



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH TECHNOLOGIÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION

ÚSTAV TELEKOMUNIKACÍ

DEPARTMENT OF TELECOMMUNICATIONS

ANALÝZA PORUCH ŘEČI U OSOB S RIZIKEM ROZVOJE ONEMOCNĚNÍ S LEWYHO TĚLÍSKY

ANALYSIS OF SPEECH DISORDERS IN PATIENTS WITH A HIGH RISK OF DEVELOPING LEWY BODY DISEASES

DIPLOMOVÁ PRÁCE

MASTER'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Bc. Kryštof Novotný

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

Ing. Jiří Mekyska, Ph.D.

BRNO 2023

Diplomová práce

magisterský navazující studijní program **Audio inženýrství**
specializace Zvuková produkce a nahrávání
Ústav telekomunikací

Student: Bc. Kryštof Novotný

ID: 212566

Ročník: 2

Akademický rok: 2022/23

NÁZEV TÉMATU:

Analýza poruch řeči u osob s rizikem rozvoje onemocnění s Lewyho tělísky

POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

Předpokládá se, že u osob s rizikem rozvoje onemocnění s Lewyho tělísky (což může být např. demence s Lewyho tělísky, nebo Parkinsonova nemoc) se mohou objevit různé poruchy řeči (např. zhoršená artikulace, dysprozódie atd.). V rámci práce bude analyzována řeč těchto osob a věkově vázaných kontrol. Cílem je zjistit, jaké poruchy se u osob s rizikem rozvoje onemocnění nejčastěji vyskytují. Dále bude natrénován model strojového učení, který umožní podpůrnou prodromální diagnózu těchto onemocnění.

DOPORUČENÁ LITERATURA:

[1] RUSZ, Jan, Jan HLAVNIČKA, Michal NOVOTNÝ, et al. Speech Biomarkers in Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Parkinson Disease. *Annals of Neurology* [online]. 2021, 90(1), 62-75 [cit. 2022-05-02]. ISSN 0364-5134. Dostupné z: doi:10.1002/ana.26085

[2] HLAVNIČKA, Jan, Roman ČMEJLA, Tereza TYKALOVÁ, Karel ŠONKA, Evžen RŮŽIČKA a Jan RUSZ. Automated analysis of connected speech reveals early biomarkers of Parkinson's disease in patients with rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Scientific Reports* [online]. 2017, 7(1) [cit. 2022-05-02]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-017-00047-5

Termín zadání: 6.2.2023

Termín odevzdání: 19.5.2023

Vedoucí práce: Ing. Jiří Mekyska, Ph.D.

doc. Ing. Jiří Schimmel, Ph.D.
předseda rady studijního programu

UPOZORNĚNÍ:

Autor diplomové práce nesmí při vytváření diplomové práce porušit autorská práva třetích osob, zejména nesmí zasahovat nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a musí si být plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č.40/2009 Sb.

ABSTRAKT

Nemoci spadající do rodiny onemocnění s Lewyho tělísky (jedny z nejčastěji se vyskytujících neurodegenerativních poruch) mají shodný patologický základ, ale jednotliví zástupci se liší ve svých klinických projevech. Různá onemocnění více či méně postihují mentální nebo fyzickou stránku pacienta. Tato práce předpokládá, že díky akustické analýze řeči je možné od sebe jednotlivá onemocnění odlišit, protože v mluvě pacientů se specifickými způsoby odráží poruchy kognitivní i motorické stránky člověka. Práce si klade za cíl popsat klinické rysy hlavních zástupců onemocnění s Lewyho tělísky, prozkoumat jejich dopad na řeč, navrhnout charakterizující akustické parametry a následně porovnat jejich diskriminační sílu. Jako vstupní data pro navržený algoritmus jsou použity řečové nahrávky z databází CoBeNa preLBD. Pro následné vyhodnocení slouží deskriptivní statistiky, Mann-Whitneyho U test, FDR korekce a model strojového učení XGBoost s využitím stratifikované křížové validace a vyvážené přesnosti. Výsledkem jsou skripty pro automatizovaný výpočet řečových parametrů z databáze a jejich vyhodnocení. Výstupy analýzy dokazují, že vybraná onemocnění od sebe a od zdravé kontroly lze skutečně rozeznat na základě projevů v řeči, a to již v prodromálních stádiích.

KLÍČOVÁ SLOVA

Onemocnění s Lewyho tělísky, demence s Lewyho tělísky, Parkinsonova nemoc, hypokinetická dysartrie, akustická analýza, zpracování řečových signálů, parametrizace řeči, strojové učení

ABSTRACT

Lewy bodies diseases (one of the most common neurodegenerative disorders) have the same pathological basis, but the individual representatives differ in their clinical manifestations. Different diseases affect the mental or physical side of the patient to a greater or lesser extent. This work assumes that thanks to the acoustic analysis of speech, it is possible to distinguish individual diseases from one another, because the disorders of the cognitive and motor aspects of a patient reflect in speech in specific ways. The thesis aims to describe the clinical features of the main representatives of the Lewy bodies diseases, to investigate their impact on speech, to propose characterizing acoustic parameters and then to compare their discriminative power. Speech recordings from the CoBeN and preLBD databases are used as input data for the proposed algorithm. Descriptive statistics, Mann-Whitney U test, FDR correction and XGBoost machine learning model using stratified cross-validation and balanced accuracy are used for subsequent evaluation. The result are scripts for the automated calculation of speech parameters from the database and their evaluation. The results of the analysis prove that the selected diseases can really be distinguished from each other and from a healthy control based on the manifestations in speech, already in the prodromal stages.

KEYWORDS

Lewy bodies diseases, dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease, hypokinetic dysarthria, acoustic analysis, speech signal processing, speech parametrization, machine learning

NOVOTNÝ, Kryštof. *Analýza poruch řeči u osob s rizikem rozvoje onemocnění s Lewyho tělísky*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav telekomunikací, 2023, 63 s. Diplomová práce. Vedoucí práce: Ing. Jiří Mekyska, Ph.D.

Prohlášení autora o původnosti díla

Jméno a příjmení autora:	Bc. Kryštof Novotný
VUT ID autora:	212566
Typ práce:	Diplomová práce
Akademický rok:	2022/23
Téma závěrečné práce:	Analýza poruch řeči u osob s rizikem rozvoje onemocnění s Lewyho tělísky

Prohlašuji, že svou závěrečnou práci jsem vypracoval samostatně pod vedením vedoucí/ho závěrečné práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autor uvedené závěrečné práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této závěrečné práce jsem neporušil autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhl nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a/nebo majetkových a jsem si plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č. 40/2009 Sb.

Brno

.....

podpis autora*

* Autor podepisuje pouze v tištěné verzi.

PODĚKOVÁNÍ

Rád bych poděkoval vedoucímu diplomové práce panu Ing. Jiřímu Mekyskovi, Ph.D. za odborné vedení, konzultace, cenné rady a především milou, vstřícnou a přívětivou podobu spolupráce.

Obsah

Úvod	10
1 Problematika onemocnění s Lewyho tělísky	12
1.1 Lewyho tělíska	12
1.2 Onemocnění s Lewyho tělísky	13
1.2.1 Demence s Lewyho tělísky	15
1.2.2 Parkinsonova nemoc	16
1.2.3 Parkinsonova nemoc s demencí	17
2 Poruchy řeči a hlasu spojené s LBD	18
2.1 Řeč u PD	18
2.1.1 Respirace	18
2.1.2 Fonace	19
2.1.3 Rezonance	22
2.1.4 Artikulace	22
2.1.5 Prozódie	24
2.2 Řeč u DLB	25
3 Metodologie	26
3.1 Databáze	26
3.2 Akustická analýza	28
3.3 Statistická analýza a strojové učení	31
3.3.1 Předzpracování	31
3.3.2 Explorativní analýza	31
3.3.3 Klasifikace	32
4 Implementace	35
5 Výsledky	37
6 Diskuze	49
Závěr	53
Literatura	55
Seznam symbolů a zkratek	60
Obsah příložených souborů	63

Seznam obrázků

1.1	Názorné vyobrazení transverzálního řezu středním mozem	12
1.2	Názorné vyobrazení mozkového kmene s hlavovými nervy	13
1.3	Názorné vyobrazení sagitálního řezu limbickým systémem	14
3.1	Porovnání rozložení věku v rámci skupin a pohlaví	27
3.2	Schéma přiřazení parametrů k jednotlivým řečovým úlohám	30
3.3	Souhrnné schéma postupu práce	32
3.4	Schéma postupu optimalizace hyperparametrů model	33
4.1	Schéma funkcí a jejich výstupních parametrů	35
5.1	Porovnání parametrů pro scénář HC vs. NonHC	38
5.2	Důležitost parametrů při klasifikaci pro scénář HC vs. NonHC	38
5.3	Porovnání parametrů pro scénář preDLB vs. HC	39
5.4	Důležitost parametrů při klasifikaci pro scénář preDLB vs. HC	40
5.5	Porovnání parametrů pro scénář preDLB vs. NonHC	40
5.6	Důležitost parametrů při klasifikaci pro scénář preDLB vs. NonHC	41
5.7	Porovnání parametrů pro scénář preDLB vs. PD	43
5.8	Důležitost parametrů při klasifikaci pro scénář preDLB vs. PD	43
5.9	Porovnání parametrů pro scénář preDLB vs. prePD	44
5.10	Porovnání parametrů pro scénář prePD vs. HC	45
5.11	Porovnání parametrů pro scénář prePD vs. NonHC	46
5.12	Porovnání parametrů pro scénář prePD vs. PD	47
5.13	Porovnání výsledků strojového učení	48

Seznam tabulek

3.1	Demografie – LED u skupiny s PD	26
3.2	Demografie – Věk jednotlivých kohort	27
5.1	Explorativní analýza pro scénář HC vs. NonHC	37
5.2	Explorativní analýza pro scénář preDLB vs. HC	39
5.3	Explorativní analýza pro scénář preDLB vs. NonHC	41
5.4	Explorativní analýza pro scénář preDLB vs. PD	42
5.5	Explorativní analýza pro scénář preDLB vs. prePD	44
5.6	Explorativní analýza pro scénář prePD vs. HC	45
5.7	Explorativní analýza pro scénář prePD vs. NonHC	46
5.8	Explorativní analýza pro scénář prePD vs. PD	47

Úvod

Onemocnění s Lewyho tělísky je skupina chorob propojená jak patologickým základem nemoci, tak i jejich klinickými projevy. Jednotliví zástupci se liší v míře postižení mentální a fyzické stránky pacienta. Přitom se však oba dva tyto zcela odlišné světy spojují v jednom společném projevu – poruše řeči. Řeč je totiž složitý proces zcela závislý na kognitivních a motorických dovednostech řečníka. Existuje nespočet faktorů ovlivňujících výslednou podobu řeči – od správného propojení významů slov s jejich zvukovou podobou, přes náležitou aplikaci pravidel gramatiky (ohýbání slov, stavbu vět. . .), koordinaci fonace (kmitání hlasivek) s dýcháním, až po zřetelnou artikulaci a v neposlední řadě zvukomalbu řeči. Řadu faktorů lze často asociovat s konkrétními jevy, vyskytujícími se při jejich dysfunkci. Tyto jevy lze následně díky akustické analýze parametrizovat a hodnotit. Přestože je tedy shodným projevem všech onemocnění s Lewyho tělísky porucha řeči, je možné od sebe jednotlivé skupiny odlišit na základě konkrétních postižených faktorů. Právě na to se zaměřuje i tato práce.

Popisem akustické stránky výše zmíněné problematiky se již řada autorů zabývala. Co se ale česky mluvících pacientů týče, práce jsou vždy zaměřené pouze na konkrétní onemocnění, nikoliv na celou rodinu a rozdíly v rámci ní. U zahraničních autorů je tato oblast popsána lépe. Jejich přístupy ovšem nelze přímo přejmout, generalizovat a identicky aplikovat i u česky mluvících pacientů – řečové parametry jsou totiž vždy silně ovlivněny právě jazykem mluvčího.

Pro podtržení důležitosti zvolené oblasti výzkumu se navíc nabízí vyzdvihnout i vybraná fakta týkající se hlavních zkoumaných zástupců této rodiny onemocnění. Demence s Lewyho tělísky je po Alzheimerově nemoci druhou nejčastěji se vyskytující neurodegenerativní demencí a Parkinsonova nemoc je druhým nejčastěji se vyskytujícím neurodegenerativním onemocněním vůbec.

V rámci této práce je stanoveno pět hlavních cílů:

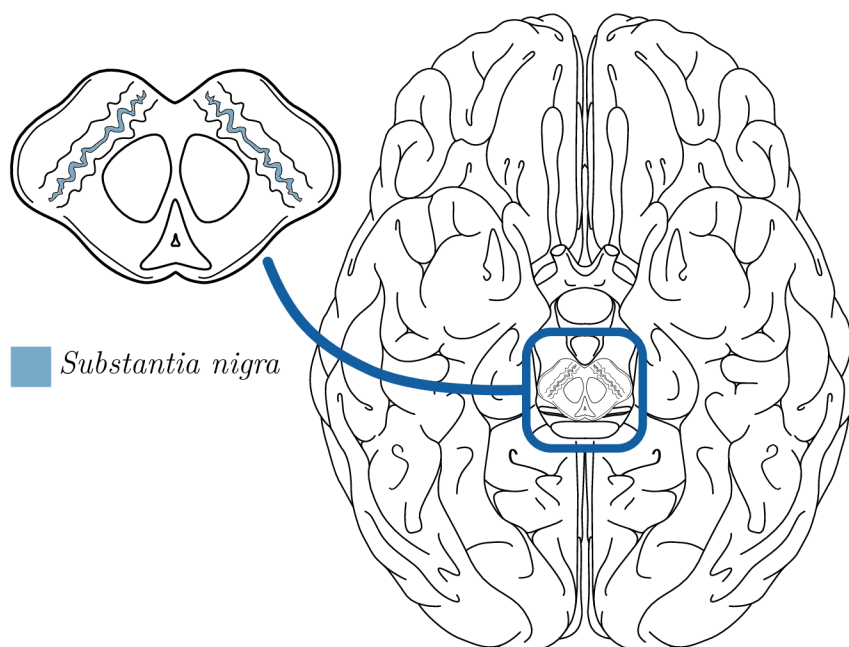
1. popsat jednotlivá onemocnění s Lewyho tělísky – jejich patologii, klinické projevy a průběh v prodromální fázi;
2. prozkoumat dysfunkce řeči u konkrétních onemocnění, na základě faktorů ovlivněných těmito poruchami následně zvolit vhodné akustické parametry pro jejich popis a vytvořit funkce umožňující výpočet zvolených parametrů;
3. automatizovaným postupem parametrizovat databázi a připravit algoritmus umožňující zřetězené zpracování jednotlivých kroků analýzy získaných dat;
4. vyhodnotit sílu vypočítaných metrik v rámci předem určených scénářů srovnávajících vždy dvě odlišné skupiny;
5. pomocí strojového učení určit v těchto scénářích diskriminační sílu všech parametrů jako celku.

V práci je postupně představena historie a neuropatologie rodiny onemocnění s Lewyho tělísky. Následně se text zaměřuje na její konkrétní zástupce. Druhá kapitola se soustředí na poruchy řeči charakteristické pro jednotlivá onemocnění, především potom pro Parkinsonovu nemoc a pro demenci s Lewyho tělísky. Další část shrnuje metodologii celé práce. Nejprve je tedy popsána databáze řečových nahrávek, na kterých bude akustická analýza prováděna. Poté je rozsáhlá část věnována zvoleným akustickým parametrům. Závěrečná část kapitoly potom přibližuje celý proces zpracování a vyhodnocování dat. Představuje předzpracování, explorativní analýzu a strojové učení prováděné na vypočítaných parametrech celé vstupní databáze pacientů. Navazuje kapitola, která krátce vysvětluje způsob praktické implementace jednotlivých metrik i kroků při jejich následném zpracování – určení deskriptivních statistik, porovnání v rámci scénářů a zapojení modelu strojového učení. Následující dvě kapitoly shrnují naměřená a vypočítaná data, uvádějí je do souvislostí, srovnávají s výsledky další literatury a vyvozují z nich vyplývající závěry.

1 Problematika onemocnění s Lewyho tělísky

1.1 Lewyho tělíska

V roce 1912 popsal neurolog Frederic Henry Lewy jako první cytoplazmatické inkluze vyskytující se v *Substantia nigra* (černé substanci, obr. 1.1) při Parkinsonově nemoci („Parkinson Disease“ – PD). Tyto bílkovinné usazeniny jsou dnes známe jako Lewyho tělíska („Lewy Bodies“ – LB). Jejich výskyt v korové oblasti byl v souvislosti s demencí poprvé popsán v roce 1961, ale až do osmdesátých let dvacátého století byl považován za relativně vzácný nález. Nástup ubikvitinového a později synukleinového imunologického barvení usnadnil jejich pozorování a prokázal, že difuzní přítomnost LB je běžným neuropatologickým nálezem u onemocnění manifestovaného demencí spolu s parkinsonismem – později pojmenovaného jako demence s LB („Dementia with Lewy Bodies“ – DLB). Bylo prokázáno, že tato tělíska jsou tvořena defektním alfa-synukleinem – klíčovým proteinem pro vznik řady neurodegenerativních poruch, souhrnně označovaných jako alfa-synukleinopatie. Mezi ty nejznámější pak patří především PD, PD s demencí („PD with Dementia“ – PDD), DLB, varianta Alzheimerovy choroby („Alzheimer Disease“ – AD) s LB a multisystémová atrofie. Konkrétně LB lze potom nalézt u PD a demencí s LB (souhrnný název pro PDD, DLB a LB variantu AD). [1]

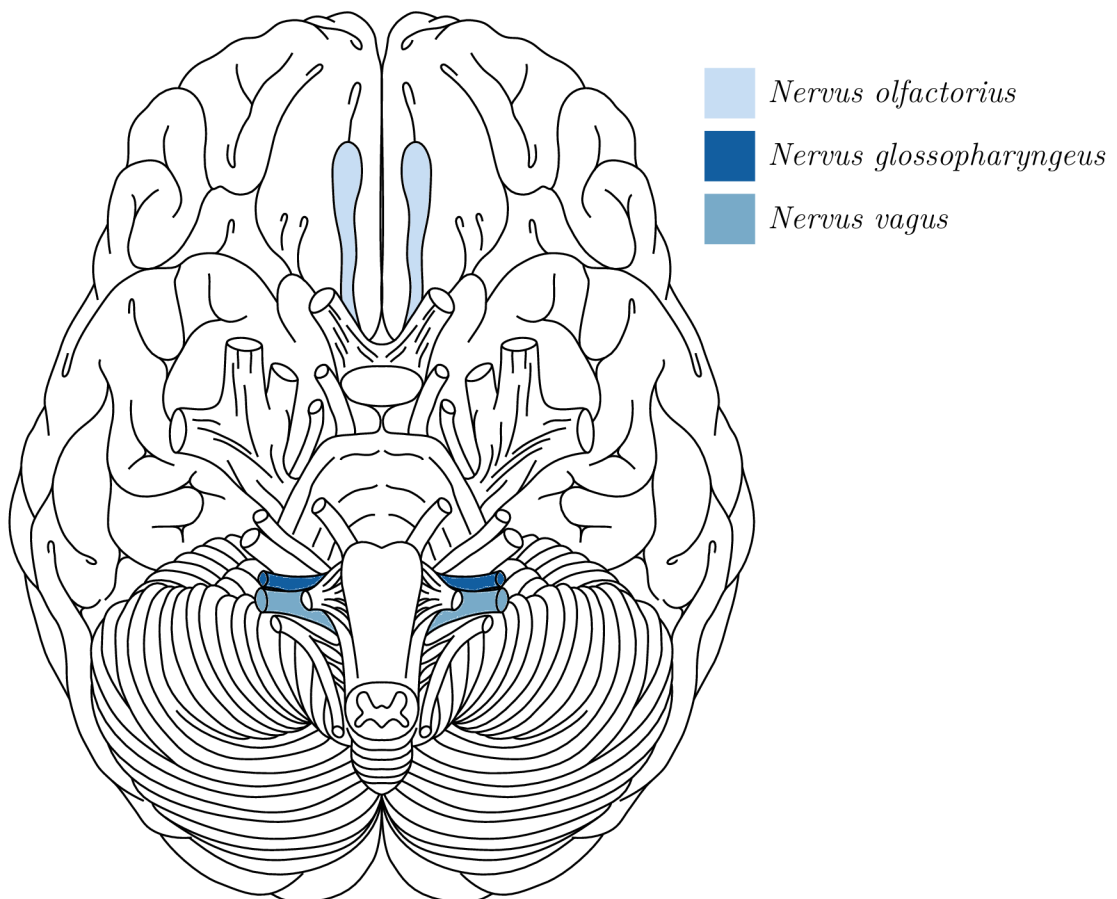


Obr. 1.1: Názorné vyobrazení transverzálního řezu středním mozkem

Silná klinicko-patologická korelace alfa-synukleinopatií vyvolala polemiku, zda se ve skutečnosti nejedná pouze o různě pokročilou manifestaci jedné nemoci. Podle současného konceptu klasifikace jsou však rozlišovány jednotlivé formy onemocnění s LB („Lewy Body Diseases“ – LBD) jako samostatné nozologické jednotky, odlišitelné na základě diagnostických kritérií. [2]

