

Streszczenie rozprawy doktorskiej

„Analiza biosygnalów w połączonej dziedzinie czasu i częstotliwości”

mgra inż. Michała Placka

Mechanizmy autoregulacyjne krążenia mózgowego są odpowiedzialne za utrzymywanie przepływu krwi na poziomie pokrywającym zapotrzebowanie metaboliczne mózgu. Autoregulacja mózgowa (ang. *cerebral autoregulation*, CA) jest procesem złożonym i niestacjonarnym. Choroby związane z zaburzeniem CA, takie jak udary niedokrwienne mózgu, krwotoki śródczaszkowe, czy też urazowe uszkodzenia mózgu, stanowią obecnie jedną z najczęstszych przyczyn inwalidztwa, a nawet zgonu, w szczególności wśród osób w wieku produkcyjnym.

Najpopularniejszą, nieinwazyjną metodą oceny CA jest analiza relacji między sygnałami ciśnienia tętniczego krwi (ang. *arterial blood pressure*, ABP) i prędkości przepływu krwi mózgowej (ang. *cerebral blood flow velocity*, CBFV). Najpowszechniejszym narzędziem do modelowania i analizy tejże relacji jest funkcja transmitancji. Analiza transmitancji widmowej prowadzi do trzech ważnych parametrów: wzmocnienia, przesunięcia fazowego, a także koherencji. Spośród powyższych parametrów największe znaczenie kliniczne ma przesunięcie fazowe między wolnymi zmianami sygnałów ABP i CBFV. Parametry te stanowią uproszczony opis CA, ale ich zaletą jest stosunkowo jasna interpretacja fizyczna i fizjologiczna, dlatego znalazły one zastosowanie w praktyce klinicznej. Analiza funkcji transmitancji zakłada, że system wiążący wejście (ABP) z wyjściem (CBFV) jest liniowy i niezmienny w czasie. Jest to najprostsze narzędzie do modelowania systemów dynamicznych.

Istnieją również złożone modele nieliniowe budowane w oparciu o szeregi Volterry, które pozwalają na dokładniejszy opis zmian CBFV w odpowiedzi na zmiany ABP, a także zmiany innych czynników w przypadku modeli wielowejściowych. Modele te są jednak nieefektywne obliczeniowo, trudne w interpretacji i wydają się być niepraktyczne w zastosowaniach klinicznych. Z punktu widzenia lekarzy ważne jest, aby w wyniku przeprowadzonej analizy można było wyciągnąć rzetelne wnioski o stanie zdrowia pacjenta i na tej podstawie dokonać weryfikacji oraz ewentualnej modyfikacji strategii terapeutycznej.

Dobrym kompromisem między prostotą klasycznej metody spektralnej a dokładniejszym modelowaniem przepływu krwi mózgowej są metody uwzględniające niestacjonarność CA. Do badania CA wykorzystano dotychczas transformację falkową, której rezultatem jest tzw. skalogram, tj. reprezentacja czas-skala. Interpretacja skalogramu w dziedzinie czasu nie przysparza trudności, jednak uzyskanie z niego informacji o częstotliwości jest już mniej intuicyjne niż w przypadku reprezentacji czasowo-częstotliwościowych. W rozprawie doktorskiej do oceny CA wykorzystano transformację Zhao–Atlas–Marks, której bezpośrednim rezultatem jest reprezentacja czasowo-częstotliwościowa [1, 2], oraz algorytm multichannel matching pursuit, który dekomponuje sygnały przy użyciu atomów Gabora o znanym położeniu na płaszczyźnie czasowo-częstotliwościowej

[3]. W przypadku obu tych metod możliwe jest obliczenie przesunięcia fazowego między rozważanymi sygnałami, które ma jasną interpretację i jest akceptowane przez klinicystów.

Część badań przeprowadzonych w ramach rozprawy doktorskiej dotyczyła zagadnienia złożoności sygnałów fizjologicznych. Według teorii dekompleksyfikacji (zmniejszania złożoności) duża złożoność sygnałów fizjologicznych jest efektem działania licznych mechanizmów, które regulują pracę całego organizmu i ułatwiają adaptację do zmieniających się warunków otoczenia. Zmniejszenie złożoności przypisywane jest upośledzeniu tychże mechanizmów, co jest charakterystyczne dla procesów chorobowych oraz starzenia się i nierzadko wiąże się ze złym rokowaniem efektów leczenia pacjenta. Samo pojęcie złożoności nie zostało ściśle zdefiniowane, przez co nie istnieje uniwersalna miara złożoności. Wiele badań klinicznych, włączając prace współautorskie [4, 5], wskazuje na przydatność estymatorów złożoności do analizy sygnałów niosących informacje o hemodynamice mózgowej.

