených srdeční činností a dýcháním bylo dále filtrováno dolní propustí s cut off frekvencí 0,2 Hz. V obou případech byl použit Butterworthův filtr 3. řádu.

Tabulka 5.1: Hodnoty extinkčních koeficientů použitých pro výpočet časových řad koncentrací oxyHb a deoxyHb v rámci zařízení NIRS.

	oxyHb	deoxyHb
760 nm	1,4866	3,8437
850 nm	2,5264	1,7986



Obrázek 5.1: Dole: figurant provádějící finger tapping při současném snímání NIRS i BradykAnem. Nahoře: BradykAn slouží jako referenční ukazatel, zda je u pacientů s PN aktivita patřičná.

Každé rozsáhlejší klinické měření doprovázejí chyby. Z tohoto důvodu je nutné identifikovat chybné či nekompletní záznamy. Paralelně s měřením finger tappingu NIRS bylo měřeno technikou BradykAn (obr. 5.1). Toho je využito pro kontrolu, zda vůbec pacient s PN dostatečně klepal palcem o špičku ukazováku s co největší amplitudou a frekvencí (finger tapping) a zda-li má tedy signál NIRS vypovídající hodnotu. U pacientů bez stimulace DBS STN (skupina OFF) docházelo k případům, kdy byla aktivita v záznamech prakticky nepatrná. Tito pacienti nebyly v dalším zkoumání zahrnuti. Za nepoužitelné byly dále považovány neúplné a chybné záznamy (např. s mechanickými artefakty, nebo obsahující rušení).

Pokud jde o specifika předzpracování při měření chůze, začátky chůzí a relaxačních dob nebyly značeny markery. V tomto případě bylo využito blesku fotoaparátu, který se následně projeví v amplitudě signálu. Na základě tohoto faktu byl vytvořen algoritmus pro automatickou detekci časů blesků (flashů). Ukázka kódu je obsahem přílohy práce. Tento algoritmus byl následně využit pro registraci časů blesků s expertem definovanými časy jednotlivých freezingů. Časy freezingů byly hodnoceny lékařem na základě videa z vyšetření (tabulka 8.1 v příloze).

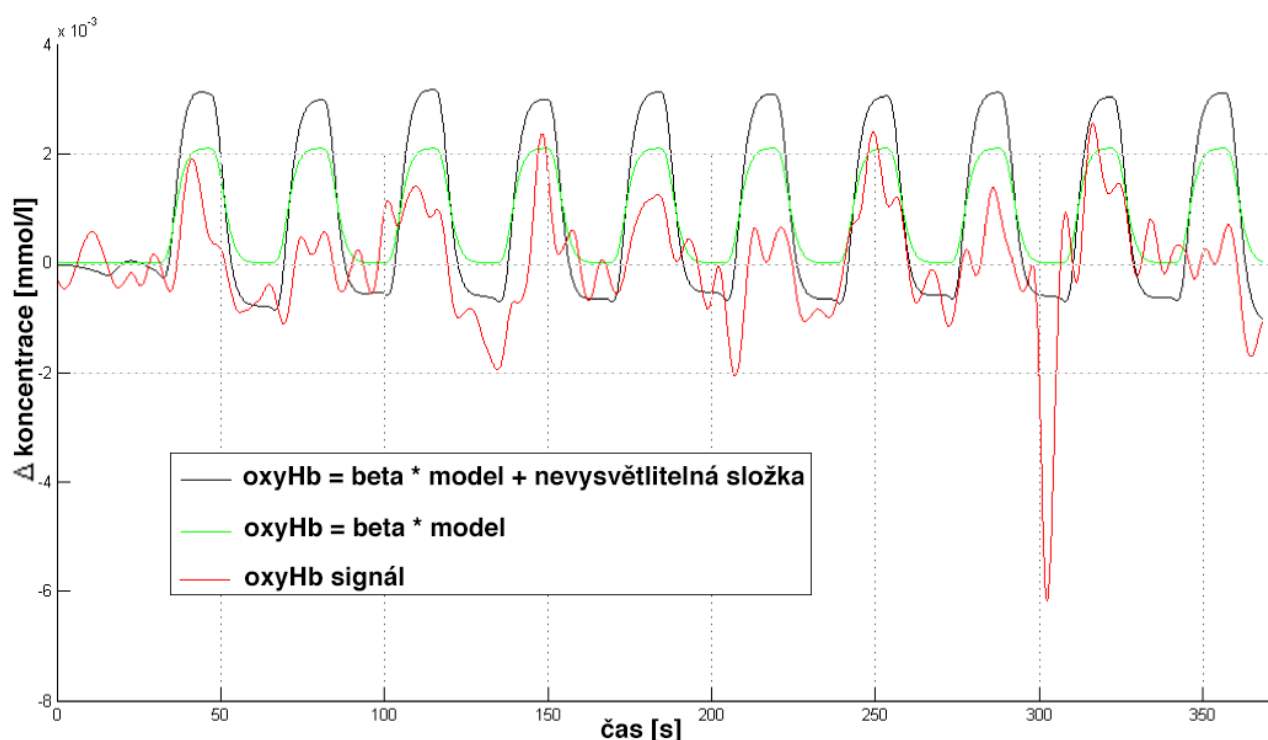
5.2 Extrakce parametru aktivity $w\beta$

Globálním úkolem je prostřednictvím nasnímaných spektroskopických záznamů analyzovat hypotézy definované u pacientů s PN. Výsledek má mít bezpochyby kvantitativní formu. Jak bylo ukázáno v předchozí kapitole, z každého záznamu (časové řady) je možné získat jedno číslo, které tuto řadu jistým způsobem reprezentuje. Na věrohodný odhad takového čísla, v našem případě jde o odhad parametru $\hat{\beta}$, lze fakticky pohlížet jako na bodový estimátor (příčemž je pochopitelně možné testovat i jeho samotnou významnost). Odhady tohoto typu se v neurovědních studiích označují jako first level subject statistiky (neboli statistiky první úrovně), prakticky značí odhady určitých individuálních statistik. V našem případě je first level statistikou právě kvantita β , která je individuálně odhadnuta (extrahována) metodou GLM pro každý kanál v rastru zdrojů a detektorů. Tyto hodnoty mohou dále vstupovat do následných testů (označovaných často jako second level statistiky), kdy už na základě vyextrahovaných parametrů β dochází k testování hypotéz v rámci skupin, k párovým či jiným meziskupinovým testům s dalšími vlastnostmi a podmínkami.

Je patrné, že extrakce parametru (příznaku) β nemusí být realizovaná pouze regresní metodou (např. konkrétně jednou popsanou regresní metodou), ale popsání přístupu obecného lineárního modelu jde vylepšit, případně jinak s odhady experimentovat. Alternativně se zcela jistě nevyklučuje přistoupit k extrakci příznaků úplně jiným způsobem - jak již však bylo zmíněno, varianty GLM jsou v oblasti neurověd osvědčené. Konkrétní příklady nabitovaných dekomponovaných modelů pro oxy i deoxy NIRS signál jsou na okomentovaných obrázcích (obr. 5.2, obr. 5.3). Navíc obr. 5.3 ilustruje vyšší variabilitu hodnot koncentrací oxyHb oproti deoxyHb.

Označme tedy popisovaný odhad $\hat{\beta}$ (extrahovaný příznak), který je z principu i nevychýlený, metodou GLM pro celý signál na základě jednoho modelu, jako první ze dvou důležitých parametrů v této práci jako $w\beta$ - weighted beta.

Tento přístup dává reprezentativní hodnoty aktivity však jen v případě, pokud jsou v signálu pravidelné změny s podobnou amplitudou, což je možné posoudit buď vizuálně, nebo některou z charakteristik určených k posouzení velikosti reziduí modelu. Při vyšetřeních u sportovců či pacientů, kteří netrpí onemocněním motoriky v zásadě platí, že v signálech dochází k pravidelnému nárůstu BOLD úrovně. U pacientů s PN je však u náběhů při motorické aktivitě viditelná větší variabilita, tím může dojít k nadhodnocení či podhodnocení $w\beta$. To je také jistá nevýhoda. Způsob zmírnění následků této nevýhody je popsán v další podkapitole.

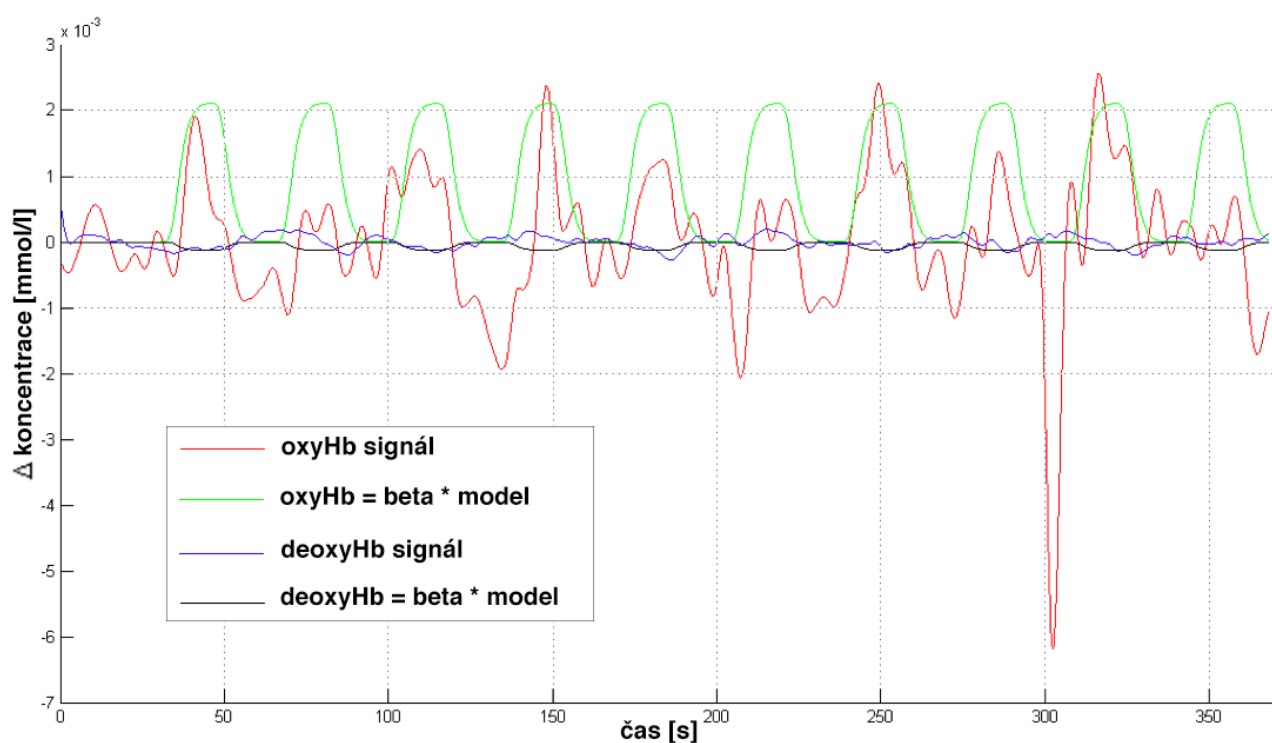


Obrázek 5.2: Příklad použití GLM na předzpracovaný oxyHb NIRS signál. Vizualizace obsahuje 3 signály: červený průběh znázorňuje předzpracovaný NIRS signál, na který je naitován zelený model (vznikl jako konvoluce boxcar funkce s Boyntonovskou odezvou) - odhadnutý parametr $w\beta$ je zodpovědný za modifikaci rozsahu hodnot na červený signál. Černý průběh navíc obsahuje připočtenou nevysvětlitelnou složku.

5.3 Benchmarking metody odhadu aktivity $m\beta$

Jak uvádí [55], benchmarking je podle definice pojem pro měření a analýzu procesů, výkonů a hledání nejlepších řešení prostřednictvím systematického porovnávání s výkonem ostatních, a s cílem identifikovat příležitosti ke zlepšení. Jinými slovy a aplikováno pro NIRS, je na místě, pokusit se zmírnit nevýhody extrahovaného $w\beta$ a nalézt přesnější parametr, který by signál lépe reprezentoval. A následně identifikovaný parametr objektivně vyhodnotit porovnáváním.