1.2 Onemocnění s Lewyho tělísky

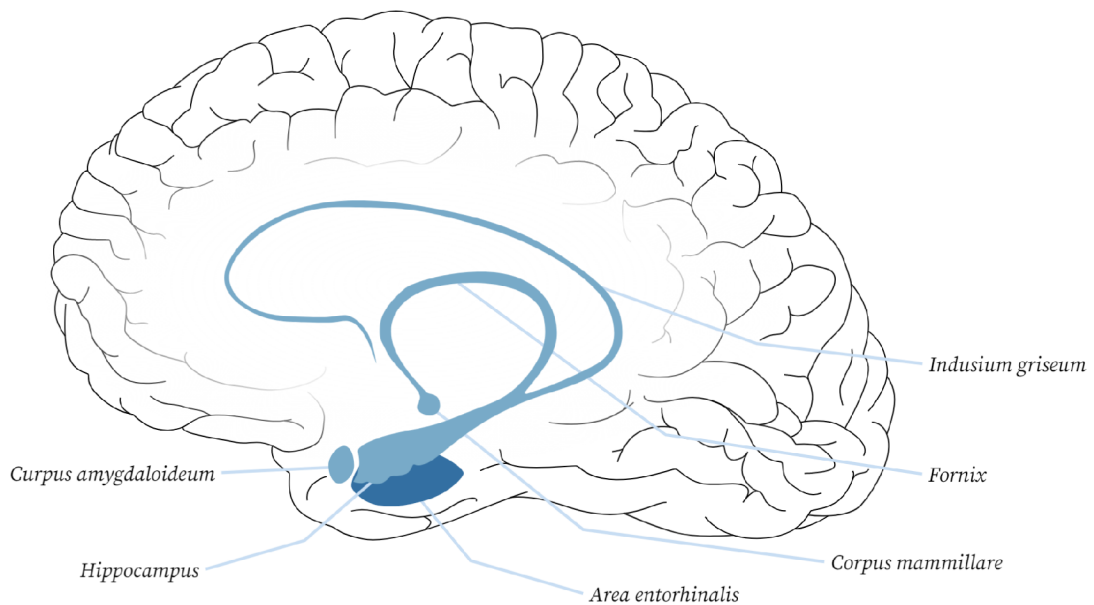
Kromě výše zmíněného zasažení černé substance se PD vyznačuje ještě výskytem patologií alfa-synukleinu u *Nervus olfactorius* (čichového nervu, obr. 1.2), větvení a jádra *Nervus vagus* (bloudivého nervu, obr. 1.2), *Locus coeruleus* a dalších jader mozkového kmene. Dysfunkce těchto struktur má za následek ztrátu čichu, zácpu a autonomní dysfunkci, ovlivnění bdělosti a spánkovou poruchu při REM fázi („Rapid Eye Movement“ – perioda spánku charakterizovaná rychlými pohyby očí). Mimo výskyt LB se jako hlavní patofyziologie PD uvádí ztráta nervových buněk v *Substantia nigra*. [3]



Obr. 1.2: Inferiorní pohled na mozek a mozkový kmen znázorňující hlavové nervy

Na rozdíl od PD se DLB vyznačuje velkým počtem patologií alfa-synukleinu v kortikálních oblastech mozku. Rozlišujeme celkem tři různé varianty: převládající patologii mozkového kmene, limbickou (taktéž přechodnou) a neokortikální patologii. Léze mozkového kmene postihují *Substantia nigra*, jádra *Nervus vagus*, *Nervus glossopharyngeus* (jazykohltanového nervu, obr. 1.2), jádra retikulární formace a *Locus coeruleus*. Limbická patologie se vyskytuje v amygdale, cingulárním kortexu a *Area entorhinalis* (čichové oblasti mozkové kůry, obr. 1.3). Neokortikální patologie se nachází v oblastech, jako je temporální, frontální a parietální kortex. Limbické a neokortikální alfa-synukleinovité léze jsou uváděny jako klinické znaky DLB a rovněž jako charakteristika pro odlišení PDD od PD. [3]

Ultrastrukturální rozdíly ale často nejsou příliš jasné. Rysy jednotlivých LBD se mohou překrývat – i u DLB dochází k určité ztrátě nervových buněk, a naopak u PD mohou být ojedinělé nálezy LB i v kortikálních oblastech. LBD by tedy díky části společných patologií bylo opravdu možné vnímat i jako neuropatologické spektrum. Klasické PD s mírnou kognitivní poruchou a minimální kortikální patologií by představovalo extrém na jednom konci spektra a těžká demence (ať už s předcházejícím parkinsonismem nebo bez něj) extrém druhý. [4, 5]



Obr. 1.3: Názorné vyobrazení sagitálního řezu limbickým systémem

1.2.1 Demence s Lewyho tělísky

DLB v prodromální fázi

Některé znaky spadající mezi základní klinické rysy onemocnění se mohou vyvinout ještě před plným rozvinutím DLB. Obvykle je provází mírné kognitivní potíže. Stejně tak může být v pre-dementním stádiu přítomen i parkinsonismus, nebývá tak ale u všech pacientů. Kteroukoliv alfa-synukleinopatii může navíc předznamenávat porucha chování v REM spánku („REM Behaviour Disorder“ – RBD) – parasomnie, která se typicky vyskytuje roky i desetiletí před nástupem demence i parkinsonismu. Právě RBD společně s parkinsonismem indikují pro pacienty s mírnými kognitivními potížemi možnost přechodu jejich onemocnění do DLB, spíše než do AD nebo jiných typů demence. Vyskytnout se může též delirium, stejně jako kolísání vnímání a vzrušení. Významným projevem jsou i vizuální halucinace, ať už spontánní nebo něčím vyvolané (například nemocí nebo medikací). I ty jsou u DLB pozorovány častěji než u zdravé kontroly i AD. Kazuistiky projevů uvádí rovněž případy deziluzí, depresí a úzkostí. Celkově lze tedy všechny prodromální projevy rozdělit do tří prototypických kategorií syndromů: 1. mírná kognitivní porucha, 2. nástup deliria, 3. počátek psychiatrických potíží. [6]

Kritéria pro klinickou diagnózu DLB

Zcela nezbytná je pro diagnózu demence, definovaná jako progresivní kognitivní úpadek takového rozsahu, aby narušil běžné sociální a pracovní funkce, nebo zasahoval do obvyklých denních aktivit. Výrazné nebo trvalé zhoršení paměti se nemusí nutně objevit v raných stádiích, ale obvykle je s postupem onemocnění stále patrnější. Nedostatky v testech pozornosti, exekutivních funkcích nebo vizuopercepčních schopnostech mohou být zvláště výrazné a objevit se brzy. Mezi základní klinické rysy patří: kolísající vnímání s výraznými rozdíly v pozornosti a bdělosti, opakující se zrakové halucinace (obvykle velmi jasné a detailní), RBD (může předcházet kognitivnímu poklesu) a jeden nebo více spontánních primárních rysů parkinsonismu. Těmi jsou: bradykineze (zpomalení pohybu), klidový třes a rigidita.

Kromě primárních klinických rysů jsou uváděny ještě klinické příznaky podpurné: závažná citlivost na antipsychotika, posturální nestabilita, opakované pády, synkopa (přechodná ztráta vědomí) nebo jiný příklad nevnímání, těžká autonomní dysfunkce (zácpa, ortostatická hypotenze, močová inkontinence), hypersomnie, hyposmie (snížení čichového vjemu), halucinace jiné než zrakové, systematizované bludy, apatie, úzkost a deprese.

Vedle klinických projevů je onemocnění diagnostikováno ještě na základě tzv. biomarkerů – objektivně měřitelných a uznávaných charakteristik indikujících ur-

číté patologické procesy. Mezi primární indikativní biomarkery DLB se řadí: snížené vychytávání radiofarmaka, které se váže na dopaminergní transportéry v oblasti bazálních ganglií – prokazatelné jednofotonovou emisní výpočetní tomografií („Single-Photon Emission Computed Tomography“ – SPECT) a pozitronovou emisní tomografií (PET), abnormální (nízká absorpce) ^{123}I -MIBG scintigrafie myokardu a polysomnografický průkaz absence atonie v REM spánku.

Stejně jako u klinických rysů i u biomarkerů existují podpůrné jevy: relativní zachování mezeitemporální struktury (dle zobrazovacích metod CT, MRI mozku), hypoperfuze/hypometabolismus v okcipitálních oblastech dle vyšetření SPECT/-PET mozku a EEG se zpomalením základní aktivity a periodickými fluktuacemi v alpha-theta rozmezí v zadních oblastech.

Pravděpodobná DLB je poté diagnostikována buď na základě přítomnosti dvou a více hlavních příznaků (i bez pozitivitu indikativních biomarkerů) nebo na základě jednoho hlavního příznaku v kombinaci s jedním a více indikativními biomarkery. Pro diagnózu možné DLB stačí jeden hlavní příznak nebo jeden či více biomarkerů bez přítomnosti klinických rysů. [7]

1.2.2 Parkinsonova nemoc

PD v prodromální fázi

Určování přítomnosti prodromální PD je založeno na výpočtu postaveném na dvou faktorech: prevalenci a míře pravděpodobnosti. Prevalence označuje podíl počtu jedinců s daným onemocněním ku počtu všech sledovaných. Výslednou míru pravděpodobnosti určuje kombinace symptomů přítomných u daného jedince. Těmi mohou být: RBD, čichové dysfunkce, obstipace (defekace, porucha střevní motility), nadměrná ospalost během dne, symptomatická hypotenze, erektilní dysfunkce (závažná natolik, že pro sexuální aktivitu je zapotřebí lékařské intervence), poruchy močení, deprese (s nimi možnost výskytu úzkostí, samotné úzkosti však do výpočtu celkové míry pravděpodobnosti nezasahují), kvantitativní motorické testy (založené na UPDRS – „Unified Parkinson’s Disease Rating Scale“ – jednotná škála pro hodnocení PD) a neurologické zobrazování SPECT/PET (jasně abnormální vychytávání indikátoru presynaptického dopaminergního systému). [8, 9]

Kritéria pro klinickou diagnózu PD

Zásadním předpokladem pro diagnózu PD je přítomnost parkinsonismu, který charakterizují tři kardinální motorické projevy. Lze ho definovat jako bradykinezi v kombinaci s klidovým třesem nebo rigiditou (potenciálně obojím). Tyto rysy musí být

jasně prokazatelné a nelze je přisuzovat zavádějícím faktorům. Vyšetření všech tří projevů umožňuje UPDRS.

Bradykineze je chápána jako pomalost pohybu a postupné snižování amplitudy nebo rychlosti (či progresivní váhání až zastavení) během jeho vykonávání (tento druhý bod je stěžejní a není možné jej vynechat – samotná pomalost není dostatečně silnou charakteristikou). Lze ji vyhodnotit poklepáváním prsty, pohyby ruky, pronací a supinací, pohyby prsty na nohou nebo poklepáváním nohou. Ačkoli se bradykineze projektuje i v oblasti hlasu, výrazu tváře a držení osy těla při chůzi, pro jasné diagnostikování PD musí být zdokumentována především bradykineze končetin.

Vyšetření rigidity probíhá s pacientem v uvolněné poloze, u kterého je zkoušen pasivní pohyb v hlavních kloubech – vyšetřující manipuluje s končetinami a krkem. Rigidita se poté projevuje jako na rychlosti nezávislý odpor vůči pasivnímu pohybu (nejedná se přímo o selhání relaxace).

Klidový třes je charakterizován jako třes o frekvenci 4 až 6 Hz ve zcela uvolněné končetině, k jehož potlačení dojde při zahájení pohybu. UPDRS uvádí, že je možné jej hodnotit během celého diagnostického rozhovoru. Samostatné kinetické a posturální třesy jako takové nespĺňují kritéria pro parkinsonismus. [10]

V případě detekce parkinsonismu lze na základě podpůrných kritérií určit pravděpodobnost přítomnosti PD. Mezi ty patří: dramatické zlepšení v reakci na dopaminergní terapii (návrat téměř na normální úroveň fungování, nebo výrazné zlepšení při zvýšení dávky, nebo výrazné zhoršení při snížení dávky, nebo výrazné kolísání v okamžiku vypršení dávky), přítomnost dyskineze (rychlé, mimovolné, nepravidelné a náhodné pohyby) vyvolané levodopou, klidový třes končetin (dokumentovaný při klinickém vyšetření), ztráta čichu (v anosmickém či jasně hyposmickém rozsahu) a ¹²³I-MIBG scintigrafie (jasně dokumentující denervaci srdečního sympatiku). [10]

1.2.3 Parkinsonova nemoc s demencí

PDD vykazuje mnoho podobných rysů jako DLB a dodnes je diagnóza tohoto onemocnění předmětem mnoha diskusí. Neuropsychologické deficity pacientů obou onemocnění jsou téměř totožné. Psychiatrické příznaky jsou stejné. Taktéž výskyt RBD je pozorovatelný u obou skupin. I reakce na cholinergní léčbu je podobná. Větší symetričnost klinických příznaků lze potom najít u DLB, rovněž jako nižší třes. Taktéž reakce na levodopu je u DLB nižší. Neuroleptická citlivost může být naopak nižší u PDD. Jako hlavní způsob rozeznávání těchto dvou chorob se užívá takzvané jednoleté pravidlo. PDD je diagnostikováno, pokud motorické symptomy předcházejí kognitivnímu poklesu o více než rok; DLB potom, pokud kognitivní pokles předchází nebo doprovází první motorické příznaky. Často je obtížné posoudit, který symptom začal jako první, a tedy i přesná diagnóza daného onemocnění není lehká. [1, 2, 3]

2 Poruchy řeči a hlasu spojené s LBD

2.1 Řeč u PD

Až u 90 % případů průběhu PD se podle [11] vyskytuje i motorická porucha řeči („Motor Speech Disorder“ – MSD) jménem hypokinetická dysartrie („Hypokinetic Dysarthria“ – HD). PD není jediné s ní asociované onemocnění, avšak výskyt v kombinaci s ním je nejčastější. V lékařské praxi je HD považována za primární patologii řeči – podle [11] představuje až 9,3 % ze všech MSD a až 10 % z celé rodiny neurogenních poruch souhrnně nazývaných jako dysartrie. Jejich původem je nejčastěji dysfunkce centrálního nervového systému na úrovni mozku, případně se může jednat také o postižení některého z hlavových nervů, postižení nervosvalového přenosu nebo dokonce postižení svalu samotného. HD konkrétně vzniká při poškození extrapyramidového systému, potažmo funkčního systému propojení bazálních ganglií. Jak už bylo řečeno, jedná se o MSD – obtíže s řečí tedy nevznikají z pohledu jazyka jako systému. Pacient tedy nemá problém s porozuměním ani vlastním vyjadřováním se ve smyslu obtíží při tvorbě vět, zapomenutí významů slov nebo pravidel gramatiky. MSD se projevují v oblastech respirace, fonace, rezonance, prozodie a artikulace. V HD se promítá rigidita i snížená síla a rozsah pohybů při motorické tvorbě řeči. Právě tyto faktory daly vzniknout názvu „hypokinetická“. Za klinický rys je považován vznik aberací při ovládnutí základního tónu řeči a kontrole podpůrné neuromuskulární aktivity. Řeč pacientů může vyvolávat dojem, že všechny potřebné motorické procesy tvorby řeči jsou prováděny, akorát jejich amplituda, rozsah, rychlost a flexibilita jsou velmi snížené a omezené. Přestože je HD jednoduše odlišitelná od ostatních dysartrií, v rámci množiny pacientů s tímto onemocněním lze pozorovat jistou heterogenitu. Tyto odlišnosti mohou být patrné i z akustických a fyziologických metrik. Důvodem je, že určité patologie řeči se s rostoucím věkem dostávají i jako běžné projevy stáří (snížení síly hlasu, dyšnost, chrapot. . .) a dochází k jejich prolínání s rysy HD. [11]

2.1.1 Respirace

Respirační abnormality se vyskytují často a běžně se stávají příčinou úmrtí při PD. Ačkoli se doposud dýchání dostalo méně pozornosti než ostatním oblastem, mohlo by logicky přispívat k některým prominentním rysům onemocnění, zejména k těm, které souvisí s hlasitostí a prozodií. Neřečová fyziologická měření zdokumentovala nižší výsledky v porovnání s HC v oblastech vitální kapacity plic, rozsahu pohybů hrudní stěny a síly respiračního svalstva. Rovněž byly pozorovány nepravidelnosti v dechových vzorcích a zvýšená frekvence dýchání. Velká část těchto abnormalit je

připisována změnám v agonisto-antagonistických vztazích (ztuhlosti) v respiračním svalstvu při dýchání. [11, 12]

Pro správné posouzení projevů HD v poli respirace jsou relevantní vokální úlohy s cílem dosažení maximálního možného výkonu. Díky nim byly zdokumentovány projevy HD jako je zkrácené maximální trvání samohlásek, snížený objem proudění vzduchu během držení samohlásek, méně slabik na dechovou skupinu, kratší délka promluvy, využití většího než průměrného procenta vitální kapacity na slabiku, prodloužená doba nádechu během řeči mimo čas a zvýšený počet dechových skupin během čtení u části pacientů s parkinsonismem a předpokládanou HD.

Ačkoli by mnohé z těchto charakteristik mohly odrážet abnormální funkci hrtanu, některé nálezy jasně ukazují i na problémy s dýcháním během řeči. Hovoříme o nestandardně malých objemech hrudního koše, a naopak velkých objemech abdominální oblasti při zahájení řeči po nádechu u mluvčích s PD, kteří produkují méně slov na dechovou skupinu a mluví kratší dobu na dechovou skupinu než HC. U některých pacientů byly rovněž pozorovány nepřírozené pohyby hrudního koše při úloze držení samohlásek nebo opakování slabik.

