



Kauno technologijos universitetas

Elektros ir elektronikos fakultetas

Galvos smegenų pulsacijų tyrimas ultragarsiniu judesio aptikimo metodu

Baigiamasis magistro projektas

Domantas Šlikas

Projekto autorius

doc. dr. Rytis Jurkonis

Vadovas

Kaunas, 2020



Kauno technologijos universitetas

Elektros ir elektronikos fakultetas

Galvos smegenų pulsacijų tyrimas ultragarsiniu judesio aptikimo metodu

Baigiamasis magistro projektas

Biomedicininė inžinerija (6211EX002)

Domantas Šlikas

Projekto autorius

doc. dr. Rytis Jurkonis

Vadovas

lekt. dr. Arturas Aleksandrovas

Recenzentas

Kaunas, 2020



Kauno technologijos universitetas

Elektros ir elektronikos fakultetas

Domantas Šlikas

Galvos smegenų pulsacijų tyrimas ultragarsiniu judesio aptikimo metodu

Akademinio sąžiningumo deklaracija

Patvirtinu, kad mano, Domanto Šliko, baigiamasis projektas tema „Galvos smegenų pulsacijų tyrimas ultragarsiniu judesio aptikimo metodu“ yra parašytas visiškai savarankiškai ir visi pateikti duomenys ar tyrimų rezultatai yra teisingi ir gauti sąžiningai. Šiame darbe nei viena dalis nėra plagijuota nuo jokių spausdintinių ar internetinių šaltinių, visos kitų šaltinių tiesioginės ir netiesioginės citatos nurodytos literatūros nuorodose. Įstatymų nenumatytų piniginių sumų už šį darbą niekam nesu mokėjęs.

Aš suprantu, kad išaiškėjus nesąžiningumo faktui, man bus taikomos nuobaudos, remiantis Kauno technologijos universitete galiojančia tvarka.

Domantas Šlikas

(vardą ir pavardę įrašyti ranka)

(parašas)

Šlikas, Domantas. Galvos smegenų pulsacijų tyrimas ultragarsiniu judesio aptikimo metodu. Magistro studijų baigiamasis projektas / vadovas doc. dr. Rytis Jurkonis; Kauno technologijos universitetas, Elektros ir elektronikos fakultetas.

Studijų kryptis ir sritis (studijų krypčių grupė): Bioinžinerija, inžinerijos mokslai.

Reikšminiai žodžiai: smegenys, pulsacijos, neurodegeneracinės ligos, metodai, ultragarsas, judesio aptikimas, radijodažniniai signalai.

Kaunas, 2020. 48 p.

Santrauka

Viena iš naujų idėjų neurodegeneracinių ligų diagnostikai yra galvos smegenų pulsacijų aptikimas ir analizė ultragarsiniais metodais. Šiame darbe pateiktas judesio (pulsacijų) aptikimo metodas naudojant ultragarsines technologijas. Metode panaudotas algoritmas remiasi konvoliucijos arba kros-koreliacijos funkcijų apskaičiavimu tarp radijodažninio signalo segmentų esančių skirtinguose ultragarsinio vaizdo įrašo kadruose. Radijodažninio signalo segmentai išskiriami naudojant lango funkciją, o judesys (pulsacijos) įvertinamas naudojant konvoliucijos arba kros-koreliacijos maksimalias vertes. Judesio aptikimo metodo ištyrimas apima judesio aptikimo algoritmo ištyrimą ir echoskopijai stabilizuoti panaudoto ultragarsinio keitiklio laikiklio tinkamumo vertinimą. Algoritmo veikimas ištyrtas signalų iš generatoriaus ir atkurtų judesio (pulsacijų) signalų sutapimo analize. Gauti rezultatai rodo, kad ultragarsinio judesio aptikimo metodo algoritmas tiksliai atkuria signalų generatoriaus dažnį ir proporcingai reaguoja į amplitudės kitimą. Tyrimo metu naudotas ultragarsinio keitiklio laikiklis yra tinkamas echoskopinių signalų registravimui, nes tenkina stabilumo ir mobilumo reikalavimus. Įsitikinus algoritmo patikimumu, judesio aptikimo metodas panaudotas sveikų tiriamųjų galvos signalų registravimui, atskiriant odos ir kaukolės kaulo (paviršinių audinių) pulsacijas nuo intrakranijinės terpės pulsacijų. Algoritmas taip pat išbandytas sveikų ir sergančių Parkinsono liga tiriamųjų galvos smegenų pulsacijų vertinimui. Atlikus ultragarsinių signalų analizę gautas paviršinių galvos audinių pulsacijų poveikis galvos smegenų pulsacijų vertinimui bei patvirtinta hipotezė, kad sergančių Parkinsono liga žmonių galvos smegenų pulsacijos yra didesnės nei sveikų žmonių. Apibendrinant, darbo rezultatai rodo, kad ultragarsinis judesio aptikimo metodas yra specifiskas pulsacijoms aptikti ir gali būti panaudotas tiriant galvos smegenų pulsacijas neurodegeneracinių ligų diagnostikai.

Šlikas, Domantas. Investigation of Brain Pulsations by Ultrasonic Motion Detection. Master's Final Degree Project / supervisor assoc. prof. Rytis Jurkonis; Faculty of Electrical and Electronics Engineering, Kaunas University of Technology.

Study field and area (study field group): Bioengineering, Engineering Sciences.

Keywords: brain, pulsations, neurodegenerative diseases, methods, ultrasound, motion detection, radio-frequency signal.

Kaunas, 2020. 48 of pages.

Summary

One of the new ideas for neurodegenerative diseases detection is head brain pulsations detection and analysis using ultrasonic methods. This work presents a method for motion (pulsations) detection using ultrasound. The algorithm used in the method is based on convolution or cross-correlation functions calculation between radio-frequency signal segments in different ultrasound video frames. Segments are separated using window function. Motion (pulsations) is estimated using peak values of convolution or cross-correlation functions. Ultrasonic motion detection method analysis includes motion detection algorithm analysis and holder used to stabilize the ultrasonic transducer analysis. The algorithm was analyzed by comparing known signal from generator and recreated motion signal. Results show that the algorithm accurately recreate signal generator frequency and responds proportionally to changes in signal amplitude. The ultrasonic transducer holder was proved to be suitable for recording motion (pulsations) signals because it meets the requirements of stability and mobility. The ultrasonic method was tested with real ultrasonic signals to distinguish intracranial pulsations from skin and skull (superficial tissues) pulsations of healthy volunteers. The algorithm was also tested for evaluation of brain pulsations in patients with Parkinson's disease and healthy individuals. Ultrasonic signals were analyzed and the influence of head superficial tissues pulsations on head brain pulsations was obtained. It was also confirmed that head brain pulsations in patients with Parkinson's disease are higher when compared to healthy individuals. To sum up, the results suggest that proposed ultrasonic motion detection method is specific for detecting pulsations and can be used to study brain pulsations for neurodegenerative diseases diagnostics.

Turinys

Paveikslų sąrašas	7
Santrumpų sąrašas	9
Įvadas.....	10
1. Literatūros apžvalga	12
1.1. Neurodegeneracinės ligos ir jų diagnostika.....	12
1.2. Galvos smegenų pulsacijos.....	14
1.2.1. Magnetinio rezonanso tomografijos metodai galvos smegenų pulsacijų vizualizavimui	15
1.2.2. Ultragarsiniai metodai galvos smegenų pulsacijų vizualizavimui	18
1.3. Literatūros apžvalgos apibendrinimas	21
2. Metodai.....	23
2.1. Judesio nustatymui panaudotas ultragarsinių signalų apdorojimo algoritmas	24
2.2. Judesio aptikimo ultragarsinio metodo tyrimas laboratorinėmis sąlygomis.	28
2.3. Galvos paviršinių audinių ir intrakranijinės terpės pulsacijų tyrimas	29
2.4. Sveikų ir sergančių Parkinsono liga žmonių galvos smegenų pulsacijų tyrimas	31
3. Rezultatai.....	32
3.1. Judesio aptikimo ultragarsinio metodo ištyrimo rezultatai	32
3.2. Galvos paviršinių audinių ir intrakranijinės terpės pulsacijų vertinimo rezultatai.....	36
3.3. Sveikų ir sergančių Parkinsono liga žmonių galvos smegenų pulsacijų tyrimo rezultatai.....	41
3.4. Rezultatų apibendrinimas	42
Išvados	44
Galimos tolimesnių tyrimų kryptys ir pasiūlymai.....	45
Literatūros sąrašas	46

Paveikslų sąrašas

1.1 pav. Sveiko žmogaus ir žmogaus sergančio vėlesnės stadijos Alzheimerio liga galvos smegenų pjūvio maketas [9].	12
1.2 pav. Pamato mazgų smegenų regionas bei jį sudarančios struktūros [11].	12
1.3 pav. Sveiko žmogaus ir žmogaus sergančio vėlesnės stadijos Hantingtono liga galvos smegenų pjūvio maketas, kuriame matome išretėjusį pamatinių mazgų regioną ir padidėjusius smegenų skilvelius [14].	13
1.4 pav. MRT vaizde matomi megenų baltosios medžiagos hiperintensiniai židiniai (pažymėti rodyklėmis) [30].	15
1.5 pav. BOLD kontrasto vaizdas, kai pritekėjęs kraujas yra sudarytas iš deoksigenuoto hemoglobino (A) ir iš oksigenuoto hemoglobino (B) [34]. B atveju geriau matomos kraujagyslės bei smegenis sudarančios struktūros.	16
1.6 pav. Trijų tiriamųjų pavyzdiniai BOLD _{TP} vaizdai [35].	17
1.7 pav. Tyrimo metu panaudota duomenų rinkimo sistemos struktūrinė schema [23].	19
1.8 pav. Smegenų audinių pulsacijų signalas nufiltruotas šešto laipsnio juostiniu Batervorto filtru [23].	19
1.9 pav. Vieno iš tiriamojo galvos smegenų audinių pulsacijos stebint ultragarsiniu B režimu prieš hiperventiliaciją (A) ir hiperventiliacijos metu (B) [23].	20
1.10 pav. Tyrimo metu panaudota duomenų rinkimo sistemos struktūrinė schema [22].	20
1.11 pav. Vieno tiriamojo galvos smegenų audinių pulsacijų vaizdas užfiksuotas ultragarsiniu B režimu prieš vizualinę stimuliaciją (A) ir jos metu (B) [22].	21
2.1 pav. UG keitiklio įtvirtinimas.	23
2.2 pav. Ultragarsinio RD signalo pavyzdys.	24
2.3 pav. Gretimų kadru k ir $k + 1$ RD signalų segmentai [42].	25
2.4 pav. Judesių vertinimo iš UG signalų algoritmo veikimo struktūrinė schema.	27
2.5 pav. Tyrime naudotas elektromagnetas su pritvirtinta vielute ir signalų generatoriaus kabeliu.	28
2.6 pav. Tyrimo modelis. Matomas elektromagnetas, metalinė vielutė bei ultragarsinis daviklis. ..	28
2.7 pav. Tyrimo modelis.	29
2.8 pav. Tiriamojo ultragarsinis galvos vaizdas atvejais su vandens intarpu (A) ir be vandens intarpo (B).	30
3.1 pav. Iš RD duomenų programiškai atkurti vaizdai (A) ir ultragarsinio įrašo metu užfiksuoti vaizdai (B).	32
3.2 pav. Vielutės poslinkio signalas (juodas signalas) ir generatoriaus signalas (mėlynas signalas) naudojant konvoliuciją. Generatoriaus dažnis – 4 Hz, amplitudė – 500 mV.	33
3.3 pav. Vielutės poslinkio signalas (juodas signalas) ir generatoriaus signalas (mėlynas signalas) naudojant konvoliuciją. Generatoriaus dažnis – 8 Hz, amplitudė – 500 mV.	33
3.4 pav. Vielutės poslinkio signalas (juodas signalas) ir generatoriaus signalas (mėlynas signalas) naudojant konvoliuciją. Generatoriaus dažnis – 4 Hz, amplitudė – 1000 mV.	33
3.5 pav. Vielutės poslinkio signalo dažninė funkcija, kai iš generatoriaus paduodamas 4 Hz, 1000 mV signalas (A) ir 8 Hz, 500 mV signalas (B).	34
3.6 pav. Vielutės poslinkio signalas (juodas signalas) ir generatoriaus signalas (mėlynas signalas) naudojant kros-koreliaciją. Generatoriaus dažnis – 4 Hz, amplitudė – 500 mV.	34
3.7 pav. Vielutės poslinkio signalas (juodas signalas) ir generatoriaus signalas (mėlynas signalas) naudojant kros-koreliaciją. Generatoriaus dažnis – 8 Hz, amplitudė – 500 mV.	35

3.8 pav. Vielutės poslinkio signalas (juodas signalas) ir generatoriaus signalas (mėlynas signalas) naudojant kros-koreliaciją. Generatoriaus dažnis – 4 Hz, amplitudė – 1000 mV.	35
3.9 pav. Elektromagneto poslinkio amplitudės priklausomybė nuo signalų generatoriaus įtampos amplitudės ir dažnio.	36
3.10 pav. Vieno tiriamojo pulsacijos smilkinio audinių paviršiuje ir intrakranijinės terpės pradžioje naudojant vandens intarpą.	37
3.11 pav. Vieno tiriamojo pulsacijos smilkinio audinių paviršiuje ir intrakranijinės terpės pradžioje be vandens intarpo.	37
3.12 pav. Vieno tiriamojo galvos pulsacijų intensyvumo RMS verčių priklausomybė nuo gylio atvejais su vandens intarpu (A) ir be vandens intarpo (B).	38
3.13 pav. Fotopletizmografinis signalas (A) [47] ir intrakranijinės terpės pulsacijų signalas (B)....	39
3.14 pav. Tiriamųjų galvos pulsacijų intensyvumo RMS vertės atvejais su vandens intarpu (paveikslėlis viršuje) ir be intarpo (paveikslėlis apačioje). Signalai išlygiuoti pagal kaukolės kaulo pabaigą / intrakranijinės terpės pradžią.	39
3.15 pav. Tiriamųjų paviršinių audinių pulsacijų vidurkiai ir standartiniai nuokrypiai.....	40
3.16 pav. Tiriamųjų intrakranijinės terpės pulsacijų vidurkiai ir standartiniai nuokrypiai.....	40
3.17 pav. Sveikų ir sergančių tiriamųjų vidutinės galvos smegenų pulsacijos.	41

Santrumpų sąrašas

Santrumpos:

MRT – magnetinio rezonanso tomografija;

MR – magnetinis rezonansas;

KT – kompiuterinė tomografija;

PET – pozitronų emisijos tomografija;

SPECT – vieno fotono emisijos tomografija;

BOLD – nuo kraujyje esančio deguonies lygio priklausomas kontrasto vaizdavimas;

BOLD_{TP} – nuo kraujyje esančio deguonies lygio priklausomos audinių pulsacijos;

RMS – vidutinės kvadratinės šaknies vertė;

UG – ultragarsas;

KPM – kartai per minutę;

EKG – elektrokardiograma;

RD – radijodažniniai signalai;

SG – signalų generatorius;

Įvadas

Žmogaus galvos smegenys yra pati stambiausia centrinės nervų sistemos dalis, kurios dėka vykdoma tiek sąmoninga veikla, tiek nesąmoninga veikla, tokia kaip kvėpavimas, širdies plakimas. Smegenys tarnauja kaip žmogaus sąmonės vieta: jos leidžia jausti emocijas, suteikia asmenybes, jose kaupiami prisiminimai. Intelektas, kūrybiškumas, emocijos ir atmintis – tai tik keletas dalykų, kurie egzistuoja šio iki kelių kilogramų sveriančio organo dėka [1].

Galvos smegenų pažeidimai ar jų normalios veiklos sutrikimai pasireiškia atminties, kalbos, elgsenos, judėjimo sutrikimais. Kai kuriuos galvos smegenų sutrikimus lemia genetika (pvz., Hantingtono liga), kiti yra sukelti aplinkos veiksnių (įvairūs sužalojimai, pažeidimai), dar kiti yra sukelti įvairių kitų padarinių (Alzheimerio liga, Parkinsono liga, šoninė amiotrofinė sklerozė, išsėtinė sklerozė) [2]. Šios paminėtos ligos yra bendrai vadinamos neurodegeneracinėmis ligomis. Joms taip pat priklauso Bateno liga, spinalinė raumenų atrofija ir Frydricho ataksija. Pastarosios ligos yra labai retos ir mažiau tyrinėjamos. Bendruoju atveju neurodegeneracinės ligos – tai lėtinės ligos, pažeidžiančios smegenų nervines ląsteles ir sukeliančios ryškų smegenų cholinerginį sutrikimą. Manoma, kad neurodegeneracinių ligų natyvios formos baltymai yra išsivynioję. Jie gali sudaryti netvarkingas, amorfines, įvairių formų sankaupas dėl kurių atsiranda baltymų sukibimas ir mutavimas bei raizginių ir amiloidinių plokštelių susidarymas. Tai sukelia ryšių tarp neuronų smegenyse silpnėjimą [3].

Alzheimerio ir Parkinsono ligos yra dažniausiai pasitaikantys su amžiumi susiję neurodegeneraciniai sutrikimai. Paskaičiuota, kad visame pasaulyje 47 mln. žmonių kenčia nuo Alzheimerio ligos ir 10 mln. nuo Parkinsono ligos. Tyrimai rodo, kad vien JAV 50 mln. žmonių kasmet kenčia nuo skirtingų smegenų ar nervų sistemos sutrikimų [4] [5]. Terapinės priemonės, vaistai gali padėti sušvelninti kai kuriuos fizinius ir psichinius simptomus, pristabdyti ligos progresavimą, tačiau šiuo metu nėra galimybės neurodegeneracines ligas išgydyti. Žmonių gyvenimo trukmė ilgėja, o rizika susirgti šiomis ligomis labai išauga su amžiumi. Tokia padėtis sukuria kritinį poreikį pagilinti mūsų supratimą apie tai kas sukelia neurodegeneracines ligas ir sukurti naujus diagnostinius metodus.

Vienas iš naujų neurodegeneracinių ligų diagnostinių metodų yra vadinamas galvos smegenų audinių pulsacijų vaizdinimu (*angl. head brain tissue pulsatility imaging*). Šio metodo veikimas remiasi galvos smegenų sukurtų pulsacijų analize. Smegenų, kaip ir bet kurio kito audinio, pulsacijos atsiranda dėl širdies plakimo: sistolės metu širdis išstumia kraują į arterijas, o diastolės metu kraujas venomis grįžta atgal į širdį. Toks kraujo tekėjimas sukelia kraujagyslių ir jas supančių audinių išsiplėtimus (sistolės metu) ir susitraukimus (diastolės metu). Padidėjusi šių pulsacijų amplitudė tam tikruose smegenų regionuose, pvz., pamato branduoliuose, gumbure, gali numatyti Parkinsono, Alzheimerio ir Hantingtono ligas, kadangi tik šios neurodegeneracinės ligos tiesiogiai veikia galvos smegenis (kitos ligos daugiau veikia nugaros smegenis, neuronus ar neuromediatorių perdavimą sinapsėse) [6] [7].

Neurodegeneracinių ligų diagnostikai paprastai yra naudojami kompiuterinės tomografijos (KT), pozitronų emisijos tomografijos (PET), vieno fotono emisijos tomografijos (SPECT) ar magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) metodai. MRT yra auksinis standartas diagnozuojant neurodegeneracines ligas, nes pasižymi gera laikine ir erdvine skiriamąja geba bei galimybe ligas diagnozuoti ankstyvose stadijose. Visgi šiuo metu stengiamasi atrasti greitesnius, paprastesnius ir labiau prieinamus metodus, tokius, kuriuos siūlo pulsacijų analizė ultragarsiniais metodais.

Darbo tikslas – ištirti galvos smegenų pulsacijas naudojant ultragarsinių signalų apdorojimo metodą, skirtą judesio aptikimui.

Darbo uždaviniai:

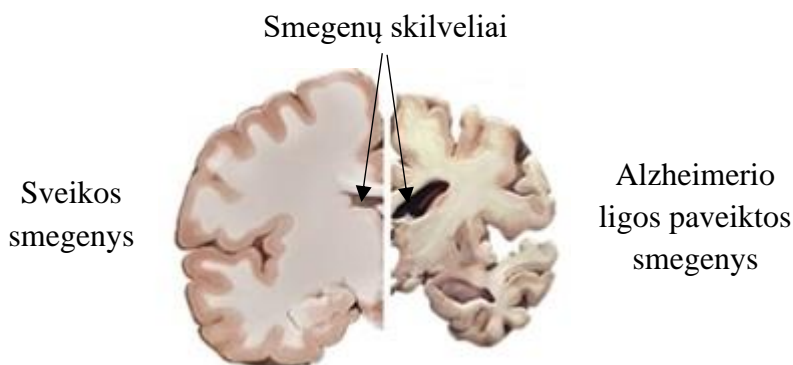
1. apžvelgti neurodegeneracinių ligų požymius ir diagnostinius tyrimus bei tyrimus atliktus galvos smegenų pulsacijoms nustatyti;
2. atlikti judesio aptikimui skirto ultragarsinių signalų apdorojimo metodo analizę panaudojant dirbtinius judesius (poslinkius);
3. išanalizuoti galvos sukuriamas pulsacijas išdiferencijuojant paviršinių audinių (odos ir kaukolės kaulo) pulsacijas bei intrakranijinės terpės pulsacijas;
4. palyginti sveikų ir sergančių Parkinsono liga tiriamųjų galvos smegenų pulsacijas.

