

KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS

MANTAS DEIMANTAVIČIUS

ŽMOGAUS SMEGENŲ KRAUJOTAKOS
PARAMETRŲ NEINVAZINIŲ MATAVIMŲ
PROBLEMŲ TYRIMAI

Daktaro disertacija
Technologijos mokslai, matavimų inžinerija (T 010)

Kaunas, 2022

Disertacija rengta 2016–2022 metais Kauno technologijos universiteto Elektros ir elektronikos fakultete, Sveikatos telematikos mokslo institute.

Mokslinis vadovas:

Prof. dr. Arminas RAGAUSKAS (Kauno technologijos universitetas, technologijos mokslai, matavimų inžinerija, T 010).

Interneto svetainės, kurioje skelbiama disertacija, adresas:

<http://ktu.edu>

Redagavo:

Violeta Meiliūnaitė (leidykla „Technologija“).

TURINYS

LENTELIŲ SĄRAŠAS	5
SANTRUMPŲ IR TERMINŲ SĄRAŠAS.....	10
ĮVADAS.....	12
I. INTRAKRANIJINIO SLĖGIO IR SMEGENŲ KRAUJOTAKOS AUTOREGULIACIJOS STEBĖJIMO IŠŠŪKIŲ IR VYSTYMO GALIMYBIŲ ANALIZĖ	17
1.1. Intrakranijinio slėgio neinvazinių matavimo metodų analizė	18
1.2. Smegenų kraujotakos autoreguliacijos analizė	20
1.3. Galvos smegenų traumų ir smegenų kraujotakos autoreguliacijos sutrikimų analizė	22
1.4. Galvos smegenų kraujotakos autoreguliacijos stebėjimo metodų analizė 23	
1.5. Optimalaus smegenų perfuzijos slėgio analizė	25
1.6. Mašininio mokymo algoritmų ir dirbtinio intelekto metodų analizė	27
1.7. Akies arterijos kraujotakos imitatoriaus analizė	28
II. AKIES ARTERIJOS KRAUJOTAKOS IMITATORIAUS KŪRIMAS IR JO TYRIMAS	30
2.1. Akies arterijos kraujotakos imitatoriaus kūrimo metodika	30
2.2. Akies arterijos kraujotakos imitatoriaus tyrimo rezultatai	32
2.3. Transkranijinio doplerio ultragarsinių matavimų paklaidos	35
2.4. Akies arterijos kraujotakos imitatoriaus tyrimo apibendrinimas	36
III. OPTINIO NERVO DANGALO IR OPTINIO NERVO SUBARACHNOIDINĖS ERDVĖS TYRIMAS	37
3.1. Optinio nervo dangalo ir optinio nervo subarachnoidinės erdvės matavimo metodika.....	37
3.2. Optinio nervo dangalo ir subarachnoidinės erdvės tyrimo rezultatai	41
3.3. Sistemos tobulinimo kryptys.....	46
3.4. Optinio nervo dangalo ir subarachnoidinės erdvės tyrimo apibendrinimas 48	
IV. GYVŪNŲ STUDIJA IR INTRAORBITINIO SLANKUMO TYRIMAS.....	49

4.1. Intraorbitinio slankumo ir slėgio perdavimo į akies orbitą tyrimo metodika	49
4.2. Intraorbitinio slankumo ir slėgio perdavimo į akies orbitą tyrimo rezultatai	50
4.3. Intraorbitinio slankumo ir slėgio perdavimo į akies orbitą tyrimo apibendrinimas	54
V. SMEGENŲ KRAUJOTAKOS AUTOREGULIACIJOS GLAUKOMA SERGANČIŲ PACIENTŲ TYRIMAS	55
5.1. Smegenų kraujotakos autoreguliacijos glaukoma sergančių pacientų tyrimo metodologija	55
5.2. Smegenų kraujotakos autoreguliacijos glaukoma sergančių pacientų tyrimo rezultatai	56
5.3. Smegenų kraujotakos autoreguliacijos glaukoma sergančių pacientų tyrimo apibendrinimas	59
6.1. Algoritmo, pagrįsto mašininio mokymu, kūrimas.....	60
6.2. Pacientų duomenų ir fiziologinių parametrų registravimo metodika	60
6.3. Fiziologinių signalų apdorojimo metodikos aprašymas	61
6.4. CPPopt programinės įrangos kūrimas	62
6.5. Mašininio mokymosi algoritmas	67
6.6. Mašininio mokymosi algoritmas	69
6.7. Tyrimo, pagrįsto mašininio mokymu, rezultatai	70
6.8. Optimalios smegenų perfuzijos slėgio vertės radimo, naudojant mašininį mokymą, rezultatai	79
6.9. Mašininio mokymosi algoritmo tyrimo apibendrinimas	83
IŠVADOS	87
LITERATŪROS SĄRAŠAS	89
INFORMACIJA APIE DISERTACIJOS AUTORIŲ	95
PRIEDAI.....	100
1 priedas. Pradiniai optinio nervo dangalo diametro ir optinio nervo subarachnoidinės erdvės ploto matavimų rezultatai vykdant kūno pavertimo eksperimentą	100

LENTELIŲ SĄRAŠAS

1 lentelė. Visų matavimų, atliktų su akies arterijos kraujotakos imitatoriumi, rezultatai	32
2 lentelė. Imitatoriaus atsikartojamumo testo rezultatai	35
3 lentelė. Apskaičiuoti statistiniai vidurkio, medianos, p (normaliojo pasiskirstymo) ir P (panašumo tarp grupių) įverčiai.....	41
4 lentelė. Matavimų rezultatai, gauti esant $P_e = 0$ mmHg, tiriamojo kūno padėtis – gulint ant nugaros	46
5 lentelė. Matavimų rezultatai, gauti esant išoriniam slėgiui $P_e = 45$ mmHg, tiriamojo kūno padėtis – gulint ant nugaros	47
6 lentelė. Apskaičiuoti VR_x , LCAI, kai $VR_x > 0$ ir LCAI, kai $VR_x > 0,4$ parametru vidurkiai, standartiniai nuokrypiai ir grupių duomenų normaliojo pasiskirstymo įvertis P	57
7 lentelė. Pacientų būsenos vertinimas pagal Glasgow skalę	61
8 lentelė. Mašininio mokymo statistinės analizės rezultatai	71

PAVEIKSLŲ SĄRAŠAS

1 pav. Loginė disertacinio darbo loginė schema	17
2 pav. Absoliučių IKS verčių, išmatuotų neinvaziniu būdu ir invazinių IKS matavimų Bland Altmano diagrama.....	19
3 pav. Laseno kreivė.....	21
4 pav. Skysčių pusiausvyros įtaka intrakranijiniam slėgiui intrakranijinėje srityje..	22
5 pav. Lasseno kreivė esant veikiančiai ir sutrikusiai smegenų kraujotakos autoreguliacijai.	23
6 pav. Ryšys tarp AKS ir IKS lėtųjų bangų ir PRx vertės [22].	24
7 pav. U formos kreivė ir SPSopt radimas.	25
8 pav. Akies arterijos kraujotakos imitatorius	30
9 pav. Akies arterijos kraujotakos imitatoriaus principinė schema	31
10 pav. Tiesinės regresinės analizės rezultatai, gauti imitatoriaus tyrimo metu.....	34
11 pav. „Mindray TE5“ ultragarsinis skeneris	37
12 pav. Kūno pasvirimo kampo (α) skaičiavimo metodo geometrinė schema.....	38
13 pav. Optinio nervo dangalo diametro matavimas	39
14 pav. Optinio nervo subarachnoidinės erdvės matavimai. Sritis į kairę nuo regos nervo pavadinta ONSS #1, sritis į dešinę nuo regos nervo pavadinta ONSS #2.....	40
15 pav. Ultragarsinis linijinis keitiklis L20-5s ir išorinio slėgio manžetė, sumontuota laikiklyje, kuris tvirtinamas prie šalmo	41
16 pav. Optinio nervo dangalo diametro (ONDD) matavimų grafikas, surinktas iš 20 sveikų savanorių (40 skirtingų akių), gulinčio kūno padėtyje (vidutinis intrakranijinis slėgis maždaug 10 mmHg) ir pavertus kūną žemyn galva, taip hidrostatiškai padidinant intrakranijinį slėgį +20 mmHg. Chi kvadrato testas parodė, kad ONDD matavimo duomenys nepasiskirstė pagal normaliojo pasiskirstymo dėsnį gulint kūno padėtyje ($p=0,0254$), tačiau žemyn galva kūno padėtyje jie pasiskirstė pagal normaliojo pasiskirstymo dėsnį ($p=0,512$). Vidutinė ONDD vertė buvo 6,054 mm gulimoje kūno padėtyje ir 6,396 mm žemyn galva padėtyje. 342 mikrometrų skirtumas tarp vidutinių ONDD reikšmių yra statistiškai reikšmingas $P=0,0000048$	42
17 pav. Optinio nervo kairiosios subarachnoidinės erdvės (ONSE #1) matavimų grafikas, surinktas iš 20 sveikų savanorių (40 skirtingų akių), gulinčio kūno padėtyje (vidutinis intrakranijinis slėgis maždaug 10 mmHg) ir pavertus kūną žemyn galva, taip hidrostatiškai padidinant intrakranijinį slėgį +20 mmHg. Chi kvadrato testas parodė, kad ONSE #1 matavimo duomenys pasiskirstė pagal normaliojo pasiskirstymo dėsnį gulint kūno padėtyje ($p=0,552$), o žemyn galva kūno padėtyje ($p=0,374$). Vidutinė ONSE #1 vertė buvo 4,441 mm ² gulimoje kūno padėtyje ir 5,366 mm ² žemyn galva padėtyje. 0,925 mm ² skirtumas tarp vidutinių ONSE #1 reikšmių yra statistiškai reikšmingas $P=0,00000229$	43
18 pav. Optinio nervo dešinėsios subarachnoidinės erdvės (ONSE #2) matavimų grafikas, surinktas iš 20 sveikų savanorių (40 skirtingų akių), gulinčio kūno padėtyje (vidutinis intrakranijinis slėgis maždaug 10 mmHg) ir pavertus kūną žemyn galva, taip hidrostatiškai padidinant intrakranijinį slėgį +20 mmHg. Chi kvadrato testas parodė, kad ONSE #2 matavimo duomenys pasiskirstė pagal normaliojo pasiskirstymo dėsnį gulint kūno padėtyje ($p=0,176$), o žemyn galva kūno padėtyje ($p=0,212$). Vidutinė ONSE #2 vertė buvo 4,912 mm ² gulimoje kūno padėtyje ir 5,279	

mm ² žemyn galva padėtyje. 0,367 mm ² skirtumas tarp vidutinių ONSE #2 reikšmių nėra statistiškai reikšmingas P=0,0695.....	44
19 pav. Optinio nervo kairiosios ir dešinėsios subarahnoidinių erdvių sumos (ONSE #1+2) matavimų grafikas, surinktas iš 20 sveikų savanorių (40 skirtingų akių), gulinčio kūno padėtyje (vidutinis intrakranijinis slėgis maždaug 10 mmHg) ir pavertus kūną žemyn galva, taip hidrostatiškai padidinant intrakranijinį slėgį +20 mmHg. Chi kvadrato testas parodė, kad ONSE #1+2 matavimo duomenys pasiskirstę pagal normaliojo pasiskirstymo dėsnį gulint kūno padėtyje (p=0,389), o žemyn galva kūno padėtyje (p=0,846). Vidutinė ONSE #1+2 vertė buvo 9,352 mm ² gulimoje kūno padėtyje ir 10,646 mm ² žemyn galva padėtyje. 1,294 mm ² skirtumas tarp vidutinių ONSE #1+2 reikšmių yra statistiškai reikšmingas P=0,00000968.....	45
20 pav. Slėgio manžetės, kuri išsipučia į šoną (radialinis išsiplėtimas), esant slėgiui Pe = 35 mmHg, paveikslėlis ir šioje situacijoje nėra galimybės daugiau padidinti slėgio	47
21 pav. Tripleksinio ultragarsinio skenerio PHILIPS EPIQ Elite matricinis ultragarsinis keitiklis XL14-3 (1) įmontuotas į suprojektuotą laikiklį – slėgio aplikatorių (2). Čia: (3) – medicininiai vamzdeliai, skirti tiekti vandenį į slėgio aplikatoriaus priekį, bei sujungti slėgio bei tūrio sensorius; (4) – jungiamasis kabelis tarp slėgio sensoriaus ir slėgio matuoklio; (5) – plona elastinė nealerginė plėvelė..	47
22 pav. Specializuotai suprojektuotas slėgio aplikatorius (1), kuris buvo naudojamas gyvūnų studijai. Čia: 2 – medicininiai vamzdeliai, skirti tiekti vandenį į slėgio aplikatoriaus priekinę dalį, bei sujungti slėgio ir tūrio sensorius; 3 – jungiamasis kabelis tarp slėgio sensoriaus ir slėgio matuoklio elektroninės dalies; 4 – plona elastinė nealerginė plėvelė.....	49
23 pav. Ultragarsiniu skeneriu gautas akies orbitos 2D vaizdas po „Codman“ slėgio sensoriaus implantacijos. Dešinėje pusėje pateiktas vaizdas yra tas pats kaip ir kairėje pusėje, išskyrus tai, kad papildomai pavaizduotos geltonos rodyklės, kurios parodo implantuoto slėgio sensoriaus gylį, vietą bei eigą. Invazinio slėgio sensoriaus vieta bei jo implantavimo gylis yra nustatoma pajudinant išorėje likusio sensoriaus kabelį bei tuo pačiu nuolatos skenuojant ultragarsiniu skeneriu.....	50
24 pav. Slėgio aplikatorius pritvirtintas prie paršelio akies orbitos eksperimento metu. Geltona – plastikinis hermetizatorius	50
25 pav. Intraorbitinio slėgio, išmatuoto naudojant „Codman“ firmos stebėsenos sistemą, priklausomybė nuo išoriškai prie akies orbitos pridėto slėgio. Tamsiai mėlyni taškai atspindi vidutines išmatuotas vertes, įtraukus visas atliktas 68 matavimų iteracijas, o paklaidų intervalas pateiktas kaip ±SD (standartinė deviacija). Šviesiai mėlyna punktyrinė linija atspindi išmatuotų vidutinių verčių tiesinę aproksimaciją	51
26 pav. Intraorbitinio slėgio priklausomybė nuo tūrio pokyčio. Tamsiai mėlyni taškai atspindi vidutines išmatuotas vertes, įtraukiant visas atliktas 54 matavimų iteracijas, o paklaidų intervalas pateiktas kaip ±SD (standartinė deviacija). Šviesiai mėlyna punktyrinė kreivė atspindi išmatuotų vidutinių verčių eksponentinę aproksimaciją.	52
27 pav. Intraorbitinio slėgio priklausomybė nuo tūrio pokyčio (<i>in vivo</i> paršelių studija). Tamsiai mėlyni taškai atspindi vidutines išmatuotas vertes, įtraukiant visas atliktas 54 matavimų iteracijas. Šviesiai mėlyna kreivė atspindi išmatuotų vidutinių verčių eksponentinę aproksimaciją.....	52

28 pav. Intraorbitinio slankumo priklausomybė nuo prie akies orbitos pridėto išorinio slėgio. Tamsiai mėlyni taškai atspindi vidutines vertes, įtraukiant visas atliktas 54 matavimų iteracijas, o paklaidų intervalas pateiktas kaip \pm SD (standartinė deviacija). Šviesiai mėlyna punktyrinė kreivė atspindi išmatuotų vidutinių verčių eksponentinę aproksimaciją.....	53
29 pav. Intraorbitinio slankumo priklausomybė nuo išoriškai pridėto slėgio (in vivo paršelių studija). Tamsiai mėlyni taškai atspindi vidutines vertes, įtraukiant visas atliktas 54 matavimų iteracijas. Šviesiai mėlyna kreivė atspindi išmatuotų vidutinių verčių eksponentinę aproksimaciją.....	54
30 pav. VRx indekso stačiakampės diagramos tarp tiriamųjų grupių	57
31 pav. LCAI trukmių, kai VRx > 0, tiriamųjų grupių stačiakampės diagramos	58
32 pav. LCAI trukmių, kai VRx > 0.4, tiriamųjų grupių stačiakampės diagramos ..	59
33 pav. Mašininio mokymo algoritmo kūrimo blokinė schema	60
34 pav. Pagrindiniai perdavimo funkcijos analizės etapai [54].....	62
35 pav. CPPopt programinės įrangos grafinė vartotojo sąsaja - paciento nr. 63, epizodo nr. 1 (kairioji ekranvaizdžio dalis).....	65
36 pav. CPPopt programinės įrangos grafinė vartotojo sąsaja – paciento nr. 63, epizodo nr. 1 (dešinioji ekranvaizdžio dalis).....	66
37 pav. Vienetinio vektoriaus mašinos modelio diagrama	69
38 pav. Ploto po ROC kreive (AUC) įverčiai.....	72
39 pav. Tiesinės regresijos analizė – pacientų išėities ryšys su optimalaus smegenų perfuzijos slėgio pokyčiu.....	73
40 pav. Tiesinės regresijos analizė – pacientų būklės ryšys su pulsiniu reaktyvumo indeksu gautu prie tam tikros optimalaus smegenų perfuzijos slėgio pokyčio vertės	74
41 pav. Standartinio nuokrypio vertės, suskirstytos į dvi grupes pagal epizodo informatyvumo faktorių (informatyvus / neinformatyvus), kuris gautas iš anotacijos rezultatų panaudojant CPPopt programinę įrangą. Jos apskaičiuotos arterinio kraujospūdžio signalui, naudojant skirtingos trukmės slenkančio laiko lango filtrus (atitinkamai 0, 1, 2, 3, 4 min) ir panašumo tarp grupių įvertis p. Reikšmingiausias skirtumas tarp grupių nustatytas naudojant slankiojo vidurkio filtrą su 3 minučių laiko langu ($p = 1,39e -8$).	76
42 pav. Standartinio nuokrypio santykių vertės, suskirstytos į dvi grupes pagal epizodo informatyvumo faktorių(informatyvus / neinformatyvus), kuris gautas iš anotacijos rezultatų panaudojant CPPopt programinę įrangą. Jos apskaičiuotos arterinio kraujospūdžio signalui, naudojant skirtingos trukmės slenkančio laiko lango filtrus (atitinkamai 0, 1, 2, 3, 4 min) ir panašumo tarp grupių įvertis p. Reikšmingiausias skirtumas tarp grupių nustatytas naudojant slankiojo vidurkio filtrą su 2 minučių trukmės langu ($p = 5,33e -9$).	77
43 pav. Standartinio nuokrypio vertės, suskirstytos į dvi grupes pagal epizodo informatyvumo faktorių (informatyvus/neinformatyvus), kuris gautas iš anotacijos rezultatų panaudojant CPPopt programinę įrangą. Jos apskaičiuotos intrakranijinio slėgio signalui, naudojant skirtingos trukmės slenkančio laiko lango filtrus (atitinkamai 0, 1, 2, 3, 4 min) ir panašumo tarp grupių įvertis p. Reikšmingiausias	

skirtumas tarp grupių nustatytas naudojant slankiojo vidurkio filtrą su 4 minučių trukmės langu ($p = 8,27e^{-7}$).	78
44 pav. Standartinio nuokrypio santykių vertės, suskirstytos į dvi grupes pagal epizodo informatyvumo faktorių (informatyvus / neinformatyvus), kuris gautas iš anotacijos rezultatų panaudojant CPPopt programinę įrangą. Jos apskaičiuotos intrakranijinio slėgio signalui, naudojant skirtingos trukmės slenkančio laiko lango filtrus (atitinkamai 0, 1, 2, 3, 4 min) ir panašumo tarp grupių įvertis p. Reikšmingiausias skirtumas tarp grupių nustatytas naudojant slankiojo vidurkio filtrą su 2 minučių trukmės langu ($p = 6,64e^{-9}$).....	79
45 pav. Pacientas nr. 50, epizodas nr. 7, optimalios smegenų perfuzijos slėgio vertės identifikavimas	80
46 pav. Pacientas nr. 23, epizodas nr. 3, optimalios smegenų perfuzijos slėgio vertės identifikavimas	81
47 pav. Pacientas nr. 63, epizodas nr. 1, optimalios smegenų perfuzijos slėgio vertės identifikavimas	82

SANTRUMPŲ IR TERMINŲ SĄRAŠAS

Santrumpos

AKS – arterinis kraujospūdis.

ANN – dirbtinis neuroninis tinklas; sutrumpinimas iš angl. *Artificial Neural Network*.

AUC – plotas po kreive; sutrumpinimas iš angl. *Area Under Curve*.

CSF – smegenų skystis; sutrumpinimas iš angl. *Cerebrospinal fluid*.

CBF – smegenų kraujotaka; sutrumpinimas iš angl. *Cerebral blood flow*.

GOS – Glasgow išeities skalės; sutrumpinimas iš angl. *Glasgow Outcome Scale*.

HTG – aukšto akispūdžio glaukoma; sutrumpinimas iš angl. *High Tension Glaucoma*.

IKS – intrakranijinis slėgis; sutrumpinimas iš angl. *ICP Intracranial pressure*;

LCAI – ilgiausio smegenų kraujotakos autoreguliacijos sutrikimo trukmė; sutrumpinimas iš angl. *Longest Cerebro Autoregulation Impairment*.

LLCA – apatinė smegenų kraujotakos autoreguliacijos veikimo riba; sutrumpinimas iš angl. *Lower Limit of Cerebro Autoregulation*.

MM – mašininis mokymas; sutrumpinimas iš angl. *ML – Mashine Learning*.

NTG – normalaus akispūdžio glaukoma; sutrumpinimas iš angl. *Normal Tension Glaucoma*.

ON – optinis nervas; sutrumpinimas iš angl. *Optic Nerve*.

ONDD – optinio nervo dangalo diametras; sutrumpinimas iš angl. *ONSD – Optic Nerve Sheath Diameter*.

ONSE – optinio nervo subarachnoidinė erdvė; sutrumpinimas iš angl. *ONSS – Optic Nerve Subarachnoid Space*.

PRx – pulsinis reaktyvumo indeksas.

R – koreliacijos koeficientas.

SKA – smegenų kraujotakos autoreguliacija.

SPS – smegenų perfuzijos slėgis; sutrumpinimas iš angl. *CPP – Cerebral Perfusion Pressure*.

SPSopt – optimalus smegenų perfuzijos slėgis; sutrumpinimas iš angl. *CPPopt – Optimal cerebral perfusion pressure*.

SVM – atraminių vektorių modelis; sutrumpinimas iš angl. *Support Vector Machine*.

SSW – subarachnoidinės erdvės plotis; sutrumpinimas iš angl. *Subarachnoid Space Width*.

SD – standartinis nuokrypis; sutrumpinimas iš angl. *Standard Deviation*.

TBI – galvos smegenų traumą; sutrumpinimas iš angl. *Traumatic Brain Injury*.

TCD – transkranijinis dopleris, ultragarsinis diagnostinis prietaisas, naudojamas medicinoje smegenų kraujotakos tyrimams; sutrumpinimas iš angl. *Transcranial Doppler*.

ULCA – viršutinė smegenų kraujotakos autoreguliacijos veikimo riba; sutrumpinimas iš angl. *Upper Limit of Cerebro Autoregulation*.

vAKS – vidutinis arterinis kraujospūdis.

Terminai

Akispūdis – slėgis akies stiklakūnio viduje.

Glaukoma – neurodegeneracinė akių liga, kuriai būdingas akispūdžio padidėjimas, akipločio siaurėjimas, regos nervo atrofija bei regėjimo silpnėjimas.

Jautrumas parodo diagnostinio testo sugebėjimą sergančius asmenis priskirti prie sergančių. Įvertinamas apskaičiuojant sergančių asmenų, kuriems buvo diagnozuota liga, ir visų iš tikrųjų sergančių asmenų santykį.

Preciziškumas parodo išmatuotų verčių sklaidą apie vidurkį (priežastis – atsitiktinės paklaidos). Įvertinamas apskaičiuojant išmatuotų verčių vidutinį kvadratinį nuokrypį.

Prospektyvinė studija – studija, kurios metu surenkami nauji, iš anksto nežinomų subjektų, duomenys ir tik po to tie duomenys analizuojami.

ROC kreivė – ryšį tarp klasifikatoriaus jautrumo ir specifiškumo atvaizduojanti kreivė esant skirtingiems klasifikavimo slenksčiams; sutrumpinimas iš angl. *Receiver Operating Characteristic*.

Retrospektyvinė studija – studija, kurios metu analizuojami jau anksčiau praityje surinkti, jau žinomų subjektų, duomenys.

Specifiškumas parodo diagnostinio testo sugebėjimą sveikus asmenis priskirti prie sveikų. Įvertinamas apskaičiuojant sveikų asmenų, kuriems nebuvo diagnozuota liga, ir visų iš tikrųjų sveikų asmenų santykį.

ĮVADAS

Problemų svarba

Intrakranijinis slėgis apibrėžiamas kaip smegenų skysčio slėgis kaukolės ir stuburo kanalo viduje. Žmogaus galvos smegenų neuronai yra greičiausiai mirštančios žmogaus organizmo ląstelės, jei nėra aprūpinamos deguonimi ir maisto medžiagomis prisotintu krauju. Intrakranijinis slėgis (IKS) tiesiogiai veikia smegenų perfuzijos slėgį (SPS), kurio sumažėjimas žemiau individui būdingos fiziologinės ribos stabdo smegenų ląstelių metabolizmą joms reikalingomis medžiagomis ir gali sukelti greitą jų žūtį. Taip pat reikėtų pabrėžti, kad vos kelias minutes trunkantis neuronų aprūpinimo sutrikdymas negrįžtamai pažeidžia smegenų audinius. Sveiko žmogaus, priklausomai nuo visos grupės faktorių (kūno padėtis, fizinis aktyvumas ir pan.), fiziologinės intrakranijinio slėgio ribos yra nuo 7 iki 15 mmHg. 22 mmHg krizinis intrakranijinio slėgio slenkstis yra ta riba, kurią viršijus būtina imtis klinikinėje praktikoje apibrėžtų gydymo scenarijų, o 40 mmHg ir didesnė IKS vertė yra traktuojama kaip kritinė ir sietina su maža išgyvenimo tikimybe ar mirtimi. Intrakranijinio spaudimo padidėjimas virš individualiam pacientui kritinės ribos yra vertinamas kaip antrinis smegenų pažeidimas.

Pasaulinėje klinikinėje praktikoje intrakranijinis slėgis matuojamas tik invaziniais metodais. Tai sudėtingos, reikalaujančios aukštos kvalifikacijos neurochirurgų arba neurologų, brangios bei rizikingos procedūros. Dėl šių priežasčių intrakranijinis slėgis dažniausiai matuojamas tik pacientams, patyrusiems sunkią galvos traumą. Vis dėlto intrakranijinio slėgio matavimas būtų naudingas ir kitų ligų atvejais. Hidrocefalija, meningitas ir kitos infekcijos, glaukoma, hemoraginiai insultai ir pan. sukelia IKS pokyčius, kuriuos būtina matuoti ir stebėti siekiant individualizuoti ir optimizuoti gydymo sprendimus. Tam reikalingos neinvazinės IKS matavimo ir stebėsenos technologijos.

Smegenų kraujotakos autoreguliacija yra žmogaus organizme vykstantis automatinis procesas – gebėjimas reguliuoti kraujotaką, kuri stabilizuojama siekiant užtikrinti optimalų smegenų ląstelių – neuronų – metabolizmą. Intrakranijinio slėgio padidėjimas virš kritinės ribos individualiam pacientui taip pat, kaip ir kraujospūdžio padidėjimas ar sumažėjimas individualiam pacientui gali būti smegenų kraujotakos autoreguliacijos sutrikdymo priežastis. Sutrikus smegenų kraujotakos autoreguliacijai neuronai yra pažeidžiami arba miršta.

Per pastaruosius 20 metų buvo sukurta ir naudojama įvairi smegenų kraujotakos autoreguliacijos (SKA) stebėsenos ir vertinimo metodika bei įranga, pvz.: transkranijinis dopleris (TCD), artimosios infraraudonųjų spindulių spektroskopija (NIRS), smegenų audinio prisotinimas deguonimi, parenchiminiai IKS monitoriai ir kt. Kartu su kiekvienu iš šių stebėjimo metodų buvo sukurti indeksai SKA vertinimui, tokie kaip vidutinis kraujo srauto indeksas (Mx), smegenų tūrinis reaktyvumo indeksas (VRx), deguonies reaktyvumo indeksas (ORx) ir intrakranijinio slėgio reaktyvumo indeksas (PRx). Šiandien klinikinėje praktikoje PRx plačiausiai naudojamas SKA būsenos vertinimui. Tačiau trūksta aukščiausio, trečio, lygmens

įrodymų, kad PRx taptų invaziniu autoreguliacijos būsenos vertinimo indeksu, pripažįstamu kaip klinikinis standartas.

Reikėtų pabrėžti, kad dažniausia smegenų kraujotakos autoreguliacijos sutrikimo ir padidėjusio intrakranijinio slėgio priežastis yra sunkios galvos smegenų traumos, kurios statistiškai pasaulyje yra dažnas įvykis. Vien 2010 metais Europos sąjungos šalyse buvo nustatyta beveik 3 mln. ir JAV beveik 2 mln. smegenų traumų atvejų, kurių gydymui buvo išleista daugiau nei 160 mlrd. JAV dolerių. CDC (*Centers for Disease Control*) duomenimis, galvos smegenų traumos yra pagrindinė žmonių iki 45 metų amžiaus mirties ir negalios priežastis.

Pasaulinėje klinikinėje praktikoje siekiama, kad IKS ir SKA matavimai būtų atliekami įvairesnėms pacientų grupėms bei būtų taikoma precizinės medicinos koncepcija, reikalaujanti individualaus paciento organizmo pažinimo (genetinė analizė ir modernios diagnostikos procedūros) siekiant priimti optimalius ir kaip įmanoma efektyvesnius individualaus paciento gydymo sprendimus.

Šio darbo tyrimo objektai yra profesoriaus A. Ragauskio idėjų pagrindu sukurtos neinvazinės IKS absoliutinės vertės ir SKA matavimo sistemos bei jų pritaikomumas precizinės medicinos koncepcijai įgyvendinti.

Mokslinė-technologinė problema ir darbinė hipotezė

Žmogaus galvos smegenų traumų atveju arba įvairiose chirurgijos srityse (kardiochirurgija, trasplantalogija, neurochirurgija ir kt.) svarbiausi fiziologiniai parametrai, kuriuos būtina diagnozuoti, stebėti ir valdyti siekiant geriausios gydymo išeities yra arterinis kraujospūdis (AKS), intrakranijinis slėgis (IKS) ir smegenų kraujotakos autoreguliacijos būklė.

Mokslinė technologinė problema: ar įmanoma sukurti IKS neinvazinio matavimo ir SKA stebėsenos technologijas, kurios tenkintų klinikinius jautrumo ir specifiškumo reikalavimus esant veikiančiai arba sutrikdytai smegenų kraujotakos autoreguliacijai?

Darbinė hipotezė: slėgių balanso principu veikianti technologija ir optinio nervo subarachnoidinio tarpo ploto matavimo technologija gali būti išvystytos iki klinikinei praktikai reikiamo tikslumo ir preciziškumo neinvazinio IKS vertės matuoklio, o neinvazinė TOF SKA stebėsenos technologija gali būti išvystyta iki klinikinei praktikai reikiamo jautrumo ir specifiškumo.

Darbo tikslas ir uždaviniai

Darbo tikslas – atlikti eksperimentinius neinvazinės intrakranijinio slėgio absoliutinės vertės matavimo ir smegenų kraujotakos autoreguliacijos stebėsenos sistemų tyrimus bei panaudojus gautus naujus mokslinių tyrimų duomenis nustatyti būdus ir priemones, leidžiančias įrodyti, kad naudojant šias sistemas įmanoma taikyti precizinės medicinos gydymo koncepciją.

Darbo tikslui pasiekti buvo suformuluoti tokie uždaviniai:

1. Atlikti intrakranijinio slėgio matavimo metodo analizę bei nustatyti šios sistemos tobulinimo galimybes. Tam tikslui sukurti ir išbandyti akies arterijos

imitatorių bei jį naudojant ištirti intrakranijinio slėgio matavimo slėgio balanso principu ir neinvaziniu būdu metodo paklaidas. Atlikus patentinę paiešką buvo nustatyta, kad natūrinis tokiam tikslui skirtas imitatorius neegzistuoja. Jis reikalingas tam, kad būtų galima idealiomis sąlygomis eksperimentiškai atlikti tai, kas nebuvo padaryta kuriant neinvazinio IKS matuoklio, veikiančio slėgių balanso principu, matematinius modelius (Džiugys Misiulis), kadangi matematiniai modeliai aprašo metodą kaip pulsuojančių akies arterijos segmentų sąveiką su pridėtais slėgiais, bet neaprašo ultragarsinių doplerinių šių segmentų kraujotakos parametrų matavimų paklaidų. Taip pat atlikti eksperimentinius bandomuosius optinio nervo dangalo diametro (ONDD) ir optinio nervo subarachnoidinio tarpo (ONSE) matavimų tyrimus naudojant aukšto dažnio ultragarsinį skenerį ir gautais duomenimis nustatyti optinio nervo dangalo diametro ir optinio nervo subarachnoidinės erdvės skirtumus tarp matavimų sveikam savanoriui gulint ir pavertus tiriamąjį žemyn galva, kai tikslingai keičiama IKS vertė ir smegenų slankumo vertė, siekiant įsitikinti, jog optinio nervo dangalas yra elastinė struktūra, nes literatūroje yra daug kontraversijos. Taip pat akies obuoliui ir aplinkiniams audiniams taikyti išorinį spaudimą (P_e), siekiant padidinti intraorbitinį slėgį ir suspausti optinio nervo dangalą absoliučios IKS vertės matavimo tikslais.

2. Sukurti programinę įrangą, skirtą palengvinti retrospektyvinę pacientų duomenų analizę bei atlikti jų anotaciją. Duomenys buvo surinkti iš sunkių galvos traumą patyrusių pacientų, gulinčių intensyviosios terapijos skyriuje. Atlikus duomenų analizę, pagal gautus rezultatus sukurti ir ištirti mašininio mokymo algoritmą, skirtą automatizuotam informatyvių ir neinformatyvių signalo epizodų klasifikavimui bei optimalios smegenų perfuzijos slėgio vertės radimui, panaudojant anotuotus duomenis antro duomenų analizės etapo metu.

3. Atlikti smegenų kraujotakos autoreguliacijos stebėsenos metodo analizę bei nustatyti šios sistemos tobulinimo galimybes. Pirmą kartą neinvazinėmis ultragarso technologijomis išanalizuoti smegenų kraujotakos autoreguliacijos dinamiką pacientams, sergantiems normalaus akispūdžio glaukoma (NTG) ir aukšto akispūdžio glaukoma (HTG), bei palyginti su sveikų asmenų kontroline grupe.

Mokslinis naujumas

Sukurtas unikalus, neturintis analogų, akies arterijos kraujotakos imitatorius.

Sukurta nauja programinė įrangą, leidžianti vizualiai lengviau analizuoti fiziologinius pacientų signalus, surinktus ICM+ įranga, bei nustatyti ryšius tarp fiziologinių parametrų.

Sukurtas mašininio mokymu pagrįstas algoritmas, leidžiantis klasifikuoti informatyvius / neinformatyvius pacientų fiziologinių signalų epizodus automatinio būdu.

Atlikus tyrimo uždaviniuose paminėtas studijas pirmą kartą buvo gauti nauji empiriniai duomenys, kurie leido nustatyti neinvazinių žmogaus smegenų kraujotakos stebėsenos metodų tobulinimo ir plėtojimo galimybes.

Tyrimo metodai ir priemonės

Atliekant sunkias galvos traumas patyrusių pacientų, glaukoma sergančių pacientų ir sveikų savanorių prospektyvines ir retrospektyvines studijas bei tiriant sukurtą akies arterijos imitatorių, buvo naudojamos neinvazinės intrakranijinio slėgio absoliutinės vertės matavimo ir smegenų kraujotakos autoreguliacijos stebėjimo sistemos, sukurtos Sveikatos telematikos mokslo institute (KTU).

Sveikų savanorių studija bei eksperimentai su akies arterijos imitatoriumi atlikti Kauno technologijos universitete, Sveikatos telematikos mokslo institute. Sunkias galvos traumas patyrusių pacientų studija atlikta Respublikinės Vilniaus universitetinės ligoninės intensyvios terapijos skyriuje bei Lietuvos sveikatos mokslų universiteto, Kauno klinikose. Glaukomos pacientų studija atlikta Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje, Akių ligų klinikoje.

Kuriant programinę įrangą, skirtą duomenų analizei bei jų anotavimui, buvo naudojamas „MatLab“ (versija R2020a) programinis paketas. Atliekant surinktų duomenų statistinę analizę buvo naudojama „MatLab“ (versija R2020a) ir „IBM SPSS Statistics“ programiniai paketai.

Praktinė darbo rezultatų reikšmė

Sukurtas ir eksperimentiškai ištirtas akies arterijos imitatorius, leidžiantis pademonstruoti intrakranijinio slėgio matavimo neinvaziniu būdu metodo veikimo principą, pagrįstą akies arterijos kraujotakos vidiniame ir išoriniame segmentuose parametrų matavimu ir slėgių balansu.

Sukurta programinė įranga, palengvinanti pacientų, patyrusių sunkią galvos traumą, duomenų analizę ir jų anotavimą, bei ją panaudojant, sukurtas ir išbandytas mašininio mokymo algoritmas nustatant optimalias smegenų perfuzijos slėgio vertes, individualias kiekvienam pacientui, siekiant patobulinti precizine medicina grindžiamus gydymo metodus.

Neinvazinėmis ultragarso technologijomis išanalizuota smegenų kraujotakos autoreguliacijos dinamika pacientams, sergantiems normalaus ir aukšto akispūdžio glaukoma, bei rezultatai palyginti su sveikų asmenų kontroline grupe.

Parodyta, kad optinio nervo subarahnoidinio tarpo ploto matavimo technologija gali būti išvystyta iki neinvazinio intrakranijinio slėgio vertės matavimo.

Gynimui teikiami teiginiai

1. Unikalus akies arterijos imitatorius buvo sukurtas sėkmingai ir jį pasitelkus buvo pademonstruotas intrakranijinio slėgio matavimo neinvaziniu būdu pasiekiamo slėgių balanso metodo veikimas, pagrįstas akies arterijos kraujotakos vidiniame ir išoriniame segmentuose parametrų matavimu. Pirmą kartą parodyta, kad šis metodas nereikalauja kalibravimo ir gali užtikrinti klinikinei praktikai reikiamą tiklumą ir preciziškumą.

2. Panaudojant mašininį mokymą galima patobulinti precizinės medicinos gydymo metodus, grindžiamus intrakranijinio slėgio matavimu ir smegenų kraujotakos autoreguliacijos stebėjimu neinvaziniu būdu.

3. Glaukoma sergančių pacientų perspektyvinio tyrimo rezultatai parodė, kad pacientams, sergantiems normalaus akispūdžio glaukoma, yra būdinga sutrikusi smegenų kraujotakos autoreguliacija.

4. Optinio nervo subarachnoidinio tarpo ploto matavimo technologija gali būti panaudota neinvazinio intrakranijinio slėgio matavimo metodui įgyvendinti, bet reikia išspręsti eksperimento metu iškilusias technines kliūtis ir pakartotinai atlikti tolesnius tyrimus.