Zhoršená kontrola dýchání u některých mluvčích je také naznačena přítomností delších prodlev před začátkem výdechu; po silném nádechu; opožděným zahájením fonace (kmitání hlasivek), jakmile výdech začne; potížemi se změnou automatických dechových rytmů řeči a potížemi se sledováním ideálního sinusového průběhu dechu. Do respirace zasahují také kognitivně-lingvistické problémy, například deficit v oblasti koordinace jazykového plánování s podporou dýchání. Pacienti s PD jsou nekonzistentní ve vzorcích dýchání během narativní řeči – důsledně nedýchají do vyšších objemů plic a znemožňují si tak možnost delší promluvy. [11, 12]

2.1.2 Fonace

Základní tón a intenzita

Stálý posun základního kmitočtu řeči není považován za primární rys HD, přestože řada studií sleduje v případě onemocnění jeho zvýšení. Bývá tak častěji u mužů než u žen. Obecně je ale tento bod diskutabilní, protože existují i výzkumy dokumentující naopak snížení základního tónu. Důvody tohoto percepčně-akustického rozporu nejsou jasné. Může se jednat například o silnou subjektivní variabilitu faktoru nebo o ovlivnění jiným faktorem, který zavinil posunuté vnímání základní výšky tónu (například monotónnost základního tónu, monotónnost intenzity řeči nebo postupně klesající hlasitost). U intenzity je situace jasnější. Je pozorována obecně snížená síla hlasu i postupný pokles během vyslovování jednotlivých slabik. Na druhou stranu je možné sledovat, že pacienti s PD nepřichází o schopnost regulace hlasitosti – při rostoucí vzdálenosti od svých posluchačů zvyšují i sílu svého hlasu, přestože celková

hlasitost zůstává nedostatečná nebo minimálně nižší, než jakou by poskytli zástupci HC. V neposlední řadě bylo vyzpozorováno, že celková hlasitost i pokles intenzity v průběhu výpovědi se může ještě snížit v důsledku rozdělení pozornosti pacienta (například při mluvení během provádění vizuálně-manuálního úkonu). [11, 13]

Proměnlivost základního tónu a intenzity; spektrum řeči

Oproti prvnímu bodu mají tyto faktory větší výpovědní hodnotu. Je možné je hodnotit na základě celé řady úloh: prodloužené samohlásky, spontánní řeč, čtení, napodobování slov a vět, emocionální vyjadřování, klouzání tónu, střídání vysokého a nízkého tónu... Abnormality se mohou lišit v závislosti na úloze, stejně tak jako jejich variabilita a zřetelnost. Obecně ale platí, že akustické nálezy poskytují silnou podporu pro percepční hodnocení monotónní výšky hlasu a monotónní hlasitosti. K hodnocení obou se využívá relativní směrodatná odchylka („Speech Loudness Variability“ – relSEOSD, pro sledování intenzity, a „Pitch Variability“ – relF0SD, pro sledování základního kmitočtu řeči). U intenzity je navíc počítána až po odebrání míst s pauzami (delšími než 50 ms) v řeči. Vyhodnocování těchto faktorů v kontextu tvorby slov a vět ukazuje u pacientů s HD na sníženou variabilitu základního tónu a snížený rozsah intenzity řeči. Oba tyto nálezy jsou v klinické praxi považovány za základní rysy HD a souhrnně přispívají k nesrozumitelnosti řeči. Opačný efekt je sledován u úlohy držení samohlásek. Zde mívají mluvčí s PD abnormálně velké standardní odchylky základního kmitočtu řeči a výrazně se během toho mění i amplituda. Jako užitečná metoda pro pozorování výše zmíněných abnormalit se ukázalo být dlouhodobé průměrné spektrum („Long-Term Average Spectrum“ – LTAS). To popisuje distribuci energie řeči v akustickém spektru a je vhodné zejména u úloh se spojitou řečí. [11, 13, 14, 15]

Hlasový třes

Hlasový třes obvykle není prominentním percepčním rysem HD a často se zdá, že třes, který lze detekovat, se podstatně neliší od třesu u normálních jedinců. Nicméně byly zdokumentovány vizuální známky laryngeálního nebo arytenoidního třesu během endoskopie nebo videostroboskopie. Nejedná se ale o rys nutný k diagnóze HD. Navíc může být přítomen spíše až v pozdějším stádiu. Studie naznačují, že třes je pravděpodobněji ve frekvenční doméně než v té amplitudové. [11, 16]

Maximální doba fonace

Maximální doba fonace při prolongaci samohlásek se nemusí lišit od HC (pravděpodobně kvůli přirozené variabilitě mezi jednotlivci). Nicméně byly zjištěny významné longitudinální poklesy (po době 3 až 36 měsíců) v maximální a průměrné délce trvání držení samohlásek u mluvčích s PD. Maximální doba fonace tedy může být citlivá na změny u jedinců s HD v průběhu času, ale ne na detekci samotné poruchy. [11, 13, 16]

Jitter, shimmer a další ukazatele kvality

U mluvčích s PD může být zjištěn nestandardně vysoký jitter (PPQ, tzv. kmitočtová nestabilita – krátkodobá nepravidelnost jednotlivých délek základní periody), shimmer (APQ, tzv. amplitudová nestabilita) nebo další související indexy vibrační stability hlasivek, například poměr signálu k šumu („Signal-to-Noise Ratio“ – SNR). Studie [17] předpokládá, že to může odrážet sníženou krátkodobou neuromuskulární kontrolu laryngeální abdukce nebo addukce. Navíc, podle jejich výsledků [17], hodnoty shimmeru korelují s percepčními metrikami dechových schopností tak, že byla navržena souvislost mezi úklonem hlasivek a následnou zvýšenou turbulencí proudění vzduchu a kolísáním intenzity. Abnormální jitter, shimmer a SNR ale nemusí být zřejmý vždy. Řada studií je řadí mezi statisticky nevýznamné faktory. Zvýšenou chraptivost a drsnost hlasu lze sledovat i díky poměru harmonických k šumu („Harmonics-to-Noise Ratio“ – HNR). Ten je definován jako podíl amplitudy tonálního základu a přítomných složek šumu. [11, 13, 14, 15, 16]

Kontrola motoriky

Několik studií naznačuje, že může být snížena laryngeální kontrola. Hlavními dvěma projevy jsou poté pomalé zahajování fonace a potíže s rychlým ukončováním fonace. První bod se může projevit například jako nevhodné chvíle ticha. Pro jeho popis se využívá metrika („Voice Onset Time“ – VOT), definovaná délkou souhlásky od času počátečního nasazení až po začátek vokálu. Tato metrika bývá aplikována na řečová cvičení opakování slabik. Druhý bod souvisí s udržováním znělosti v hlase při přechodu znělé výpovědi do části obsahující neznělé fonémy. Bylo prokázáno, že pacienti mohou mít rovněž problém s kontrolou změny výšky svého hlasu podle zadání – například s úlohou střídavého zvyšování a snižování tónu podle sinusového průběhu. [11, 13, 14, 15, 16]

Struktura hrtanu, pohyby a proudění vzduchu

Neopomenutelná pozornost byla v minulosti věnována i struktuře a funkcím hrtanu. Výsledky přinesly zjištění, že u většiny pacientů dochází k vyklenutí hlasivek při fonaci tak, že vzniká glotální mezera, a hlasivkové výběžky jsou těsně přiblíženy. Tyto nálezy podle [18] korelují se zvýšenou dyšností a sníženou intenzitou. Rovněž byly patrné asymetrie v délce hlasivek, velikosti ohybů a rozsahu pohybu komorových řas. To vše vede ke zvýšené dechové námaze, vlivem které mohou někteří pacienti dojít k dojmu, že přestože pracují tvrději, jejich hlas nedosahuje síly, která by odpovídala vynaloženému úsilí. Abnormální hlasové charakteristiky mohou podle [19] ukazovat na dysfunkci bazálních ganglií ovlivňující hybnost a kontrolu hrtanu, ale relevantní může být také svalová atrofie spojená se stárnutím. [11, 13]

2.1.3 Rezonance

Rezonanční abnormality zpravidla nejsou příliš percepčně výrazné. Nicméně byly zaznamenány i případy zvýšeného nosního proudění, nazalizace po sobě jdoucích slabik a snížené míry a rychlosti velárních pohybů během řečových úloh. Taktéž může vlivem ztuhlosti dojít k velárnímu posunu, kdy se hřbet jazyka nevrací do klidové uvolněné polohy, ale zůstává blízko zadního patra. Existují domněnky, že rezonanční projevy HD mohou být percepčně maskovány fonačními problémy. Existují tedy akustické a fyziologické důkazy [20] velofaryngeální dysfunkce u některých lidí s HD, velmi pravděpodobně sekundární k pomalému pohybu, rigiditě nebo sníženému rozsahu pohybu. Výsledkem je hypernazalita a slabý intraorální tlak při produkci některých souhlásek (exploziv, frikativ a afrikát). [11]

2.1.4 Artikulace

Přesnost

HD se může projevit v nepřesné artikulaci, kdy pacient nedokáže plně provádět všechny motorické procesy. Četné studie odhalily vznik spirantizace, která toto tvrzení podporuje. Jedná se o neschopnost provést úplné dorazové zastavení při tvorbě afrikát (například souhláska [č]), místo kterého vzniká nízké tření v neúplně zavřeném artikulačním aparátu. Tento jev je pak vnímán jako aperiodický frikativní hluk, který zastírá detaily a tím snižuje přirozený akustický kontrast řeči. Problémy lze nalézt i u ploziv, kde nepřesná artikulace působí vznik řeči, která zní nedbale a nepřirozeně. K hodnocení se používá diadochokinetická rychlost („Diadochokinetic Rate“ – DDKR) odvozená z příslušných úloh. Během těch řečníci opakují slabiky obsahující kombinaci ploziva a samohlásky, např. [pa]-[ta]-[ka]-[pa]-[ta]-[ka]-... [11, 13, 14, 15]

Rozsah pohybu

Několik studií již detailně zmapovalo snížený rozsah pohybu, rigiditu a nestandardní rychlost artikulačních pohybů. To se týká svalů rtů, čelistí a jazyka. Vznikají například potíže s přetrvávajícími svalovými kontrakcemi čelistí, související s poruchou reciproční změny antagonistických svalů při jejich otevírání a zavírání. Řada výzkumů navíc poskytuje akustické důkazy o změnách ve formantových kmitočtech mluvcích s PD. Vlivem snížené artikulace dochází k centralizaci dvojic formantových kmitočtů F1 a F2 jednotlivých vokálů. Změny ve formantových kmitočtech může popisovat řada artikulačních parametrů, např. vokální oblast samohlásek („Vowel Space Area“ – VSA), index artikulace vokálů („Vowel Articulation Index“) nebo artikulačně-akustická oblast samohlásek („Articulatory-Acoustic Vowel Space“ – AAVS). [11, 13, 15, 16, 21]

Míra

Velká pozornost byla v dosavadních studiích věnována tempu řeči. Tuto kategorii lze popsat řadou úloh, od čehož se odvíjí i rozpětí výsledků. Byl zjištěn pokles u úloh s opakováním slabik, a naopak zvýšená rychlost oproti HC u předpřipravené promluvy a také u úloh řeči se střídavou rychlostí pohybu („Alternating Movement Rate“ – AMR). Ty s sebou často nesly i důkazy o sníženém rozsahu pohybů artikulačních orgánů. [22] Jako metrika slouží tzv. čistá rychlost řeči („Net Speech Rate“ – NSR) definovaná jako celkový počet slabik za jednotku času po odebrání pauz z řeči. Rovněž byly zaznamenány potíže pacientů s PD s kontrolou změny rychlosti u vět a frází. [11, 14, 15]

Síla a vytrvalost

Mezi částmi, ve kterých byla detekována snížená síla, patří horní i dolní ret, zadní měkké patro a jazyk. Tato slabost se ale nemusí nutně projevit v percepčně vnímané řeči, protože operační rozsah pro artikulační svaly vyžaduje asi jen 10 až 25 % jejich maximální síly. Tento faktor je tedy špatně objektivně měřitelný. [11]

Třes, stálost a kontrola

Patologický třes byl pozorován v čelistech i rtech v klidu, ve statickém držení pozice i v pohybu. Existuje názor [23], že prodloužení reakční doby (zahájení pohybu) u pacientů s PD může být způsobeno neschopností iniciovat svalovou kontrakci, dokud se nejedná o souhlasný úkon s nedobrovolnými kmity třesu. Tento faktor může být sledován při úkolech, kdy se pacienti snaží dosáhnout sinusového průběhu

například v opakovaném otevírání a zavírání čelistí. Rovněž lze použít úlohu držení samohlásek. [11, 15]

2.1.5 Prozódie

V porovnání s HC může být u mluvčích s HD pozorováno více pauz, ty mohou trvat déle a mohou představovat vyšší procento z celkového času v rámci vzorků řeči. Charakteristická metrika se nazývá délka trvání intervalů pauz („Duration of Pause Intervals“ – DPI) a je definována mediánem všech délek pauz v řečovém monologu. Častěji lze tato zaváhání a pauzy pozorovat na začátku promluvy a postupně se může počet slov mezi jednotlivými intervaly ticha zvýšit. Naopak mohou být zkráceny mezery mezi jednotlivými slovy, což vytváří nesrozumitelný tok řeči. K celkové nesrozumitelnosti přispívá i snížená schopnost intonace (například poklesnutí výšky hlasu při vyjádření oznamovací věty) a omezené používání citoslovcí a modalizací. Rytmus řeči HD vykazuje velmi charakteristické rysy, díky kterým je možné ji odlišit jak od ostatních typů řečových poruch, tak od HC. Promítají se do něj i ostatní výše zmíněné faktory. Obálka průběhu intenzity v čase je zploštělá a napříč slabikami nezřetelná. Změny základního tónu řeči i intenzity jsou mezi slabikami velmi malé a nejsou skokové. Znělost v hlase je nepřetržitá, slabiky trvají podobně dlouhý čas a přechody mezi nimi jsou zastřené vlivem chybné artikulace. V neposlední řadě průběžně napříč na sebe navazujícími slabikami narůstá nazalizace hlasu. [11, 12, 14, 15]

2.2 Řeč u DLB

DLB obecně nese kombinaci znaků AD (jako je snížený úsudek, dezorientace nebo změny chování) a PD (jako je třes, potíže s rovnováhou nebo svalová ztuhlost). Totéž platí i pro poruchy řeči, které rovněž nesou známky obou překrývajících se onemocnění. Vůbec nejbližší mají rysy řeči pacientů s DLB k řeči mluvčích s PDD. Obecně je oblast řeči u DLB zmapována výrazně méně než u PD. [24]

Stěžejní studie [25] v tomto odvětví pracovala s úlohou, kdy si měli jednotliví mluvčí přečíst příběh a po seznámení s ním ho převyprávět tak, jak by udělali, kdyby posluchačem bylo malé dítě. Výsledky byly následující: Použitá metrika pro rychlost řeči – počet slov za minutu („Words per Minute“ – WPM) u DLB (i PDD) byla asi poloviční než u HC. Tento rys byl distinkční i oproti PD. Při volném převyprávování strávili pacienti s DLB/PDD více než jednu třetinu času své promluvy pauzami mezi jednotlivými celky řeči (výrazně delší doba než u řečníků s PD). Zajímavé výsledky přineslo i modifikované WPM – NSR, počítané po odebrání částí záznamu s pauzami delšími než 2 s. Tento parametr dokázal ode všech ostatních skupin odlišit řeč mluvčích s DLB. Vypovídá o souhrnně zpomalené řeči. Oblast artikulace byla hodnocená na základě počtu chyb v artikulaci na 100 slov. U DLB (a shodně i PDD) byl zaznamenán četnější výskyt než u HC i PD. Tyto výsledky korelovaly i s motorickým skóre UPDRS. Jako zvláště odhalující se ukázalo být hodnocení gramatiky, zkoumající správnost formulované výpovědi, její syntaktickou složitost a produkci požadovaných determinantů. Největší deficit se projevil právě u pacientů s DLB. Plynulá řeč částečně závisí na schopnosti rychle konstruovat fráze a věty, přičemž se berou v úvahu právě gramatické vztahy mezi slovy ve větě. Výše zmíněná studie tedy předpokládá, že gramatická omezení přispívají ke snížené plynulosti v DLB/PDD. Oblast, kde byly oproti řeči pacientů s PD pozorovány vůbec největší rozdíly, byla neuropsychologie. Byly odhaleny deficity v exekutivních funkcích, paměti, sémantice a porozumění. Studie předpokládá, že tyto faktory rovněž zapříčiňují zhoršenou rychlost řeči. DLB s sebou tedy nese řečové vady podobné AD: problémy s hledáním správného slova pro pojmenování předmětů a s přiřazením si vnímaného slova ke správnému významu. [25]

3 Metodologie

3.1 Databáze

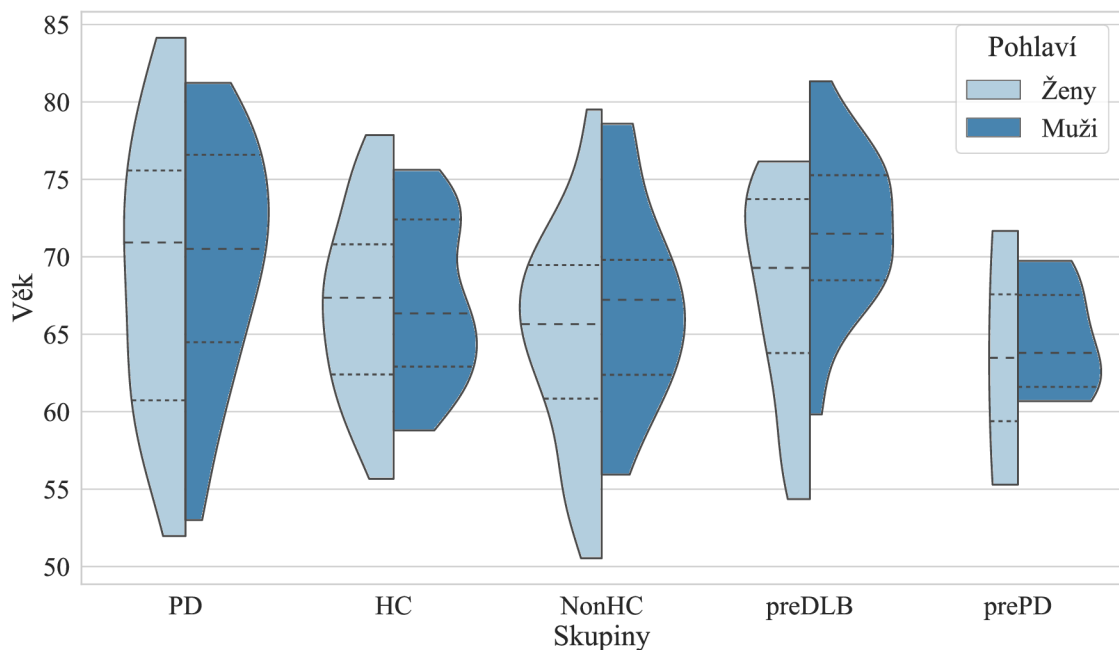
Jako výchozí data pro tuto práci posloužily zvukové nahrávky z databáze CoBeN, HIDI a preLBD. Celkem obsahují 48 pacientů s PD (19 žen/29 mužů; průměrný věk $69,53 \pm 8,24$), 7 pacientů v prodromální fázi PD (prePD; 2 ženy/5 mužů; průměrný věk $64,33 \pm 5,72$), 45 pacientů v prodromální fázi DLB (preDLB; 23 žen/22 mužů; průměrný věk $69,88 \pm 6,38$), 41 mluvčích vyskytujících se v šedé zóně – osoby, které nejsou HC, ale zároveň ani prodromální DLB nebo PD (nonHC; 30 žen/11 mužů; průměrný věk $65,49 \pm 7,09$), a 59 HC (35 žen/24 mužů; průměrný věk $67,21 \pm 5,90$). Osoby s prodromální PD byly diagnostikovány na základě kritérií publikovaných v Heinzl et al. (2019) [9]. Osoby s prodromální DLB pak na základě kritérií publikovaných v McKeith et al. (2020) [6]. Účastníci studie byli zaznamenáni na I. Neurologické klinice Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, popř. ve skupině Aplikovaných neurověd na Středoevropském technologickém institutu v rámci projektu CoBeN (European Union’s Horizon 2020 research and innovation program; Marie Skłodowska-Curie grant reg. č. 734718) a projektů Ministerstva zdravotnictví ČR reg. č. NU20-04-00294 (Diagnostika onemocnění s Lewyho tělísky v prodromálním stadiu založená na analýze multimodálních dat) a reg. č. NV16-30805A (Efekt neinvazivní stimulace mozku na hypokinetickou dysartrii, mikrografii a mozkovou plasticitu u pacientů s Parkinsonovou nemocí). Pacienti s PD byli zaznamenáni v ON stavu. Všichni účastníci studie podepsali informovaný souhlas, přičemž tato studie byla schválena lokální etickou komisí. Podrobné demografické informace jsou uvedeny v tabulkách 3.1 a 3.2. Zkratka LED reprezentuje denní levodopa-ekvivalentní dávku („Levodopa Equivalent Dose“), tedy dopaminergní medikaci.

Tab. 3.1: LED

Skupina	Počet	Průměr	Std	Min	Q1	Medián	Q3	Max
PD	48	906	484	0	500	905	1269	1850
Muži	29	1005	458	100	750	960	1353	1850
Ženy	19	756	497	0	370	750	1108	1557

Tab. 3.2: Věk

Skupina	Počet	Průměr	Std	Min	Q1	Medián	Q3	Max
prePD	7	64,33	5,72	55,29	61,14	63,80	68,63	71,67
Muži	5	64,67	3,87	60,68	61,60	63,80	67,53	69,73
Ženy	2	63,48	11,58	55,29	59,38	63,48	67,57	71,67
PD	48	69,53	8,24	51,97	63,45	70,72	76,60	84,14
Muži	29	70,00	7,67	53,01	64,48	70,51	76,59	81,23
Ženy	19	68,80	9,21	51,97	60,73	70,92	75,58	84,14
preDLB	45	69,88	6,38	54,36	66,85	71,19	75,05	81,33
Muži	22	71,78	5,09	59,82	68,49	71,49	75,27	81,33
Ženy	23	68,07	7,04	54,36	64,16	70,58	73,86	76,15
NonHC	41	65,49	7,09	50,54	61,93	65,78	69,61	79,51
Muži	11	67,28	6,76	55,94	62,38	67,23	69,80	78,59
Ženy	30	64,84	7,20	50,54	60,84	65,65	69,47	79,51
HC	59	67,21	5,90	55,67	62,63	66,68	71,77	83,10
Muži	24	67,18	5,18	58,79	62,91	66,35	72,41	75,62
Ženy	35	67,23	6,43	55,67	62,58	67,29	71,24	83,10



Obr. 3.1: Porovnání rozložení věku v rámci skupin a pohlaví

3.2 Akustická analýza

Protokol pro získání nahrávek databáze, používaných v této práci, sestává ze sedmi úloh u každého mluvčího. Úloha první (TSK1 – „Task 1“) je monolog pacienta, dlouhý minimálně 90 s, při kterém nesmí být mluvčí přerušován. Podle instrukcí by měl hovořit o svých zálibách, rodině, zaměstnání atd. Druhá úloha (TSK2) spočívá v četbě krátkého úryvku. S tím je účastník dopředu seznámen a může se připravit. Následující tři úlohy jsou si vzájemně podobné. Pacient má za úkol na jeden nádech držet samohlásku alespoň po dobu 3 s (ne však déle než 5 s) a to s přirozenou výškou hlasu a intenzitou. Pro úlohu 3 (TSK3) je to vokál [a], pro úlohu 4 (TSK4) [i] a pro úlohu 5 (TSK5) [u]. Obdobná je i úloha 6 (TSK 6), ve které je cílem držet vokál [a] po co nejdelší čas (spodní hranice 5 s) a s co nejkonstantnější hlasitostí i výškou. Poslední úloha – sedmá (TSK7), týkající se této práce, spočívá v rytmickém opakování slabik [pa]-[ta]-[ka]. Úkol je prováděn na jeden nádech a opakování skupiny slabik by mělo být co možná nejstálější a nejdelší (alespoň deset opakování).