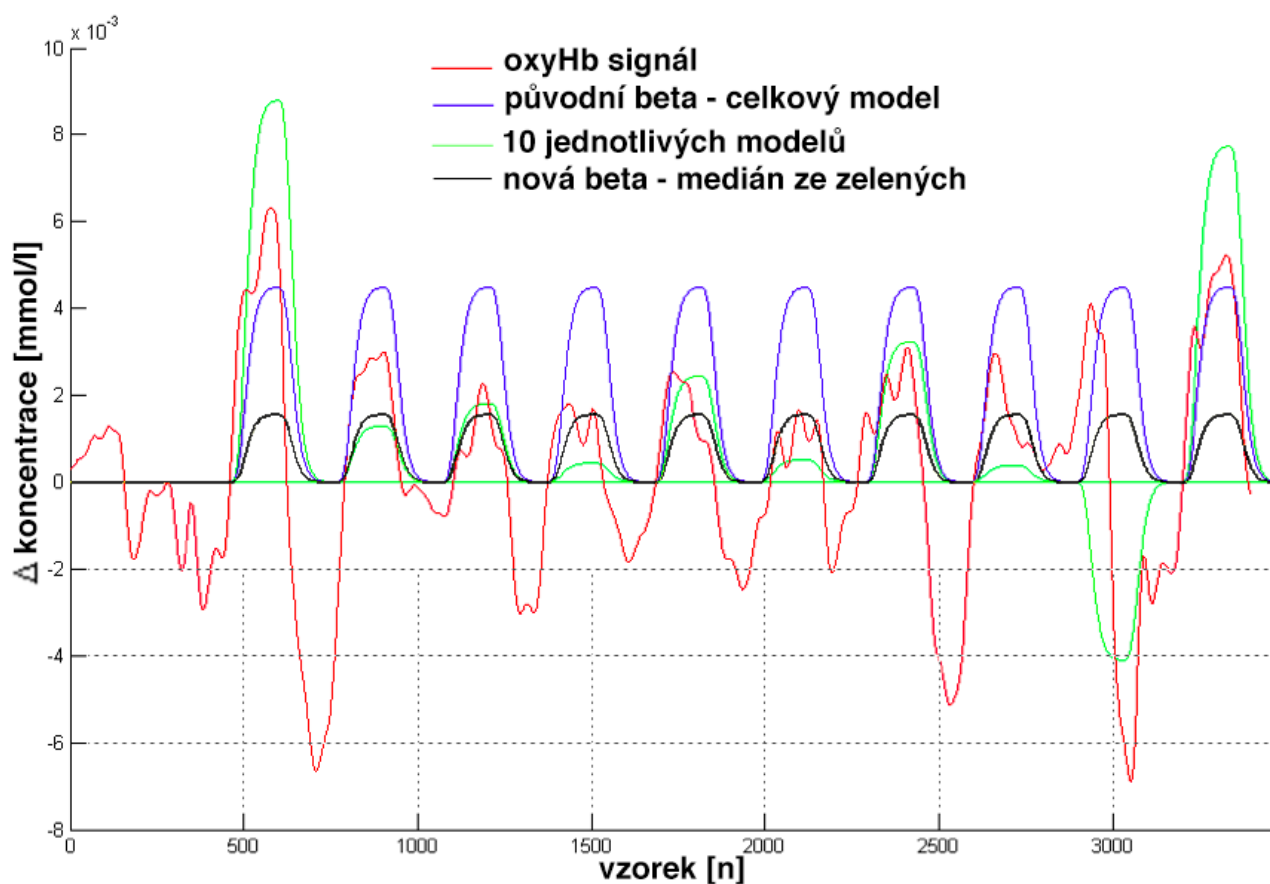
Byl uvažován nový přístup, který vychází z předchozího. Neboli, brát v úvahu odhad $\hat{\beta}$ pro každou BOLD odezvu zvlášť - výsledkem je zisk 10 různých $w\beta$ pro jeden signál, a následně uvažovat jejich medián (obr. 5.4). Tento postup je poměrně triviální obdobou, nicméně, v literatuře nebyl použit. Navíc se z několika hledisek ukazuje, že je u NIRS signálů u PN odhadem přirozenějším. Medián zajišťuje robustnější formu odhadu než průměrná hodnota (ta může být velmi citlivá na extrémnější hodnoty). Toto navržené pojetí je označeno jako $m\beta$.



Obrázek 5.3: Příklad použití GLM na předzpracovaný oxyHb i deoxyHb NIRS signál. Vizualizace obsahuje 4 signály: červený průběh znázorňuje předzpracovaný NIRS signál, na který je naitován zelený model. Analogicky vznikl i model s černým průběhem naitovaný na modrý deoxyHb signál.

Pro zhodnocení úspěšnosti modifikovaného parametru je potřeba k porovnání užít metriku. V případě, že by šlo o zisk $m\beta$ také přímou regresní metodou, nabízelo by se porovnání např. koeficientem determinace. Tato možnost však zde přítomna není. Byla vybrána metrika DTW. Hlavním důvodem této volby je, že dokáže vyřešit potenciální problémy s různou délkou signálů, se kterými pracuje (např. oproti Euklidovské vzdálenosti). DTW (dynamic time warping), v českých materiálech překládána jako dynamické borcení času, je technika/algorithmus jež slouží k nalezení optimálního zarovnání časově závislých sekvencí a k měření jejich podobnosti [56]. Výpočetní náročnost algoritmu je $\mathcal{O}(n^2)$. Do DTW vstupují 2 signály, výstupem je relativní hodnota podobnosti. Pro každou dvojici MODEL - REFERENČNÍ SIGNÁL dokážeme tedy rozhodnout, který model reprezentuje signál lépe.

Z hodnot v tabulce (tab. 5.2) je patrné, že ve většině případů (8 z 10) vybraných náhodných výběrem je absolutní hodnota dané metriky menší pro benchmarkovanou metodu získanou mediánem z deseti jednotlivých modelů. Kromě metriky a vizuálních porovnávání byly výsledky evaluovány i expertně. Číselná hodnota metriky vyjadřuje



Obrázek 5.4: Příklad stanovení $m\beta$ z předzpracovaného oxyHb NIRS signálu. Vizualizace obsahuje 4 barvy křivek: zelené znázorňují odhady jednotlivých 10 modelů pro každý náběh aktivity. Červená naměřený signál. Modrá křivka představuje model s $w\beta$. A konečně, černá prezentuje nový přístup, jakožto medián z 10 zelených modelů.

blížkost vytvořeného modelu aktivity vůči původnímu signálu. Napříč všemi naměřenými signály lze pozorovat vlastnost, že čím je signál pravidelnější, tím vychází $w\beta$ blíže $m\beta$, ba dokonce i pokud by β vznikla jako průměrná hodnota z 10 modelů.

Shrnutí postupu implementace zpracování signálů

Každý signál NIRS byl zpracován v následujících krocích:

- Import surového NIRS signálu včetně načtení metadat o nastavení měření.
- Odstranění artefaktů filtrací (horní a dolní propust).

Tabulka 5.2: Hodnoty DTW metriky pro 10 náhodně vybraných měření kanálu SMA.

$w\beta$	$m\beta$	ID souboru
1,898	1,696	0894 lh
3,060	3,294	3134 rh
3,148	2,922	3963 rh
3,582	2,595	9381 rh
2,756	2,292	5793 lh
2,773	1,998	3131 lh
1,988	1,860	3963 rh
2,767	2,601	3961 lh
1,613	1,679	4471 rh
3,429	2,336	5993 rh

- Výpočet průběhů změn koncentrací oxy a deoxyhemoglobinu na základě modifikovaného Lambert-Beerova zákona se zahrnutím korekčního faktoru DPF.
- Individuální zobrazení signálu v čase.

Pro signály NIRS finger tapping kromě předchozího:

- Odstranění neuplných a chybných záznamů, validace s BradykAnem.
- Výpočet parametru aktivity $w\beta$ metodou GLM, s využitím Boyntonovské hemodynamické odezvy.
- Výpočet parametru aktivity $m\beta$, jakožto mediánu z deseti jednotlivých GLM modelů.

6 Testování klinických hypotéz, výsledky

Po načtení dat, následné filtraci a dalších předzpracováních, včetně extrakce příznaků, je možné naměřená data předložit k úlohám testování hypotéz. Tyto klinické hypotézy byly definovány experty z Neurologické kliniky 1. LF UK, kde probíhalo i samotné měření pacientů za různých podmínek. Klinický soubor dohromady čítá okolo 25 unikátních pacientů. Počet individuálních patientských dat vstupujících do testů se však liší v závislosti na podmínkách (tzn. ne všichni podstoupili všechna měření za všech podmínek). Ve zdrojových datech jsou dostupné signály z finger tappingu levé i pravé ruky, a chůze, odlišené podle úrovně stimulace DBS. Obsah kapitoly se zaměřuje především na analýzu dat finger tappingu a chůze. Součástí je např. i testování vlivu tzv. sequence efektu.

6.1 Klinické hypotézy a analýza dat

Měření bylo součástí větší studie, kde se testovalo, zda mají různé frekvence stimulace vliv na aktivitu mozku. Individuální měření byla provedena za různých podmínek. Jednou z nich je daná úroveň hloubkové mozkové stimulace. U stimulace bylo rozlišováno mezi úrovněmi OFF (stimulace vypnuta), ON 130 Hz a ON 60 Hz. U jednotlivých ON stimulací bylo dále uvažováno mezi akutními (ak) a chronickými (ch). Chronický typ znamená, že pacienti měli tuto úroveň stimulace dlouhodobě aktivní. U akutního typu došlo během vyšetření ke změně nastavení. Podle experta (prof. Jech, neurologická klinika) platí, že má-li se hodnotit ON, tak nejlepším ON v řadě je 130(ch), poté 130(ak), dále 60(ch) a 60(ak). U pacientů byla provedena řada dalších klinických vyšetření. Mezi další znalosti o pacientech patří vyhodnocení UPDRS, neboli je tudíž známo, která strana těla je více postižena.

U všech naměřených signálů ze všech kanalů bylo provedeno předzpracování podle postupů popsaných v předchozích kapitolách. Každý NIRS signál je tedy reprezentován parametrem β , a to jak v podobě $w\beta$, tak $m\beta$. Tyto parametry aktivity určují hodnotu nárůstu koncentrace oxyhemoglobinu.

Cílem analýzy dat je potvrdit, či zamítnout souvislost mezi mírou (lokalitou) aktivity mozku a úrovní jeho hloubkové stimulace. Toto je řešeno v rámci několika podúloh, zahrnujících klasický přístup testování hypotéz, grafické zobrazení hodnot a natrénování statistického modelu. Z hlediska přehlednosti je analýza rozdělena do dvou částí, týkajících se dat z finger tappingu, respektive chůze. Každá podkapitola charakterizující typ motorické aktivity samostatně diskutuje získané výsledky.

Statistika

Z důvodů převážného neprokázání normality statistických výběrů při testování hypotéz, bylo voleno použití neparametrických metod. Pokud při určitém testování byla normalita splněna (nebo je stat. soubor $N \geq 50$) - tento fakt i s testovou p-hodnotou parametrické varianty testu (párový t-test) je uveden v tabulce výsledků. Normalita byla testována Shapirovým-Wilkovým testem, jež je pro tyto účely nejspolehlivější [57]. Použitou neparametrickou párovou metodou byl Wilcoxonův párový test.

Logistická regrese a takzvané kritérium AIC (Akaike Information Criterion) jsou možné statistické nástroje pro predikční analýzu veličin a pro výběr parametrů podle jejich významu. AIC je často používáno v různých oblastech výzkumu, věnovaného vyhodnocení experimentálních modelů. Nejmenší hodnota AIC poukazuje model, který je nejvhodnější.

6.2 Analýza dat finger tappingu

Hypotéza 1: Existence rozdílů v aktivitě v ROI při DBS ON130 vs. OFF

První, a současně nejdůležitější, klinickou testovanou otázkou v rámci finger tappingu je potvrzení/zamítnutí hypotézy "Existuje rozdíl v jednotlivých oblastech SM1 a SMA v rámci skupiny s nejlepší ON stimulací a skupiny bez stimulace (OFF)"? Neboli, zájmem je zjistit rozdíl mezi oblastmi při stimulaci a bez stimulace. Pro účely testování je nutné rozdělit společnou oblast SM1, a to do S1 a M1, tak aby oblasti odpovídaly definici kanálů (podle definice v kapitole 3.3). Testováno bylo mezi všemi dvojicemi kanálů pro skupinu pacientů ON vs. OFF, jako párové hodnocení Wilcoxonovým párovým testem.

H0: Hodnoty aktivity se v oblastech mozku při stimulaci a bez stimulace neliší.