Celem pracy jest zastosowanie metod czasowo-częstotliwościowych do analizy sygnałów fizjologicznych niosących informacje o dynamice zmian CA oraz określenie zależności między złożonością i asymetrią analizowanych sygnałów a występowaniem patologii wewnątrzczaszkowych.

W pracy [1] zaproponowano i omówiono szczegółowo alternatywną metodę obliczania wskaźnika CA w oparciu o czasowo-częstotliwościową transformację Zhao–Atlas–Marks i dokonano weryfikacji zaproponowanej metody podczas eksperymentu polegającego na kontrolowanej hiperkapnii. Przeprowadzono także testy niestacjonarności, które pokazały, że w większości przypadków sygnały ABP i CBFV oraz przesunięcie fazowe między nimi nie mogą być uznane za stacjonarne. Metodę wykorzystano również do badania autoregulacji mózgowej u zdrowych ochotników podczas eksperymentu polegającego na kontrolowanej częstotliwości oddychania [2] oraz do oceny czułości baroreceptorów tętnicznych podczas zmiany pozycji ciała i hiperkapnii [6]. W pracy [1] pokazano, że opracowany w oparciu o transformację Zhao–Atlas–Marks estymator wskaźnika autoregulacji mózgowej jest obciążony mniejszą wariancją niż estymator bazujący na metodzie klasycznej. Zaproponowana metoda, w przeciwieństwie do metody klasycznej, nie wymaga odrzucania danych pomiarowych, nawet w przypadku niskiej średniej koherencji spektralnej między biosygnałami. Przeprowadzone analizy wskazują na słuszność postawionej w rozprawie tezy nr 1 mówiącej, że wykorzystanie metod czasowo-częstotliwościowych do analizy relacji między ABP a CBFV pozwoli na lepszą ocenę stanu CA niż w przypadku metod spektralnych.

Publikacje [4, 5] poświęcono tematyce złożoności sygnałów fizjologicznych. W pracy [4] dokonano wyznaczenia złożoności na podstawie reprezentacji czasowo-częstotliwościowych sygnałów CBFV i ABP zarejestrowanych u pacjentów po krwotoku podpajęczynówkowym z pękniętego tętniaka. Zaproponowana metoda analizy złożoności stanowi nowe podejście, gdyż dotychczasowe badania skupiały się na obliczaniu entropii bezpośrednio z przebiegów czasowych analizowanych sygnałów. Artykuł [5] jest pierwszą pracą, w której zbadano złożoność sygnałów utlenowania tkanki mózgowej u wcześniaków. Wcześniejsze badania złożoności sygnałów fizjologicznych u noworodków i wcześniaków

skupiały się głównie na analizie sygnałów elektrycznych, takich jak EEG czy EKG. Wyniki przeprowadzonych badań potwierdzają postawioną w rozprawie doktorskiej tezę nr 2 mówiącą, że istnieje związek pomiędzy osłabioną zdolnością mózgu do regulacji przepływu mózgowego krwi a zmniejszoną złożonością sygnałów utlenowania tkanki mózgowej, CBFV i ABP w zakresie wolnych zmian. Niższa złożoność sygnałów mózgowych może być wskaźnikiem służącym do ostrzegania przed nadchodzącym zwężeniem tętnic mózgowych u pacjentów po krwotoku podpajęczynówkowym z pękniętego tętniaka [4] oraz do predykcji niekorzystnych wyników leczenia u wcześniaków [5].