Z nahrávek každé úlohy lze poté získat různé parametry charakterizující řeč mluvčího. Nedostatek proudění vzduchu (charakteristický pro HD u PD) popisuje parametr maximální doba fonace (MPT – „Maximum Phonation Time“), tedy aerodynamická účinnost vokálního traktu měřená jako maximální trvání drženého vokálu (TSK6). Následující akustické metriky z oblasti fonace je možné určovat pro každou z TSK3–6. Nepravidelné kolísání výšky tónu (jeden ze znaků PD) vystihuje směrodatná odchylka základního kmitočtu vzhledem k jeho aritmetickému průměru (relF0SD). Mikroperturbace v kmitočtu vystihuje výše popsany jitter (PPQ) a mikroperturbace v amplitudě shimmer (APQ) – sekvence maximálního rozsahu amplitudy signálu v každém hlasovém cyklu. Abnormální ruchové složky hlasu (především vlivem neúplného zavření hlasivek u PD) popisuje, v kapitole 2.1.2 vysvětlený, parametr HNR. Pro charakteristiku aperiodicity slouží míra neznělých segmentů („Degree of Unvoiced Segments“ – DUV), tedy poměr rámců znělé a neznělé řeči. Poslední faktor sledovaný v TSK3 – TSK6 je třes čelisti. Charakterizují ho dva parametry – směrodatná odchylka prvního (relF1SD) a druhého formantu (relF2SD) vzhledem k jejich aritmetickému průměru. Tyto formanty souvisí s rezonancemi oronazo-faryngeálního traktu a jejich výška je modifikována polohou jazyka a čelistí. Abnormality oproti HC by měly být patrné jak u PD, tak i DLB.

Následující akustické parametry spadají do oblasti artikulace. Sníženou pohyblivost jazyka vystihují metriky VAI, VSHA („Vowel Space Hull Area“ – vylepšené přesnější VSA z kapitoly 2.1.4) a AAVS tedy standardizovaný všeobecný rozptyl („Standardized General Variance“ – SGV) dvojrozměrných F1 a F2. Zobecněný rozptyl („Generalized Variance“ – GV) je skalární míra celkového vícedimensionálního rozptylu (scatter). Pro jakýkoliv p -rozměrný náhodný vektor X , je GV definováno

jako determinant jeho variančně-kovarianční matice Σ . SGV je potom kladná p -tá odmocnina GV:

$$SGV = \sqrt[p]{\det \Sigma} \quad (3.1)$$

Snížené hodnoty všech tří uvedených parametrů (VAI, VSHA a AAVS) vypočítané z TSK1 a TSK2 mohou indikovat PD. Rigiditu jazyka a čelistí popisuje i relativní směrodatná odchylka prvního (relF1SD) a druhého formantu (relF2SD) určovaná taktéž z delší plynulé pasáže řeči (TSK1–2).

Následující akustické metriky z oblasti artikulace se určují na základě diadochokinetické úlohy (TSK7). Lze díky nim od HC distingovat PD i DLB. Pomalou střídavou rychlost pohybu (indikátor DLB) vystihuje tempo („Pace Rate“ – PR), tedy počet znělých slabik za 1 s, při uvažování prvních 30 slabik. Nestabilitu diadochokinetického tempa reprezentuje variační koeficient (COV_{4-10}) definovaný jako:

$$COV_{4-10} = 100 \cdot \frac{SD_{4-10}}{\bar{T}_{1-3}} \quad (3.2)$$

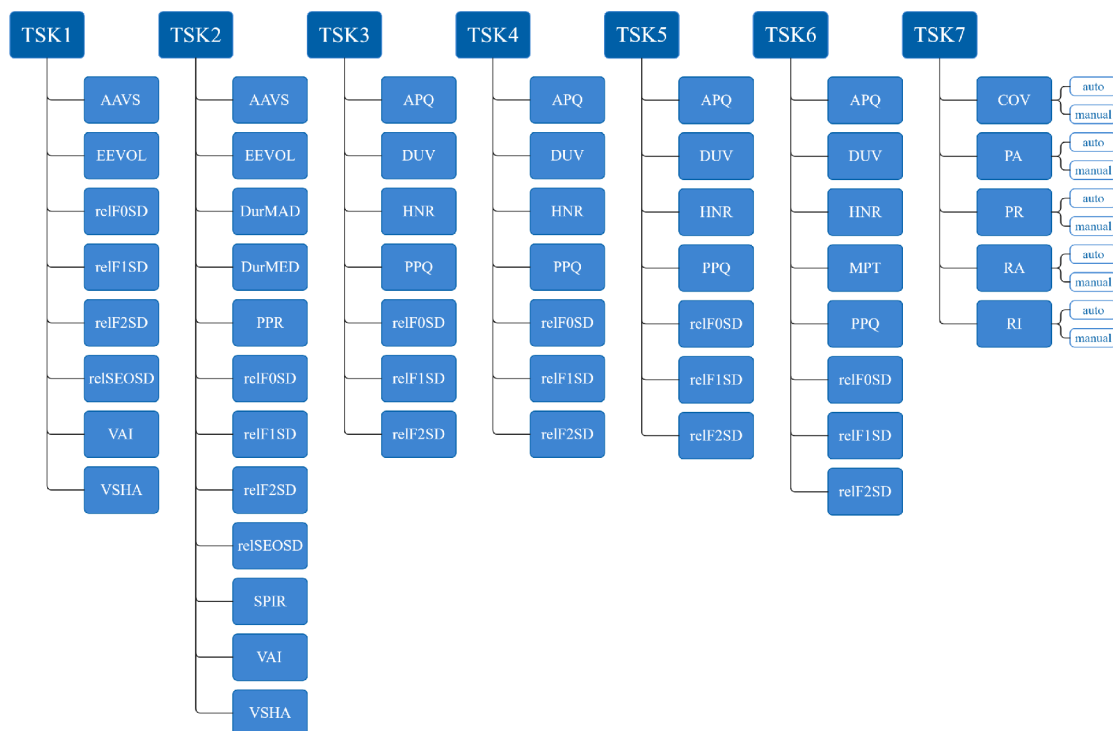
kde SD_{4-10} je standardní odchylka trvání 4. – 10. cyklu skupiny slabik [pa]-[ta]-[ka], a \bar{T}_{1-3} je aritmetický průměr trvání prvních tří cyklů. Stejný faktor lze hodnotit ještě pomocí nestability rytmu („Rythm Instability“ – RI). Ta je definována jako součet absolutních odchylek od regresní přímky modelující každé trvání cyklu, vzhledem celkové délce trvání úlohy. Zrychlení diadochokinetického tempa („Pace Acceleration“ – PA) je možné vypočítat jako:

$$PA = 100 \cdot \frac{(\bar{T}_{4-6} - \bar{T}_{7-9})}{\bar{T}_{1-3}}, \quad (3.3)$$

kde \bar{T}_{X-Y} je aritmetický průměr délky trvání cyklů $X - Y$. Stejný jev charakterizuje i zrychlení rytmu („Rythm Acceleration“ – RA) počítané jako směrnice regresní přímky modelující dobu trvání cyklů.

Poslední sada akustických parametrů popisuje především oblast prozodie, ale promítají se zde deficity v artikulaci i fonaci. Vychází se z úloh s delší souvislou řečí, tedy TSK1–2. Monotónnost hlasitosti je hodnocena pomocí relSEOSD, stejně jako monotónnost výšky hlasu pomocí relF0SD, obojí vysvětlené v kapitole 2.1.2 jako charakteristické znaky PD. Nestabilita střední hodnoty hlasitosti může být patrná z parametru vývoje energie („Energy Evolution“ – EEVOL). Ten je definovaný jako sklon obrysu intenzity (po odstranění míst v nahrávce s pauzami řeči přesahujícími 50 ms) normalizovaný podle délky nahrávky.

Následující akustické parametry z oblasti prozódie vychází pouze z TSK2. Nevhodná místa ticha („Inappropriate Silences“ – SPIR) jsou charakterizována jako počet pauz vztažený k celkové době řeči po odstranění pauz kratších než 50 ms. Vyšší podíl doby ticha (zásadní rys pro DLB) vystihuje procentuálně poměr pauz („Percentual Pause Ratio“ – PPR), tedy poměr sumy délek trvání všech oblastí ticha delších než 50 ms a celkové doby řeči. Delší doby ticha lze identifikovat pomocí výpočtu mediánu trvání oblastí ticha (DurMED) a variabilitu trvání pomocí mediánu absolutní odchylky trvání oblastí ticha (DurMAD), obojí pouze pro pauzy delší než 50 ms. Nepřirozenou rychlost řeči lze pozorovat díky výše zmíněnému parametru NSR. U toho se očekávají důkazy pro obecně zpomalenou řeč u DLB.



Obr. 3.2: Schéma přiřazení parametrů k jednotlivým řečovým úlohám

3.3 Statistická analýza a strojové učení

3.3.1 Předzpracování

Aby bylo možné skupiny řečníků vzájemně srovnávat a hodnotit na základě akustických parametrů, je nutné data nejprve očistit o kovariáty. Jako první je ze všech parametrů pomocí lineární regrese odstraněn vliv věku a pohlaví. Následně je lineární regrese použita znovu, ale už jen na řečníky s PD a je díky ní odstraněn vliv medikace – LED, viz obr. 3.3.

3.3.2 Explorativní analýza

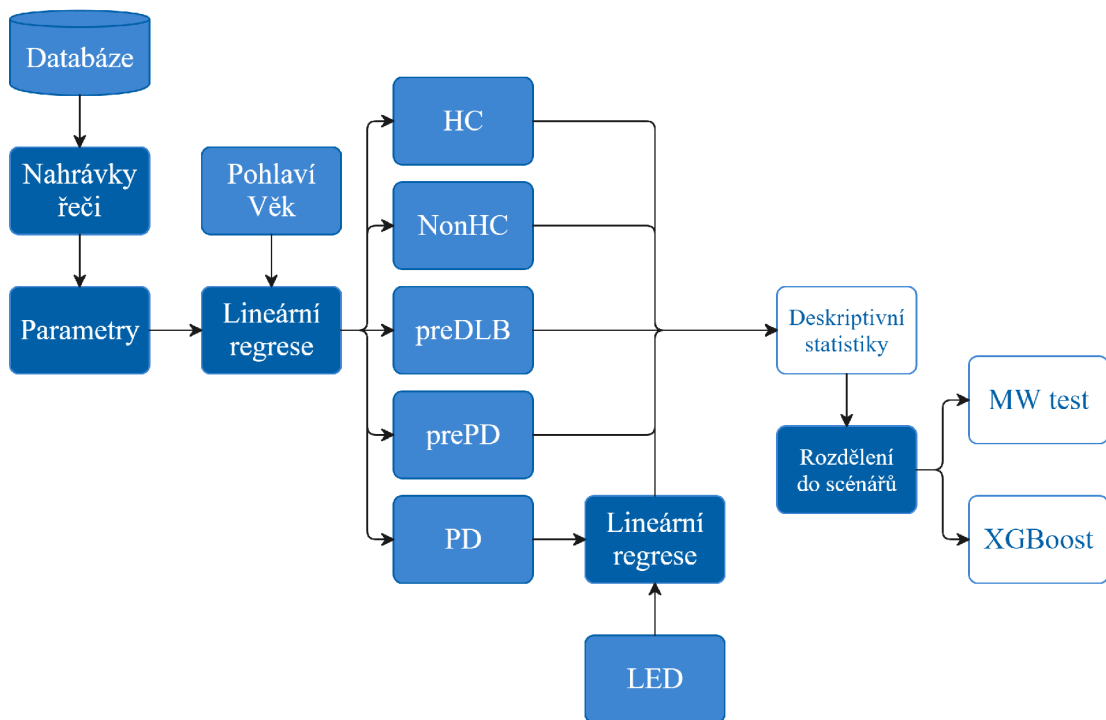
Pro každou skupinu zvlášť jsou určeny deskriptivní statistiky jednotlivých parametrů. Poté všechny hodnoty vždy jednoho parametru od dvou skupin řečníků podstupují neparametrický (parametry nevykazují normální rozdělení) Mann-Whitneyho U test (MW test). Děje se tak v osmi různých scénářích:

1. HC vs. NonHC (pro zjištění možnosti sloučení těchto skupin ve scénáři 3 a 7)
2. preDLB vs. HC
3. preDLB vs. NonHC (nebo HC + NonHC)
4. preDLB vs. PD
5. preDLB vs. prePD
6. prePD vs. HC
7. prePD vs. NonHC (nebo HC + NonHC)
8. prePD vs. PD

Tento test posuzuje statistickou významnost vlivu onemocnění na daný parametr. Jako hladina významnosti byla zvolena hodnota $\alpha = 0,05$. Rovněž je prováděna i FDR („False-Discovery Rate“) korekce za účelem vyřazení falešně pozitivních výsledků se zachováním co možná nejvyššího počtu výsledků skutečně pozitivních. Pro každý signifikantní parametr je také vykreslen houslový graf porovnávající rozložení dat řečníků obou skupin.

3.3.3 Klasifikace

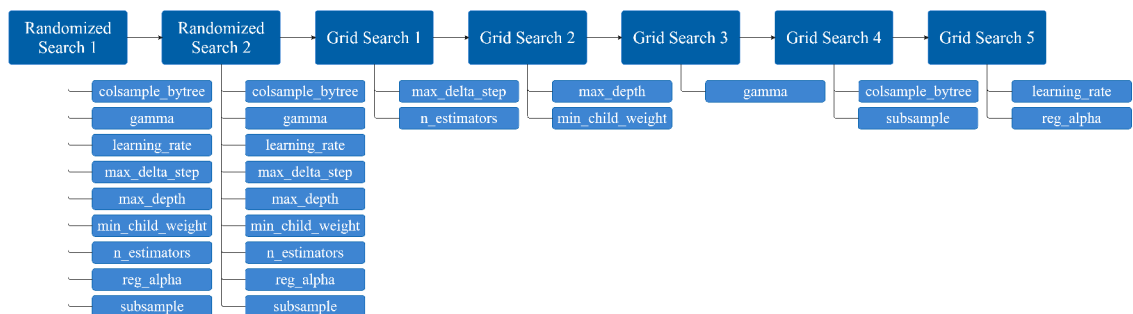
V závěrečném kroku je na vypočítaných parametrech pro hodnocení mluvy pacientů trénován model strojového učení – XGBoost („Extreme Gradient Boosting“). Jeho volba byla zapříčiněna předchozími pozitivními zkušenostmi výzkumné skupiny BDALab [26] s jeho použitím v oblasti klasifikace poruch řeči/hlasu. Tento algoritmus je založený na gradientních rozhodovacích stromech a poskytuje rychlé a efektivní řešení pro dosažení přesných výsledků. Jako scénáře vhodné pro trénování modelu se jeví pouze první čtyři z výše uvedeného seznamu. Výsledků je dosaženo po desetkrát opakované desateronásobné („10-Fold“) stratifikované křížové validaci („Cross-Validation“ – CV) a jako porovnávací metriky jsou uvažovány vyvážená přesnost („Balanced Accuracy“ – BACC), senzitivita („Sensitivity“ – SEN) a specifita („Specificity“ – SPE). K dosažení nejlepších možných výsledků je navíc využito ladění hyperparametrů založené na náhodném vyhledávání („Randomized Search“) a vyhledávání ve mřížce („Grid Search“). První metoda je méně náročná na výkon a slouží pro hrubý odhad. Vyhledávání ve mřížce pak pomáhá k přesnému nalezení nejučinnější hodnoty každého hyperparametru. Detailní postup optimalizace trénovaného modelu je možné vidět na obrázku 3.1.



Obr. 3.3: Souhrnné schéma postupu práce

XGBoost

Tento algoritmus se řadí mezi souhrnné modely strojového učení. Je založený na učení s učitelem a dokáže se iterativně optimalizovat na trénovacích datech. Jedná se o vylepšenou implementaci Gradient boosting algoritmu, který sestává z kombinace více jednodušších modelů – především rozhodovacích stromů. Při každé iteraci XGBoost je vytvořen nový strom, díky němuž je možné snížit predikční chybu. Celková predikce je určena jako suma skóre všech jednotlivých stromů. Výhoda oproti klasickému Gradient boosting spočívá ve využití paralelizace při vytváření rozhodovacích stromů – díky ní dochází k výraznému zrychlení celého procesu. [27]



Obr. 3.4: Schéma postupu optimalizace hyperparametrů modelu

Mann-Whitneyho U test

Jedná se o test nulové hypotézy, který uvažuje data dvou nespárovaných skupin, reprezentujících nezávislá měření. Porovnává se populační medián obou výběrů. V prvním kroku se vytváří směsný výběr ze dvou pokusných zásahů seřazením jejich prvků do jedné variační řady. Následně jsou sečtena pořadová čísla všech prvků pro oba zásahy. Výpočet testovacích statistik i určení testovacího kritéria vychází z těchto součtů. Na základě zvolené hladiny významnosti je vybrána tabulková kritická hodnota pro porovnání s vypočítaným testovacím kritériem. Jejich vzájemný vztah určuje statistickou významnost testované veličiny. [28]

Vyvážená přesnost

V případě, kdy jsou porovnávány skupiny početně nevyvážené, ale významově stejně důležité, je vhodným binárním klasifikátorem právě BACC. Příkladem této situace je i výskyt onemocnění. Samotná BACC vychází ze dvou dalších běžně používaných metrik – SEN a SPE. Hodnota SEN je dána procentem odhalených pozitivních případů a hodnota SPE naopak procentem odhalených negativních případů. Souvislost BACC se SEN a SPE je následující. [29]

V případě kdy:

- Počet pozitivních prvků určených jako pozitivní = SP (skutečný pozitivní)
- Počet pozitivních prvků určených jako negativní = FN (falešný negativní)
- Počet negativních prvků určených jako pozitivní = FP (falešný pozitivní)
- Počet negativních prvků určených jako negativní = SN (skutečný negativní)

Tak

$$SPE = \frac{SN}{FP + SN} \cdot 100 \quad (3.4)$$

$$SPE = \frac{SP}{SP + FN} \cdot 100 \quad (3.5)$$

A tedy:

$$BA = \frac{SEN + SPE}{2} \quad (3.6)$$

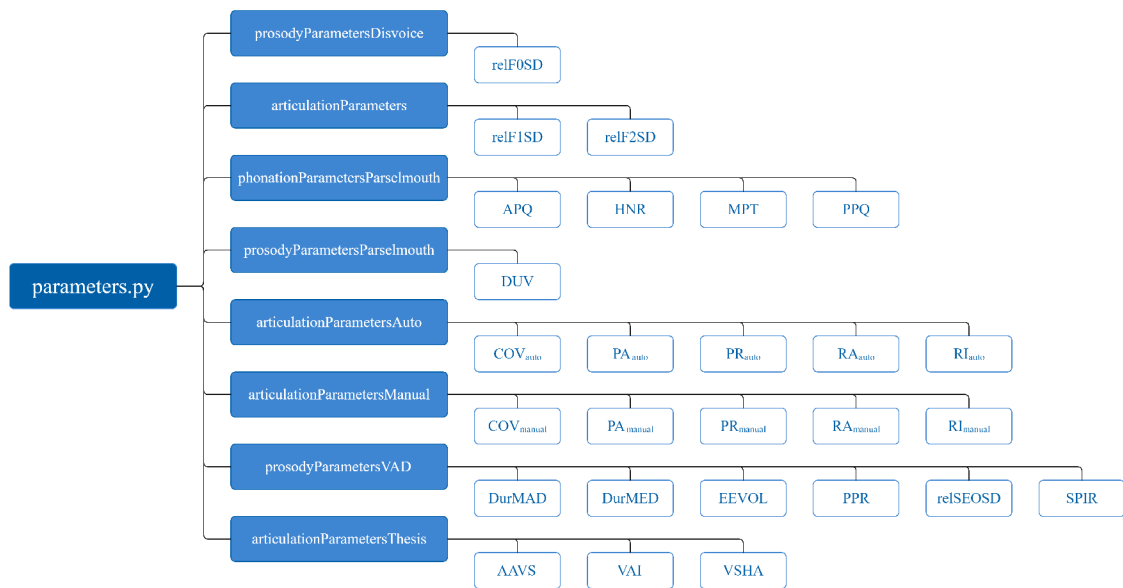
Křížová validace

Jedná se o metodu, která se ve strojovém učení používá k otestování funkčnosti natrénovaného modelu na dosud neviděných datech. To je realizováno rozdělením zkoumané množiny dat na trénovací a testovací podmnožiny. K -násobná CV uvažuje rozdělení datasetu celkem do k podmnožin. Proces trénování je poté rovněž opakován k -krát, vždy s použitím právě jedné podmnožiny jako testovacího vzorku a zbytku jako trénovacích dat. Stratifikovaná varianta navíc v případě binární klasifikace funguje tak, že každý oddíl obsahuje zhruba stejné zastoupení obou srovnávaných skupin. [30]

4 Implementace

Pro tuto diplomovou práci byly v jazyce Python vytvořeny čtyři skripty. První z nich (`main.py`) slouží k automatizaci procesu výpočtu parametrů pro celou databázi.