1. Literatūros apžvalga

1.1. Neurodegeneracinės ligos ir jų diagnostika.

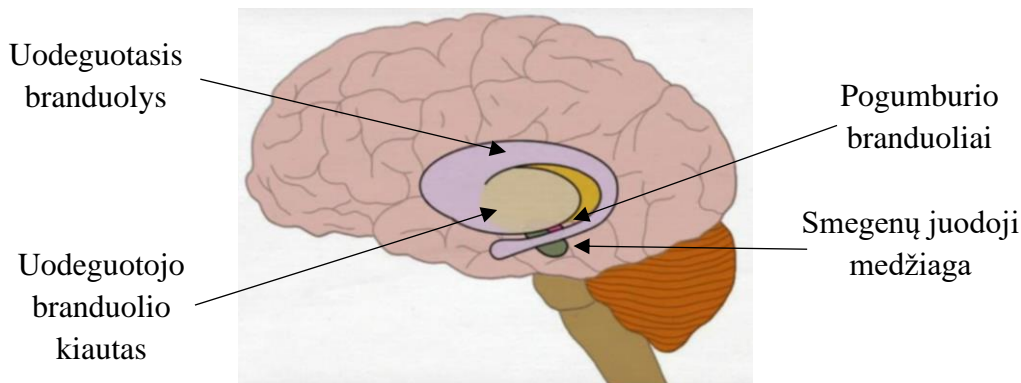
Alzheimerio, Parkinsono ir Hantingtono ligos yra dažniausiai pasitaikančios galvos smegenis paveikiančios neurodegeneracinės ligos. Šių ligų anatomiciniai pakitimai galvos smegenims pateikti apačioje.

- Alzheimerio liga yra negrįžtama, progresuojanti neurologinė liga, kuri lėtai sunaikina atminties ir mąstymo įgūdžius, kol žmogus galiausiai nebesugeba atlikti paprasčiausių užduočių. Daugeliui Alzheimerio liga sergančių pacientų simptomai pasireiškia įkopus į šesťą dešimtį. Sergant šia liga pastebimas smegenų žievės nykimas srityse, kurios yra atsakingos už racionalų mąstymą, kalbą, atmintį. Taip pat pastebimas smegenų skilvelių padidėjimas (žr. 1.1 pav.) [8].



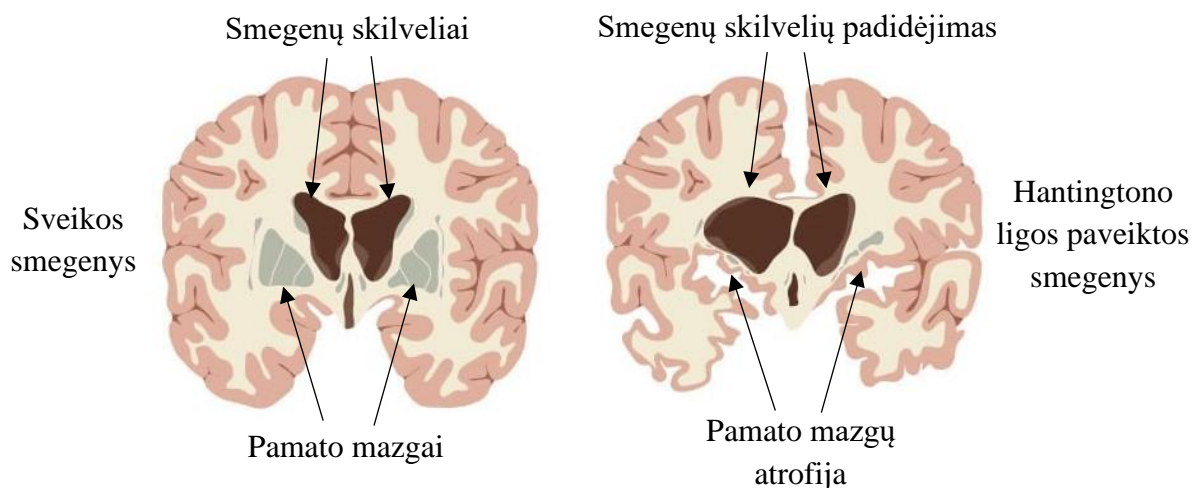
1.1 pav. Sveiko žmogaus ir žmogaus sergančio vėlesnės stadijos Alzheimerio liga galvos smegenų pjūvio maketas [9].

- Parkinsono liga yra degeneracinis centrinės nervų sistemos sutrikimas, kuris labiausiai veikia motorinę nervų sistemą. Simptomai prasideda palaipsniui, dažniausiai nuo silpno rankų drebėjimo. Ligai progresuojant drebėjimas stiprėja, pasireiškia vadinamasis tremoras, o taip pat kūno sustandėjimas, lėtas ir sunkus judėjimas. Liga turi daro įtaką nervų ląstelėms pamato mazguose (*lot. basal ganglia*), kuriuos sudaro uodeguotasis branduolys (*lot. nucleus caudatus*), uodeguotojo branduolio kiautas (*lot. putamen*), pogumburio branduoliai (*lot. nucleus subthalamicus*) ir smegenų juodoji medžiaga (*lot. substantia nigra*) (žr. 1.2 pav.). Šios smegenų dalys yra atsakingos už nesąmoningus automatinius judesius, raumenų įtempimą bei neurotransmiterio dopamino gamybą [10].



1.2 pav. Pamato mazgų smegenų regionas bei jį sudarančios struktūros [11].

- Hantingtono liga turi didelį poveikį žmogaus funkciniam gebėjimams ir paprastai sukelia judėjimo, mąstymo (pažinimo) ir psichikos sutrikimus. Ši liga pasireiškia smegenų pamato mazgų (*lot. basal ganglia*) nykimu, smegenų skilvelių didėjimu bei bendra smegenų atrofija. Hantingtono ligos požymiai yra labai panašūs į Parkinsono ligos požymius. Visgi šios ligos yra susijusios su skirtingais mutavusiais baltymais: Parkinsono ligai priklauso alfa-sinukleino baltymas, o Hantingtono ligai – hantingtino baltymas [12] [13]. Sveiko žmogaus ir žmogaus sergančio vėlesnės stadijos Hantingtono liga smegenų maketas pateiktas 1.3 pav. [14].



1.3 pav. Sveiko žmogaus ir žmogaus sergančio vėlesnės stadijos Hantingtono liga galvos smegenų pjūvio maketas, kuriame matome išretėjusį pamatinių mazgų regioną ir padidėjusius smegenų skilvelius [14].

Tiriant neurodegeneracines ligas paprastai taikomi MRT ir KT tyrimai. Priklausomai nuo aplinkybių gali būti atliktas tik vienas arba abu tyrimai. KT tyrimai, kurių metu rentgeno spinduliais nustatomos smegenų struktūros, gali parodyti smegenų atrofijos, insulto, išemijos, kraujagyslių pakitimų požymius. MRT tyrimų metu naudojami magnetiniai laukai ir fokusuoti radijo impulsai vandenilio atomų aptikimui kūno audiniuose. Taikant pastaruosius tyrimus galima aptikti tas pačias ligas ir sutrikimus kaip ir KT tyrimų metu – visgi MRT tyrimai dažniau naudojami diagnozuojant nervų sistemos degeneracines ligas, nes yra pranašesni smegenų atrofijos ir pažeidimo, atsirandančių dėl išemijos, atvejais bei pasižymi geresne laikine ir erdvine raiška bei galimybe diagnozuoti neurodegeneracines ligas ankstyvose stadijose [15] [16].

Jei KT ir MRT tyrimai nesuteikia reikalingų rezultatų (ypač labai ankstyvoje ligos stadijoje) yra naudojami PET ir SPECT tyrimai. Šie tyrimai gali būti naudojami ištirti smegenų regioninę kraujotaką, metabolizmą, deguonies ir gliukozės įsisavinimą. Kiekvienai ligai būdingi tam tikri šių savybių pakitimai – ypač akcentuojama dopaminą gaminančių regionų pakitimai. SPECT metodas palyginti su PET metodu pasižymi mažesniu jautrumu ir neturi sklaidos korekcijos, tačiau daugumai ligoninių šis metodas yra labiau prieinamas dėl mažesnio įrangos dydžio, pigesnės aptarnavimo ir tyrimų kainos [17]. Visgi PET / SPECT tyrimai kaip ir KT / MRT tyrimai negali atskleisti mikroskopinių smegenų audinių pokyčių, kurie apibūdina skirtingas ligas, taigi ankstyva diagnostika yra sudėtinga.

Galima pastebėti, kad neurodegeneracinių ligų diagnostiniai tyrimai yra skirstomi į dvi grupes: smegenų struktūros pokyčių nustatymas (MRT, KT) ir regioninis smegenų metabolizmo pokyčių nustatymas (PET, SPECT) [18]. Parkinsono, Alzheimerio ir Hantingtono ligų diagnostika yra aprašyta žemiau.

- Parkinsono liga. Diagnostikai paprastai taikomi KT ir MRT tyrimai. Kaip buvo minėta anksčiau MRT tyrimai yra pranašesni už KT tyrimus vizualizuojant daugelį smegenų anomalijų, ypač ieškant periventrikulinės baltosios medžiagos anomalijų (*angl. periventricular white matter abnormalities*), kurios yra siejamos su demencija ir neurodegeneracinėmis ligomis. MRT tyrimai taip pat gali būti naudojami išskiriant Parkinsono ligą nuo netipinio parkinsonizmo. KT tyrimai dažnai naudingi kiek vėlesnėse ligos stadijose. PET ir SPECT tyrimų taikymas gali būti naudingas nustatant ir apibūdinant galimus fiziologinius smegenų pokyčius. Šie metodai turi didelę reikšmę nustatant prasidedančius suvokimo sutrikimus. Abi tyrimų grupės prisideda prie funkcinio topografinio smegenų vaizdo kūrimo ir suvokimo sričių pažeidimų aptikimo [18].
- Alzheimerio liga. Diagnostikai, vėlgi, dažniausiai naudojami KT ir MRT tyrimai. Smegenų struktūrą atspindintys KT vaizdai kartu su tūriniais MRT tyrimais gali parodyti galvos smegenų atrofiją, kuri yra siejama su Alzheimerio liga. Šios ligos atveju svarbūs smegenų morfologijos, baltosios smegenų medžiagos kitimo bei kraujagyslių patologijų tyrimai. Tobulėjant MRT tyrimų technologijoms, dėl padidėjusios skiriamosios gebos ir minkštųjų audinių kontrasto pagerinimo, liga diagnozuojama vis anksčiau. MRT tyrimų metu taip pat galima ištirti hipokampo ir smilkininės srities žievės, kuri atsakinga už atmintį, funkciją [18]. Alzheimerio ligos diagnostikai gali būti naudojami ir PET bei SPECT tyrimai. 2018 m. buvo sukurtas PET tyrimų metodas, kuris aptinka amiloidinių plokštelių grupes susijusias su Alzheimerio liga. Visgi tokio tipo PET tyrimai kol kas naudojamas tik eksperimentiniams tikslams [19].
- Hantingtono liga. Žmonėms su Hantingtono ligos šeimos istorija ši liga yra lengvai diagnozuojama jau vaikystėje, kadangi ji yra perduodama genetiniu kodu: normaliame baltyme, kuris gali koduoti Hantingtono ligą yra 10-26 CAG (C – citozinas, A – adeninas, G – guaninas) nukleobazių sekų. Hantingtono ligos atveju šių nukleobazių sekų yra 37-80. Žinant, kad pacientas turi Hantingtono geną galima skirti terapines priemones ligos eigai pristabdyti ir besireiškiantiems ligos simptomams slopinti [20]. KT ir MRT tyrimai ankstyvoje ligos eigoje paprastai nerodo jokių struktūrinių smegenų pokyčių, tačiau vėlesnėse Hantingtono ligos stadijose gali būti matoma pamato mazgų (žr. 1.3 pav.) ir priekinės žievės atrofija. Visgi PET arba SPECT tyrimais, kurie šiuo atveju gali būti naudojami smegenų regioninės kraujotakos ir metabolizmo vertinimui, ligą galima aptikti likus 9-11 metų iki pirmųjų jos simptomų atsiradimo. Taip yra todėl, kad pacientams, turintiems net ir ankstyviausios stadijos Hantingtono ligą, yra išskirtinai sumažėjęs gliukozės metabolizmas pamato mazguose [19].

1.2. Galvos smegenų pulsacijos

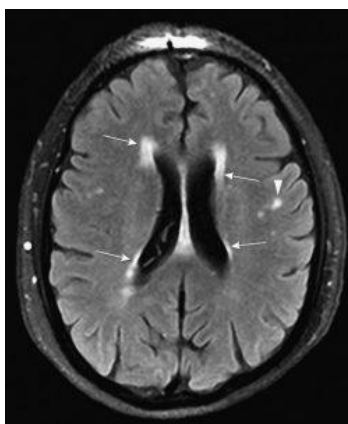
Daugybė homeostatinių procesų smegenyse, tokių kaip smegenų kraujotaka ir viduląstelinio skysčio pusiausvyros palaikymas, kritiškai priklauso nuo intrakranijinio slėgio ir skysčių tėkmės reguliavimo. Šiuos procesus labiausiai paveikia kraujospūdžio kitimas širdies ciklo metu: kraujo srautas į smegenis, kaip ir į bet kurią kitą organą, nėra pastovus – kraujospūdžio padidėjimas sistolės metu ir sumažėjimas diastolės metu sukelia reguliarius svyravimus smegenyse, kurie yra sinchroniški širdies ritmui. Šios srauto ir slėgio pulsacijos savo ruožtu perduodamos į smegenų audinį ir visus jame esančius skysčius. Tokios pulsacijos vadinamos galvos smegenų pulsacijomis, o jų aptikimas ir vizualizavimas vadinamas galvos smegenų audinių pulsacijų vaizdinimu (*angl. head brain tissue pulsatility imaging*) [21].

Galvos smegenų pulsacijos yra sąlygojamos smegenų kraujotakos ir smegenų aktyvumo – tyrimų metu buvo įrodyta, kad pulsacijos padidėja vizualinės stimuliacijos metu [22], o sumažėja

hiperventiliacijos metu [23]. Toks išorinių veiksnių sukeltas smegenų pulsacijų padidėjimas ar sumažėjimas yra laikinas ir parodo normalią smegenų funkciją. Nuolatinis galvos smegenų pulsacijų padidėjimas gali parodyti įvairius smegenų sutrikimus, kurių pagrindiniai yra šie:

- smegenų vandenė (galvos apimties padidėjimas dėl per didelio kaukolės ertmėje susikaupusio intrakranijinio skysčio kiekio) [24];
- smegenų sužalojimas traumų metu [25];
- kraujo išsiliejimas į smegenis dar kitaip vadinamas subarachoidine hemoragija [26].

Visgi pastaruoju metu vis daugiau kalbama apie galvos smegenų pulsacijų padidėjimą neurodegeneracinių ligų atveju. Anksčiau paminėtos Alzheimerio, Parkinsono ir Huntingtono ligos sukelia smegenų struktūros pokyčius, t. y. smegenys nyksta. Dėl šio proceso atsiranda vis daugiau intrakranijinio skysčio, kuris užpildo sunykusias smegenų audinių vietas. Dėl to, manoma, išauga smegenų pulsacijos [27]. Kita galima pulsacijų padidėjimo priežastis yra siejama su smegenų baltosios medžiagos hiperintensiniais židiniiais, kurie gali būti stebimi MRT vaizduose [28]. Smegenų hiperintensiniai židiniai (žr 1.4 pav.) yra siejami su smegenų smulkių kraujagyslių liga (*angl. Cerebral small vessel disease*), kuri sukelia smegenų kraujagyslių standėjimą ir pulsacijų amplitudės išaugimą. Smegenų smulkių kraujagyslių liga yra vienas iš neurodegeneracinių ligų biožymenų [29].



1.4 pav. MRT vaizde matomi megenų baltosios medžiagos hiperintensiniai židiniai (pažymėti rodyklėmis) [30].

Smegenų magnetinio rezonanso elastografijos tyrimai [31] taip pat patvirtina, kad Alzheimerio ligos atveju smegenų standumas mažėja, o pulsacijos padidėja (manoma, kad Parkinsono ir Hantingtono ligų atvejų smegenų standumas dėl atrofijos taip pat sumažėja). Galvos smegenų audinių pulsacijoms atpažinti ir registruoti yra naudojami MRT ir ultragarsiniai metodai.

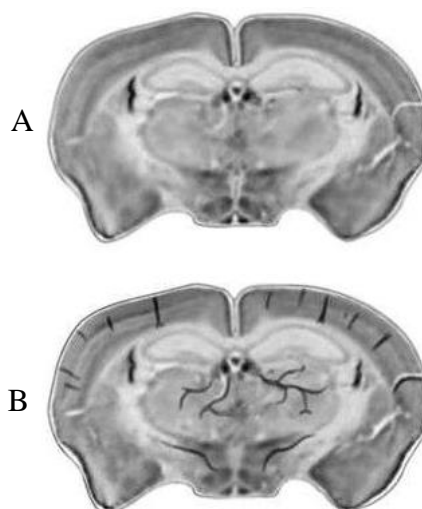
1.2.1. Magnetinio rezonanso tomografijos metodai galvos smegenų pulsacijų vizualizavimui

Magnetinio rezonanso tomografas (MRT) – tai įtaisas skirtas neskaidriems organizmo dariniams atvaizduoti bei jų patologiniams pokyčiams nustatyti. MRT sudedamosios dalys aprašytos žemiau [32].

- Stiprus magnetas, kuriantis didesnę nei 1,5 T magnetinį lauką. Toks magnetinis laukas išrikiuoja atomų spinus magnetinio lauko kryptimi.
- Gradiento vijos, kuriančios magnetinį lauką x , y , z ašimis taip gaunant skirtingus audinių ar organų pjūvius.

- Radijo bangų antenų ritės, kurios veikia tiek siųstuvo, tiek imtuvo režimu. Išspinduliuodamos didelės galios elektromagnetinių bangų impulsą, antenos iškreipia magnetinį lauką pasukdamos atomų branduolių spinus 90 arba 180 laipsnių kampais nuo magnetinio lauko krypties. Radijo bangų antenos, dirbančios priėmimo režime, registruoja silpną branduolių emisinį suminį elektromagnetinį signalą, kuris atsiranda kai atomų branduoliai grįžta į pradinę būseną atpalaiduodami sukauptą elektromagnetinę energiją. Audiniai vieni nuo kitų atskiriami, nes skirtingi audiniai užtrunka skirtingą laiką energijos atpalaidavimui.

MRT tyrimo metu gali būti naudojamas taip vadinamas nuo kraujyje esančio deguonies lygio priklausomas kontrasto vaizdavimas (BOLD) (*angl. Blood Oxygen Level Dependent*). Tai metodas skirtas stebėti skirtingas smegenų arba kitų organų sritis. Hemoglobinas turi skirtingas magnetines savybes priklausomai nuo to ar kraujo ląstelė prisijungusi deguonies molekulę (oksigenotas hemoglobinas), ar kraujo ląstelė deguonies molekulės neprisijungusi (deoksigenotas hemoglobinas). Deoksigenoto hemoglobino molekulės labiau traukia magnetiniai laukai, taigi jos iškraipo magnetinį lauką, kurį sukelia tomografas (branduoliai greičiau praranda magnetinį lauką). Tokiu būdu magnetinio rezonanso impulsų sekos rodo stipresnį signalą, kai kraujas labiau prisotintas deguonimi ir silpnesnį, kai mažiau [33]. 1.5 pav. pateiktas BOLD kontrasto vaizdas.



1.5 pav. BOLD kontrasto vaizdas, kai pritekėjęs kraujas yra sudarytas iš deoksigenoto hemoglobino (A) ir iš oksigenoto hemoglobino (B) [34]. B atveju geriau matomos kraujagyslės bei smegenis sudarančios struktūros.

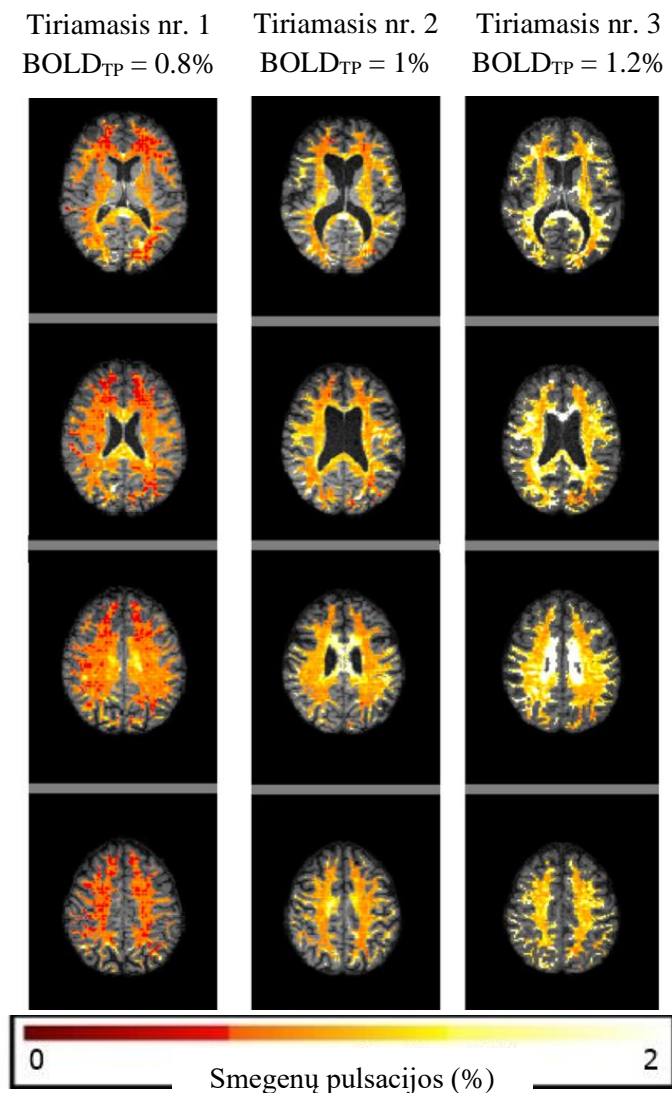
Naudojant MRT metodus buvo atliktas tyrimas, kurio metu iš MRT duomenų buvo gautos Parkinsono liga sergančių žmonių galvos smegenų pulsacijos. Tyrimas buvo atliktas Kanadoje, Toronto universitete. Pacientų MRT duomenys buvo gauti iš *PPMI* (*angl. Parkinson's Progression Markers Initiative*) duomenų bazės. Iš viso į tyrimą buvo įtraukta 86 pacientų, sergančių Parkinsono liga, duomenys. Pasirinktų pacientų amžius – nuo 38 metų iki 78 metų (vidurkis 61 metai), ligos trukmė – nuo 1 mėnesio iki 50 mėnesių. Galvos smegenų pulsacijų registravimui ir vaizdinimui naudotas pakoreguotas BOLD metodas, kuris buvo pavadintas BOLD_{TP} metodu (*angl. Blood oxygenation level dependent tissue pulsatility*) – nuo kraujyje esančio deguonies priklausomas pulsacijų vizualizavimas [35].