W pracy [3] zaproponowano nowy indeks asymetrii — przesunięcie fazowe obliczane między oscylacjami wolnymi CBFV zarejestrowanymi w głównych tętnicach mózgowych po obu stronach głowy pacjenta. Aby uwzględnić niestacjonarność analizowanych sygnałów, do estymacji przesunięć fazowych wykorzystano metodę opartą na algorytmie multichannel matching pursuit. Dodatkową zaletą tego algorytmu jest jego zdolność do eliminacji tzw. pasożytniczych interferencji bez konieczności pogorszenia rozdzielczości czasowo-częstotliwościowej, co nie jest na ogół możliwe w przypadku transformacji Zhao–Atlas–Marks. Pokazano związek między pogłębiającą się w czasie asymetrią a występowaniem skurczu naczyń mózgowych u pacjentów po krwotoku podpajęczynówkowym z pękniętego tętniaka. Stwierdzono też, że pacjenci, którzy w początkowych dniach po krwotoku mieli dodatni średni indeks asymetrii, częściej doświadczali skurczu. Wyniki przeprowadzonych badań potwierdzają postawioną w rozprawie doktorskiej tezę nr 3 mówiącą, że asymetria fal wolnych krążenia mózgowego krwi po krwotoku podpajęczynówkowym z pękniętego tętniaka jest skorelowana z rozwinięciem się skurczu naczyń mózgowych. Pokazano również, że przesunięcia fazowe estymowane za pomocą algorytmu multichannel matching pursuit lepiej opisują asymetrię krążenia mózgowego krwi niż przesunięcia fazowe obliczane przy użyciu analizy spektralnej.

Tematyka niniejszej pracy doktorskiej odzwierciedla zagadnienia, jakimi Autor zajmował się realizując projekty NCN SONATA BIS „*Analiza dynamicznej autoregulacji mózgowej w połączonej dziedzinie czasu i częstotliwości*” (nr 2013/10/E/ST7/00117) oraz NCN ETIUDA „*Analiza biosygnarów w połączonej dziedzinie czasu i częstotliwości*” (nr 2017/24/T/ST7/00233). Podstawą rozprawy doktorskiej są współautorskie prace [1–6].

-
- [1] **Placek M.M.**, Wachel P., Iskander D.R., Smielewski P., Uryga A., Mielczarek A., Szczepański T.A., Kasprówicz M., „Applying Time-Frequency Analysis to Assess Cerebral Autoregulation during Hypercapnia”, *PLOS ONE*, **2017**, 12(7): e0181851; doi: 10.1371/journal.pone.0181851, IF₂₀₁₇: 2.766, punktacja MNiSW: 40.
- [2] Uryga A., **Placek M.M.**, Wachel P., Szczepański T., Czosynka M., Kasprówicz M.; „Phase shift between respiratory oscillations in cerebral blood flow velocity and arterial blood pressure”, *Physiological Measurement*, **2017**, 38(2): 310–24; doi: 10.1088/1361-6579/38/2/310, IF₂₀₁₇: 2.006, punktacja MNiSW: 20.

- [3] **Placek M.M.**, Smielewski P., Wachel P., Budohoski K.P., Czosnyka M., Kasproicz M., “Can interhemispheric desynchronization of cerebral blood flow anticipate upcoming vasospasm in subarachnoid haemorrhage patients?” *Journal of Neuroscience Methods*, **2019** (w recenzji), IF₂₀₁₇: 2.668, punktacja MNiSW: 25.
- [4] **Placek M.M.**, Wachel P., Czosnyka M., Soehle M., Smielewski P., Kasproicz M.; „Complexity of Cerebral Blood Flow Velocity and Arterial Blood Pressure in Subarachnoid Hemorrhage Using Time-Frequency Analysis”, *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*, **2015**: 7700–3; doi: 10.1109/EMBC.2015.7320176, punktacja Web of Science: 15.
- [5] Sortica da Costa C., **Placek M.M.**, Czosnyka M., Cabella B., Kasproicz M., Austin T., Smielewski P., “Complexity of brain signals is associated with outcome in preterm infants”, *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **2017**, 37(10): 3368–79; doi: 10.1177/0271678X16687314, IF₂₀₁₇: 6.045, punktacja MNiSW: 40.
- [6] Kazimierska A., **Placek M.M.**, Uryga A., Wachel P., Burzyńska M., Kasproicz M., “Assessment of baroreflex sensitivity using time-frequency analysis during postural change and hypercapnia”, *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, **2019**, 4875231, doi: 10.1155/2019/4875231, IF₂₀₁₇: 1.545, punktacja MNiSW: 15.