Darbo rezultatų aprobavimas ir publikavimas

Darbo rezultatai disertacijos tema paskelbti 9 publikacijose mokslinės informacijos instituto (ISI) pagrindinio sąrašo leidiniuose. Darbo rezultatai taip pat buvo paskelbti tarptautinėse konferencijose „World Congress of Neurology“ Olandijoje, „European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics“ (ESNCH) Čekijoje, Vokietijoje, bei Vengrijoje, „BrainIT“ Belgijoje, „Bioelectrics“ Čekijoje.

Disertacijos struktūra

Disertaciją sudaro įvadas, septyni skyriai, naudotos literatūros sąrašas, autoriaus publikacijų sąrašas ir vienas priedas.

Pirmame skyriuje pateikiama literatūros apžvalga. Pristatomi dabartinėje klinikinėje praktikoje naudojami IKS ir SKA stebėsenos būdai. Taip pat apžvelgiami inovatyvūs naujausi šių parametrų stebėsenos metodai. Yra apžvelgiamos klinikinės situacijos, kuriose stebimi IKS ir SKA įverčiai.

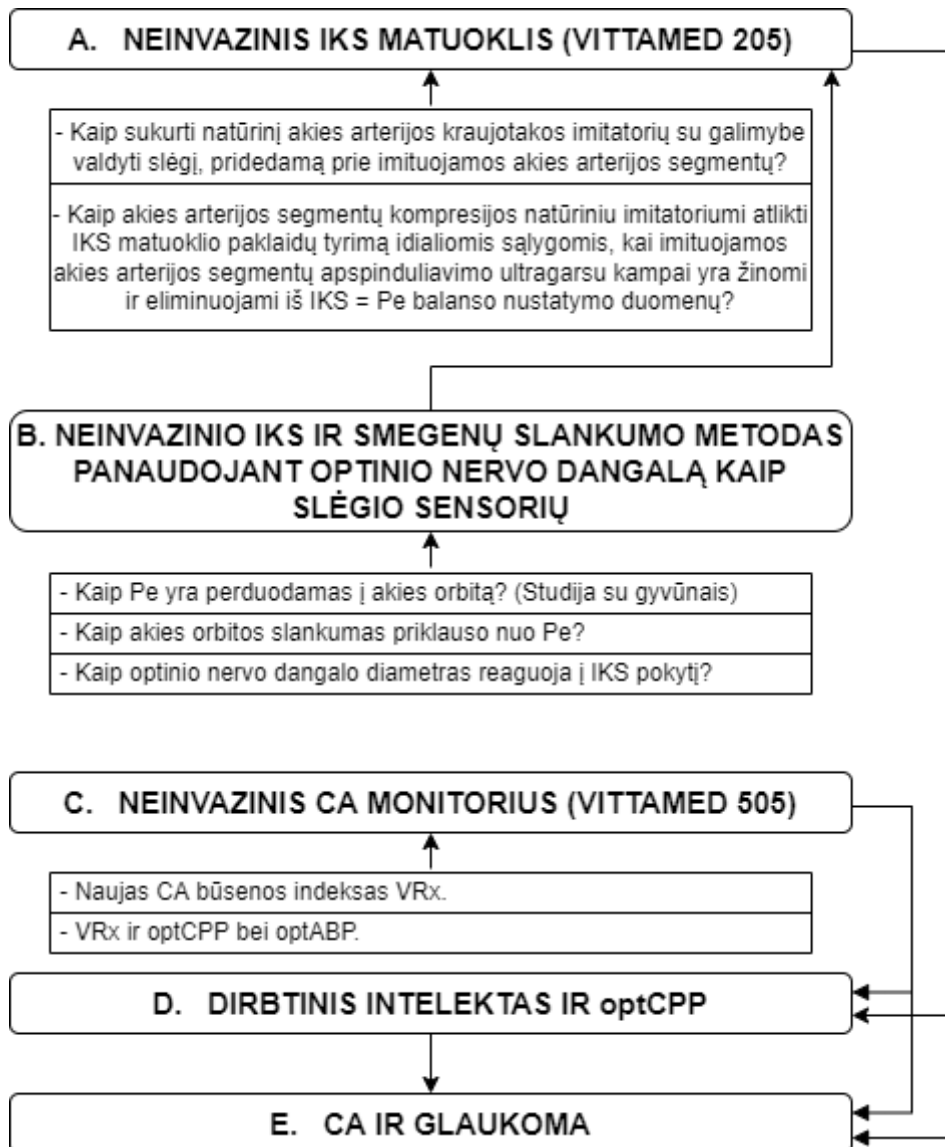
Nuo antro iki šešto skyriaus pateikti pagal iškeltus darbo tikslus ir uždavinius atliktų eksperimentų ir tyrimų metodų aprašymai bei jų metu gauti rezultatai.

Septintame skyriuje pateikiama gautų rezultatų apibendrinimas ir išvados.

Disertacijos apimtis – 104 puslapiai, tekste pateikti 47 paveikslai ir 9 lentelės, literatūros sąrašė nurodyta 60 šaltinių.

I. INTRAKRANIJINIO SLĖGIO IR SMEGENŲ KRAUJOTAKOS AUTOREGULIACIJOS STEBĖJIMO IŠŠŪKIŲ IR VYSTYMO GALIMYBIŲ ANALIZĖ

1 paveiksle pateikiama loginė disertacinio darbo schema.



1 pav. Loginė disertacinio darbo schema

Loginę struktūrą (1 pav.) diktuoja darbo problematikos hierarchija, pradedant nuo instrumentinių sprendimų (akies arterijos kraujotakos imitatoriaus sukūrimas ir eksperimentinis tyrimas) ir baigiant pacientų su sunkia galvos trauma gydymo taikiniu

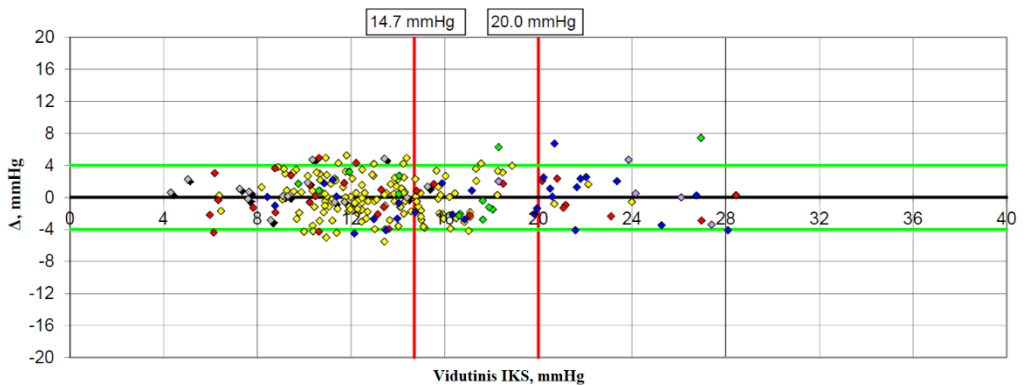
– optimalios smegenų perfuzijos slėgio vertės optSPS – identifikavimo technologijos vystymu. Pagal loginę struktūrą (1 pav.), optSPS identifikavimas integruoja ankstesnius loginės stukturės elementus.

1.1. Intrakranijinio slėgio neinvazinių matavimo metodų analizė

Intrakranijinę terpę sudaro maždaug 80 % smegenų audinio, 10 % kraujo ir 10 % smegenų skysčio. Šių trijų elementų tūris subalansuotas kaukolės viduje, kad būtų sukurta pulsuojanti kraujotaka arterijose ir kraujo nutekėjimas venose bei būtų vykdomas tinkamas smegenų audinio aprūpinimas gliukoze ir deguonimi [1, 2]. Taigi, išmatuojant intrakranijinį spaudimą, kuris sveiko žmogaus atveju, priklausomai nuo jo kūno padėties ir kelių kitų faktorių, svyruoja nuo 7 iki 15 mmHg, galima gauti aktualios informacijos apie funkcinę smegenų kraujagyslių sistemos būklę. Šiuo metu intrakranijinio slėgio stebėseną yra pakankamai tiksli, tačiau įprasti matavimo metodai klinikinėje praktikoje yra invaziniai, nes norint nustatyti smegenų spaudimą, reikia išgręžti skylę kaukolėje ir įvesti slėgio jutiklį. Ši procedūra yra labai pavojinga ir brangi, matavimui atlikti būtina sterili aplinka ir specialiai jai apmokyti neurochirurgai [1, 3, 4, 5, 6]. Dėl šių priežasčių intrakranijinio slėgio matavimo procedūra yra atliekama tik tada, kai to neišvengiamai reikia sunkios būklės, dažniausiai galvos smegenų traumas patyrusiems ligoniams, nors reikėtų pabrėžti, kad šį gyvybiškai svarbų fiziologinį parametą būtų verta nustatyti ir kitokio tipo ligomis, pavyzdžiui, glaukoma, sergantiems pacientams.

Intrakranijinio slėgio matavimo neinvaziniu būdu metodika buvo sukurta ir yra tobulinama Kauno technologijos universiteto Sveikatos telematikos mokslų institute, vadovaujамame profesoriaus Armino Ragausko. Išorinis papildomas slėgis yra pridodamas prie paciento užmerktos akies, tuo pačiu metu matuojant kraujotakos dinamikos parametrus dviejuose akies arterijos vidiniame ir išoriniame segmentuose, naudojant ultragarsinę doplerinę technologiją. Išorinis slėgis akies orbitoje palaiapsniui yra didinamas, o matuojami kraujotakos parametrai išoriniame ir vidiniame akies arterijos segmentuose kinta skirtingai, nes išorinį segmentą veikia papildomai pridodamas slėgis per akies obuolį, o vidinį segmentą veikia intrakranijinis slėgis. Galiausiai yra randama vienodų kraujotakos parametų pora, kurios metu išoriškai pridėtas slėgis yra lygus intrakranijiniam slėgiui. Ši matavimo procedūra yra visiškai saugi ir nereikalauja ypatingų sąlygų.

Neinvazinis IKS matuoklis yra apgintas 11 JAV patentų, prof. A. Ragausko su bendraautoriais. Šie patentai yra išplėsti į Europos ir nacionalinius patentus pasirinktose ES šalyse ir Japonijoje. IKS matuoklio aparatai („Vittamed 205“) yra pagaminti UAB VITAMED (Kaunas, Lietuva), jiems gauti ES CE ženklai ir jų kinikiniai tyrimai atlikti Lietuvoje (Kaunas ir Vilnius), Suomijoje, Šveicarijoje, JAV bei Didžiojoje Britanijoje (2 pav.).



2 pav. Absoliučių IKS verčių, išmatuotų neinvaziniu būdu ir invazinių IKS matavimų Bland Altmano diagrama

Čia Δ – skirtumas tarp absoliučių IKS verčių, išmatuotų neinvaziniu būdu, ir visutinių IKS verčių, išmatuotų invaziniu būdu (absoliutinė paklaida). Geltoni taškai – Kaune (Lietuva) atlikta klinikinė studija, kurioje buvo įtraukti 127 neurologiniai pacientai, 139 nepriklausomų matavimų (matuojamas „auksinio standarto“ invazinis IKS per juosmeninę punkciją); raudoni taškai – Vilniuje (Lietuva) atlikta klinikinė studija, kurioje buvo įtraukti 8 TBI pacientai, 30 nepriklausomų matavimų (invazinis IKS buvo matuojamas naudojant „Codman“ parenchiminio kateterio komplektą su IKS jutikliu REF 82-6631); žalieji taškai – Turku (Suomija) atlikta klinikinė studija, 5 TBI pacientai, 13 nepriklausomų matavimų (invazinis ICP matuojamas naudojant „Codman“ skilvelio kateterio rinkinį su ICP jutikliu REF 82-6653); mėlynieji taškai – Umea (Švedija) atlikta klinikinė studija, 11 pacientų, 29 nepriklausomi matavimai (taikytas „Liquor Celda“ etaloninis ICP prietaisas ir dinaminė infuzija per juosmeninę punkciją); violetiniai taškai – Baylor CM (Hjustonas, JAV) atlikta klinikinė studija, 6 pacientai, 6 nepriklausomi matavimai („auksinio standarto“ invazinis IKS matuojamas juosmens punkcija), pilki taškai – Aarau (Šveicarija) atlikta klinikinė studija, dalyvavo 5 TBI pacientai, 15 nepriklausomų matavimų (invazinis IKS matuojamas naudojant „Codman“ parenchiminio kateterio rinkinį su IKS jutikliu). vidutinis IKS yra invaziniu ir neinvaziniu būdu išmatuotų absoliučių IKS verčių vidurkis; žalios linijos – absoliutinės paklaidos Δ koridorius ($\pm 4,0$ mmHg), atsiradęs dėl išorinio slėgio P_e kėlimo žingsnio, kuris lygus 4,0 mmHg; vertikalios raudonos linijos rodo du kliniškai svarbius IKS slenksčius: neurologinių pacientų bendrasis kritinis IKS slenkstis yra 14,7 mmHg, o sunkių TBI pacientų kritinis IKS slenkstis yra 20,0 mmHg.

162 pacientų su sunkia galvos trauma klinikiniai tyrimai parodė (2 pav.), jog aparatas „Vittamed 205“ matuoja neinvazyviai su nereikšminga sistemine paklaida (0,12 mmHg) ir jis nereikalauja kalibravimo. Jo atsitiktinių paklaidų $SD = 2,52$ mmHg.

Atlikus 2946 esamų patentų analizę pagal reikšminius žodžius „intracranial pressure“, „noninvasive intracranial pressure“ bei „non-invasive intracranial pressure“ nustatyta, kad prof. A. Ragauskio pasiūlytas dviejų slėgių – IKS ir prie užmerktos akies voko pridėto slėgio P_e – balanso metodas, kai akies arterijos, intrakranijinis (vidinis) segmentas ir intraorbitalinis (išorinis) segmentas naudojami

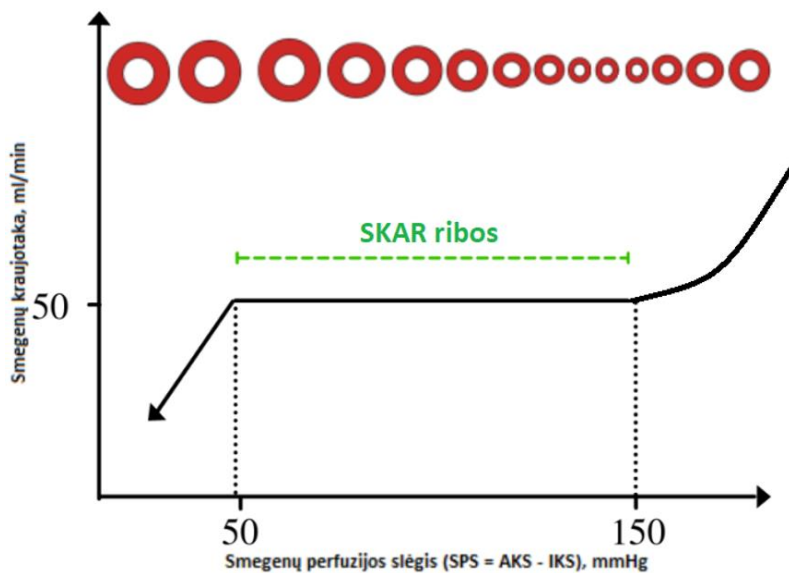
kaip natūralus slėgio sensorius, iki šiol neturi analogų. Visi kiti pasiūlyti ir patentuoti neinvazinio IKS matavimo metodai remiasi koreliacija tarp kokio nors intrakranijinio biologinio objekto parametrų ir AKS arba remiasi matematiniais modeliais, susiejančiais IKS su arteriniu kraujospūdžiu bei smegenų kraujotaka vidinėje cerebralinėje arterijoje (angl. *Middle cerebral artery*). Visi šie metodai, deja, reikalauja sistemos „pacientas – neinvazinis IKS matuoklis“ kalibravimo, kas yra neįmanoma, nes etaloninis neinvazinis IKS matuoklis neegzistuoja.

1.2. Smegenų kraujotakos autoreguliacijos analizė

Smegenų kraujotakos autoreguliacija (SKA) yra smegenų kraujagyslių gebėjimas reguliuoti ir palaikyti smegenų kraujotaką (CBF), nepaisant smegenų perfuzijos slėgio (SPS) pokyčių [4, 7], kuris matematiškai aprašomas lygtimi:

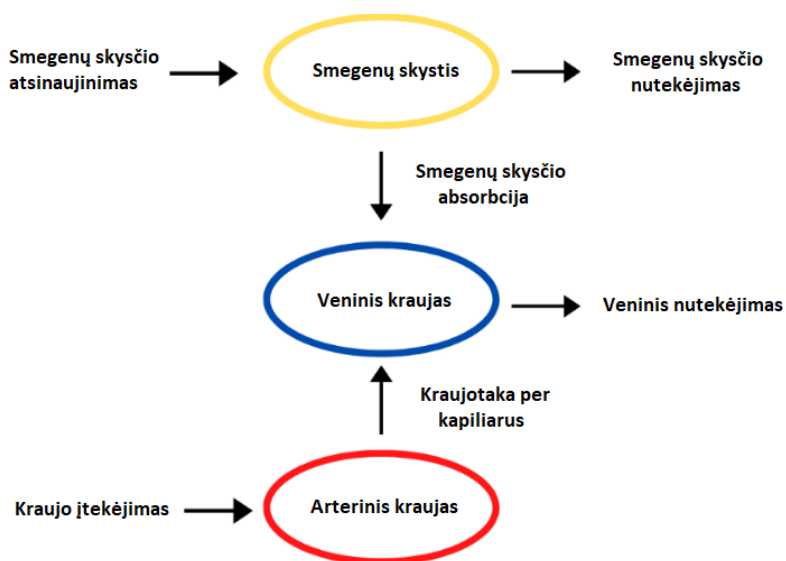
$$SPS = vAKS - IKS \quad (1).$$

Smegenų kraujotakos autoreguliacija gali būti apibūdinama kaip statinė arba dinaminė autoreguliacija [7, 8]. Statinė smegenų kraujotakos autoreguliacija kiekybiškai įvertinama tik kaip pastovios būsenos ryšys tarp galvos smegenų kraujotakos (CBF) ir vidutinio arterinio kraujospūdžio (vAKS), neatsižvelgiant į tai, kiek laiko reikia šių parametrų pokyčiams įvykti [8, 9]. Dinaminė smegenų kraujotakos autoreguliacija išreiškiama kaip laiko intervalas, per kurį dinaminiai pokyčiai tarp CBF ir vAKS įvyksta [4, 7, 8]. Dinaminės smegenų kraujotakos autoreguliacijos vertinimas grindžiamas prielaida, kad pakeitus vAKS, CBF reaguos į pokyčius ir tada grįš į pradinę vertę [8, 9]. Greitesnis galvos smegenų kraujotakos atsistatymas reiškia geriau veikiančią galvos smegenų kraujotakos autoreguliaciją. Galvos smegenų kraujotakos autoreguliacijos koncepciją pirmą kartą pasiūlė Lassenas [10] kaip trijų skirtingų fazių kreivę, pavaizduotą 3 paveiksle. Kreivę sudaro galvos smegenų kraujotakos autoreguliacijos apatinė riba, funkcionuojanti sritis ir viršutinė riba [4, 7]. Nuo to laiko ši trijų fazių kreivė yra taikoma šiuolaikiniam galvos smegenų kraujotakos autoreguliacijos modeliavimui. Sveiko suaugusio žmogaus funkcionuojančios smegenų kraujotakos autoreguliacijos ribos yra, kai smegenų perfuzinis slėgis varijuoja nuo 50 iki 150 mmHg, o vidutinis arterinis kraujospūdis varijuoja nuo 60 iki 160 mmHg (vAKS) [3].



3 pav. Lasseno kreivė

Intrakranijinis slėgis priklauso nuo skysčių, tokių kaip kraujas ir smegenų stuburo skystis (CSF), tūrio ir pusiasvyros intrakranijinėje ertmėje [11]. Pastovaus galvospūdžio palaikymas reikalauja koordinuoto arterinio kraujo įtekėjimo ir veninio kraujo nutekėjimo, subalansuoto su CSF susidarymo ir nutekėjimo greičiu. Kraujo ir smegenų skysčio apytaka intrakranijinėje ertmėje pavaizduota schemeje 4 paveiksle. Smegenų kraujotakos autoreguliacija užtikrina, kad didėjant vAKS arba SPS, smegenų arteriolių susiaurėjimas sumažintų smegenų kraujotaką, kad būtų išvengta smegenų edemos ir hipofuzijos [4, 7, 12]. Taip pat ir atvirkščiai, šis procesas palaiko pastovų IKS per smegenų arterijų vazodilataciją, kai sumažėja vAKS arba SPS, kad padidėtų kraujotaka ir būtų išvengta išemijos [12].



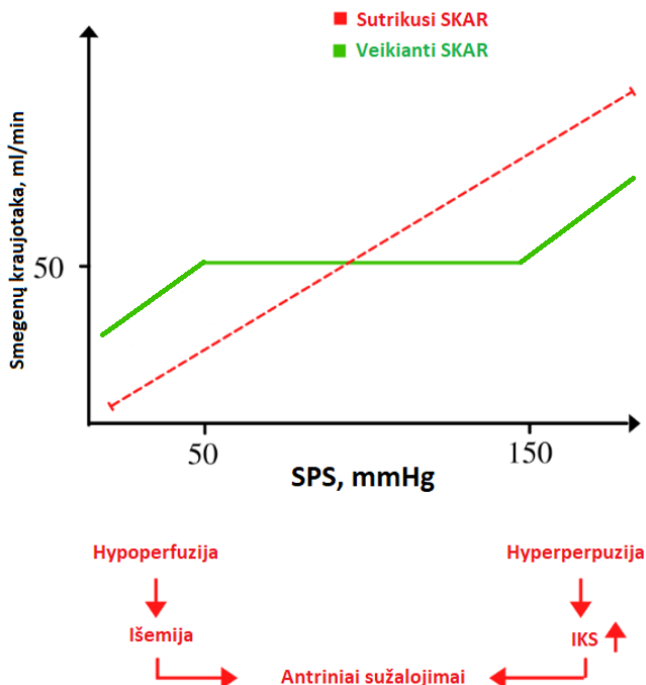
4 pav. Skysčių pusiausvyros įtaka intrakranijiniam slėgiui intrakranijinėje srityje

1.3. Galvos smegenų traumų ir smegenų kraujotakos autoreguliacijos sutrikimų analizė

„Brain Trauma Foundation“ organizacija trauminį smegenų sužalojimą (TBI) apibrėžia kaip „staigi trauma, sukelta smūgio į galvą, kuri pažeidžia smegenis“ [13]. Galvos smegenų traumas dažnai gali sutrikdyti SKA funkciją, o tai reiškia, kad smegenys negali išlaikyti tinkamų skysčių slėgių viršutinėje ir apatinėje autoreguliacijos ribose pagal Lasseno kreivę. Kadangi nėra veikiančių mechanizmų, kurie užkirstų kelią tam, SPS gali lengvai sumažėti žemiau apatinės smegenų hipofuzijos ribos, o tai gana greitai sukelia smegenų išemiją [7, 12]. Esant išemijos būsenai, smegenyse trūksta deguonies ir maistinių medžiagų, todėl smarkiai padidėja smegenų audinio antrinių sužalojimų ir sumažėja funkcinio atsigavimo tikimybė [4, 7].

Egzistuoja ir atvirkštinis scenarijus, kai SKA yra sutrikusi, SPS gali greitai peržengti smegenų hiperfuzijos ribas. Tai gali greitai sukelti smegenų hiperfuziją ar smegenų edemą [7, 12]. CSF ir kraujo derinys pradeda kauptis kaukolės ertmėje, o kadangi smegenys yra apribotos kietu kauliniu audiniu, jos neturi kur išsiplėsti. Kadangi skysčiai nuolat kaupiasi, IKS padidėja iki pavojingai aukšto slėgio. Negydoma smegenų edema gali sukelti kraujo ir smegenų barjero sutrikimą, neurologines komplikacijas ir galiausiai mirtį [4, 7, 14].

Galimos SKA sutrikimo pasekmės po smegenų sužalojimo pavaizduotos 5 paveiksle. Žalia kreivė žymi funkcionuojančią smegenų kraujotakos autoreguliaciją, kuri išlaiko šią būseną apatinėje ir viršutinėje SKA ribose, nes SPS ir arterinis kraujospūdis kinta [14]. Raudona punktyrinė linija žymi sutrikusios SKA dinamiką. Esant sutrikusiai smegenų kraujotakos autoreguliacijai gali kilti antriniai smegenų sužalojimai, tokie kaip edema, išemija ir kt. [14].



5 pav. Lasseno kreivė esant veikiančiai ir sutrikusiai smegenų kraujotakos autoreguliacijai

1.4. Galvos smegenų kraujotakos autoreguliacijos stebėjimo metodų analizė

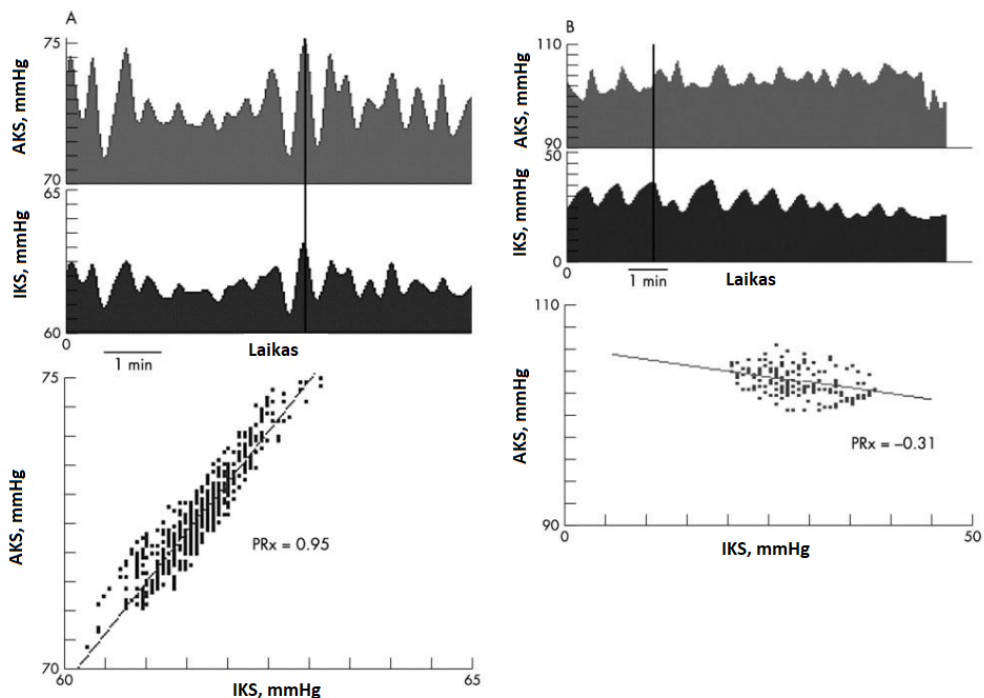
Per pastaruosius 20 metų buvo sukurta ir naudojama įvairi SKA stebėsenos ir vertinimo metodika bei įranga [15], tokia kaip transkranijinis dopleris (TCD), funkcinė artimosios infraraudonųjų spindulių spektroskopija (fNIRS), smegenų audinio prisotinimas deguonimi, parenchiminiai IKS monitoriai ir pan. [15]. Kartu su kiekvienu iš šių stebėjimo metodų buvo sukurti indeksai SKA vertinimui, tokie kaip vidutinis srauto indeksas (Mx), tūrinis reaktyvumo indeksas (VRx) [16], deguonies reaktyvumo indeksas (ORx) ir slėgio reaktyvumo indeksas (PRx) [15, 17]. Šiandien klinikinėje praktikoje PRx naudojimas SKA vertinimui yra klinikinis standartas [3, 15, 18].

Slėgio reaktyvumo indeksas apibūdina smegenų kraujotakos autoreguliacijos būseną, reaguojant į AKS pokyčius, kurių metu yra išlaikoma pastovi smegenų kraujotaka [19]. PRx yra apskaičiuojamas kaip Pearsono koreliacijos koeficientas slenkančiame fiksuoto ilgio lange tarp intrakranijinio slėgio ir arterinio kraujospūdžio lėtųjų bangų [17]. Lėtosios bangos yra svyravimai, kuriuos galima rasti IKS ir AKS signaluose ir kurie yra ilgesni nei tie, kuriuos skatina fiziologinės kvėpavimo ar širdies darbo reakcijos [20]. Bangos gali būti vertinamos kaip lėtosios bangos, kai signalo dedamosios varijuoja 0,05–0,0055 Hz dažnių ribose [20, 21]. Ritmiški CBF pokyčiai tiesiogiai įtakoja IKS lėtos bangos formą, kur padidėjusi lėtos bangos amplitudė rodo SKA atsaką [21].

IKS klinikinėje praktikoje nuolat matuojamas invaziniu chirurginiu būdu implantuojant slėgio mikrojutiklį į intraparenchiminį smegenų audinį arba kateterį į

vieną iš smegenų skilvelių [15]. Arterinis kraujo spaudimas yra matuojamas invaziniu būdu, panaudojant slėgio daviklį, kuris yra implantuotas į radialinę arteriją. AKS taip pat gali būti matuojamas neinvaziniu būdu panaudojant fotopletizmografijos technologiją [4, 15]. Norint gauti PRx įverčius, vidutinės IKS ir AKS reikšmės apskaičiuojamos kas 10 sekundžių [22], iš kurių yra skaičiuojama koreliacija tarp IKS ir AKS [4]. PRx reikšmės gali būti intervale nuo -1 iki 1. Neigiama PRx vertė atspindi veikiančią smegenų kraujotakos autoreguliacijos veiklą, o teigiama reikšmė rodo SKA sutrikimą [2, 4, 22]. 6 paveiksle pavaizduotas ryšys tarp AKS ir IKS lėtųjų bangų formų ir iš jų išskaičiuotos PRx vertės. A dalyje matome teigiamą koreliaciją tarp lėtųjų IKS ir AKS bangų, todėl gaunama teigiama PRx reikšmė. Tai reiškia smegenų kraujotakos autoreguliacijos sutrikimą [22]. 6 paveikslo B dalyje matome neigiamą koreliaciją tarp IKS ir AKS lėtųjų bangų, todėl gaunama neigiama PRx reikšmė. Tai reiškia veikiančią SKA.

Reiktų pabrėžti, kad norint patikimai įvertinti PRx reikšmes, būtina, kad AKS kistų laike dinamiškai [23]. Nors tokie AKS(t) svyravimai būdingi daugumai pacientų, patyrusių sunkią galvos traumą, kartais šių svyravimų amplitudė gali būti nepakankama reikšmingiems IKS pokyčiams identifikuoti ir tokiu atveju apskaičiuoto pulsinio reaktyvumo indekso reikšmė bus nepatikima.

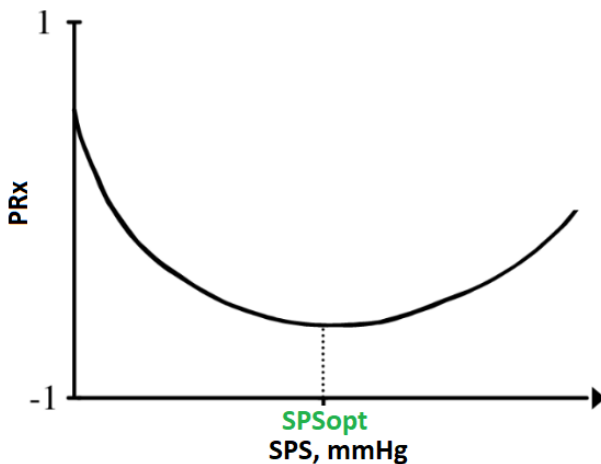


6 pav. Ryšys tarp AKS ir IKS lėtųjų bangų ir PRx vertės [22]

1.5. Optimalaus smegenų perfuzijos slėgio analizė

Galvos smegenų kraujotakos autoreguliacijos stebėjimo ir vertinimo metodų gausa gali padidinti klinikinių sprendimų priėmimo kompleksiskumą, pritaikytą individualiam pacientui, kurių tyrimo metodika labai skiriasi [15, 17]. Buvo pastebėta, kad palaikant smegenų perfuzijos slėgio ribas nuo 60 iki 70 mmHg pacientui, patyrusiam sunkią galvos smegenų traumą, pagerėja sergančiojo pasveikimo tikimybė [3, 24, 25, 26]. Tačiau žinoti, kokia konkreti SPS vertė yra tinkamiausia individualiam pacientui, gali būti sunku – yra didelė rizika nepatekti į individualias paciento apatines ir viršutines SKA Lasseno kreivės ribas [27].

Vienas iš siūlomų metodų yra surasti individualų „optimalų“ SPS konkrečiam pacientui, žinomą kaip „SPSopt“, kuris apjungia nuolatinį SPS ir PRx verčių stebėjimą [4, 24]. Ši vertė yra nustatoma kaip U formos kreivės minimumas, kuri gaunama aproksimuojant vertes, nusakančias PRx priklausomybę nuo SPS, pavaizduotas 7 paveiksle. Į SPSopt orientuotas gydymas grindžiamas prielaida, kad SKA veikimas gali būti išsaugotas, jei SPS vertė bus laikoma atokiau nuo dinaminės apatinės ir viršutinės SKA ribos [3, 4] ir ši vertė yra individualus taikiny, kurį gydytojai gali naudoti ten, kur SKA optimaliai veikia [4]. SPSopt yra dinamiškas, skiriasi tarp pacientų ir laikui bėgant net svyruoja individualaus paciento SKA kreivėje [2, 24]. Daugėja retrospektyvių tyrimų rezultatų, įrodančių SPSopt gydymo metodų veiksmingumą, siejant juos su prastais gydymo rezultatais ir nukrypimu nuo apskaičiuoto SPSopt [4, 24, 28, 29], tačiau trūksta prospektyvių klinikinių įrodymų [3, 15].



7 pav. U formos kreivė ir SPSopt radimas

Literatūros analizės metu nustatyta, kad iki šiol buvo atlikti du prospektyvūs bandomieji tyrimai, kurių metu gauti rezultatai patvirtina SPSopt tikslinio gydymo veiksmingumą. Pirmojo tyrimo, kurį 2010 m. užbaigė Jaeger ir kt. [19], metu buvo bandyta įvertinti PRx indeksą ir optimalias smegenų perfuzijos slėgio vertes pacientams, patyrusiems galvos smegenų traumą, analizuojant ryšį tarp optimalaus smegenų perfuzijos slėgio ir deguonies įsisotinimo smegenų audiniuose. Tyrimo imtis

buvo 38 pacientai, patyrę smegenų traumą. Tyrimo rezultatai parodė reikšmingą koreliaciją tarp SPSopt ir SPS verčių, kai deguonies lygis smegenų audiniuose pasiekia normalias ribas ($r = 0,79$, $p < 0,01$). Atitinkamai tyrimas patvirtino PRx indekso naudojimo koncepciją SPSopt tiksliniame pacientų, patyrusių smegenų traumas, gydyme, nuspėjant apie antrinių sužalojimų riziką. Antrasis tyrimas buvo atliktas 2015 m. mokslininko Dias [26]. Tyrimo metu buvo atliekamas nepertraukiamas, kompleksinis 18-kos suaugusiųjų, patyrusių sunkią smegenų traumą, stebėjimas, norint įvertinti SPSopt verte pagrįstą gydymą, naudojant PRx indeksą. Per 4 valandų laikotarpį SPSopt vertė buvo automatiškai apskaičiuojama pagal jų sukurtą algoritmą. Tyrimas parodė, kad pacienai, kurių tikrosios SPS ir SPSopt verčių skirtumas buvo didesnis nei 10 mmHg, buvo siejami su neigiamos išeities tikimybe ($p = 0,04$). Taigi tyrime padaryta išvada, kad SPSopt verte pagrįstas gydymas pacientams, patyrusiems sunkias galvos smegenų traumas, yra įmanomas.

SPSopt verte pagrįsto tikslinio gydymo pagrįstumas ir saugumas šiuo metu vertinamas pirmame prospektyviniame, multicentriniame, kontroliuojamame tyrime, kurį atlieka Beqiri ir kt. [30]. Klinikinės studijos imtis buvo 60 ūmių pacientų, suskirstytų į dvi grupes po lygiai. Kontrolinės A grupės SPS vertės atitinka dabartinės „Brain Trauma Foundation“ organizacijos rekomendacijas, 60–70 mmHg [3], o B grupės SPS vertės yra individualiai apskaičiuojamos kiekvienam pacientui pagal SPSopt vertės metodiką. Studijos tyrėjai kas 4 valandas peržiūri individualiai apskaičiuotas SPSopt vertes, naudodami pagal užsakymą pagamintą automatinę programinę įrangą, bei lygina su dabartinėmis smegenų traumų fondo rekomenduojamomis SPS vertėmis [3].

Yra daug iššūkių, susijusių su dabartiniais SPSopt verte pagrįsto gydymo taikymo metodais, dėl kurių naudingų ir informatyvių duomenų sumažėja 40–50 % [4, 24]. Tai nulemia veiksniai, dėl kurių stebėjimo langai gali tapti neinformatyvūs, atsiranda daugybė artefaktų, kurie gali pabloginti surinktų duomenų signalo ir triukšmo santykį. Artefaktai gali atsirasti dėl daugybės priežasčių, įskaitant bendrųjų anestetikų įtaką [31, 32, 33], paciento būklės dinamiką [32], stebėjimo įrangos pokyčius [4], taip pat šių technologijų gedimus [4]. Netgi įprastinės paciento priežiūros procedūros, kurias atlieka slaugytojai [4], bei įprasti paciento judesiai, tokie kaip kosulys, čiaudėjimas, gali sumažinti surinktų duomenų signalų tinkamumą patikimos informacijos gavimui [2]. Be to, esant prastam signalo ir triukšmo santykiui ir paskendus IKS ir AKS lėtosioms bangoms triukšme arba esant per mažai lėtųjų IKS ir AKS bangų amplitudei [16] neįmanoma apskaičiuoti PRx indekso ar SPS verčių. Kai kuriuos iš šių iššūkių galima sumažinti laikinai sustabdant PRx indekso skaičiavimą atliekant privalomą paciento priežiūrą ar įrangos keitimo metu, tačiau nėra būdo užkirsti kelią visiems artefaktams. Stebėjimo langas turi būti 4 valandų trukmės ar ilgesnis, kad būtų galima taikyti SPSopt metodiką, kuriai reikalingas atitinkamas informatyvių duomenų kiekis, o duomenys dažniausiai būna užteršti įvairaus tipo artefaktais. Šiuo atžvilgiu buvo atlikta keletas tyrimų, siekiant įvertinti sutrumpinto laiko lango naudojimą atliekant šiuos skaičiavimus [34].

1.6. Mašininio mokymo algoritmų ir dirbtinio intelekto metodų analizė

Mašininis mokymas su mokytoju (angl. *Supervised Machine Learning*) yra dirbtinio intelekto taikymas, kai mašina arba kompiuteris mokosi iš jau turimų duomenų įskaitant ir rezultatus (įvesties duomenys), kad galėtų numatyti ateities prognozes (išvesties duomenys) pagal pateiktus jau naujus duomenis dirbtinio intelekto algoritmui. Kad atliktų užduotį, sistema mokosi iš pateikto duomenų rinkinio, vadinamo mokymo duomenimis. Šiame skyriuje aprašomas mašininio mokymosi algoritmų su mokytoju naudojimas atliekant pacientų su sunkiomis galvos smegenų traumomis duomenų apdorojimą, analizę ir nustatant optimalias cerebroperfucinio slėgio reikšmes.