MRT tyrimai buvo atlikti „Siemens 3.0 T“ („Siemens Healthcare“, JAV) tomografu, naudojant standartizuotą protokolą. BOLD vaizdo apdorojimui panaudoti *CONN* programinių įrankių rinkiniai

ir bibliotekos. *CONN* yra atviro kodo „*Matlab*“ programos pagrindu sukurta programinė įranga, skirta MRT vaizdų analizavimui ir skaičiavimui [36]. Taip pat buvo panaudota *FSL5* analitinių įrankių biblioteka, kuri yra skirta analizuoti funkciniais, struktūriniais ir difuziniais smegenų MRT duomenims [37]. MRT vaizdai apdoroti atliekant:

1. BOLD vaizdų judesio korekciją;
2. audinių poslinkio korekcijas ir segmentavimą T1 (spinų relaksacijos laikas z ašyje) svertiniams vaizdams;
3. BOLD vaizdų registravimą naudojant T1 svertinius vaizdus.

Galvos judesiai apskaičiuoti šešiuose vaizdo valdymo taškuose naudojant vidutinės kvadratinės šaknies (RMS) (*angl. Root mean square*) vertes. Tiriamieji, kurių galvos judesiai viršijo 2 mm, nebuvo įtraukti į tolimesnę analizę. Smegenų $BOLD_{TP}$ apskaičiuojamas kaip vidutinis BOLD fiziologinis signalas, registruotas segmentuotoje smegenų baltojoje medžiagoje [35]. 1.6 pav. pateikti trijų tiriamųjų pavyzdiniai $BOLD_{TP}$ vaizdai.



1.6 pav. Trijų tiriamųjų pavyzdiniai $BOLD_{TP}$ vaizdai [35].

Pateiktuose BOLD_{TP} smegenų vaizduose matoma, kad kuo BOLD_{TP} įvertis buvo gautas didesnis tuo didesnės gautos ir smegenų pulsacijos. Tyrimo metu taip pat apskaičiuotas ryšys tarp BOLD_{TP} ir paciento Parkinsono ligos stadijos. Gauta, kad kuo BOLD_{TP} ir smegenų pulsacijos yra didesnės tuo paciento Parkinsono liga yra vėlesnės stadijos [35].

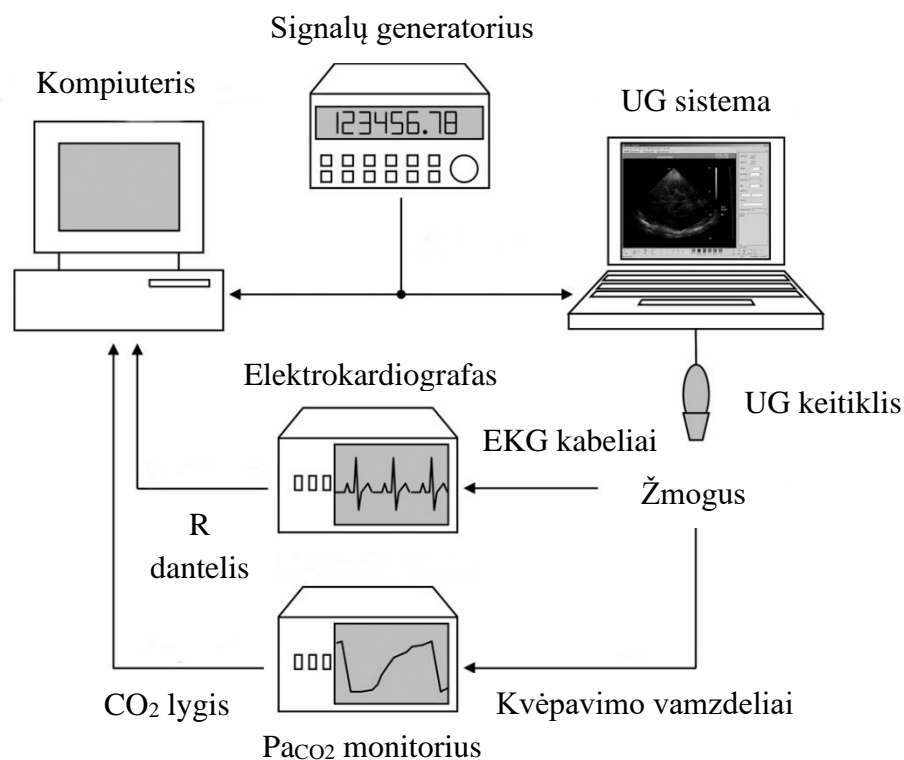
Šis atliktas tyrimas rodo, kad BOLD_{TP} gali būti naudojamas kaip papildoma vizualizavimo priemonė, kurią pasitelkus galima diagnozuoti Parkinsono ligą. Manoma, kad metodas turėtų gebėti diagnozuoti ir kitas tiesiogiai su galvos smegenimis susijusias neurodegeneracines ligas (Alzheimerio liga, Hantingtono liga).

1.2.2. Ultragariniai metodai galvos smegenų pulsacijų vizualizavimui

Echoskopija – tai ultragarsu (UG) pagrįsta diagnostikos metodika, naudojama poodinių kūno struktūrų vizualizacijai (sausgyslėms, raumenims, sąnariams, kraujagyslėms ir vidaus organams). Fizikoje terminas „ultragarsas“ taikomas visos formos akustinei energijai, kurios dažnis viršija žmogaus girdimumo ribą (20 kHz). Tipiniai diagnostiniai UG keitikliai veikia dažnių diapazone nuo 2 MHz iki 18 MHz, t. y. šimtus kartų didesniu dažniu nei žmogaus girdimi dažniai. Aukštesni dažniai pasižymi trumpesniu bangos ilgiu ir yra naudojami mažesnių struktūrų vizualizavimui, o žemesni dažniai atvirkščiai – pasižymi ilgesniu bangos ilgiu ir yra naudojami didesnių struktūrų vizualizavimui [38].

Per pastaruosius du dešimtmečius vis daugiau tyrimų ir klinikinių taikymų buvo sukurti taikant ultragarso metodus, skirtus matuoti audinių poslinkį (pulsacijas). Ypač didelio susidomėjimo sulaukė širdies susitraukimo ir atsipalaidavimo bei audinių mechaninių savybių matavimas naudojant audinių Doplerinį vizualizavimą (*angl. Tissue Doppler Imaging*) [39]. Tačiau smegenų poslinkių ar pulsacijų vertinimui buvo skirta gana mažai dėmesio. Moehring'as aprašo smegenų poslinkių matavimo metodą intrakranijinio kraujavimo nustatymui [40], Selbekk'as aprašo elastografinį metodą, skirtą naviko ribų nustatymui smegenų operacijos metu [41], Kucewicz'ius aprašo metodą, skirtą matuoti audinių poslinkį smegenų vizualizavimui [22] [22]. Pastarieji tyrimai apžvelgti plačiau.

Pirmasis Kucewicz'iaus tyrimas [23] buvo atliktas Vašintono (JAV) universitete. Tyrimo metu registruotos smegenų pulsacijos įprasto kvėpavimo ir hiperventiliacijos metu. Smegenų kraujagyslės reaguoja į CO₂ dujų dalinio slėgio (PaCO₂) pokyčius arterijose reguliuodamos kraujo tekėjimą ir deguonies tiekimą į smegenis. Padidėjęs PaCO₂ slėgis sukelia smegenų arterijų išsiplėtimą tam, kad sumažėtų smegenų kraujagyslių pasipriešinimas kraujui ir pagerėtų kraujotaka bei dujų apykaita, o sumažėjęs PaCO₂ slėgis sukelia smegenų arterijų susitraukimą tam, kad padidėtų smegenų kraujagyslių pasipriešinimas kraujui. Šio tyrimo metu tiriamųjų PaCO₂ slėgis buvo sumažintas jiems atliekant hiperventiliaciją. Tyrime dalyvavo 13 tiriamųjų savanorių [23]. Duomenų rinkimui panaudota sistema pateikta 1.7 pav.

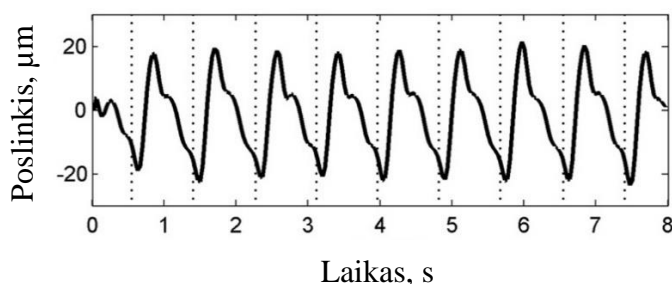


1.7 pav. Tyrimo metu panaudota duomenų rinkimo sistemos struktūrinė schema [23].

Sistemos sudedamosios dalys:

- UG sistema „Terason 2000“ („Teratech Corp.“, JAV) su fazuotos gardelės UG keitikliu;
- kompiuteris turintis daugiafunkcinę analoginę ir skaitmeninę įvesties / išvesties plokštę „PCIDAS 1000“, kuri yra skirta registruoti tiriamojo EKG ir CO₂ signalus su 12 bitų skiriamąja geba ir 1 kHz diskretizavimo dažniu;
- signalų generatorius „33120A“ („Agilent Technologies“, JAV);
- EKG monitorius „VSM2“ („Physio-Control“, JAV);
- PaCO₂ monitorius „Capnocode Plus 9004“ („Smiths Medical PM“, JAV), kuriame fiksuojamas ir atvaizduojamas CO₂ dujų dalinis slėgis.

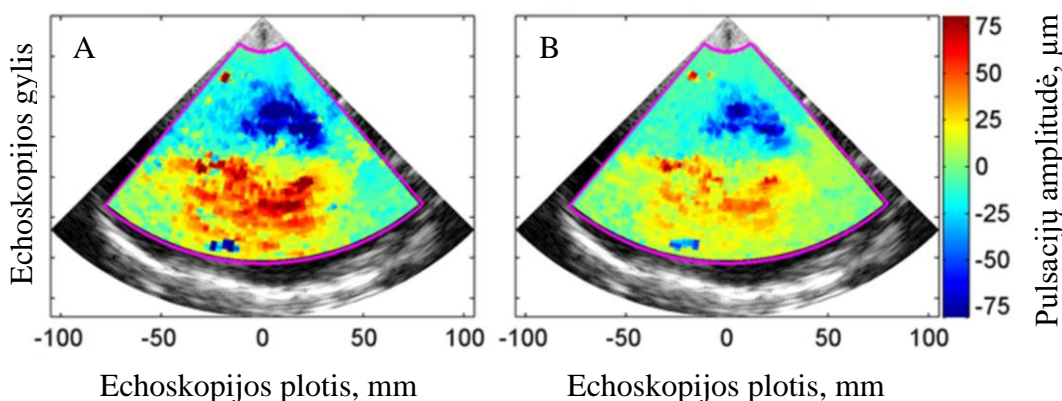
UG keitiklis buvo dedamas ties galvos smilkiniu. Signalų generatorius buvo suprogramuotas taip, kad kas 40 sekundžių paleistų 100 ms impulsus į kompiuterį ir UG skaitytuvą. Su kiekvienu impulsu buvo nuskaityta 240 UG vaizdo kadru, o duomenys išsaugomi kompiuteryje. Signalai apdoroti programine įranga „Matlab“ [23].



1.8 pav. Smegenų audinių pulsacijų signalas nufiltruotas šešto laipsnio juostiniu Batervorto filtru [23].

Gautos pulsacijos nufiltruotos šešto laipsnio juostiniu Batervorto filtru su pralaidumo juosta tarp $\frac{3}{4}$ ir 5 kartų vidutinio širdies ritmo. Toks filtras pašalina kvėpavimo dedamąją bei aukštojo dažnio

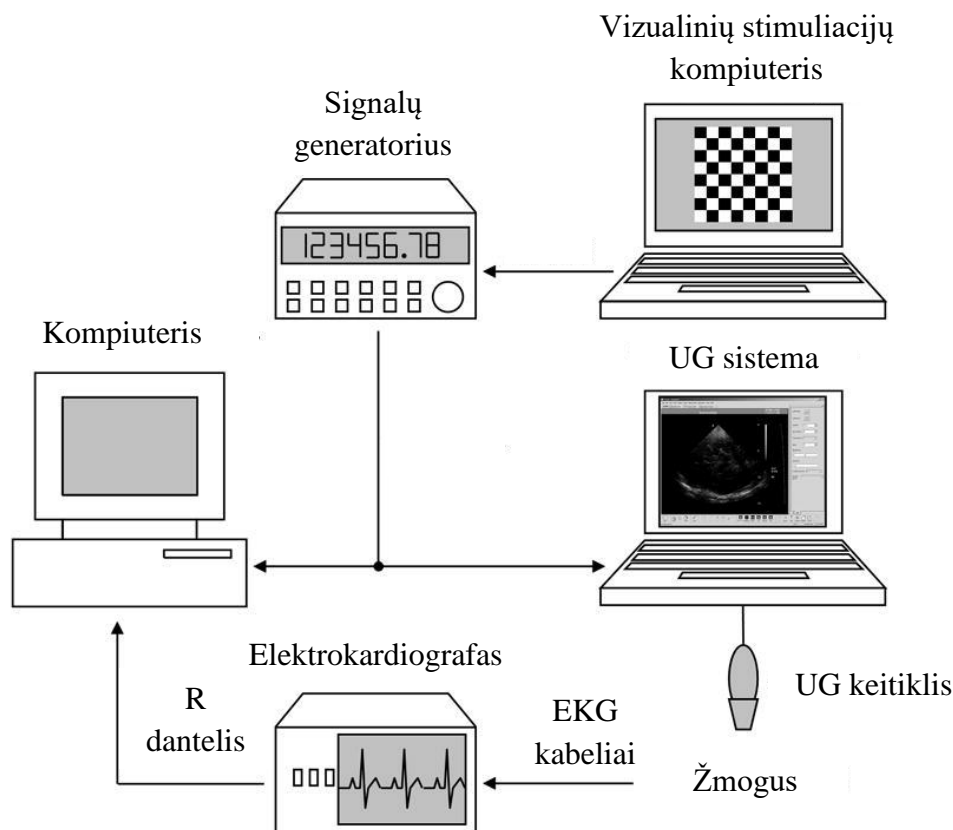
triukšmus (žr. 1.8 pav.). 1.9 pav. pateiktas vieno tiriamojo galvos smegenų audinių pulsacijų vaizdas užregistruotas ultragarsiniu B režimu prieš hiperventiliaciją ir hiperventiliacijos metu.



1.9 pav. Vieno iš tiriamojo galvos smegenų audinių pulsacijos stebint ultragarsiniu B režimu prieš hiperventiliaciją (A) ir hiperventiliacijos metu (B) [23].

Ultragarsinio vaizdo, pateikto 1.9 pav., A atveju prieš hiperventiliaciją ($P_{aCO_2} = 41.7$ mmHg) matome, kad kai kuriuose smegenų regionuose pulsacijos pasiekė iki ~ 75 μm . Tuose pačiuose smegenų regionuose hiperventiliacijos metu ($P_{aCO_2} = 20.7$ mmHg) pulsacijų amplitudė pasiekė tik iki ~ 50 μm . Hiperventiliacijos metu taip pat matoma, kad didesnės amplitudės pulsacijos yra mažiau išplitę nei prieš hiperventiliaciją ir vaizde vyrauja mažesnių amplitudžių pulsacijos (~ 25 μm).

Kito Kucewicz'iaus aprašyto tyrimo [22] metu buvo tirtas vizualinės stimuliacijos poveikis galvos smegenų pulsacijoms. Duomenų rinkimui panaudota sistema pateikta 1.10 pav.

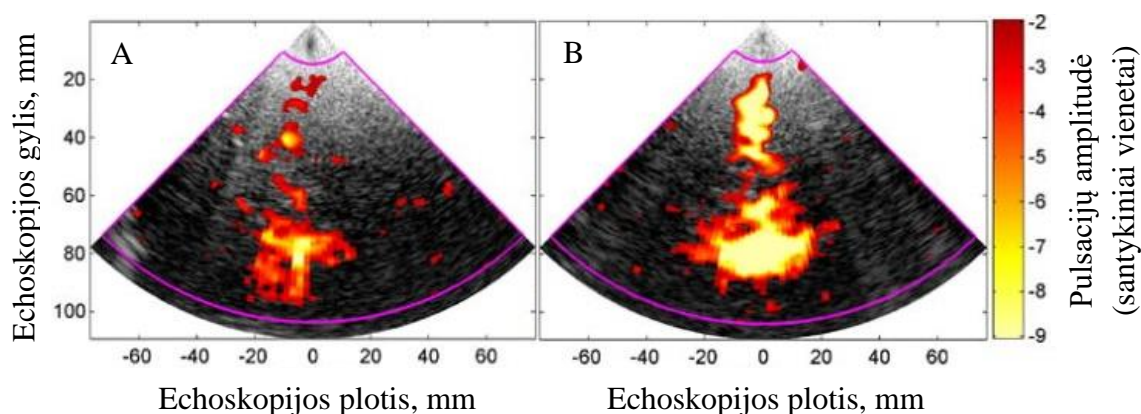


1.10 pav. Tyrimo metu panaudota duomenų rinkimo sistemos struktūrinė schema [22].

Sistemos sudedamosios dalys yra tokios pačios kaip ir 1.9 pav. pateiktos sistemos, tik šiuo atveju papildomai pridedamas vizualinių stimuliacijų kompiuteris („Dell Latitude D610“, JAV) bei pašalinamas PaCO₂ monitorius. Vizualinių stimuliacijų kompiuterio monitorius su tam tikrais intervalais vaizdo nerodydavo arba rodydavo šachmatų lentos vaizdą, o kompiuteris įrašinėjo iš UG sistemos gaunamus duomenis.

Vizualinė stimuliacija paveikia smegenų sritis atsakingas už regą bei vaizdo formavimą ir suvokimą – tai smegenų pakaušinės srities žievė ir keturkalnis esantis vidurinėse smegenyse. Galvos smegenų regos centrų veiklai registruoti UG keitiklis buvo dedamas ties kaukolės pakaušine sritimi. Tyrime dalyvavo du tiriamieji: 34 metų vyras (dešiniarankis) ir 39 metų moteris (kairiarankė). Abiejų tiriamųjų regėjimas normalus. Iš viso, 4 savaičių eigoje, buvo atlikti septyni tyrimai [22].

Kaip ir hiperventiliacijos tyrimo atveju, gautos smegenų pulsacijos buvo nufiltruotos šešto laipsnio juostiniu Batervorto filtru su pralaidumo juosta tarp $\frac{3}{4}$ ir 5 kartų vidutinio širdies ritmo (kvėpavimo dedamosios pašalinimui). 1.11 pav. pateiktas vieno tiriamojo galvos smegenų audinių pulsacijų vaizdas užfiksuotas ultragarsiniu B režimu prieš vizualinę stimuliaciją ir jos metu.



1.11 pav. Vieno tiriamojo galvos smegenų audinių pulsacijų vaizdas užfiksuotas ultragarsiniu B režimu prieš vizualinę stimuliaciją (A) ir jos metu (B) [22].

Ultragarsiniuose vaizduose, pateiktuose 1.11 pav. galima pastebėti, kad vizualinės stimuliacijos metu smegenų regos centrų pulsacijų amplitudė išauga, o pačios pulsacijos išsiplečia. Šiame tyrime buvo parodytas statistiškai reikšmingas ($p < 0,01$) smegenų audinių pulsacijų padidėjimas pakaušinėje smegenų srityje reaguojant į vizualinį stimulą. Taip pat buvo gauta, kad aktyvūs smegenų regionai koreliuoja su kraujagyslių, tiekiančių kraują į regėjimo centrus, keliais [22].

Pateikti ultragarsiniai smegenų pulsacijų tyrimai rodo, jog smegenų sukuriamas pulsacijas galima užregistruoti ne tik MRT, bet ir UG metodais. Kadangi smegenų pulsacijų amplitudė didėja sergant neurodegeneracinėmis ligomis, UG metodus galima pritaikyti šių ligų diagnostikai.