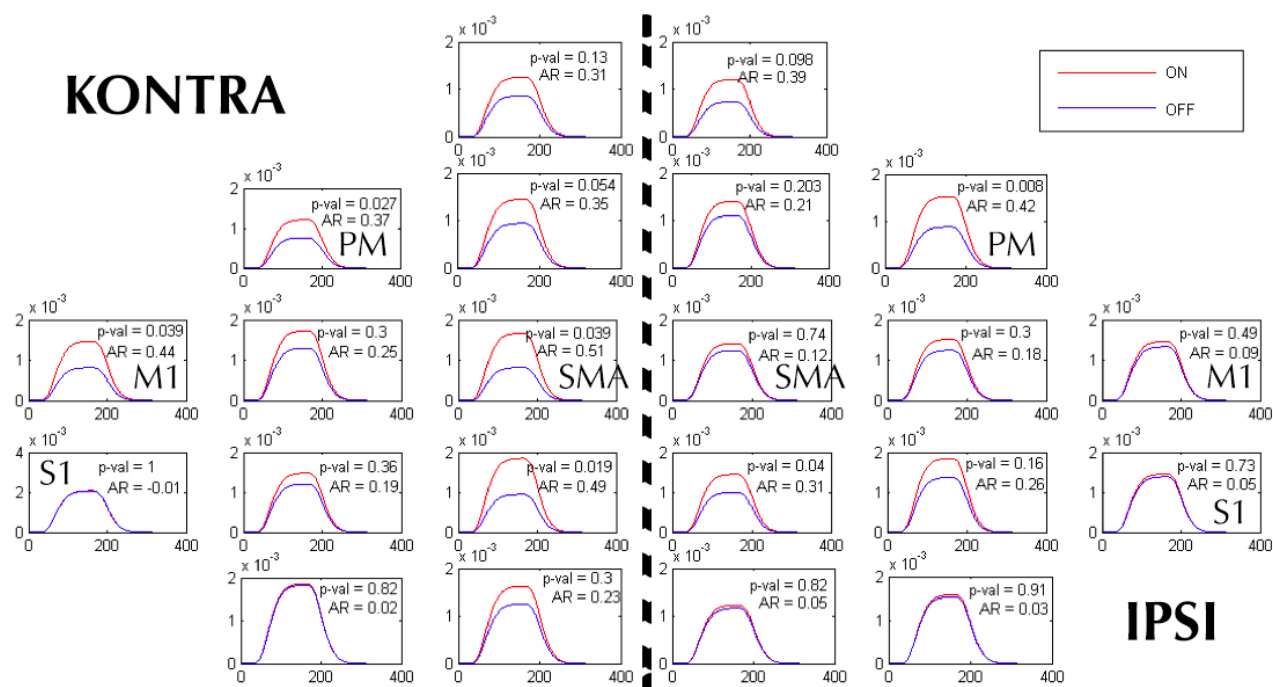
H1: non H0.

Tabulka (tab. 6.1) obsahuje výsledky z testování hodnot aktivity $m\beta$ pro oblasti zájmu S1, M1, SMA a navíc oblast premotorickou (PM), ve které rovněž vychází signifikantní p-hodnota. Hodnoty aktivity ON s nejlepší stimulací vs. OFF se pro pravou ruku významně liší v kontralaterálních oblastech M1, SMA a PM (kontra i ipsilaterálně). Pro levou ruku je nulová hypotéza zamítnuta jen pro kontralaterální oblast SMA. Z výsledků lze tedy zobecnit, že aktivita v oblasti PM je výrazně jiná pro stimulaci DBS a bez

Tabulka 6.1: Srovnání pacientů (ON130 vs. OFF) - finger tapping; Wilcoxonův párový test s $m\beta$

párový test $m\beta$	Pravá ruka (N = 9)		Levá ruka (N = 9)		Obě ruce (N = 18)	
oblast	p-hod. kontra	p-hod. ipsi	p-hod. kontra	p-hod. ipsi	p-hod. kontra	p-hod. ipsi
S1	1,0	0,7343	0,1640	0,3007	0,1840	0,3491
M1	0,03906	0,4960	0,4960	0,9101	0,0428	0,6790
SMA	0,0390	0,7343	0,0742	0,0742	0,2145	0,6474
PM	0,0273	0,0078	0,0078	0,300	0,0475	0,4204

stimulace oboustranně. Sloupce kontra a ipsi v tabulce znamenají, že je potřeba při testování rozlišovat stejnou (ipsi, ipsilaterální) a protilehlou (kontra, kontralaterální) stranu mozku. Toto koresponduje s faktem, že motorická aktivita vykonávaná pravou rukou je viditelná v levé hemisféře a naopak. Tudíž signifikance je očekávatelná na opačné (kontralaterální) straně. Pro finger tapping levé i pravé ruky bylo ve studii dostupných 9 pacientů se všemi odpovídajícími záznamy. Při zohlednění obou rukou lze dohromady získat rozsah souboru $N = 18$.



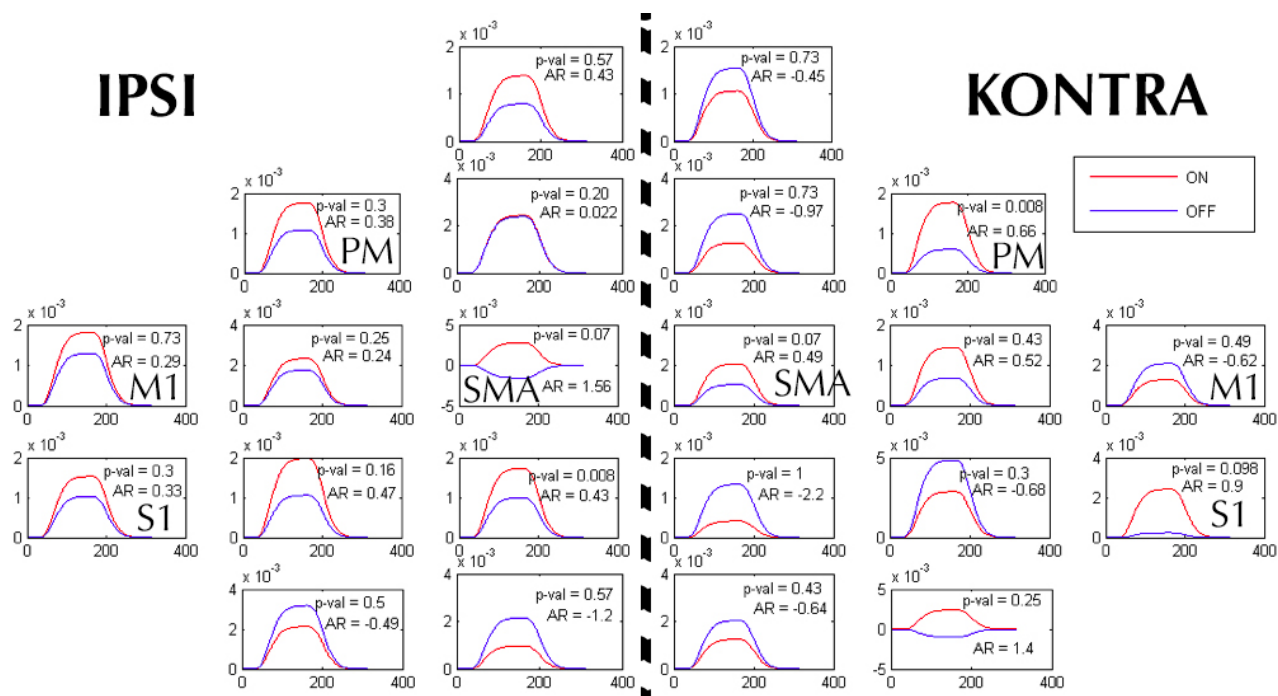
Obrázek 6.1: Srovnání zprůměrovaných modelů $m\beta$ (ON130 vs. OFF) - pravá ruka, finger tapping, AR - area ratio; $N = 9$ (8 z 9 pacientů mají podle UPDRS více postiženou levou ruku).

Míru významnosti lze posoudit kromě p-hodnoty také na základě míry AR (Area Ratio):

$$AR = 1 - (AUC_{off}/AUC_{on}) \quad (6.1)$$

Ta vznikla jako průměrný průběh odezvy pacientů za daný kanál. Míra byla vy počtena z podílů ploch pod průměrnou křivkou ON (AUC_{on}) vs. OFF (AUC_{off}), je odvozena z pojmu AUC (area under curve, plocha pod křivkou). Interpretace to znamená, že s rostoucí hodnotou AR se také zvyšuje pravděpodobnost zamítnutí nulové hypotézy, tzn. hodnoty v daných kanálech/oblastech mozku se neliší. Tudíž, zda je v dané lokalitě rozdíl přítomen. Kladná hodnota AR znamená vyšší aktivitu po stimulaci než bez stimulace a naopak. Neboli, pokud by AR nabývalo záporné hodnoty, aktivita bez stimulace by byla vyšší než se stimulací. Schéma (obr. 6.1) přehledně vizualizuje, jaké vycházejí v jednotlivých lokalitách (kanálech) p-hodnoty a AR parametry pro data finger tappingu pravé ruky. Z něj je na první pohled patrné (bez detailního studia p-hodnot), kde dochází k nárůstu aktivity.

Analogicky je možné zobrazit schéma rozložení kanálů i pro finger tapping ruky levé (obr. 6.2).



Obrázek 6.2: Srovnání zprůměrovaných modelů $m\beta$ (ON130 vs. OFF) - levá ruka, finger tapping, AR - area ratio; N = 9 (8 z 9 pacientů mají podle UPDRS více postiženou levou ruku).

Tabulka 6.2: Srovnání pacientů (ON130 vs. OFF) - finger tapping; Wilcoxonův párový test s $w\beta$

párový test $w\beta$	Pravá ruka (N = 9)		Levá ruka (N = 9)		Obě ruce (N = 18)	
	p-hod. kontra	p-hod. ipsi	p-hod. kontra	p-hod. ipsi	p-hod. kontra	p-hod. ipsi
S1	0,7695	0,4922	0,1641	0,9102	0,2122	0,6580
M1	1,0	0,7695	0,9102	1,0	0,8721	0,8405
SMA	0,0098	0,8457	0,7344	0,1641	0,0586	0,2122

Vzhledem k tomu, že 8 z 9 pacientů u první hypotézy mají podle UPDRS více postiženou levou ruku, z dílčích výsledků vyplývá vyšší vliv DBS pro menší postižení. Pro pravou ruku se totiž ukazuje významnější zapojení mozkových oblastí spojených s motorikou ruky, to jest PM, S1 a SMA, zodpovědné jak za plánování, tak samotné vykonání pohybu. V případě většího postižení na levé ruce, je aktivita výrazná v rámci ROI jen v kontralaterálním PM.

V rámci první hypotézy se nabízí porovnání předchozích výsledků s výsledky získanými při testování dat s využitím $w\beta$, namísto $m\beta$. Dosažené signifikance testů pro S1, M1 a SMA (tzn. původně definovanou hypotézu) jsou zaneseny v tabulce (tab. 6.2).

Z toho plyne, že oblast SMA je pro pravou ruku signifikantní v obou případech. To jak s variantou $m\beta$, tak i u méně přesného odhadu $w\beta$. I přes nižší citlivost $w\beta$ je i v tomto případě podpořena skutečnost, že DBS STN má terapeutický účinek na vykonání pohybů (spojeno se stimulací tvorby dopaminu).

Hypotéza 2: Existence rozdílů v aktivitě v ROI při DBS ON130 vs. ON60

Druhá hypotéza se zaměřuje na otázku, zda existuje rozdíl i v rámci individuálních stimulací DBS (nejen ON vs. OFF), konkrétně mezi úrovněmi ON130 vs. ON60, bez ohledu na stav bez stimulace. Podobně jako u hypotézy první, byli vybíráni pacienti s párovými hodnotami, jež vstupují do Wilcoxonova párového testu. Hlavními oblastmi zájmu jsou rovněž SM1 i SMA, případně PM. Hodnota testu však byla vypočtena mezi všemi dostupnými kanály. Podle výsledné tabulky (tab. 6.3) nelze vyvrátit nulovou hypotézu.

H0: Hodnoty aktivity se v oblastech mozku při různých úrovních stimulace neliší.

H1: non H0.

Tabulka 6.3: Srovnání pacientů (ON130 vs. ON60) - finger tapping; Wilcoxonův párový test s $m\beta$

párový test $m\beta$	Pravá ruka (N = 12)		Levá ruka (N = 12)		Obě ruce (N = 24)	
	p-hod. kontra	p-hod. ipsi	p-hod. kontra	p-hod. ipsi	p-hod. kontra	p-hod. ipsi
S1	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
M1	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
SMA	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
PM	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Dále bylo na základě $m\beta$ a $w\beta$ testováno i způsobem nepárovým, tzn. jako dvouvýběrový neparametrický Mannův-Whitneyův test. Výhodou je větší rozsah statistického výběru (levá ruka - N = 21 vs. 23; pravá ruka - N = 20 vs. 24). V tomto případě se rovněž nepodařilo vyvrátit nulovou hypotézu (pro všechny oblasti $p > 0,05$). Hypotéza 2 tedy ukázala, že rozdíl v aktivitách v ROI oblastech není patrný v rámci jednotlivých úrovní stimulace. Značnou roli působí spíše (Hypotéza 1), zda je stimulováno či není, než jakou frekvencí stimulace probíhá.