Pacientų su sunkiomis galvos smegenų traumomis tyrimuose jau diegiami mašininio mokymo metodai, tokie kaip atraminių vektorių modeliai (angl. *support vector machine*), sprendimų medžiai (angl. *decision tree*) ir dirbtiniai neuroniniai tinklai (angl. *artificial neural network*). Šie tyrimai visų pirma buvo pagrįsti pacientų su sunkiomis galvos smegenų traumomis požymių nustatymu iš radiologinių vaizdų ir ilgalaikių pacientų baigčių prognozavimu po išrašymo iš gydymo įstaigos [35, 36, 37]. Daugelis tyrimų, analizuojančių mašininio mokymo modelių naudojimą sunkių galvos smegenų traumų atvejais, padarė išvadą, kad atstojamųjų vektorių mašinos modelis yra patikimiausias klasifikatorius ir užtikrina didesnę prognozavimo tikslumą nei kiti modeliai [39]. Kiti tyrimai parodė, kad dirbtinių neuroninių tinklų modeliai yra patikimiausias pacientų klasifikatorius, vidutinio sunkumo ir sunkių galvos smegenų traumų atveju bei analizuojant mirtingumo prognozę [36].

2019 metais mokslininkas Raj ir kt. [36] sukūrė du mašininio mokymusi pagrįstus logistinės regresijos algoritmus, kad realiuoju laiku prognozuotų pacientų, patyrusių galvos smegenų traumas, mirtingumą per 30 dienų. Šio tyrimo imtis buvo 472 pacientai, kurie buvo stebimi ne mažiau nei 24 valandas be pertraukos. Pagrindiniai stebėjimo duomenys buvo intrakranijinis galvospūdis, vidutinis arterinis kraujo spaudimas, smegenų perfuzijos slėgis kartu su Glasgow išėjties skalės įverčių (angl. *Glasgow Outcome Scale*) reikšmėmis. Algoritmai sugebėjo atskirti išgyvenusius ir neišgyvenusius atitinkamai 81 % ir 84 % tikslumu. Tyrimo metu padaryta išvada, kad jie sukūrė revoliucinę naują koncepciją, skirtą dinaminei prognozei galvos smegenų traumą patyrusiems pacientams, gydomiems intensyvios terapijos skyriuose. Modeliai buvo įvertinti atliekant retrospektyvinę analizę ir dar turi būti patvirtinti klinikiniais prospektyviniais tyrimais.

2019 m. atliktu tyrimu [39] buvo palyginti 22 mašininio mokymo ir logistinės regresijos algoritmai, atliekant galvos smegenų ligų prognozavimą. Tyrime dalyvavo 117 pacientų nuo 18 iki 86 metų amžiaus, kurie buvo patyrę galvos traumą arba jiems buvo atlikta kraniotomija. Visas duomenų rinkinys buvo padalintas į penkis lygius atsitiktinius duomenų rinkinius. Keturi rinkiniai buvo naudojami kaip duomenys algoritmo apmokymui, o likęs vienas rinkinys buvo naudojamas algoritmo testavimui. Atlikus rezultatų analizę buvo nustatyta, kad plotas po ROC kreive svyravo nuo 86,4 % iki 94,1 % visiems išbandytiems mašininio mokymo algoritmams. Tyrimo metu nustatytas didžiausias atstojamųjų vektorių modelių tikslumas pagal plotą po ROC kreive (AUC) ir F balą (AUC = 0,94 ± 0,01 %, ACC = 92,49 % ± 0,97 % F balas = 0,97), kai (p < 0,05). Remiantis šiais rezultatais, tyrime padaryta išvada, kad

atstojamųjų vektorių algoritmai buvo geriausias pasirinkimas prognozuojant galvos smegenų traumų pacientų išėities rezultatus [39].

Mokslininkas Rau ir kt. [36] naudojo pacientų demografinius duomenis, sužalojimo charakteristikas ir fiziologinius signalus, kad sukurtų dirbtinio intelekto modelius pacientų, turinčių galvos smegenų traumų, mirtingumo nuspėjimui. Mokymo rinkinį sudarė 1734 pacientai, o testavimo rinkinį – 325 pacientai. Visi pacientai buvo vyresni nei 20 metų ir buvo paguldyti į ligoninę vidutinio sunkumo ir sunkios galvos smegenų traumas gydymui. Mokslininkai palygino kelių mašininio mokymo metodų, įskaitant atstojamųjų vektorių ir dirbtinių neuroninių tinklų modelius, našumą, taip pat tiesinę regresiją, naudodami tikslumo, jautrumo, specifiškumo ir ploto po ROC kreive rodiklius su ($p < 0,05$). Dirbtinių neuroninių tinklų modelis pralenkė 21 kitą modelį, kurio plotas po kreive buvo 0,968, tikslumas 92 %, jautrumas 84,4 % ir specifiškumas 92,8 %. Tyrime padaryta išvada, kad dirbtinių neuroninių tinklų modelis patikimiausiai prognozavo pacientų, patyrusių vidutinio sunkumo ir sunkią galvos smegenų traumą, mirtingumą.

Nors šiuose naujausiuose tyrimuose buvo taikomi skirtingi mašininio mokymo modeliai, visuose tyrimuose buvo naudojamas mažiausiai 4 valandų laiko langas ir nė viename iš šių tyrimų mašininis mokymas nebuvo naudojamas atskiroms smegenų perfuzijos slėgio vertėms nustatyti. Klinikinių tyrimų, kurių tikslas buvo nustatyti universalias smegenų perfuzijos slėgio vertes, nesėkmė pabrėžė tikslesnių ir individualesnių pacientų, patyrusių galvos smegenų traumą, gydymo metodų poreikį. Nors rezultatai, gauti su skirtingais mašininio mokymo modeliais, neprieštarauja vienas kitam ir yra panašūs dėl svarbiausių pacientų baigties prognozių, daugelis buvo sukurti naudojant mažus imties dydžius atskiruose centruose, todėl jiems trūksta apibendrinimo. Peršasi pastebėjimas, kad labai reikia globalinių duomenų saugyklų su pacientų, patyrusių galvos smegenų traumas, duomenimis, kuriose būtų nuolat atnaujinami pacientų fiziologiniai signalai [36, 38, 40].

1.7. Akies arterijos kraujotakos imitatoriaus analizė

Medicinoje simulatoriai ir fiziologiniai imitatoriai yra naudojami jau labai ilgai. Kai medžiagų mokslas ir kompiuterinės sistemos pakankamai patobulėjo, buvo pradėti naudoti realistiški manekenai ir virtualios sistemos (VS). Nuo tada medicininiai imitatoriai buvo naudojami įvairiems medicinos veiksams tobulinti ir tirti, tokiems kaip injekcijos, traumų gydymas, širdies gyvybės palaikymas, anestezija, intubacija ir chirurginės operacijos [41]. Šiems veiksams reikalingi psichomotoriniai įgūdžiai, fiziniai judesiai yra siejami su pažinimo procesais [42]. Tarp šių psichomotorinių įgūdžių yra veiksmų, kuriems reikalinga (rankos-akies) koordinacija, manipuliavimas, vikrumas, grakštumas, jėga ir greitis. Tyrimai rodo, kad medicininį veiksmų atlikimo įgūdžių lavinimas, reikalaujantis fizinių veiksmų, gali būti optimaliai įgyvendintas praktiškai atliekant šiuos veiksmus, pvz., valdant instrumentus. Tai paaiškinama tuo, kad mokantis psichomotorinių įgūdžių, smegenys ir kūnas kartu prisitaiko tobulinant rankinį (instrumentų) valdymą. Taip mokinys sužino, kurie veiksmai yra teisingi, o kurie ne. Yra keturios pagrindinės priežastys, kodėl verta naudoti imitatorius. Pirma, geresnė mokymosi patirtis, kai imitatoriai yra lengvai prieinami. Taip įveikiama priklausomybės nuo faktinio paciento atveju,

prieinamumo problema. Imitatoriai taip pat leidžia lengvai pasiekti įvairius klinikinius scenarijus, pvz., komplikacijas. Antra, pacientų sauga. Imitatoriai leidžia praktikantui padaryti klaidų, o tai gali suteikti rezidentui pagrindinių įgūdžių, kurie tuo pačiu nepakenkia paciento saugai tęsiant mokymą. Trečia, ekonomiškumas, nes imitatorių centro įrengimo išlaidos galiausiai dažnai yra mažesnės nei instruktorių laiko sąnaudos ir resursai, reikalingi mokymui. Galiausiai, imitatoriai suteikia galimybę objektyviai išbandyti ir tobulinti naujai kuriamas inovatyvias technologijas medicinoje.

Didėjant plėtrai ir patirčiai mokslinių tyrimų srityje, komerciškai atsirado daug įvairių imitatorių. Imitatoriai skirstomi į kategorijas pagal tipą ir patvirtinimo (licencijavimo) lygį, o dauguma jų yra skirti medikams kaip mokomoji priemonė. Pagal šiame darbe suformuluotą mokslinę technologinę problemą buvo bandoma rasti jau sukurtą ir rinkoje egzistuojantį akies arterijos kraujotakos imitatorių. Taip pat buvo atlikta patentų paieška šiuo klausimu, tačiau nieko panašaus nepavyko rasti.

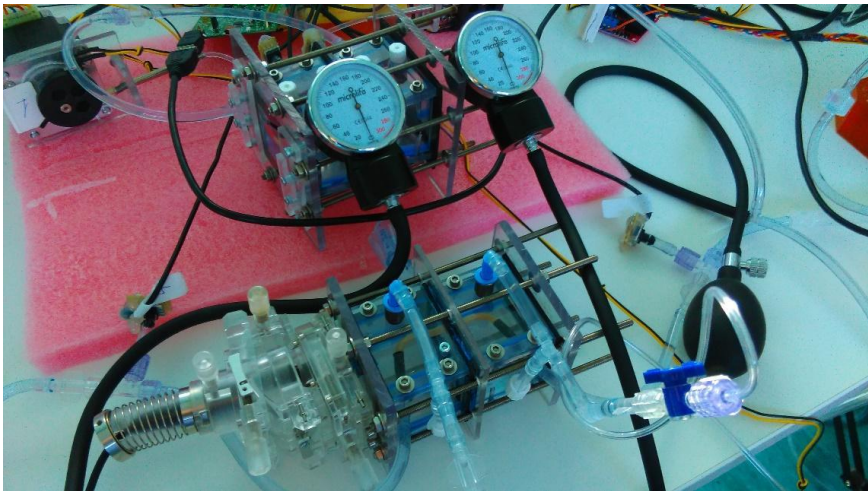
Atlikus mokslinių straipsnių analizę buvo rastas tik vienas publikuotas straipsnis apie bandymą sukurti akies arterijos kraujotakos imitatorių Pereiros technologijų universitete Kolumbijoje [43]. Išanalizavus imitatoriaus struktūrą, panaudotus technologinius sprendimus ir rezultatus buvo nustatyta, kad aprašomas imitatorius nėra tinkamas norint ištirti intrakranijinio slėgio matavimo neinvaziniu būdu veikimo principą. Publikacijoje aprašytas imitatorius neturėjo atskirų imituojamų išorinio ir vidinio akies arterijos segmentų, kuriuos būtų galima paveikti nepriklausomais slėgiais. Taip pat nebuvo pulsinių bangų formos, artimos realiai situacijai, generavimo galimybės.

Dėl šių priežasčių buvo nuspręsta sukurti naują unikalų akies arterijos kraujotakos imitatorių, tinkamą esamai problemai išspręsti.

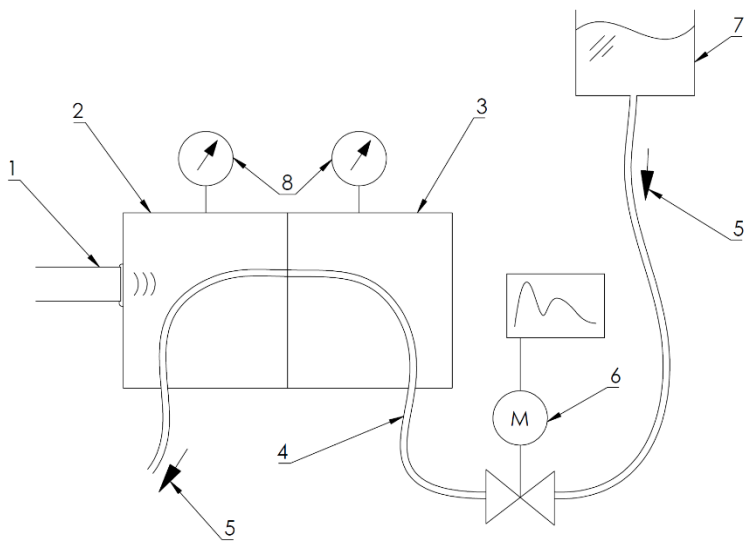
II. AKIES ARTERIJOS KRAUJOTAKOS IMITATORIAUS KŪRIMAS IR JO TYRIMAS

2.1. Akies arterijos kraujotakos imitatoriaus kūrimo metodika

Šioje dalyje pristatomas sukurtas unikalus akies arterijos kraujotakos imitatorius, atspindintis du, vidinį ir išorinį, akies arterijos segmentus, kuriuose vienu metu galima išmatuoti kraujotakos dinamikos parametrus bei jų priklausomybę nuo juos veikiančio išorinio slėgio, naudojant ultragarsinę doplerinę technologiją. Be to, imitatoriuje integruoti valdymo mechanizmai, leidžiantys nustatyti slėgį kiekvienoje kameroje nepriklausomai, skysčio, imituojančio kraują, spaudimą ir skysčio tekėjimo sistemos rezistyvumą jos gale (hidrodinaminę varžą). Tokiu būdu galima adekvačiai suimituoti akies arterijoje ir ją supančiuose audiniuose vykstančius hemodinaminius procesus ir patikrinti intrakranijinio slėgio neinvazinio matavimo metodo veikimo principą. Atitinkamai 8 ir 9 paveiksluose pavaizduota sukurto imitatoriaus reali išvaizda ir principinė schema.



8 pav. Akies arterijos kraujotakos imitatorius



9 pav. Akies arterijos kraujotakos imitatoriaus principinė schema

Kaip matome 9 paveiksle pateiktoje schemoje, akies arterijos kraujotakos imitatorių sudaro 8 pagrindinės dalys:

1. Ultragarso doplerinis keitiklis ir jo pozicionavimo sistema, leidžianti keitiklį pozicijuoti visais šešiais laisvais laipsniais. Užtikrinti ultragarso kontaktą tarp keitiklio paviršiaus ir imitatoriaus korpuso buvo naudojamas ultragarso gelis. Taip pat buvo naudojamas sonopadas, kad būtų užtikrintas akustinis kontaktas, kai keitiklis yra kreipiamas kampu.
2. Išorinio imituojamos akies arterijos segmento slėgio kamera užpildyta dejonizuotu vandeniu. Kameros korpusas pagamintas iš organinio stiklo.
3. Vidinio imituojamos akies arterijos segmento slėgio kamera užpildyta dejonizuotu vandeniu. Kameros korpusas taip pat pagamintas iš organinio stiklo.
4. Akies arteriją imituojantis vamzdelis, kurio vidinis diametras 1 mm, o išorinis diametras 3 mm. Jis buvo išlietas specialioje 3D spausdintuvu atspausdintoje formoje iš dvikomponentinio silikono. Silikono modelis buvo pasirinktas eksperimentiškai. Pradiniai akies arteriją imituojančio vamzdelio geometriniai matmenys buvo pasirinkti pagal iš literatūros žinomus akies arterijos geometrinius dydžius ir po to eksperimentuojant buvo modifikuojami. Žarnelės liejimo procesas buvo atliekamas vakuumo kameroje stengiantis išvengti oro burbuliukų silikoninio vamzdelio liejinyje.
5. Sistemos rezistyvumo įtaisas. Buvo panaudotas daugiasūkis precizinis debito reguliavimo vožtuvas. Optimali hidrodinaminės varžos vertė, simuliuojant akies arteriją, taip pat buvo nustatyta eksperimentiniu būdu.
6. Pulsinių bangų generatorius buvo skirtas imituoti širdies darbą. Už tai buvo atsakingas suprogramuotas mikrovaldiklis, valdantis žingsninį variklį su minimaliu 2 laipsnių posūkio kampu. Buvo galimybė nustatyti bet kokią norimą pulsinės bangos formą.

7. Kraują imituojaančio skysčio rezervuaras ant stovo, kurio pagalba keičiant rezervuaro aukštį imitatoriaus atžvilgiu buvo galima reguliuoti skysčio spaudimą visoje sistemoje hidrostatiiniu būdu.
8. Abiejų kamerų nepriklausomos slėgio reguliavimo sistemos. Jos buvo taip pat automatizuotos mikrovaldikliais. Slėgis kameroje buvo nustatomas valdant oro pompas su kartu į sistemą įjungtais išsiplėtimo rezervuarais. Tokiu būdu buvo galima itin tiksliai nustatyti norimą slėgį.

Siekiant suimituoti norimą intrakranialinį slėgį buvo nustatomas atitinkamas slėgis vidinėje imitatoriaus kameroje. Norint jį išmatuoti, naudojant neinvazinį intrakranijinio slėgio matavimo metodą, buvo laipteliais keliamas slėgis išorinėje imitatoriaus kameroje ir matuojami dirbtinio kraujo tekėjimo parametrai naudojant ultragarsinę doplerinę sistemą. Laiptelio slėgio diskretinis žingsnis buvo 4 mmHg. Prie kiekvieno slėgio laiptelio dirbtinio kraujo tekėjimo parametrų stebėseną tukdavo 30 sekundžių.

Apdorojus duomenis buvo braižomi apskaičiuotų parametrų, tokių kaip pulsinis indeksas, rezistyvumo indeksas bei vidutinis greitis, grafikai ir ieškomas aproksimuojančių kreivių, gautų iš vidinio ir išorinio akies arteriją imituojaančių segmentų, susikirtimo taškas, nusakantis išmatuotą imituojaamą intrakranijinį slėgį vidinėje kameroje.

Siekiant gauti kuo didesnę eksperimentų imtį, eliminuojant ilgai trunkantį rankinį darbą ir patikrinti atsikartojamumą, vykdomi procesai imitatoriuje buvo automatizuoti. Vėliau buvo apdoroti duomenys, o gauti rezultatai pateikti rezultatų skyriuje.

2.2. Akies arterijos kraujotakos imitatoriaus tyrimo rezultatai

Siekiant iširti neinvazinio intrakranijinio slėgio matavimo metodo veikimo principą buvo atlikti bandymai su sukurtu akies arterijos kraujotakos imitatoriumi. Eksperimento imtis – 100 nepriklausomų matavimų bandant nustatyti slėgį vidinį akies arterijos segmentą imituojaančioje kameroje. Nustatytas slėgis varijavo intervale nuo 4 iki 40 mmHg su slėgio žingsneliu 4 mmHg. Tokiu būdu buvo matuojama 10 skirtingų slėgių verčių iš anksto užduotų vidinėje kameroje su slėgių reikšmėmis: 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36 ir 40 mmHg. Prie kiekvienos nustatytos slėgio vertės buvo atlikta po 10 matavimų. Visų 100 matavimų rezultatai pateikti 1 lentelėje.

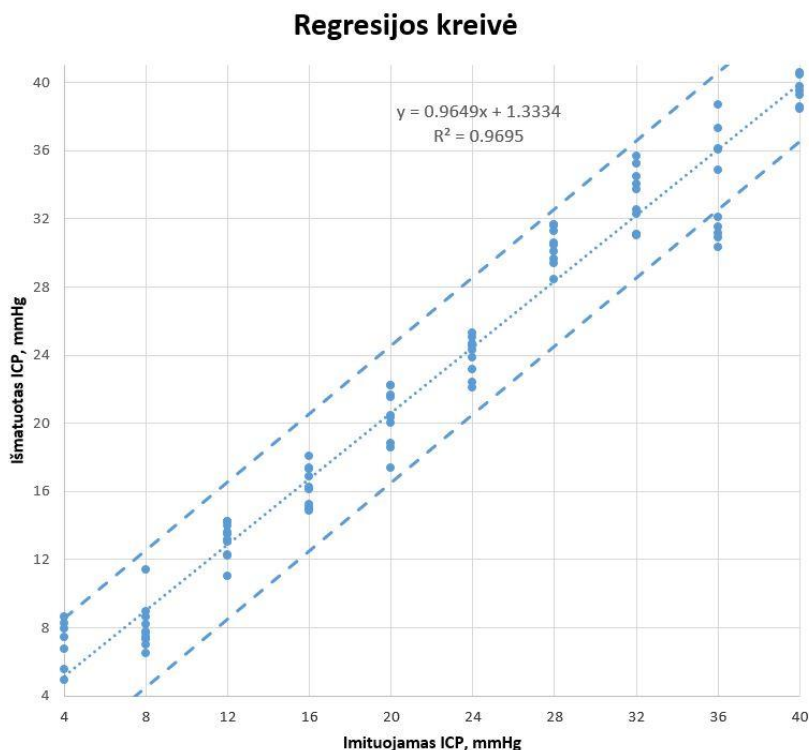
1 lentelė. Visų matavimų, atliktų su akies arterijos kraujotakos imitatoriumi, rezultatai

Mata vimo nr.	Nustatytas slėgis kameroje, mmHg	Išmatuotas slėgis, mmHg	Mata vimo nr.	Nustatytas slėgis kameroje, mmHg	Išmatuotas slėgis, mmHg
1	4	2,6	51	24	22,09
2	4	3,71	52	24	22,42
3	4	3,79	53	24	23,13
4	4	4,9	54	24	23,83
5	4	5,58	55	24	24,32

6	4	6,77	56	24	24,53
7	4	7,46	57	24	24,62
8	4	7,92	58	24	24,65
9	4	8,28	59	24	25,02
10	4	8,65	60	24	25,3
11	8	6,49	61	28	28,46
12	8	7,01	62	28	29,36
13	8	7,34	63	28	29,65
14	8	7,47	64	28	30,08
15	8	7,68	65	28	30,46
16	8	7,78	66	28	30,55
17	8	8,2	67	28	31,27
18	8	8,66	68	28	31,59
19	8	8,97	69	28	31,65
20	8	11,43	70	28	31,65
21	12	11,03	71	32	31,01
22	12	12,22	72	32	31,07
23	12	12,31	73	32	31,08
24	12	13,06	74	32	32,26
25	12	13,16	75	32	32,54
26	12	13,5	76	32	33,73
27	12	13,63	77	32	34,02
28	12	14,01	78	32	34,48
29	12	14,2	79	32	35,21
30	12	14,25	80	32	35,67
31	16	14,84	81	36	30,33
32	16	15	82	36	30,87
33	16	15,03	83	36	31,16
34	16	15,26	84	36	31,52
35	16	16,14	85	36	32,06
36	16	16,22	86	36	34,85
37	16	16,87	87	36	36,04
38	16	17,33	88	36	36,11
39	16	17,39	89	36	37,3
40	16	18,06	90	36	38,71

41	20	17,38	91	40	38,43
42	20	18,57	92	40	38,58
43	20	18,8	93	40	39,24
44	20	19,99	94	40	39,53
45	20	20,36	95	40	39,77
46	20	20,45	96	40	40,43
47	20	21,55	97	40	40,55
48	20	21,64	98	40	41,74
49	20	22,23	99	40	42,81
50	20	22,24	100	40	43,04

Atlikus tiesinės regresijos analizę buvo nustatyta, kad 94 % visų matavimų paklaidos patenka į ± 4 mmHg intervalo paklaidų koridorių. Reikėtų pastebėti, kad ne visų matavimų su nustatyta 36 mmHg slėgio verte vidinėje kameroje paklaidos patenka į laukiamą ± 4 mmHg intervalo paklaidų koridorių. Vėliau buvo nustatyta šio reiškinio priežastis, nes šių matavimų metu buvo išsihermetizavusi vidinė, intrakranijinė slėgį imituojanti kamera ir nebuvo palaikomas tinkamas 36 mmHg slėgis. Tiesinės regresinės analizės rezultatai pateikti 10 paveiksle.



10 pav. Tiesinės regresinės analizės rezultatai, gauti imitatoriaus tyrimo metu

Čia punktyrinės mėlynos spalvos linijos žymi ± 4 mmHg išmatuotų slėgių paklaidų koridorių. Taškinė mėlynos spalvos tiesė žymi nubrėžtą regresijos kreivę su tiesės koeficientais $a = 0,9649$ ir $b = 1,3334$, o $R^2 = 0,9695$. Kiekvienas mėlynas taškas žymi išmatuoto ir imituojamo intrakranijinio slėgio vertes, gautas kiekvieno bandymo metu.

Norint vykdyti imitatoriaus patikimumo bandymą, buvo atliktas atsikartojamumo testas su nekintančia nustatyta 12 mmHg imituojamo intrakranijinio slėgio verte. Bandymo imtis – 10 nepriklausomų matavimų. Atlikus statistinę analizę buvo nustatyta, kad išmatuotų slėgių paklaidos, lyginant su nustatyta slėgio verte vidinėje kameroje, kinta nežymiai kartojant matavimus. Slėgių paklaidų vidurkis buvo lygus 1,331 mmHg, mediana 1,33 mmHg, o standartinio nuokrypio įvertis tik 0,722. Šio testo rezultatai pateikti 2 lentelėje.

2 lentelė. Imitatoriaus atsikartojamumo testo rezultatai

Matavimo nr.	Nustatytas slėgis kameroje, mmHg	Išmatuotas slėgis, mmHg	Slėgių absoliutinė paklaida, mmHg
1	12	11,03	0,97
2	12	12,22	0,22
3	12	12,31	0,31
4	12	13,06	1,06
5	12	13,16	1,16
6	12	13,5	1,5
7	12	13,63	1,63
8	12	14,01	2,01
9	12	14,2	2,2
10	12	14,25	2,25
Vidurkis:		13,14	1,33
Standartinis nuokrypis:		1,03	0,72
Mediana:		13,33	1,33

2.3. Transkranijinio doplerio ultragarsinių matavimų paklaidos

Transkranijinio doplerio ultragarsinė technologija yra neinvazinė, todėl šios technologijos naudotojas neturi galimybės numatyti doplerinio kampo tarp tiriamo kraujo indo ir ultragarso sklidimo krypties. Tai yra faktorius, įtakojantis kraujo tekėjimo greičio matavimo paklaidas. Kai doplerinis kampas artėja prie 90° , signalas yra arti praradimo ribos ir tokiu atveju atsiranda didžiausios paklaidos matavimuose. Siekiant gauti kuo tikslesnius matavimus ir mažiausias paklaidas yra rekomenduojama doplerinį kampą išlaikyti ne didesnę nei 60° . Daugumoje klinikinių

situacijų tokios doplerinio kampo rekomendacijos yra priimtinos taip pat, kaip ir gaunamos mažos matavimų paklaidos.

Transkranijinio doplerio ultragarsinių matvimų paklaidas veikia ir fiziologiniai veiksniai. Kintant kraujo indų elastingumui ir diametrui, kinta kraujo srauto pasipriešinimas, kuris veikia kraujo indų sienelių pulsaciją, o pastaroji judėdama iškraipo transkranijinio doplerio signalo bangos formą. Lygiai tokią pačią įtaką turi ir tiriamojo amžius, kuris netiesiškai veikia kraujo indų struktūrą ir jie pradeda kietėti.

Neinvazinis IKS matavimo metodas yra pagrįstas įvairių klinikinių studijų metu gautais rezultatais iš 162 pacientų su sunkia galvos trauma. Jie pateikti 2 paveikslė. Buvo nustatyta, kad metodas veikia su nereikšminga 0,12 mmHg sistetine paklaida, o paklaidų standartinės deviacijos įvertis $SD = 2,52$ mmHg. Kraštutinių paklaidų rodikliai buvo -5,79 mmHg ir 7,68 mmHg, o daugiau nei 95 % atliktų matavimų patenka į ± 4 mmHg neapibrėžties koridorių.

2.4. Akies arterijos kraujotakos imitatoriaus tyrimo apibendrinimas

Šio tyrimo metu buvo sėkmingai sukurtas funkcionuojantis unikalus akies arterijos kraujotakos imitatorius, siekiant pademonstruoti ir įrodyti, kad dviejų slėgių balanso metodas matuojant kraujotaką dviejuose akies arterijos segmentuose patikimai veikia ir užtikrina reikiamą tikslumą ir preciziškumą.

Egzistuoja du *in vitro* būdai šiam metodui patikrinti. Tai matematinis modeliavimas ir natūrinis eksperimentas su sukurtu imitatoriumi. Buvo nueita abiem keliais. Matematinis modeliavimas yra atliktas mūsų kolegų akademiko Algio Džiugio ir jo komandos. Matematinis modeliavimas puikiai pademonstavo metodo fiziką, bet neapima visų kraujo greičio matavimo ypatumų naudojant ultragarsinę doplerinę technologiją.

Būtent todėl buvo sukurtas supaprastintas natūrinis akies arterijos imitatorius, kuriame imituojamo kraujo greitis matuojamas pasirinktu dviejų gylių ultragarsiniu dopleriniu matuokliu. Sukūrus tokį imitatorių buvo parodyta ir įrodyta, kad dviejų slėgių balanso metodas matuojant kraujotaką dviejuose akies arterijos segmentuose patikimai veikia ir užtikrina reikiamą tikslumą ir preciziškumą, kai abiejų segmentų apsiduliuavimo kampai ultragarsu yra vienodi.

„Reumedik“ invazinis intrakranijinio slėgio matuoklis su parenhiminiu sensoriumi yra plačiai naudojamas klinikinėje praktikoje, o jo neapibrėžtis yra $\approx \pm 7$ mmHg. Šio tyrimo metu gauti rezultatai (10 pav.) rodo, kad neinvazinio intrakranijinio slėgio matavimo metodo neapibrėžtis yra ± 4 mmHg, ir tai įrodo, kad šis metodas užtikrina reikiamą tikslumą ir preciziškumą klinicinei praktikai.

Taip pat reikėtų pabrėžti, kad tyrimo metu gauti rezultatai (10 pav.) patvirtina klinikinių tyrimų rezultatus (2 pav.), gautus su ta pačia neinvazine intrakranijinio slėgio matavimo technologija.

III. OPTINIO NERVO DANGALO IR OPTINIO NERVO SUBARACHNOIDINĖS ERDVĖS TYRIMAS

Tyrimo tikslas buvo atlikti eksperimentinius bandomuosius optinio nervo dangalo diametro (ONDD) ir optinio nervo subarachnoidinės erdvės ploto (ONSE) matavimų tyrimus naudojant aukšto dažnio ultragarsinį skenerį ir gautais duomenimis nustatyti optinio nervo dangalo diametro ir optinio nervo subarachnoidinės erdvės ploto skirtumus tarp matavimų sveikam savanoriui gulint ir pavertus tiriamąjį žemyn galva, kad būtų įsitikinta, jog optinio nervo dangalas yra elastinga struktūra, nes literatūroje yra daug kontraversijos. Taip pat akies obuoliui ir aplinkiniams audiniams taikyti išorinį spaudimą P_e , siekiant padidinti intraorbitinį slėgį ir suspausti optinio nervo dangalą absoliučios intrakranijinio spaudimo vertės įvertinimo tikslais.

3.1. Optinio nervo dangalo ir optinio nervo subarachnoidinės erdvės matavimo metodika

Optinio nervo dangalo diametro ir optinio nervo subarachnoidinės erdvės matavimai buvo atlikti naudojant „Mindray TE5“ ultragarsinį skenerį su aukšto dažnio (6–23 MHz) tiesiniu keitikliu „L20-5s“ (11 pav.).

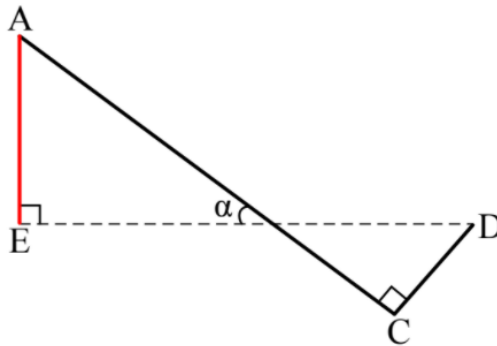


11 pav. „Mindray TE5“ ultragarsinis skeneris

Šiame eksperimente dalyvavo 20 sveikų savanorių. Visi savanoriai yra biomedicinos inžinerijos mokslininkai ir KTU Sveikatos telematikos mokslo instituto studentai. Jie visi buvo informuoti apie visas eksperimento detales ir laisva valia

nusprendė dalyvauti. Jie profesionaliai suprato eksperimentų tikslus. Vidutinis amžius (\pm SD) buvo 34,1 (\pm 10,1) metų (diapazonas: 20–60 metų), iš kurių buvo 16 vyrų ir 4 moterys.

Kūno pavertimo žemyn galva kampas buvo apskaičiuotas siekiant padidinti intrakranijinį slėgį 20 mmHg, lyginant su normaliu intrakranijiniu slėgiu gulimoje padėtyje kiekvienam sveikam savanoriui prieš atliekant eksperimentą. Kūno pasvirimo kampo skaičiavimo metodo geometrinis eskizas parodytas 12 paveiksle (metodą pasiūlė ir patentavo NASA mokslininkai Cantrell, Yost ir Hargens).



12 pav. Geometrinė kūno pasvirimo kampo (α) skaičiavimo metodo schema

Čia AC – atstumas tarp slankstelio L5 ir akių lygio, CD – atstumas tarp pakaušio ir voko atėmus 4,5 cm, AE – smegenų skysčio hidrostatinio slėgio stulpelio aukštis stuburo kanale, reikalingas padidinti intrakranijinį slėgį žinoma verte.

Kūno pasvirimo kampas (α) buvo apskaičiuotas:

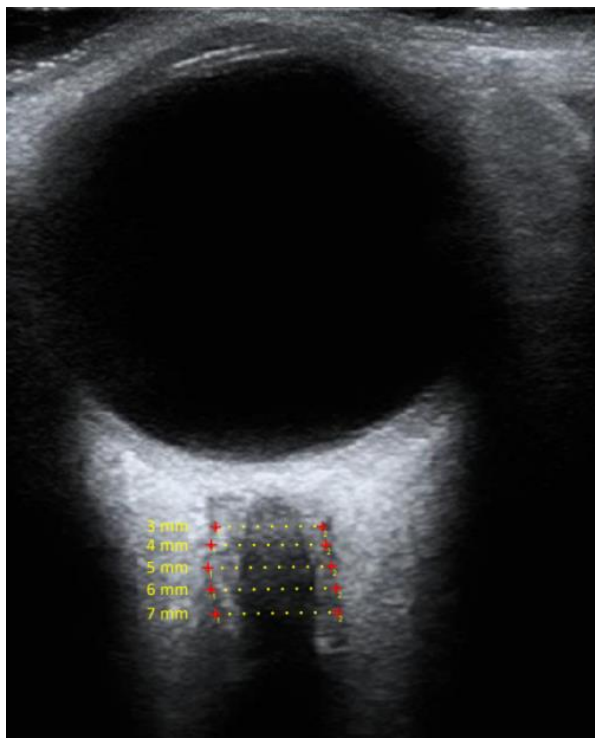
$$\alpha = 90 - \left(\arctan\left(\frac{AC}{CD}\right) - \arctan\left(\frac{AE}{\sqrt{AC^2 + CD^2 + AE^2}}\right) \right) \quad (2).$$

Kiekvienam sveikam savanoriui buvo atliktas ultragarsinis abiejų akių tyrimas gulint. Vaizdo įrašas buvo saugomas iki 8 minučių .avi formatu, kai ultragarsinis keitiklis buvo pozicionuojamas virš užmerkto akies voko ir ultragarsinio skenerio „Mindray TE5“ ekrane iš skirtingų projekcijų buvo matomas optinis nervas (ON) kartu su jo dangalu ir subarachnoidine erdve. Tos pačios procedūros buvo pakartotos abiem akimis, pavertus kūną žemyn galva individualiai jam apskaičiuotu pavertimo kampu α , kiekvienam sveikam savanoriui.

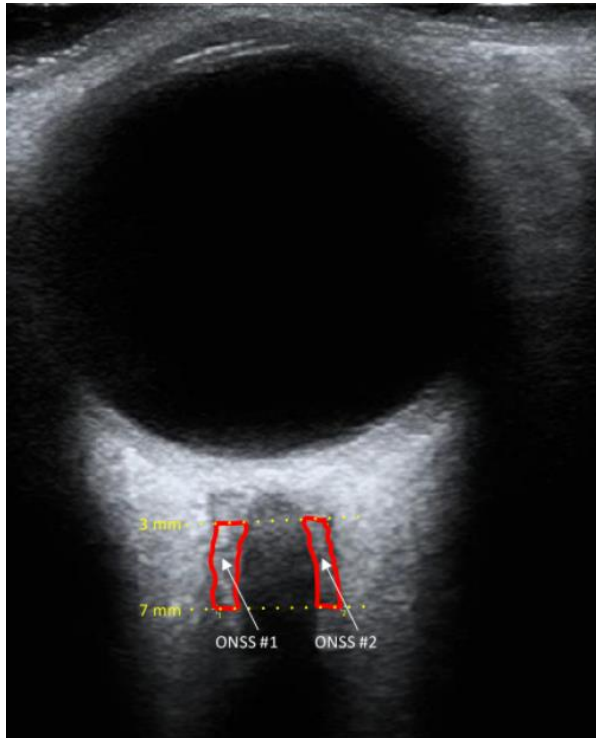
Kiekvieno išsaugoto vaizdo įrašo apdorojimo metodika:

1. Iš kiekvieno vaizdo failo buvo pasirinkta iki 10 kadru su aiškiu optinio nervo ir subarachnoidinės erdvės vaizdu.
2. Optinio nervo diametras buvo matuojamas 3, 5 ir 7 mm atstumu nuo akies obuolio dugno kiekviename pasirinktame kadre.
3. Kiekvienai akiai tirti buvo pasirinkti du kadrai (vienas gautas gulimoje padėtyje, o kitas pakreipus kūną žemyn galva), kuriuose išmatuotas optinio nervo diametras buvo didžiausias. Taip buvo užtikrinama, kad abu kadrai buvo gauti kuo panašesnėse projekcijose.

4. Optinio nervo dangalo diametras buvo išmatuotas 3, 4, 5, 6 ir 7 mm atstumu už akies obuolio (13 pav.).
5. Kartojant 1–4 etapus buvo atlikti 5 matavimai kiekvienai akiai, o didžiausia optinio nervo dangalo diametro reikšmė panaudota statistinei analizei.
6. Optinio nervo subarachnoidinės erdvės (ONSE) plotas buvo išmatuotas nuo 3 iki 7 mm intervale už akies obuolio (14 pav.).



13 pav. Optinio nervo dangalo diametro matavimas



14 pav. Optinio nervo subarahnoidinės erdvės matavimai. Sritis į kairę nuo regos nervo pavadinta ONSS #1, sritis į dešinę nuo regos nervo pavadinta ONSS #2

Išorinio slėgio P_e taikymas prie akies obuolio ir aplinkinių audinių įgyvendintas suprojektavus ir atspausdinus laikiklį 3D spausdintuvu, kuriame buvo sumontuotas linijinis keitiklis „L20-5s“ kartu su vandens pripildyta slėgio manžete ir elektroniniu slėgio davikliu. Šis laikiklis buvo pritvirtintas prie šarmo (15 pav.), kurį galima užsidėti ant galvos. Šios posistemės dėka taip pat buvo eliminuotas nevalingas operatoriaus rankų judinimas, kas nulėmė geresnę išsaugotų vaizdo įrašų kokybę.