1.3. Literatūros apžvalgos apibendrinimas

Atlikta mokslinės literatūros analizė rodo, kad šiuo metu nėra būdo išgydyti neurodegeneracines ligas. Rizika susirgti šiomis ligomis su amžiumi didėja. Todėl atsiranda poreikis kurti naujus neurodegeneracinių ligų diagnostinius metodus ankstyvai ligų diagnozei. Vienas iš naujų metodų yra galvos smegenų pulsacijų analizė. Galvos smegenų pulsacijoms gauti naudojami MRT ir UG metodai. Pateiktame MRT tyrime [35] buvo gautos Parkinsono liga sergančių žmonių galvos smegenų pulsacijos naudojant BOLD_{TP} technologiją. Tyrime teigiama, kad kuo BOLD_{TP} įvertis

didesnis, tuo didesnės ir smegenų pulsacijos bei vėlesnės stadijos Parkinsono liga serga tiriamasis. Šiame tyrime bei kituose literatūros apžvalgoje aprašytuose tyrimuose [27] [28] [29] teigiama, kad smegenų pulsacijos padidėja sergant neurodegeneracinėmis ligomis, kurios tiesiogiai veikia smegenis (Parkinsono, Alzheimerio bei Hantingtono ligos). Pateikti UG tyrimai [22] [23] rodo, kad smegenų pulsacijos gali būti aptinkamos naudojant ir ultragarsinius metodus. Tyrimuose galvos smegenų pulsacijos buvo registruojamos įprasto kvėpavimo ir hiperventiliacijos metu bei vizualinės stimuliacijos metu.

2. Metodai

Magistrinio darbo metu buvo atlikti trys tyrimai.

1. Pirmasis tyrimas buvo skirtas ištirti ultragarsinių signalų apdorojimo metodą, skirtą judesio (pulsacijų) nustatymui, naudojant iš anksto nustatytos formos, amplitudės ir dažnio signalą iš generatoriaus. Tyrimo metu buvo judinama vielutė pritvirtinta prie elektromagneto, kuris virpėjo pagal signalų generatoriaus (SG) parametrus.
2. Antrojo tyrimo metu analizuotos galvos paviršinių audinių (odos ir kaukolės kaulo) bei intrakranijinės terpės pulsacijos. Tyrimo metu panaudotas vandens pripildytas tarpas, įtvirtintas tarp galvos ir UG keitiklio. Tokiu būdu atskirtos paviršinių audinių pulsacijos ir intrakranijinės terpės pulsacijos ultragarsiniuose signaluose.
3. Trečiasis tyrimas skirtas patvirtinti arba atmesti hipotezę, kad sergančių Parkinsono liga žmonių galvos smegenų pulsacijos yra didesnės nei sveikų žmonių. Taip pat ištirti ar šis skirtumas, jei būtų nustatytas, yra reikšmingas.

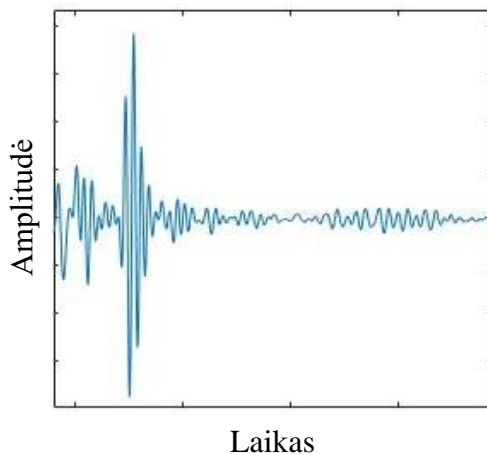
Visų tyrimų metu buvo naudota „Sonix Touch“ („Analogic Ultrasound“, Kanada) UG diagnostinė sistema su fazuotos gardelės keitikliu („SA4-2“). Pagrindiniai keitiklio ir duomenų gavimo parametrai: 64 elementų fazuojančios gardelės keitiklis; 70° sektoriaus aprėptis; UG bangų dažnis – 2,5 MHz; skenavimo linijų skaičius – 131; skenavimo gylis – 11 cm; kadrių dažnis – 45 Hz; diskretizavimo dažnis – 40 MHz; AK keitiklio skiriamoji geba – 16 bitų; kadrių skaičius – 267. Ultragarsinės diagnostinės sistemos „SonixTouch“ nustatymų derinys buvo išsaugotas ir panaudotas visuose tyrimuose. Taigi echoskopavimo aparatūrinės sąlygos buvo išlaikytos vienodos.

Visų tyrimų metu UG keitiklis buvo įtvirtintas naudojant specialią konstrukciją (žr. 2.1 pav.). Tokioje konstrukcijoje esantis keitiklis gali būti sukamas aplink savo ašį; taip pat keitiklį galima pakelti / nuleisti iki reikiamo aukščio arba pritraukti / atitraukti dėka reguliuojamo konstrukcijos elemento. Keitiklio įtvirtinimas yra reikalingas judesio artefaktų eliminavimui (judesio artefaktai atsiranda echoskopijos metu keitiklį laikant rankoje).



2.1 pav. UG keitiklio įtvirtinimas.

Pulsacijų stebėjimui ir nustatymui naudota „Matlab“ programinė įranga. Panaudojant įrašytų UG vaizdų duomenis programiškai atkuriamas UG vaizdas bei judesiai (pulsacijos). Tam yra naudojami ultragarsiniai radijodažniniai (RD) signalai (žr. 2.2 pav.). Ultragarstinėse sistemose RD signalai yra naudojami vaizdo formavimui: kuo stipresnė yra RD signalo amplitudė, tuo stipriau UG spindulys atsispindi toje srityje ir tuo baltesnė ta sritis matoma UG vaizde.



2.2 pav. Ultragarstinio RD signalo pavyzdys.

2.1. Judesio nustatymui panaudotas ultragarsinių signalų apdorojimo algoritmas

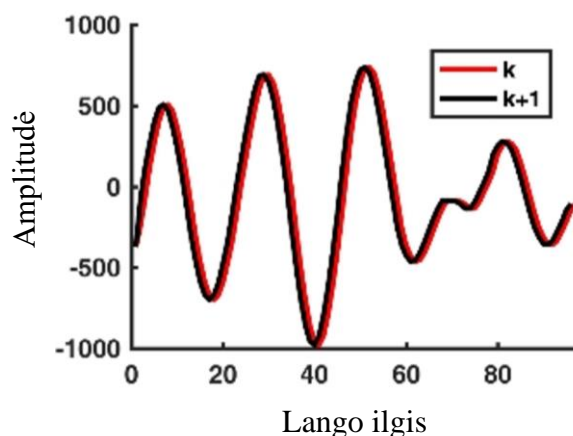
„Matlab“ programinėje įrangoje formuojant UG vaizdą yra įtraukiamas atskaitų skaičius vaizde, diskretizavimo dažnis, sektoriaus aprėptis, skenavimo linijų skaičius ir pikselio dydis. Visi šie kintamieji yra gaunami panaudojus „Matlab“ komandą *PRead* RD signalų duomenų failui. Ultragarstinis vaizdas yra suformuojamas panaudojus *sin* ir *cos* trigonometrines formules.

Judėjimas išilgai spindulio linijos įvertinamas naudojant arba konvoliuciją, arba kros-koreliaciją. Šios funkcijos apskaičiuojamos tarp gautų RD signalo segmentų naudojant Hamingo langą. Po lango funkcijos RD signalai yra interpoliuojami geresnei raiškai tarp atskaitų gauti. Naudojant interpoliacijos funkciją sukuriamos papildomos atskaitos, o tai užtikrina labai mažų judesių (poslinkių) nustatymą (mažesnių nei viena atskaita). Konvoliucijos maksimalios vertės apskaičiuojamos naudojant (1) išraišką [46]:

$$C_k[n] = \max_{-T \leq z \leq T} [\vartheta^{-1} \{ \vartheta [w[z] \cdot D_k^*[z]] \cdot \vartheta [w[z] \cdot D_{k+1}[z]] \}], \quad (1)$$

čia D – RD signalo segmentas tam tikroje skenavimo linijoje ir skenavimo gylis, ϑ – greitoji Furjė transformacija, kadro numeris $k = 1 \dots K$, $*$ – žvaigždutė reiškia sudėtingą jungtį, T – empirinė slenkstinė vertė, w – Hamingo lango funkcija, $z = 1 \dots Z$, Z – lango funkcijos segmento ilgis naudotas vertinant judesį (96 atskaitos arba 1,85 mm), n – funkcijos vėlinimas maksimalios vertės vietoje. Slenkstinė vertė T yra naudojama siekiant atmesti klaidingai per didelius (virš 150 μm) poslinkius. Klaidingi poslinkiai atsiranda tuomet, kai antrasis konvoliucijos pikas viršija pirmąjį. Tokiu atveju judesys vertinamas taikant slenkščio T sąlygą [46]. Kros-koreliacijai ir jos maksimalioms vertėms apskaičiuoti buvo panaudota „Matlab“ programos funkcija *normxcorr2*.

Naudojant UG keitiklį gauta 131 echoskopinė linija (linijų skaičius priklauso nuo naudojamo UG keitiklio). Konvoliucijos ar (ir) kros-koreliacijos funkcijų vėlinimas tarp signalo segmentų parodo judesio dydį esantį tarp kadru k ir $k + 1$ (žr. 2.3 pav.) [42]. k ir $k + 1$ laiko intervalų skirtumas $\frac{1}{45 \text{ Hz}}$.



2.3 pav. Gretimų kadrų k ir $k + 1$ RD signalų segmentai [42].

Konvoliucijos ir kros-koreliacijos maksimalios vertės yra naudojamos judėjimui UG vaizde įvertinti. Poslinkis (judėjimas) tarp UG vaizdo kadro $m_{IF}[k]$ yra apskaičiuojamas pagal (2) išraišką [42]:

$$m_{IF}[k] = \Delta d \cdot \left(\frac{C_k[n-1] - C_k[n+1]}{2 \cdot (C_k[n-1] - 2 \cdot C_k[n] + C_k[n+1])} + C_k[n] \right), \quad (2)$$

čia $C_k[n-1]$ ir $C_k[n+1]$ artimiausios konvoliucijos ir (ar) kros-koreliacijos funkcijų $C_k[n]$ maksimalių verčių imtys, Δd – diskretizavimo periodas, k – kadro numeris ($k = 1 \dots K$). Gautas poslinkis tarp kadro yra nufiltruojamas aukštų dažnių trečios eilės Batervorto filtru (filtro ribinis dažnis 0,5 Hz) kvėpavimo dedamosios signalo nufiltravimui.

Judesio (poslinkio) dydis tarp kadro suvidurkinamas erdvėje pagal (3) išraišką [42]:

$$\overline{m_{IF}[k]} = \frac{1}{P} \cdot \sum_{p=1}^P m_{IFp}[k], \quad (3)$$

čia $p = 1 \dots P$ – taškų skaičius dominančiame regione, $m_{IF}[k]$ – poslinkis tarp kadro, $\overline{m_{IF}[k]}$ – suvidurkintas poslinkis tarp kadro.

Algoritmo veikimo struktūrinė schema su paaiškinančiomis iliustracijomis pateikta 2.4 pav.

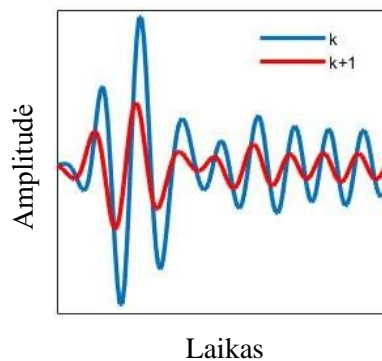
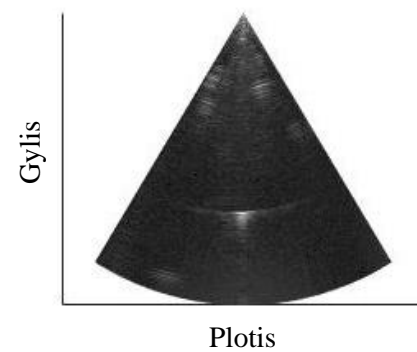
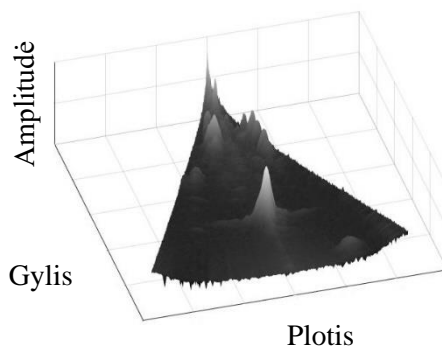
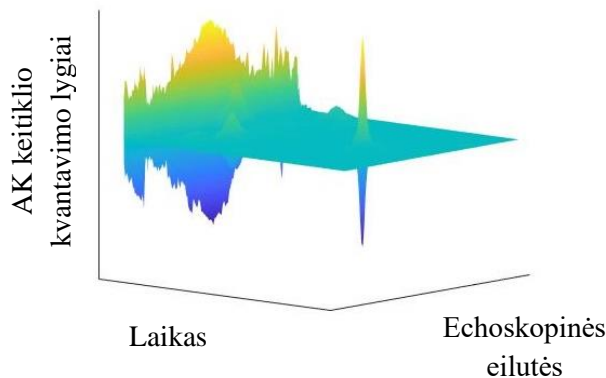
RD signalų duomenų gavimas

Ultragarsinio vaizdo suformavimas

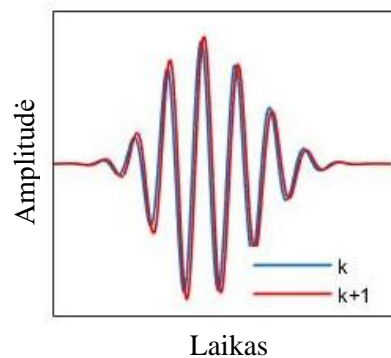
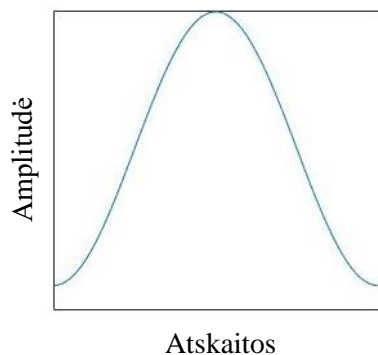
k ir k + 1 RD signalų išskyrimas

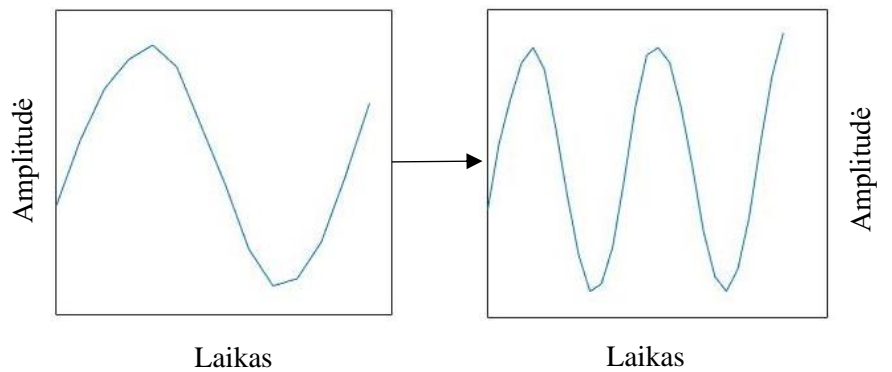
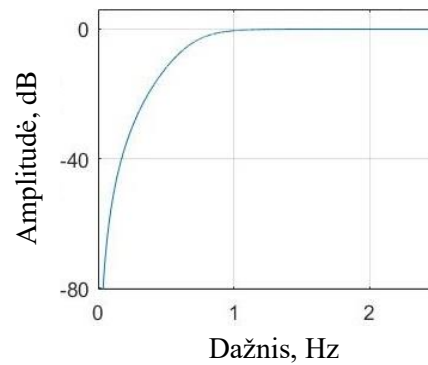
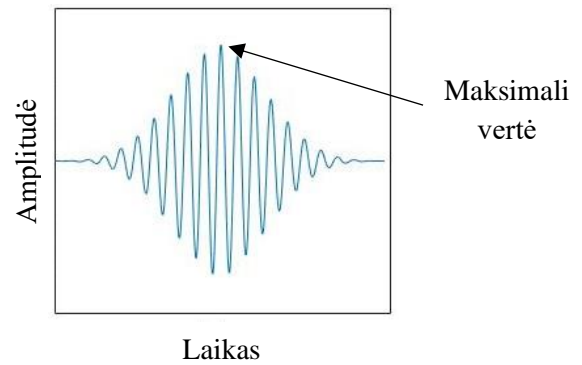
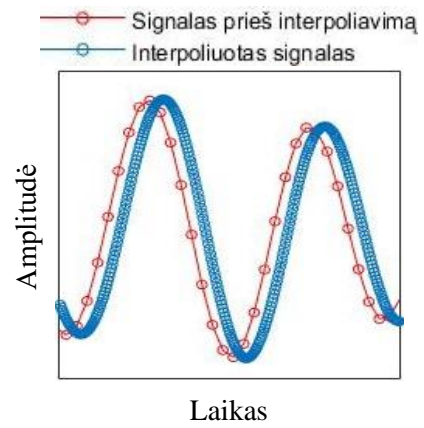
Lango funkcija RD signalams

RD signalų erdvinis vaizdas



Hamingo langas

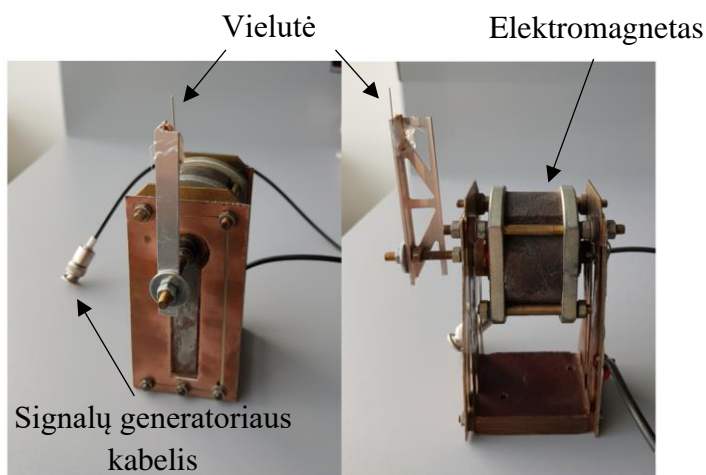




2.4 pav. Judesių vertinimo iš UG signalų algoritmo veikimo struktūrinė schema.

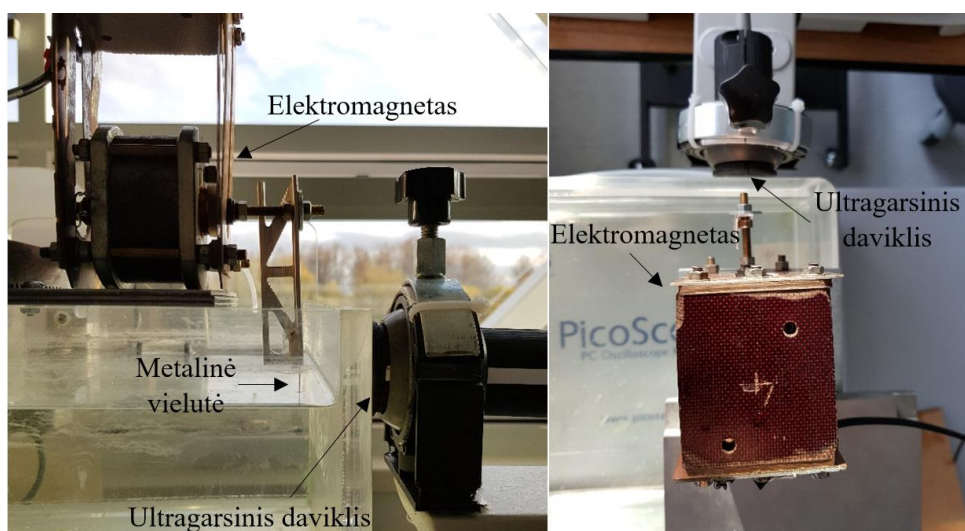
2.2. Judesio aptikimo ultragarsinio metodo tyrimas laboratorinėmis sąlygomis.

Šio tyrimo metu ištirtas ultragarsinis judesio aptikimo metodas. Išbandytas algoritmo gebėjimas iš UG duomenų atkurti vaizdą „Matlab“ programinėje įrangoje ir judesių atkūrimas. Taip pat, echoskopinių signalų registravimui, išbandytas 2 skyriuje aprašytas ultragarsinio keitiklio laikiklis. Dirbtiniai judesiai (poslinkiai) buvo sukurti naudojant signalų generatorių „DG5252“ („RIGOL“, JAV) ir elektromagnetą, prie kurio buvo pritvirtinta vielutė (diametras 0,8 mm) (žr. 2.5 pav.).



2.5 pav. Tyrime naudotas elektromagnetas su pritvirtinta vielute ir signalų generatoriaus kabeliu.

Signalų generatoriaus išėjimo kabelis buvo padalintas į dvi dalis: viena dalis buvo sujungta su elektromagnetu ir generavo vielutės judesius, o kita dalis buvo sujungta su echoskopo elektrokardiografinės (EKG) jungties įėjimu – taigi tyrimo metu UG vaizde buvo matomas ir signalas iš generatoriaus. Vielutė buvo panardinta į vandens pripildytą skaidrią dėžutę. Prie vienos dėžutės sienelės buvo pritvirtintas UG daviklis (keitiklis), kuris fiksavo metalinės vielutės judesius. Tyrimo modelis pateiktas 2.6 pav.



2.6 pav. Tyrimo modelis. Matomas elektromagnetas, metalinė vielutė bei ultragarsinis daviklis.

Iš UG RD duomenų atkurtas vaizdas palygintas su realiais vaizdais, užfiksuotais tyrimo metu. Viesiems tyrimams UG vaizdo įrašo trukmė pasirinkta 2,5 sekundės. Panaudojus RD signalus atkurti vielutės judesiai. Tam panaudota „Matlab“ programinės įrangos *ginput* funkcija (taško koordinatės

parinktos sutampančios su vielutės koordinatėmis atkurtame vaizde). Svarbu nustatyti, kaip kinta atkurtų elektromagneto poslinkių signalas keičiant signalų generatoriaus dažnį ir amplitudę (pasirinktas sinusinės formos signalas). Kitimams nustatyti buvo pasirinkti tokie signalų generatoriaus parametrai:

- dažnis – 4 Hz, amplitudė – 500 mV;
- dažnis – 8 Hz, amplitudė – 500 mV;
- dažnis – 4 Hz, amplitudė – 1000 mV.