Druhý skript, pojmenovaný `parameters.py`, je soubor devíti funkcí umožňujících výpočet zvolených akustických parametrů. Všechny tyto funkce přijímají dva vstupní parametry – číslo úlohy, na které se má výpočet provádět, a jednoznačný identifikátor zvoleného mluvčího/pacienta. Názorné zobrazení jednotlivých funkcí a jejich výstupních parametrů je možné vidět na obrázku 4.1.



Obr. 4.1: Schéma funkcí a jejich výstupních parametrů

První z funkcí pracuje s třídou `Prosody` knihovny `Disvoice` a vrací parametr `relF0SD` [31, 32]. Druhá funkce využívá třídu `Articulation` stejné knihovny a lze díky ní vypočítat `relF1SD` a `relF2SD` [33, 32]. Čtvrtá funkce vychází z knihovny `Parselmouth` [34] – Cython verze programu pro fonetickou analýzu řeči Praat [35]. Jejími výsledky jsou parametry `HNR`, `MPT`, `APQ` a `PPQ`. Samostatná funkce využívající stejnou knihovnu slouží k výpočtu `DUV`.

Šestá funkce je výpočetně náročnější. Využívá třídu `Phonological` knihovny `Disvoice`, která pracuje s nástrojovou sadou `Phonet` [36]. Díky ní je možné určit pravděpodobnosti výskytu jednotlivých fonologických tříd (otevřené/zavřené vokály, nazály, labiály. . .). K tomu slouží hluboká neuronová síť BGRU („Bidirectional Gated Recurrent Unit Neural Network“). Díky lokálním maximům vypočítaných pravděpodobností lze určit oblasti výskytu jednotlivých slabik apod. Z takto získaných dat jsou poté počítány parametry COV_{4-10} , `PA`, `PR`, `RA` a `RI`. Tyto parametry

jsou počítány ještě jednou v rámci sedmé funkce pomocí souborů s manuálně nalabelovanými časy začátků jednotlivých slabik. Vstupní data pro výpočet druhé sady parametrů jsou tedy přesnější, ne vždy je však dostupný dostatek informací – často je nalabelovaných diadochokinetických cyklů méně, než je potřeba pro výpočet, a není tedy možné určit hodnotu metriky.

Osmá funkce využívá detekci hlasové aktivity („Voice Activity Detection“), kterou zprostředkovává stejnojmenný model [37, 38] vystavěný na knihovně `Pyannote`. Díky tomu je možné získat parametry pracující s pauzami v řeči – `relSEOSD`, `EEVO`, `DurMED`, `DurMAD`, `PPR` a `SPIR`. Poslední funkce volně vystupuje z bakalářské práce [39] a umožňuje výpočet artikulačních parametrů `VAI`, `VSHA` a `AAVS`, rovněž díky knihovně `Parselmouth`.

Třetí skript, `stats.py`, automatizuje explorativní analýzu. Postupuje podle navržených kroků algoritmu – dvoufázová lineární regrese, deskriptivní statistika, rozdělení do scénářů, MW test a postoupení dat skriptu pro strojové učení. Zásadními knihovnami pro jednotlivé kroky postupu jsou – `NumPy` [40] pro očištění dat o kovariáty, `pandas` [41] pro obecnou manipulaci s daty (včetně výpočtu deskriptivních statistik), `SciPy` [42] pro MW test, `statsmodels` [43] pro následnou FDR korekci a `seaborn` [44] pro grafickou vizualizaci obdržených výstupů.

Poslední skript `machinelearning.py` je vystavěn na knihovnách `sklearn` [45] a `xgboost` [27]. Zajišťuje zřetězené zpracování postupu využívajícího model strojového učení – optimalizaci hyperparametrů, trénování, stratifikovanou CV, opakování, evaluaci... Důležitost parametrů při trénování modelu je následně získána a graficky zobrazena pomocí balíčku `SHAP` [46].

5 Výsledky

Jak již bylo naznačeno dříve, pro každého řečníka bylo vypočítáno celkem 59 parametrů. Pro každý z nich pak byly určeny deskriptivní statistiky. Následovalo porovnávání skupin řečníků v jednotlivých scénářích. Nejprve byly všechny vypočítané parametry zvolených skupin hodnoceny pomocí Mann-Whitneyho U testu a následně sloužily jako trénovací data pro model strojového učení pro zjištění jejich celkové diskriminační síly.

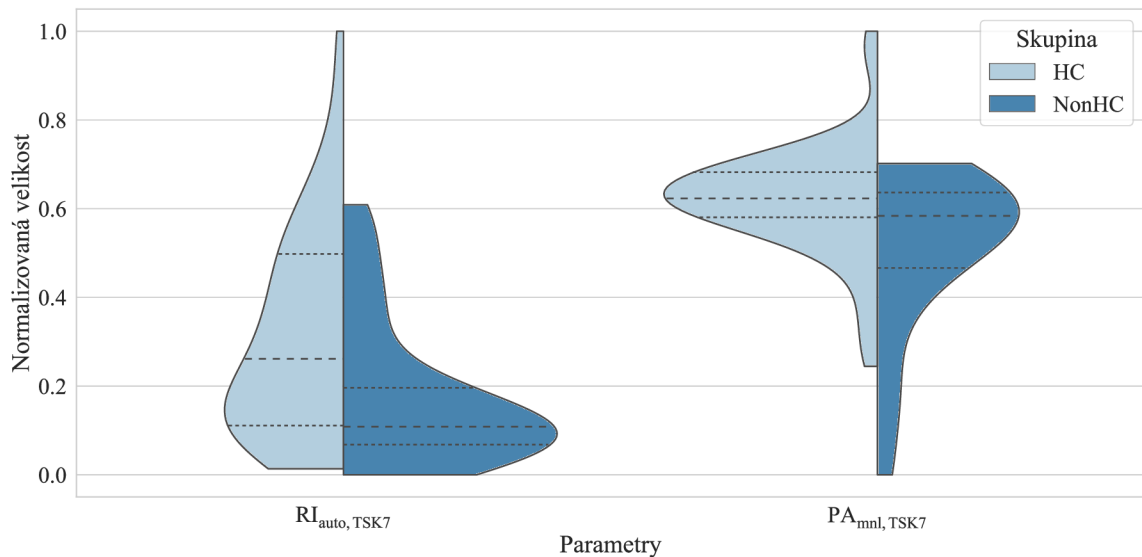
HC vs. NonHC

Srovnání skupin šedé zóny a zdravých kontrol pomocí MW testu přineslo dva parametry jejichž hodnota p dosáhla hladiny statistické významnosti – RI počítané automatizovaně a PA z manuálně nalabelovaných stop, obojí vztažené k TSK7. Další tři parametry se pak hladině významnosti blížily (do $p = 0,06$) a celkově bylo určeno 9 metrik, kde p bylo nižší než 0,1. Po úpravě FDR však hranice nedosáhl žádný parametr, kdy nejvyšší získaná hodnota $p = 0,0993$.

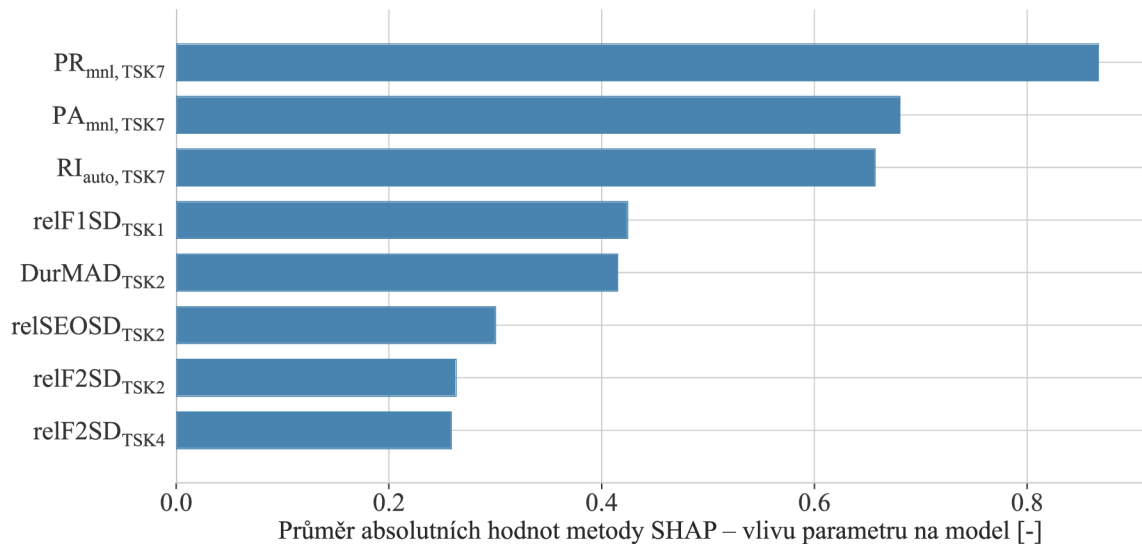
Tab. 5.1: Nejlepší výsledky explorativní analýzy pro scénář HC vs. NonHC

Parametr	p	p_{fdr}	$\bar{x}_{HC \neq NonHC}$	$\tilde{x}_{HC \neq NonHC}$
RI _{auto, TSK7}	0,0017	0,0993	>	>
PA _{mnl, TSK7}	0,0130	0,3840	>	>
DUV _{TSK4}	0,0537	0,4718	<	<
PR _{mnl, TSK7}	0,0551	0,4718	<	<
relF2SD _{TSK4}	0,0586	0,4718	>	>
RA _{auto, TSK7}	0,0628	0,4718	>	>
MPT _{TSK6}	0,0648	0,4718	>	>
relF0SD _{TSK2}	0,0651	0,4718	>	>
RI _{mnl, TSK7}	0,0720	0,4718	>	>

Trénování modelu strojového učení skončilo s dosaženou BA = 71 %. SEN vyšla vyšší než SPE, a to konkrétně SEN = 81 % a SPE = 61 %. Nejvyšší dopad na klasifikaci měl parametr PR počítaný bez automatizovaného algoritmu z TSK7. Hned za ním potom již výše zmíněné RI.



Obr. 5.1: Porovnání statisticky významných parametrů pro scénář HC vs. NonHC



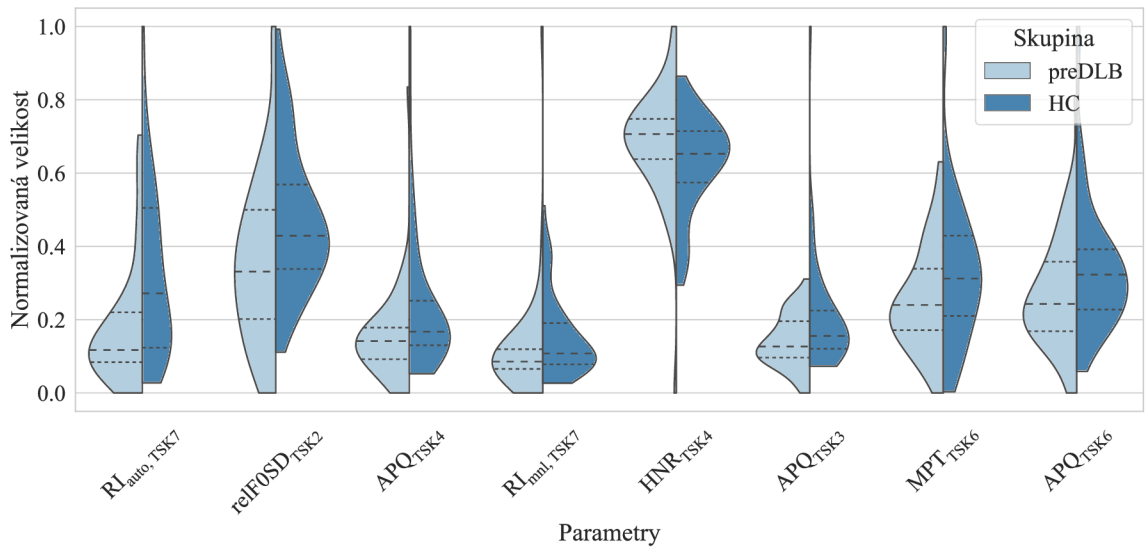
Obr. 5.2: Důležitost parametrů při klasifikaci pro scénář HC vs. NonHC

preDLB vs. HC

Vyhodnocení scénáře zkoumajícího rozdíly mezi skupinou pacientů s DLB v prodromálním stádiu a zdravými kontrolami vyneslo celkem sedm parametrů dosahujících hladiny statistické významnosti, z nichž dva je možné považovat za statisticky velmi významné veličiny – RI počítané automatizovaně z TSK7 a relF0SD pro TSK2. Další dva parametry pak skončily s p menším než 0,6 a ještě další dva pod hodnotou $p = 1$. Pouze zmiňovaná metrika RI byla vyhodnocena jako statisticky významná i po FDR korekci.

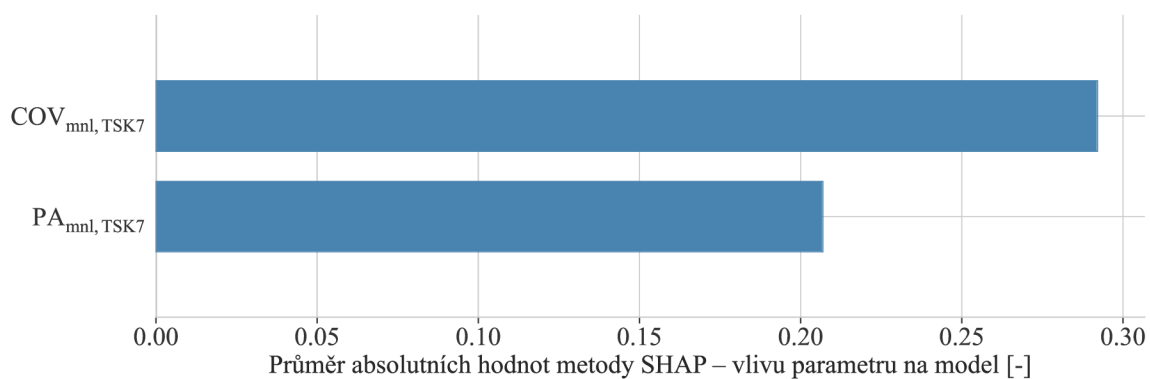
Tab. 5.2: Nejlepší výsledky explorativní analýzy pro scénář preDLB vs. HC

Parametr	p	p_{fdr}	$\bar{x}_{preDLB \neq HC}$	$\tilde{x}_{preDLB \neq HC}$
$RI_{auto, TSK7}$	0,00057	0,03331	<	<
$relF0SD_{TSK2}$	0,00616	0,18172	<	<
APQ_{TSK4}	0,01180	0,23207	<	<
$RI_{mnl, TSK7}$	0,02030	0,29014	<	<
HNR_{TSK4}	0,03529	0,29014	>	>
APQ_{TSK3}	0,03592	0,29014	<	<
MPT_{TSK6}	0,03669	0,29014	<	<
APQ_{TSK6}	0,03934	0,29014	<	<
$relF1SD_{TSK2}$	0,05698	0,32210	>	>
DUV_{TSK3}	0,05715	0,32210	<	<
PPQ_{TSK3}	0,06005	0,32210	<	<
HNR_{TSK3}	0,07407	0,36416	>	>
$VSHA_{TSK2}$	0,08715	0,39553	<	<



Obr. 5.3: Porovnání statisticky významných parametrů pro scénář preDLB vs. HC

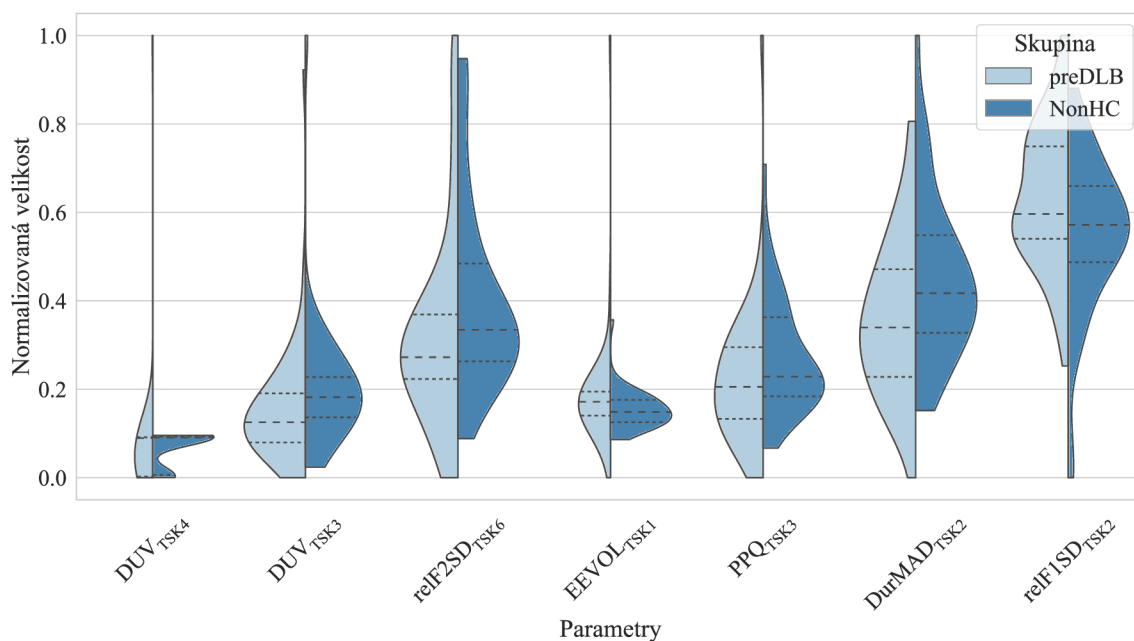
Proces trénování modelu strojového učení dosáhl nejvyšší BA = 75 %. Hodnota SEN převyšovala výslednou hodnotu SPE, konkrétně SEN = 83 % a SPE = 66 %. Nejvýznamnější vliv měl na průběh klasifikace parametr COV počítaný bez použití algoritmu automatizace z TSK7. Druhou nejdůležitější metrikou se v tomto ohledu ukázalo být PA získané stejným způsobem z identické úlohy.



Obr. 5.4: Důležitost parametrů při klasifikaci pro scénář preDLB vs. HC

preDLB vs. NonHC

MW test pro třetí scénář dávající do kontrastu skupinu pacientů s DLB v prodromálním stádiu se skupinou stojící na pomezí mezi ní a zdravými kontrolami vyhodnotil celkem sedm parametrů jako statisticky významných, z nichž jeden (DUV počítaný z TSK4) by bylo možné považovat dokonce za veličinu velmi významnou. Do hladiny $p = 0,06$ pak skončily ještě další čtyři parametry, a ještě další tři pod hranicí 0,1. Po FDR korekci nedosáhla zvolené hladiny žádná metrika, ani se jí neblížila.

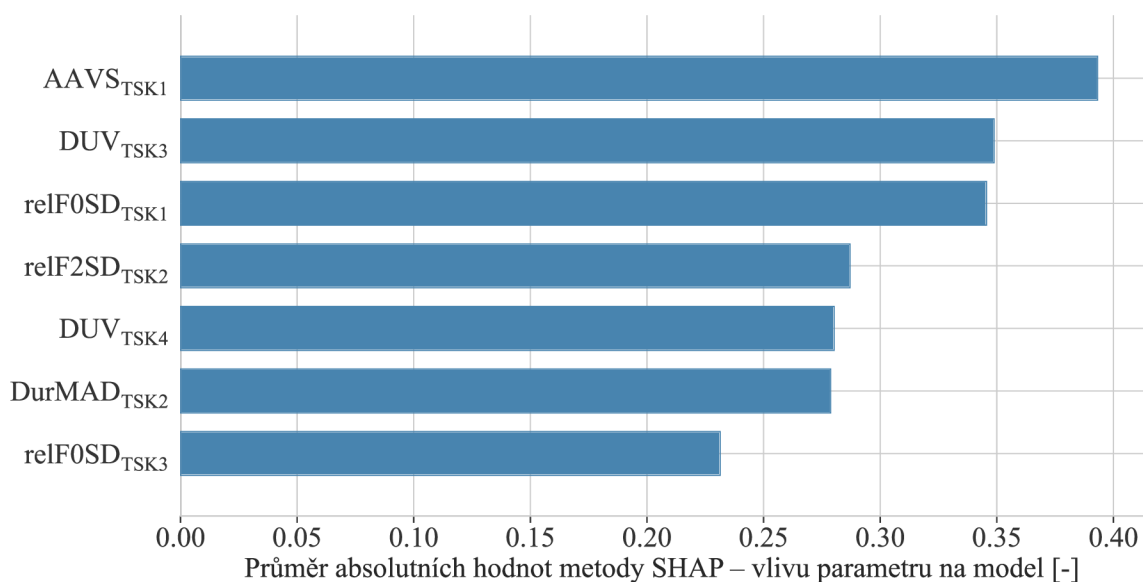


Obr. 5.5: Porovnání nejvýznamnějších parametrů pro scénář preDLB vs. NonHC

Tab. 5.3: Nejlepší výsledky explorativní analýzy pro scénář preDLB vs. NonHC

Parametr	p	p_{fdr}	$\bar{x}_{preDLB \neq NonHC}$	$\tilde{x}_{preDLB \neq NonHC}$
DUV_{TSK4}	0,0076	0,2971	>	<
DUV_{TSK3}	0,0162	0,2971	<	<
$relF2SD_{TSK6}$	0,0390	0,2971	<	<
$EEVOL_{TSK1}$	0,0418	0,2971	>	>
PPQ_{TSK3}	0,0436	0,2971	<	<
$DurMAD_{TSK2}$	0,0454	0,2971	<	<
$relF1SD_{TSK2}$	0,0483	0,2971	>	>
PPR_{TSK2}	0,0547	0,2971	<	<
$relF2SD_{TSK2}$	0,0547	0,2971	>	>
$SPIR_{TSK2}$	0,0547	0,2971	>	>
$PR_{mnl, TSK7}$	0,0555	0,2971	<	<
$AAVS_{TSK1}$	0,0604	0,2971	<	<
PPQ_{TSK6}	0,0769	0,3491	<	<
APQ_{TSK4}	0,0888	0,3742	<	<

Modelování pomocí strojového učení přineslo hodnoty BA = 57 %, SEN = 53 % a SPE = 60 %. Zásadními parametry pro klasifikační model byly AAVS a relF0SD získané z TSK1 a DUV počítané pro TSK3.