15 pav. Ultragarsinis linijinis keitiklis „L20-5s“ ir išorinio slėgio manžetė, sumontuota laikiklyje, kuris tvirtinamas prie šalmo

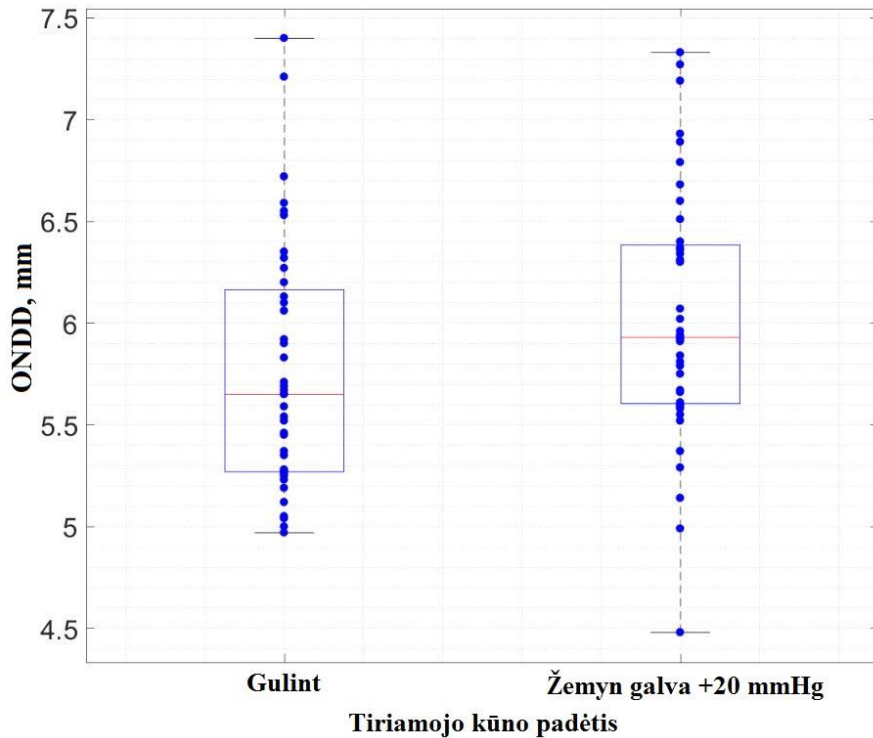
3.2. Optinio nervo dangalo ir subarachnoidinės erdvės tyrimo rezultatai

Pradiniai optinio nervo dangalo diametro ir optinio nervo subarachnoidinės erdvės ploto matavimų rezultatai vykdant kūno pavertimo eksperimentą pateikti Priede nr. 1.

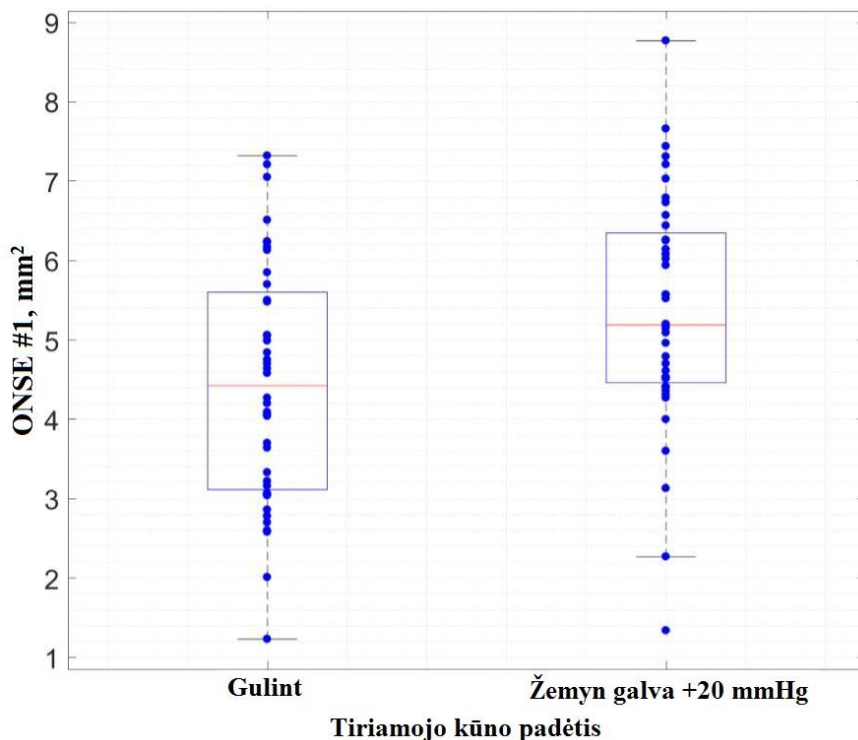
3 lentelė. Apskaičiuoti statistiniai vidurkio, medianos, p (normaliojo pasiskirstymo) ir P (panašumo tarp grupių) įverčiai pagal pradinius duomenis (Priedas nr. 1)

Parametras	Kūno padėtis	Vidurkis	Mediana	p (normalusis pasiskirstymas)	P (panašumas tarp grupių)
ONDD, mm	Gulint	6,054	5,84	0,0254	0,0000048
	20 mmHg	6,396	6,3	0,512	
ONSE #1, mm²	Gulint	4,441	4,425	0,552	0,00000229
	20 mmHg	5,366	5,19	0,374	
ONSE #2, mm²	Gulint	4,912	5,255	0,176	0,0695
	20 mmHg	5,279	5,05	0,212	
ONSE bendras plotas	Gulint	9,352	9,305	0,389	0,00000968
	20 mmHg	10,646	10,535	0,846	

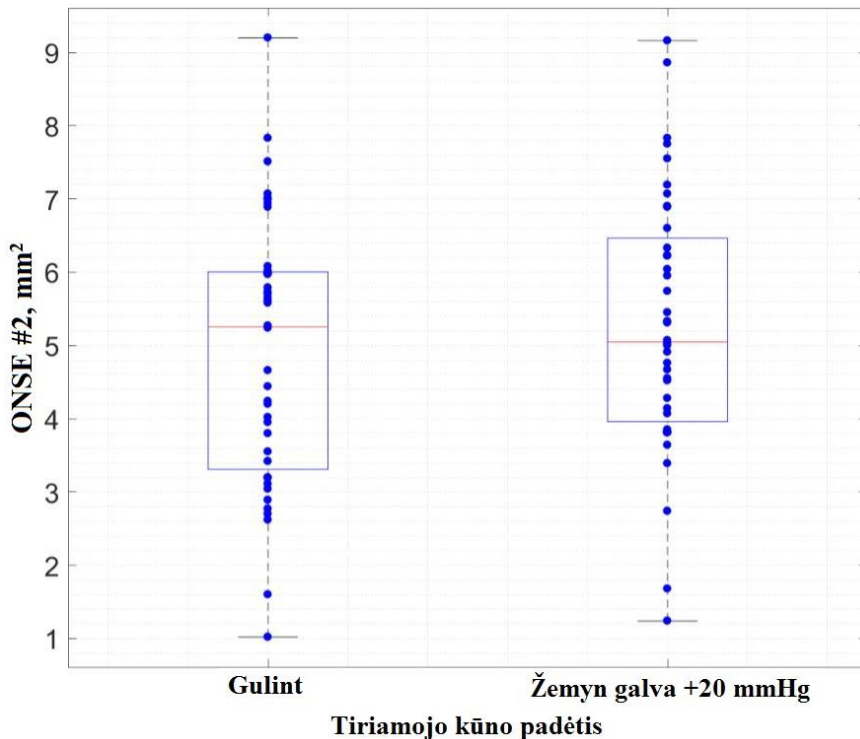
Toliau 16–19 grafikuose vaizduojama kiekvieno išmatuoto parametro (ONDD, ONSE1, ONSE2, ONSE suma) rezultatų pasiskirstymas pagal atskiras grupes (gulint ir pavertus kūną žemyn galva) vykdant eksperimentą. Raudona linija žymi apskaičiuotos grupės medianą.



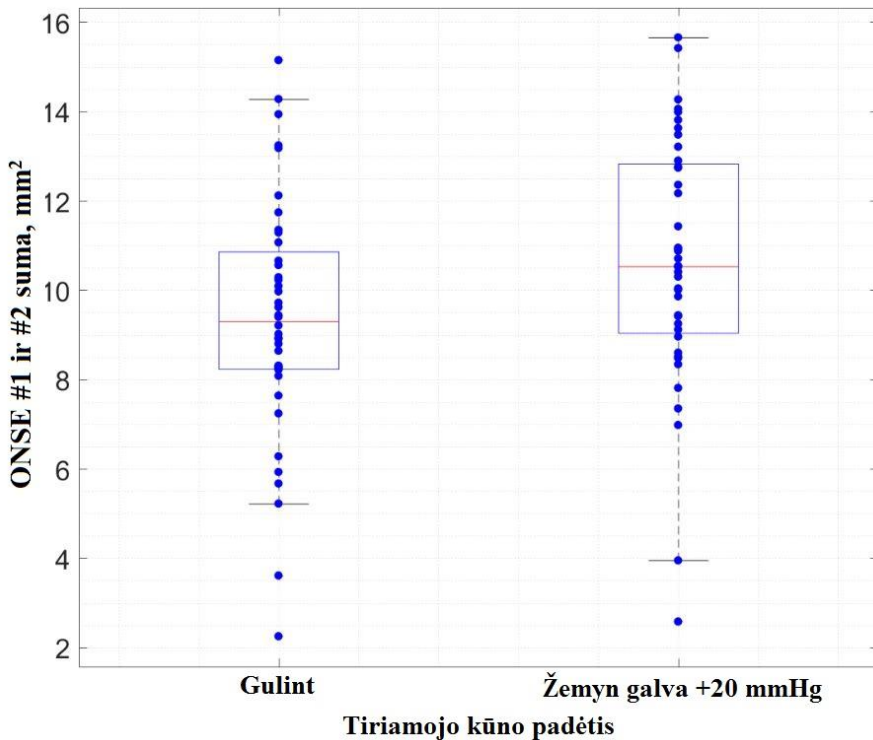
16 pav. Optinio nervo dangalo diametro (ONDD) matavimų grafikas, surinktas iš 20 sveikų savanorių (40 skirtingų akių), gulinio kūno padėtyje (vidutinis intrakranijinis slėgis maždaug 10 mmHg) ir pavertus kūną žemyn galva, taip hidrostatiškai padidinant intrakranijinį slėgį +20 mmHg. Chi kvadrato testas parodė, kad ONDD matavimo duomenys nepasiskirstė pagal normaliojo pasiskirstymo dėsnį gulint kūno padėtyje ($p = 0,0254$), tačiau žemyn galva kūno padėtyje jie pasiskirstė pagal normaliojo pasiskirstymo dėsnį ($p = 0,512$). Vidutinė ONDD vertė buvo 6,054 mm gulimoje kūno padėtyje ir 6,396 mm žemyn galva padėtyje. 342 mikrometrų skirtumas tarp vidutinių ONDD reikšmių yra statistiškai reikšmingas $P = 0,0000048$



17 pav. Optinio nervo kairiosios subarachnoidinės erdvės (ONSE #1) matavimų grafikas, surinktas iš 20 sveikų savanorių (40 skirtingų akių), gulinio kūno padėtyje (vidutinis intrakranijinis slėgis maždaug 10 mmHg) ir pavertus kūną žemyn galva, taip hidrostatiskai padidinant intrakranijinį slėgį +20 mmHg. Chi kvadrato testas parodė, kad ONSE #1 matavimo duomenys pasiskirstę pagal normaliojo pasiskirstymo dėsnį gulint kūno padėtyje ($p = 0,552$), o žemyn galva kūno padėtyje $p = 0,374$. Vidutinė ONSE #1 vertė buvo $4,441 \text{ mm}^2$ gulimoje kūno padėtyje ir $5,366 \text{ mm}^2$ žemyn galva padėtyje. $0,925 \text{ mm}^2$ skirtumas tarp vidutinių ONSE #1 reikšmių yra statistiškai reikšmingas $P = 0,00000229$



18 pav. Optinio nervo dešinėsios subarahnoidinės erdvės (ONSE #2) matavimų grafikas, surinktas iš 20 sveikų savanorių (40 skirtingų akių), gulinčio kūno padėtyje (vidutinis intrakranijinis slėgis maždaug 10 mmHg) ir pavertus kūną žemyn galva, taip hidrostatiskai padidinant intrakranijinį slėgį +20 mmHg. Chi kvadrato testas parodė, kad ONSE #2 matavimo duomenys pasiskirstę pagal normaliojo pasiskirstymo dėsnį gulint kūno padėtyje ($p = 0,176$), o žemyn galva kūno padėtyje $p = 0,212$. Vidutinė ONSE #2 vertė buvo $4,912 \text{ mm}^2$ gulimoje kūno padėtyje ir $5,279 \text{ mm}^2$ žemyn galva padėtyje. $0,367 \text{ mm}^2$ skirtumas tarp vidutinių ONSE #2 reikšmių nėra statistiškai reikšmingas $P = 0,0695$



19 pav. Optinio nervo kairiosios ir dešinėsios subarachnoidinių erdvių sumos (ONSE #1+2) matavimų grafikas, surinktas iš 20 sveikų savanorių (40 skirtingų akių), gulinio kūno padėtyje (vidutinis intrakranijinis slėgis maždaug 10 mmHg) ir pavertus kūną žemyn galva, taip hidrostatiskai padidinant intrakranijinį slėgį +20 mmHg. Chi kvadrato testas parodė, kad ONSE #1+2 matavimo duomenys pasiskirstę pagal normaliojo pasiskirstymo dėsnį gulint kūno padėtyje ($p = 0,389$), o žemyn galva kūno padėtyje $p = 0,846$. Vidutinė ONSE #1+2 vertė buvo $9,352 \text{ mm}^2$ gulimoje kūno padėtyje ir $10,646 \text{ mm}^2$ žemyn galva padėtyje. $1,294 \text{ mm}^2$ skirtumas tarp vidutinių ONSE #1+2 reikšmių yra statistiškai reikšmingas $P = 0,00000968$

Eksperimento, naudojant išorinį slėgį P_e , rezultatai gauti su vienu sveiku savanoriu. Prieš tęsiant eksperimentą naudojant išorinį slėgį, reikia išspręsti kilusias technines problemas. Techninės problemos bus paaiškintos vėliau tekste, tolesniame skyriuje. Šio tyrimo metu gauti rezultatai pateikti 4–5 lentelėse.

4 lentelė. Matavimų rezultatai, gauti esant $P_e = 0 \text{ mmHg}$, tiriamojo kūno padėtis – gulint ant nugaros

d, mm	OND, mm	ONDD, mm	SSW #1, mm	SSW #2, mm
3	2,39	5,75	1,48	1,84
4	2,47	5,75	1,48	1,72
5	2,72	5,91	1,32	1,60
6	2,87	5,51	0,88	1,40

7	2,72	5,15	0,68	1,24
Vidurkis:	2,63	5,61	1,17	1,56

Čia d – atstumas už akies obuolio iki matavimo plokštumos, OND – optinio nervo diametras, ONDD – optinio nervo dangalo diametras, SSW1 ir 2 – kairiosios ir dešinėsios subarahnoidinės erdvės plotis.

5 lentelė. Matavimų rezultatai, gauti esant išoriniam slėgiui $P_e = 45$ mmHg (intraorbitalinis slėgis mažesnis nei P_e – maždaug 10–15 mmHg dėl neoptimalios slėgio manžetės konstrukcijos), tiriamojo kūno padėtis – gulint ant nugaros

d, mm	OND, mm	ONDD, mm	SSW #1, mm	SSW #2, mm	ONDD pokytis lyginant su $P_e=0$
3	2,79	5,09	0,80	1,41	-0,66
4	3,07	5,32	0,68	1,28	-0,43
5	3,07	5,32	0,56	1,20	-0,59
6	3,07	5,24	0,56	1,04	-0,27
7	3,03	4,99	0,56	0,84	-0,16
Vidurkis:	3,01	5,19	0,63	1,15	-0,422

Čia d – atstumas už akies obuolio iki matavimo plokštumos, OND – optinio nervo diametras, ONDD – optinio nervo dangalo diametras, SSW1 ir 2 – kairiosios ir dešinėsios subarahnoidinės erdvės plotis.

5 lentelėje parodyti rezultatai rodo, kad yra pastebimas spaudžiamo ONDD pokytis didinant intraorbitinį slėgį, kurį sukelia P_e . Šis neigiamas pokytis (vidurkis – 0,422 mm), kaip ir tikėtasi, yra lyginamas su teigiamu 0,342 mm ONDD pokyčiu, kurį sukelia intrakranijinio slėgio padidėjimas nuo normalios (apytiksliai) 10 mmHg vertės iki 30 mmHg pakeitus kūno padėtį. Norint suspausti ONDD, reikėjo padidinti intraorbitinį spaudimą iki 30 mmHg, nes intrakranijinis spaudimas taip pat turėtų būti artimas 30 mmHg. Šiuo atveju gaunamas nepriimtina didelis slėgio skirtumas tarp slėgio manžetėje ($P_e = 45$ mmHg) ir intraorbitinio slėgio. Šį skirtumą lemia radialinis slėgio manžetės išsiplėtimas. Radialinio išsiplėtimo problema turi būti pašalinta naujos kartos slėgio aplikatoriuje, įtraukiant mechaninį komponentą, kuris riboja radialinį išplėtimą.

3.3. Sistemos tobulinimo kryptys

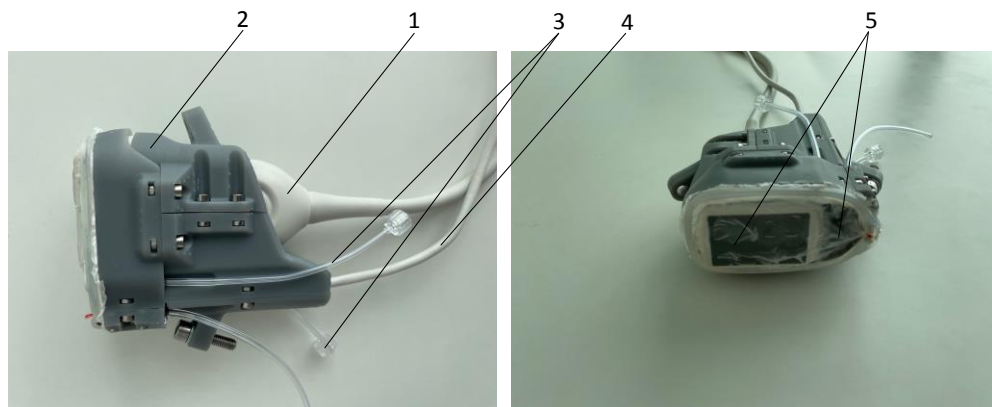
Šio tyrimo metu buvo nustatytos trys techninės problemos, kurios turi būti išspręstos ateityje:

1. Pasiekus tam tikrą slėgio lygį, išorinio slėgio manžetė išsipučia į šoną. Šiuo metu padidėja manžetės tūris, o dėl manžetę ribojančios tamprios lateksinės medžiagos ir slėgis jos viduje, kuris nėra perduodamas į akies orbitą (20 pav.).



20 pav. Slėgio manžetės, kuri išsipučia į šoną (radialinis išsiplėtimas), esant slėgiui $P_e = 35$ mmHg, paveikslėlis ir šioje situacijoje nėra galimybės daugiau padidinti slėgio

2. Tikrasis slėgis, taikomas orbitai ir aplinkiniams audiniams, nežinomas, nes slėgis matuojamas manžetės, užpildytos vandeniu, viduje.
3. Reikalingas patobulintas ultragarsinio keitiklio reguliavimo mechanizmas, nes pradinis ultragarsinis optinio nervo ir aplinkinių struktūrų vaizdas prarandamas dėl akies obuolio judėjimo, kurį sukelia pridedamas išorinis slėgis P_e .



21 pav. Tripleksinio ultragarsinio skenerio „PHILIPS EPIQ Elite“ matricinis ultragarsinis keitiklis „XL14-3“ (1) įmontuotas į suprojektuotą laikiklį – slėgio aplikatorių (2). Čia: (3) –

medicininiai vamzdeliai, skirti tiekti vandenį į slėgio aplikatoriaus priekį bei sujungti slėgio bei tūrio sensorius; (4) – jungiamasis kabelis tarp slėgio sensoriaus ir slėgio matuoklio; (5) – plona elastinė nealerginė plėvelė

21 paveiksle parodyta tripleksinio ultragarsinio skenerio „PHILIPS EPIQ Elite“ matricinis ultragarsinis keitiklis „XL14-3“ kartu su slėgio aplikatoriumi, skirtas sveikų savanorių studijos tęsiniai.

3.4. Optinio nervo dangalo ir subarachnoidinės erdvės tyrimo apibendrinimas

Tyrimo metu buvo išmatuoti tokie parametrai kaip optinio nervo dangalo diametras ir optinio nervo subarachnoidinės erdvės plotas (2 lentelė) sveikiems savanoriams gulint bei pavertus žemyn galva ir taip padidinant IKS +20 mmHg.

Išmatuotas optinio nervo dangalo diametras horizontalioje kūno pozicijoje vidutiniškai buvo 5,767 mm, kai intrakranijinis slėgis tokioje pozicijoje vidutiniškai siekia 10 mmHg. Išmatuotas optinio nervo dangalo diametras kūną pavertus žemyn galva apskaičiuotu individualiu savanoriui kampu ir taip padidinus tiriamojo IKS iki apytiksliai 30 mmHg vidutiniškai buvo 6,029 mm.

Išmatuotas optinio nervo subarachnoidinės erdvės plotas horizontalioje kūno pozicijoje vidutiniškai buvo 9,352 mm², kai intrakranijinis slėgis tokioje pozicijoje vidutiniškai siekia 10 mmHg. Išmatuotas optinio nervo subarachnoidinės erdvės plotas kūną pavertus žemyn galva apskaičiuotu individualiu savanoriui kampu ir taip padidinus tiriamojo IKS iki apytiksliai 30 mmHg vidutiniškai buvo 10,646 mm².

Gauti statistiškai patikimi skirtumai tarp grupių, kai ONDD ir ONSE plotas buvo matuojamas sveikam savanoriui gulint ir jį pavertus žemyn galva. Taip buvo įsitikinta, kad pasiekus IKS krizinę ribą, kai pacientui yra reikalingas skubus gydymas, optinio nervo dangalas yra elastinė struktūra, kuri gali būti panaudota kaip sensorius degnozuojant glaukomą.

IV. GYVŪNŲ STUDIJA IR INTRAORBITINIO SLANKUMO TYRIMAS

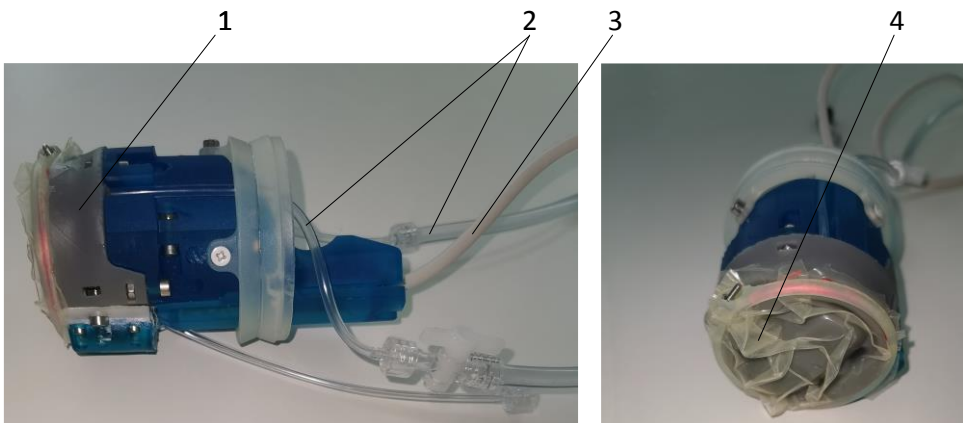
4.1. Intraorbitinio slankumo ir slėgio perdavimo į akies orbitą tyrimo metodika

Tyrimų studijai panaudoti gyvūnai: 6 gyvi paršeliai (visos patelės, vidutinis svoris: 34,5 kg, vidutinis amžius: 53 dienos). Prieš dirbant su gyvais paršeliais buvo atlikti eksperimentai su dviem negyvais paršeliais siekiant rasti priimtina praktikoje sistemos „slėgio aplikatoriaus-akies orbita“ hermetizacijos būdą. Toks būdas buvo rastas panaudojant medicininės paskirties dviejų komponentų plastinę medžiagą *Vinyl Polysiloxane* (VPS). Dviejų komponentų plastikas sukietėja per 1–3 min. ir patikimai hermetizuoja sistemą „slėgio aplikatoriaus-akies orbita“.

Tyrimams panaudotų gyvū paršelių akies orbitų skaičius: 12 orbitų (6 dešinės ir 6 kairės).

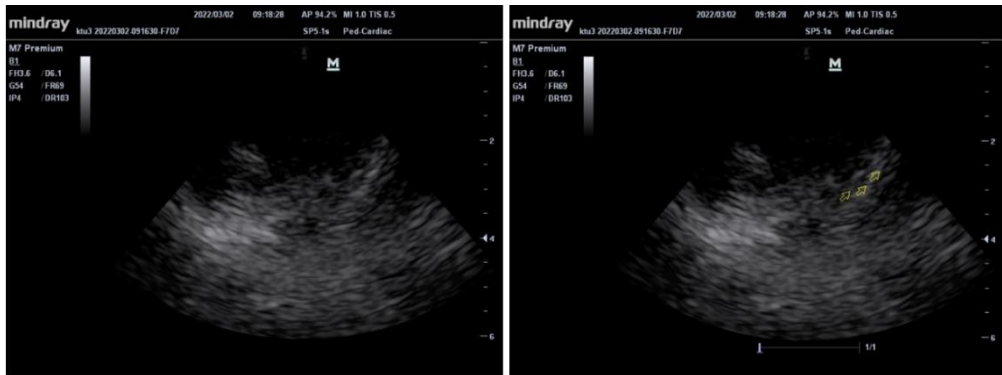
Suminis atliktų matavimų iteracijų skaičius: 68 (32 ant dešinės orbitos, 36 ant kairės orbitos).

Pagamintas slėgio aplikatoriaus prototipas skirtas gyvūnų studijai pateiktas 22 paveiksle.



22 pav. Specializuotai suprojektuotas slėgio aplikatorius (1), kuris buvo naudojamas gyvūnų studijai. Čia: 2 – medicininiai vamzdeliai, skirti tiekti vandenį į slėgio aplikatoriaus priekinę dalį bei sujungti slėgio ir tūrio sensorius; 3 – jungiamasis kabelis tarp slėgio sensoriaus ir slėgio matuoklio elektroninės dalies; 4 – plona elastinė nealerginė plėvelė

Akies orbitoje už akies obuolio buvo implantuojamas invazinis „Codman“ slėgio sensorius, kurio tiksli implantavimo vieta buvo nustatoma atliekant akies orbitos echoskopiją (23 paveikslas).



23 pav. Ultragarsiniu skeneriu gautas akies orbitos 2D vaizdas po „Codman“ slėgio sensoriaus implantacijos. Dešinėje pusėje pateiktas vaizdas yra tas pats kaip ir kairėje pusėje, išskyrus tai, kad papildomai pavaizduotos geltonos rodyklės, kurios parodo implantuoto slėgio sensoriaus gylį, vietą bei eigą. Invazinio slėgio sensoriaus vieta bei jo implantavimo gylis yra nustatoma pajudinant išorėje likusio sensoriaus kabelį bei tuo pačiu nuolat skenuojant ultragarsiniu skeneriu

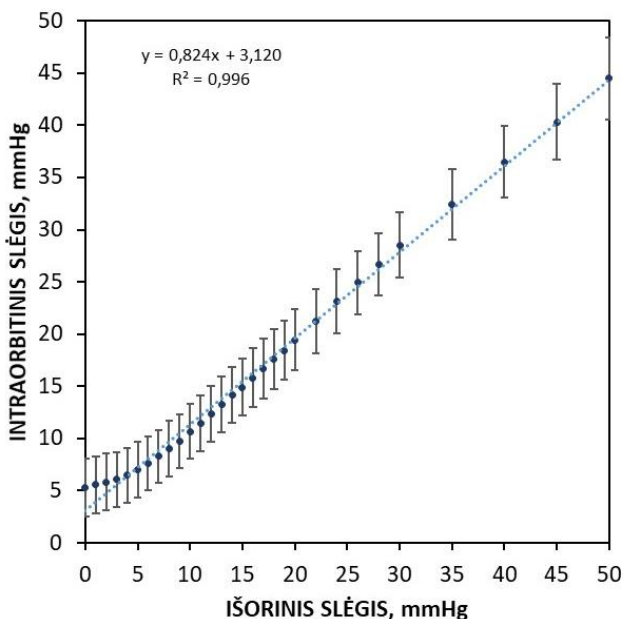
Pagamintas neinvazinio slėgio aplikatorius pritvirtintas prie akies orbitos pateiktas 24 paveiksle.



24 pav. Slėgio aplikatorius pritvirtintas prie paršelio akies orbitos eksperimento metu. Geltona – plastikinis hermetizatorius

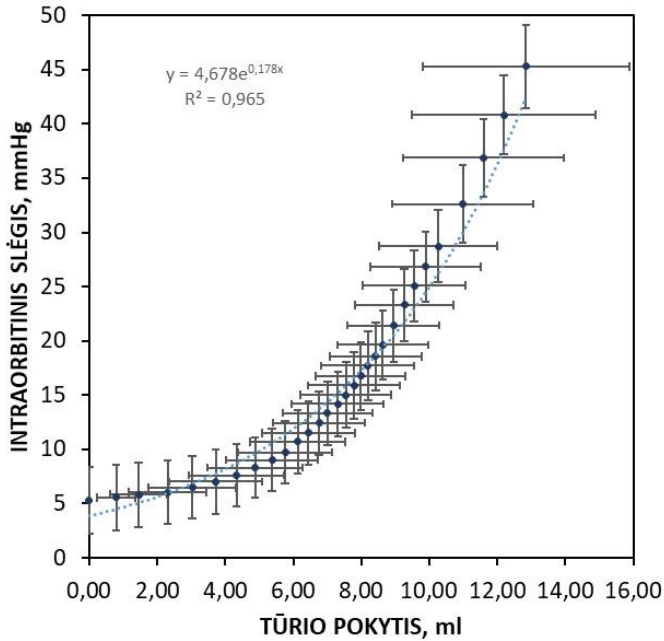
4.2. Intraorbitinio slankumo ir slėgio perdavimo į akies orbitą tyrimo rezultatai

Intraorbitinio slėgio priklausomybė nuo išoriškai prie akies orbitos pridėto slėgio pateikta 25 paveiksle.

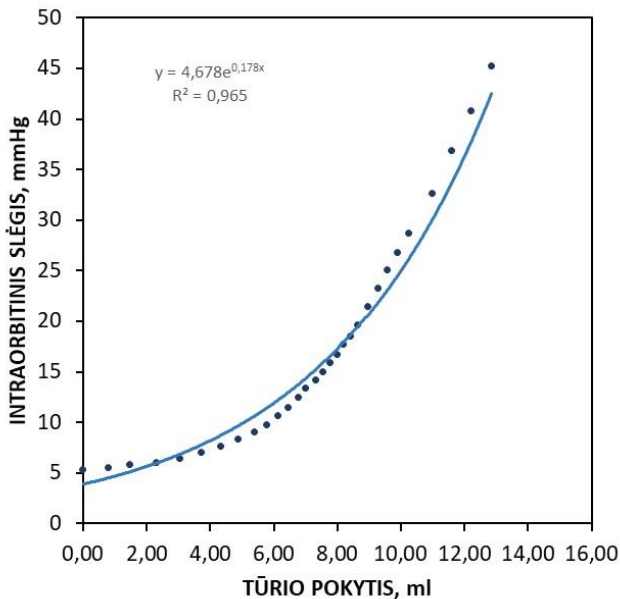


25 pav. Intraorbitinio slėgio, išmatuoto naudojant „Codman“ firmos stebėjimo sistemą, priklausomybė nuo išoriškai prie akies orbitos pridėto slėgio. Tamsiai mėlyni taškai atspindi vidutines išmatuotas vertes, įtraukus visas atliktas 68 matavimų iteracijas, o paklaidų intervalas pateiktas kaip \pm SD (standartinė deviacija). Šviesiai mėlyna punktyrinė linija atspindi išmatuotų vidutinių verčių tiesinę aproksimaciją

Intraorbitinio slankumo įvertinimo metodo tyrimų rezultatai pateikti 26–29 paveiksluose. 26–27 pav. pateikiama intraorbitinio slėgio priklausomybė nuo tūrio, o 28–29 pav. pateikiama intraorbitinio slankumo priklausomybė nuo prie akies orbitos pridėto išorinio slėgio.

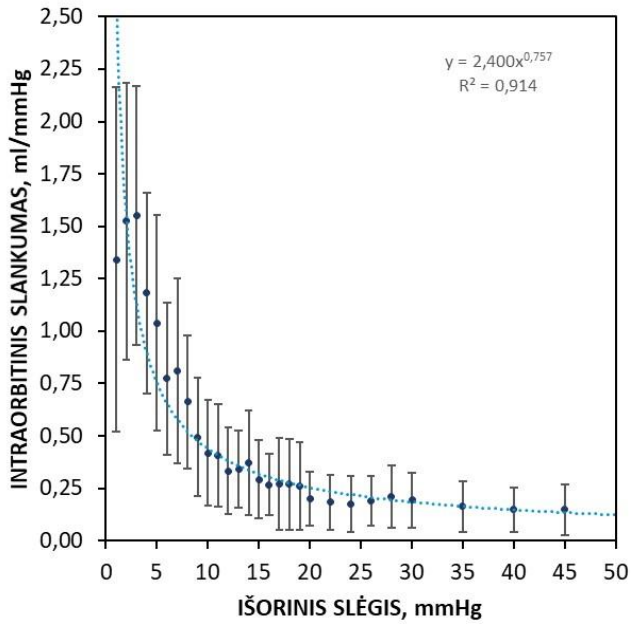


26 pav. Intraorbitinio slėgio priklausomybė nuo tūrio pokyčio. Tamsiai mėlyni taškai atspindi vidutines išmatuotas vertes, įtraukiant visas atliktas 54 matavimų iteracijas, o paklaidų intervalas pateiktas kaip \pm SD (standartinė deviacija). Šviesiai mėlyna punktyrinė kreivė atspindi išmatuotų vidutinių verčių eksponentinę aproksimaciją

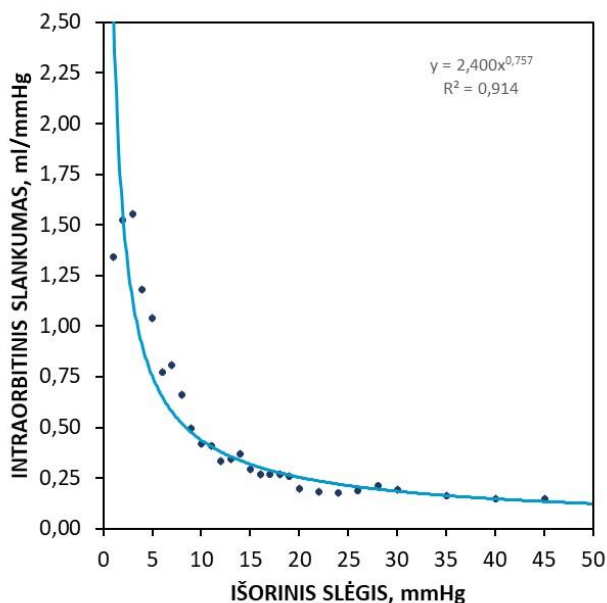


27 pav. Intraorbitinio slėgio priklausomybė nuo tūrio pokyčio (*in vivo* paršelių studija). Tamsiai mėlyni taškai atspindi vidutines išmatuotas vertes, įtraukiant visas atliktas 54

matavimų iteracijas. Šviesiai mėlyna kreivė atspindi išmatuotų vidutinių verčių eksponentinę aproksimaciją



28 pav. Intraorbitinio slankumo priklausomybė nuo prie akies orbitos pridėto išorinio slėgio. Tamsiai mėlyni taškai atspindi vidutines vertes, įtraukiant visas atliktas 54 matavimų iteracijas, o paklaidų intervalas pateiktas kaip \pm SD (standartinė deviacija). Šviesiai mėlyna punktyrinė kreivė atspindi išmatuotų vidutinių verčių eksponentinę aproksimaciją



29 pav. Intraorbitinio slankumo priklausomybė nuo išoriškai pridėto slėgio (*in vivo* paršelių studija). Tamsiai mėlyni taškai atspindi vidutines vertes, įtraukiant visas atliktas 54 matavimų iteracijas. Šviesiai mėlyna kreivė atspindi išmatuotų vidutinių verčių eksponentinę aproksimaciją

4.3. Intraorbitinio slankumo ir slėgio perdavimo į akies orbitą tyrimo apibendrinimas

Šio tyrimo metu gauti rezultatai yra gauti pirmą kartą. Jie įrodo, kad suprojektuotas slėgio aplikatorius veikia, kaip ir tikėtasi. Gauti slankumo rezultatai yra vertingi, nes iki šiol klinikinėje praktikoje slankumas nėra matuojamas net invaziniu būdu, o šis parametras reikalingas siekiant išlaikyti precizinę mediciną grįstą gydymo metodiką.

V. SMEGENŲ KRAUJOTAKOS AUTOREGULIACIJOS GLAUKOMA SERGANČIŲ PACIENTŲ TYRIMAS

Pirmą kartą neinvazinėmis ultragarso technologijomis išanalizuoti smegenų kraujotakos autoreguliacijos dinamiką pacientams, sergantiems normalaus akispūdžio glaukoma (NTG) ir aukšto akispūdžio glaukoma (HTG), palyginant su sveikų asmenų kontroline grupe.

5.1. Smegenų kraujotakos autoreguliacijos glaukoma sergančių pacientų tyrimo metodologija

Šis prospektyvinis klinikinis tyrimas buvo atliktas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Akių klinikoje. Tyrimą patvirtino Kauno regioninis biomedicininis tyrimų etikos komitetas (Nr. BE-2-41), pagal Helsinkio deklaraciją buvo gautas raštiškas visų dalyvių sutikimas dalyvauti tyrime.

Į tyrimą buvo įtraukti pacientai, sergantys normalaus ir aukšto akispūdžio glaukoma, bei sveiki asmenys. Įtraukimo kriterijai buvo tokie: oftalmologas patvirtino klinikinę glaukomos diagnozę, regos nervo pakitimų buvimą ir regėjimo lauko praradimą, atitinkančius glaukomą. Į tiriamųjų grupes nebuvo įtrauktos nėščios arba maitinančios motinos, pacientai, sergantys nekontroliuojamomis sisteminėmis ligomis, ir tie, kurie anksčiau buvo alergiški vietiniams anestetikams, turėjo akies traumą ar kitas ligas, kurios gali pakenkti tyrimo rezultatams [44].