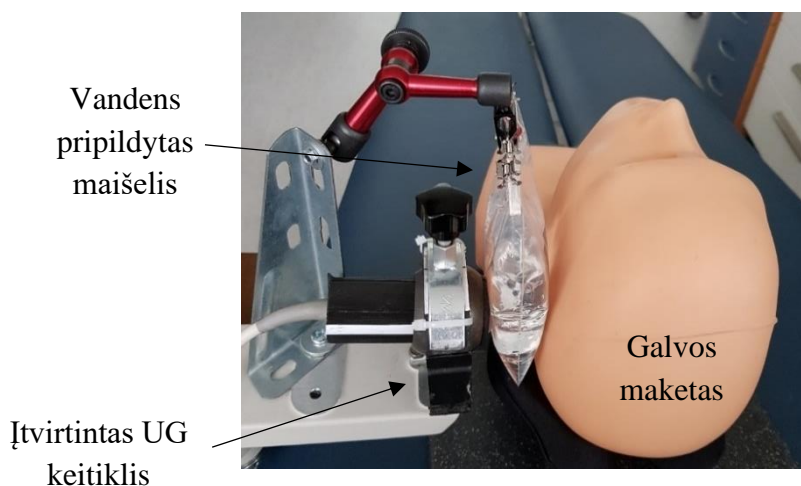
Fazių skirtumui, tarp SG signalo ir atkurtų poslinkių signalo apskaičiuoti buvo panaudotas literatūroje pateiktas algoritmas [43], kurio veikimas remiasi įėjimo ir išėjimo signalų diskretine Furjė transformacija ir jų amplitudžių bei fazių maksimaliu tikimybės įvertinimu (*angl. Maximum Likelihood Estimation - MLE*).

Tyrime judesių signalai gauti naudojant konvoliuciją ir (ar) kros-koreliaciją RD signalų segmentams. Šios abi funkcijos yra labai panašios, tačiau gaunami rezultatai gali skirtis, kadangi yra žinoma, kad koreliacija, įskaitant ir kros-koreliaciją, yra dviejų signalų / sekų panašumo vertinimas, o konvoliucija yra vieno signalo poveikio kitam signalui vertinimas.

Atlikti eksperimentai naudojant skirtingas SG amplitudes (nuo 50 mV iki 10 V) ir dažnius (nuo 1 Hz iki 8 Hz). SG dažniai nuo 1 Hz iki 3 Hz atspindi skirtingą širdies susitraukimų dažnį: 1 Hz yra lygus 60 kartų per minutę (KPM) (ramybės būsenos širdies ritmas), 1,5 Hz – 90 KPM (lengvas krūvis), 2 Hz – 120 KPM (vidutinio sunkumo krūvis), 3 Hz – 180 KPM (labai sunkus krūvis). Tyrime taip pat panaudoti ir didesni dažniai – 4 Hz, 6 Hz ir 8 Hz. Šie dažniai atspindi 240 KPM, 480 KPM ir 600 KPM širdies susitraukimų dažnius – tokie širdies susitraukimai yra retai pasitaikantys, tačiau buvo panaudoti visapusiškai ištirti UG metodą.

2.3. Galvos paviršinių audinių ir intrakranijinės terpės pulsacijų tyrimas

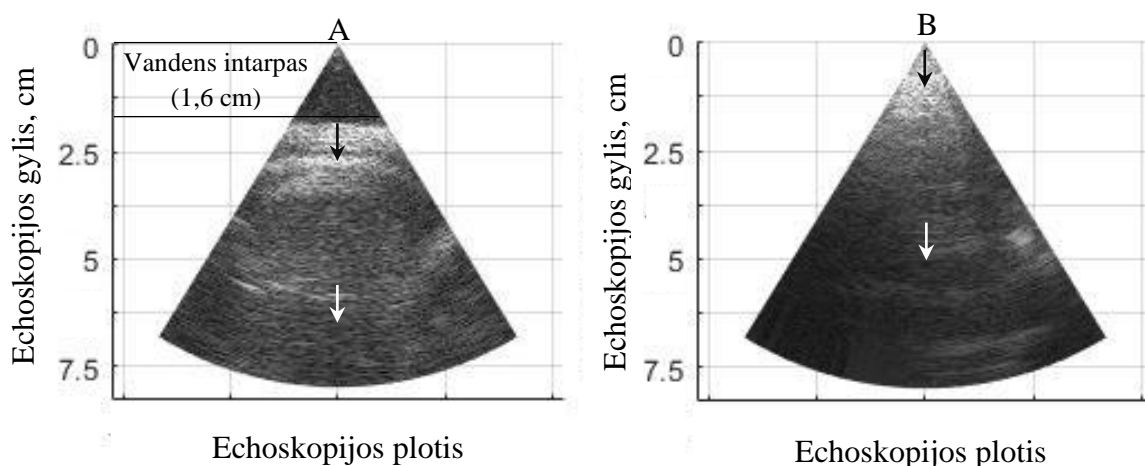
Šis tyrimas skirtas išsiaiškinti kaip ir kiek pulsacijos paviršiniuose galvos audiniuose (oda ir kaukolės kaulas) paveikia registruojamas galvos smegenų pulsacijas (intrakranijinė terpė). Tyrimo metu paviršinių audinių ir intrakranijinės terpės pulsacijų signalų atskyrimui panaudotas vandens pripildytas maišelis, kuris buvo įtvirtintas tarp galvos ir UG keitiklio. Tyrimo modelis pateiktas 2.7 pav.



2.7 pav. Tyrimo modelis.

Kiekvienam tiriamajam UG keitiklis buvo pridamas ties galvos smilkiniu virš ausies. Tyrime dalyvavo 7 sveiki tiriamieji: 6 vyrai ir 1 moteris, amžius 24-25 metai. Prieš tyrimą tiriamieji nebuvo kontroliuojami maistu, gėrimu, miegu ar kitaip. Visi tiriamieji – savanoriai. Ultragarso įrašo trukmė – 6 sekundės. Įrašo metu tiriamieji gulėjo užsimerkę, ramiai.

Naudojant 2.1 skyriuje aprašytą UG signalų apdorojimo metodą buvo išskirtos ir atvaizduotos vieno tiriamojo paviršinių audinių ir intrakranijinės terpės pulsacijos. Tiriamojo ultragarso galvos vaizdas atvejais su vandens intarpu ir be vandens intarpo pateiktas 2.8 pav. (paveikslėlyje atvaizduoti UG vaizdai nukirpti iki 8 cm gylio; pilnas UG vaizdo gylis apima 10 cm.).



2.8 pav. Tiriamojo ultragarso galvos vaizdas atvejais su vandens intarpu (A) ir be vandens intarpo (B).

2.8 pav. A vaizdo atveju, 1,6 cm UG vaizdo pradžios sudaro vandens intarpas – matoma tamsi sritis. Tuomet prasideda šviesi sritis, kuri žymi paviršinių audinių pradžią. Vaizduose sudėtos rodyklės žymi apytikslę pulsacijų signalų išskyrimo vietą: juoda rodyklė rodo paviršinių audinių, o balta rodyklė intrakranijinės terpės pulsacijų išskyrimo vietą (pažymėtos vietos vaizde yra orientacinio pobūdžio). Tikslūs tiriamojo galvos pulsacijų signalų išskyrimo gyliai yra sekantys:

- atvejis be vandens intarpo: paviršiniams audiniams nuo 5 mm iki 10 mm, intrakranijinei terpei nuo 45 mm iki 50 mm;
- atvejis su vandens intarpu: paviršiniams audiniams nuo 21 mm iki 26 mm, intrakranijinei terpei nuo 61 mm iki 66 mm.

Pulsacijų signalai vertinti tame pačiame gylyje, tačiau atveju su vandens intarpu dalį gylio (16 mm) sudaro vandens tarpas tarp keitiklio ir smilkinio, todėl pulsacijų išskyrimo gylis tiek paviršiniuose audiniuose, tiek intrakranijinėje terpėje yra 16 mm didesnis.

Paviršinių audinių ir intrakranijinės terpės pulsacijų vertinimui visiems tiriamiesiems pasirinkta vidutinės kvadratinės šaknies vertės (RMS) forma vertinant pagal gylį (iki 10 cm echoskopijos gylio). Gautuose pulsacijų RMS signaluose kiekvienam tiriamajam išskirti vandens intarpo, paviršinių audinių bei intrakranijinės terpės gyliai ir atstumai pagal jų sukeltų pulsacijų RMS vertes. Tyrimas pakartotas be vandens intarpo – šiuo atveju tiriamųjų paviršinių audinių bei intrakranijinės terpės gyliai gaunami atmetant vandens intarpo storį ir žinant atstumą tarp odos pradžios ir kaukolės kaulo pabaigos (intrakranijinės terpės pradžios) kiekvienam tiriamajam.

Gauti tiriamųjų galvos pulsacijų RMS signalai išlygiuoti pagal kaukolės pabaigą / intrakranijinės terpės pradžią. Tyrimo metu be intarpo buvo gautas didesnis gylis į intrakranijinę terpę, nes tyrime

su vandens intarpu dalį ultragarsinio vaizdo pradžios užima intarpas ir mažesnė dalis tenka intrakranijinei terpei (dėl riboto UG bangų gylio). Gyliams suvienodinti, atveju be vandens intarpo, dalis intrakranijinės terpės pulsacijų RMS signalų yra nukirpti. Tokiu būdu abiem atvejais intrakranijinės terpės pulsacijų kreivės buvo gautos iki 4,5 cm echoskopijos gylio.

Gautos tiriamųjų galvos pulsacijų RMS vertės panaudotos paviršinių audinių bei intrakranijinės terpės pulsacijų vidurkių ir standartinių nuokrypių apskaičiavimui. Atliekama gautų verčių analizė.

2.4. Sveikų ir sergančių Parkinsono liga žmonių galvos smegenų pulsacijų tyrimas

Šio tyrimo metu analizuotos sveikų ir sergančių Parkinsono liga žmonių galvos smegenų pulsacijos. Remiantis literatūros apžvalgoje (1 skyrius) aprašytais tyrimais išsikelta hipotezė, kad sergančių Parkinsono liga žmonių galvos smegenų pulsacijų amplitudė yra didesnė nei sveikų. Klinikinių tyrimų duomenys gauti bendradarbiaujant su Kauno technologijos universiteto ir Lietuvos sveikatos mokslų universiteto tyrėjais vykdančiais projektą „Ultragarsinis radijodažninis galvos smegenų audinio savybių vertinimo metodas ankstyvai neurodegeneracijai diagnozuoti“ [44]. Klinikinių duomenų surinkimas yra publikuotas Elektros ir elektronikos inžinierių instituto (*angl. Institute of Electrical and Electronics Engineers - IEEE*) straipsnyje [42]. Į tyrimą buvo įtraukta 11 sveikų ir 11 Parkinsono liga sergančių žmonių duomenys.

Tyrimo metu naudotas 2.1 skyrelyje aprašytas ultragarsinių signalų apdorojimo algoritmas. Gauti sveikų ir sergančių Parkinsono liga tiriamųjų galvos pulsacijų signalai suvidurkinti gylyje atimant vidutinį odos ir kaukolės kaulo storį pateiktą literatūroje (12,505 mm) [45], kadangi klinikiniuose duomenyse šis dydis nėra nurodytas. Taip gautos kiekvieno tiriamojo vidutinės galvos smegenų pulsacijos. Abiejų tiriamųjų grupių duomenys vizualiai pateikiami stačiakampėje diagramoje.

Kadangi tiriamųjų imtis yra maža ($n < 15$) norint užtikrinti statistinių išvadų patikimumą turi būti tenkinamos dvi pagrindinės sąlygos:

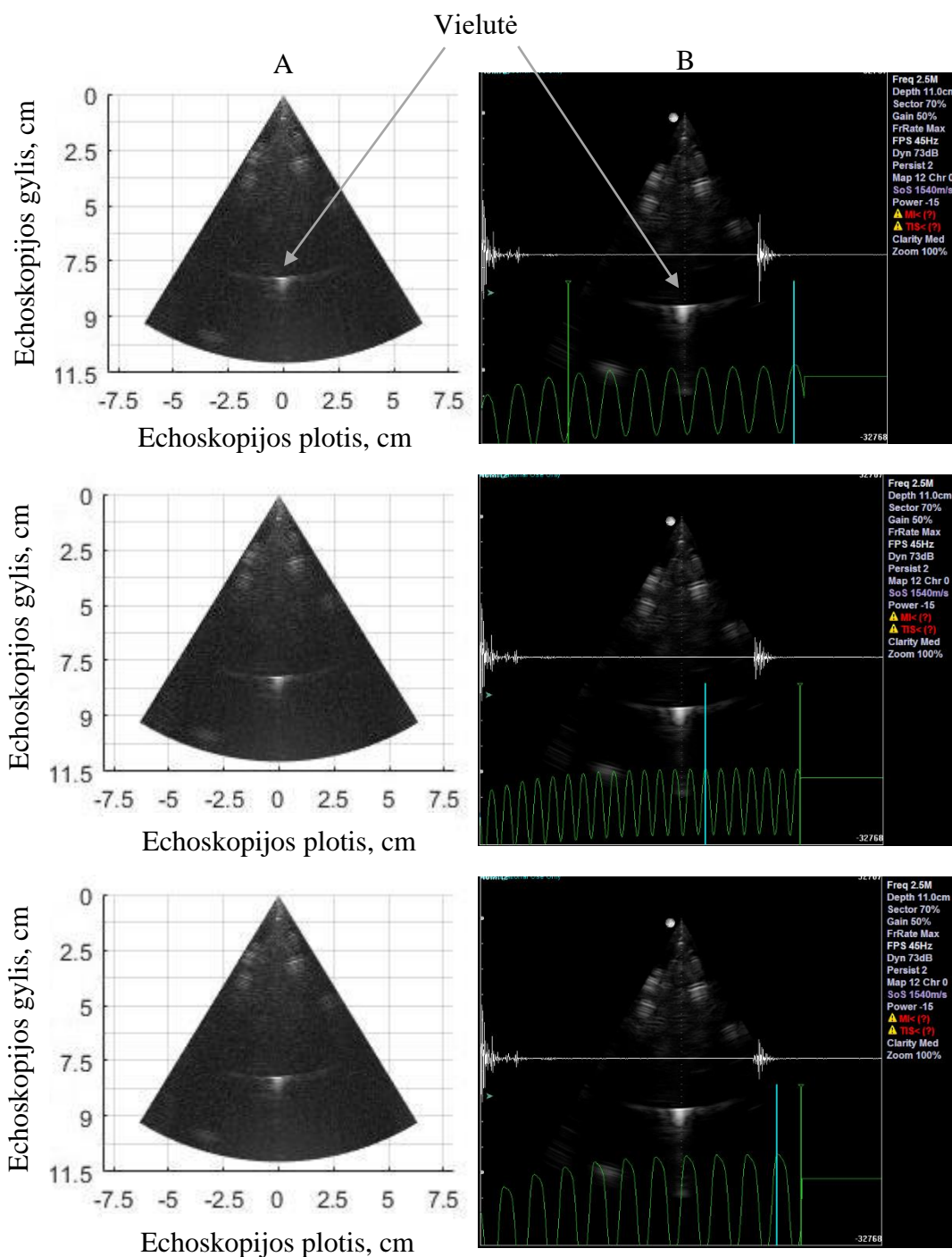
- 1) reikšmių pasiskirstymas imtyje turi būti artimas normaliajam dėsniai;
- 2) lyginamų grupių reikšmių standartiniai nuokrypiai turi būti panašūs (skirtis ne daugiau kaip 2 kartus).

Taikant t testą (neporinė maža imtis) apskaičiuojama p reikšmė. Taip pat apskaičiuojamas efekto dydis d , kuris gaunamas eliminuojant imties dydžio įtaką ir parodo skirtumo tarp imčių dydį. Reikšmingumo lygmuo $\alpha = 0,001$.

3. Rezultatai

3.1. Judesio aptikimo ultragarsinio metodo ištyrimo rezultatai

Ultragarsiniai vaizdai „Matlab“ programinėje įrangoje atkurti iš RD signalų duomenų. Šie vaizdai palyginti su vaizdais, kurie užfiksuoti UG įrašo metu. Programiškai atkurtų vaizdų ir UG įrašo metu užfiksuotų vaizdų pavyzdžiai pateikti 3.1 pav.



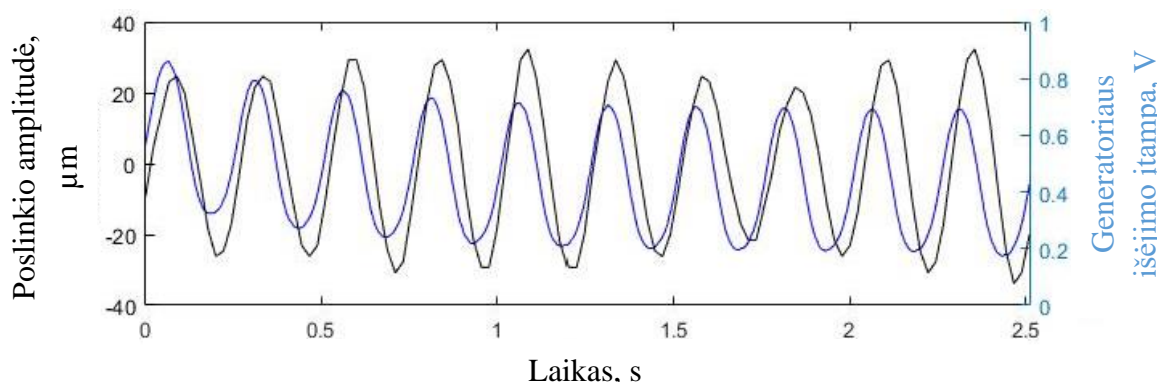
3.1 pav. Iš RD duomenų programiškai atkurti vaizdai (A) ir ultragarsinio įrašo metu užfiksuoti vaizdai (B).

Vaizduose (žr. 3.1 pav. B), gautuose UG įrašų metu, matoma ne tik vielutė panardinta vandenyje (baltas plotelis vaizdo viduryje), bet ir RD signalai (baltas signalas) bei skirtingo dažnio ir amplitudės sinusiniai signalai iš generatoriaus (žalias signalas). Galima pastebėti, kad iš RD duomenų atkurtas

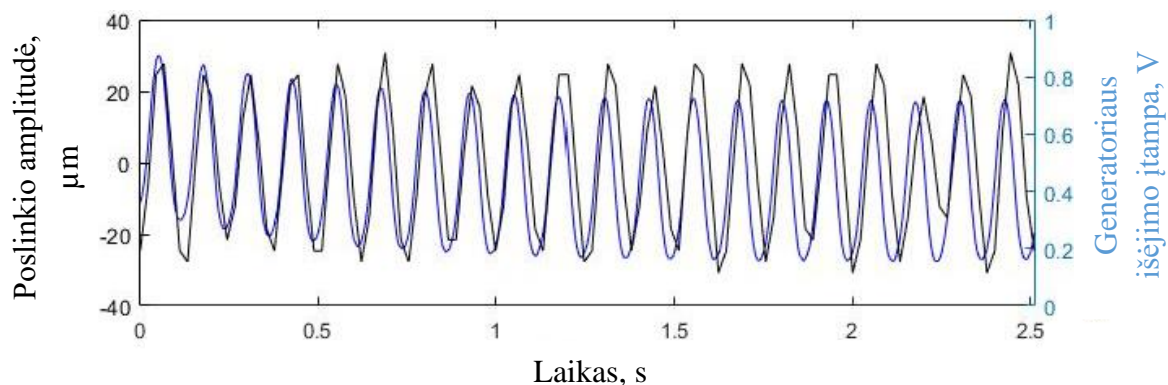
vaizdas yra identiškas UG įrašo metu užfiksuotam vaizdui ir atkartoja šio vaizdo aido impulsų struktūrą. 3.1 pav. pateiktuose vaizduose naudoti signalų generatoriaus parametrai:

- vaizdai viršuje: dažnis – 4 Hz, amplitudė – 500 mV;
- viduriniai vaizdai: dažnis – 8 Hz, amplitudė – 500 mV;
- vaizdai apačioje: dažnis – 4 Hz, amplitudė – 1000 mV.

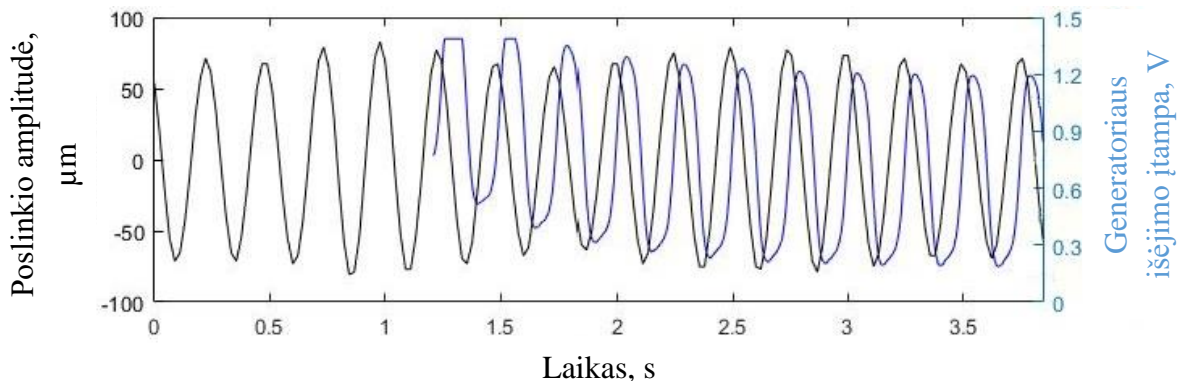
Pagal 3.1 pav. pateiktų UG vaizdų atvejus atkurti vielutės judesio (poslinkių) signalai ir SG signalai pateikti 3.2 pav., 3.3 pav. ir 3.4 pav. Šiuo atveju algoritme naudota konvoliucija.



