

УДК 501; 57.085.1
doi:10.18720/SPBPU/2/id23-81

*Антонов Валерий Иванович*¹,
д-р техн. наук, профессор;
*Малыхина Галина Федоровна*²,
д-р техн. наук, профессор;
*Семенютин Владимир Борисович*³,
д-р биол. наук, профессор

**СИСТЕМА КОНТРОЛЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ АУТОРЕГУЛЯЦИИ
ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ,
ИСПОЛЬЗУЮЩАЯ МОДЕЛИ
МУЛЬТИФРАКТАЛЬНЫХ СПЕКТРОВ**

^{1,2} Россия, Санкт-Петербург, Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого,
¹ antonovvi@mail.ru, ² g_f_malychina@mail.ru;
³ Россия, Санкт-Петербург, Национальный медицинский исследовательский центр имени Алмазова» Минздрава России,
lbcp@mail.ru

Аннотация. Развитие персонализированной медицины определяется синергией ученых из нескольких областей медицины, математики, информатики и приборостроения. Подходы, основанные на современных методах измерения, обработки сигналов и машинного обучения, дополняют основные методы изучения биологических процессов, позволяют выявить механизмы заболевания и персонализировать стратегию лечения. Статья посвящена изучению моделей и методов, характеризующих процессы ауторегуляции мозгового кровообращения для методической поддержки

измерительных систем в области цифровой персонифицированной медицины. Анализ сигналов системного артериального давления и скорости кровотока в артериях основания головного мозга, характеризующих ауторегуляцию мозгового кровотока, позволяет определить характер нарушения процессов церебральной ауторегуляции у больных. В статье предлагается использовать для анализа сигналов фрактальные методы, основанные на расчете гильдеровского мультифрактального спектра и корреляционной размерности сигналов. Преимущество фрактальных методов заключается в том, что их можно применять к сигналам без характерного масштаба, которые являются масштабно-инвариантными.

Ключевые слова: волны Майера, параметры церебральной ауторегуляции, мультифрактальный спектр, корреляционная размерность.

*Valery I. Antonov*¹,
Professor, Doctor of Technical Sciences;
*Galina F. Malykhina*²,
Professor, Doctor of Technical Sciences;
*Vladimir B. Semenyutin*³,
Doctor of Biological Sciences, Professor

SYSTEM FOR CEREBAL AUTOREGULATION MONITORING USING MODELS OF MULTIFRACTAL SPECTRA FOR PERSONALIZED MEDICINE

^{1,2} Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University,
St. Petersburg, Russia,

¹ antonovvi@mail.ru, ² g_f_malykhina@mail.ru;

³ Almazov National Medical Research Center,
Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia,
lbcp@mail.ru

Abstract. The development of personalized medicine is determined by the synergy of scientists from several fields of medicine, mathematics, computer science and instrumentation. Approaches based on modern methods of measurement, signal processing and machine learning complement the main methods of studying biological processes, allow to identify the mechanisms of the disease and personalize the treatment strategy. The article is devoted to the study of models and methods that characterize the processes of autoregulation of cerebral circulation for methodological support of measuring systems in the field of digital personalized medicine. Analysis of the signals of systemic arterial pressure and blood flow velocity in the arteries of the base of the brain, which characterize the autoregulation of cerebral blood flow, makes it possible to determine the nature of the impairment of cerebral autoregulation processes in patients. The article proposes to use fractal methods for analyzing signals, based on the calculation of the Hölder multifractal spectrum and the correlation dimension of signals. The advantage of fractal methods is that they can be applied to signals without a characteristic scale, which are scale-invariant.

Keywords: Mayer waves, parameters of cerebral autoregulation, multifractal spectrum, correlation dimension.

Введение

Цифровизация медицины является современной тенденцией, которая основана на внедрении инновационных технологий, способствующих развитию индустрии здоровья, превентивной персонализированной медицины. В рамках общей концепции построения киберфизических систем в медицине, как единой технологической платформы, интегрирующей новые технологии, накоплении данных, обработки их с применением методов машинного обучения и искусственного интеллекта, требуется разработка новых цифровых методов исследований и их применение в медицинских информационно-измерительных системах.