Smegenų kraujotakos autoreguliacijos būklė buvo stebima tyrimo dalyviams naudojant inovatyvų neinvazinį ultragarsinį prietaisą („Vittamed 505“ monitorius; Boston Neurosciences, Lexington, MA, JAV), pagrįstą ultragarso sklidimo greičio (TOF) matavimo principu. Akustinėje trajektorijoje vykstantys intrakranijinio kraujo tūrio svyravimai buvo naudojami smegenų kraujagyslių autoreguliacijos įvertinimui [45, 46, 47, 48]. Rėmas tvirtinamas ant galvos su pora ultragarsinių keitiklių (centrinis dažnis 2 MHz), išdėstytų vienas priešais kitą ant smilkininių kaulų. Keitikliai buvo naudojami perduoti ir priimti ultragarso impulsą, kuris kerta smegenų parenchimą. TOF verčių svyravimas yra atvirkščiai proporcingas intrakranijinio kraujo tūrio pokyčiams, nes ultragarso greitis kraujyje yra didesnis nei kituose audiniuose (parenchimoje ir smegenų skystyje). Taigi, kraujo tūrio padidėjimas akustinėje trajektorijoje padidina vidutinį santykinį ultragarso greitį ir sumažina TOF verčių pokyčius. Darant prielaidą, kad lėti intrakranijinio kraujo tūrio pokyčiai koreliuoja su lėtais intrakranijinio slėgio pokyčiais (arba lėtais smegenų kraujotakos pokyčiais), tūrinio reaktyvumo indekso (VRx) skaičiavimui naudojame invertuotus TOF(t) duomenis pagal formulę (3), kur $ABP_{sw}(t)$ yra arterinio kraujo spaudimo lėtosios bangos, o $IBV_{sw}(t)$ – intrakranijinio kraujo pokyčio lėtosios bangos.

$$VRx(t) = r(ABP_{sw}(t); IBV_{sw}(t)) = r(ABP_{sw}(t); -TOF(t)) \quad (3)$$

TOF(t) – ultragarso sklidimo laiko pokyčiai atvirkščiai atspindi lėtus IBV(t) pokyčius. Lėtosios bangos, kurių periodas yra nuo 0,5 iki 2,0 minučių, atspindi smegenų kraujotakos autoreguliacijos vazogeninį aktyvumą. „ICM+ Cambridge Software“ programinė įranga buvo naudojama akumuliuoti duomenis ir realiu laiku skaičiuoti VRx. Šiam tyrimui buvo naudojamas arterinio kraujo spaudimo monitorius

(Finapres Nova, Enschede, Nyderlandai). Surinktų duomenų diskretizavimo dažnis buvo 50 Hz. VRx(t) skaičiavimui buvo naudojami dviejų minučių trukmės IBV(t) ir ABP(t) lėtųjų bangų slenkantys laiko langai [44, 49]. Juostinis žemų dažnių filtras buvo naudojamas lėtosioms bangoms išgauti iš IBV(t) ir ABP(t) signalų.

Smegenų kraujotakos autoreguliacijos stebėjimo sesija kiekvienam tiriamajam truko iki 15 minučių. Visų tiriamųjų buvo paprašyta kartą per minutę atlikti Valsalvos manevrą (iki 15–20 sekundžių), kad būtų sukurtos pasikartojančios lėtos bangos ir fiziologinės reakcijos, reikalingos SKA įvertinimui [50]. Neigiamos reikšmės ($VRx(t) < 0$) reiškia gerai veikiančią SKA, tuo tarpu teigiamos reikšmės ($VRx(t) > 0$) rodo SKA sutrikimą [44, 49].

Kiekvienam tiriamajam buvo apskaičiuota vidutinė VRx indekso reikšmė ir ilgiausio SKA sutrikimo epizodo (LCAI) trukmė. LCAI trukmė buvo apskaičiuota naudojant du skirtingo lygio slenksčius: $VRx > 0$ rodo SKA sutrikimą, pagrįstą matematine statistika, o $VRx > 0,4$ riba yra siejama su paciento pasveikimo baigtimi (panašios 0,4–0,5 slenkstinės vertės taip pat naudojamos kitiems neinvaziniams SKA indeksams, pvz., vidutinis srauto indeksas [transkranijinio Doplerio metodu pagrįsti SKA matavimai][51] ir smegenų oksimetrijos indeksas [NIRS metodu pagrįsti SKA matavimai][52]). Vidutinė VRx reikšmė buvo apskaičiuota iš visos vienkartinio tyrimo trukmės duomenų. VRx vidurkio ir LCAI įverčiai buvo pasirinkti siekiant įvertinti ir palyginti pacientų, sergančių glaukoma, ir sveikų asmenų SKA sutrikimus.

Statistinė duomenų analizė buvo atlikta naudojant IBM SPSS (23.0 versija; IBM Corporation, Armonk, NY, JAV). Statistinės analizės metu buvo suskaičiuota vidutinės reikšmės ir standartinių nuokrypių (SD) vertės visiems SKA funkcionavimo palyginimo įverčiams. Normaliajam rezultatų pasiskirstymui įvertinti buvo naudojamas Shapiro-Wilk testas. Mann-Whitney U testas buvo naudojamas dviejų nepriklausomų tiriamųjų grupių statistiškai reikšmingo skirtumo nustatymui.

5.2. Smegenų kraujotakos autoreguliacijos glaukoma sergančių pacientų tyrimo rezultatai

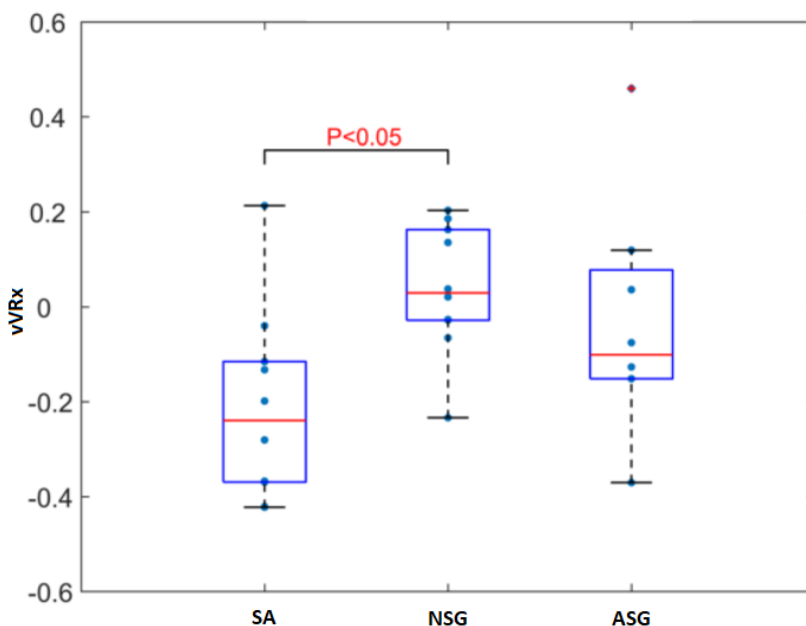
Šios prospektyvinės klinikinės studijos tyrimo matavimų imtis buvo 28 asmenys, kurie buvo suskirstyti į tris grupes: normalaus akispūdžio glaukoma sergantys pacientai (NTG), aukšto akispūdžio glaukoma sergantys pacientai (HTG) ir sveiki asmenys. NTG grupę sudarė 10 pacientų, iš kurių 9 moterys ir vienas vyras, vidutinis amžius 67,5 (SD = ±2,3) metų. HTG grupę sudarė 8 pacientai, iš kurių visos buvo moterys, vidutinis amžius 73,2 (SD = ±2,7). Sveikų žmonių grupę sudarė 10 asmenų, iš kurių 8 moterys ir 2 vyrai, vidutinis amžius 71,1 (SD = ±5,1).

6 lentelė. Apskaičiuoti VRx, LCAI, kai VRx > 0 ir LCAI, kai VRx > 0,4 parametų vidurkiai, standartiniai nuokrypiai ir grupių duomenų normaliojo pasiskirstymo įvertis P

Parametras	HS, vidurkis ±SD	NTG, vidurkis ±SD	HTG, vidurkis ±SD	P įvertis
VRx	-0,18 ± 0,22	0,06 ± 0,17	-0,07 ± 0,25	0,068
LCAI, VRx>0, s	127 ± 66	281 ± 151	231 ± 218	0,02
LCAI, VRx>0,4, s	13 ± 38	73 ± 59	42 ± 65	0,028

Čia HS – sveikų asmenų grupė, NTG – pacientų, sergančių normalaus akispūdžio glaukoma grupė, HTG – pacientų, sergančių aukšto akispūdžio glaukoma grupė.

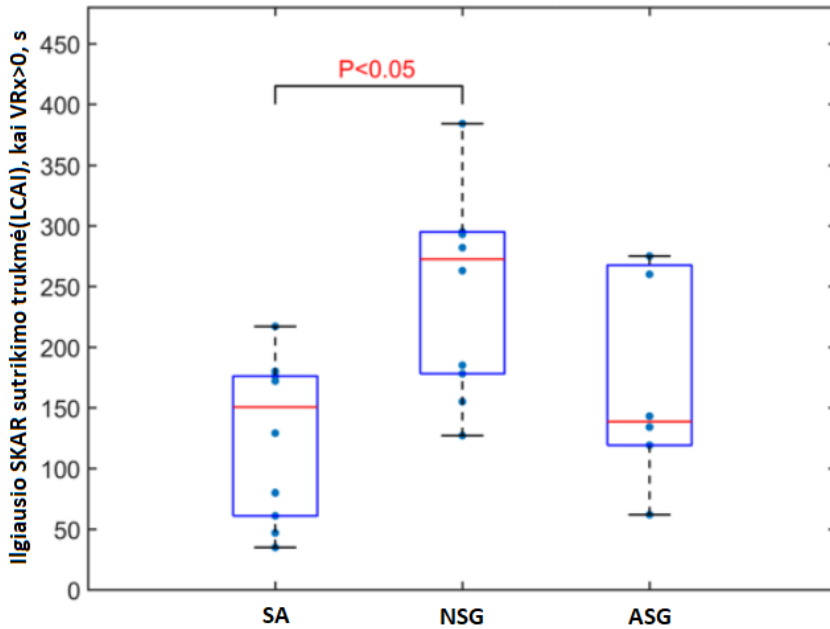
6 lentelėje pateikti SKA stebėjimo rezultatai. Atlikus Shapiro-Wilk normaliojo pasiskirstymo dėsnio testą pagal VRx parametą SKA stebėjimo duomenys neparodė normaliojo pasiskirstymo, todėl palyginimas tarp grupių buvo paremtas Mann-Whitney U testu. Vidutinis VRx buvo $-0,18 \pm 0,22$ sveikiems asmenims, $0,06 \pm 0,17$ pacientams, sergantiems NTG, ir $-0,07 \pm 0,25$ pacientams, sergantiems HTG. Sveikų asmenų VRx reikšmė buvo statistiškai reikšmingai mažesnė nei pacientų, sergančių NTG ($p < 0,05$). Tarp sveikų asmenų ir HTG grupių bei tarp NTG ir HTG grupių reikšmingų skirtumų nepastebėta (atitinkamai $p = 0,36$ ir $p = 0,24$) [44]. Visų trijų tiriamųjų grupių VRx stačiakampės diagramos parodytos 30 paveiksle.



30 pav. VRx indekso stačiakampės diagramos tarp tiriamųjų grupių

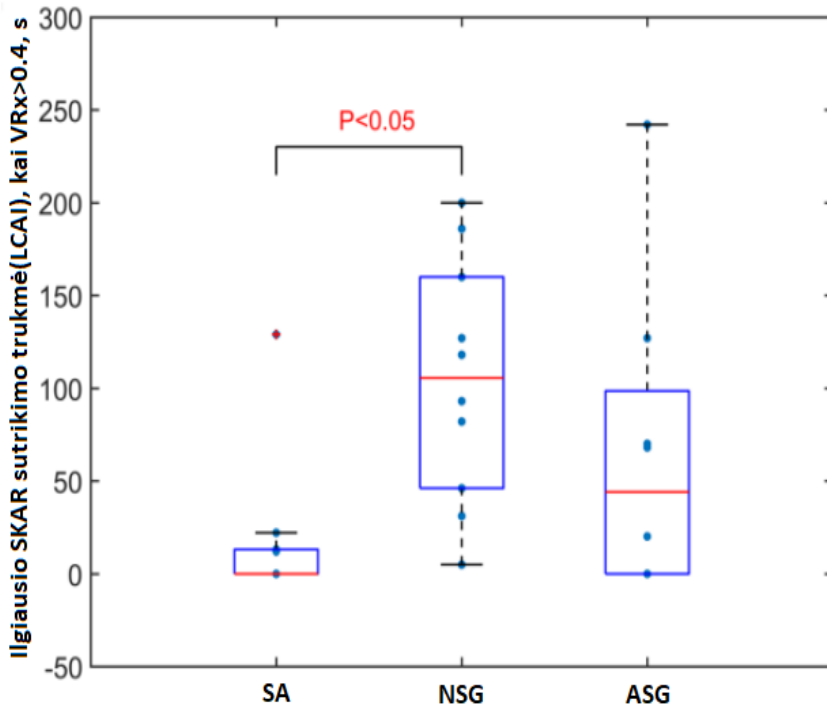
LCAI trukmės vidurkis (kai VRx > 0) buvo 127 ± 66 sekundės sveikiems asmenims, 281 ± 151 sekundė pacientams, sergantiems NTG, ir 231 ± 218 sekundė

pacientams, sergantiems HTG. Sveikų asmenų LCAI trukmės vidurkis buvo statistiškai reikšmingai mažesnis nei pacientų, sergančių NTG ($p < 0,05$). Tačiau reikšmingų skirtumų tarp sveikų asmenų ir pacientų, sergančių HTG, ir tarp pacientų, sergančių NTG ir HTG, nepastebėta (atitinkamai $p = 0,35$ ir $p = 0,10$). LCAI trukmių stačiakampės diagramos, kai $VRx > 0$, tarp tyrimo grupių parodytos 31 paveiksle [44].



31 pav. LCAI trukmių, kai $VRx > 0$, tiriamųjų grupių stačiakampės diagramos

LCAI trukmės vidurkis (kai $VRx > 0,4$) buvo 13 ± 38 sekundžių sveikiems asmenims, 73 ± 59 sekundės pacientams, sergantiems NTG, ir 42 ± 65 sekundės pacientams, sergantiems HTG. Sveikų asmenų LCAI vidutinė trukmė buvo žymiai mažesnė nei pacientų, sergančių NTG ($p < 0,05$). Tačiau reikšmingų skirtumų tarp sveikų asmenų ir pacientų, sergančių HTG, ir tarp pacientų, sergančių NTG ir HTG, nepastebėta (atitinkamai $p = 0,20$ ir $p = 0,15$). LCAI trukmių stačiakampės diagramos, kai $VRx > 0,4$, tarp tyrimo grupių parodytos 32 paveiksle [44].



32 pav. LCAI trukmių, kai VRx > 0,4, tiriamųjų grupių stačiakampės diagramos

5.3. Smegenų kraujotakos autoreguliacijos glaukoma sergančių pacientų tyrimo apibendrinimas

Šiame perspektyviniame klinikiniame tyrime pacientams, sergantiems normalaus slėgio glaukoma, buvo nustatyta, kad smegenų kraujotakos autoreguliacija yra sutrikus. Smegenų kraujotakos autoreguliacijos sutrikimas buvo nustatytas matuojant tokius parametrus kaip VRx indeksas ir ilgiausia SKA sutrikimo trukmė.

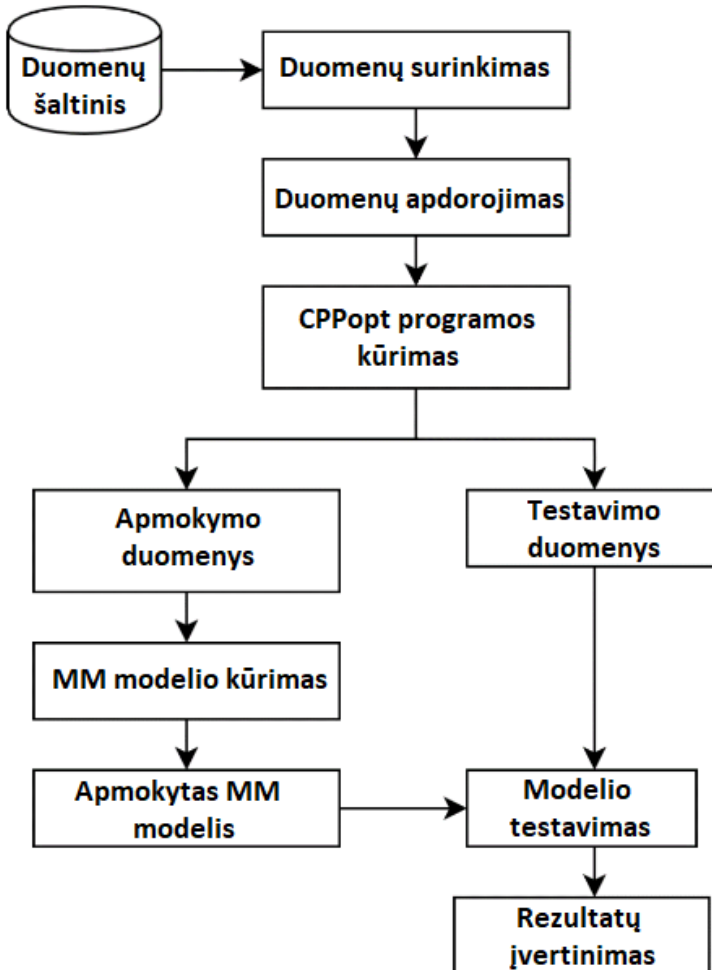
Rezultatų analizė parodė statistiškai reikšmingą skirtumą tarp sveikų žmonių ir pacientų, sergančių normalaus slėgio glaukoma, grupių. Tai pavirtina pasaulinę klinikinėje praktikoje iškeltą hipotezę, kad sutrikusi smegenų kraujotakos autoreguliacija gali būti normalaus slėgio glaukomos priežastis.

Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp pacientų, sergančių HTG, ir sveikų asmenų nepastebėta.

VI. CPPopt PROGRAMINĖS ĮRANGOS BEI MAŠININIO MOKYMO IR DIRBTINIO INTELEKTO ALGORITMŲ KŪRIMAS

6.1. Algoritmo, pagrįsto mašininio mokymu, kūrimas

Šiame skyriuje yra aprašoma visa tyrimo eiga, įskaitant pacientų fiziologinius signalus, algoritmo, pagrįsto mašininio mokymu, kūrimą ir jo vertinimo metodus. Suformuluotos metodikos blokinė schema pateikta 33 paveiksle.



33 pav. Mašininio mokymo algoritmo kūrimo blokinė schema

6.2. Pacientų duomenų ir fiziologinių parametrų registravimo metodika

Šiame tyrime buvo atlikta retrospektyvi 84 pacientų, patyrusių sunkią galvos smegenų traumą, multimodalinio fiziologinio stebėjimo duomenų analizė, siekiant panaudoti gautus rezultatus mašininio mokymo algoritmo apmokymui. Šie duomenys buvo surinkti Respublikinėje Vilniaus universitetinėje ligoninėje, intensyvosios

terapijos skyriuje, bei Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno klinikose vykdant klinikinę studiją 2013–2018 m. Didelės skiriamosios gebos 50 Hz nuolatinio intrakranijinio slėgio (IKS(t)), arterinio kraujospūdžio (ABP(t)) stebėjimo duomenys, smegenų perfuzijos slėgis (SPS(t)), taip pat ir pulsinis reaktyvumo indeksas (PRx(t)) buvo užregistruoti ir apskaičiuoti naudojant „ICM+ Cambridge Software“ programinę įrangą. ICM+ yra moksliniams klinikiams tyrimams skirta programinė įranga, siūlanti didelės raiškos duomenų rinkimą ir analizę realiuoju laiku iš pacientui naudojamų stebėjimo šaltinių prie lovos. Intrakranijinio slėgio duomenų signalai buvo stebimi naudojant „Codman IKS“ monitorių su intraparenchiminiu kateteriu, o arterinio kraujospūdžio signalai buvo fiksuojami naudojant fotopletizmogramą su „Finapres NOVA“ kraujo dinamikos stebėsenos sistema.

Paciento padėtis praėjus šešiams mėnesiams po išrašymo iš ligoninės buvo įvertinta Glazgo rezultatų skale (angl. *Glasgow Outcome Scale*) [53], kuri yra labiausiai paplitusi pacientų padėties sunkumo vertinimo sistema galvos smegenų traumų srityje. Ši skalė pateikta 7 lentelėje.

7 lentelė. Pacientų būsenos vertinimas pagal Glazgo skalę

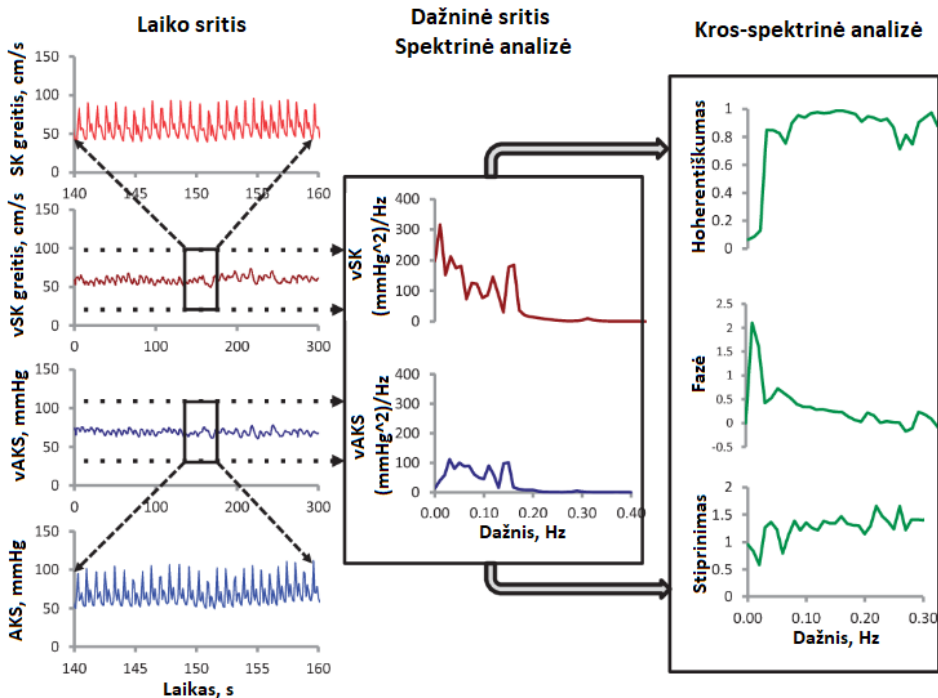
Balas	Paciento būseną	Paciento būsenos aprašymas
5	Geras atsivimas	Grįžimas į įprastą gyvenimą nepaisant nedidelių trūkumų
4	Vidutinė negalia	Neįgalus, bet nepriklausomas; gali dirbti palaikomoje aplinkoje
3	Sunki negalia	Sąmoningas, bet neįgalus; priklausomas nuo kitų kasdienės paramos
2	Nuolatinė vegetacinė būseną	Minimalus reagavimas
1	Mirtis	Mirtis

6.3. Fiziologinių signalų apdorojimo metodikos aprašymas

ICM+ programinė įranga surenka paciento fiziologinius signalus iš intrakranijinio slėgio ir arterinio kraujospūdžio monitorių bei atlieka skaičiavimus realiuoju laiku pagal taisykles, kurios buvo suprogramuotos ICM+ programinės įrangos aplinkoje pagal tam tikrą metodiką. Pulsinio reaktyvumo indeksas apskaičiuojamas kaip 5 minučių trukmės slenkančio lango laike koreliacijos koeficientas tarp paciento intrakranijinio slėgio ir arterinio kraujospūdžio lėtųjų bangų, kurio reikšmės gaunamos [-1, 1] intervale. Smegenų perfuzijos slėgis apskaičiuojamas pagal 1 formulę, pateiktą pirmame skyriuje. Visi gauti signalai buvo nufiltruoti žemų dažnių filtru, esančiu ICM+ programinės įrangos bibliotekoje, siekiant eliminuoti širdies darbo pulsines bei kvėpavimo bangas, kurios gali sukelti trikdžius. Pradinis neapdorotų arterinio kraujospūdžio ir intrakranijinio slėgio duomenų signalo diskretizavimo dažnis buvo 50Hz, kaip buvo nustatyta ICM+ programinės įrangos stebėsenos konfigūracijoje.

Tolesni signalų analizės žingsniai buvo atliekami naudojant MATLAB programinę įrangą. Siekiant sumažinti sistemos skaičiavimo sudėtingumą ir sutrumpinti signalo apdorojimo laiką, šie signalai buvo decimuoti iki 0,1 Hz diskretizavimo dažnio. Buvo daroma prielaida, kad standartinio nuokrypio indeksas

ir perdavimo funkcijos analizės stiprinimas bei koherentiškumas labiau atspindi fiziologinę sąveiką tarp arterinio kraujospūdžio ir intrakranijinio slėgio signalų lėtųjų bangų dažnių srityje, o tai leido išvengti aukšto dažnio artefaktų. Dinaminei galvos smegenų kraujotakos autoreguliacijos analizei atlikti buvo naudojama segmentinė Furjė transformacija. Signalas buvo pritaikytas spektrinei analizei dažnių srityje. Galiausiai buvo atlikta kryžminė spektrinė analizė ir gauti koherentiškumo, stiprinimo ir fazės atsako įverčiai 0,005–0,02 Hz intervale, nes būtent jame vyrauja lėtosios bangos. Pagrindiniai perdavimo funkcijų analizės žingsniai yra išdėstyti 34 paveiksle.



34 pav. Pagrindiniai perdavimo funkcijos analizės etapai [54]

6.4. CPPopt programinės įrangos kūrimas

CPPopt skaičiavimo programinė įranga buvo sukurta naudojant MATLAB (versija R2020b, MathWorks) programinį paketą [6], veikiančią „Microsoft Windows 10“ operacinėje sistemoje. Pagrindinis bei pradinis šio įrankio tikslas buvo iliustruoti ir vizualiai analizuoti paciento fiziologinius duomenis, akumuliuotus ICM+ programine įranga [5] per laisvai pasirenkamo ilgio stebėjimo langą. Vėliau buvo atkreiptas dėmesys, kad optimalus stebėjimo lango ilgis, patogiausias vartotojui, yra dvi valandos. Taip 84 pacientų stebėjimo duomenys buvo suskirstyti į 2165 dviejų valandų laiko langus. Kiekvienas stebėjimo langas buvo dar padalintas į penkis 24 minučių trukmės epizodus, kuriuos galima įtraukti arba išmesti, žymint juos kaip informatyvius ar neinformatyvius atitinkamos spalvos mygtukais, į automatizuotą optimalios smegenų perfuzijos slėgio vertės skaičiavimą, vizualiai atsižvelgiant į tai,

kaip atrodo paciento signalai ekrane. 24 minučių trukmės epizodo parinkimas buvo nustatytas dėl fakto, kad ilgiau nei 30 minučių trunkantis galvos smegenų kraujotakos autoreguliacijos sutrikimas gali būti labai svarbus pacientų, patyrusių galvos smegenų traumą, sveikimui [23, 24, 55]. Kiekvienam 24 minučių trukmės epizodui buvo priskirtos žalia, žydra, mėlyna, rožinė ir raudona spalvos, kad jas būtų galima lengvai atskirti vizualizuojamame 2 valandų trukmės laiko lange. Visa operatoriaus anotuota informacija kiekvienam laiko langui yra saugoma atskirame faile, kad vėliau atsidarius tą patį laiko langą operatorius matytų praeityje priimtus sprendimus ir esant reikalui juos galėtų redaguoti.

Buvo naudojamos antrojo laipsnio polinomo aproksimacijos optimalios smegenų perfuzijos slėgio vertės identifikavimui iš nubraižyto $PRx(t)$ ir $SPS(t)$ priklausomybės laike grafiko SPS_{opt} programos ekrane (36 A pav.). Nustatytos vertės buvo žemiausiame U formos kreivės minimumo taške ir atspindėjo tikslines arterinio kraujo, intrakranijinio ir cerebroperfuzinio slėgių vertes. Taip pat buvo pridėtos ir vizualizuotos dvi papildomos lygtys, nusakančios pulsinio reaktyvumo indekso priklausomybę nuo arterinio kraujospūdžio ir intrakranijinio slėgio laiko srityje (4) ir (5), ir vizualizuotos grafikuose CPP_{opt} programos ekrane. Šis funkcionalumas leido atlikti gilesnę analizę ir suprasti, kaip šie du kintamieji gali riboti optimalios cerebroperfuzinio slėgio vertės nustatymą.

$$PRx = f(IKS(t)) \quad (4),$$

$$PRx = f(AKS(t)) \quad (5),$$

$$PRx = f(SPS(t)) \quad (6).$$

Apatinė ir viršutinė galvos smegenų kraujotakos autoreguliacijos (LLCA ir ULCA) ribos buvo apskaičiuotos arterinio kraujospūdžio, intrakranijinio slėgio ir cerebroperfuzinio slėgio parametrams esant esant pulsinio reaktyvumo indekso ribai +0,25. Kompetentingi medicinos darbuotojai iš Kauno klinikų atliko išsamią visų pacientų duomenų analizę anoduodami spalvinius segmentus kaip informacinius ir neinformacinius. Be to, buvo priskirta viena iš penkių klinikinių situacijų kiekvienam dviejų valandų trukmės langui. Penkios klinikinės situacijos pasirinktos buvo apibrėžtos taip:

1. CPP TH – taikytina cerebroperfuzijos slėgiu pagrįsta terapija, nes SPS duomenų aproksimuotoje kreivėje matoma aiški U forma ir galima rasti optimalią SPS reikšmę arba galima nustatyti apatinę ar viršutinę smegenų kraujotakos autoreguliacijos ribas.
2. ABP TH – taikytina arteriniu kraujospūdžiu pagrįsta terapija, nes ABP duomenų aproksimuotoje kreivėje matoma aiški U forma ir galima rasti optimalią ABP reikšmę arba galima nustatyti apatinę ar viršutinę smegenų kraujotakos autoreguliacijos ribas.
3. ICP TH – taikytina intrakranijiniu slėgiu pagrįsta terapija, nes IKS duomenų aproksimuotoje kreivėje matoma aiški U forma ir galima rasti optimalią IKS reikšmę arba galima nustatyti apatinę ar viršutinę smegenų kraujotakos autoreguliacijos ribas.

4. CA CRIT – smegenų kraujatos autoreguliacija yra kritinė (pulsinis reaktyvumo indeksas viršija 0,25 ribą). Reikalingas neatidėliotinas gydymas.
5. CA OK – smegenų kraujotakos autoreguliacija nesutrikus. Skubus gydymas nereikalingas.

Šių penkių klinikinių situacijų pasirinktus sukurtoje CPPopt programoje pavaizduotos 36 paveikslė.

CPPopt programinės įrangos įvesties duomenys:

1. Neapdorotas arterinio kraujospūdžio signalas ABP(t).
2. Neapdorotas intrakranijinio slėgio signalas IKS(t).
3. Neapdorotas smegenų perfuzijos slėgio signalas SPS(t).
4. Neapdorotas pulsinio reaktyvumo indekso signalas PRx(t).

CPPopt programinės įrangos ekrane vizualizuojami grafikai:

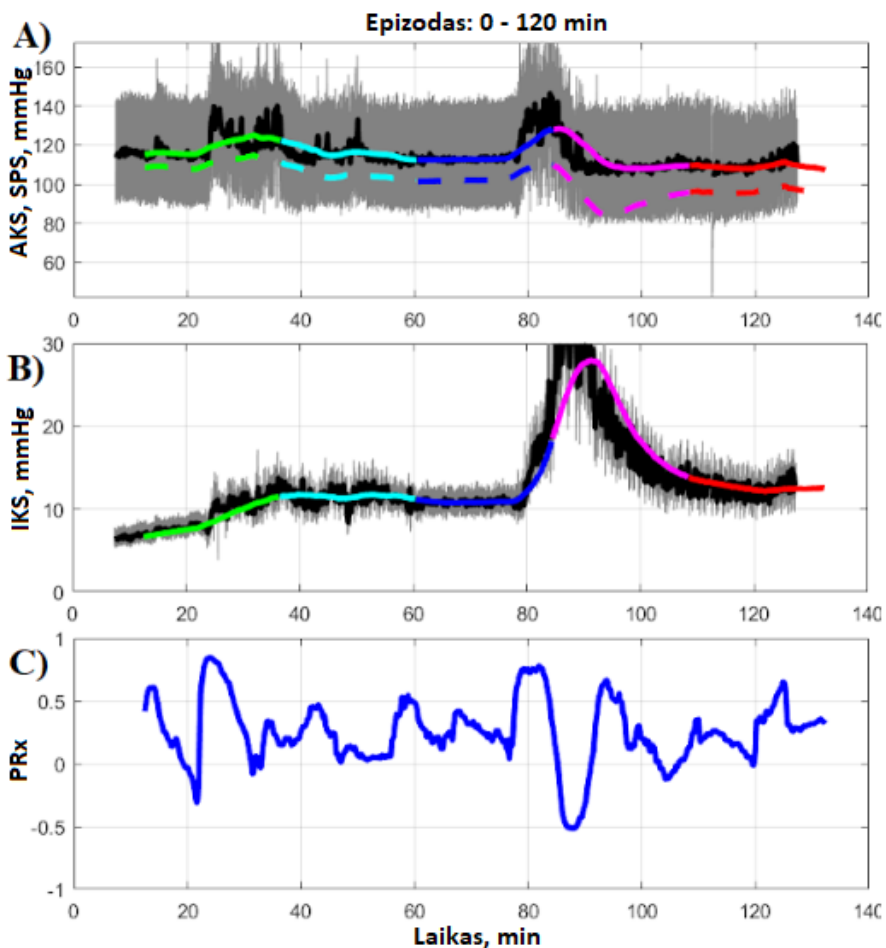
1. Apdorotas arterinio kraujospūdžio signalas ABP(t).
2. Apdorotas intrakranijinio slėgio signalas IKS(t).
3. Apdorotas smegenų perfuzijos slėgio signalas SPS(t).
4. Apdorotas pulsinio reaktyvumo indekso signalas PRx(t).
5. Pulsinio reaktyvumo indekso priklausomybė nuo cerebroperfuzinio slėgio $PR_x=f(SPS(t))$.
6. Pulsinio reaktyvumo indekso priklausomybė nuo intrakranijinio slėgio $PR_x=f(IKS(t))$.
7. Pulsinio reaktyvumo indekso priklausomybė nuo arterinio kraujospūdžio $PR_x=f(ABP(t))$.

CPPopt programinės įrangos išvesties duomenys:

1. Penki loginio tipo kintamieji, skirti saugoti anotuotai informatyvaus / neinformatyvaus 24 minučių trukmės segmento būsenai (0 arba 1).
2. Penki loginio tipo kintamieji, skirti saugoti anotuotai klinikinės situacijos būsenai (0 arba 1).

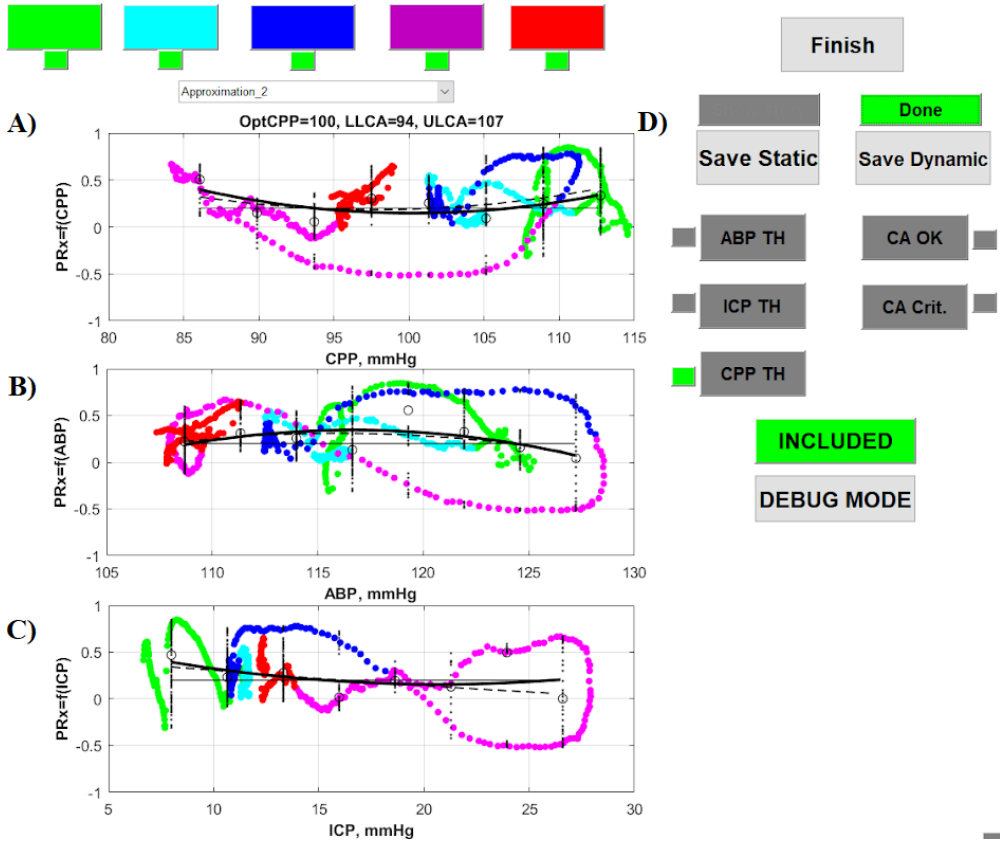
CPPopt programinės įrangos išvesties duomenys buvo naudojami kaip siūlomo mašininio mokymo modelio mokymo duomenys. Atlikus artefaktų analizę, 8398 segmentai buvo anotuoti kaip informatyvūs, o 2427 – kaip neinformatyvūs. Sukurtas CPPopt programinės įrangos ekranvaizdis parodytas atitinkamai 35 ir 36 paveiksluose.

35 paveikslė vaizduojamas rožinis duomenų segmentas pažymėtas kaip informatyvus, nes šio epizodo metu matome dinamišius fiziologinių parametų svyravimus. Atlikus šio epizodo duomenų aproksimaciją gaunama U formos kreivė SPS ir PRx priklausomybės grafike. Likusios duomenų segmentų spalvos lieka nepažymėtos, nes jos yra „neinformatyvios“. Šiuo atveju optimalus smegenų perfuzijos slėgis ir apatinė bei viršutinė smegenų kraujotakos autoreguliacijos ribos buvo nustatytos. Todėl šiam paciento epizodui buvo priskirta CPP TH klinikinė situacija (36 pav.).



35 pav. CPPopt programinės įrangos grafinė vartotojo sąsaja – paciento nr. 63, epizodo nr. 1 (kairioji ekranvaizdžio dalis)

Kairėje CPPopt programinės įrangos ekranvaizdžio pusėje yra vizualizuojami A, B ir C grafikai, iliustruojantys paciento fiziologinius parametrus laiko srityje dviejų valandų ilgio lange (35 pav.). A grafikas iliustruoja arterinio kraujospūdžio ir cerebroperfuzinio slėgio (punktyrinė kreivė) dinamiką laike. Šiuo konkrečiu atveju informacinis epizodas yra rožinės spalvos nuo 84 iki 108 minučių. B grafikas iliustruoja intrakranijinio slėgio dinamiką laike. Čia nuo 80 minučių matomas staigus intrakranijinio slėgio padidėjimas. C grafikas iliustruoja pulsino reaktyvumo indekso dinamiką laike. Čia, ties maždaug 86 minute matomas pulsino reaktyvumo indekso reikšmės sumažėjimas iki $-0,5$. Tai rodo sveiką galvos smegenų kraujotakos autoreguliacijos atsaką, nes smegenų kraujagyslių sistema reaguoja į padidėjusį intrakranijinį slėgį (B grafikas, rožinis segmentas) didindama arterinį kraujospūdį (A grafikas, rožinis segmentas), sukeldama smegenų kraujagyslių susiaurėjimą, tuo pačiu sumažindama smegenų kraujo tūrį ir dėl to intrakranijinis slėgis laikui bėgant vėl sumažėja iki normalaus.