3.2 pav. Vielutės poslinkio signalas (juodas signalas) ir generatoriaus signalas (mėlynas signalas) naudojant konvoliuciją. Generatoriaus dažnis – 4 Hz, amplitudė – 500 mV.



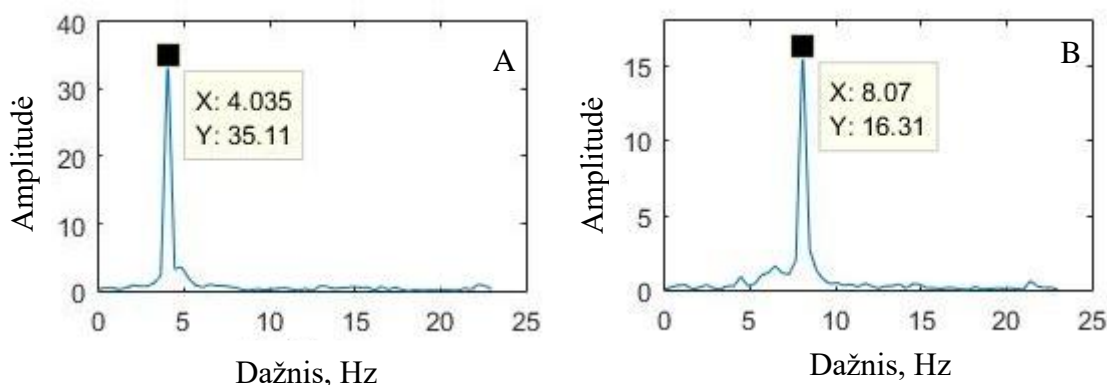
3.3 pav. Vielutės poslinkio signalas (juodas signalas) ir generatoriaus signalas (mėlynas signalas) naudojant konvoliuciją. Generatoriaus dažnis – 8 Hz, amplitudė – 500 mV.



3.4 pav. Vielutės poslinkio signalas (juodas signalas) ir generatoriaus signalas (mėlynas signalas) naudojant konvoliuciją. Generatoriaus dažnis – 4 Hz, amplitudė – 1000 mV.

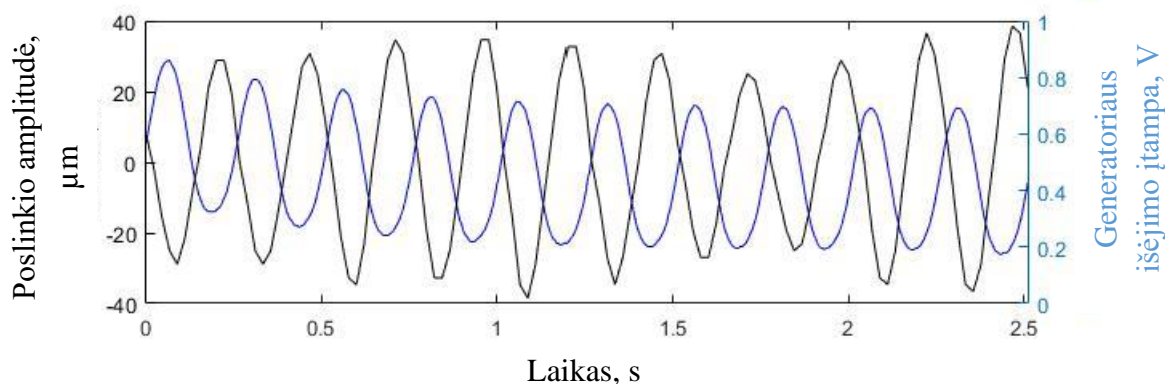
Pagal paveikslėliuose viršuje pateiktus signalus galima teigti, kad nekintant signalų generatoriaus amplitudei (500 mV), elektromagneto (vielutės) poslinkio amplitudė išlieka panaši: 3.2 pav. atveju signalo pikų vidurkis 29,67 μm , 3.3 pav. atveju – 30,02 μm . Dvigubai padidinus signalų generatoriaus amplitudę (3.4 pav.) poslinkio amplitudė taip pat padidėja ~ 2 kartus: pikų vidurkis 60,24 μm . Visais atvejais atkuriamas poslinkio signalas yra artimas sinusinės formos signalui iš generatoriaus. 3.4 pav. pateiktame poslinkio signale matoma, kad generatoriaus signalas buvo pradėtas fiksuoti tik nuo 1,2 sekundės, todėl pailgėjo UG įrašo trukmė (visiems tyrimams buvo skirta 2,5 sekundės). Paveikslėliuose taip pat galima pastebėti, kad tarp elektromagneto poslinkio signalų ir generatoriaus signalų yra fazių skirtumas. Apskaičiavus gauti fazių skirtumų vidurkiai: 3.2 pav. atveju 5° , 3.3 pav. – 8° , 3.4 pav. – 63° .

3.5 pav. pateikta vielutės poslinkio signalo dažninė funkcija, kuomet iš generatoriaus yra paduodamas 4 Hz bei 8 Hz signalas. Poslinkio signalo dažnis yra atkuriamas tiksliai – 4 Hz signalas atkurtas 4,035 Hz dažniu, o 8 Hz signalas – 8,07 Hz dažniu. Gautos paklaidos nereikšmingos.

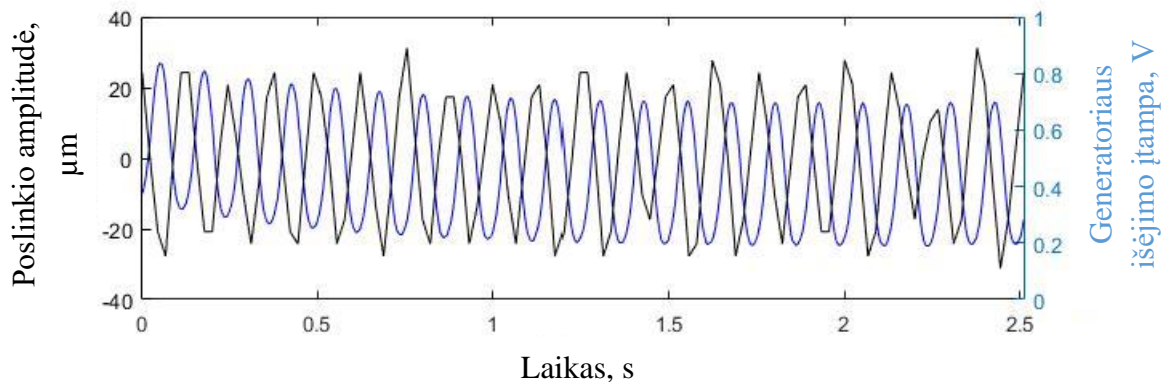


3.5 pav. Vielutės poslinkio signalo dažninė funkcija, kai iš generatoriaus paduodamas 4 Hz, 1000 mV signalas (A) ir 8 Hz, 500 mV signalas (B).

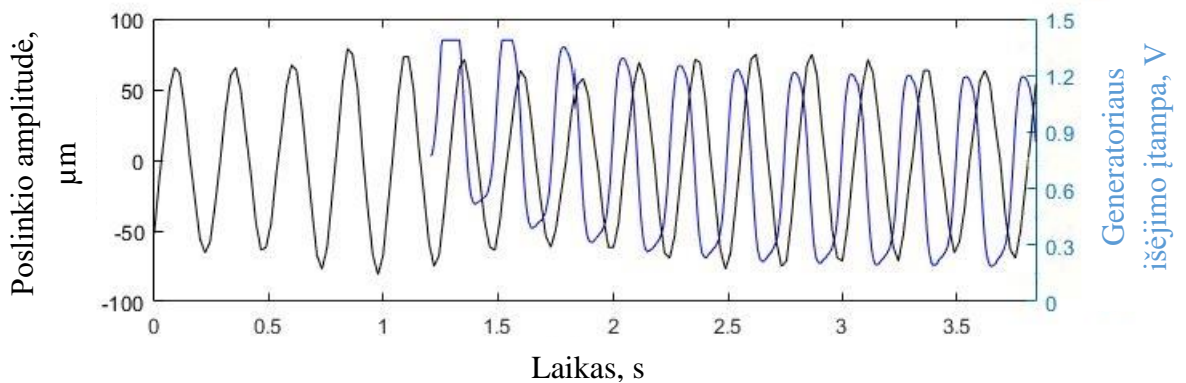
Pagal 3.1 pav. pateiktų UG vaizdų atvejus atkurti vielutės judesio (poslinkio) signalai naudojant kros-koreliaciją pateikti 3.6 pav., 3.7 pav. ir 3.8 pav.



3.6 pav. Vielutės poslinkio signalas (juodas signalas) ir generatoriaus signalas (mėlynas signalas) naudojant kros-koreliaciją. Generatoriaus dažnis – 4 Hz, amplitudė – 500 mV.



3.7 pav. Vielutės poslinkio signalas (juodas signalas) ir generatoriaus signalas (mėlynas signalas) naudojant kros-koreliaciją. Generatoriaus dažnis – 8 Hz, amplitudė – 500 mV.

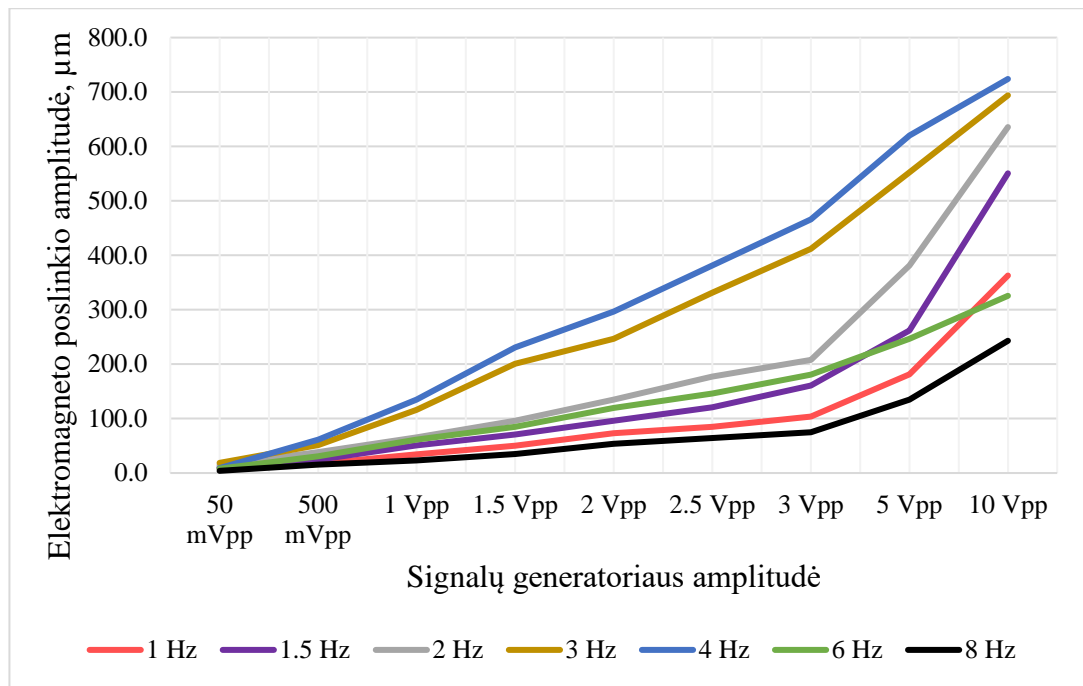


3.8 pav. Vielutės poslinkio signalas (juodas signalas) ir generatoriaus signalas (mėlynas signalas) naudojant kros-koreliaciją. Generatoriaus dažnis – 4 Hz, amplitudė – 1000 mV.

Paveikslėliuose viršuje pastebima, kad tarp elektromagneto poslinkio signalų ir generatoriaus signalų buvęs fazių skirtumas pasikeitė (lyginant su konvoliucijos funkcijos atveju). Apskaičiuoti gauti fazių skirtumų vidurkiai: 3.6 pav. atveju 185° , 3.7 pav. – 188° , 3.8 pav. – 243° . Lyginant su signalais konvoliucijos atveju (žr. 3.2 pav., 3.3 pav., 3.4 pav.) visų poslinkio signalų fazė pasislinko lygiai 180° . Tai lemia naudotų funkcijų pobūdis: konvoliucijos branduolys (*angl. kernel*) yra koreliacijos branduolys, pasuktas 180 laipsnių kampu [46]. Kaip ir konvoliucijos atveju, kros-koreliacijos atveju atkurto poslinkio signalo amplitudė ir dažnis kinta proporcingai signalų generatoriaus amplitudei ir dažniui – du kartus padidinus SG amplitudę ir (ar) dažnį tiek pat pasikeičia ir poslinkio signalo amplitudė ir (ar) dažnis.

Konvoliucijos ir kros-koreliacijos funkcijos taip pat buvo palygintos algoritmo skaičiavimo trukme. Skaičiavimo trukmei gauti buvo panaudota *tic...toc* funkcija. Atlikta po 10 bandymų su abejomis funkcijomis. Gauti rezultatai rodo, kad reikšmingo tarp funkcijų skaičiavimo trukmės nėra: skaičiavimo trukmės vidurkis naudojant konvoliuciją gautas 0,784 sekundės, o naudojant kros-koreliaciją – 0,823 sekundės. Skaičiavimai atlikti vienodomis sąlygomis (tas pats kompiuteris, neatidarytos kitos programos, kurios galėtų stabdyti darbą).

Kaip minėta 2.2 skyrelyje, buvo atlikti eksperimentai naudojant skirtingas signalų generatoriaus amplitudes ir dažnius. Eksperimentų rezultatai pateikti 3.9 pav. esančiame grafike. Signalų generatorius naudotas pilnos amplitudės forma (*angl. Peak-to-Peak*).

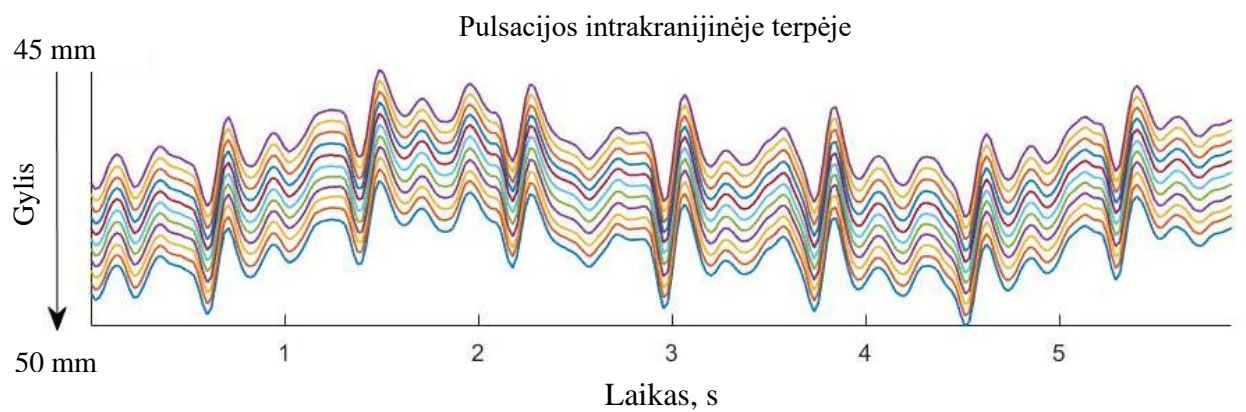
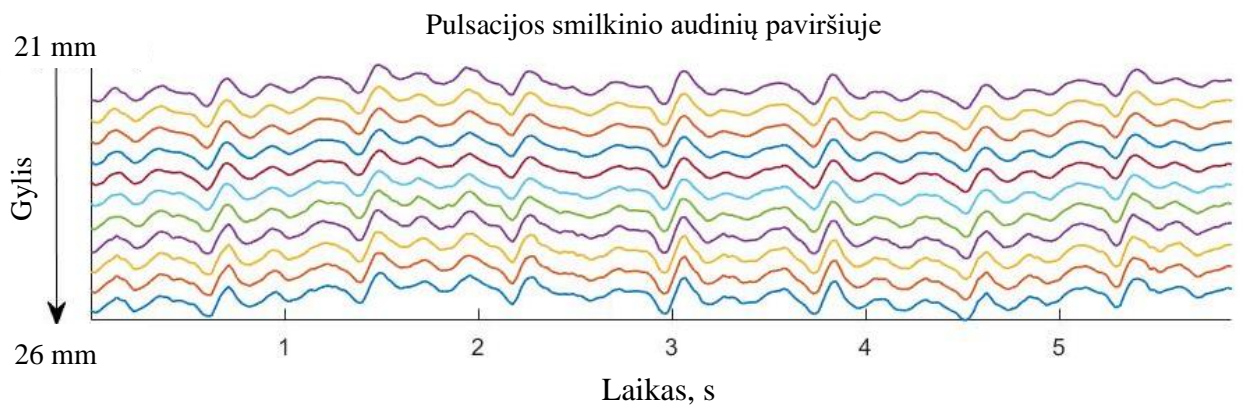


3.9 pav. Elektromagneto poslinkio amplitudės priklausomybė nuo signalų generatoriaus įtampos amplitudės ir dažnio.

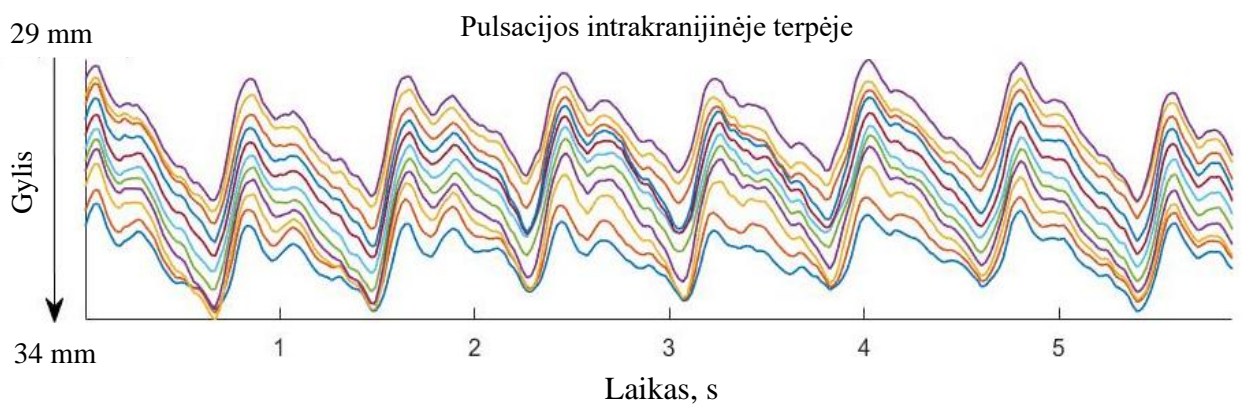
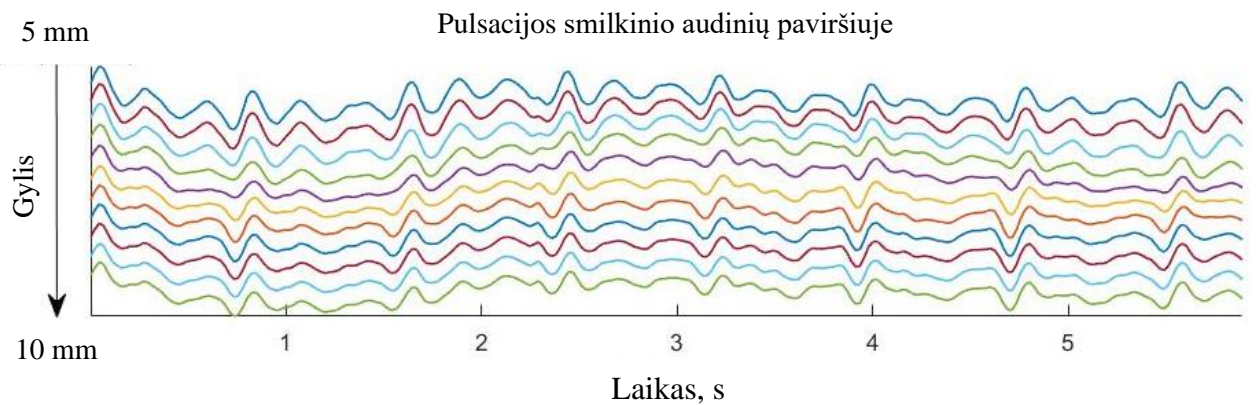
3.9 pav. matoma, kad didinant SG įtampos amplitudę arba dažnį (dažnių diapazone nuo 1 Hz iki 4 Hz) didėja ir elektromagneto poslinkio signalo amplitudė, pvz. signalų generatoriuje parinkus 1 Hz ir 3 Vpp signalą, atkurto poslinkio signalo amplitudė yra tokio paties dydžio, kaip parinkus 2 Hz ir 1,5 Vpp signalą. Didinant SG dažnį už 4 Hz ribos poslinkio signalo amplitudė palaipsniui mažėja, o padidinus iki 8 Hz nukrenta žemiau 1 Hz signalo verčių. Atlikus duomenų analizę buvo gauta, kad dažnis, ties kuriuo poslinkio signalo amplitudė nebeauga didinant SG įtampos amplitudę ir dažnį, yra 4 Hz (sistemos rezonansinis dažnis). Gautos elektromagneto poslinkio amplitudės yra nuo 2 μm iki 724 μm .