Obr. 5.6: Důležitost parametrů při klasifikaci pro scénář preDLB vs. NonHC

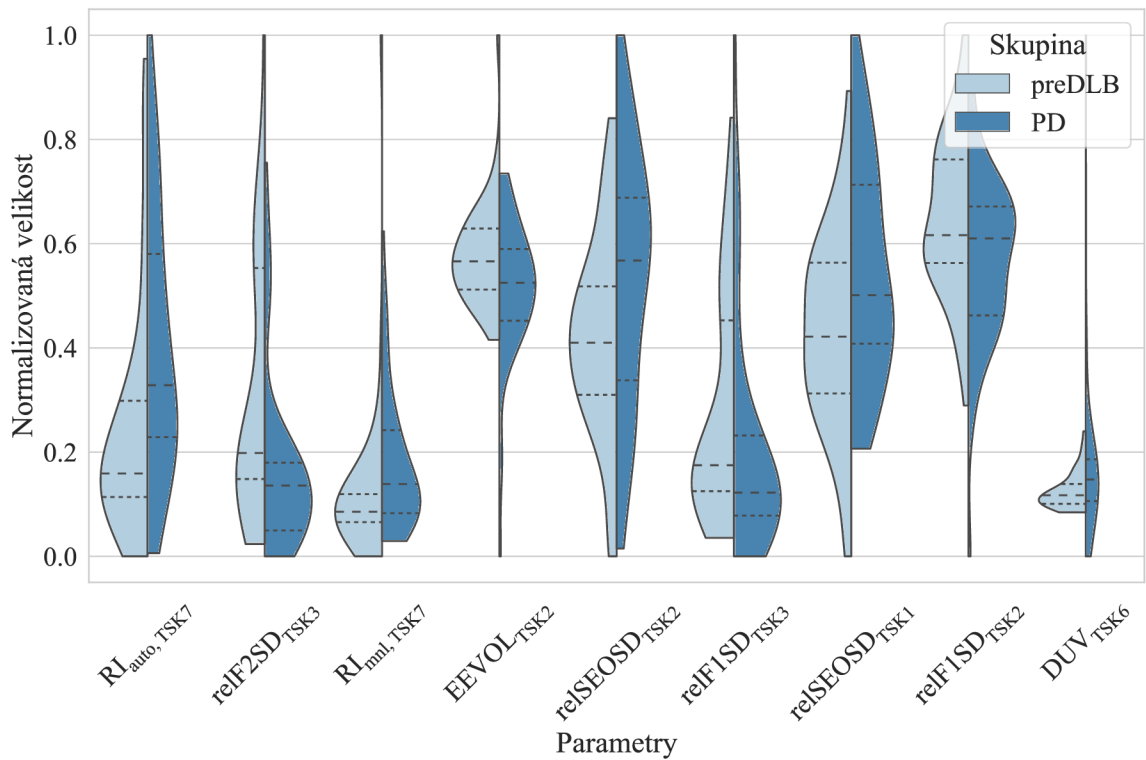
preDLB vs. PD

Během srovnání skupiny pacientů s DLB v prodromálním stádiu se vzorkem s Parkinsonovou nemocí pomocí MW testu bylo celkem devět veličin určeno jako statisticky významných. Tři z nich by navíc bylo možné považovat za metriky statisticky velmi významné – automatizovaně i manuálně počítané RI z TSK7 a relF2SD pro TSK3. Z těchto tří veličin pak dvě (automatizované RI a relF2SD) dosáhly hranice statistické významnosti i po FDR korekci. Bez uvažování korekce skončila ještě jedna další metrika s hodnotou p nižší než 0,6 a dodatečně dvě pod hranicí $p = 0,1$.

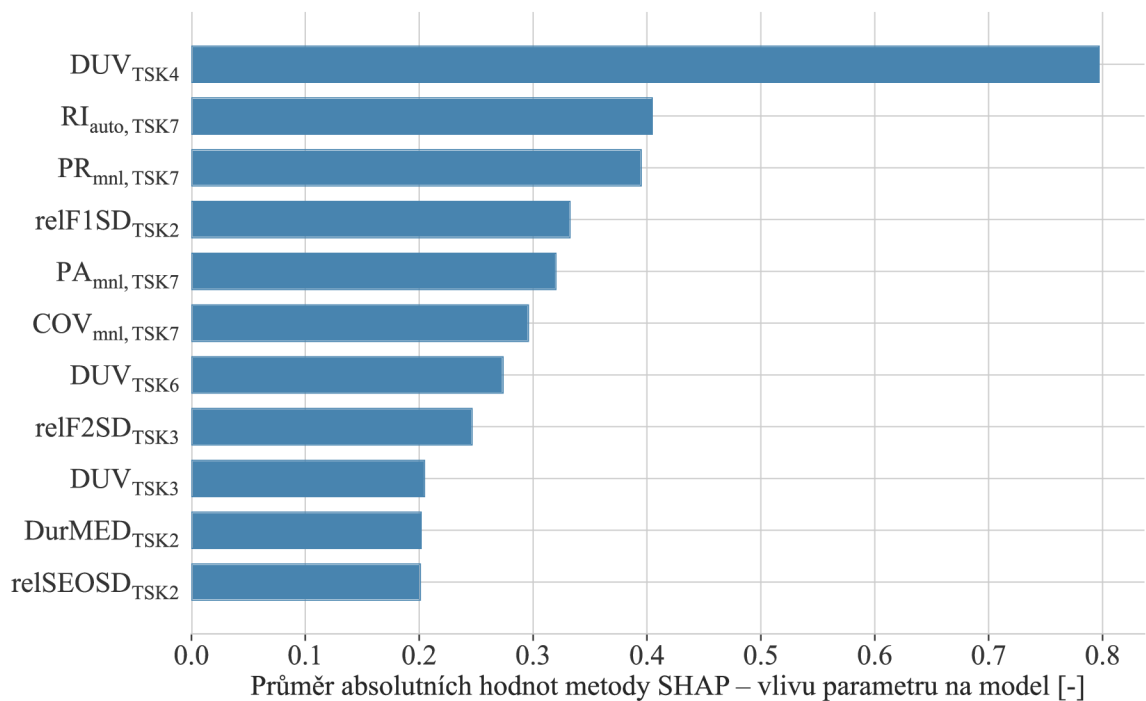
Tab. 5.4: Nejlepší výsledky explorativní analýzy pro scénář preDLB vs. PD

Parametr	p	p_{fdr}	$\bar{x}_{preDLB \neq PD}$	$\tilde{x}_{preDLB \neq PD}$
RI _{auto, TSK7}	0,0009	0,0450	<	<
relF2SD _{TSK3}	0,0015	0,0450	>	>
RI _{manl, TSK7}	0,0041	0,0798	<	<
EEVOL _{TSK2}	0,0188	0,1930	>	>
relSEOSD _{TSK2}	0,0205	0,1930	<	<
relF1SD _{TSK3}	0,0246	0,1930	>	>
relSEOSD _{TSK1}	0,0262	0,1930	<	<
relF1SD _{TSK2}	0,0262	0,1930	>	>
DUV _{TSK6}	0,0458	0,3004	<	<
relF1SD _{TSK1}	0,0550	0,3245	>	>
PA _{auto, TSK7}	0,0964	0,4755	>	>
relF2SD _{TSK2}	0,0967	0,4755	>	>

Proces trénování modelu strojového učení docílil nejvyšší BA = 80 %. Hodnota SEN finální optimalizace byla vyšší než SPE, a to tak že SEN = 83 % a SPE = 78 %. Parametrem s jednoznačně nejvýznamnějším dopadem na průběh trénování se stal DUV počítaný z TSK4.



Obr. 5.7: Porovnání statisticky významných parametrů pro scénář preDLB vs. PD



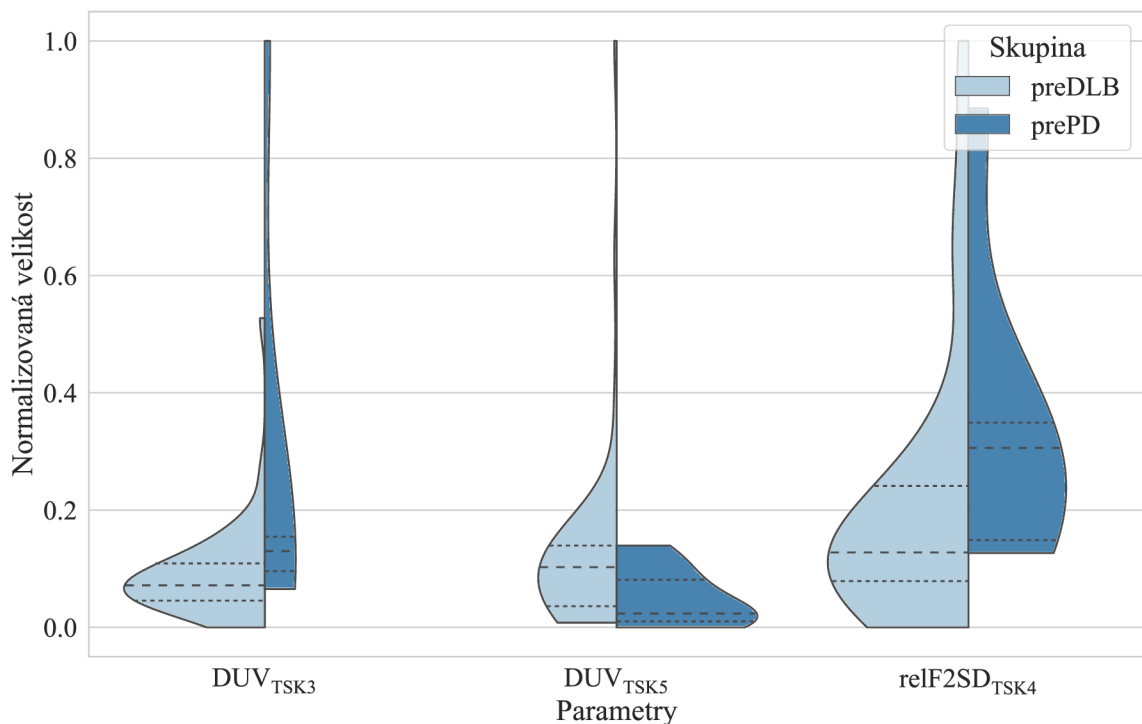
Obr. 5.8: Důležitost parametrů při klasifikaci pro scénář preDLB vs. PD

preDLB vs. prePD

V případě porovnávání pacientů s DLB v prodromálním stádiu s pacienty s PD v prodromálním stádiu dosáhly stanovené hranice statistické významnosti celkem tři veličiny – DUV počítané z TSK3 a TSK5 a relF2SD pro TSK4. Ještě pro další dvě metriky platí, že jejich pravděpodobnost p nepřekračuje hodnotu 0,06. Nepřekročení hodnoty $p = 0,1$ platí celkem pro šest veličin. Po provedení FDR korekce nedosahuje stanovené hladiny žádný parametr.

Tab. 5.5: Nejlepší výsledky explorativní analýzy pro scénář preDLB vs. prePD

Parametr	p	p_{fdr}	$\bar{x}_{preDLB \neq prePD}$	$\tilde{x}_{preDLB \neq prePD}$
DUV_{TSK3}	0,0295	0,6272	<	<
DUV_{TSK5}	0,0442	0,6272	>	>
$relF2SD_{TSK4}$	0,0488	0,6272	<	<
HNR_{TSK4}	0,0559	0,6272	<	<
$RA_{mnl, TSK7}$	0,0600	0,6272	>	>
PPQ_{TSK4}	0,0638	0,6272	>	>



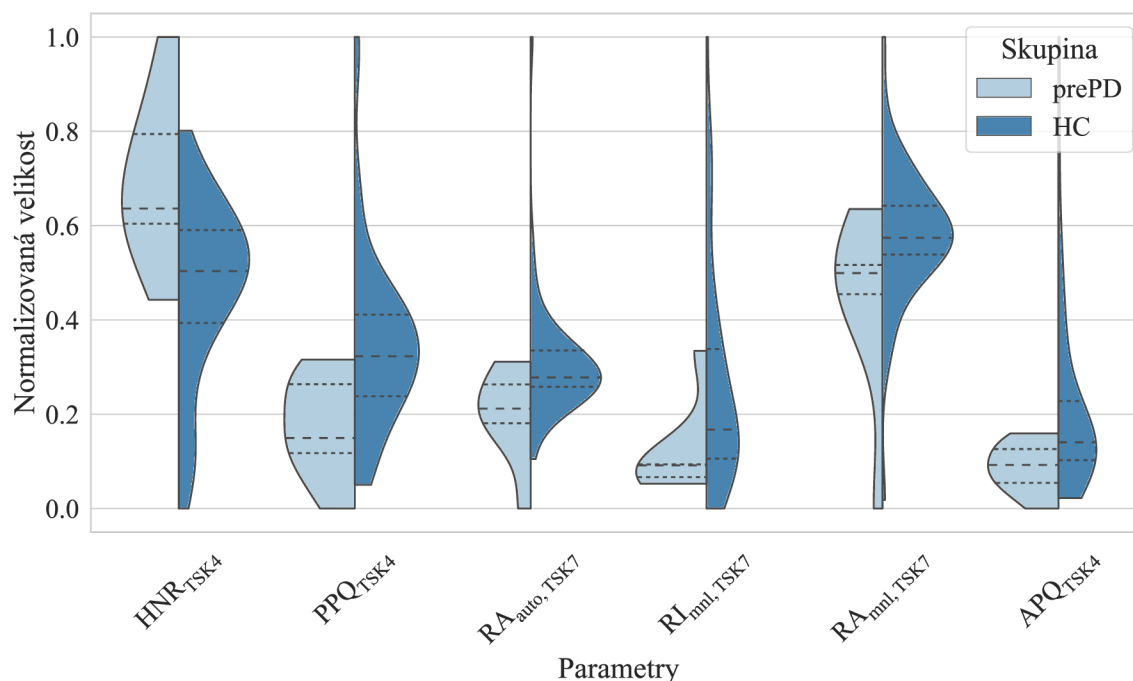
Obr. 5.9: Porovnání nejvýznamnějších parametrů pro scénář preDLB vs. prePD

prePD vs. HC

MW test u scénáře zkoumajícího skupinu pacientů s PD v prodromálním stádiu a skupinu zdravé kontroly přinesl vyhodnotil šest parametrů jako statisticky významné. Dva z nich (HNR a PPQ obojí počítané z TSK4) je navíc možné označit jako veličiny velmi významné. Pod hranici $p = 0,1$ spadal ještě jeden parametr. Po úpravě hodnot pravděpodobnosti korekcí FDR nebyla žádná metrika vyhodnocena jako statisticky významná.

Tab. 5.6: Nejlepší výsledky explorativní analýzy pro scénář prePD vs. HC

Parametr	p	p_{fdr}	$\bar{x}_{prePD \neq HC}$	$\tilde{x}_{prePD \neq HC}$
HNR _{TSK4}	0,0071	0,2227	>	>
PPQ _{TSK4}	0,0077	0,2227	<	<
RA _{auto, TSK7}	0,0164	0,2227	<	<
RI _{mnl, TSK7}	0,0164	0,2227	<	<
RA _{mnl, TSK7}	0,0189	0,2227	<	<
APQ _{TSK4}	0,0385	0,3785	<	<
RI _{auto, TSK7}	0,0646	0,5447	<	<



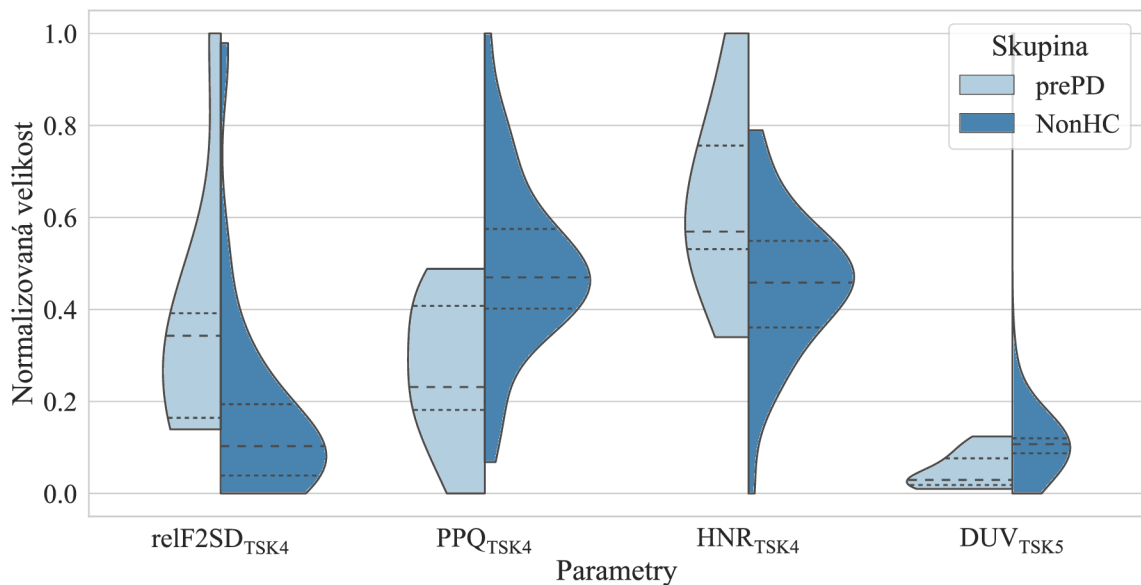
Obr. 5.10: Porovnání statisticky významných parametrů pro scénář prePD vs. HC

prePD vs. NonHC

Scénář uvádějící do vztahu skupinu pacientů s PD v prodromální fázi se skupinou pohybující se na hranici mezi ní a zdravou kontrolou označil v rámci provedeného MW testu celkem čtyři parametry jako statisticky významné. Jako velmi významné by navíc mohly být označeny dva z nich – relF2SD a PPQ, obojí vypočítané z TSK4. Další dvě metriky se navíc hladině statistické významnosti blíží (spadají pod hranici $p = 0,06$). Celkem pro osm veličin byla hodnota pravděpodobnosti menší než 0,1. Po provedení FDR korekce nedosáhla stanovené hladiny významnosti žádná veličina.