36 pav. CPPopt programinės įrangos grafinė vartotojo sąsaja – paciento nr. 63, epizodo nr. 1 (dešinioji ekranvaizdžio dalis)

Kiekviena spalva yra susieta su signalų segmentais, vaizduojamais 36 paveikslo A, B ir C grafikuose. Viršuje yra mygtukai, skirti pasirinkti arba panaikinti kiekvienos spalvos segmento atvaizdavimą grafike. Įvykus segmentų pasirinkčių pokyčiui antro laipsnio polinomo aproksimacija yra perskaičiuojama tik pasirinktiems segmentams ir juoda U formos kreivė yra atvaizduojama iš naujo. A grafikas iliustruoja pulsinio reaktyvumo priklausomybę nuo cerebroperfuzinio slėgio. Į epizodo analizę įtraukus tik rožine spalva žymimą segmentą bei atlikus aproksimaciją ir gavus U formos kreivę galima nustatyti individualią šiam pacientui optimalią cerebroperfuzinio slėgio vertę tik iš 24 minučių trukmės duomenų. Grafikas B iliustruoja pulsinio reaktyvumo priklausomybę nuo arterinio kraujospūdžio, o C grafikas iliustruoja pulsinio reaktyvumo priklausomybę nuo intrakranijinio slėgio. D dalyje matome mygtukus, skirtus pasirinkti jau anksčiau minėtus klinikinius scenarijus: ABP TH, ICP TH, APP TH, CA OK ir CA Crit.

6.5. Mašininio mokymosi algoritmas

Buvo nuspręsta sukurti du mašininio mokymo su mokytoju modelius [56, 57]. Dirbtinis neuroninis tinklas ir atraminių vektorių modelis (SVM) buvo pasirinkti siekiant užtikrinti pradinį lyginamąjį našumą. Abiem modeliams, pagrįstiems mašininio mokymu, buvo panaudoti tie patys atrinkti apmokymo duomenų rinkiniai.

Buvo sukurti du duomenų rinkiniai, o kiekvieną jų sudarė 130 atsitiktiniu būdu atrinktų 2 valandų trukmės epizodų. Pirmoji duomenų bazė buvo sukurta informaciniams ir neinformatyviems epizodams aptikti, todėl joje buvo visų informacinių epizodų anotacijos. Antroji duomenų bazė sukurta siekiant aptikti artefaktus, kurie gali sumažinti duomenų panaudojamumą, todėl buvo įtrauktos artefaktų pažeistų segmentų anotacijos (neinformatyvūs segmentai).

Atliekant iteracinį tobulinimo procesą kuriant CPPopt programinės įrangos analizės įrankį, buvo nustatyta, kad „informacinių / neinformacinių epizodų“ aptikimas pagerėjo, kai buvo naudojami standartinio nuokrypio įverčiai, apskaičiuoti arterinio kraujospūdžio, intrakranijinio slėgio ir smegenų perfuzijos slėgio fiziologiniams signalams. Standartinis nuokrypis yra matas, nurodantis, kiek signalas svyruoja nuo vidurkio. Todėl, jei paciento duomenų signale yra artefaktas, jo standartinis nuokrypis bus didesnis. Pritaikius slenkančio vidurkio filtrą staigūs artefaktai yra užglotninami, išryškėja kitos kilmės artefaktai, bet tuo pačiu pakinta standartinio nuokrypio reikšmė. Dėl šios priežasties standartinio nuokrypio įverčiai, kaip mokymo algoritmo įvesties duomenys, buvo skaičiuojami esant skirtingoms sąlygoms, fiziologiniams pacientų signalams pritaikant slenkančio lango vidurkio filtrus su skirtinga slenkančio lango trukme: 0 (be filtro), 1, 2, 3 ir 4 minučių. Tačiau galima tikėtis, kad naudojant slenkančio vidurkio filtrą, standartinio nuokrypio įvertis padidės. Todėl skirtinga filtro lango trukme filtruotų arterinio kraujospūdžio, intrakranijinio slėgio ir smegenų perfuzijos slėgio signalų standartinio nuokrypio įverčių santykiai su šių signalų standartinio nuokrypio įverčių be filtravimo buvo naudojami kaip įvesties parametrai siekiant pagerinti duomenų, naudojamų mašininio mokymo algoritmui mokytį, tikslumą. Perdavimo funkcijos analizės duomenys konkrečiame lėtųjų bangų dažnių diapazone nuo 0,005 iki 0,03 Hz, įskaitant perdavimo funkcijos slopinimą ir koherentiškumą, taip pat buvo naudojami kaip įvesties parametrai, siekiant pridėti daugiau informacijos ir pagerinti mašininio mokymo modelio efektyvumą.

Siūlomo mašininio mokymo algoritmo įvesties parametrai:

1. Arterinio kraujospūdžio signalas.
2. Intrakranijinio slėgio signalas.
3. Smegenų perfuzijos slėgio signalas.
4. Pulsinio reaktyvumo indekso signalas.
5. Optimali smegenų perfuzijos slėgio vertė.
6. Optimali arterinio kraujospūdžio vertė.
7. Apatinė galvos smegenų kraujotakos autoreguliacijos veikimo vertė.
8. Viršutinė galvos smegenų kraujotakos autoreguliacijos veikimo vertė.
9. Informatyvių / neinformatyvių epizodų anotacijos loginiai kintamieji.
10. Klinikinių situacijų anotacijos loginiai kintamieji.

11. Standartinės deviacijos vertės, suskaičiuotos visiems fiziologiniams signalams naudojant skirtingos konfigūracijos slenkančio vidurkio filtrus.
12. Perdavimo funkcijos slopinimas.
13. Koherencijos įvertis.

Siūlomo mašininio mokymo algoritmo išvesties parametrai (rezultatai):

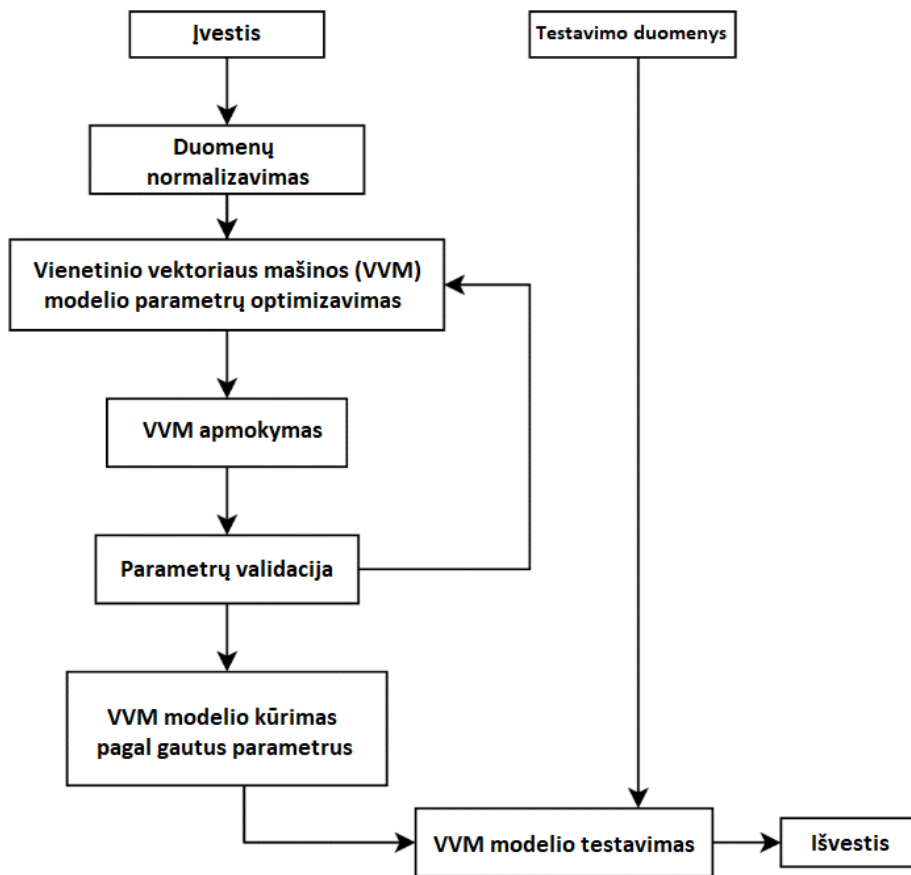
1. Loginiai parametrai kiekvienam epizodui, nusakantys epizodo informatyvumą / neinformatyvumą.
2. Loginiai parametrai kiekvienai klinicinei situacijai, nusakantys, kuri klinikinė situacija buvo priskirta konkrečiam epizodui.

Siūlomo mašininio mokymo modelio struktūra iliustruota 37 paveiksle pateiktoje struktūrinėje diagramoje. Visi atrinkti duomenys buvo panaudoti kuriant siūlomą mašininio mokymo modelį, 70 % duomenų buvo panaudoti kaip mokymo duomenys ($N = 2246$) ir 30 % kaip testavimo duomenys. Šie duomenys buvo naudojami nustatant vienetinio vektoriaus mašinos modelio parametrus: sąnaudos (C) – kintamos sąnaudos, ir gama (γ) – Gauso funkcijos plotis. Jie apibrėžiami pagal numatytąsias vertes (7) ir (8) lygtyse, kur $\dim(x)$ reiškia vektoriaus x dydį. Branduolio funkcija buvo naudojama norint paversti šią netiesinę funkciją į tiesinę aukštesnės dimensijos erdvėje. Tai buvo pasiekta naudojant radialines bazines funkcijas (angl. *Radial Basis Function (RBF)*).

$$C = 1 \quad (7),$$

$$\gamma = \frac{1}{\dim(x)} \quad (8).$$

Optimalus C ir γ derinys buvo pasirinktas sudarius galimų parametrų matricą su eksponentiškai augančiais C ir γ numatytosios reikšmės faktoriais (0,001, 0,01, 0,1, 1, 10, 100 ir 1000). Sudarytos matricos pagalba buvo apmokytas vienetinio vektoriaus mašinos modelis su kiekviena pora (C, γ) parametrų Dekarto sandaugoje ir įvertintas jų našumas naudojant kryžminę validaciją, siekiant didžiausio tikslumo.



37 pav. Vienetinio vektoriaus mašinos modelio diagrama

6.6. Mašininio mokymosi algoritmas

Mašininio mokymo modelio parametrų skaičiavimai ir veikimo įvertinimas atliktas naudojant „R: A Language and Environment for Statistical Computing“ paketą. Vertinimui buvo naudojami našumo diagnostiniai parametrai: tikslumas (Acc), jautrumas (Se), specifiškumas (Sp) ir plotas po ROC kreive (AUC) pagal apskaičiuotas rezultatų matricas (2 x 2). Jautrumas ir specifiškumas apibūrinami atitinkamai (9) ir (10) lygtyse. Plotas po ROC kreive buvo apskaičiuotas kiekvienai situacijai, kad būtų galima nustatyti modelių veikimo teisingumą individualiai.

$$Se = \frac{TP}{TP+FN} \quad (9),$$

$$Sp = \frac{TN}{TN+FP} \quad (10).$$

Tikslumas buvo apskaičiuotas kaip teisingų prognozių procentinė dalis dėl informatyvaus ir neinformatyvaus epizodo nustatymų per bendrą paciento epizodų skaičių pagal formulę (11):

$$Acc = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN} \quad (11).$$

Čia TP (angl. *true positive*) – teisingai nustatytų informatyvių segmentų skaičius, TN (angl. *true negative*) – teisingai nustatytų neinformatyvių segmentų skaičius, FP (angl. *false positive*) – klaidingai nustatytų informatyvių segmentų skaičius ir FN (angl. *false negative*) – klaidingai nustatytų neinformatyvių segmentų skaičius.

Priklausomi nuolatiniai kintamieji mūsų tyrime buvo smegenų perfuzijos slėgio, arterinio kraujospūdžio ir intrakranijinio slėgio signalai laiko srityje, kurie nebuvo pasiskirstę pagal normaliojo skirstinio dėsnį. Kadangi prieš tai paminėti kintamieji nebuvo pasiskirstę pagal normaliojo skirstinio dėsnį, buvo naudojamas Mann-Whitney U testas siekiant palyginti šių kintamųjų skirtumus ir ilgalaikį paciento būsenos rezultatą, vertinamą Glasgow būsenos skale, bei vidutinės standartinės deviacijos įverčiu. Parinktas reikšmingumo lygmuo $p < 0,05$.

Modelis buvo patikrintas atliekant paprastą tiesinės regresijos analizę ir apskaičiuojant Pearsono koreliacijos koeficientą (r) naudojant „IBM SPSS Statistics“ programinę įrangą. Ši analizė patvirtina pastebėtą ryšį tarp paciento būsenos rezultatų ir skirtumo tarp nuolatinio realaus laiko smegenų perfuzijos slėgio ir apskaičiuotos optimalios smegenų perfuzijos slėgio vertės individualiai kiekvienam pacientui, $\Delta SPS_{opt}(t)$, kuris apskaičiuojamas pagal (12) lygtį. Optimalios smegenų perfuzijos slėgio vertės ir pulsinio reaktyvumo indekso reikšmės laike taip pat buvo perskaiciuotos ir išanalizuotos, siekiant nustatyti sąsajas su pacientų būsenos rezultatais.

$$\Delta SPS_{opt}(t) = SPS(t) - SPS_{opt}(t) \quad (12)$$

Taip pat reikėtų pabrėžti, kad ankstesni tyrimai [23, 55] parodė, kad pacientų, sergančių galvos smegenų trauma, būsenos rezultatai yra stipriai susiję su kritiniais smegenų kraujotakos autoreguliacijos sutrikimų nepertraukiamais laiko intervalais, bei jų trukme, o ne su vidutinėmis pulsinio reaktyvumo indekso reikšmėmis per visą stebėjimo laiką. Tai puikiai atspindi automatinių kritinių sutrikimų epizodų aptikimo algoritmų, tokių kaip mašininio mokymo modeliai, svarbą.

6.7. Tyrimo, pagrįsto mašininio mokymu, rezultatai

Pagrindinis šio tyrimo tikslas buvo sukurti ir patikrinti mašininio mokymo modelio algoritmo veikimą, leidžiantį nustatyti individualias optimalias cerebroperfuzinio slėgio reikšmes galvos smegenų traumą patyrusiems pacientams naudojant tik tuos duomenis, kurie buvo klasifikuoti kaip informatyvūs. Buvo bandoma galimybė nustatyti optimalias cerebroperfuzinio slėgio reikšmes per trumpesnę nei 30 minučių laikotarpį, palyginti su įprastu 4 valandų stebėjimo langu. Anotavimo rezultatai, gauti su CPPopt programine įranga, bus sutelkti į mašininio mokymo modelio algoritmo gebėjimą teisingai klasifikuoti klinikinių situacijų grupes ir tikslumą (Acc), nustatant individualias optimalias cerebroperfuzinio slėgio reikšmes.

Vienetinio vektoriaus mašinos metodu pagrįstas modelis (Acc = 68,8 %) davė 8 % geresnius rezultatus, palyginant su dirbtinio neuroninio tinklo modeliu (Acc = 60,8 %) prognozuojant informatyvius ir neinformatyvius epizodus. Todėl dirbtinio neuroninio tinklo modelio statistinė analizė nebuvo įtraukta, o dėmesys rezultatų analizei buvo skiriamas vienetinio vektoriaus mašinos modeliui.

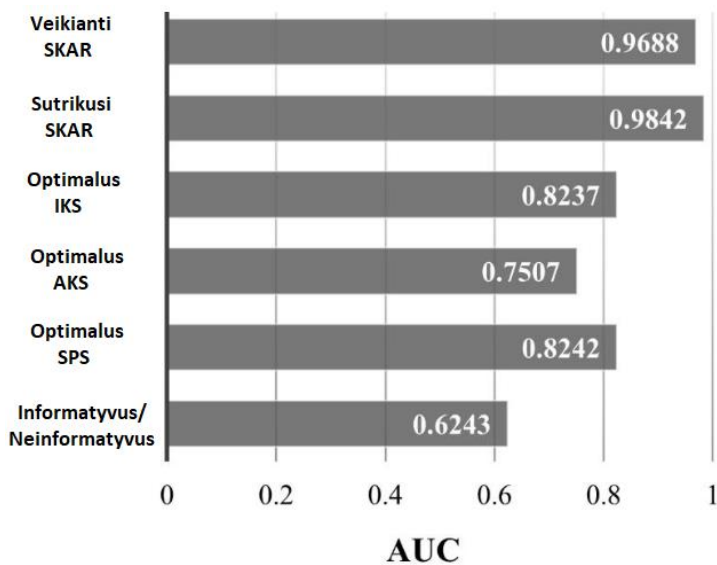
Tikslumo (Acc) pagerėjimas taikant mašininio mokymo modelius buvo pastebėtas nustatant viršutinę ir apatinę galvos smegenų kraujotakos autoreguliacijos ribas pacientų fiziologiniams parametrams: smegenų perfuzijos slėgiui (padidėjimas 21 %), arteriniam kraujospūdžiui (padidėjimas 20 %), intrakranijiniam slėgiui (padidėjimas 6 %), kritiniam galvos smegenų kraujotakos autoreguliacijos sutrikimui (padidėjimas 17,41 %) ir gerai veikiančiai galvos smegenų kraujotakos autoreguliacijai (16,78 %). Mašininio mokymo modelio taikymas užtikrino galimybę identifikuoti smegenų perfuzijos slėgio vertes 4,5 % didesniame skaičiuje multimodaliosios stebėsenos ribotos trukmės epizodų, lyginant su epizodų kiekiu, kuriuose pavyko nustatyti tas vertes nenaudojant mašininio mokymo. Visi statistinės analizės rezultatai pateikti 8 lentelėje.

8 lentelė. Statistinės analizės rezultatai

Nuspėjimo klasė	Acc	AUC	Se	Sp
Informatyvaus / neinformatyvaus epizodo spėjimas	0,688	0,624	0,364	0,954
Smegenų perfuzijos slėgiu grįsta terapija	0,736	0,824	0,772	0,697
Arteriniu kraujospūdžiu grįsta terapija	0,751	0,784	0,848	0,619
Intrakranijiniu slėgiu grįsta terapija	0,804	0,824	0,974	0,304
Sutrikusi smegenų kraujotakos autoreguliacija	0,956	0,984	0,972	0,911
Veikianti smegenų kraujotakos autoreguliacija	0,933	0,969	0,956	0,833

Čia Acc – tikslumas, AUC – plotas po ROC kreive, Se – jautrumas, Sp – specifiskumas.

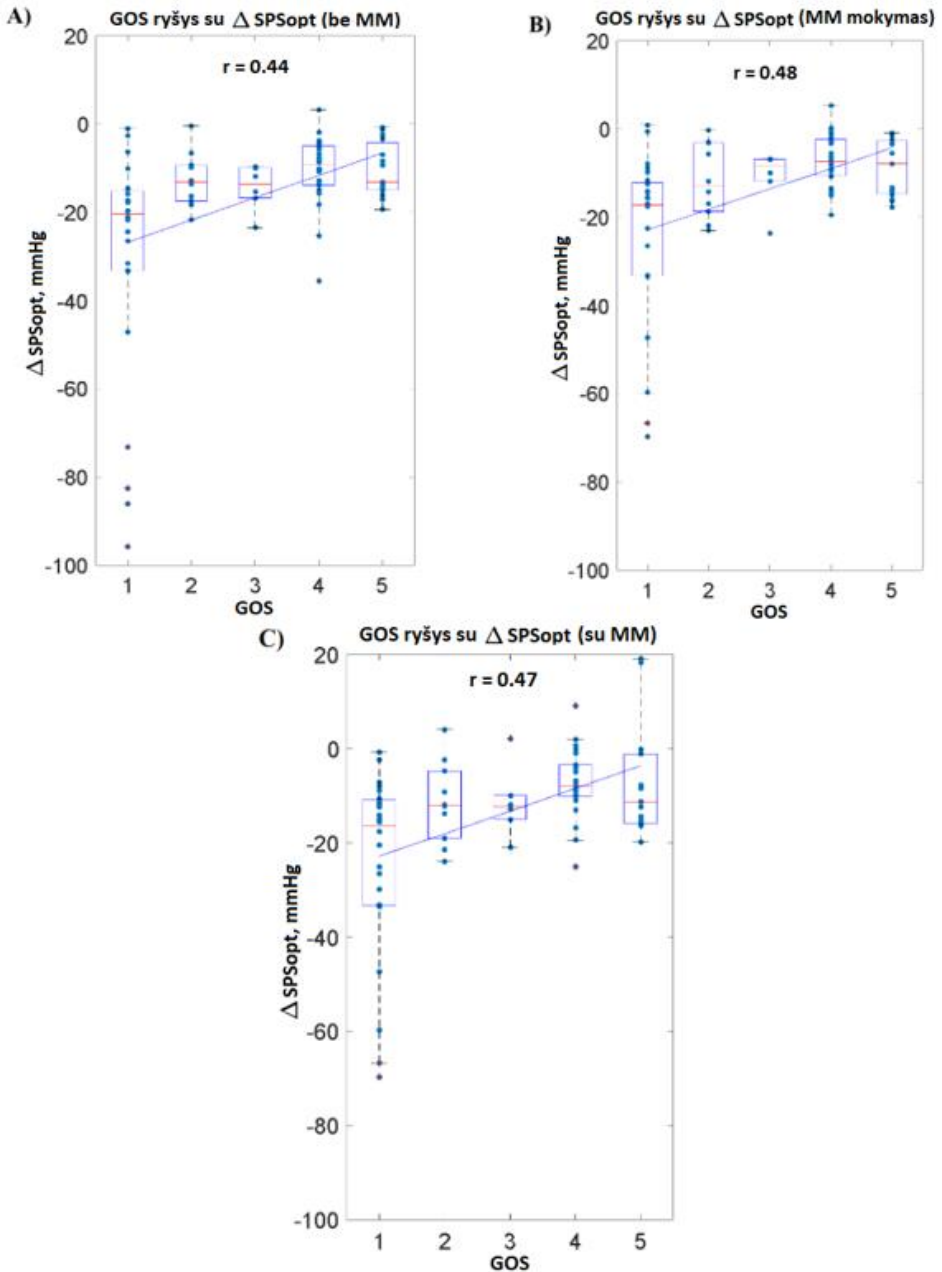
Ploto po kreive įverčio reikšmė paprastai svyruoja nuo 0,5 iki 1,0, kur 0,5 rodo, kad modelio gebėjimo tikimybė teisingai nuspėti yra 50 : 50. Mažiausias plotas po kreive buvo gautas nustatinėjant informatyvius ir neinformatyvius epizodus (AUC = 0,6243), o tai rodo, kad tai yra silpnas prognozavimo rodiklis. Nustatinėjant teisingą klinikinę situaciją pagal nustatytas optimalias smegenų perfuzijos slėgio vertes, plotas po kreive svyravo nuo 0,7359 iki 0,9842. Didžiausia ploto po kreive vertė buvo nustatyta numatant smegenų kraujotakos autoreguliacijos sutrikimo klinikinę situaciją (AUC = 0,9842). Mašininio mokymo modelis yra sėkmingiausias nustatant paciento epizodus, kurie yra kritinės būklės ir kuriuos reikia nedelsiant gydyti, kad būtų išvengta antrinių sužalojimų. Visos ploto po kreive įverčių reikšmės pateiktos 38 paveiksle.



38 pav. Ploto po ROC kreive (AUC) įverčiai

Tiesinės regresijos analizė buvo atlikta siekiant nustatyti sąsajas tarp priklausomo kintamojo (pacientų būsenos rezultatas Glasgow skalėje) ir nepriklausomų kintamųjų (smegenų perfuzijos slėgio skirtumas laike $\Delta\text{SPSopt}(t)$ ir pulsinis reaktyvumo indeksas laike $\text{PRx}(t)$). Kaip su pacientų būsenos rezultatu susiję veiksniai, buvo pasirinkti svarbiausi 2 valandų trukmės langai, kuriuose yra apskaičiuotos optimalios smegenų perfuzijos slėgio reikšmės kartu su atitinkamomis didžiausiomis teikiamomis kiekvieno paciento pulsinio reaktyvumo indekso reikšmėmis. Pasirinkus tokius 2 valandų trukmės epizodus, buvo daroma prielaida, kad kritiniai įvykiai yra tiesiogiai susiję su pacientų mirties priežastimi. Todėl šie kintamieji buvo naudojami kaip papildomi parametrai modelio efektyvumui netiesiogiai patikrinti. Tyrimais [23, 24, 55] buvo įrodyta, kad pacientų, patyrusių galvos smegenų traumą, būsenos rezultatai yra labiau susiję su kritiniais galvos smegenų kraujotakos autoreguliacijos sutrikimų epizodais ir jų trukme, o ne su vidutinėmis pulsinio reaktyvumo indekso arba cerebroperfuzinio slėgio reikšmėmis per visą stebėjimo laiką.

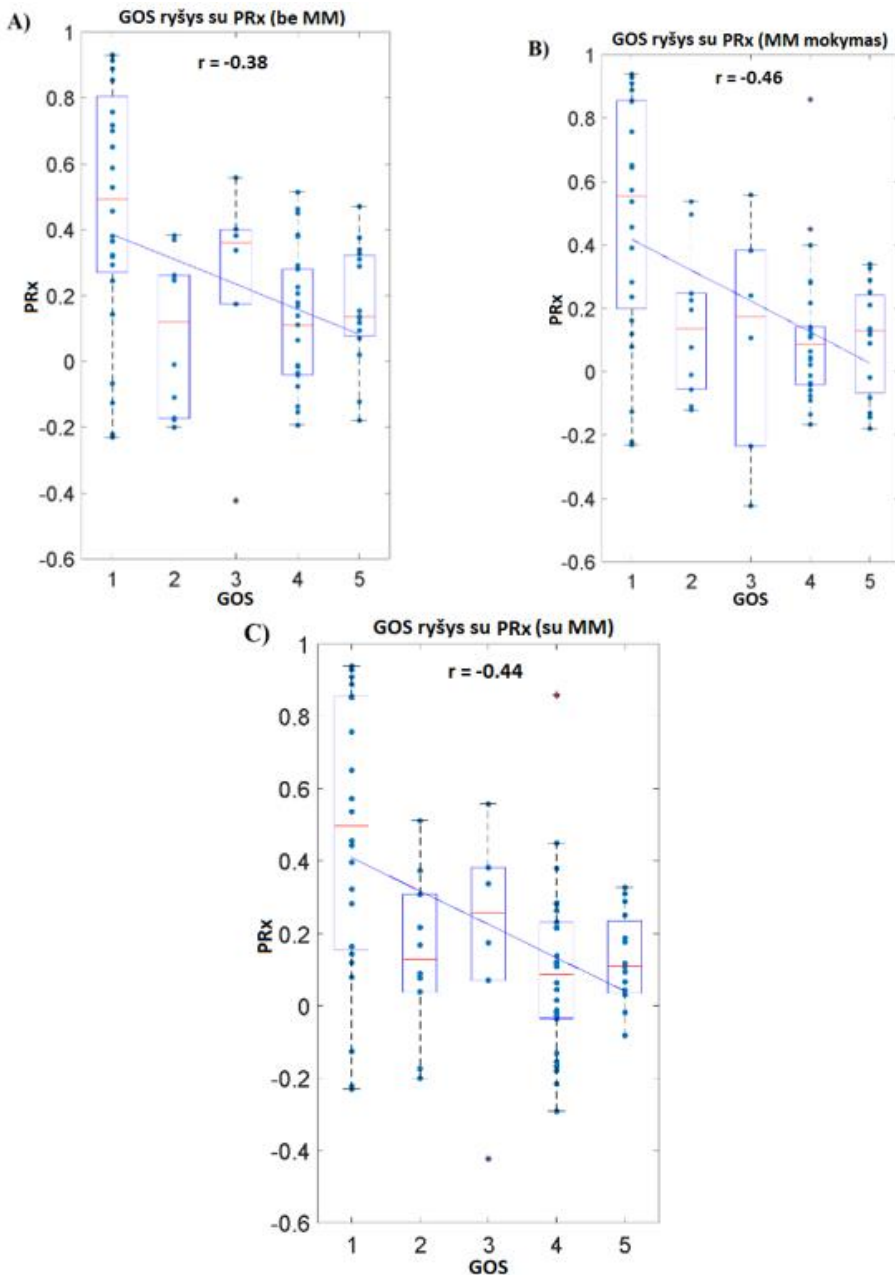
Abiejų nepriklausomų kintamųjų atveju stipresnis ryšys buvo gautas taikant mašininio mokymo modelio algoritimą. Apskaičiuotos p reikšmės yra Mann-Whitney U testų tikimybės, kurių slenkstis ($p < 0,05$) apibūdina statistiškai reikšmingą skirtumą tarp grupių. Naudojant ΔSPSopt pacientų ligo eigos rezultato prognozavimo įvertis buvo $r = 0,44$ (be MM) iki $r = 0,47$ (su MM). Naudojant PRx pacientų būsenos rezultato prognozavimo įvertis buvo $r = -0,37$ (be MM) iki $r = -0,46$ (su MM). Koreliacijos koeficientai naudojant mašininio mokymo modelį (ΔSPSopt $r = 0,47$, PRx $r = -0,44$) neturi reikšmingo skirtumo nuo MM modelio mokymo duomenų (ΔSPSopt $r = 0,48$, PRx $r = -0,46$). Tiesinės regresijos kreivės pateiktos 39 ir 40 paveiksluose.



39 pav. Tiesinės regresijos analizė – pacientų būsenos ryšys su optimalaus smegenų perfuzijos slėgio pokyčiu

39 paveikslo iliustracijoje matome sąsajas tarp optimalaus smegenų perfuzijos slėgio pokyčių ir pacientų būsenos balo Glasgow skalėje, išreikštas koreliacijos koeficientais, šiais skirtingais atvejais: A) kai nebuvo taikomas mašininio mokymo algoritmas ($r = 0,44$), B) rengiant mašininio mokymo duomenis (pasirenkant tik

informacinius epizodus) MM algoritmo mokymui ($r = 0,48$), C) naudojant mašininio mokymo algoritmą ($r = 0,47$).



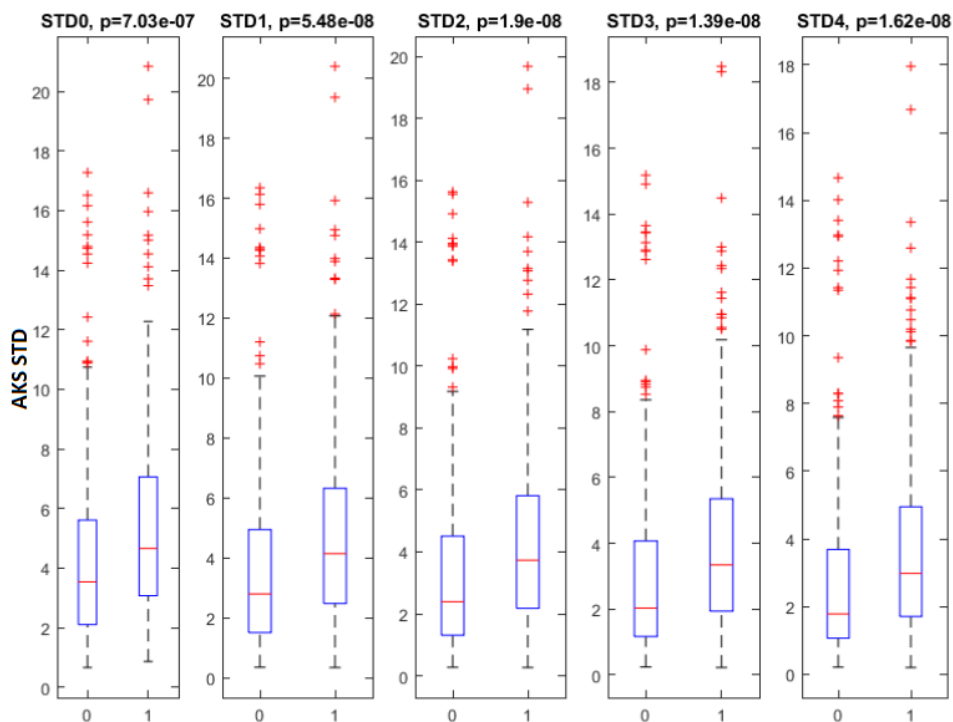
40 pav. Tiesinės regresijos analizė – pacientų būsenos ryšys su pulsiniu reaktyvumo indeksu, gautu prie tam tikros optimalaus smegenų perfuzijos slėgio pokyčio vertės
40 paveikslo iliustracijoje matome sąsajas tarp pulsinio reaktyvumo indekso, gauto prie tam tikros optimalaus smegenų perfuzijos slėgio pokyčio vertės, ir pacientų

būsenos balo Glasgow skalėje, išreikštas koreliacijos koeficientais, šiais skirtingais atvejais: A) kai nebuvo taikomas mašininio mokymo algoritmas ($r = -0,38$), B) rengiant mašininio mokymo duomenis (pasirenkant tik informacinius epizodus) MM algoritmo mokymui ($r = -0,46$), C) naudojant mašininio mokymo algoritmą ($r = -0,44$).

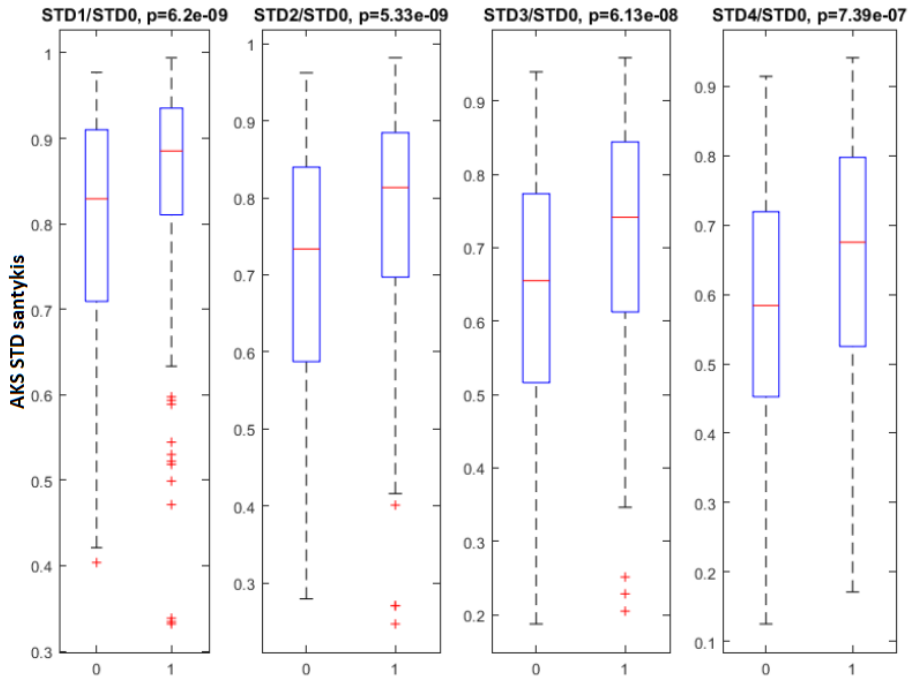
Standartinių nuokrypių vertės, suskaičiuotos intrakranijinio slėgio, cerebroperfuzinio slėgio ir arterinio kraujospūdžio signalams, filtruotiems slenkančio vidurkio žemų dažnių filtru, kurio lango ilgis buvo 1, 2, 3 ir 4 minučių trukmės, bei neapdorotiems signalams, buvo pagrindiniai įverčiai, skiriantys vieno epizodo informatyvumą / neinformatyvumą nuo kito. Šios reikšmės buvo įtrauktos kaip įvesties parametrai į sukurtą mašininio mokymo algoritmą, siekiant suteikti papildomos informacijos apie signalus ir gauti kuo teisingesnius epizodų klasifikavimo rezultatus.

Analizės metu buvo siekiama nustatyti, kurios trukmės slenkančio vidurkio filtro laiko langas lėmė didžiausią skirtumą tarp dviejų grupių epizodų (0 – neinformatyvus, 1 – informatyvus), skaičiuojant panašumo tarp grupių p reikšmę (T-test). Mažesnė p įverčio vertė reiškia didesnę skirtumą tarp grupių. Standartinio nuokrypio ir panašumo tarp grupių įverčių vertės, suskaičiuotos arterinio kraujospūdžio signalui, pavaizduotos 41 paveiksle. Mažiausia p vertė nustatyta naudojant vidurkinantį filtrą su 3 minučių laiko langu ($p = 1,39e -8$). Standartinio nuokrypio ir panašumo tarp grupių įverčių vertės, suskaičiuotos intrakranijinio slėgio signalui, pavaizduotos 43 paveiksle. Mažiausia p vertė nustatyta naudojant vidurkinantį filtrą su 4 minučių laiko langu ($p = 8,27e -7$).

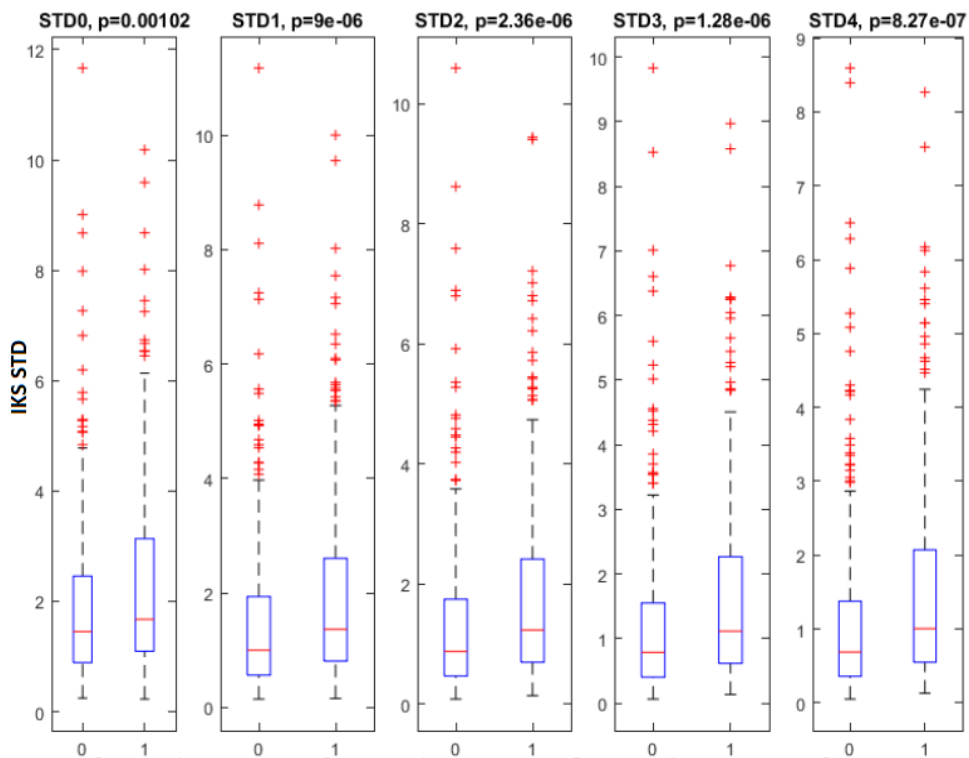
Taip pat buvo lyginama skirtingų filtrų įtaka nefiltruoto signalo atžvilgiu. Todėl buvo skaičiuojamas standartinių nuokrypių verčių, suskaičiuotų tarp fiziologinio signalo nufiltruoto slenkančio vidurkio filtru ir neapdoroto fiziologinio signalo, santykis. Po to standartinių nuokrypių verčių santykiai buvo suskirstyti į dvi, informatyvių ir neinformatyvių, epizodų grupes, kurioms buvo apskaičiuotas panašumo tarp dviejų grupių įvertis p (T-test). Šio palyginimo rezultatai arterinio kraujospūdžio signalui pavaizduoti 42 paveiksle. Mažiausia p vertė nustatyta naudojant vidurkinantį filtrą su 2 minučių laiko langu ($p = 5,33e -9$). Šio palyginimo rezultatai intrakranijinio slėgio signalui pavaizduoti 44 paveiksle. Mažiausia p vertė nustatyta naudojant vidurkinantį filtrą su 2 minučių laiko langu ($p = 6,64e -9$).