Hypotéza 3: Existence rozdílů v aktivitě v ROI u všech měření kontra vs. ipsi

Další klinická otázka se soustředí na porovnání aktivity ipsilaterálních a kontralaterálních protilehlých oblastí, napříč záznamy všech úrovní stimulací (ON130, ON60, OFF). Nyní je však obtížné výsledky spolehlivě interpretovat (samotná hypotéza je oproti předchozím, hlavně kvůli obecnosti, těžko uchopitelná). V zásadě by se daly rozdíly předpokládat ve všech ROI oblastech (SM1, SMA, respektive PM). Nicméně tím, že do testů byly zahrnuty i záznamy OFF (bez stimulace) může být tímto signifikance v určitých lokalitách zkreslena. Na zkreslení mohou mít dopad i další faktory (např. neuvažuje se, která ruka je horší podle UPDRS).

H0: Hodnoty aktivity v oblastech mozku kontra vs. ipsi se neliší.

H1: non H0.

Tabulka 6.4: Srovnání pacientů (kontra vs. ipsi) - finger tapping; Wilcoxonův párový test s $m\beta$

párový $m\beta$	Pravá ruka (N = 66)	Levá ruka (N = 64)	Obě ruce (N = 130)
oblast	p-hod.	p-hod.	p-hod.
S1	<u>0,0017</u>	<u>0,0149</u>	<u>3.4783e-05</u>
M1	0,5376	0,4947	0,9490
SMA	<u>0,0287</u>	0,2084	<u>0,0188</u>
PM	0,7616	<u>5.6065e-05</u>	<u>0,0043</u>

U této hypotézy rozhodně dominuje, v protipólu hypotéz 1 a 2, signifikance v S1, a to jak pro pravou, tak i levou ruku (tab. 6.4). Nepochybně však dále platí, že při uvážení dat obou rukou (N = 130), vychází signifikance v 3 ze 4 oblastí spojených s motorikou (tzn. pouze v M1 významnost chybí). Obecně lze tedy zachytit trend, že rozdíl v ROI mezi ipsi a kontralaterální stranou existuje.

Hypotéza 4: Přítomnost sequence effectu (SE) v datech

Typickým projevem pacientů s Parkinsonovou chorobou je bradykineze. Při ní dochází ke snížení a zpomalení amplitudy opakovaných pohybů v čase (tzv. sequence effect). Bylo ukázáno [5], že tento efekt je možno objektivně měřit a vyhodnocovat zařízením BradykAn. Posláním hypotézy č. 4 je ověřit, zda se tento pokles projevuje i v signálech naměřených při finger tappingu technikou NIRS (tzn. existuje projev SE v prokrvení mozku). V tomto případě je potřeba analyzovat vývoj β v rámci finger tapping cyklů.

H0: V průběhu finger tapping cyklů nedochází k poklesu koncentrace oxyhemoglobinu.

H1: non H0.

Předpokládá se, že pacienti bez stimulace mají automaticky nedostatek dopaminu (k poklesu aktivity však přesto docházet může). Přičemž u stimulovaných by se měl dopamin postupně v rámci 10 opakovaných cyklů finger tappingu vyčerpávat. Metodika testování byla navržena následujícím způsobem:

1. Za každý signál je možno určit průměr prvních 5 amplitud nástupu a průměr druhých 5 amplitud nástupu koncentrace oxyhemoglobinu.

Tabulka 6.5: Test existence sequence effectu; data se stimulací i bez (ON i OFF)

ON + OFF		
N = 262	p-hodn. oboustranný t-test	p-hodn. Wilcox. jednostran. test
S1	0,7835	0,9609
M1	0,5227	0,9354
SMA	0,7090	0,8049
PM	0,2446	0,9433

Tabulka 6.6: Test existence sequence effectu; data se stimulací (ON)

Pouze ON		
N = 192	p-hodn. oboustranný t-test	p-hodn. Wilcox. jednostran. test
S1	0,9496	0,8383
M1	0,4855	0,8938
SMA	0,5411	0,6507
PM	0,5669	0,8762

2. Od každého pacienta se uvažují kontralaterální i ipsilaterální kanály spojené s motorikou, a to z pravé a levé ruky (N = 262 unikátních dvojic).
3. Párový oboustranný t-test (zjištění, jestli se průměry liší) a Wilcoxonův párový jednostranný test (neparametrické zjištění, jestli je aktivita na začátku dokonce vyšší).

V první řadě bylo testováno na všech záznamech (stimulace ON i OFF; tab. 6.5). Protože se u pohybů (finger tapping) pokles amplitudy v rámci měření BradyKANem projevuje při správně fungující tvorbě dopaminu, je nutné taky testovat zvlášť u záznamů se stimulací (tab. 6.6). V obou případech ale nebyla v žádné oblasti zamítnuta nulová hypotéza, tudíž k poklesu aktivity nedochází. Pokles se neproказuje ani při zahrnutí pouze kontralaterálních oblastí (bez uvážení ipsi), p-hodnota je vždy podstatně vyšší než 0,05.

Skutečnost, že v datech k SE nedochází může být zapříčiněna několika důvody. Nejprímější odpovědí může být, že se jednoduše SE v mozku tímto způsobem neprojevuje (možná validace např. metodou fMRI). V úvahu by také připadalo, že se se fyziologicky/patofyziologicky projevuje, technika NIRS není ale dostatečně citlivá toto zachytit. Další problémy mohou vyvstávat ze špatné metodiky zpracování pro test SE či danou povahou experimentu. Tzn. že během daných fází odpočinku (15 s relaxační fáze mezi jednotlivými finger tapping cykly) dojde ke zregenerování a pokles aktivity se v mozku

neprojeví. Dílčí tvrzení tedy je, že se SE nepodařilo prokázat a je potřeba dalšího studia a analýz.

Diskriminační model - nejlépe rozlišující ROI

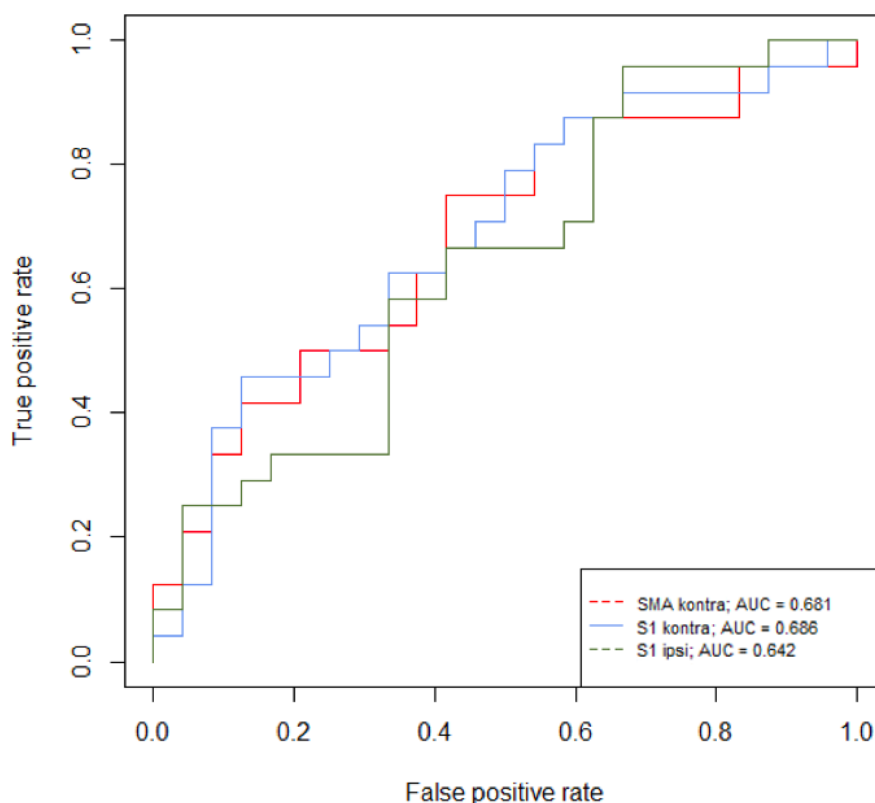
Cílem diskriminačního modelu je určit oblast/kanál, který nejlépe rozlišuje (v řeči strojového učení - diskriminuje) mezi skupinou stimulovaných a skupinou bez stimulace. Tzn. najít takovou oblast, kdy pokud naměřím signál bez znalosti o tom, jestli byl pacient při tomto vyšetření stimulován či ne, tato oblast případy nejpravděpodobněji rozliší a bude nejlépe predikovat. To je užitečné i z pohledu stanovení oblasti, na kterou má ON/OFF stav největší vliv. Tento přístup doplňuje dílčí výsledky z předchozích hypotéz.

Uvažujme párová data (ON130 + ON60) vs. OFF (N = 24, obě ruce). Byly vypočteny p-hodnoty (Wilcox.). Tím byly určeny signifikantní kanály - p.hodn. < 0,05, to jest kontra SMA (p-hodn. = 0,0239) a S1 oboustranně (p-hodn. = 0,0370 a 0,0129). Z hodnot signifikantních kanálů byl, při znalosti příslušnosti, zda jde o ON či OFF skupinu, natrénován model logistické regrese. Pro učení byly zvoleny logitové linkovací funkce. Varianta linkovacích funkcí (logit nebo probit) byla stanovena na základě minimální hodnoty AIC (Akaikeho informační kritérium). Úspěšnost modelu lze standardně vyhodnotit ROC (receiver operating characteristic) křivkou (obr. 6.3).

Z obrázku (obr. 6.3) vyplývá, že nejlépe diskriminující oblasti (tzn. plocha pod křivkou má největší hodnotu) jsou kontralaterální SMA (AUC = 0,681) a kontralaterální S1 (AUC = 0,686). Tento dílčí výsledek podporuje ostatní hypotézy a utvrzuje, že jednou z nejpodstatněji ovlivněných oblastí hloubkovou mozkovou stimulací STN při finger tappingu je, jak v rámci jednotlivých statistických testů, tak i diskriminační úlohy, kontralaterální SMA.

6.3 Analýza dat chůze

Jak již bylo uvedeno, NIRS je technika, která má nesporné výhody pro měření pohybujících se pacientů, a to ve smyslu, že např. nabízí vyšetření při chůzi. Ve světě však tento přístup při měření pacientů s PN není rutinní. NIRS byl doposud použit při popisu chůze u jednoho pacienta s PN, u kterého bylo zaznamenáno snížení oxygenace v SMA během ON freezingu [Petersen et al., 2013]. Podle nejaktuálnějšího článku [Maidan et al., 2015], dochází v rámci NIRS u PN k poklesu oxygenace frontálních laloků při freezingu (studováno bylo na 11 PN a 11 zdravých jedincích). V rámci studie a diplomové práce byly zaznamenány i signály chůze. Celkově jsou dostupné chůzové signály od



Obrázek 6.3: ROC evaluace - stanovení nejlépe diskriminujícího kanálu mezi skupinou ON a OFF. Červená křivka značí výkon oblasti kontra SMA, modrou barvou je označen průběh pro kontra S1, zelenou pak ipsi S1. Míra schopnosti diskriminace je dána plochami pod jednotlivými křivkami.

tří unikátních pacientů s lokalizacemi, ve kterých okamžicích nastával freezing. Časy jednotlivých freezingů byly určeny expertem na základě hodnocení videí, které byly nahrávány paralelně s NIRS signály. Obdobně jako v předchozí části byla vyřčena hlavní hypotéza, nyní v rámci měření chůze. Zde však je cílem především pilotně popsat, zobrazit a podrobněji prostudovat jednotlivé průběhy signálů, než zobecňovat a testovat statistické hypotézy. Dále je potřeba zdůraznit, že u jednotlivých časových řad není rozlišováno, zda bylo stimulováno či ne. U každého pacienta byl vybrán kanál s nejpravidelnějším průběhem, ať už ve smyslu úrovně amplitudy, nebo frekvence střídání nástupů aktivity v cyklech, vždy z jedné z oblastí ROI (SMA, SM1).