3.2. Galvos paviršinių audinių ir intrakranijinės terpės pulsacijų vertinimo rezultatai

Pulsacijos galvos paviršiniuose audiniuose ir intrakranijinėje terpėje buvo ištirtos sveikiems savanoriams (studentams) laboratorinėmis sąlygomis, bet naudojant metodą kuris išbandytas klinikinėmis sąlygomis (žr. 2.1 skyrelį). Tyrimas kiekvienam savanoriui buvo kartojamas du kartus: vienas echoskopuojant pro vandens intarpą; kitas ultragarsinį keitiklį pridedant tiesiai prie galvos smilkinio (virš ausies). Ultragarsinio skenavimo kryptį į intrakranijinę terpę buvo siekiama išlaikyti vienodą tiek su intarpu, tiek be jo. 3.10 pav. pateiktos vieno tiriamojo pulsacijos galvos audinių paviršiuje (oda ir kaukolės kaulas) ir intrakranijinėje terpėje (už kaukolės kaulo) naudojant vandens intarpą (vandens intarpo plotis šiam tiriamajam buvo 16 mm). To paties tiriamojo pulsacijos smilkinio audinių paviršiuje ir intrakranijinėje terpėje, kai echoskopuojama be vandens intarpo, pateiktos 3.11 pav. Abiem atvejais galvos pulsacijų signalų išskyrimo gylyai yra parinkti vienodi. Tiriamojo galvos ultragarsinis vaizdas su ir be vandens intarpo pateiktas 2.7 pav. Kiekvienam atvejui išskiriama po 10 pulsacijų signalų.

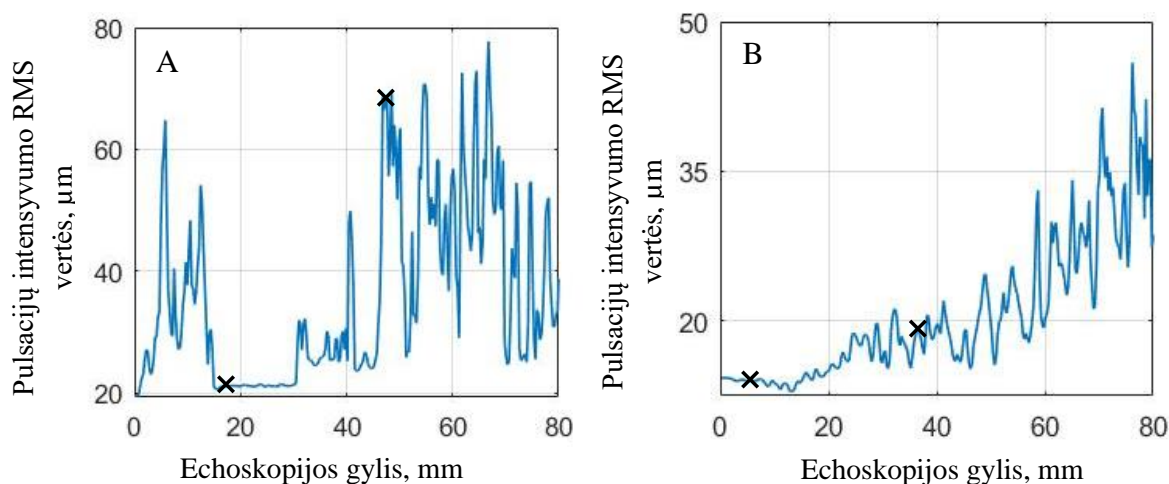


3.10 pav. Vieno tiriamojo pulsacijos smilkinio audinių paviršiuje ir intrakranijinės terpės pradžioje naudojant vandens intarpą.



3.11 pav. Vieno tiriamojo pulsacijos smilkinio audinių paviršiuje ir intrakranijinės terpės pradžioje be vandens intarpo.

3.10 pav. ir 3.11 pav. pateiktų pulsacijų signalų bendras judėjimo intensyvumas vertinamas išilgai skenavimo krypties, pro įvairiais paviršinių audinių ir intrakranijines terpes. Paveikslėliuose galima matyti, kad paviršinių audinių pulsacijos yra mažesnės amplitudės už intrakranijinės terpės pulsacijas. Pulsacijų intensyvumui vertinti pasirinkta naudoti vidutinės kvadratinės šaknies vertės (RMS) formą pagal gylį. To paties tiriamojo galvos pulsacijų RMS verčių priklausomybė nuo gylio, atvejais su vandens intarpu ir be vandens intarpo, pateikta 3.12 pav. × simboliu pažymėtos pulsacijų registravimo vietos.



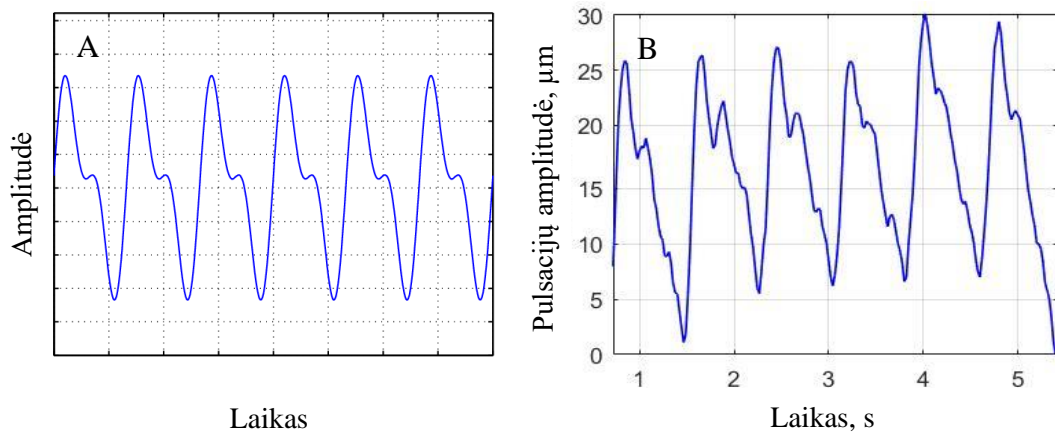
3.12 pav. Vieno tiriamojo galvos pulsacijų intensyvumo RMS verčių priklausomybė nuo gylio atvejais su vandens intarpu (A) ir be vandens intarpo (B).

Tiriamojo pulsacijų intensyvumo RMS vertės:

- paviršinių audinių su vandens intarpu 21,48 μm ; be vandens intarpo 19,1 μm ;
- intrakranijinės terpės su vandens intarpu 34,28 μm ; be vandens intarpo 27,62 μm .

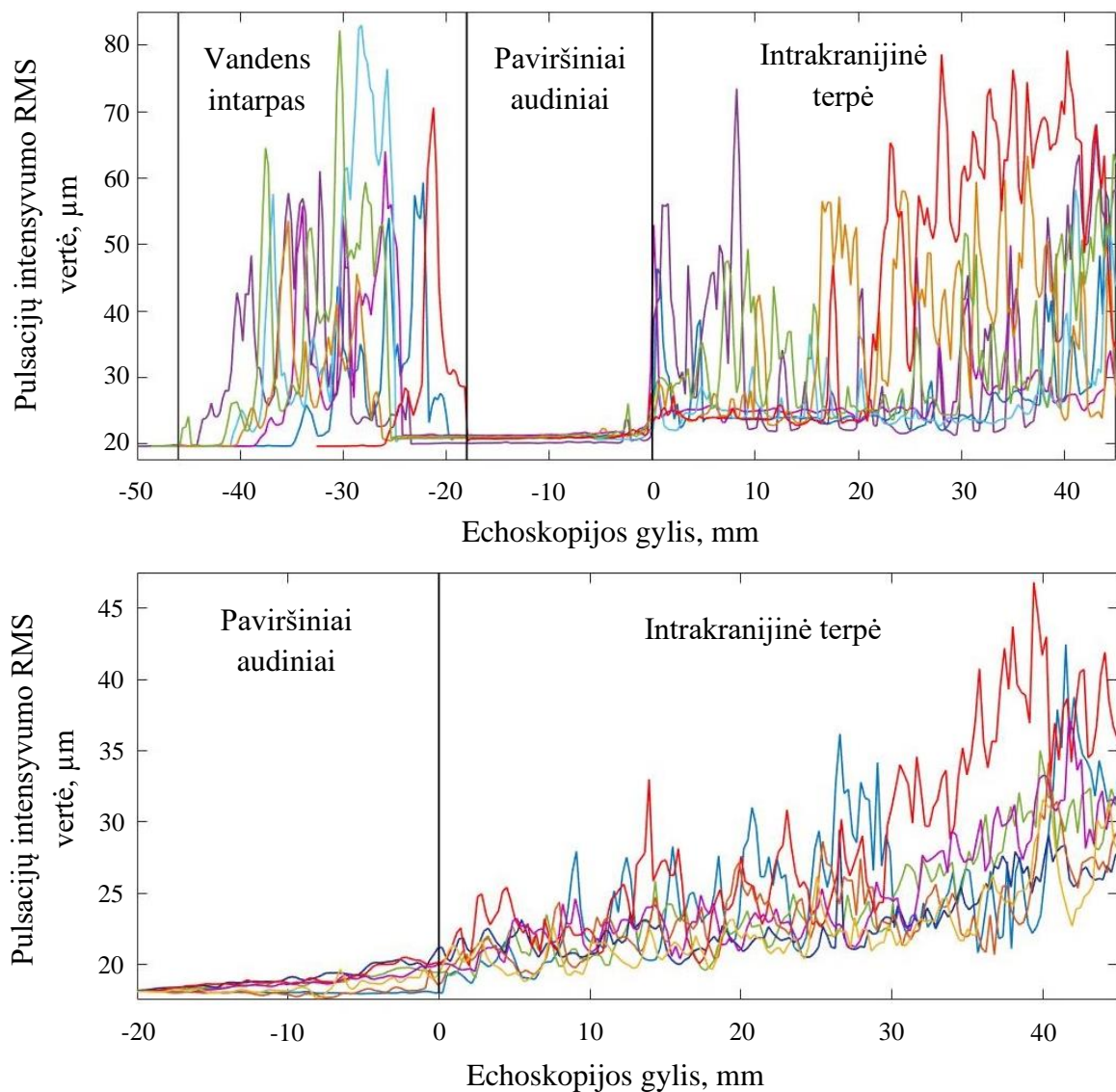
Pulsacijų RMS verčių skirtumai stebimi ne tik tarp paviršinių audinių pulsacijų ir intrakranijinės terpės pulsacijų, bet ir tarp tos pačios srities pulsacijų su ir be vandens intarpo. Pulsacijų intensyvumo RMS vertės vertinamos tame pačiame galvos gylyje, tačiau atveju su vandens intarpu dalį UG vaizdo pradžios (pasirinktame tiriamajam 16 mm) sudaro vandens intarpas, todėl pulsacijų išskyrimo gyiliai tiek paviršiniuose audiniuose tiek intrakranijinėje terpėje pasislenka po 16 mm į dešinę pusę. Pulsacijų intensyvumo signalai ir šių signalų amplitudžių skirtumai bus aptarti šio skyriaus tolimesniuose grafikuose.

Galima pastebėti, kad 3.10 pav. ir 3.11 pav. pateiktuose signaluose, tiek paviršinių audinių pulsacijos, tiek intrakranijinės terpės pulsacijos yra sinchroniškai atsikartojančios – šį efektą sukelia kraujagyslių išsiplėtimas ir susitraukimas širdies ciklo metu. Tyrimo metu buvo gauti ir didelių amplitudžių pulsacijų signalai, bet tik intrakranijinėje terpėje. Šie didelių amplitudžių pulsacijų signalai gali rodyti smegenų regionus, kuriuose, tikėtina, yra stambesnės kraujagyslės. Šį reiškinį galima matyti 3.12 pav. pateiktuose pulsacijų RMS signaluose, kuomet intrakranijinėje terpėje pulsacijų amplitudė staiga išauga ir vėl sumažėja. Pateikti paviršinių audinių ir intrakranijinės terpės pulsacijų signalai yra panašūs į fotopletizmografinį signalą matomą pulsoksimetru. Vadinasi naudojant UG metodus buvo aptikti kraujotakos pokyčiai paviršiniuose audiniuose ir intrakranijinėje terpėje. Tokios fotopletizmografinės pulsacijos ypač aiškiai matomos intrakranijinėje terpėje be vandens intarpo (žr. 3.11 pav.). 3.13 pav. pateiktas fotopletizmografinio signalo pavyzdys ir vienas intrakranijinės terpės pulsacijų signalas.



3.13 pav. Fotopletizmografinis signalas (A) [47] ir intrakranijinės terpės pulsacijų signalas (B).

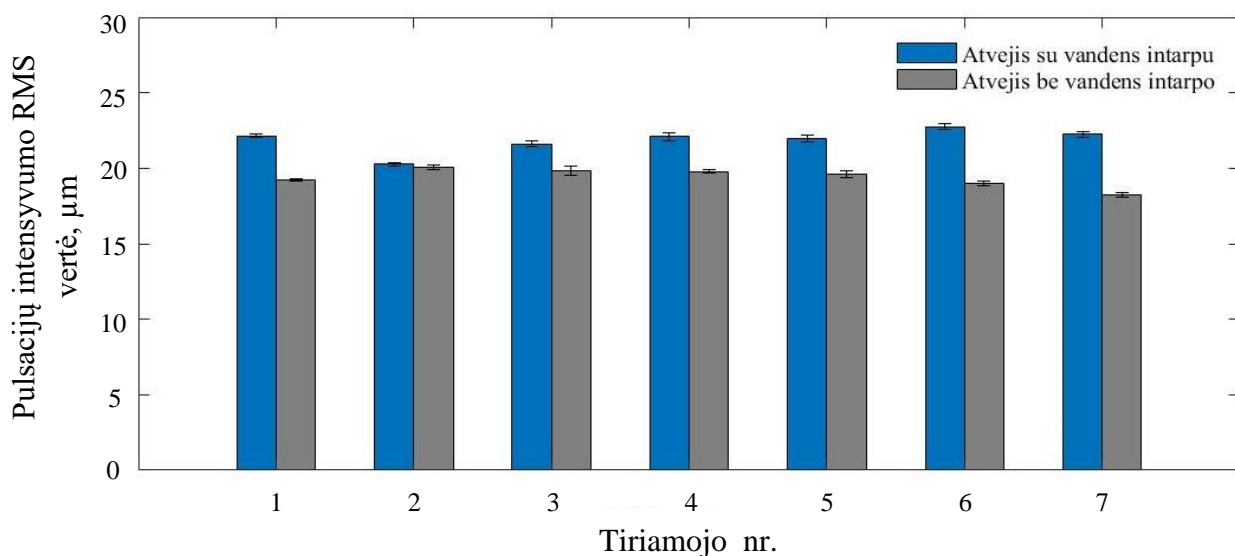
Kaip jau buvo minėta, pulsacijų intensyvumui vertinti naudotos pulsacijų RMS vertės pagal echoskopavimo gylį. Pulsacijų intensyvumo vertės visiems tiriamiesiems pateiktos 3.14 pav. Skirtinga pulsacijų intensyvumo signalų spalva atspindi skirtingus tiriamuosius.



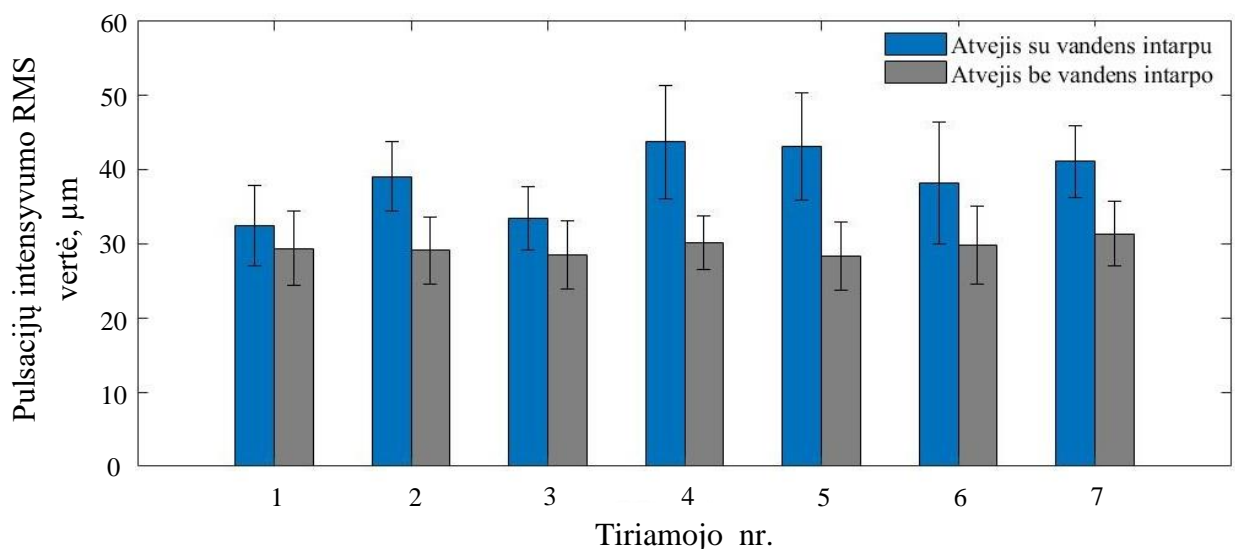
3.14 pav. Tiriamųjų galvos pulsacijų intensyvumo RMS vertės atvejais su vandens intarpu (paveikslėlis viršuje) ir be intarpo (paveikslėlis apačioje). Signalai išlygiuoti pagal kaukolės kaulo pabaigą / intrakranijinės terpės pradžią.

Tiriamųjų galvos pulsacijų RMS signalai išlygiuoti pagal kaukolės pabaigą / intrakranijinės terpės pradžią (atvejais su intarpu ir be intarpo). Pagal pulsacijų intensyvumo RMS amplitudes kiekvienam tiriamajam galima išskirti vandens intarpo, paviršinių audinių ir intrakranijinės terpės sritis. Vertikalios linijos atskiriančios skirtingas sritis neatvaizduoja tikslios kiekvienos srities pradžios ir pabaigos – jos yra orientacinio pobūdžio, kadangi kiekvieno tiriamojo odos ir kaukolės kaulo storis yra skirtingas. Be to tyrimų metu vandens intarpas buvo prispaustas skirtingai. Paveikslėlyje matome, kad paviršinių audinių pulsacijų RMS signalai yra daug pastovesni, mažiau kintantys ir turi mažesnę amplitudę lyginant juos su intrakranijinės terpės pulsacijų signalais. Taip yra todėl, kad oda ir kaulas yra daug standesni ir kietesni audiniai nei smegenys (primena drebučius, lengvai deformuojamos), taigi jie pulsuoja mažiau dėl kraujagyslių susitraukimų ir išsiplėtimų širdies ciklo metu. Vanduo yra dar lengviau deformuojamas, todėl vandens intarpo pulsacijų RMS vertės yra dar didesnės (intarpas liečiasi prie galvos, todėl į jį yra perduodamos pulsacijos). Gautas paviršinių audinių plotis (nuo 17,45 mm iki 19,2 mm) patenka į pločių diapazonus pateiktus literatūroje (nuo 9,35 mm iki 19,66 mm) [45].

3.15 pav. ir 3.16 pav. pateikti tiriamųjų galvos paviršinių audinių bei intrakranijinės terpės pulsacijų intensyvumo RMS verčių vidurkiai ir standartiniai nuokrypiai atvejais su ir be vandens intarpo.



3.15 pav. Tiriamųjų paviršinių audinių pulsacijų vidurkiai ir standartiniai nuokrypiai.



3.16 pav. Tiriamųjų intrakranijinės terpės pulsacijų vidurkiai ir standartiniai nuokrypiai.

- Tiriamųjų paviršinių audinių pulsacijos atveju su vandens intarpu: nuo $20,27 \mu\text{m} \pm 0,2 \mu\text{m}$ iki $22,75 \mu\text{m} \pm 0,3 \mu\text{m}$; atveju be vandens intarpo: nuo $19,01 \mu\text{m} \pm 0,16 \mu\text{m}$ iki $20,05 \mu\text{m} \pm 0,19 \mu\text{m}$.
- Tiriamųjų intrakranijinės terpės pulsacijos atveju su vandens intarpu: nuo $32,38 \mu\text{m} \pm 5,5 \mu\text{m}$ iki $43,63 \mu\text{m} \pm 7,2 \mu\text{m}$; atveju be vandens intarpo: nuo $28,91 \mu\text{m} \pm 5,2 \mu\text{m}$ iki $31,29 \mu\text{m} \pm 4,3 \mu\text{m}$.

3.15 pav. pateiktame grafike pastebima, kad paviršinių audinių pulsacijų RMS amplitudžių vidurkiai yra gana panašūs tiek atveju su vandens intarpu, tiek be intarpo. Pulsacijų standartinio nuokrypio vertės yra nedidelės ir mažai kintančios. Tuo tarpu 3.16 pav. atvaizduotų intrakranijinės terpės pulsacijų RMS amplitudžių vidurkiai su vandens intarpu visais atvejais yra didesni nei be vandens intarpo (vidutiniškai 1,33 karto). Šis reiškinys gali būti susijęs su RD signalų reverberacija jiems sklindant vandens terpe. Pulsacijų standartiniai nuokrypiai abiem atvejais yra dideli – tai parodo intrakranijinės terpės pulsacijų chaotiškumą skirtinguose intrakranijinės terpės gyliuose (tas pats reiškinys matomas ir 3.14 pav. pateiktuose intrakranijinės terpės pulsacijų RMS signaluose).