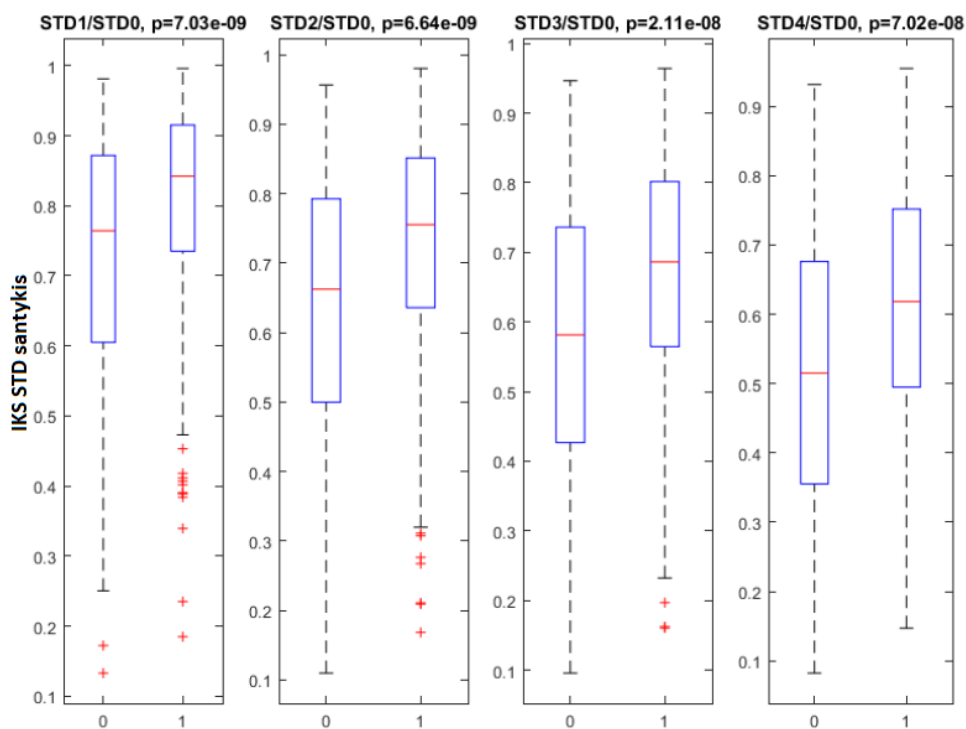
41 pav. Standartinio nuokrypio vertės, suskirstytos į dvi grupes pagal epizodo informatyvumo faktorių (informatyvus / neinformatyvus), kuris gautas iš anotacijos rezultatų panaudojant „CPPopt“ programinę įrangą. Jos apskaičiuotos arterinio kraujospūdžio signalui, naudojant skirtingos trukmės slenkančio laiko lango filtrus (atitinkamai 0, 1, 2, 3, 4 min.) ir panašumo tarp grupių įvertį p. Reikšmingiausias skirtumas tarp grupių nustatytas naudojant slankiojo vidurkio filtrą su 3 minučių laiko langu ($p = 1,39e - 8$)



42 pav. Standartinio nuokrypio santykių vertės, suskirstytos į dvi grupes pagal epizodo informatyvumo faktorių (informatyvus / neinformatyvus), kuris gautas iš anotacijos rezultatų panaudojant „CPPopt“ programinę įrangą. Jos apskaičiuotos arterinio kraujospūdžio signalui, naudojant skirtingos trukmės slenkančio laiko lango filtrus (atitinkamai 0, 1, 2, 3, 4 min.) ir panašumo tarp grupių įvertį p . Reikšmingiausias skirtumas tarp grupių nustatytas naudojant slankiojo vidurkio filtrą su 2 minučių trukmės langu ($p = 5,33e^{-9}$)



43 pav. Standartinio nuokrypio vertės, suskirstytos į dvi grupes pagal epizodo informatyvumo faktorių (informatyvus / neinformatyvus), kuris gautas iš anotacijos rezultatų panaudojant „CPPopt“ programinę įrangą. Jos apskaičiuotos intrakranijinio slėgio signalui, naudojant skirtingos trukmės slenkančio laiko lango filtrus (atitinkamai 0, 1, 2, 3, 4 min.) ir panašumo tarp grupių įvertį p. Reikšmingiausias skirtumas tarp grupių nustatytas naudojant slankiojo vidurkio filtrą su 4 minučių trukmės langu ($p = 8,27e^{-7}$)

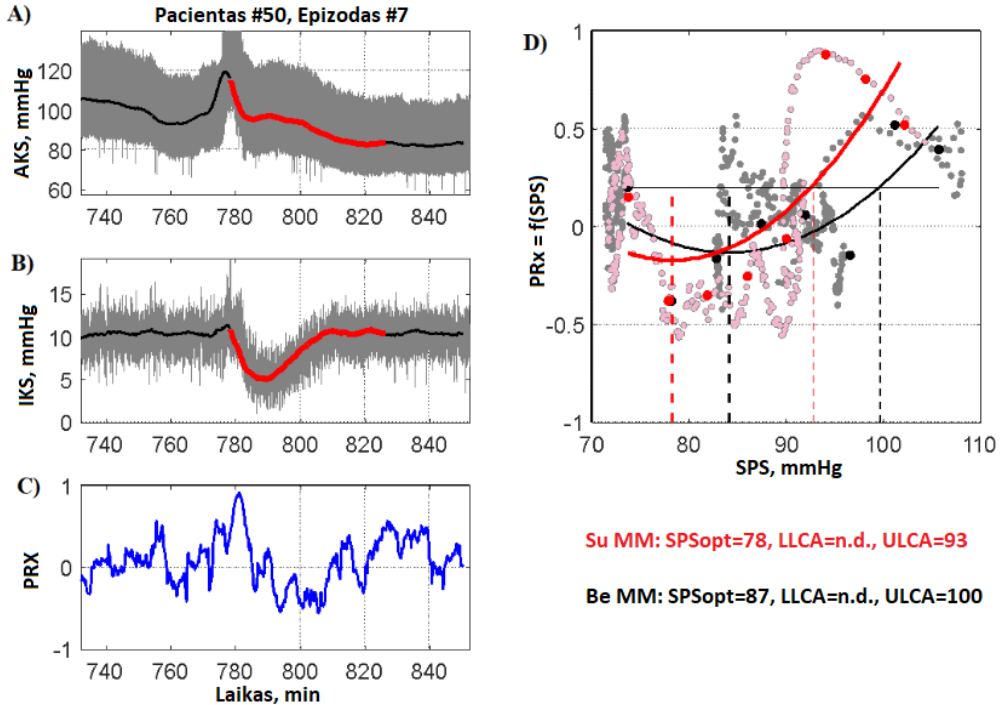


44 pav. Standartinio nuokrypio santykių vertės, suskirstytos į dvi grupes pagal epizodo informatyvumo faktorių (informatyvus / neinformatyvus), kuris gautas iš anotacijos rezultatų panaudojant „CPPopt“ programinę įrangą. Jos apskaičiuotos intrakranijinio slėgio signalui, naudojant skirtingos trukmės slenkančio laiko lango filtrus (atitinkamai 0, 1, 2, 3, 4 min.) ir panašumo tarp grupių įvertį p . Reikšmingiausias skirtumas tarp grupių nustatytas naudojant slankiojo vidurkio filtrą su 2 minučių trukmės langu ($p = 6,64e^{-9}$)

6.8. Optimalios smegenų perfuzijos slėgio vertės radimo, naudojant mašininį mokymą, rezultatai

Sukurtas mašininio mokymo algoritmas sėkmingai galėjo nustatyti optimalias smegenų perfuzijos slėgio vertes individualiai kiekvienam pacientui per trumpesnius nei 30 minučių trukmės informacinius epizodus, kai smegenų perfuzijos slėgio verčių nebuvo galima nustatyti kitu būdu. Sukurto mašininio mokymo algoritmo skirtingų pacientų stebėjimo epizodų optimalaus smegenų perfuzijos slėgio diapazono verčių pavyzdžiai pateikti 45 paveiksle (50 pacientas, 7 epizodas), 46 paveiksle (23 pacientas, 3 epizodas) ir 47 paveiksle (63 pacientas, 1 epizodas). A ir B grafikai iliustruoja visą 2 valandų trukmės pacientų fiziologinių parametų, arterinio kraujospūdžio ir intrakranijinio slėgio stebėjimo langą. Pasirinkti epizodai kaip informatyvūs paryškinti raudona kreive. C grafike pateikiamos apskaičiuotos pulsinio reaktyvumo indekso vertės iš arterinio kraujospūdžio ir intrakranijinio slėgio signalų (A ir B). D grafike pateikiama pulsinio reaktyvumo indekso priklausomybė nuo smegenų perfuzijos slėgio. Sukurtu mašininio mokymo algoritmu apskaičiuota U formos aproksimacijos kreivė pavaizduota raudonai. Informaciniai duomenys D

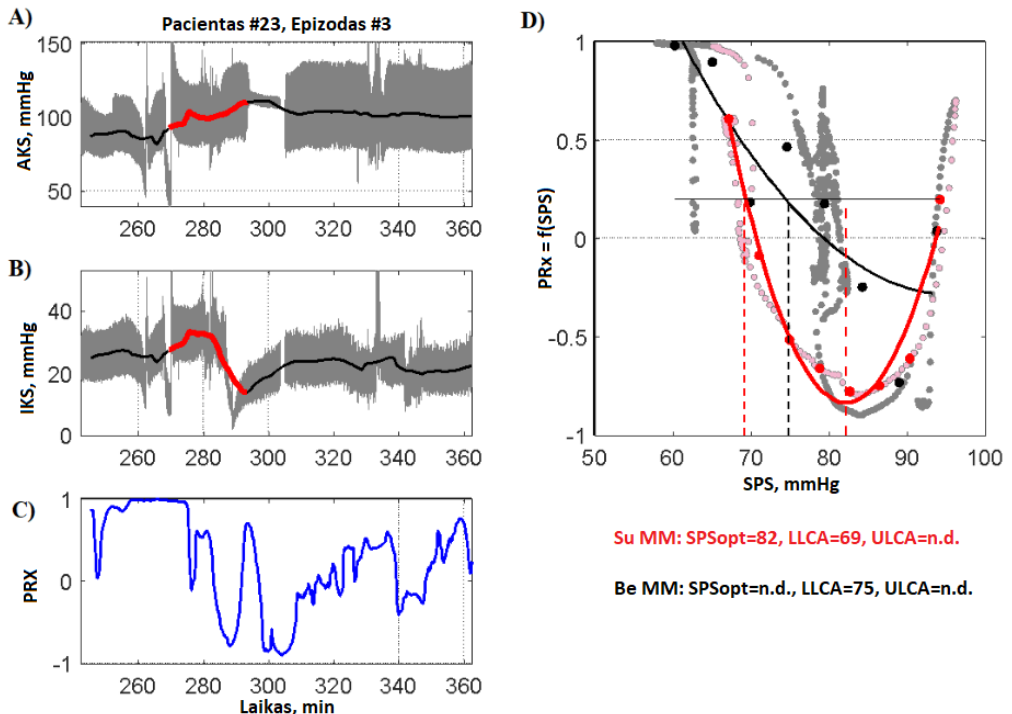
grafike pažymėti rožine spalva ir atitinka raudonai pažymėtą informacinį epizodą A ir B grafikuose, neinformaciniai duomenys žymimi pilka spalva. Aproximacijos kreivė, apskaičiuota paciento duomenims be mašininio mokymo informatyvių segmentų spėjimų, naudojant visą 2 valandų stebėjimo langą, pavaizduota juodos spalvo kreivė. Šie pavyzdžiai iliustruoja, kad trumpesnių nei 30 minučių trukmės epizodų pakanka U formos aproximacijos kreivei gauti ir nustatyti optimalias smegenų perfuzijos slėgio vertes individualiai kiekvienam pacientui.



45 pav. Pacientas nr. 50, epizodas nr. 7, optimalios smegenų perfuzijos slėgės vertės identifikavimas

45 paveikslas iliustruoja paciento nr. 50 stebėjimo duomenų 7 epizodą po mašininio mokymo algoritmo pritaikymo. A ir B grafikai iliustruoja arterinio kraujospūdžio ir intrakranijinio slėgio signalus bei kurie epizodai iš 2 valandų stebėjimo lango buvo pasirinkti kaip informaciniai duomenys pagal sukurtą mašininio mokymo algoritmą. C grafike pateikiamos apskaičiuotos pulsinio reaktyvumo indekso vertės iš arterinio kraujospūdžio ir intrakranijinio slėgio signalų (A ir B) per visą 2 valandų laiko langą. D grafike pateikiama pulsinio reaktyvumo indekso priklausomybė nuo smegenų perfuzijos slėgio. Individualiai šiam pacientui apskaičiuotos optimalaus smegenų perfuzijos slėgio diapazono apytikslės vertės pagal mašininio mokymo algoritmą yra iliustruotos vertikaliomis raudonos spalvos punktyrinėmis linijomis (optimalus smegenų perfuzijos slėgis (SPS_{opt}) = 78 mmHg, apatinė smegenų kraujotakos autoreguliacijos veikimo riba (LLCA) = n.d. ir viršutinė smegenų kraujotakos autoreguliacijos veikimo riba (ULCA) = 93 mmHg), o vertės be

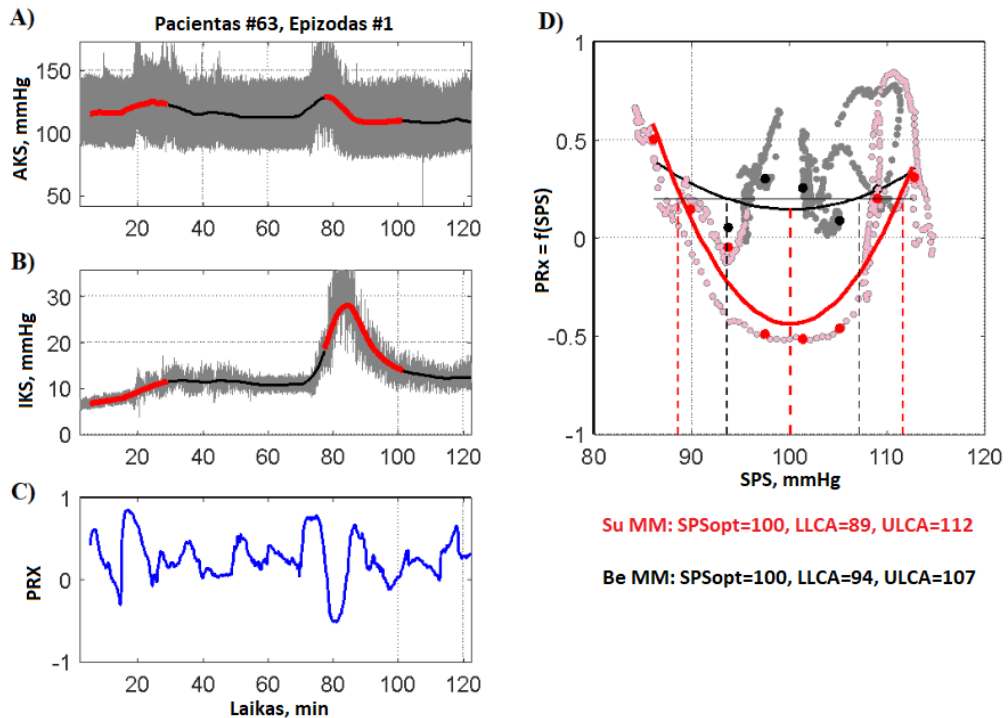
mašininio mokymo algoritmo yra iliustruotos vertikaliomis juodos spalvos punktyrinėmis linijomis (optimalus smegenų perfuzijos slėgis (SPS_{opt}) = 84 mmHg, apatinė smegenų kraujotakos autoreguliacijos veikimo riba (LLCA) = n.d. ir viršutinė smegenų kraujotakos autoreguliacijos veikimo riba (ULCA) = 100 mmHg). Šiame pavyzdyje taikant mašininio mokymo algoritmą optimali smegenų perfuzijos slėgio vertė lyginant su be mašininio mokymo algoritmo gautomis vertėmis sumažėjo nuo 84 mmHg iki 78 mmHg, o viršutinė smegenų kraujotakos autoreguliacijos veikimo riba sumažėjo nuo 100 mmHg iki 93 mmHg.



46 pav. Pacientas nr. 23, epizodas nr. 3, optimalios smegenų perfuzijos slėgio vertės identifikavimas

46 paveikslas iliustruoja paciento nr. 23 stebėjimo duomenų 3 epizodą po mašininio mokymo algoritmo pritaikymo. A ir B grafikai iliustruoja arterinio kraujospūdžio ir intrakranijinio slėgio signalus bei kurie epizodai iš 2 valandų stebėjimo lango buvo pasirinkti kaip informaciniai duomenys pagal sukurtą mašininio mokymo algoritmą. C grafike pateikiamos apskaičiuotos pulsinio reaktyvumo indekso vertės iš arterinio kraujospūdžio ir intrakranijinio slėgio signalų (A ir B) per visą 2 valandų laiko langą. D grafike pateikiama pulsinio reaktyvumo indekso priklausomybė nuo smegenų perfuzijos slėgio. Individualiai šiam pacientui apskaičiuotos optimalaus smegenų perfuzijos slėgio diapazono apytiksliųs vertės pagal mašininio mokymo algoritmą yra iliustruotos vertikaliomis raudonos spalvos punktyrinėmis linijomis (optimalus smegenų perfuzijos slėgis (SPS_{opt}) = 82 mmHg, apatinė smegenų kraujotakos autoreguliacijos veikimo riba (LLCA) = 69 mmHg ir

viršutinė smegenų kraujotakos autoreguliacijos veikimo riba (ULCA) = n.d.), o vertės be mašininio mokymo algoritmo yra iliustruotos vertikaliomis juodos spalvos punktyrinėmis linijomis (optimalus smegenų perfuzijos slėgis (SPS_{opt}) = n.d., apatinė smegenų kraujotakos autoreguliacijos veikimo riba (LLCA) = 75 mmHg ir viršutinė smegenų kraujotakos autoreguliacijos veikimo riba (ULCA) = n.d.). Šiame pavyzdyje tik taikant mašininio mokymo algoritmą optimali smegenų perfuzijos slėgio vertė buvo nustatyta, o apatinė smegenų kraujotakos autoreguliacijos veikimo riba sumažėjo nuo 100 mmHg iki 93 mmHg.



47 pav. Pacientas nr. 63, epizodas nr. 1, optimalios smegenų perfuzijos slėgio vertės identifikavimas

47 paveikslas iliustruoja paciento nr. 63 stebėjimo duomenų 1 epizodą po mašininio mokymo algoritmo pritaikymo. A ir B grafikai iliustruoja arterinio kraujospūdžio ir intrakranijinio slėgio signalus bei kurie epizodai iš 2 valandų stebėjimo lango buvo pasirinkti kaip informaciniai duomenys pagal sukurtą mašininio mokymo algoritmą. C grafike pateikiamos apskaičiuotos pulsinio reaktyvumo indekso vertės iš arterinio kraujospūdžio ir intrakranijinio slėgio signalų (A ir B) per visą 2 valandų laiko langą. D grafike pateikiama pulsinio reaktyvumo indekso priklausomybė nuo smegenų perfuzijos slėgio. Individualiai šiam pacientui apskaičiuotos optimalaus smegenų perfuzijos slėgio diapazono apytikslės vertės pagal mašininio mokymo algoritmą yra iliustruotos vertikaliomis raudonos spalvos punktyrinėmis linijomis (optimalus smegenų perfuzijos slėgis (SPS_{opt}) = 100 mmHg, apatinė smegenų kraujotakos autoreguliacijos veikimo riba (LLCA) = 89 mmHg ir

viršutinė smegenų kraujotakos autoreguliacijos veikimo riba (ULCA) = 112 mmHg.), o vertės be mašininio mokymo algoritmo yra iliustruotos vertikaliomis juodos spalvos punktyrinėmis linijomis (optimalus smegenų perfuzijos slėgis (SPSopt) = 100 mmHg apatinė smegenų kraujotakos autoreguliacijos veikimo riba (LLCA) = 94 mmHg ir viršutinė smegenų kraujotakos autoreguliacijos veikimo riba (ULCA) = 107 mmHg). Šiame pavyzdyje matome, kad abiem atvejais optimalus smegenų perfuzijos slėgis buvo nustatytas vienodas, tačiau naudojant mašininio mokymo algoritmą nustatytos platesnės smegenų kraujotakos autoreguliacijos veikimo ribos lyginant su be mašininio mokymo algoritmo gautomis vertėmis.

6.9. Mašininio mokymosi algoritmo tyrimo apibendrinimas

Apibendrinant galima teigti, kad preliminarūs mašininio mokymo modelių palyginimai parodė, jog vienetinio vektoriaus modelis buvo geresnis pasirinkimas, lyginant su dirbtiniu neuroniniu tinklu, nes 4,5 procentais padidėjo pacientams individualių optimalių smegenų perfuzijos slėgio verčių nustatymas. Statistinė analizė parodė, kad sukurtas mašininio mokymo algoritmas galėjo greičiau identifikuoti pacientui individualią optimalią smegenų perfuzijos slėgio vertę iš mažesnės trukmės duomenų lango, nei nenaudojant mašininio mokymo algoritmo bandant šią vertę apskaičiuoti iš viso 2 valandų trukmės epizodo. Regresinės analizės rezultatai sukėlė teigiamų asociacijų taikant sukurtą mašininio mokymo algoritmą optimalioms smegenų perfuzijos slėgio reikšmėms apskaičiuoti ir jį siejant su paciento būklės rezultatais. Galiausiai, standartinio nuokrypio rezultatai iliustruoja sukurto mašininio mokymo algoritmo gebėjimą klasifikuoti informatyvius ir neinformatyvius pacientų duomenų segmentus.

Statistinės analizės rezultatai parodė, kad mašininio mokymo algoritmas labiausiai pagerino optimalios smegenų perfuzijos slėgio reikšmės numatymą iš informatyvių paciento fiziologinių duomenų, lyginant su kitomis klinikinėmis situacijomis. Tačiau vertinant algoritmo veikimą, kai jis naudojamas didelės rizikos pacientų gydymo strategijose, reikia atidžiai apsvarstyti jautrumo ir specifiškumo pusiausvyrą. Ploto po kreive tyrimas parodė, kad didžiausias algoritmo našumas buvo numatant kritinės ir stabilios smegenų kraujotakos autoreguliacijos klinikinės situacijas. Regresinė analizė negalėjo tiesiogiai įrodyti mašininio mokymo algoritmo pridėtinės vertės, tačiau ji iliustruoja, kad taikomas mašininis mokymas netrukdo optimalių smegenų perfuzijos slėgio reikšmių radimui. Apibendrinant pasakytina, kad statistinė ir regresinė analizė kartu su standartinio nuokrypio koeficientais gali padėti nustatyti galimus mašininio mokymo modelio metodo panaudojimo būdus ir apribojimus.

Tačiau mašininio mokymo modelio veikimo įvertinimo, remiantis vien tikslumo įverčiu, nepakanka, kad šis modelis būtų iki galo iširtas. Diagnostinis jautrumas ir specifiškumas yra įverčiai, į kuriuos reikia atsižvelgti nustatant, ar modelis tikrai tinka medicininio gydymo praktikai. Didesnio jautrumo modeliai tinka, kai gydymo strategijos rizika pacientui yra maža. Tai leistų gydytojams imtis ankstesnių gydymo priemonių, kurios galėtų sumažinti galvos smegenų trauma sergančių pacientų mirtingumą. Priešingai, didesnės rizikos gydymo planams reikės didesnio

specifiškumo modelio, kad gydymas nebūtų taikomas pacientams, kuriems gali pasireikšti žalingas poveikis, jei nebūtų atsižvelgta į specifiškumą. Todėl naudojamas mašininio mokymo algoritmas turi atsižvelgti į kompromisą tarp šių dviejų analizės parametrų. Šiame darbe ištirta mašininio mokymo modelio jautrumas ir specifiškumas numatant informatyvius ir neinformatyvius epizodus yra atitinkamai 95,4 % ir 36,4 %. Gavus apskaičiuotą statistškai didelį algortimo jautrumą, galime daryti išvadą, kad sukurtas algoritmas, pagrįstas mašininio mokymu, gerai identifikuoja informatyvius epizodus. Tačiau reikėtų atkreipti dėmesį į gautą mažą specifiškumą. Tai reiškia, kad yra didelė tikimybė algoritmui identifikuoti neinformatyvių epizodą kaip informatyvų. Todėl sprendimus priimančys gydytojai turi atkreipti dėmesį į tai, kad šis mašininio mokymo algoritmas yra mažai specifiškas. Mašininio mokymo modelio našumo tyrimu buvo nustatytos didžiausios jautrumo ir specifiškumo vertės numatant kritinės smegenų kraujotakos autoreguliacijos klinikinį scenarijų.

Ploto po ROC kreive (AUC) įvertis nusako mašininio mokymo algoritmo gebėjimą atskirti klases. Šiame darbe sukurto modelio AUC klasifikuojant informatyvius ir neinformatyvius epizodus buvo 0,6243. Ploto po ROC kreive reikšmės svyravo nuo 0,7359 iki 0,9842, numatant klinikinę situaciją pagal paciento fiziologinius duomenis. Didžiausia AUC vertė buvo nustatyta numatant klinikinę kritinės smegenų kraujotakos autoreguliacijos situaciją, kai $AUC = 0,9842$. Tai atitinka jautrumo ir specifiškumo rezultatus ir dar labiau patvirtina, kad mašininio mokymo algoritmas yra sėkmingiausias nustatant pacientus, kurie yra kritinės būklės ir kuriems reikia nedelsiant pradėti gydymą.

Tiesinės regresijos analizė parodė stiprų teigiamą ryšį lyginant smegenų perfuzijos slėgio ir pulsinio reaktyvumo indekso reikšmes su ilgalaikiais pacientų būklės rezultatais naudojant siūlomą mašininio mokymo modelį. Regresinės analizės aproksimacijos rezultatai negali tiesiogiai įrodyti mašininio mokymo algoritmo pridėtinės vertės. Tačiau remiantis šiais rezultatais galime daryti prielaidą, kad mašininio mokymo algoritmas netrukdo optimalios smegenų perfuzijos slėgio vertės radimui, jis tiesiog nepatvirtina, kad mašininio mokymo taikymas pagerins ilgalaikius paciento būklės rezultatus.

Standartinis nuokrypis yra signalo verčių svyravimo nuo jo vidurkio įvertis. Todėl, jei paciento duomenų signale yra artefaktas, to signalo standartinio nuokrypio įvertis bus didesnis. Pritaikius slenkančio vidurkio filtrą, kuris nufiltruoja mažos trukmės artefaktus, standartinio nuokrypio įvertis sumažės. Tačiau duomenų segmento su kitokios kilmės artefaktais standartinio nuokrypio įvertis turėtų išlikti didesnis net ir pritaikius slenkančio vidurkio filtrą. Taikant slenkančio vidurkio žemų dažnių filtras, standartinio nuokrypio įverčiai mažėja didinant slenkančio vidurkio filtro lango trukmę.

Vienas reikšmingas iššūkis, kuris gali kilti, yra situacija, kai arterinio kraujospūdžio ir intrakranijinio slėgio signaluose nėra informatyvių lėtų bangų, nes jos reikalingos pulsinio reaktyvumo indekso vertei apskaičiuoti bei optimaliam cerebroperfuzijos slėgiui rasti. Šiai problemai išspręsti lėtosios bangos gali būti generuojamos panaudojant įvairius fiziologinius metodus. Yra keletas dažniausiai

naudojamų metodų lėtoms bangoms generuoti klinikinėje praktikoje, tačiau šie metodai pasižymi cikliškumu, kuris turi kartotis kas 1–2 minutes.

Pirmiausia reikia paminėti trumpalaikio hipereminio atsako testą, kai tiriamojo miego arterija trumpam suspaudžiama. Šis suspaudimas trumpam sumažina kraujo tekėjimą į smegenis, o tai sukelia smegenų kraujagyslių autoreguliacijos atsaką. Tačiau šis metodas yra ribotas, nes reikia patyrusio gydytojo arba slaugytojo, kad būtų galima teisingai ir tiksliai jį atlikti. Dėl to šis metodas negali būti atliekamas nuolat arba automatiškai ir netinka generuoti lėtas bangas.

Antrasis vertas dėmesio metodas yra žinomas kaip Valsalvos manevras, kurio metu tiriamasis bando stipriai įkvėpti orą į plaučius ir įtempti pilvo srities raumenis, dėl ko padidėja intratorakalinis slėgis [58]. Staiga iškvėpus orą, susikaupęs slėgis greitai krenta. Lėtosios bangos susidaro atsigavimo laikotarpiu tarp iškvėpimo, sumažėjus intratorakaliniam slėgiui, ir kūno sugrįžimo į stabilią būseną [58]. Šis metodas gali būti taikomas sąmoningiems pacientams, todėl jis netinka sunkią galvos smegenų traumą patyrusiems pacientams, kurie dažnai yra be sąmonės, komos būsenoje.

Trečiasis būdas dirbtinai generuoti lėtas bangas yra tiriamojo kūno padėties pakreipimas aukštyn galva / žemyn galva [59]. Galvos reguliavimas virš arba žemiau širdies lygio tam tikru kampu gali sukelti smegenų kraujagyslių atsaką, kai kūnas prisitaiko prie besikeičiančio IKS. Visos ligoninės turi galimybę reguliuoti pacientų galvos aukštį kūno atžvilgiu naudojant elektroninius arba mechaninius reguliatorius įmontuotus lovose, todėl „galva aukštyn / žemyn“ procedūros kartojimas tam tikru 1–2 min. periodu idealiai tinka generuoti dirbtines lėtas bangas [58]. Staigiai iškvėpus orą, susikaupęs slėgis greitai krenta, o kvėpavimo dažnis normalizuojasi. Lėtosios bangos susidaro atsigavimo laikotarpiu tarp iškvėpimo intratorakalinio slėgio kritimo ir kūno grįžimo į stabilumą [58]. Šis metodas turi būti atliktas sąmoningiems pacientams, todėl jis vėlgi netinka sunkiais TBI pasižymintiems pacientams, kurie dažnai yra be sąmonės. Trečiasis būdas dirbtinai generuoti lėtas bangas yra paciento kūno pavertimas žemyn galva ir vėl grąžinant į gulimą padėtį, kai tiriamasis guli ant lovos, o tyrėjas tam tikrą laiką koreguoja lovos padėtį [59]. Toks dinamiškas vartymas sukelia smegenų kraujagyslių autoreguliacijos atsaką, kai kūnas bando prisitaikyti prie besikeičiančio intrakranijinio slėgio.

Galiausiai, didžiausias sukurto mašininio mokymo algoritmo išskirtinumas yra tas, kad individualias optimalias smegenų perfuzijos slėgio reikšmes buvo galima nustatyti per trumpesnę nei 30 minučių laiko langą, priešingai nei su įprastu 4 valandų trukmės langu, dažniausiai naudojamu identifikavimo algoritmuose [26, 30]. Kadangi gydymas per pirmąją valandą po paciento patekimo į intensyviosios priežiūros skyrių yra labai svarbus ilgalaikiam paciento pasveikimo rezultatui [55], šis pasiekimas gali drastiškai pagerinti paciento sveikimo rezultatus ir dėl to sumažinti mirtingumą. Šių tyrimų pavyzdžius galima pamatyti 45–47 pav., kuriuose yra pakankamai informatyvių arterinio kraujospūdžio ir intrakranijinio slėgio duomenų, kad būtų galima nustatyti optimalias smegenų perfuzijos slėgio reikšmes per trumpesnę nei 30 minučių epizodą.

Atlikus tyrimą buvo pastebėti tam tikri apribojimai. Visų pirma, pulsinio reaktyvumo indekso skaičiavimui naudojamos technologijos turi techninius

apribojimus. Antra, rezultatų interpretavimo kokybę riboja imties dydis ir duomenų sklaida. Galiausiai, išvados pagrįstos tik retrospektyvia analize, dėl kurios sunku pilnai įvertinti fiziologinį poveikį paciento būsenos rezultatams ir yra būtina prospektyvi analizė.

Pulsinis reaktyvumo indeksas yra dažniausiai klinikiniuose tyrimuose naudojamas matas vertinant galvos smegenų kraujotakos autoreguliacijos veikimą bendriausiu atveju. Bet smegenys yra sudėtingas organas ir neveikia vienodai visose jos srityse, joms reikia skirtingų smegenų perfuzijos slėgio verčių, priklausomai nuo lokacijos metabolinių poreikių. Pavyzdžiui, nepažeistai smegenų sričiai greičiausiai reikės normalaus smegenų perfuzijos slėgio, o sritims, kurias supa kraujavimas, reikės kitokio smegenų perfuzijos slėgio, kad būtų optimalus gijimas. Be to, daroma prielaida, kad intrakranijinio slėgio signalo lėtosios bangos yra vazogeninio pobūdžio, nors tai ne visada tiesa. Tai reiškia, kad pulsinis reaktyvumo indeksas yra pernelyg supaprastintas miogeninių mechanizmų įvertis, kurie palaiko tinkamą smegenų kraujotaką, ir neįvertina metabolinio ir neurogeninio poveikio. Šių išvardintų kritinių mechanizmų nepaisymas gali turėti didelės įtakos generuojamoms lėtosioms bangoms, todėl rezultatai gali būti iškraipyti.

Taip pat yra keletas šiame tyrime naudotų prielaidų, kurias verta aptarti. Svarbi šio tyrimo prielaida buvo ta, kad smegenų perfuzijos slėgio valdymu pagrįstą gydymą gali apriboti daugybė veiksnių, įskaitant anesteziją, triukšmingus signalus ir artefaktus. Kai kurie neinformatyvūs artefaktai gali būti klaidingai aptikti kaip informatyvūs, kai jie yra tame pačiame dažnių diapazone. Kai kurių anestetikų įtaka smegenų kraujotakos autoreguliacijos veikimui taip pat šiuo metu nėra nuodugnai iširta ir nėra nustatyto auksinio standarto smegenų kraujotakos autoreguliacijos įvertinimui [60]. Kartais intrakranijinio slėgio padidėjimas gali iškraipyti U formos aproksimuojančią kreivę smegenų perfuzijos slėgio ir pulsinio reaktyvumo indekso priklausomybės grafike. Dėl to buvo manoma, kad papildoma (4) ir (5) lygčių analizė galėtų pagerinti individualų paciento gydymą. Tačiau daugeliu atvejų papildomų analizuojamų parametru pridėjimas gali sukelti daugiau painiavos, o ne supaprastinti geriausią gydymo būdą. 46 pav. parodytas paciento epizodas, kai intrakranijinio slėgio pokytis įtakojo aproksimuojančios U formos generavimą. Turint omenyje šį scenarijų, antroji prielaida buvo ta, kad mašininio mokymu pagrįsta priemonė gali padėti gydytojams nuspręsti dėl pacientų gydymo būdų šiais sudėtingesniais atvejais, turinčiais daug įtakos veiksnių.

Svarbu pabrėžti, kad optimalios cerebroperfuzinės slėgio vertės radimo metodas niekada nebuvo taikytas prospektyvių klinikinių tyrimų metu. Tokių klinikinių tyrimų aktualumą patvirtina tik retrospektyvi analizė ir nedidelis bandomųjų tyrimų skaičius su maža imtimi. Retrospektyviais tyrimais galima nustatyti tik teorinį metodo veikimą, be to, jį gali paveikti kiti dar nenustatyti ir neiširti rizikos veiksniai. Atsižvelgiant į šiuos apribojimus ir prielaidas, reikia atlikti tolesnius kontroliuojamus, prospektyvinius tyrimus, siekiant patvirtinti mašininio mokymosi algoritmų naudą nustatant optimalias smegenų perfuzijos slėgio reikšmes individualiems galvos smegenų traumas patyrusiems pacientams.

IŠVADOS

Autoriaus asmeninis indėlis į publikacijas įrodo, kad disertacijos medžiaga yra originali. Visos disertacijos dalys ir gauti rezultatai yra patentabilūs.