Tab. 5.7: Nejlepší výsledky explorativní analýzy pro scénář prePD vs. NonHC

Parametr	p	p_{fdr}	$\bar{x}_{prePD \neq NonHC}$	$\tilde{x}_{prePD \neq NonHC}$
relF2SD _{TSK4}	0,0058	0,2110	>	>
PPQ _{TSK4}	0,0072	0,2110	<	<
HNR _{TSK4}	0,0203	0,3256	>	>
DUV _{TSK5}	0,0221	0,3256	<	<
APQ _{TSK4}	0,0525	0,5545	<	<
relSEOSD _{TSK1}	0,0564	0,5545	>	>
RI _{mnl, TSK7}	0,0906	0,7120	<	<
DUV _{TSK4}	0,0965	0,7120	<	<



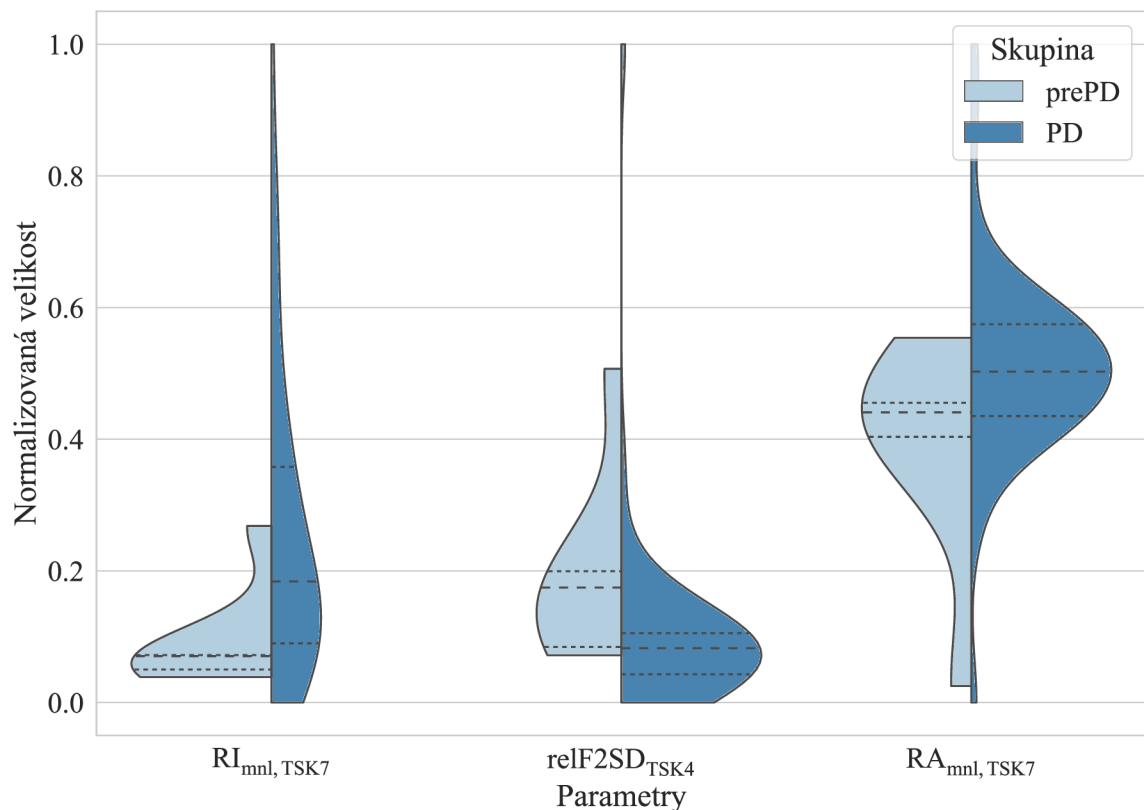
Obr. 5.11: Porovnání nejvýznamnějších parametrů pro scénář prePD vs. NonHC

prePD vs. PD

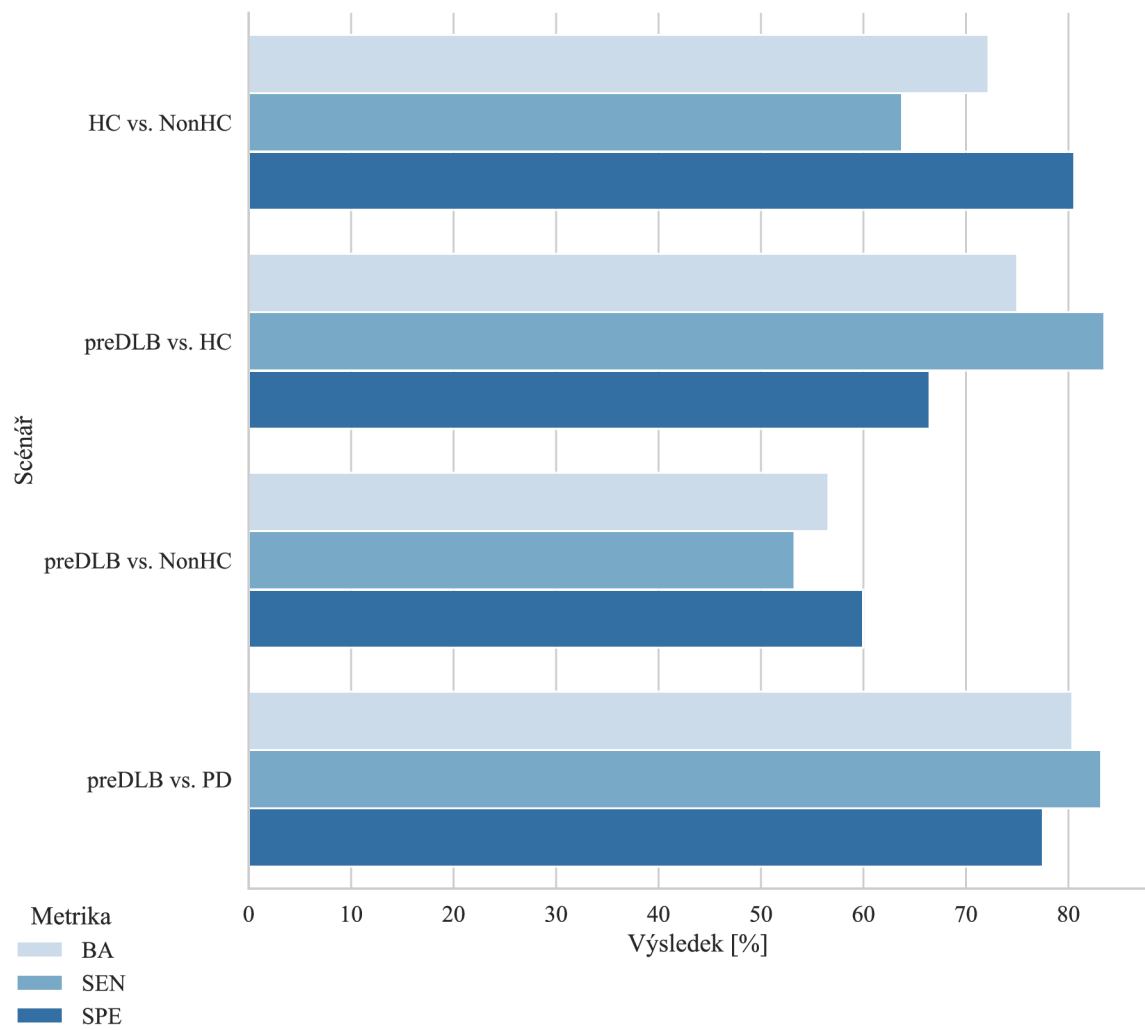
Poslední scénář srovnával skupinu pacientů s PD v prodromální fázi s pacienty ve fázi klinické. MW test ukázal tři statisticky významné parametry – RI a RA z manuálně nalabelovaných nahrávek TSK7 a relF2SD počítané z TSK4. Vždy po jednom dalším parametru pak spadá ještě pod hranice pravděpodobnosti $p = 0,06$ a $p = 0,1$. Provedená FDR korekce vyloučila statistickou významnost u všech parametrů.

Tab. 5.8: Nejlepší výsledky explorativní analýzy pro scénář prePD vs. PD

Parametr	p	p_{fdr}	$\bar{x}_{prePD \neq PD}$	$\tilde{x}_{prePD \neq PD}$
$RI_{mnl, TSK7}$	0,0135	0,7904	<	<
$relF2SD_{TSK4}$	0,0306	0,7904	>	>
$RA_{mnl, TSK7}$	0,0402	0,7904	<	<
$RA_{auto, TSK7}$	0,0588	0,8677	<	<
$RI_{auto, TSK7}$	0,0837	0,9876	<	<



Obr. 5.12: Porovnání statisticky významných parametrů pro scénář prePD vs. PD



Obr. 5.13: Porovnání výsledků strojového učení

6 Diskuze

Jak MW test, tak i trénovaný model strojového učení ukázaly, že nejvýznamnější roli v rozlišování mezi skupinami HC a NonHC hrály metriky získané z TSK7, tedy parametry popisující diadochokinetickou úlohu. Vzhledem k tomu, že skupina NonHC může tíhnout k rysům PD, se předpokládaly obdobné změny v metrikách. Tedy vyšší RI a PA a nižší PR než u HC. Výsledky však byly zcela opačné. Průměr i medián všech tří parametrů se od HC k NonHC pohnuly vždy druhým směrem, než bylo předpokládáno. Na opačné chování parametru PR u česky mluvících pacientů ovšem můžeme narazit i ve studii [47] z roku 2022, která srovnávala skupiny HC a PD. Při strojovém učení byla dosažena hodnota BA = 71 %. Skupiny se tedy od sebe navzájem v rozložení výrazně liší a nelze je sloučit do jedné. Proto byly vzorky prePD i preDLB srovnávány vždy s každou z nich zvlášť.

MW test pro scénář porovnávající kohortu prePD s HC ukázal, že nejvyšší rozlišovací schopnost zde plyne z TSK4 a TSK7. Jako statisticky velmi významné parametry byly před korekcí FDR označeny HNR a PPQ pro TSK4 – držení samohlásky [i]. Pro skupinu prePD se oproti HC předpokládalo zvýšení šumové složky v hlase, a tedy pokles parametru HNR. Také byl předpokládán nárůst nepravidelnosti jednotlivých délek základní periody, tedy zvýšení parametru PPQ. Obojí se však nestalo a metriky se zachovaly opačným způsobem pro průměr i medián. To však odpovídá výsledkům práce [47], kdy sice pro skupiny PD a HC, došlo k podobnému jevu. Žádné z porovnání celkem šesti parametrů označených v MW testu jako statisticky významné neodpovídalo předpokladu. Nerovnost byla vždy obrácená. To může být způsobeno velmi nízkým zastoupením skupiny prePD a tedy zvýšenou pravděpodobností jeho nevyrovnanosti.

Při porovnávání skupin prePD a NonHC byla MW testem opět nejvyšší diskriminační schopnost přisouzena metrikám popisujícím nahrávky z TSK4. Mezi těmito statisticky významnými parametry před FDR korekcí byly HNR a PPQ, stejně jako při předchozím scénáři. Vůbec nejlepšího výsledku ale dosáhl relF2SD. Při bližším zaměření na deskriptivní statistiky se ale u všech veličin oproti předpokladu opět ukázal nesprávný směr nerovnosti při vzájemném porovnání kohort. U všech tří parametrů byl ovšem tento jev pozorován i ve studiích [47] a [48], ovšem pro vokál [a] a u plně rozvinuté PD. Vyšší důležitost TSK4 – držení vokálu [i] zde může korelovat s jeho nejvyšším kmitočtem druhého formantu mezi všemi vokály. Jeho změny a citlivost pak může být prominentnější.

Následující scénář srovnával skupiny prePD a PD. Výsledky MW testu opět ukázaly na zásadní vliv parametrů počítaných z TSK7 a TSK4. Pro TSK4 byl nejúspěšnější metrikou relF2SD, stejně jako v předchozím scénáři. I její porovnání v rámci deskriptivní statistiky skončilo stejně. Pro TSK7 dopadly nejlépe veličiny

RI a RA. V jejich případě odpovídaly i výsledky předpokladům. U obou parametrů se od prePD k PD očekával nárůst, a to také bylo splněno u průměru i mediánu. V případě, že u studií [47] a [48] budeme místo skupiny HC předpokládat kohortu prePD, tedy budeme prePD vnímat jako přechodný stav mezi HC a PD, můžeme učinit srovnání s našimi výsledky. Pohyb parametru relF2SD pro úlohu držení samohlásky u obou studií proběhl od HC k PD stejným směrem jako od prePD k PD, hodnota veličina se snížila v průměru i mediánu. Ve studii [47] byl pozorován od HC k PD nárůst pouze v RI, nikoliv v RA. Zde se při srovnání prePD s PD zvýšily oba parametry. Domněnka o důvodu prominence vokálu [i] pro parametr relF2SD byla již vyjádřena v předchozím odstavci a platí i zde.

Při srovnání prePD a preDLB vyšla v MW testu nejvyšší významnost u parametrů počítaných z úloh držení samohlásek. Konkrétně DUV pro [a] (TSK3) a [u] (TSK5) a, stejně jako u vícero předchozích scénářů, relF2SD pro [i]. Podle předpokladu se chovaly DUV z TSK3 a relF2SD – hodnoty průměru i mediánu vždy vyšly vyšší pro skupinu prePD. Pokud budeme pracovat s domněnkou, že řeč pacientů s preDLB je HC po stránce fonace podobnější, než by byla řeč pacientů s prePD, pak můžeme naše výsledky založené na TSK3 srovnat s výzkumem [47]. V této práci vyšla hodnota průměru DUV držené samohlásky [a] vyšší pro PD než pro HC (obdobně jako zde pro prePD než pro preDLB), avšak chování u hodnoty mediánu bylo opačné. To mohlo být způsobeno zatížením jedné ze skupin vysokou odlehlou hodnotou, nebo obecně širokým rozpětím maxim a minim. Výsledek této práce je konzistentnější, což může vést i k vyšší správnosti.

Další scénář se zabýval skupinami preDLB a HC. Celkem dva parametry bylo po provedení MW testu možné považovat za statisticky velmi významné – RI pro TSK7, který spadl do hranice statistické významnosti i po provedení FDR korekce, a relF0SD pro TSK2. Výsledky druhého zmíněného navíc odpovídaly i předpokladu – monotónnost výšky hlasu souvisí s parkinsonismem, který může být přítomen i u DLB. Předpokládané snížení této veličiny, tedy snížení dynamiky výšky hlasu, pak bylo patrné v průměru i mediánu. Parametry, které byly původně uvažovány jako nejvhodnější pro distinkci preDLB od HC, nepřinesly v MW testu významné výsledky. Těmito parametry byly metriky zabývající se tempem řeči nebo množstvím a délkou pauz v ní – PPR, PR, DurMED, DurMAD... Nejlepší výsledek z této skupiny metrik přinesla veličina PPR pro TSK2, její pravděpodobnost p získaná při MW testu přesto dosáhla pouze hodnoty 0,2179. Důvod neúspěchu této skupiny není zřejmý. Je možné, že u preDLB ještě nejsou pauzy tak výrazné, jako mohou být později při plně rozvinutém DLB. Také je možné, že TSK1 a TSK2, ze kterých jsou tyto veličiny počítány, nejsou pro zhoršené kognitivní schopnosti pacientů tak velkou výzvou. Nabízelo by se tedy do budoucna vytvořit nové úlohy, které by rychlost spojení řeči s významy (potenciální nedostatek pacientů s DLB)

testovaly lépe. Například by bylo možné se zaměřit na responzivnost – klást otázky a měřit čas do začátku odpovědi pacienta. Úlohy by byly velmi jednoduché (např. jmenovat libovolnou barvu, zvíře, povolání...), tak aby se příčinou pozdní odpovědi nemohla stát neznalost.

Následující scénář porovnával podobnost kohorty preDLB s NonHC. Podobně jako u scénáře uvažujícího skupiny preDLB a prePD se v MW testu ukázal jako statisticky velmi významný parametr DUV, zde pro TSK3 (vokál [a]) a TSK4 (vokál [i]). Předpokládejme, že skupina NonHC je vlastnostmi bližší skupině prePD než preDLB. Pak můžeme prohlásit, že metrika DUV pro TSK3 přinesla očekávaný výsledek. Pro kohortu preDLB byl její výsledek v průměru i mediánu nejnižší, poté následovala kohorta NonHC a nejvyšší hodnoty byly dosaženy u prePD. Parametry předem označené jako charakteristické pro skupinu preDLB skončily v tomto scénáři v MW testu s uspokojivými výsledky. DurMAD byl zařazen mezi statisticky významné veličiny. I hodnota pravděpodobnosti p pro PPR a PR se pohybovala do hranice 0,06. Oproti očekávání byl ale směr nerovností při srovnávání výsledků deskriptivních statistik u všech tří zmíněných metrik opačný – medián i průměr byl pokaždé vyšší u NonHC. I zde by bylo možné uplatnit návrh popsany v předchozím odstavci.

Scénář zabývající se skupinami preDLB a PD přinesl jedny z nejlepších výsledků. Dva parametry byly v MW testu označeny jako statisticky významné i po provedení FDR korekce – RI pro TSK7 a relF2SD počítané z držení vokálu [a] (TSK3). Ještě dalších sedm veličin spadalo pod hranici $p = 0,05$ před korekcí. Důvodem této zvýšené odlišnosti skupin mohou být především charakteristické rysy skupiny PD. Přestože by se dalo očekávat, že tyto rysy přinesou vyšší diskriminační sílu i ve scénáři prePD vs. PD, pravda může být jiná. Kohorta prePD je velmi slabě zastoupená, a proto veškeré výsledky spojené s ní mohou být zkreslené. Porovnání obdržných výstupů s literaturou můžeme provést za předpokladu, že preDLB budeme považovat především za nemoc s kognitivními projevy, tedy pouze u několika vybraných parametrů popisujících pauzy a tempo řeči. Můžeme prohlásit, že jinde (artikulace, fonace) se vlastnostmi skupina blíží HC. Výzkum [47] pak přinesl obdobné výsledky pro oba prominentní parametry – relF2SD pro [a] a RI. Podle očekávání bylo RI vyšší u skupiny s PD, naopak proti předpokladům relF2SD se u pacientů snížilo. Oba výsledky odpovídají i této práci se záměnou HC za preDLB. Identický výsledek navíc pro relF2SD vokálu [a] HC a PD přinesl i výzkum [48]. Zajímavou skutečnost také ukázal trénovaný model strojového učení. Jako silně rozhodující parametr byl označen DUV pro TSK4. Zvýšení četnosti neznělých segmentů při samotných vokálech lze předpokládat jako projev PD. Tento parametr ovšem v MW testu skončil až jako 56. v celkovém pořadí s $p = 0,94$, resp. $p = 0,97$ po korekci. Zajímavé byly i jeho výsledky deskriptivní statistiky. Zatímco průměr byl očekávaně vyšší pro skupiny

s PD, s mediánem to bylo naopak. Tento jev může být způsoben nestandardním rozložením vypočítaných hodnot v rámci kohort. Z parametrů předem označených jako charakteristické pro DLB/preDLB dopadl v MW testu nejlépe DurMAD z TSK2 s $p = 0,11$ před FDR korekcí.

Z výsledků strojového učení vybraných scénářů srovnávajících kohortu preDLB s ostatními lze této skupině přisoudit určité charakteristické vlastnosti (při porovnání s HC se BA = 75%). Při zkoumání celkové schopnosti všech parametrů odlišit tuto skupinu od NonHC ovšem výsledná BA nebyla příliš vysoká. Můžeme tedy usuzovat, že přestože se řeč preDLB od řeči HC výrazně lišila, nebyly použity adekvátní metriky pro jasnou diskriminaci této skupiny od dalších kohort s defektní řečí, např. zmíněné NonHC (BA = 57%). Za výjimku pak lze považovat srovnávání s pacienty s PD. Z výsledku můžeme vyvodit, že hlavní diskriminační znaky byly nalezeny u skupiny PD – např. nejvýznamnější parametr DUV.

Závěr

Tato práce se zabývá popisem skupiny onemocnění s Lewyho tělísky, návrhem funkcí pro výpočet parametrů na základě akustické analýzy řeči a hodnocením rozdílů v jejich poruchách mezi jednotlivými zástupci LBD. V první kapitole je popsána historie a hierarchie LBD. Dále jsou představeni jednotliví zástupci této rodiny. Důraz je kladen především na Parkinsonovu nemoc a na demenci s Lewyho tělísky, a to včetně jejich prodromálního stádia. Je zde uvedena jejich neuropatologie a kritéria pro klinickou diagnózu. Navazující kapitola se soustředí na detailní popis poruch řeči spojených s těmito dvěma onemocněními. Kapitola „Metodologie“ shrnuje teorii a aplikované přístupy pro praktickou část výzkumu. Nejprve je zde představena demografie databáze řečníků. Dále jsou uvedeny vybrané parametry řeči pro akustickou analýzu jejich zástupců. Třetí část se věnuje postupu při interpretaci výsledků. Popsáno je předzpracování výstupů akustické analýzy, explorativní analýza jednotlivých metrik a jako poslední trénování modelu strojového učení pro zjištění rozlišovacích schopností všech parametrů jako celku. Ze všech těchto poznatků vystupuje kapitola zabývající se samotnou implementací funkcí pro výpočet zvolených parametrů i kroků algoritmu pro jejich analýzu. Zběžně jsou přiblíženy použité funkce, moduly a knihovny. Získané výsledky poté prezentuje další kapitola, kde je vše přehledně shrnuto především formou tabulek a grafů. Závěrečná část se zabývá polemikou nad výstupními daty a pokouší se je zhodnotit a odůvodnit.

Prvním cílem této diplomové práce bylo shrnout patologický původ a klinické projevy LBD se zaměřením na rozdíly mezi jednotlivými zástupci a přihlédnutím k průběhům v jejich prodromální fázi. Díky řadě zdrojů z vědecké i lékařské sféry se podařilo tento cíl splnit a jednotlivé body srozumitelně podat.

Druhým cílem bylo zaměřit se na poruchy řeči vyskytující se u těchto onemocnění. I tento cíl se podařilo splnit. Výsledkem je rozsáhlá kapitola s podrobným popisem konkrétních oblastí tvorby řeči a jevů signalizujících různé dysfunkce. Na základě těchto jevů jsou poté zvoleny jednotlivé parametry akustické analýzy, které je dokáží kvantifikovat. Součástí tohoto cíle byla i implementace výpočtů zvolených parametrů. Výsledkem je skript `parameters.py`, kde bylo připraveno osm funkcí přebírajících zvukové nahrávky řečových úloh podle předem stanoveného protokolu jako svůj vstup. Tyto funkce (rozdělené podle způsobu akustické analýzy) poté jako svůj výstup vracejí vypočítané parametry.