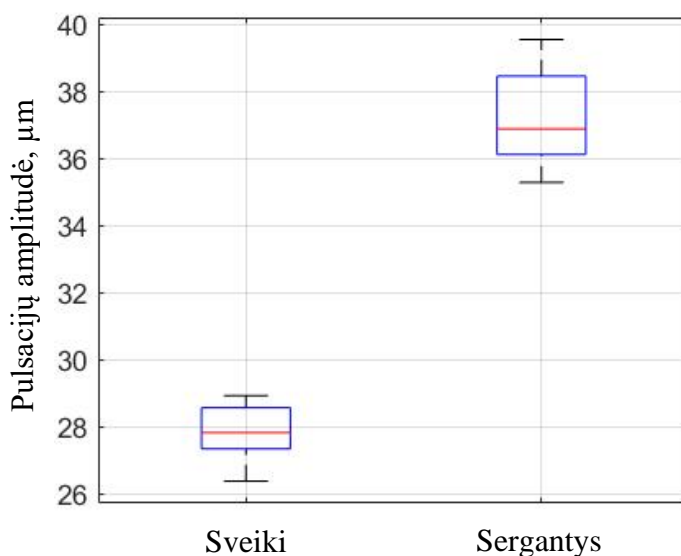
Gautos paviršinių audinių pulsacijos yra vidutiniškai 1,68 karto mažesnės už intrakranijines pulsacijas atveju su vandens intarpu ir 1,49 karto mažesnės atveju be vandens intarpo. Skirtumas tarp paviršinių audinių ir intrakranijinės terpės pulsacijų nėra didelis, todėl vertinant intrakranijinės terpės pulsacijas būtina atskirai įvertinti ir paviršinių audinių pulsacijas jas eliminuojant, kadangi jos paveikia gaunamą bendrą smegenų pulsacijų signalą.

3.3. Sveikų ir sergančių Parkinsono liga žmonių galvos smegenų pulsacijų tyrimo rezultatai

Tyrime klinikiniai duomenys yra panaudoti siekiant palyginti sveikų ir sergančių Parkinsono liga žmonių galvos smegenų pulsacijas. Remiantis anksčiau literatūroje aprašytais pavyzdžiais išsikelta hipotezė, kad Parkinsono liga sergančių žmonių galvos smegenų pulsacijos yra didesnės amplitudės nei sveikų. Sveikų ir sergančių Parkinsono liga tiriamųjų vidutinės galvos smegenų pulsacijos pateiktos 1 lentelėje, o tiriamųjų grupių duomenys stačiakampėje diagramoje pateikti 3.17 pav.

1 lentelė. Sveikų ir sergančių Parkinsono liga tiriamųjų vidutinės galvos smegenų pulsacijos.

	Vidutinės galvos smegenų pulsacijos (μm) skirtingiems tiriamiesiems ($n=11$)										
Sveiki	28,64	27,47	26,37	27,81	26,98	28,93	27,29	29,31	28,16	28,67	27,84
Sergantys	36,89	35,56	36,10	39,56	36,22	37,22	35,29	38,81	39,51	36,48	37,44



3.17 pav. Sveikų ir sergančių tiriamųjų vidutinės galvos smegenų pulsacijos.

3.17 pav. pateiktoje stačiakampėje diagramoje stebimas tiriamųjų grupių imčių medianų skirtumas – sveikų tiriamųjų galvos smegenų pulsacijų mediana 27,81 μm , o sergančių – 36,89 μm . Maksimali sveikų tiriamųjų galvos smegenų pulsacijų amplitudė (29,31 μm) yra 5,98 μm mažesnė už minimalią sergančių Parkinsono liga (35,29 μm). Sergančių tiriamųjų pulsacijų tarpkvartilinis plotis (2,21 μm) yra 0,97 μm didesnis už sveikų tiriamųjų (1,24 μm). Vadinasi Parkinsono liga sergančių tiriamųjų pulsacijų vertės yra labiau išsibarstę. Sveikų tiriamųjų galvos smegenų pulsacijų standartinis nuokrypis gautas 0,86, o sergančių – 1,45 (skirtumas 1,68 karto (< 2 kartus)).

Reikšmių pasiskirstymui imtyse patikrinti buvo atlikti du testai: Shapir'o-Wilk'o bei Lilliefors'o. Literatūroje [48] teigiama, kad kai imtis yra maža ($n = 5$) Shapir'o-Wilk'o testo klaidų skaičius yra mažiausias (5,6 %). Tuo tarpu kai imtis yra kiek didesnė ($n = 15$) geriausia naudoti Lilliefors'o testą (4 % klaidos tikimybė). Kadangi tyrimo metu imties dydis $n = 11$, buvo atlikti abu testai rezultatų patikimumui. Rezultatai patvirtina, kad abiejų imčių duomenys yra pasiskirstę pagal normalųjį dėsnį ($\alpha = 0,05$, $h = 0$).

Atlikus t testą gauta p reikšmė $p = 0,00009$ ($\alpha = 0,001$, $p < \alpha$) ir efekto dydis $d = 6,3$ parodo, kad stebimas skirtumas tarp lyginamųjų imčių atsirado neatsitiktinai ir iškelta hipotezė priimta. Gautas didelis efekto dydis ($d > 3$) rodo, kad lyginamosios grupės labai skiriasi ir patvirtina mažą p reikšmę.

3.4. Rezultatų apibendrinimas

1. Atlikta judesio aptikimo UG metodo analizė laboratorinėmis sąlygomis. Metodas pirmiausiai išbandytas panaudojant iš anksto nustatytų parametrų judesį. Šiam judesiui gauti buvo panaudotas signalų generatorius. Pagal signalų generatoriaus parametrus buvo judinama vielutė pritvirtinta prie elektromagneto. Algoritmu atkurtas UG vaizdas gautas tyrimų metu, taip pat algoritmas išbandytas naudojant skirtingo dažnio ir amplitudės signalą iš generatoriaus. Keičiant SG parametrus proporcingai keičiasi ir judesio (poslinkių) amplitudė bei dažnis: du kartus padidinus ar sumažinus signalo iš generatoriaus įtampos amplitudę ir (ar) dažnį tiek pat pasikeičia ir registruojamų poslinkių amplitudė ir (ar) dažnis. Kadangi poslinkiai atkurti tinkamai galima teigti, kad ultragarsinio keitiklio įtvirtinimas tenkina jam keliamus stabilumo ir mobilumo reikalavimus. UG metodo algoritmo veikimas išbandytas naudojant konvoliuciją ir kros-koreliaciją. Vienintelis rastas skirtumas rezultate yra 180° poslinkio signalo fazės persislinkimas, kuris yra numatytas literatūroje [46]. Atlikti eksperimentai naudojant skirtingas signalų generatoriaus įtampos amplitudes ir dažnius. Signalų generatoriaus dažniai buvo parinkti tokie, kurie atspindi skirtingą širdies susitraukimų dažnį. Gauti poslinkiai diapazone nuo 2 μm iki 724 μm . Elektromagneto rezonansinis dažnis gautas 3 Hz.

2. Atlikta judesio aptikimo UG metodo analizė klinikinėmis sąlygomis Naudojant vandens intarpą tarp UG keitiklio ir galvos smilkinio buvo įvertintos paviršinių audinių ir intrakranijinės terpės pulsacijos. Atvaizduoti vieno tiriamojo galvos paviršinių audinių ir intrakranijinės terpės pulsacijų signalai su ir be vandens intarpo. Šie signalai, ypač intrakranijinėje terpėje echoskopuojant be vandens intarpo, yra labai panašūs į fotopletizmografinį signalą. Galima teigti, kad naudojant UG metodus buvo aptikti kraujotakos pokyčiai galvos paviršiniuose audiniuose ir intrakranijinėje terpėje. Tiriamųjų galvos pulsacijų intensyvumo vertinimui pasirinkta RMS forma pagal echoskopavimo gylį. Gautuose RMS verčių grafikuose išskirti vandens intarpo, paviršinių audinių bei intrakranijinės terpės gyliai ir pločiai pagal pulsacijų RMS amplitudes. Tiriamųjų galvos pulsacijų RMS signalai išlygiuoti pagal kaukolės pabaigą / intrakranijinės terpės pradžią. Gautas galvos paviršinių audinių plotis patenka į pločius pateiktus literatūroje [45]. Tiriamųjų galvos paviršinių audinių pulsacijų amplitudė ir standartinis nuokrypis buvo gauti panašūs tiek atveju su vandens intarpu, tiek ir be

intarpo. Intrakranijinės terpės pulsacijų amplitudė atveju su vandens intarpu visiems tiriamiesiems buvo gauta didesnė nei be vandens intarpo (vidutiniškai 1,33 karto), o standartinis nuokrypis abiem atvejais panašus. Intrakranijinės terpės pulsacijų RMS verčių amplitudės ir standartiniai nuokrypiai gauti didesni nei paviršinių audinių (amplitudė didesnė vidutiniškai 1,58 karto, o standartinis nuokrypis – 26 kartus).

3. Įvertinus sveikų ir sergančių Parkinsono liga tiriamųjų galvos smegenų pulsacijas buvo patvirtinta hipotezė, kad sergančių žmonių galvos smegenų pulsacijos yra didesnės nei sveikų. Sveikų tiriamųjų galvos smegenų pulsacijų mediana gauta 27,81 μm , o sergančių – 36,89 μm . Sergančių tiriamųjų galvos smegenų pulsacijų standartinis nuokrypis gautas 1,68 karto didesnis nei sveikų tiriamųjų (pulsacijos chaotiškesnės).

Išvados

1. Mokslinės literatūros analizė rodo, kad smegenų pulsacijų nustatymas ultragarsiniais metodais neurodegeneracinių ligų diagnostikai nėra aprašytas. Buvo pasiūlyta ištirti galvos judesius ir smegenų pulsacijas naudojant ultragarsinį metodą, skirtą judesio aptikimui.
2. Laboratorinėmis sąlygomis ištirtas judesio aptikimo ultragarsinis metodas. Iš radijodažninių signalų programiškai atkurtas ultragarsinis vaizdas bei poslinkiai (judesiai). Keičiant signalų generatoriaus įtampos amplitudę ir (ar) dažnį proporcingai keičiasi ir poslinkių amplitudė ir (ar) dažnis. Poslinkiai atkurti tiksliai, taigi ultragarsinio keitiklio įtvirtinimas tenkina jam keliamus stabilumo ir mobilumo reikalavimus. Gauti poslinkiai diapazone nuo 2 μm iki 724 μm
3. Atlikta judesio aptikimo ultragarsinio metodo analizė klinikinėmis sąlygomis. Galvos paviršinių audinių pulsacijos gautos vidutiniškai 1,68 karto mažesnės už intrakranijines pulsacijas atveju su vandens intarpu ir 1,49 karto mažesnės atveju be vandens intarpo. Šis skirtumas tarp paviršinių audinių ir intrakranijinės terpės pulsacijų nėra didelis, vadinasi vertinant galvos smegenų pulsacijas būtina atskirai įvertinti ir paviršinių audinių pulsacijas jas eliminuojant.
4. Gautas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp sveikų tiriamųjų ir Parkinsono liga sergančių tiriamųjų galvos smegenų pulsacijų ($p = 0,00009$, $\alpha = 0,001$, $d = 6,3$).

Galimos tolimesnių tyrimų kryptys ir pasiūlymai

1. Nustatyti fazės skirtumo, tarp signalo iš generatoriaus ir atkurtų elektromagneto poslinkių signalo, atsiradimo priežastis.
2. Sukurti metodą, kuriuo būtų galima tiksliai atpažinti skirtingų sričių (oda ir kaukolės kaulas / intrakranijinė terpė) ribas nenaudojant vandens intarpo. Pasiūlymas: kombinuoti RD signalus laikinėje srityje su jų spektrograma.
3. Sukurti metodą, skirtą galvos judesiams įvertinti. Metodas reikalingas pašaliniams galvos judėjimo artefaktams nustatyti. Pasiūlymas: į ultragarsinį judesio registravimo metodą įtraukti akselerometro duomenis.
4. Ultragarsinį judesio aptikimo metodą išbandyti Alzheimerio ir Hantingtono liga sergantiems pacientams. Palyginti šiomis ligomis sergančių pacientų rezultatus su atliktais Parkinsono liga sergančių tiriamųjų rezultatais.
5. Optimizuoti tyrime naudotą algoritmą skaičiavimo laiko sutrumpinimui.

Literatūros sąrašas

1. National Institutes of Health. Biological Sciences Curriculum Study. Information about the Brain. NIH Curriculum Supplement Series, 2007. [žiūrėta 2020-02-05]. Prieiga per: <https://ncbi.nlm.nih.gov/>
2. National Institutes of Health. Biological Sciences Curriculum Study. Information about Mental illness and the Brain. NIH Curriculum Supplement Series, 2007. [žiūrėta 2020-02-05]. Prieiga per: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
3. A. D. Gitler, P. Dhillon, and J. Shorter, Neurodegenerative disease: Models, mechanisms, and a new hope, DMM Disease Models and Mechanisms. 2017: 499-502.
4. Alzheimer's Association. 2018 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer's & Dementia. 2018 Mar 1;14(3):367-429.
5. Gooch CL, Pracht E, Borenstein AR. The burden of neurological disease in the United States: a summary report and call to action. Annals of neurology. 2017;81(4):479-84.
6. Wagshul ME, Eide PK, Madsen JR. The pulsating brain: a review of experimental and clinical studies of intracranial pulsatility. Fluids and Barriers of the CNS. 2011 Dec;8(1):5.
7. Scholbach T, Girelli E, Scholbach J. Tissue pulsatility index: a new parameter to evaluate renal transplant perfusion. Transplantation. 2006 Mar 15;81(5):751-5.
8. Weller J, Budson A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. F1000 Research. 2018;7.
9. National Institute on Aging. Alzheimer's Disease Fact Sheet. [žiūrėta 2020-03-07]. Prieiga per: <https://www.nia.nih.gov/>
10. Kouli A, Torsney KM, Kuan WL. Parkinson's disease: etiology, neuropathology, and pathogenesis. In Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects, 2018 Dec 21. Codon Publications.
11. Wu HE, Melicher T, Cao B, Sanches M, Stanley JA, Zunta-Soares G, Mwangi B, Soares JC. MR Spectroscopy Findings of the Basal Ganglia in Bipolar Disorders: a Systematic Review. Current Psychiatry Reviews. 2018 Jun 1;14(2):99-104.
12. Stefanis L. α -Synuclein in Parkinson's disease. Cold Spring Harbor perspectives in medicine. 2012 Feb 1;2(2):a009399. Zheng, Z. and Diamond, M.I., 2012.
13. Zheng Z, Diamond MI. Huntington disease and the huntingtin protein. In Progress in molecular biology and translational science 2012 Jan 1 (Vol. 107, pp. 189-214). Academic Press.
14. Walker FO. Huntington's disease. The Lancet. 2007 Jan 20;369(9557):218-28.
15. Raichle ME. Behind the scenes of functional brain imaging: a historical and physiological perspective. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1998 Feb 3;95(3):765-72.
16. Stanford Health Care. Brain Scans and Dementia [žiūrėta 2020-03-10]. Prieiga per: <https://stanfordhealthcare.org/>
17. Sala A, Perani D. Brain molecular connectivity in neurodegenerative diseases: recent advances and new perspectives using Positron Emission Tomography. Frontiers in neuroscience. 2019;13:617.
18. Szymański P, Markowicz M, Janik A, Ciesielski M, Mikiciuk-Olasik E. Neuroimaging diagnosis in neurodegenerative diseases. Nuclear Medicine Review. 2010;13(1):23-31.
19. Gil-Extremera B. Alzheimer's Disease: Pathological and Clinical Findings. Bentham Science Publishers; 2019 Apr 3. ISBN: 978-981-14-0512-9.
20. Vonsattel JP, DiFiglia M. Huntington disease. Journal of neuropathology and experimental neurology. 1998 May 1;57(5):369.

21. Desmidt T, Brizard B, Dujardin PA, Ternifi R, Réménéras JP, Patat F, Andersson F, Cottier JP, Vierron E, Gissot V, Kim K. Brain tissue pulsatility is increased in midlife depression: A comparative study using ultrasound tissue pulsatility imaging. *Neuropsychopharmacology*. 2017 Dec;42(13):2575-82.
22. Kucewicz JC, Dunmire B, Giardino ND, Leotta DF, Paun M, Dager SR, Beach KW. Tissue pulsatility imaging of cerebral vasoreactivity during hyperventilation. *Ultrasound in medicine & biology*. 2008 Aug 1;34(8):1200-8.
23. Kucewicz JC, Dunmire B, Leotta DF, Panagiotides H, Paun M, Beach KW. Functional tissue pulsatility imaging of the brain during visual stimulation. *Ultrasound in medicine & biology*. 2007 May 1;33(5):681-90.
24. Kim DJ, Czosnyka Z, Keong N, Radolovich DK, Smielewski P, Sutcliffe MP, Pickard JD, Czosnyka M. Index of cerebrospinal compensatory reserve in hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2009 Mar 1;64(3):494-502.
25. Aries MJ, Czosnyka M, Budohoski KP, Koliás AG, Radolovich DK, Lavinio A, Pickard JD, Smielewski P. Continuous monitoring of cerebrovascular reactivity using pulse waveform of intracranial pressure. *Neurocritical care*. 2012 Aug 1;17(1):67-76.
26. Rie AO, Shimoda M, Shinri OD, Masaaki IM, Shigematsu H, Matsumae M. Clinical Significance of the CSF Pulsation Flow Sign in the Foramen of Monro on FLAIR in Patients with Aneurysmal SAH-Preliminary Report. *Neurologia medico-chirurgica*. 2019 Jul;59(7):271.
27. Wagshul ME, Eide PK, Madsen JR. The pulsating brain: a review of experimental and clinical studies of intracranial pulsatility. *Fluids and Barriers of the CNS*. 2011 Dec;8(1):5.
28. Ternifi R, Cazals X, Desmidt T, Andersson F, Camus V, Cottier JP, Patat F, Remenieras JP. Ultrasound measurements of brain tissue pulsatility correlate with the volume of MRI white-matter hyperintensity. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2014 Jun;34(6):942-4.
29. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, Lindley RI, T O'Brien J, Barkhof F, Benavente OR, Black SE. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *The Lancet Neurology*. 2013 Aug 1;12(8):822-38.
30. Chutinet A, Rost NS. White matter disease as a biomarker for long-term cerebrovascular disease and dementia. *Current treatment options in cardiovascular medicine*. 2014 Mar 1;16(3):292
31. Murphy MC, Huston III J, Jack Jr CR, Glaser KJ, Manduca A, Felmlee JP, Ehman RL. Decreased brain stiffness in Alzheimer's disease determined by magnetic resonance elastography. *Journal of magnetic resonance imaging*. 2011 Sep;34(3):494-8.
32. Suetens P. *Fundamentals of medical imaging*. Cambridge university press; 2017 May 11.
33. Matthews PM, Jezzard P. Functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2004 Jan 1;75(1):6-12.
34. Huettel SA, Song AW, McCarthy G. *Functional magnetic resonance imaging*. Sunderland, MA: Sinauer Associates; 2004 Apr 1.
35. Shirzadi Z, Robertson AD, Metcalfe AW, Duff-Canning S, Marras C, Lang AE, Masellis M, MacIntosh BJ. Brain tissue pulsatility is related to clinical features of Parkinson's disease. *NeuroImage: Clinical*. 2018 Jan 1;20:222-7.
36. Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain connectivity*. 2012 Jun 1;2(3):125-41.
37. Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TE, Woolrich MW, Smith SM. Fsl. *Neuroimage*. 2012 Aug 15;62(2):782-90.

38. Carovac A, Smajlovic F, Junuzovic D. Application of ultrasound in medicine. *Acta Informatica Medica*. 2011 Sep;19(3):168.
39. Kadappu KK, Thomas L. Tissue Doppler imaging in echocardiography: value and limitations. *Heart, Lung and Circulation*. 2015 Mar 1;24(3):224-33.
40. Moehring MA, Wilson BP, Beach KW. Intracranial bleed monitor. In 1999 IEEE Ultrasonics Symposium. Proceedings. International Symposium (Cat. No. 99CH37027) 1999 Oct 17 (Vol. 2, pp. 1545-1549). IEEE.
41. Selbekk T, Bang J, Unsgaard G. Strain processing of intraoperative ultrasound images of brain tumours: initial results. *Ultrasound in medicine & biology*. 2005 Jan 1;31(1):45-51.
42. Makūnaitė M, Jurkonis R, Matijošaitis V, Rastenytė D. Ultrasonic mapping of endogenous motion in brain tissue. In 2019 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS) 2019 Oct 6 (pp. 2408-2411). IEEE.
43. Hristo Zhivomirov. Amplitude Ratio and Phase Difference Measurement with Matlab, MATLAB Central File Exchange. Retrieved May 24, 2020. [žiūrėta 2020-04-10]. Prieiga per: <https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange>
44. Jurkonis, R., Makūnaitė, M., Baranauskas, M., Lukoševičius, A., Sakalauskas, A., Matijošaitis, V. and Rastenytė, D. Quantification of endogenous brain tissue displacement imaging by radiofrequency ultrasound. *Diagnostics*, 10(2), p.57.
45. Haeussinger FB, Heinzl S, Hahn T, Schecklmann M, Ehli AC, Fallgatter AJ. Simulation of near-infrared light absorption considering individual head and prefrontal cortex anatomy: implications for optical neuroimaging. *PloS one*. 2011;6(10).
46. Sebastian Seung. Convolution and correlation. *Introduction to Computational Neuroscience*. 2003 February 6.
47. Wannenburg, J. and Malekian, R., 2015. Body sensor network for mobile health monitoring, a diagnosis and anticipating system. *IEEE Sensors Journal*, 15(12), pp.6839-6852.
48. Razali NM, Wah YB. Power comparisons of shapiro-wilk, kolmogorov-smirnov, lilliefors and anderson-darling tests. *Journal of statistical modeling and analytics*. 2011 Jan 1;2(1):21-33.