1. Atlikus 100 matavimų imties tyrimą panaudojant sukurtą natūrinį imitatorių, parodyta, kad akies arterijos kraujotakos imitatorius yra tinkamas patikrinti intrakranijinio slėgio matavimo neinvaziniu būdu veikimo metodo tikslumą ir preciziškumą idealizuotose sąlygose. Matavimų atsitiktinės paklaidos pateko į nustatytą ± 4 mmHg slėgio intervalo koridorių, o tiesinės regresinės analizės įvertis R^2 , lygus 0,9695, parodė aukštą intrakranijinio slėgio matavimo neinvaziniu būdu veikimo metodo tikslumą ir modelio tiesiškumą. Atlikus atsikartojamumo tyrimo analizę buvo gauti statistinės analizės paklaidų rezultatai: nustatytų slėgių paklaidų vidurkis buvo lygus 1,331 mmHg, mediana 1,33 mmHg, o standartinio nuokrypio įvertis tik 0,722 mmHg. Tai patvirtina sukurto imitatoriaus veikimo adekvatumą.
2. Pirmasis išorinio slėgio P_e taikymo akies obuoliui ir aplinkiniams audiniams eksperimentas parodė, kad optinio nervo dangalo skersmuo sumažėjo nuo 5,61 mm iki 5,19 mm, kai P_e , matuotas vandenių užpildytos kameros viduje, buvo didinamas nuo 0 mmHg iki 45 mmHg. Šis eksperimentas rodo, kad ONDD suspaudimas išorinio slėgio principu ir intrakranijinio slėgio absoliučios vertės matavimo idėja identifikuojant balansą „IKS yra lygus intraorbitiniam slėgiui“ yra potencialiai įgyvendinamas. Išmatuotas optinio nervo dangalo diametras horizontalioje kūno pozicijoje vidutiniškai buvo 5,767 mm, kai intrakranijinis slėgis tokioje pozicijoje vidutiniškai siekia 10 mmHg. Išmatuotas optinio nervo dangalo diametras kūną pavertus žemyn galva apskaičiuotu individualiu savanoriui kampu ir taip padidinus tiriamojo IKS iki apytiksliai 30 mmHg vidutiniškai buvo 6,029 mm. Optinio nervo dangalo diametro reikšmių skirtumas, gautas tarp skirtingų kūno pozicijų, buvo statistiškai reikšmingas ($p = 0,000138$). Vidutinis skirtumas tarp išmatuotų optinio nervo subarachnoidinės erdvės plotų sumos verčių gulimoje kūno padėtyje (suma 9,352 mm²) ir kai tiriamojo kūno padėtis buvo žemyn galva (suma 10,646 mm²) buvo statistiškai reikšmingas ($p = 0,00000968$).
3. Mašininio mokymo taikymas užtikrino galimybę identifikuoti optimalaus smegenų perfuzijos slėgio vertes 4,5 % didesniame skaičiuje multimodaliosios stebėsenos ribotos trukmės epizodų, lyginant su epizodų, kuriuose pavyko nustatyti tas vertes nenaudojant mašininio mokymo algoritmo, kiekiu. Be to pavyko pademonstruoti galimybę sutrumpinti stebėsenos laiką, reikiamą optSPS vertei identifikuoti. Modelio veikimo preciziškumas buvo didžiausias nustatant viršutinę ir apatinę smegenų kraujotakos autoreguliacijos ribas smegenų perfuzijos slėgiui (21 % padidėjimas) ir arteriniam kraujospūdžiui (20 % padidėjimas).
4. Prospektyvinio žvalgomąjo klinikinio tyrimo rezultatai parodė, kad pacientai, sergantys normalaus akispūdžio glaukoma, turi sutrikusią smegenų kraujotakos autoreguliaciją, kurią galima diagnozuoti atliekant smegenų

kraujotakos autoreguliacijos veikimo stebėjimą neinvaziniu būdu, pagrįstą VRx indeksu. Norint galutinai įrodyti šią hipotezę, reikia atlikti tolesnius didesnės imties multicentrinis prospektyvinius klinikinius tyrimus pagal precizinės medicinos koncepciją.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. STEINER, Luzius A., CZOSNYKA, Marek, PIECHNIK, Stefan K., SMIELEWSKI, Piotr, CHATFIELD, Doris, MENON, David K. and PICKARD, John D. Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity allows determination of optimal cerebral perfusion pressure in patients with traumatic brain injury. *Critical Care Medicine*. April 2002. Vol. 30, no. 4.
2. MAAS, Andrew I.R., MENON, David K., STEYERBERG, Ewout W., CITERIO, Giuseppe, LECKY, Fiona, MANLEY, Geoffrey T., HILL, Sean, LEGRAND, Valerie et. al. Collaborative European NeuroTrauma Effectiveness Research in Traumatic Brain Injury (CENTER-TBI). *Neurosurgery*. January 2015. Vol. 76, no. 1
3. MAREK CZOSNYKA and PETER SMIELEWSKI. ICM+: software for on-line analysis of bedside monitoring data after severe head trauma. 2020. Cambridge, England : Cambridge Enterprises.
4. ARIES, Marcel J. H., CZOSNYKA, Marek, BUDOHOSKI, Karol P., STEINER, Luzius A., LAVINIO, Andrea, KOLIAS, Angelos G., HUTCHINSON, Peter J., BRADY, Ken M., MENON, David K., PICKARD, John D. and SMIELEWSKI, Peter. Continuous determination of optimal cerebral perfusion pressure in traumatic brain injury. *Critical Care Medicine*. August 2012. Vol. 40, no. 8.
5. CARNEY, Nancy, TOTTEN, Annette M., O'REILLY, Cindy, ULLMAN, Jamie S., HAWRYLUK, Gregory W.J., BELL, Michael J., BRATTON, Susan L., CHESNUT, Randall et. al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury. 1 January 2017. Vol. 80, no. 1.
6. MATHWORKS. MATLAB 2020. Natick, Massachusetts : The MathWorks Inc. 9.9(R2020b).
7. SILVERMAN, A. and Petersen, N.H. Physiology, Cerebral Autoregulation. In : StatPearls. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2021.
8. TZENG, Y. C. and PANERAI, R. B. CrossTalk proposal: dynamic cerebral autoregulation should be quantified using spontaneous blood pressure fluctuations. *The Journal of Physiology*. 1 January 2018. Vol. 596, no. 1.
9. PANERAI, Ronney B., WHITE, Richard P., MARKUS, Hugh S. and EVANS, David H. Grading of Cerebral Dynamic Autoregulation From Spontaneous Fluctuations in Arterial Blood Pressure. *Stroke*. November 1998. Vol. 29, no. 11.
10. LASSEN, Niels A. Cerebral Blood Flow and Oxygen Consumption in Man. *Physiological Reviews*. 1 April 1959. Vol. 39, no. 2.
11. RABOEL, P. H., BARTEK, J., ANDRESEN, M., BELLANDER, B. M. and ROMNER, B. Intracranial Pressure Monitoring: Invasive versus Non-Invasive Methods—A Review. *Critical Care Research and Practice*. 2012. Vol. 2012.
12. ARMSTEAD, William M. Cerebral Blood Flow Autoregulation and Dysautoregulation. *Anesthesiology Clinics*. September 2016. Vol. 34, no. 3.
13. Brain Trauma Foundation. 2020.
14. TOTH, Peter, SZARKA, Nikolett, FARKAS, Eszter, EZER, Erzsebet, CZEITER, Endre, AMREIN, Krisztina, UNGVARI, Zoltan, HARTINGS, Jed

- A et. al. Traumatic brain injury-induced autoregulatory dysfunction and spreading depression-related neurovascular uncoupling: Pathomechanisms, perspectives, and therapeutic implications. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1 November 2016. Vol. 311, no. 5.
15. ZEILER, Frederick A., DONNELLY, Joseph, CALVIELLO, Leanne, SMIELEWSKI, Peter, MENON, David K. and CZOSNYKA, Marek. Pressure Autoregulation Measurement Techniques in Adult Traumatic Brain Injury, Part II: A Scoping Review of Continuous Methods. *Journal of Neurotrauma*. December 2017. Vol. 34, no. 23.
 16. PETKUS, Vytautas, PREIKSAITIS, Aidanas, KRAKAUSKAITE, Solventa, BARTUSIS, Laimonas, CHOMSKIS, Romanas, HAMARAT, Yasin, ZUBAVICIUTE, Erika, VOSYLIUS, Saulius, ROCKA, Saulius et. al. Non-invasive Cerebrovascular Autoregulation Assessment Using the Volumetric Reactivity Index: Prospective Study. *Neurocritical Care*. 27 February 2019. Vol. 30, no. 1.
 17. LIU, Xiuyun, CZOSNYKA, Marek, DONNELLY, Joseph, CARDIM, Danilo, CABELEIRA, Manuel, LALOU, Despina Aphrodit, HU, Xiao, HUTCHINSON, Peter J. et. al. Assessment of cerebral autoregulation indices – a modelling perspective. *Scientific Reports*. 15 December 2020. Vol. 10, no. 1.
 18. LIU, Xiuyun, CZOSNYKA, Marek, DONNELLY, Joseph, CARDIM, Danilo, CABELEIRA, Manuel, LALOU, Despina Aphrodit, HU, Xiao, HUTCHINSON, Peter J. et. al. Assessment of cerebral autoregulation indices – a modelling perspective. *Scientific Reports*. 15 December 2020. Vol. 10, no. 1.
 19. JAEGER, Matthias, DENGL, Markus, MEIXENSBERGER, Jürgen and SCHUHMANN, Martin U. Effects of cerebrovascular pressure reactivity-guided optimization of cerebral perfusion pressure on brain tissue oxygenation after traumatic brain injury*. *Critical Care Medicine*. May 2010. Vol. 38, no. 5.
 20. ESCH, Ben T. A., SCOTT, Jessica M. and WARBURTON, Darren E. R. Construction of a lower body negative pressure chamber. *Advances in Physiology Education*. January 2007. Vol. 31, no. 1.
 21. LEMAIRE, J. J., KHALIL, T., CERVENANSKY, F., GINDRE, G., BOIRE, J. Y., BAZIN, J. E., IRTUM, B. and CHAZAL, J. Slow pressure waves in the cranial enclosure. *Acta Neurochirurgica*. March 2002. Vol. 144, no. 3.
 22. CZOSNYKA, M., HUTCHINSON, P. J., BALESTRERI, M., HILER, M., SMIELEWSKI, P. and PICKARD, J. D. Monitoring and interpretation of intracranial pressure after head injury. In : *Brain Edema XIII*. Vienna : Springer-Verlag.
 23. PETKUS, Vytautas, PREIKSAITIS, Aidanas, CHALECKAS, Edvinas, CHOMSKIS, Romanas, ZUBAVICIUTE, Erika, VOSYLIUS, Saulius, ROCKA, Saulius, RASTENYTE, Daiva et. al. Optimal Cerebral Perfusion Pressure: Targeted Treatment for Severe Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*. 15 January 2020. Vol. 37, no. 2.
 24. PETKUS, Vytautas, PREIKSAITIS, Aidanas, KRAKAUSKAITE, Solventa, ZUBAVICIUTE, Erika, ROCKA, Saulius, RASTENYTE, Daiva, VOSYLIUS, Saulius and RAGAUSKAS, Arminas. Benefit on optimal cerebral perfusion

- pressure targeted treatment for traumatic brain injury patients. October 2017. Vol. 41.
25. RIEMANN, Lennart, BEQIRI, Erta, SMIELEWSKI, Peter, CZOSNYKA, Marek, STOCCHETTI, Nino, SAKOWITZ, Oliver, ZWECKBERGER, Klaus, UNTERBERG, Andreas et. al. Low-resolution pressure reactivity index and its derived optimal cerebral perfusion pressure in adult traumatic brain injury: a CENTER-TBI study. *Critical Care*. 26 December 2020. Vol. 24, no. 1.
 26. DIAS, Celeste, SILVA, Maria João, PEREIRA, Eduarda, MONTEIRO, Elisabete, MAIA, Isabel, BARBOSA, Silvina, SILVA, Sofia, HONRADO, Teresa et. al. Optimal Cerebral Perfusion Pressure Management at Bedside: A Single-Center Pilot Study. *Neurocritical Care*. 8 August 2015. Vol. 23, no. 1.
 27. DONNELLY, Joseph, CZOSNYKA, Marek, ADAMS, Hadie, ROBBA, Chiara, STEINER, Luzius A., CARDIM, Danilo, CABELLA, Brenno, LIU, Xiuyun et. al. Individualizing Thresholds of Cerebral Perfusion Pressure Using Estimated Limits of Autoregulation. *Critical Care Medicine*. September 2017. Vol. 45, no. 9.
 28. DONNELLY, J., CZOSNYKA, M., ADAMS, H., ROBBA, C., STEINER, L. A., CARDIM, D., CABELLA, B., LIU, X et. al. Pressure Reactivity-Based Optimal Cerebral Perfusion Pressure in a Traumatic Brain Injury Cohort. 2018.
 29. LANG, Erhard W., KASPROWICZ, Magdalena, SMIELEWSKI, Peter, SANTOS, Edgar, PICKARD, John and CZOSNYKA, Marek. Short pressure reactivity index versus long pressure reactivity index in the management of traumatic brain injury. *Journal of Neurosurgery*. March 2015. Vol. 122, no. 3.
 30. BEQIRI, Erta, SMIELEWSKI, Peter, ROBBA, Chiara, CZOSNYKA, Marek, CABELEIRA, Manuel Teixeira, TAS, Jeanette, DONNELLY, Joseph, OUTTRIM, Joanne G et. al. Feasibility of individualised severe traumatic brain injury management using an automated assessment of optimal cerebral perfusion pressure: the COGiTATE phase II study protocol. *BMJ Open*. 20 September 2019. Vol. 9, no. 9.
 31. BEDFORTH, N.M., GIRLING, K.J., SKINNER, H.J. and MAHAJAN, R.P. Effects of desflurane on cerebral autoregulation. *British Journal of Anaesthesia* [online]. August 2001. Vol. 87, no. 2. [Accessed 22 March 2021]. Available from: [10.1093/bja/87.2.193](https://doi.org/10.1093/bja/87.2.193)
 32. OGAWA, Yojiro, IWASAKI, Ken-ichi, AOKI, Ken, KOJIMA, Wakako, KATO, Jitsu and OGAWA, Setsuro. Dexmedetomidine Weakens Dynamic Cerebral Autoregulation as Assessed by Transfer Function Analysis and the Thigh Cuff Method. *Anesthesiology*. 1 October 2008. Vol. 109, no. 4.
 33. ENDOH, Hiroshi, HONDA, Tadayuki, KOMURA, Noboru, SHIBUE, Chieko, WATANABE, Ipppei and SHIMOJI, Koki. The Effects of Nicardipine on Dynamic Cerebral Autoregulation in Patients Anesthetized with Propofol and Fentanyl. *Anesthesia & Analgesia*. September 2000.
 34. DEPREITERE, Bart, GÜIZA, Fabian, VAN DEN BERGHE, Greet, SCHUHMANN, Martin U., MAIER, Gottlieb, PIPER, Ian and MEYFROIDT, Geert. Pressure autoregulation monitoring and cerebral perfusion pressure target recommendation in patients with severe traumatic brain injury based on minute-

- by-minute monitoring data. *Journal of Neurosurgery*. June 2014. Vol. 120, no. 6.
35. LIU, Xiuyun, MAURITS, Natasha M., ARIES, Marcel J.H., CZOSNYKA, Marek, ERCOLE, Ari, DONNELLY, Joseph, CARDIM, Danilo, KIM, Dong-Joo, DIAS, Celeste, CABELEIRA, Manuel and SMIELEWSKI, Peter. Monitoring of Optimal Cerebral Perfusion Pressure in Traumatic Brain Injured Patients Using a Multi-Window Weighting Algorithm. *Journal of Neurotrauma*. 15 November 2017. Vol. 34, no. 22.
 36. RAU, Cheng-Shyuan, KUO, Pao-Jen, CHIEN, Peng-Chen, HUANG, Chun-Ying, HSIEH, Hsiao-Yun and HSIEH, Ching-Hua. Mortality prediction in patients with isolated moderate and severe traumatic brain injury using machine learning models. *PLOS ONE*. 9 November 2018. Vol. 13, no. 11.
 37. ABUJABER, Ahmad, FADLALLA, Adam, GAMMOH, Diala, ABDELRAHMAN, Husham, MOLLAZEHI, Monira and EL-MENYAR, Ayman. Prediction of in-hospital mortality in patients with post traumatic brain injury using National Trauma Registry and Machine Learning Approach. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 27 December 2020. Vol. 28, no. 1.
 38. ABUJABER, Ahmad, FADLALLA, Adam, GAMMOH, Diala, ABDELRAHMAN, Husham, MOLLAZEHI, Monira and EL-MENYAR, Ayman. Prediction of in-hospital mortality in patients with post traumatic brain injury using National Trauma Registry and Machine Learning Approach. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 27 December 2020. Vol. 28, no. 1.
 39. FENG, Jin-zhou, WANG, Yu, PENG, Jin, SUN, Ming-wei, ZENG, Jun and JIANG, Hua. Comparison between logistic regression and machine learning algorithms on survival prediction of traumatic brain injuries. *Journal of Critical Care*. December 2019. Vol. 54.
 40. GRAVESTIJN, Benjamin Y., NIEBOER, Daan, ERCOLE, Ari, LINGSMA, Hester F., NELSON, David, VAN CALSTER, Ben, STEYERBERG, Ewout W., ÅKERLUND, Cecilia et. al. Machine learning algorithms performed no better than regression models for prognostication in traumatic brain injury. *Journal of Clinical Epidemiology*. June 2020. Vol. 122.
 41. KEYS B, WOLFE J. The Role of Management Games and Simulations in Education and Research, *Journal of Management*. 1990;16(2):307-336.
 42. VERMA A, BHATT H, BOOTON P, KNEEBONE R. The Ventriloscope(R) as an innovative tool for assessing clinical examination skills: appraisal of a novel method of simulating auscultatory findings. *Med Teach*. 2011;33(7): e388-e396.
 43. VCTOR A. ORTIZ, MANUEL A. Nieto, WALTER Serna, GENARO Daza. Design of a Phantom for the Validation of a Method Based in Color Doppler to Compare Fluids in Two Sections of a Blood Vessel. *IEEE ANDESCON 22-24*
 44. PETKUS V, PREIKSAITIS A, KRAKAUSKAITE S, et al. Non-invasive cerebrovascular autoregulation assessment using the volumetric reactivity index: prospective study. *Neurocrit Care*. 2019;30(1):42– 50

45. RAGAUSKAS A, DAUBARIS G, PETKUS V, RAGAIŠIS V, URSINO M. Clinical study of continuous non-invasive cerebrovascular autoregulation monitoring in neurosurgical ICU. *Suppl.* 2005;95:367–370.
46. PETKUS V, PREIKSAITIS A, KRAKAUSKAITE S, et al. Novel method and device for fully non-invasive cerebrovascular autoregulation monitoring. *Elektronika ir Elektrotechnika.* 2014;20(8):24–29.
47. PETKUS V, RAGAUSKAS A, JURKONIS R. Investigation of intracranial media ultrasonic monitoring model. *Ultrasonics.* 2002;40(1–8):829– 833.
48. PETKUS V, et al. Novel technology of noninvasive cerebrovascular autoregulation monitoring, *IEEE 27th International Symposium on Computer-Based Medical Systems.* 2014:427–430, doi:10.1109/CBMS.2014.44.
49. KUMPAITIENE B, SVAGZDIENE M, SIRVINSKAS E, et al. Cerebrovascular autoregulation impairments during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass are related to postoperative cognitive deterioration: prospective observational study. *Minerva Anesthesiol.* 2019;85(6):594–603.
50. CASTRO PM, SANTOS R, FREITAS J, PANERAI RB, AZEVEDO E. Autonomic dysfunction affects dynamic cerebral autoregulation during Valsalva maneuver: comparison between healthy and autonomic dysfunction subjects. *J Appl Physiol.* 2014;117(3):205–213.
51. ZHENG Y, VILLAMAYOR AJ, MERRITT W, et al. Continuous cerebral blood flow autoregulation monitoring in patients undergoing liver transplantation. *Neurocrit Care.* 2012;17(1):77–84.
52. JOSHI B, ONO M, BROWN C, et al. Predicting the limits of cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 2012;114(3):503– 510.
53. WALKER, William C., STROMBERG, Katharine A., MARWITZ, Jennifer H., SIMA, Adam P., AGYEMANG, Amma A., GRAHAM, Kristin M., HARRISON-FELIX, Cynthia, HOFFMAN, Jeanne M. et. al. Predicting Long-Term Global Outcome after Traumatic Brain Injury: Development of a Practical Prognostic Tool Using the Traumatic Brain Injury Model Systems National Database. *Journal of Neurotrauma.* 15 July 2018. Vol. 35, no. 14.
54. CLAASSEN, Jurgen AHR, MEEL-VAN DEN ABEELLEN, Aisha SS, SIMPSON, David M and PANERAI, Ronney B. Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation: A white paper from the International Cerebral Autoregulation Research Network. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* 18 April 2016. Vol. 36, no. 4.
55. PREIKSAITIS, Aidanas, KRAKAUSKAITE, Solventa, PETKUS, Vytautas, ROCKA, Saulius, CHOMSKIS, Romanas, DAGI, Teodoro Forcht and RAGAUSKAS, Arminas. Association of Severe Traumatic Brain Injury Patient Outcomes With Duration of Cerebrovascular Autoregulation Impairment Events. *Neurosurgery.* July 2016. Vol. 79, no. 1.
56. R CORE TEAM. *R: A Language and Environment for Statistical Computing.* 2020. Vienna, Austria : R Foundation for Statistical Computing. R2020.
57. KIRILL MÜLLER. e1071 package: Misc Functions of the Department of Statistics, Probability Theory Group. 2020.

58. CASTRO, Pedro M., SANTOS, Rosa, FREITAS, João, PANERAI, Ronney B. and AZEVEDO, Elsa. Autonomic dysfunction affects dynamic cerebral autoregulation during Valsalva maneuver: comparison between healthy and autonomic dysfunction subjects. *Journal of Applied Physiology*. 1 August 2014. Vol. 117, no. 3.
59. TYMKO, Michael M., SKOW, Rachel J., MACKAY, Christina M. and DAY, Trevor A. Steady-state tilt has no effect on cerebrovascular CO₂ reactivity in anterior and posterior cerebral circulations. *Experimental Physiology*. 1 July 2015. Vol. 100, no. 7.
60. SLUPE, Andrew M and KIRSCH, Jeffrey R. Effects of anesthesia on cerebral blood flow, metabolism, and neuroprotection. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 16 December 2018. Vol. 38, no. 12.

INFORMACIJA APIE DISERTACIJOS AUTORIŲ

Mantas Deimantavičius gimė 1991-09-24.

Išsilavinimas:

1999–2007 Kauno „Martyno Mažvydo“ vidurinė mokykla
2007–2010 Kauno „Saulės“ gimnazija
2010–2014 Kauno technologijos universitetas, Informatikos fakultetas.
Igytas informatikos bakalauro laipsnis 2014 m.
2014–2016 Kauno technologijos universitetas, Elektros ir elektronikos fakultetas. Igytas biomedicinos inžinerijos magistro laipsnis 2016 m.

Profesinė patirtis:

2014–dabar Jaunesnysis mokslo darbuotojas – Kauno technologijos universitetas, Sveikatos telematikos mokslo institutas
2015–2017 C# programuotojas – UAB „VITTAMED“
2021–dabar .NET programuotojas – UAB „VISMA“

Mokslinių interesų sritys:

Neinvazinės žmogaus smegenų fiziologinių parametrų stebėsenos sistemos ir skaitmeninis signalų apdorojimas.

Kontaktai:

Mantas Deimantavičius

El. p.: m.deimantavicius@gmail.com

Adresas: K. Barsausko g. 59, A557, Kaunas LT-51423

Moksliniai straipsniai disertacijos tema:

1. [S1; US; OA] Hamarat, Yasin; **Deimantavicius, Mantas**; Dambrauskas, Vilius; Labunskas, Vaidas; Putnynaite, Vilma; Lucinskas, Paulius; Siaudvytyte, Lina; Simiene, Evelina; Stoskuviene, Akvilė; Januleviciene, Ingrida; Petkus, Vytautas; Ragauskas, Arminas. Prospective pilot clinical study of noninvasive cerebrovascular autoregulation monitoring in open-angle glaucoma patients and healthy subjects // Translational vision science & technology. Rockville, MD : Association for research in vision and ophthalmology. ISSN 2164-2591. 2022, vol. 11, iss. 2, art. no. 17, p. 1-10. DOI: 10.1167/tvst.11.2.17. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); Scopus; MEDLINE] [IF: 3,283; AIF: 3,192; IF/AIF: 1,028; Q2 (2020, InCites JCR SCIE)] [M.kr.: M 001, T 010, T 001] [Indėlis: 0,083]
2. [S1; CH; OA] Hamarat, Yasin; Bartusis, Laimonas; **Deimantavicius, Mantas**; Lucinskas, Paulius; Siaudvytyte, Lina; Zakelis, Rolandas; Harris, Alon; Mathew, Sunu; Siesky, Brent; Januleviciene, Ingrida; Ragauskas, Arminas. Can the treatment of normal-pressure hydrocephalus induce normal-tension glaucoma? A narrative review of a current knowledge //

- Medicina. Basel : MDPI. ISSN 1648-9144. eISSN 1010-660X. 2021, vol. 57, iss. 3, art. no. 234, p. 1-10. DOI: 10.3390/medicina57030234. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); Scopus; MEDLINE] [IF: 2,430; AIF: 5,182; IF/AIF: 0,468; Q2 (2020, InCites JCR SCIE)] [M.kr.: M 001, T 010, T 001] [Indėlis: 0,090]
3. [S1; GB; OA] Lucinskas, Paulius; **Deimantavicius, Mantas**; Bartusis, Laimonas; Zakelis, Rolandas; Misiulis, Edgaras; Dziugys, Algis; Hamarat, Yasin. Human ophthalmic artery as a sensor for non-invasive intracranial pressure monitoring: numerical modeling and in vivo pilot study // Scientific reports. London : Nature. ISSN 2045-2322. 2021, vol. 11, iss. 1, art. no. 4736, p. 1-10. DOI: 10.1038/s41598-021-83777-x. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); Scopus; MEDLINE] [IF: 4,380; AIF: 6,440; IF/AIF: 0,680; Q1 (2020, InCites JCR SCIE)] [M.kr.: T 006, T 010, M 001, T 001] [Indėlis: 0,142]
 4. [S1; CH; OA] **Deimantavicius, Mantas**; Hamarat, Yasin; Lucinskas, Paulius; Zakelis, Rolandas; Bartusis, Laimonas; Siaudvytyte, Lina; Janulevicienė, Ingrida; Ragauskas, Arminas. Prospective clinical study of non-invasive intracranial pressure measurements in open-angle glaucoma patients and healthy subjects // Medicina. Basel : MDPI. ISSN 1648-9144. eISSN 1010-660X. 2020, vol. 56, iss. 12, art. no. 664, p. 1-8. DOI: 10.3390/medicina56120664. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); Scopus; MEDLINE] [IF: 2,430; AIF: 5,182; IF/AIF: 0,468; Q2 (2020, InCites JCR SCIE)] [M.kr.: M 001, T 001, T 010] [Indėlis: 0,125]
 5. [S1; CH; OA] Bajpai, Basant K.; Zakelis, Rolandas; **Deimantavicius, Mantas**; Imbrasiene, Daiva. Comparative study of novel noninvasive cerebral autoregulation volumetric reactivity indices reflected by ultrasonic speed and attenuation as dynamic measurements in the human brain // Brain sciences. Basel : MDPI. ISSN 2076-3425. 2020, vol. 10, iss. 4, art. no. 205, p. 1-12. DOI: 10.3390/brainsci10040205. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); Scopus; Academic Search Premier] [IF: 3,394; AIF: 4,805; IF/AIF: 0,706; Q3 (2020, InCites JCR SCIE)] [M.kr.: M 001, T 010, N 010] [Indėlis: 0,250]
 6. [S1; US; OA] Hamarat, Yasin; Bartusis, Laimonas; **Deimantavicius, Mantas**; Siaudvytyte, Lina; Januleviciene, Ingrida; Ragauskas, Arminas; Bershada, Eric M.; Fandino, Javier; Kienzler, Jenny; Remonda, Elke; Matijosaitis, Vaidas; Rastenyte, Daiva; Petrikonis, Kestutis; Berskiene, Kristina; Zakelis, Rolandas. Graphical and statistical analyses of the oculocardiac reflex during a non-invasive intracranial pressure measurement // PLoS One. San Francisco, CA : Public library of science. eISSN 1932-6203. 2018, vol. 13, iss. 4, art. no. e0196155, p. 1-11. DOI: 10.1371/journal.pone.0196155. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); Scopus; DOAJ] [IF: 2,776; AIF: 5,145; IF/AIF: 0,539; Q2 (2018, InCites JCR SCIE)] [M.kr.: T 001, M 001, T 010] [Indėlis: 0,066]
 7. [S1; GB; OA] Hamarat, Yasin; **Deimantavicius, Mantas**; Kalvaitis, Evaldas; Šiaudvytytė, Lina; Janulevičienė, Ingrida; Zakelis, Rolandas;

- Bartusis, Laimonas. Location of the internal carotid artery and ophthalmic artery segments for non-invasive intracranial pressure measurement by multi-depth TCD // *Libyan journal of medicine*. Oxon : Taylor & Francis. ISSN 1993-2820. eISSN 1819-6357. 2017, vol. 12, iss. 1, art. no. 1384290, p. 1-8. DOI: 10.1080/19932820.2017.1384290. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); Scopus; MEDLINE] [IF: 1,656; AIF: 4,640; IF/AIF: 0,356; Q2 (2017, InCites JCR SCIE)] [M.kr.: T 010, M 001] [Indėlis: 0,142]
8. S1; LT; OA] Petkus, Vytautas; Vainoras, Alfonsas; Berskiene, Kristina; Navickas, Zenonas; Ruseckas, Rimtautas; Piper, Ian; **Deimantavicius, Mantas**; Ragauskas, Arminas. Method for prediction of acute hypotensive episodes // *Elektronika ir elektrotechnika*. Kaunas : KTU. ISSN 1392-1215. eISSN 2029-5731. 2016, vol. 22, no. 1, p. 44-48. DOI: 10.5755/j01.eee.22.1.13453. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); Scopus; Computers & Applied Sciences Complete] [IF: 0,859; AIF: 2,577; IF/AIF: 0,333; Q4 (2016, InCites JCR SCIE)] [M.kr.: N 011, T 010, M 003] [Indėlis: 0,125]
9. [S1; LT; OA] Piper, Ian; Vainoras, Alfonsas; Berskiene, Kristina; Ruseckas, Rimtautas; Jurkonis, Vidmantas; Bikulciene, Liepa; Navickas, Zenonas; Karaliene, Dovilė; Ragauskas, Arminas; **Deimantavicius, Mantas**. Hypotension investigation, prospective clinical study // *Elektronika ir elektrotechnika*. Kaunas : KTU. ISSN 1392-1215. eISSN 2029-5731. 2016, vol. 22, no. 2, p. 33-37. DOI: 10.5755/j01.eie.22.2.13454. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); Scopus; Computers & Applied Sciences Complete] [IF: 0,859; AIF: 2,577; IF/AIF: 0,333; Q4 (2016, InCites JCR SCIE)] [M.kr.: N 011, M 001] [Indėlis: 0,100]

Mokslinės konferencijos:

1. [T1a; NL; OA] Hamarat, Y.; Petkus, V.; **Deimantavicius, M.**; Bartusis, L.; Putnynaite, V.; Lucinskas, P.; Daveckaite, A.; Siaudvytyte, L.; Maciulaityte, E.; Januleviciene, I.; Harris, A.; Ragauskas, A. Glaucoma and cerebral blood flow autoregulation: pilot study // *Journal of the Neurological Sciences: abstracts from the World Congress of Neurology (WCN 2019)*, 15 October 2019. Amsterdam : Elsevier. ISSN 0022-510X. eISSN 1878-5883. 2019, vol. 405, suppl. S, WCN19-0515, p. 99-100. DOI: 10.1016/j.jns.2019.10.405. [Conference Proceedings Citation Index - Science (Web of Science)] [M.kr.: T 010, T 001, M 001]
2. [T1a; GB] Hamarat, Y.; **Deimantavicius, M.**; Zakelis, R.; Bartusis, L.; Preiksaitis, A.; Ragauskas, A. Comparison of invasive and non-invasive intracranial pressure monitoring // *European journal of neurology: 23rd meeting of the ESNCH, Prague, Czech Republic, April 13–16, 2018 : book of abstracts*. Oxford : John Wiley & Sons. ISSN 1351-5101. eISSN 1468-1331. 2018, vol. 25, iss. S1, P54, p. 60. [Conference Proceedings Citation Index - Science (Web of Science)] [M.kr.: M 001, T 001, T 010]

3. [T1a; GB] Preikšaitis, Aidanas; Hamarat, Yasin; **Deimantavičius, Mantas**; Žakelis, Rolandas; Bartušis, Laimonas; Ragauskas, Arminas. Is non-invasive continuous monitoring of intracranial pressure absolute value possible? // International Journal of Stroke : Abstracts for the 22nd Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics (ESNCH), 19–21 May 2017, Berlin. London : SAGE. ISSN 1747-4930. eISSN 1747-4949. 2017, Vol. 12, iss. 1S, p. 29. DOI: 10.1177/1747493017703913. [Science Citation Index Expanded (Web of Science)] [M.kr.: T 010]
4. [T2; BE] Petkus, Vytautas; **Deimantavicius, Mantas**; Putnynaite, Vilma; Lucinskas, Paulius; Daveckaite, Akvile; Siaudvytyte, Lina; Maciulaityte, Evelina; Januleviciene, Ingrida; Ragauskas, Arminas. Cerebrovascular autoregulation in glaucoma patients // 9th International conference on cerebral autoregulation in conjunction with the international symposium on intracranial pressure and neuromonitoring (ICP 2019), 12th–13th September 2019, Leuven, Belgium. Leuven : CARNet. 2019, p. 1. [M.kr.: M 001, T 010, T 001]
5. [T1e; CZ] Hamarat, Yasin; **Deimantavicius, Mantas**; Zakelis, Rolandas; Bartušis, Laimonas; Preikšaitis, Aidanas; Ragauskas, Arminas. A pilot study of non-invasive intracranial pressure monitoring // Bioelectrics 2018: 15th international bioelectrics symposium, September 23-26, 2018, Prague, Czech Republic. Prague : Institute of Plasma Physics of the CAS. 2018, P08, p. 56. [M.kr.: T 001, M 001, T 010]
6. [T1e; HU] Petkus, Vytautas; Žakelis, Rolandas; Kumpaitienė, Birutė; Chomskis, Romanas; Švagždienė, Milda; Širvinskas, Edmundas; Ragauskas, Arminas; Benetis, Rimantas; **Deimantavičius, Mantas**; Bartušis, Laimonas. Non-invasive cerebral autoregulation monitoring during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass // Clinical neuroscience proceedings = Ideggyógyászati Szemle Proceedings: 21st meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics, Budapest, Hungary, 13-16 May 2016. Budapest : Literature Medica. ISSN 2498-6240. 2016, Vol. 1, iss. 1, p. 42. [M.kr.: T 010, N 011]
7. [T1e; HU] Ragauskas, Arminas; Žakelis, Rolandas; Bartušis, Laimonas; **Deimantavičius, Mantas**; Šiaudvytė, Lina; Janulevičienė, Ingrida. Non-invasive intracranial pressure measurements in normal-tension glaucoma and healthy subjects // Clinical neuroscience proceedings = Ideggyógyászati Szemle Proceedings : 21st meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics, Budapest, Hungary, 13-16 May 2016. Budapest : Literature Medica. ISSN 2498-6240. 2016, Vol. 1, iss. 1, p. 51-52. [M.kr.: M 001, N 011]
8. [T1e; HU] Ragauskas, Arminas; Petkus, Vytautas; Krakauskaitė, Solventa; Chomskis, Romanas; Preikšaitis, Aidanas; **Deimantavičius, Mantas**; Bartušis, Laimonas. Prospective comparative clinical study of non-invasive cerebrovascular autoregulation monitor // Clinical neuroscience proceedings = Ideggyógyászati Szemle Proceedings: 21st meeting of the

- European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics, Budapest, Hungary, 13-16 May 2016. Budapest : Literature Medica. ISSN 2498-6240. 2016, Vol. 1, iss. 1, p. 31. [M.kr.: M 001, T 010, N 011]
9. [P2c; LT] **Deimantavičius, Mantas**. Akies arterijos ir vidinės miego arterijos automatinis atpažinimas panaudojant sonogramos gaubiamąją = Ophthalmic artery and internal carotid artery automatic recognition in the sonogram // E2TA-2016: Elektronika, elektra, telekomunikacijos, automatika: 13-osios studentų mokslinės konferencijos pranešimų medžiaga = E2TA-2016: 13th student scientific conference on electronics, energy, telecopmunications and automation / Kauno technologijos universitetas. Kaunas : Technologija. ISSN 2351-6275. 2016, p. 63-65. [M.kr.: T 001]
10. [T2; LT] **Deimantavičius, Mantas**. Neinvazinio intrakranijinio slėgio matavimų metodo perspektyvus klinikinis tyrimas // Fizinių ir technologijos mokslų tarpdalykiniai tyrimai : 6-oji jaunųjų mokslininkų konferencija, 2016 m. vasario 10 d. : pranešimų santraukos / Lietuvos mokslų akademija. [S.l.] : [s.n.]. 2016, p. 41-43. [M.kr.: T 010]

PRIEDAI

1 priedas. Pradiniai optinio nervo dangalo diametro ir optinio nervo subarachnoidinės erdvės ploto matavimų rezultatai vykdant kūno pavertimo eksperimentą

Sveiko savanorio nr.	Akis	Kūno padėtis	ONDD, mm	ONSE #1, mm ²	ONSE #2, mm ²	ONSE bendras plotas
1	D	Gulint	5,7	5,05	3,2	8,25
	D	20 mmHg	5,86	4,7	3,81	8,51
	K	Gulint	5,07	2,6	2,62	5,22
	K	20 mmHg	5,86	5,09	3,39	8,48
2	D	Gulint	5,24	3,04	4,2	7,24
	D	20 mmHg	5,55	4,51	4,91	9,42
	K	Gulint	5,43	5,85	4,44	10,29
	K	20 mmHg	5,75	4,79	05,07	9,86
3	D	Gulint	5,47	4,09	3,55	7,64
	D	20 mmHg	5,47	4	3,81	7,81
	K	Gulint	5,8	3,05	5,97	9,02
	K	20 mmHg	6,3	4,61	2,74	7,35
4	D	Gulint	5,62	3,33	5,58	8,91
	D	20 mmHg	6,26	4,53	3,81	8,34
	K	Gulint	5,71	2,86	3,42	6,28
	K	20 mmHg	5,94	3,13	3,85	6,98
5	D	Gulint	5,75	3,16	2,77	5,93
	D	20 mmHg	6,38	3,6	5	8,6

	K	Gulint	6,42	4,58	5,98	10,56
	K	20 mmHg	6,11	4,36	4,76	9,12
6	D	Gulint	6,06	6,51	3,11	9,62
	D	20 mmHg	6,34	6,73	3,81	10,54
	K	Gulint	6,34	2,58	7,51	10,09
	K	20 mmHg	6,46	4,53	6,9	11,43
7	D	Gulint	5,23	2,01	1,6	3,61
	D	20 mmHg	5,35	2,27	1,68	3,95
	K	Gulint	5,39	2,7	5,61	8,31
	K	20 mmHg	5,83	4,27	5,74	10,01
8	D	Gulint	5,66	4,84	3,8	8,64
	D	20 mmHg	6,38	6,02	4,28	10,3
	K	Gulint	5,94	4,64	06,02	10,66
	K	20 mmHg	6,78	7,21	6,6	13,81
9	D	Gulint	7,18	7,21	7,07	14,28
	D	20 mmHg	7,66	6,26	9,16	15,42
	K	Gulint	6,74	7,05	6,89	13,94
	K	20 mmHg	6,54	7,03	5,33	12,36
10	D	Gulint	6,31	4,2	5,24	9,44
	D	20 mmHg	6,3	5,52	4,52	10,04
	K	Gulint	6,42	4,7	5,27	9,97
	K	20 mmHg	7,42	5,15	7,75	12,9
11	D	Gulint	5,54	3,64	4,66	8,3

	D	20 mmHg	5,67	4,41	4,55	8,96
	K	Gulint	5,78	3,07	5,73	8,8
	K	20 mmHg	5,82	4,96	5,45	10,41
12	D	Gulint	5,55	5,48	4,24	9,72
	D	20 mmHg	6,1	5,57	7,19	12,76
	K	Gulint	6,14	4,99	06,08	11,07
	K	20 mmHg	6,62	6,14	7,07	13,21
13	D	Gulint	5,9	6,23	2,7	8,93
	D	20 mmHg	6,26	7,31	3,64	10,95
	K	Gulint	6,9	4,04	9,2	13,24
	K	20 mmHg	7,5	5,2	8,86	14,06
14	D	Gulint	5,82	5,06	3,19	8,25
	D	20 mmHg	5,94	5,18	4,07	9,25
	K	Gulint	5,81	3,7	5,7	9,4
	K	20 mmHg	5,96	4,31	6,22	10,53
15	D	Gulint	5,77	6,17	3,04	9,21
	D	20 mmHg	6,99	7,44	6,04	13,48
	K	Gulint	6,74	3,22	7,01	10,23
	K	20 mmHg	7,96	6,44	7,83	14,27
16	D	Gulint	5,42	2,78	2,89	5,67
	D	20 mmHg	6,11	6,57	4,14	10,71
	K	Gulint	5,86	4,06	4,02	8,08
	K	20 mmHg	5,72	4,41	5,03	9,44

17	D	Gulint	6,43	5,7	5,65	11,35
	D	20 mmHg	6,94	6,79	5,95	12,74
	K	Gulint	7,78	7,32	7,83	15,15
	K	20 mmHg	7,54	8,77	6,89	15,66
18	D	Gulint	6,06	4,27	3,95	8,22
	D	20 mmHg	6,62	6,25	4,67	10,92
	K	Gulint	6,58	4,75	6,99	11,74
	K	20 mmHg	6,9	6,08	7,55	13,63
19	D	Gulint	6,5	5,5	5,79	11,29
	D	20 mmHg	6,62	5,94	6,23	12,17
	K	Gulint	6,78	6,13	5,99	12,12
	K	20 mmHg	7,14	7,66	6,33	13,99
20	D	Gulint	7,62	6,24	6,94	13,18
	D	20 mmHg	6,78	5,57	5,31	10,88
	K	Gulint	5,71	1,23	1,02	2,25
	K	20 mmHg	6,1	1,34	1,24	2,58

SL 344. 2022-xx-xx, xx leidyb. apsk. I. Tiražas 14 egz. Užsakymas xxx.
Išleido Kauno technologijos universitetas, K. Donelaičio g. 73, 44249 Kaunas
Spausdino leidyklos „Technologija“ spaustuvė, Studentų g. 54, 51424 Kaunas