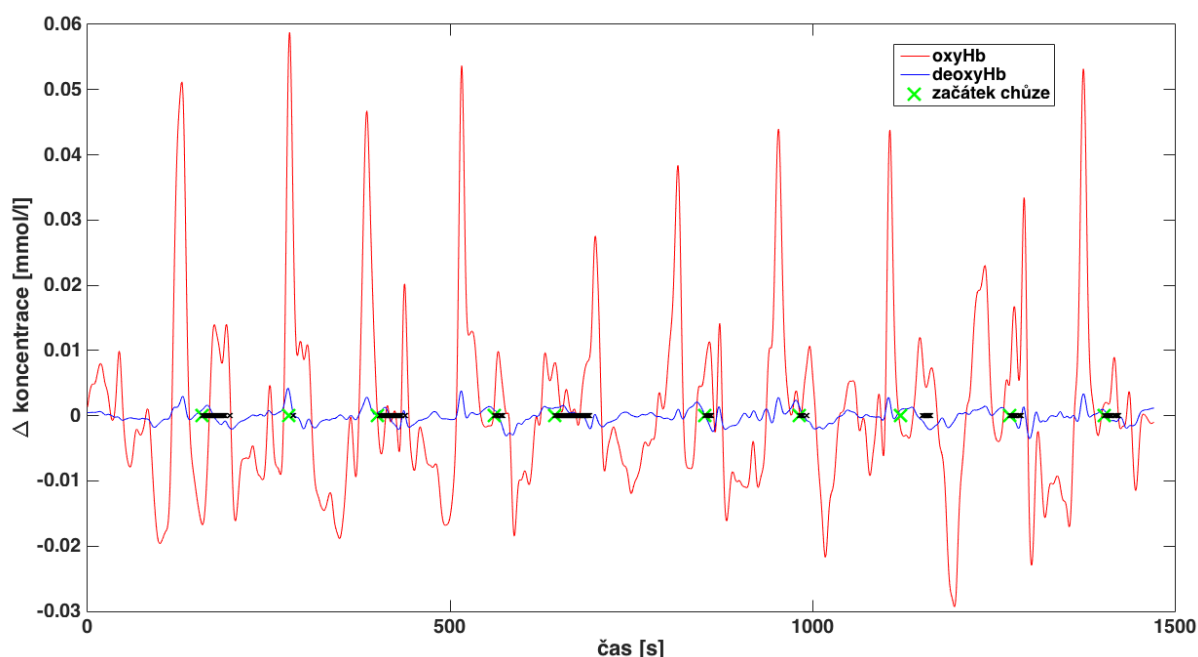
Hypotéza 5: Existence poklesu koncentrace oxyhemoglobinu v okolí freezingů

Hypotéza byla definována na základě předpokladu poklesu koncentrace oxyhemoglobinu po nástupu freezingu. Tento pokles by se měl s určitým zpožděním v signálu pro-

jevit. Můžeme se ptát, jestli je tento očekávaný projev patrný i v zaznamenaných datech u PN, případně po jaké době (s jakým zpožděním) se zpravidla objevuje.

H0: V oblasti freezingů dochází k poklesu koncentrace oxyhemoglobinu (aktivity).

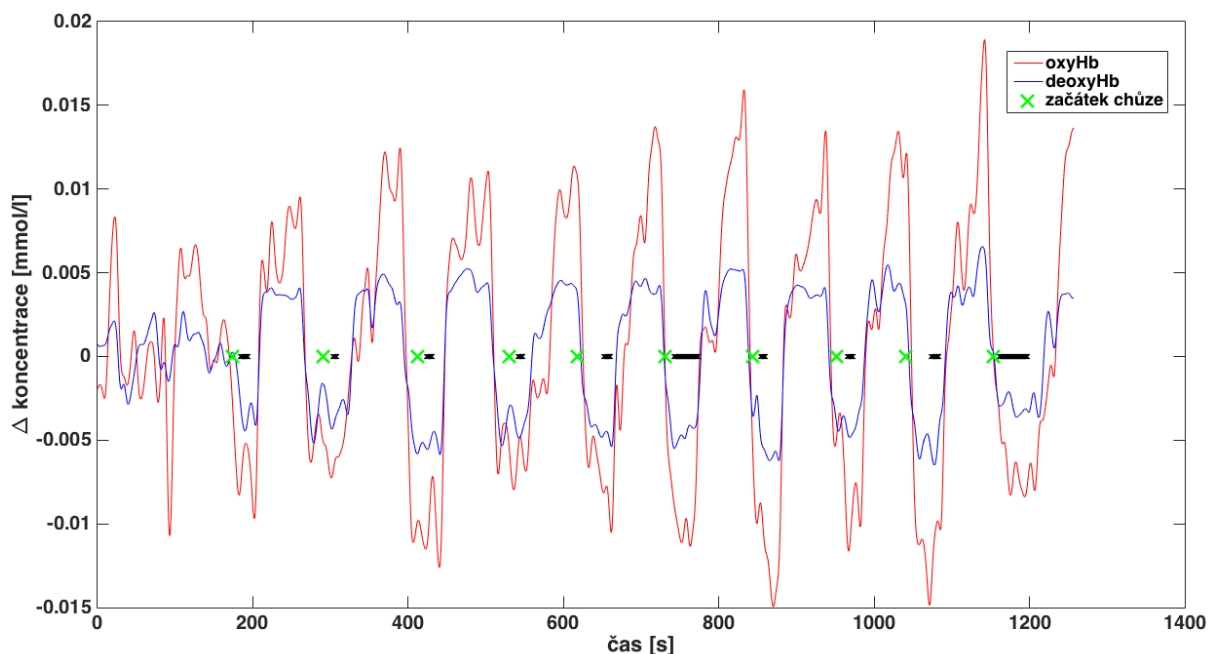
H1: non H0.



Obrázek 6.4: Chůze s freezingy pacienta s ID 3131. Min. 1 freezing se nachází ve všech cyklech chůze. Začátek chůze - zelený marker. Následuje cca. 60 s relaxační fáze. Okamžiky freezingu jsou vyznačeny černými křížky.

Na grafu průběhu změn koncentrace oxyhemoglobinu pacienta s ID 3131 lze pozorovat nepravidelný charakter (obr. 6.4). Po 1. začátku chůze (zelené markery) dochází ke krátkodobému růstu signálu s následnou stagnací. Freezing byl přítomen prakticky po celou dobu. Podobný je průběh i 2. cyklu. Zde však byl freezing jen impulsně. V 3., 4. a 5. cyklu se drží hodnoty na relativně konstantní hladině (kolem nuly). Šestý až desátý cyklus jsou charakterem podobné prvnímu. Zajímavá je skutečnost, že prakticky každému začátku chůze předcházela patrný nárůst signálu s následným prudkým poklesem (vysoké píky). Mohlo by to odpovídat skutečnosti, kdy pacient před chůzí vstal ze židle. Dále platí, že při každém konci déle trvajícího freezingu bezprostředně dochází k poklesu signálu, s následným opětovným růstem (9 z 10). U hemodynamické

odezvy dochází nativně k několika vteřinovému zpoždění, proto by tento jev mohlo být možné chápat jako jistou existenci poklesu aktivity při freezingu.

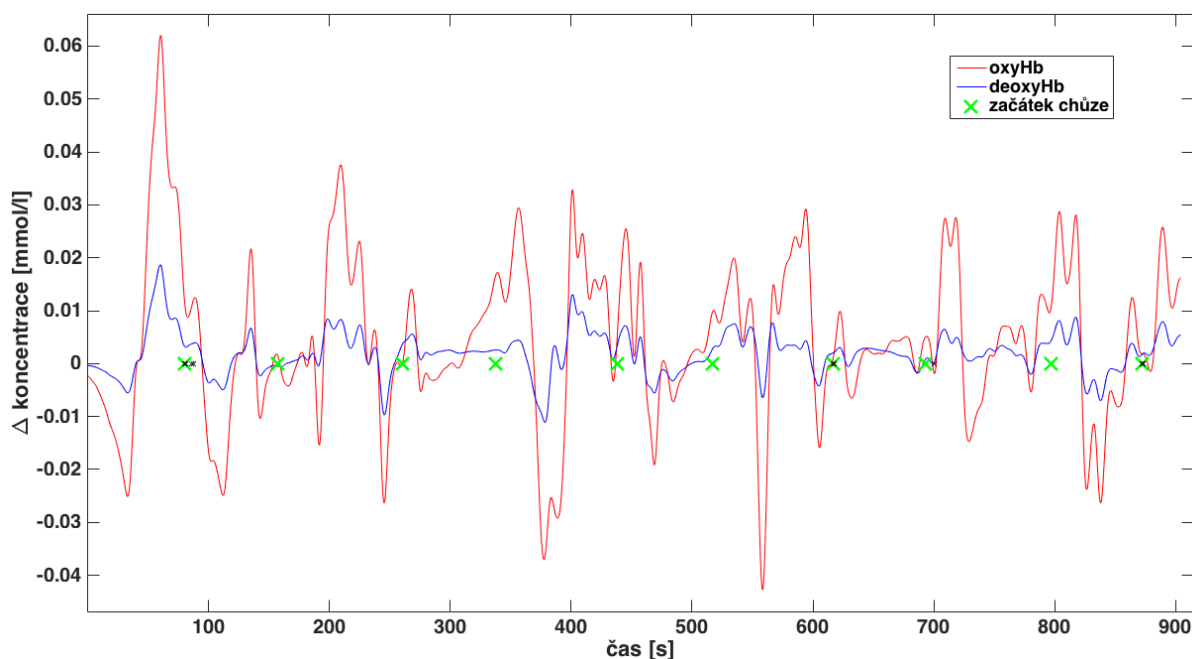


Obrázek 6.5: Chůze s freezingy pacienta s ID 3963. 1 freezing se nachází ve všech cyklech chůze. Začátek chůze - zelený marker. Následuje cca. 60 s relaxační fáze. Okamžiky freezingu jsou vyznačeny černými křížky.

Záznam pacienta s ID 3963 je typický pravidelným průběhem (obr. 6.5). V rámci cyklů postupně dochází ke střídání úrovní při chůzi a mimo chůzi (pacient sedí na židli). Nicméně z tohoto signálu vyplývá, že posoudit vliv freezingu je velmi složité. I přes různé délky freezingů v rámci cyklů není okem viditelná podstatná změna. Chování je všude velice podobné. Co je však důležité, tak v tomto případě je způsob průběhu v rozporu s předchozím signálem i výsledky zmiňovaných studií. I přes důkladnou kontrolu zpracování, není vyloučena chyba.

U chůze pacienta s ID 9232 nastávaly pouze bodové freezingy (obr. 6.6). Při porovnání s pacientem ID 3131 by se dalo očekávat, že v rámci chůze k poklesům docházet spíše nebude. To však ani v tomto případě nelze jednoznačně říci.

Z detailněji studovaných signálů lze interpretovat, že obecně prokázat existenci poklesu aktivity v okolí freezingů není na dostupných datech spolehlivě možné. Důvodem je nedostatek dat a navíc velká variabilita průběhů jednotlivých pacientů. Vliv zde může mít stupeň postižení a rozhodně také úroveň stimulace, která není zohledněna. Nelze tedy zobecnit nějakou znalost. Pochopitelně není možné nikterak kvantitativně posoudit pokles. Tato část se zaměřila alespoň na popis konkrétních případů. Průběh



Obrázek 6.6: Chůze s freezingy pacienta s ID 9232. V záznamu se nachází freezing v 1., 7., 8. a 10. cyklu. Začátek chůze - zelený marker. Následuje cca. 60 s relaxační fáze. Okamžiky freezingu jsou vyznačeny černými křížky.

koncentrací deoxyHb povahou v zásadě sleduje oxyHb u všech pacientů, jsou poměrně korelované.

6.4 Shrnutí výsledků

V předchozích podkapitolách byly detailně testovány různé klinické hypotézy v rámci finger tappingu a chůze, tématicky:

1. Hodnoty aktivity se v oblastech mozku SMA, SM1 a PM liší v závislosti na různých úrovních stimulace.

Potvrzeno. V **hypotéze 1** byl prokázán významný rozdíl ve skupinách ON130 versus OFF při finger tappingu pravé (kontra M1: $p = 0,039$, kontra SMA: $p = 0,039$, kontra PM: $p = 0,027$) i levé ruky (kontra PM: $p = 0,0078$), v obou případech u devíti pacientů při testování parametrů $m\beta$. Při zohlednění dat za obě ruce byla získána hraniční významnost u kontra M1 ($p = 0,0428$) a kontra PM ($p = 0,0475$). Při využití parametru $w\beta$ byla signifikantní pouze kontralaterální SMA při finger tappingu pravé ruky ($p = 0,0098$).

Zamítnuto. U **hypotézy 2** následně nebyl s využitím $m\beta$ prokázán rozdíl mezi stimulovanými frekvencí 130 Hz a frekvencí 60 Hz v žádné z oblastí. Majoritní vliv má tudíž především fakt, zda ke stimulaci vůbec dochází, než samotné nastavení frekvence stimulace.