Třetím cílem byla parametrizace celé databáze pomocí automatizovaného skriptu (`main.py`). Zde tedy bylo vypočítáno celkem 58 řečových parametrů pro každého řečníka. V rámci tohoto cíle bylo rovněž navrženo zřetěžené zpracování všech kroků hodnocení získaných dat – explorativní analýzy (`stats.py`) a strojového učení (`machinelearning.py`).

Čtvrtý cíl se zaměřuje na výsledky explorativní analýzy. Pro každý parametr byly určeny deskriptivní statistiky porovnávající všech pět skupin řečníků. Rovněž bylo stanoveno osm scénářů srovnávající vždy dvě zvolené kohorty pomocí MW testu. Nejlepší výsledky (dosažení statistické významnosti i po provedené FDR korekci) přinesl parametr automatizované RI pro scénáře preDLB vs. HC i preDLB vs. PD a parametr relF2SD rovněž pro scénář preDLB vs. PD. Podrobněji se analýze věnuje kapitola 5, kde jsou jednotlivé scénáře vyhodnoceny, a kapitola 6, kde jsou pak dosažené výsledky okomentovány.

Pátým cílem bylo ve vybraných scénářích vyhodnotit diskriminační sílu všech parametrů jako celku. Ze čtyřech zkoumaných scénářů dopadl nejlépe preDLB vs. PD (BA = 80 %). Následovaly pak preDLB vs. HC (BA = 75 %), HC vs. NonHC (BA = 71 %) a preDLB vs. NonHC (BA = 57 %). Podrobné výstupy jsou shrnuty a okomentovány ve stejných kapitolách jako čtvrtý cíl.

Jak již bylo naznačeno, nabízí se navrhnout nové metriky, které by lépe hodnotily projevy kognitivních dysfunkcí v řeči, a tím pádem by byly schopné lépe odhalit DLB z mluveného slova. Také by bylo vhodné otestovat skripty na větší databázi s rovnoměrným zastoupením všech kohort, která by mohla poskytnout příhodnější podmínky pro trénování modelů strojového učení i objektivnější posouzení jednotlivých parametrů. Díky tomu by také bylo možné provést analýzu pomocí strojového učení u všech scénářů namísto stávajícího výběru z nich.

Literatura

- [1] Dodel, R.; Csoti, I.; Ebersbach, G.; Fuchs, G.; Hahne, M.; aj.: Lewy body dementia and Parkinson's disease with dementia. *J. Neurol.*, ročník 255 Suppl 5, č. S5, Zář 2008: s. 39–47.
- [2] Gomperts, S.: Lewy Body Dementias: Dementia With Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, ročník 22, 04 2016: s. 435–463, doi:10.1212/CON.0000000000000309.
- [3] Galasko, D.: Lewy Body Disorders. *Neurologic Clinics*, ročník 35, 05 2017: s. 325–338, doi:10.1016/j.ncl.2017.01.004.
- [4] Spillantini, M. G.: Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies and multiple system atrophy are alpha-synucleinopathies. *Parkinsonism Relat. Disord.*, ročník 5, č. 4, Prosinec 1999: s. 157–162.
- [5] Goldman, J.; Williams-Gray, C.; Barker, R.; Duda, J.; Galvin, J.: The spectrum of cognitive impairment in Lewy body disease. *Movement Disorders*, ročník 29, 04 2014, doi:10.1002/mds.25866.
- [6] McKeith, I.; Ferman, T.; Thomas, A.; Blanc, F.; Boeve, B.; aj.: Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. *Neurology*, ročník 94, 04 2020: str. 10.1212/WNL.0000000000009323, doi:10.1212/WNL.0000000000009323.
- [7] McKeith, I.; Boeve, B.; Dickson, D.; Halliday, G.; Taylor, J.-P.; aj.: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*, ročník 89, 06 2017, doi:10.17863/CAM.10787.
- [8] Berg, D.; Postuma, R.; Adler, C.; Bloem, B.; Chan, P.; aj.: MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, ročník 30, 10 2015: s. 1600–1611, doi:10.1002/mds.26431.
- [9] Heinzl, S.; Berg, D.; Gasser, T.; Chen, H.; Yao, C.; aj.: Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Movement Disorders*, ročník 34, 08 2019, doi:10.1002/mds.27802.
- [10] Postuma, R.; Berg, D.; Stern, M.; Poewe, W.; Olanow, C.; aj.: MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, ročník 30, 10 2015: s. 1591–1601, doi:10.1002/mds.26424.

- [11] Duffy, J. R.: *Motor Speech Disorders E-Book: Substrates, Differential Diagnosis, and Management*. Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota: Elsevier Health Sciences, třetí vydání, 2019, ISBN 9780323550512.
URL <https://books.google.cz/books?id=08q1DwAAQBAJ>
- [12] Hlavnička, J.; Cmejla, R.; Tykalová, T.; Sonka, K.; Růžička, E.; aj.: Automated analysis of connected speech reveals early biomarkers of Parkinson's disease in patients with rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Scientific Reports*, ročník 7, 12 2017, doi:10.1038/s41598-017-00047-5.
- [13] Godino-Llorente, J.: *Automatic Assessment of Parkinsonian Speech: First Workshop, AAPS 2019, Cambridge, Massachusetts, USA, September 20–21, 2019, Revised Selected Papers*. Communications in Computer and Information Science, Springer International Publishing, 2021, ISBN 9783030656546.
URL <https://books.google.cz/books?id=yRYREAAAQBAJ>
- [14] Rusz, J.; Hlavnička, J.; Novotný, M.; Tykalová, T.; Pelletier, A.; aj.: Speech Biomarkers in Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Parkinson Disease. *Annals of Neurology*, ročník 90, 04 2021, doi:10.1002/ana.26085.
- [15] Rusz, J.; Tykalová, T.; Ramig, L.; Tripoliti, E.: Guidelines for Speech Recording and Acoustic Analyses in Dysarthrias of Movement Disorders. *Movement Disorders*, ročník 36, 12 2020, doi:10.1002/mds.28465.
- [16] Moro-Velázquez, L.; Gómez-García, J.; Arias-Londoño, J. D.; Dehak, N.; godino llorente, J.: Advances in Parkinson's Disease detection and assessment using voice and speech: A review of the articulatory and phonatory aspects. *Biomedical Signal Processing and Control*, ročník 66, 04 2021: str. 102418, doi: 10.1016/j.bspc.2021.102418.
- [17] Ludlow, C. L.: Relationships between perceptual ratings and acoustic measures of hypokinetic speech. *The dysarthrias*, 1984: s. 163–195.
- [18] Hanson, D. G.; Gerratt, B. R.; Ward, P. H.: Cinegraphic observations of laryngeal function in Parkinson's disease. *Laryngoscope*, ročník 94, č. 3, Březen 1984: s. 348–353.
- [19] Baker, K. K.; Ramig, L. O.; Luschei, E. S.; Smith, M. E.: Thyroarytenoid muscle activity associated with hypophonia in Parkinson disease and aging. *Neurology*, ročník 51, č. 6, Prosinec 1998: s. 1592–1598.
- [20] Hoodin, R. B.; Gilbert, H. R.: Parkinsonian dysarthria: an aerodynamic and perceptual description of velopharyngeal closure for speech. *Folia Phoniatr. (Basel)*, ročník 41, č. 6, 1989: s. 249–258.

- [21] Whitfield, J.; Goberman, A.: Articulatory-Acoustic Vowel Space: Application to Clear Speech in Individuals with Parkinson disease. *Journal of Communication Disorders*, ročník 51, 09 2014, doi:10.1016/j.jcomdis.2014.06.005.
- [22] Ludlow, C. L.; Connor, N. P.; Bassich, C. J.: Speech timing in Parkinson's and Huntington's disease. *Brain Lang.*, ročník 32, č. 2, Listopad 1987: s. 195–214.
- [23] Hunker, C. J.; Abbs, J.: Physiological analyses of Parkinsonian tremors in the orofacial system. *The dysarthrias: Physiology, acoustics, perception, management*, 1984: s. 69–100.
- [24] Klimova, B.; Kuca, K.: Speech and language impairments in dementia. *Journal of Applied Biomedicine*, ročník 14, 02 2016, doi:10.1016/j.jab.2016.02.002.
- [25] Ash, S.; McMillan, C.; Gross, R. G.; Cook, P.; Gunawardena, D.; aj.: Impairments of speech fluency in Lewy body spectrum disorder. *Brain Lang.*, ročník 120, č. 3, Březen 2012: s. 290–302.
- [26] *BDALab: Brain Diseases Analysis Laboratory*, Brno: UTKO FEKT VUT, 2022.
URL <https://bdalab.utko.fekt.vut.cz/>
- [27] Chen, T.; Guestrin, C.: XGBoost: A Scalable Tree Boosting System. In *Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining*, KDD '16, New York, NY, USA: ACM, 2016, ISBN 978-1-4503-4232-2, s. 785–794, doi:10.1145/2939672.2939785.
URL <http://doi.acm.org/10.1145/2939672.2939785>
- [28] Bedáňová, I.: *Neparametrické testy*. Brno: Vědecká a farmaceutická univerzita Brno, 2015.
URL <https://cit.vfu.cz/statpotr/POTR/Teorie/Predn4/MannWhit.htm>
- [29] Tay, K.: What is balanced accuracy? *Statistical Odds & Ends*, 2020.
URL <https://statisticaloddsandends.wordpress.com/2020/01/23/what-is-balanced-accuracy/>
- [30] Brownlee, J.: A Gentle Introduction to k-fold Cross-Validation. *Machine Learning Mastery: Making Developers Awesome at Machine Learning*, 2020.
URL <https://machinelearningmastery.com/k-fold-cross-validation/>
- [31] Dehak, N.; Dumouchel, P.; Kenny, P.: Modeling Prosodic Features With Joint Factor Analysis for Speaker Verification. *Audio, Speech, and Language Processing, IEEE Transactions on*, ročník 15, 10 2007: s. 2095 – 2103, doi: 10.1109/TASL.2007.902758.

- [32] Vasquez, J.; Orozco, J. R.; Bocklet, T.; Noeth, E.: Towards an automatic evaluation of the dysarthria level of patients with Parkinson’s disease. *Journal of Communication Disorders*, ročník 76, 08 2018, doi:10.1016/j.jcomdis.2018.08.002.
- [33] Orozco-Aroyave, J.; Vasquez-Correa, J.; Vargas-Bonilla, J.; Arora, R.; Dehak, N.; aj.: NeuroSpeech: An open-source software for Parkinson’s speech analysis. *Digital Signal Processing*, ročník 77, 2018: s. 207–221.
URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105120041730146X>
- [34] Jadoul, Y.; Thompson, B.; de Boer, B.: Introducing Parselmouth: A Python interface to Praat. *Journal of Phonetics*, ročník 71, 2018: s. 1–15, doi:<https://doi.org/10.1016/j.wocn.2018.07.001>.
- [35] Boersma, P.; Weenink, D.: PRAAT, a system for doing phonetics by computer. *Glott international*, ročník 5, 01 2001: s. 341–345.
- [36] Vasquez, J.; Klumpp, P.; Orozco, J. R.; Noeth, E.: Phonet: A Tool Based on Gated Recurrent Neural Networks to Extract Phonological Posteriors from Speech. 09 2019, s. 549–553, doi:10.21437/Interspeech.2019-1405.
- [37] Bredin, H.; Yin, R.; Coria, J. M.; Gelly, G.; Korshunov, P.; aj.: pyannote.audio: neural building blocks for speaker diarization. In *ICASSP 2020, IEEE International Conference on Acoustics, Speech, and Signal Processing*, Barcelona, Spain, May 2020.
- [38] Bredin, H.; Laurent, A.: End-to-end speaker segmentation for overlap-aware resegmentation. In *Proc. Interspeech 2021*, Brno, Czech Republic, August 2021.
- [39] Novotný, K.: Hodnocení hybnosti mluvidel na základě akustické analýzy řeči. *Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav telekomunikací*, 2021.
- [40] Harris, C. R.; Millman, K. J.; van der Walt, S. J.; Gommers, R.; Virtanen, P.; aj.: Array programming with NumPy. *Nature*, ročník 585, č. 7825, Zář 2020: s. 357–362, doi:10.1038/s41586-020-2649-2.
URL <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2649-2>
- [41] Wes McKinney: Data Structures for Statistical Computing in Python. In *Proceedings of the 9th Python in Science Conference*, editace Stéfan van der Walt; Jarrod Millman, 2010, s. 56 – 61, doi:10.25080/Majora-92bf1922-00a.

- [42] Virtanen, P.; Gommers, R.; Oliphant, T. E.; Haberland, M.; Reddy, T.; aj.: SciPy 1.0: Fundamental Algorithms for Scientific Computing in Python. *Nature Methods*, ročník 17, 2020: s. 261–272, doi:10.1038/s41592-019-0686-2.
- [43] Seabold, S.; Perktold, J.: statsmodels: Econometric and statistical modeling with python. In *9th Python in Science Conference*, 2010.
- [44] Waskom, M. L.: seaborn: statistical data visualization. *Journal of Open Source Software*, ročník 6, č. 60, 2021: str. 3021, doi:10.21105/joss.03021.
URL <https://doi.org/10.21105/joss.03021>
- [45] Pedregosa, F.; Varoquaux, G.; Gramfort, A.; Michel, V.; Thirion, B.; aj.: Scikit-learn: Machine Learning in Python. *Journal of Machine Learning Research*, ročník 12, 2011: s. 2825–2830.
- [46] Lundberg, S. M.; Erion, G.; Chen, H.; DeGrave, A.; Prutkin, J. M.; aj.: From local explanations to global understanding with explainable AI for trees. *Nature Machine Intelligence*, ročník 2, č. 1, 2020: s. 2522–5839.
- [47] Kovac, D.; Mekyska, J.; Aharonson, V.; Harar, P.; Galaz, Z.; aj.: Exploring Language-independent Digital Speech Biomarkers of Hypokinetic Dysarthria. *medRxiv*, 2022, doi:10.1101/2022.10.24.22281459, <https://www.medrxiv.org/content/early/2022/10/26/2022.10.24.22281459.full.pdf>.
- [48] Kovac, D.; Mekyska, J.; Galaz, Z.; Brabenec, L.; Kostalova, M.; aj.: Multilingual Analysis of Speech and Voice Disorders in Patients with Parkinson’s Disease. In *2021 44th International Conference on Telecommunications and Signal Processing (TSP)*, 2021, s. 273–277, doi:10.1109/TSP52935.2021.9522597.
- [49] Behnel, S.; Bradshaw, R.; Citro, C.; Dalcin, L.; Seljebotn, D. S.; aj.: Cython: The best of both worlds. *Computing in Science & Engineering*, ročník 13, č. 2, 2011: s. 31–39.
- [50] Van Rossum, G.; Drake Jr, F. L.: *Python reference manual*. Centrum voor Wiskunde en Informatica Amsterdam, 1995.
- [51] Arias-Vergara, T.; Vasquez, J.; Orozco, J. R.: Parkinson’s Disease and Aging: Analysis of Their Effect in Phonation and Articulation of Speech. *Cognitive Computation*, ročník 9, 12 2017: s. 1–18, doi:10.1007/s12559-017-9497-x.

Seznam symbolů a zkratek

AAVS	Artikulačně-akustická oblast samohlásek – Articulatory-Acoustic Vowel Space
AD	Alzheimerova choroba – Alzheimer Disease
AMR	Střídavá rychlost pohybu – Alternating Movement Rate
APQ	Shimmer, amplitudová nestabilita – Amplitude Perturbation Quotient
BACC	Vyvážená přesnost – Balanced Accuracy
COV_{X-Y}	Variační koeficient
CT	Výpočetní tomografie – Computed Tomography
CV	Křížová validace – Cross-Validation
DDKR	Diadochokinetická rychlost – Diadochokinetic Rate
DLB	Demence s Lewyho tělísky – Dementia with Lewy Bodies
DPI	Délka trvání intervalů pauz – Duration of Pause Intervals
DurMAD	Medián absolutní odchylky trvání oblastí ticha
DurMED	Medián trvání oblastí ticha
DUV	Míra neznělých segmentů – Degree of Unvoiced Segments
EEG	Elektroencefalografie – Electroencephalography
EEVOL	Vývoj energie – Energy Evolution
FDR	Míra falešných objevů – False-Discovery Rate
GV	Zobecněný rozptyl – Generalized Variance
HC	Zdravá kontrola – Healthy Control
HD	Hypokinetická dysartrie – Hypokinetic Dysarthria
HNR	Poměr harmonických k šumu – Harmonics-to-Noise Ratio
LB	Lewyho tělíčka – Lewy Bodies
LBD	Onemocnění s Lewyho tělísky – Lewy Body Diseases

LED	Denní levodopa-ekvivalentní dávka – Levodopa Equivalent Dose
LTAS	Dlouhodobé průměrné spektrum – Long-Term Average Spectrum
MPT	Maximální doba fonace – Maximum Phonation Time
MRI	Magnetická rezonance – Magnetic Resonance Imaging
MSD	Motorické poruchy řeči – Motor Speech Disorders
MW test	Mann-Whitneyho U test
nonHC	Osoby v šedé zóně – ani HC, ani prePD nebo preDLB
NSR	Čistá rychlost řeči – Net Speech Rate
PA	Zrychlení diadochokinetického tempa – Pace Acceleration
PD	Parkinsonova nemoc – Parkinson Disease
PDD	Parkinsonova nemoc s demencí – Parkinson Disease with Dementia
PET	Pozitronová emisní tomografie – Positron Emission Tomography
PPQ	Jitter, kmitočtová nestabilita – Period Perturbation Quotient
PPR	Percentuální poměr pauz – Percentual Pause Ratio
PR	Tempo – Pace Rate
preDLB	Pacienti v prodromální fázi demence s Lewyho tělísky
prePD	Pacienti v prodromální fázi Parkinsonovi nemoci
RA	Zrychlení rytmu – Rhythm Acceleration
RBD	Porucha chování v REM spánku – REM Behaviour Disorder
relF0SD	Relativní směrodatná odchylka základního tónu řeči
relF1SD	Relativní směrodatná odchylka prvního formantu
relF2SD	Relativní směrodatná odchylka druhého formantu
relSEOSD	Relativní směrodatná odchylka hlasitosti řeči
REM	Perioda spánku charakterizovaná rychlými pohyby očí – Rapid Eye Movement

RI	Nestabilita rytmu – Rythm Instability
SD_{X-Y}	Standardní odchylka trvání cyklů $X - Y$
SEN	Senzitivita – Sensitivity
SEO	Střední hlasitost řeči – Mean Speech Loudness
SGV	Standardizovaný všeobecný rozptyl – Standardized General Variance
SNR	Poměr signálu k šumu – Signal-to-Noise Ratio
SPE	Specifická – Specificity
SPECT	Jednofotonová emisní výpočetní tomografie – Single-Photon Emission Computed Tomography
SPIR	Nevhodná místa ticha – Inappropriate Silences
\bar{T}_{X-Y}	Aritmetický průměr délky trvání cyklů $X - Y$
TSKn	Úloha n – Task n
UPDRS	Jednotná škála pro hodnocení Parkinsonovy nemoci – Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VAI	Index artikulace vokálů – Vowel Articulation Index
VOT	Čas nástupu hlasu – Voice Onset Time
VSA	Vokální oblast samohlásek – Vowel Space Area
VSHA	Celková vokální oblast samohlásek – Vowel Space Hull Area
WPM	Počet slov za minutu – Words per Minute
XGBoost	Extreme Gradient Boosting
$^{123}\text{I-MIBG}$	^{123}I -metaiodbenzylguanidin

Obsah příložených souborů

Následující struktura popisuje organizaci souborů v příloženém archivu. Vytvořené skripty jsou určeny pro jazyk Python a byly vytvořeny v jeho verzi 3.10.4. Veškeré kódy jsou okomentovány pro vyšší přehlednost. Důvodem použití anglických komentářů je zvýšení přístupnosti širší veřejnosti. Soubory `.csv` a `.xlsx` jsou určeny primárně pro uložení získaných dat a jejich předávání mezi jednotlivými skripty, nikoliv pro jejich přehledné zobrazení.

```
/.....kořenový adresář příloženého archivu
├── skripty ..... skripty jazyka Python
│   ├── machinelearning.py .....implementace strojového učení
│   ├── main.py ..... automatizovaná parametrizace databáze
│   ├── parameters.py .....funkce pro výpočet řečových parametrů
│   └── stats.py ..... explorativní analýza vypočítaných parametrů
├── tabulky ..... zdrojové a výstupní tabulky pro jednotlivé skripty
│   ├── desc_stats.xlsx ..... deskriptivní statistiky jednotlivých parametrů
│   ├── info.csv ..... kovariáty jednotlivých řečníků
│   ├── machine_learning.xlsx...výsledky strojového učení v jednotlivých scénářích
│   ├── mann_whitney.xlsx ..... výsledky MW testu v jednotlivých scénářích
│   └── parameters.csv ..... řečové parametry jednotlivých řečníků
```