Potvrzeno. **Hypotéza 3** ukázala významnost mezi kontralaterální a ipsilaterální stranou. U finger tappingu pravé ruky v sensorických oblastech (S1: $p = 0,0017$, SMA: $p = 0,0287$). U ruky levé je statisticky velmi významná premotorická oblast PM ($p = 5.6e-05$), tudíž tato p-hodnota by zůstala signifikantní zcela jistě i např. po Bonferroniho korekci ($\alpha = 0,05/22$). Z ROC analýzy dále vyplývá, že nejlépe diskriminující oblasti ON vs. OFF jsou kontralaterální SMA (AUC = 0,681) a kontralaterální S1 (AUC = 0,686).

2. V průběhu úlohy "klepání prsty" dochází k poklesu amplitudy koncentrace oxyhemoglobinu.

Neprokázáno. **Hypotéza 4** přítomnost tzv. sequence effectu v datech neprokázala. Důvodem může být, že se sequence effect v mozku změnou koncentrace oxyhemoglobinu neprojevuje. Jiným důvodem může být, že technika NIRS není dostatečně citlivá toto zachytit. Další problémy mohou pochopitelně vyvstávat ze špatné metodiky zpracování a designu experimentu. Neboli může dojít k regeneraci v klidových fázích.

3. Freezing při chůzi způsobuje významný pokles amplitudy koncentrace oxyhemoglobinu.

Nelze spolehlivě posoudit. Na základě počtu naměřených pacientů ($N = 3$) nelze použít objektivní statistiku. V **hypotéze 5** byly popsány konkrétní průběhy naměřených časových řad.

Za nejdůležitější klinické výsledky diplomové práce pokládám dílčí výsledky prvního okruhu hypotéz (tzn. **hypotézy 1 až 3**). A s tím spojené výstupy v podobě obr. 6.1 a 6.2. Právě ty se primárně zaměřují na souvislost mezi mírou (lokalitou) aktivity mozku a úrovní hloubkové stimulace. **Hypotézy 4 a 5** rozšiřují řešenou problematiku diplomové práce o další aktuální klinické otázky.

7 Diskuze

Na metodu NIRS lze pohlížet jako na robustní, spíše konzervativní. Z toho vyplývá jistá specifičnost. Z výsledků a přístupu k odhadům parametrů vyplývá i menší senzitivita pro odhad $w\beta$. Citlivost byla vylepšena odhadem $m\beta$. Z hlediska statistické významnosti výsledků pro detailnější analýzy by bylo vhodné měření opakovat/rozšířit o větší rozsah dat, především u chůze a analýzy freezingů. Slabší stránkou síly výsledků je, že neprocházely Bonferroniho korekcí. Navzdory tomu však bylo užito několika přístupů se stejným trendem výsledků. Jistou míru zkreslení může ovlivnit i způsob odstraňování chybných či odlehlých záznamů. I přes validaci metodou BradykAn se nabízí použití pokročilejších technik pro detekci odlehlých hodnot (outlierů). Celková správnost postupu použití metod zpracování NIRS signálů byla konzultována a ověřena odborníky z Institutu pro kognici a neurovědy Maxe Planka v Lipsku. Při interpretaci výsledků testovaných klinických hypotéz je nutné si uvědomit, že se neptáme na hodnotu aktivity v dané části mozku, ale soustředíme se jen na rozdíl mezi skupinou ON a OFF. Navíc, se speciálním zaměřením na definované oblasti.

Z pohledu měřených subjektu jde o pacienty s neurologickým onemocněním a vysokou variabilitou. Předmětem studia tedy nejsou jako v mnoha studiích zdraví mladí jedinci. Z toho plyne, že cílem této práce není statisticky testovat či dolovat nad desetitisíce záznamy v databázových tabulkách, ale hlavní přínos spočívá v popisu naměřených dat. Přičemž statistické metody jsou pouhým nástrojem, jak nějaký typ popisu co nejvíce objektivizovat. V souvislosti s progresivní nemocí subjektů by však bylo vhodné měřit pro porovnání i kontrolní zdravou skupinu.

Do budoucna lze zvážit další měření pro větší rozsah dat. Detailněji studovat komplikovanost freezingů. Důležitou skutečností u nich je spontánnost, ne při každé chůzi musí nastat. V neposlední řadě se nabízí kombinace NIRS s dalšími technikami a široká oblast výzkumu, např. s EEG. Validace s laboratorním měřením. Určitě také hodnocení klinického a ekonomického přínosu a hledání nových biomarkerů. Dále by bylo vhodné se zaměřit důkladně na deoxy signál, případně "Correlation Based Signal Improvement" (CBSI), jakožto lineární kombinaci oxy a deoxy řad.

Příspěvní práce - ve světě se již pacienti s PN měřili, jednalo se však pouze o max. 6 pacientů. DBS STN byla zde použita poprvé. Chůze byla popsána u 3 pacientů s PN. Byly vytvořeny skripty pro potřebu dávkového zpracování většího objemu dat, dále bylo potřeba doimplementovat i další originální algoritmy pro metodiku zpracování napříč celou prací. Autor navrhl vlastní odhad statistiky metody analýzy mozkové aktivity pro hodnocení dat a byla provedena validace.

8 Závěr

Práce se zabývá metodou NIRS, jež sleduje aktivitu neuronů v mozku globálně (dochází k sumaci aktivity mnoha buněk). To je výrazně odlišné od metod zkoumající aktivitu jednotlivých neuronů (single cell metody). Typově je podobná jako EEG.

Cílem práce byla analýza využití spektroskopie v blízké infračervené oblasti pro hodnocení tíže Parkinsonovy nemoci. Byl prozkoumán současný stav v oblasti blízké infračervené spektroskopie, především v neurologické oblasti. Pro splnění cíle bylo nutné definovat metodiku zpracování NIRS signálů. Naměřené signály pacientů s PN z Neurologické kliniky VFN a 1. LF UK takovými metodami zpracovat a následně signály analyzovat v rámci klinických hypotéz.

Z rešerše experimentálních metod a výsledků vyplývá, že NIRS je pro měření pacientů s PN vhodná. Výsledky naměřené NIRS nejsou v rozporu s obecnými znalostmi o fyziologii při PN. Byla potvrzena aktivace oblastí jako u fMRI. Vyšetřovací postupy jdou technikou NIRS při PN provádět. Jednoznačně se ukazuje možnost získávání dalších znalostí touto technikou.

Největší rozdíl mezi stimulovanými a nestimulovanými pacienty DBS STN při finger tappingu je v oblasti SMA a PM. To bylo ověřeno v rámci ROC analýzy i oběma přístupy odhadu aktivity $w\beta$ a $m\beta$. Obecně je ale rozdíl v aktivitách i v dalších oblastech spojených se sensorimotorickou funkcí (S1, M1). Sequence effect při finger tappingu a pokles aktivity v okolí freezingu při chůzi nebyl v obou případech prokázán. Viz shrnutí výsledků 6.4.

Z výsledků dále vyplývá, že práce potvrdila souvislost mezi mírou (lokalitou) aktivity mozku a úrovní hloubkové stimulace. Určitý vliv má i stupeň poškození podle UPDRS.

Seznam použité literatury

- [1] OGAWA, S, TM LEE, AR KAY a DW TANK. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1990, **24**(87), 9868-9872.
- [2] BEYER, Thomas. A Combined PET/CT Scanner for Clinical Oncology. *The Journal of Nuclear Medicine*. 2000, **8**(41), 1369-1379.
- [3] NIRSport - NIRx Medical Technologies. NIRX [online]. [cit. 2016-04-03]. Dostupné z: <http://nirx.net/nirsport/>
- [4] *Physiological and Physical Basis of Functional Brain Imaging* [online]. In: . [cit. 2016-04-03]. Dostupné z: ftp.tuebingen.mpg.de/pub/kyb/chaimow/For%20Me/Brain%20Imag/1_overview.pdf
- [5] KRUPIČKA, Radim. *Měření a analýza pohybu ruky u parkinsoniků*. FBMI ČVUT v Praze, Katedra biomedicínské informatiky, 2013. Disertační práce.
- [6] *G20 Parkinsonova nemoc: EXTRAPYRAMIDOVÉ A POHYBOVÉ PORUCHY* [online]. Ústav zdravotnických informací a statistiky: ÚZIS, 2014/4/1 [cit. 2016-04-03]. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/cz/mkn/G20-G26.html>
- [7] GOETZ, C. G. The History of Parkinson's Disease: Early Clinical Descriptions and Neurological Therapies. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* [online]. 2011, **1**(1), a008862-a008862 [cit. 2016-04-03]. DOI: 10.1101/cshperspect.a008862. ISSN 21571422. Dostupné z: perspectivesinmedicine.cshlp.org/lookup/doi/10.1101/cshperspect.a008862
- [8] *Statistics on Parkinson's* [online]. [cit. 2016-04-03]. Dostupné z: http://www.pdf.org/en/parkinson_statistics
- [9] BLOEM, Bastiaan R., Jeffrey M. HAUSDORFF, Jasper E. VISSER a Nir GILADI. Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: A review of two interconnected, episodic phenomena. *Movement Disorders* [online]. 2004, **19**(8), 871-884 [cit. 2016-04-03]. DOI: 10.1002/mds.20115. ISSN 08853185. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/mds.20115>
- [10] *Parkinson's disease involves decreased levels of dopamine* [online]. [cit. 2016-04-03]. Dostupné z: http://www.genomenewsnetwork.org/articles/12_01/Parkinsons.shtml
- [11] REKTOR, Ivan. Léčba Parkinsonovy nemoci. *Neurol. pro praxi*. 2009, **10**(6), 340-346.
- [12] NUTTIN, B a P COSYNS. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet*. 1999, **354**(9181), 1526.
- [13] VELASCO, F a M VELASCO. Electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus in control of seizures: long-term studies. *Epilepsia*. 1995, **36**(1), 63-71.

- [14] LAXTON, Adrian W., David F. TANG-WAI, Mary Pat MCANDREWS, et al. A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology* [online]. 2010, **68**(4), 521-534 [cit. 2016-04-03]. DOI: 10.1002/ana.22089. ISSN 03645134. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.22089>
- [15] Alzheimer's damage reversed by deep brain stimulation. *New Scientist* [online]. 2011 [cit. 2016-04-03]. Dostupné z: <https://www.newscientist.com/article/mg21228.500-alzheimers-damage-reversed-by-deep-brain-stimulation/>
- [16] VITEK, Jerrold L. Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *Stereotactic and Functional Neurosurgery* [online]. 2002, **78**(3-4), 119-131 [cit. 2016-04-03]. ISSN 14230372. Dostupné z: <http://www.karger.com/doi/10.1159/000068959>
- [17] *Substantia nigra: Image - Coronal slices of Basal Ganglia* [online]. [cit. 2016-04-03]. Dostupné z: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Basal-ganglia-coronal-sections-large.png>
- [18] BANDETTINI, Peter A. What's New in Neuroimaging Methods? *Annals of the New York Academy of Sciences* [online]. 2009, **1156**(1), 260-293 [cit. 2016-04-03]. ISSN 00778923. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1749-6632.2009.04420.x>
- [19] BUNGE, S a I KAHN. Cognition: An Overview of Neuroimaging Techniques. *Encyclopedia of Neuroscience*. 2009, vol(2), 1063-1067.
- [20] *Úvod k funkčnímu zobrazování mozku magnetickou rezonancí* [online]. Masarykova univerzita, Brno [cit. 2016-04-03]. Dostupné z: http://fmri.mchmi.com/main_index.php?strana=12
- [21] FRACKOWIAK, Richard S. *Human brain function*. San Diego: Academic Press, c1997. ISBN 0122648404.
- [22] HOSOMI, Koichi, Ben SEYMOUR a Youichi SAITOH. Modulating the pain network—neurostimulation for central poststroke pain. *Nature Reviews Neurology* [online]. 2015-4-21, **11**(5), 290-299 [cit. 2016-04-03]. DOI: 10.1038/nrneurol.2015.58. ISSN 17594758. Dostupné z: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrneurol.2015.58>
- [23] DRUGA, Rastislav, Miloš GRIM a Petr DUBOVÝ. *Anatomie centrálního nervového systému*. 1. vyd. Praha: Galén, c2011. ISBN 9788072627066.
- [24] GUYTON, Arthur C a John E HALL. *Textbook of medical physiology*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, c2006. ISBN 0721602401.
- [25] *Volní motorika* [online]. [cit. 2016-04-03]. Dostupné z: http://www.wikiskripta.eu/index.php/Voln%C3%AD_motorika
- [26] *Sample NIRS finger tapping data*: Xu Cui [online]. [cit. 2016-04-03]. Dostupné z: <http://www.alivelearn.net/?p=1621>

- [27] ZHANG, Dandan, Xinlin HOU, Yunfeng LIU, Congle ZHOU, Yuejia LUO a Haiyan DING. The utility of amplitude-integrated EEG and NIRS measurements as indices of hypoxic ischaemia in the newborn pig. *Clinical Neurophysiology* [online]. 2012, **123**(8), 1668-1675 [cit. 2016-04-03]. DOI: 10.1016/j.clinph.2011.10.051. ISSN 13882457. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1388245711010935>
- [28] PRINGLE, J a C ROBERTS. Assessment of muscle oxygenation in the horse by near infrared spectroscopy. *Equine Vet.* 2000, **32**(1), 59-64.
- [29] MEHNERT, Jan. *Evaluation and Optimization of Recent Analytical Approaches for In-Vivo Measurements with Near-Infrared Spectroscopy*. Technischen Universität Berlin, 2012. Dizertační práce.
- [30] STRANGMAN, Gary, Joseph P. CULVER, John H. THOMPSON a David A. BOAS. A Quantitative Comparison of Simultaneous BOLD fMRI and NIRS Recordings during Functional Brain Activation. *NeuroImage* [online]. 2002, **17**(2), 719-731 [cit. 2016-04-03]. DOI: 10.1006/nimg.2002.1227. ISSN 10538119. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811902912279>
- [31] ZEFF, B. W., B. R. WHITE, H. DEHGHANI, B. L. SCHLAGGAR a J. P. CULVER. Retinotopic mapping of adult human visual cortex with high-density diffuse optical tomography. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. 2007, **104**(29), 12169-12174 [cit. 2016-04-23]. DOI: 10.1073/pnas.0611266104. ISSN 00278424.
- [32] KOCH, S. P., P. WERNER, J. STEINBRINK, P. FRIES a H. OBRIG. Stimulus-Induced and State-Dependent Sustained Gamma Activity Is Tightly Coupled to the Hemodynamic Response in Humans. *Journal of Neuroscience* [online]. 2009, **29**(44), 13962-13970 [cit. 2016-04-23]. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1402-09.2009. ISSN 02706474. Dostupné z: <http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.1402-09.2009>
- [33] HABERMEHL, Christina, Susanne HOLTZE, Jens STEINBRINK, Stefan P. KOCH, Hellmuth OBRIG, Jan MEHNERT a Christoph H. SCHMITZ. Somatosensory activation of two fingers can be discriminated with ultrahigh-density diffuse optical tomography. *NeuroImage* [online]. 2012, **59**(4), 3201-3211 [cit. 2016-04-23]. ISSN 10538119. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811911013449>
- [34] ITO, Tomotaka, Tokihisa HIRANO, Yoshihiro MITSUI, Hideki AKIYAMA, Shohei OHGI a Chihiro MIZUIKE. Design of brain machine interface using portable Near-Infrared Spectroscopy. In: *2012 International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science (MHS)* [online]. IEEE, 2012, s. 415-420 [cit. 2016-04-23]. Dostupné z: <http://ieeexplore.ieee.org/lpdocs/epic03/wrapper.htm?arnumber=6492481>
- [35] SMITH Andrew M.; MANCINI Michael C.; NIE Shuming (2009). Bioimaging: Second window for in vivo imaging. *Nature Nanotechnology* **4** (11): 710–711.

- [36] NIRX, Dokumentace k zařzení NIRSport, [cit. 2016-04-23]. Dostupné z: <http://www.nirx.net/imagers/nirsport>
- [37] fMRI experiment a jeho specifika. *fMRI Brno* [online]. Masarykova univerzita, Brno [cit. 2016-04-23]. Dostupné z: http://fmri.mchmi.com/main_index.php?strana=15
- [38] fMRI designs. *Cyril Pernet, PhD* [online]. [cit. 2016-04-23]. Dostupné z: <http://www.sbirc.ed.ac.uk/cyril/fMRI3.html>
- [39] CHEE, Michael W.L., Vinod VENKATRAMAN, Christopher WESTPHAL a Soon Chun SIONG. Comparison of block and event-related fMRI designs in evaluating the word-frequency effect. *Human Brain Mapping* [online]. 2003, **18**(3), 186-193 [cit. 2016-04-23]. DOI: 10.1002/hbm.10092. ISSN 10659471. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/hbm.10092>
- [40] PETERSEN, Steven E. a Joseph W. DUBIS. The mixed block/event-related design. *NeuroImage* [online]. 2012, **62**(2), 1177-1184 [cit. 2016-04-23]. ISSN 10538119. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811911011608>
- [41] BEER. Bestimmung der absorption des rothen lichts in farbigen flüssigkeiten. *Annalen der Physik*. 1852. 162, 78–88.
- [42] COPE, DELPY. System for long-term measurement of cerebral blood and tissue oxygenation on newborn infants by near infra-red transillumination. *Medical and Biological Engineering and Computing*. 1988, **26**(3):289–294.
- [43] ULUDAĞ, Kâmil, Jens STEINBRINK, Arno VILLRINGER. Separability and cross talk: optimizing dual wavelength combinations for near-infrared spectroscopy of the adult head. *NeuroImage* [online]. 2004, **22**(2), 583-589 [cit. 2016-04-23]. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811904001156>
- [44] STRANGMAN, Gary, Maria Angela FRANCESCHINI a David A. BOAS. Factors affecting the accuracy of near-infrared spectroscopy concentration calculations for focal changes in oxygenation parameters. *NeuroImage* [online]. 2003, **18**(4), 865-879 [cit. 2016-04-23]. DOI: 10.1016/S1053-8119(03)00021-1. ISSN 10538119. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811903000211>
- [45] NIKULIN, Vadim V., Tommaso FEDELE, Jan MEHNERT, Axel LIPP, Cornelia NOACK, Jens STEINBRINK a Gabriel CURIO. Monochromatic Ultra-Slow (0.1Hz) Oscillations in the human electroencephalogram and their relation to hemodynamics. *NeuroImage* [online]. 2014, **97**, 71-80 [cit. 2016-04-23]. ISSN 10538119. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811914002638>
- [46] IZZETOGLU, Meltem, Prabhakar CHITRAPU, Scott BUNCE a Banu ONARAL. Motion artifact cancellation in NIR spectroscopy using discrete Kalman filtering. *Bio-Medical Engineering OnLine* [online]. 2010, **9**(1), 16- [cit. 2016-04-23]. DOI: 10.1186/1475-

925X-9-16. Dostupné z: <http://www.biomedical-engineering-online.com/content/9/1/16>

[47] THANH HAI, Nguyen, Ngo Q. CUONG, Truong Q. Temporal hemodynamic classification of two hands tapping using functional near infrared spectroscopy. *Frontiers in Human Neuroscience* [online]. 2013, 7, - [cit. 2016-04-23]. ISSN 16625161. Dostupné z: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2013.00516/abstract>

[48] SIULY, Yan LI a Peng (Paul) WEN. Clustering technique-based least square support vector machine for EEG signal classification. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* [online]. 2011, 104(3), 358-372 [cit. 2016-04-23]. ISSN 01692607. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169260710002907>

[49] HEBÁK, Petr. *Statistické myšlení a nástroje analýzy dat*. Vyd. 1. Praha: Informatorium, 2013. ISBN 9788073331054.

[50] FRACKOWIAK, Richard S. *Human brain function*. 2nd ed. Boston: Elsevier Academic Press, c2004. ISBN 0122648412.

[51] ZVÁRA, Karel. *Regrese*. Vyd. 1. Praha: Matfyzpress, 2008. ISBN 9788073780418.

[52] BUXTON, Richard B., Kâmil ULUDAĞ, David J. DUBOWITZ a Thomas T. LIU. Modeling the hemodynamic response to brain activation. *NeuroImage* [online]. 2004, 23, S220-S233 [cit. 2016-04-23]. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.013. ISSN 10538119. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811904003787>

[53] FRISTON, K (ed.). *Statistical parametric mapping: the analysis of functional brain images*. 1st ed. Boston: Elsevier, c2007. ISBN 9780123725608.

[54] BOYNTON, G. Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human v1. *Journal of Neuroscience*, 1996, 16(13):4207-4221.

[55] *Benchmarking: Slovník cizích slov* [online]. [cit. 2016-04-23]. Dostupné z: <http://slovník-cizich-slov.abz.cz/web.php/slovo/benchmarking>

[56] MÜLLER, Meinard. *Information retrieval for music and motion*. Berlin: Springer, c2007. ISBN 9783540740476.

[57] GHASEMI A. Normality Tests for Statistical Analysis: A Guide for Non-Statisticians. *Int J Endocrinol Metab*. 2012, 10(2):486-9. DOI: 10.5812/ijem.3505

Seznam literatury současného stavu

BLINKENBERG M, BONDE C, HOLM S, SVARER C, ANDERSEN J, PAULSON OB, et al. Rate dependence of regional cerebral activation during performance of a repetitive motor task: a PET study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1996;16(5):794-803.

CUI X, BRAY S, BRYANT DM, GLOVER GH, REISS AL. A quantitative comparison of NIRS and fMRI across multiple cognitive tasks. *Neuroimage*. 2011;**54**(4):2808-21.

DEROSIERE G, ALEXANDRE F, BOURDILLON N, MANDRICK K, WARD TE. Similar scaling of contralateral and ipsilateral cortical responses during graded unimanual force generation. *Neuroimage*. 2014;**85** Pt 1:471-7.

HOSHI Y. Functional near-infrared spectroscopy: current status and future prospects. *J Biomed Opt*. 2007;**12**(6):062106.

CHAUDHARY U, HALL M, DECERCE J, REY G, GODAVARTY A. Frontal activation and connectivity using near-infrared spectroscopy: verbal fluency language study. *Brain Res Bull*. 2011;**84**(3):197-205.

KAWASHIMA R, INOUE K, SUGIURA M, OKADA K, OGAWA A, FUKUDA H. A positron emission tomography study of self-paced finger movements at different frequencies. *Neuroscience*. 1999;**92**(1):107-12.

KOENRAADT KL, DUYSSENS J, SMEENK M. Multi-channel NIRS of the primary motor cortex to discriminate hand from foot activity. *J Neural Eng*. 2012;**9**(4):046010.

MAIDAN, Inbal, Hagar BERNAD-ELAZARI, Eran GAZIT. Changes in oxygenated hemoglobin link freezing of gait to frontal activation in patients with Parkinson disease: an fNIRS study of transient motor-cognitive failures. *Journal of Neurology* [online]. 2015, 262(4), 899-908. DOI: 10.1007/s00415-015-7650-6. ISSN 03405354.

MIYAI I, TANABE HC, SASE I, EDA H et al. Cortical mapping of gait in humans: a near-infrared spectroscopic topography study. *Neuroimage*. 2001;**14**(5):1186-92.

MURATA Y, KATAYAMA Y, OSHIMA H, KAWAMATA T, YAMAMOTO T, SAKATANI K, et al. Changes in cerebral blood oxygenation induced by deep brain stimulation: study by near-infrared spectroscopy (NIRS). *Keio J Med*. 2000;**49** Suppl 1:A61-3.

OBRIG H. NIRS in clinical neurology - a promising tool? *Neuroimage*. 2014;**85** Pt 1:535-46.

PERREY S. Possibilities for examining the neural control of gait in humans with fNIRS. *Front Physiol*. 2014;**5**:204.

PETERSEN CM, NELSON R, STEFFEN TM. The Effect of Parkinson Drug Timing on Cardiovascular Response during Treadmill Exercise in a Person with Parkinson Disease and Freezing of Gait. *Physiother Can*. 2013;**65**(3):217-22.

PIPER SK, KRUEGER A, KOCH SP, MEHNERT J, HABERMEHL C, STEINBRING J, et al. A wearable multi-channel fNIRS system for brain imaging in freely moving subjects. *Neuroimage*. 2014;**85** Pt 1:64-71.

RAO SM, BANDETINNI PA, BINDER JR, BOBHOLZ JA, HAMMEKE TA, STEIN EA, et al. Relationship between finger movement rate and functional magnetic resonance

signal change in human primary motor cortex. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1996;**16**(6):1250-4.

SADATO N, IBANEZ V, DEIBER MP, CAMPBELL G, LEONARDO M, HALLETT M. Frequency dependent changes of regional cerebral blood flow during finger movements. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1996;**16**(1):23-33.

SAKATANI K, KATAYAMA Y, YAMAMOTO T, SUZUKI S. Changes in cerebral blood oxygenation of the frontal lobe induced by direct electrical stimulation of thalamus and globus pallidus: a near infrared spectroscopy study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;**67**(6):769-73.

SCHOLKMAN F, WOLF M, WOLF U. The effect of inner speech on arterial CO₂ and cerebral hemodynamics and oxygenation: a functional NIRS study. *Adv Exp Med Biol.* 2013;**789**:81-7.

SUZUKI M, MIYAI I, ONO T, ODA I, KONISHI I, KOCHIYAMA T, et al. Prefrontal and premotor cortices are involved in adapting walking and running speed on the treadmill: an optical imaging study. *Neuroimage.* 2004;**23**(3):1020-6.

WILSON TW, KURZ MJ, ARPIN DJ. Functional specialization within the supplementary motor area: a fNIRS study of bimanual coordination. *Neuroimage.* 2014;**85** Pt 1:445-50.

YEO SS, CHANG PH, JANG SH. The cortical activation differences between proximal and distal joint movements of the upper extremities: a functional NIRS study. *NeuroRehabilitation.* 2013;**32**(4):861-6.

YOO S, LEE KM. Articulation-based sound perception in verbal repetition: a functional NIRS study. *Front Hum Neurosci.* 2013;**7**:540.

Přílohy

Algoritmus automatické detekce záblesků fotoaparátu při měření chůze

```
signal_matrix = uni.dat;
mean_in_column = mean(signal_matrix);
std_in_column = std(signal_matrix);

for i=1:size(signal_matrix, 1)

    for j=1:size(signal_matrix, 2)

        signal_matrix(i, j) = (signal_matrix(i, j)...
- mean_in_column(j))/std_in_column(j);

    end

end

signal_matrix = abs(signal_matrix);
signal_matrix = sum(signal_matrix, 2);
signal_matrix(signal_matrix<200)=0;

[flashes_y, flashes_x] = findpeaks(double(signal_matrix),...
                                'MinPeakDistance', 9 * 75);
```

Algoritmus byl vytvořen v programovém prostředí Matlab s využitím spolehlivých vestavěných funkcí. Datová matice obsahuje ve sloupcích časové řady jednotlivých dvojic zdroj-detektor. Výpočet probíhá na základě všech kanálů. Detailnější popis datové matice lze najít v příslušné kapitole práce (kapitola 3). Kód je založen na metodě zvyraznění amplitud a následné detekci maximálních hodnot. Výstupem skriptu je získání pozic a odpovídajících závislých hodnot záblesků v časové řadě.

Tabulka 8.1: Tabulka časů freezingů, stanoveno expertně (na základě hodnocení videa)

Pac.	Chůze č.	Blesk [min]	Freezing [min]		
3131	1	0	0,00-0,09	0,11-0,55	0,63-0,65
	2	1,99	2,09-1,11		
	3	4,04	4,07-4,59	4,67-4,70	
	4	6,72	6,72-6,83	6,85-6,93	
	5	8,11	8,11-8,93		
	6	11,56	11,56-11,74		
	7	13,74	13,74-13,83	13,89-13,92	
	8	16,06	16,55-16,76	16,67-16,77	
	9	18,57	18,57-18,74	18,78-18,84	
	10	20,75	20,75-20,86	20,86-20,93	20,97-21,09
3963	1	0	0,15-0,32		
	2	1,94	2,15-2,24		
	3	3,97	4,15-4,28		
	4	5,93	6,12-6,22		
	5	7,4	7,96-8,11		
	6	9,28	9,47-9,99		
	7	11,15	11,32-11,45		
	8	12,95	13,19-13,31		
	9	14,44	14,99-15,14		
	10	16,32	16,45-17,06		
9232	1	0	0,00-0,03	0,10-0,12	
	2	1,28			
	3	3			
	4	4,29			
	5	5,97			
	6	7,27			
	7	8,94	8,94-8,97		
	8	10,21	10,33-10,34		
	9	11,95			
	10	13,2	13,20-13,23		

Seznam obrázků

- 2.1 Chemický vzorec a 3D model molekuly dopaminu. 4
- 2.2 18F PET scan: porovnání aktivity dopaminu v normě a u PN. 5
- 2.3 V levé části obrázku se nachází dopaminergní dráhy lidského mozku za normálních podmínek, napravo pak u PN. Červená šipka indikuje potlačení cíle. 5
- 2.4 Implantace DBS v mozku pacienta a jednotlivé součásti (upraveno, převzato z materiálů kurzu Neuroinformatika na FEL ČVUT). 7
- 2.5 Koronální řezy lidského mozku znázorňující bazální ganglia. Vlevo: rostrální pohled - striatum, globus pallidus. Vpravo: kaudální pohled - subthalamické jádro, substantia nigra [17]. 8
- 2.6 Vlevo: Ilustrace mozku s vyznačením ROI, upraveno z [22]. Vpravo: Funkční oblasti mozku, upraveno z [21]. 10
- 2.7 Aktivita levé ruky se projeví v pravé části mozku a naopak, upraveno z [21]. 10
- 2.8 Příklad naměřených dat z úlohy klepání prsty [5]. 11
- 2.9 Homunkulus - je obraz člověka v motorické a senzorické části mozku tak, jak je v mozku zaregistrován. Každá specifická motorická činnost má svůj obraz v konkrétní části mozku. Citlivost je dána velikostí částí těla (upraveno z materiálů kurzu Základy neurověd, VŠE Praha). 12
- 2.10 Vzájemný vztah fMRI a NIRS. Vlevo nahoře: surové NIRS a fMRI (BOLD) časové řady, z průběhů je patrná vysoká podobnost obou typů signálů. [30] Vlevo dole: detail na výřez 75 s. Vpravo: normované časové řady pro relevantní voxel (MRI)/kanál pro deoxyhemoglobin (NIRS), časové řady jsou antikorelované s korelačním koeficientem -0,8 [29]. 13
- 2.11 Svislé čáry označují začátek a konec každého cyklu finger tappingu. Černé/červené tečky jsou signály z motorické oblasti mozku (signál fNIRS) [26]. 15
- 2.12 Absorpční koeficienty HbO a HbR v části viditelného a blízkého infračerveného spektra podle W. B. Gratzera, upraveno z [29]. 16
- 2.13 Šíření fotonů v mozku - fotony (bílé tečky) prochází od zdroje k detektoru s pravděpodobnostním rozdělením ve tvaru banánu (světle modrá barva) [36]. 17
- 3.1 Detailní pohled na optoelektrodu [3]. 19

- 3.2 Schéma zisku dat a událostních markerů pacienta při NIRS záznamu, upraveno z [36]. Jiné NIRS systémy mohou disponovat, narozdíl od NIRSport, i dalšími porty, např. pro simultánní měření EEG. Princip ukládání dat je však je totožný. 20
- 3.3 Schématické znázornění variant designu měření. Patrné je odlišné pojetí hemodynamické odezvy, upraveno podle [40]. 21
- 3.4 Výřez blokového designu při vyšetření finger tappingu. Příslušnost k blokům je v zaznamenaných souborech odlišena číslem markeru (vlastní). 22
- 3.5 Screenshotty z měření chůze na neurologické klinice. 23
- 3.6 Rastr představující kanály nad jednotlivými částmi mozku, čísla označují dvojice zdroj-detektor. 23
- 3.7 Laterální 3D model mozku s optoelektrodami a fotografie NIRS čepice použité pro měření - popisky na jednotlivých optoelektrodách vyznačují číslo detektoru či zdroje. 24
- 3.8 3D grafický model mozku s umístěnými optoelektrodami, vytvořený v softwaru 3DsMAX - červené próby označují zdroje, modré detektory; např. zkratka D2 - znamená detektor č. 2. 25
- 4.1 A) Schéma průchodu světla skrze vodný roztok obsahující barvivo - na detektor nedopadá původní intenzita, dochází k útlumu. B) Schéma průchodu fotonů skrze médium s rozptylem [29]. 27
- 4.2 Vizuální výstupy jednotlivých přístupů NIRS filtrace - upraveno podle [46, 47]. Vlevo: aplikace DP a Kalmanova filtru na HbO signál. Vpravo: polynomiální regrese 5. řádu. 29
- 4.3 Vlevo: Konvolucí boxcar funkce s křivkou hemodynamické odezvy dojde k přesnějšímu vyjádření modelu (červená křivka), lépe reprezentujícího fyziologii. Vpravo: červená - jednoduchá boxcar funkce, zelená - model po konvoluci, modrá - naměřená data; upraveno podle [53] (vlastní tvorba). 32
- 5.1 Dole: figurant provádějící finger tapping při současném snímání NIRS i BradykAnem. Nahoře: BradykAn slouží jako referenční ukazatel, zda je u pacientů s PN aktivita patřičná. 34

- 5.2 Příklad použití GLM na předzpracovaný oxyHb NIRS signál. Vizualizace obsahuje 3 signály: červený průběh znázorňuje předzpracovaný NIRS signál, na který je naitován zelený model (vznikl jako konvoluce boxcar funkce s Boyntonovskou odezvou) - odhadnutý parametr $w\beta$ je zodpovědný za modifikaci rozsahu hodnot na červený signál. Černý průběh navíc obsahuje připočtenou nevysvětlitelnou složku. 36
- 5.3 Příklad použití GLM na předzpracovaný oxyHb i deoxyHb NIRS signál. Vizualizace obsahuje 4 signály: červený průběh znázorňuje předzpracovaný NIRS signál, na který je naitován zelený model. Analogicky vznikl i model s černým průběhem naitovaný na modrý deoxyHb signál. 37
- 5.4 Příklad stanovení $m\beta$ z předzpracovaného oxyHb NIRS signálu. Vizualizace obsahuje 4 barvy křivek: zelené znázorňují odhady jednotlivých 10 modelů pro každý náběh aktivity. Červená naměřený signál. Modrá křivka představuje model s $w\beta$. A konečně, černá prezentuje nový přístup, jakožto medián z 10 zelených modelů. 38
- 6.1 Srovnání zprůměrovaných modelů $m\beta$ (ON130 vs. OFF) - pravá ruka, finger tapping, AR - area ratio; N = 9 (8 z 9 pacientů mají podle UPDRS více postiženou levou ruku). 42
- 6.2 Srovnání zprůměrovaných modelů $m\beta$ (ON130 vs. OFF) - levá ruka, finger tapping, AR - area ratio; N = 9 (8 z 9 pacientů mají podle UPDRS více postiženou levou ruku). 43
- 6.3 ROC evaluace - stanovení nejlépe diskriminujícího kanálu mezi skupinou ON a OFF. Červená křivka značí výkon oblasti kontra SMA, modrou barvou je označen průběh pro kontra S1, zelenou pak ipsi S1. Míra schopnosti diskriminace je dána plochami pod jednotlivými křivkami. 49
- 6.4 Chůze s freezingy pacienta s ID 3131. Min. 1 freezing se nachází ve všech cyklech chůze. Začátek chůze - zelený marker. Následuje cca. 60 s relaxační fáze. Okamžiky freezingu jsou vyznačeny černými křížky. 50
- 6.5 Chůze s freezingy pacienta s ID 3963. 1 freezing se nachází ve všech cyklech chůze. Začátek chůze - zelený marker. Následuje cca. 60 s relaxační fáze. Okamžiky freezingu jsou vyznačeny černými křížky. 51
- 6.6 Chůze s freezingy pacienta s ID 9232. V záznamu se nachází freezing v 1., 7., 8. a 10. cyklu. Začátek chůze - zelený marker. Následuje cca. 60 s relaxační fáze. Okamžiky freezingu jsou vyznačeny černými křížky. 52

Seznam tabulek

- 3.1 Technická specifikace zařízení NIRSport od firmy NIRx 18
- 3.2 Struktura datových souborů *.wl1, *.wl2; Z - zdroj, D - detektor, t - vzorek v čase t 19
- 5.1 Hodnoty extinkčních koeficientů použitých pro výpočet časových řad koncentrací oxyHb a deoxyHb v rámci zařízení NIRS. 33
- 5.2 Hodnoty DTW metriky pro 10 náhodně vybraných měření kanálu SMA. 39
- 6.1 Srovnání pacientů (ON130 vs. OFF) - finger tapping; Wilcoxonův párový test s $m\beta$ 42
- 6.2 Srovnání pacientů (ON130 vs. OFF) - finger tapping; Wilcoxonův párový test s $w\beta$ 44
- 6.3 Srovnání pacientů (ON130 vs. ON60) - finger tapping; Wilcoxonův párový test s $m\beta$ 45
- 6.4 Srovnání pacientů (kontra vs. ipsi) - finger tapping; Wilcoxonův párový test s $m\beta$ 46
- 6.5 Test existence sequence effectu; data se stimulací i bez (ON i OFF) 47
- 6.6 Test existence sequence effectu; data se stimulací (ON) 47
- 8.1 Tabulka časů freezingů, stanoveno expertně (na základě hodnocení videa) 64