При изучении процессов церебральной ауторегуляции в рамках проекта по разработке цифровой персонализированной медицины использовалась доплеровская система экспертного класса для контроля церебральной ауторегуляции, проведения специальных функциональных проб, контроля выявления микроэмболов и проведения функциональных проб. В системе установлены доплеровские датчики, предназначенные для измерения линейной скорости кровотока (ЛСК) в магистральных сосудах головного мозга в течение длительного времени. К внешним входам системы дополнительно подключаются датчики измерения системного артериального давления (АД), что позволяет определять взаимосвязь между измеряемыми параметрами мозгового кровообращения [1]. Инвазивный измерение АД применяют при обследовании больных с нейрохирургической патологией в отделениях интенсивной терапии и реанимации. Для больных, обследованных вне острой стадии патологии головного мозга, и для здоровых добровольцев из контрольной группы применяют неинвазивные методы измерения АД, основанные на принципе чрескожной фотоплетизмографии на палец в условиях нормокапнии и гиперкапнии.

Механизмы церебральной ауторегуляции нарушаются при тяжелой черепно-мозговой травме [2]. При этом возникают патологические сосудистые реакции, приводящие к ишемии одних участков головного мозга и гиперемии других. Колебания АД при низких значениях индекса ауторегуляции сопровождаются синхронными изменениями мозгового кровотока, характерными для грубого нарушения церебральной ауторегуляции. Изменения ЛСК отмечают в остром периоде черепно-мозговой травмы любой степени тяжести. Вычислительные модели, основанные на измерениях АД и ЛСК, могут преобразовывать доклинические исследования и клинические результаты в описательные или прогностические выражения. Важность таких моделей, также называемых цифровыми доказательствами, в последние десятилетия получает все большее признание в медицине [3]. Сигналы, управляющие саморегуляцией, находятся в диапазоне 0,08 – 0,12 Гц и называются волнами Майера [4].

Исследование процессов церебральной ауторегуляции проводили с помощью доплеровской системы измерения и ряда классических методов анализа сигналов: корреляционного анализа [5], краткосрочного кросс-спектрального [6] и кросс-вейвлет-анализа [7]. Классические методы рассматривают масштабно-инвариантные сигналы, статистические свойства которых не меняются при изменении масштаба временной оси. Эти методы обычно не могут правильно показать взаимосвязь между сигналами с разным поведением масштабирования, что актуально, поскольку основная частота Майера может варьироваться. В настоящем исследовании для расширения диагностических возможностей доплеровской системы мы применяем мультифрактальный анализ сигналов АД и ЛСК [8, 9]. Система может применяться в персонализированной медицине для расширенной диагностики, целевой терапии и профилактики нарушений кровообращения.

Инструментальной частью исследования является доплеровская система экспертного класса [10], которая позволяет неинвазивно измерять сигналы ЛСК в режиме реального времени непосредственно у постели больного. Измерения АД выполняют отдельно. Результаты измерения АД и ЛСК получают в цифровом виде с интервалом 0.01 сек в течение времени экспериментов, длительность которых составляла от 8 до 35 мин.

1. Спектр Гёльдера

Сигналы АД и ЛСК содержат области, в которых наблюдается свойство самоподобия. Если представить сигналы в виде разложения на участки с определенными локальными свойствами масштабирования, то количественным описанием таких сигналов является фрактальное разложение. Фрактальное разложение способно описать регулярность сигнала при отсутствии интервального или порядкового масштаба. Статистические свойства сигналов не должны изменяться при индивидуальных различиях частоты ауторегуляции исследуемого пациента, взятой из диапазона волн Майера. Изменение частоты в этом диапазоне можно рассматривать как расширение или сужение оси времени, т. е. изменение масштаба. Для характеристики локальной регулярности сигналов АД и ЛСК использовано дискретное вейвлет-разложение и оценка показателя Гёльдера [11, 12], устойчивость которой обеспечивается выбором максимальных по модулю вейвлет-коэффициентов в ближайшей по времени и по масштабу окрестности.

Метод максимумов модулей вейвлет-преобразования (МВП) интерпретируют как обобщение классических алгоритмов покрытия множества отсчетов сигналов структурными элементами-вейвлетами [13, 14], обладающими хорошей частотно-временной локализацией, разнообразием типов функций и быстрыми алгоритмами расчета.

Дискретное вейвлет-преобразование функции $f(n)$ представлено набором сдвинутых и масштабированных функций $\psi\left(\frac{n-b}{a}\right)$, где b — сдвиг, a — масштаб. Дискретное вейвлет-преобразование некоторой функции $f(n)$ задается как:

$$w(a, b) = \frac{1}{\sqrt{a}} \sum_{n=1}^N f(n) \psi\left(\frac{n-b}{a}\right). \quad (1)$$

Результаты мультифрактального анализа наиболее устойчивы [7], если вместо коэффициентов $w(a, b)$ использовать их локально экстремальные значения $Z(q, a)$ для каждого масштабного коэффициента a , где q — дискретный массив эмпирически определяемых параметры деформации.

Значение $Z(q, a) \propto a^{\tau(q)}$, где $\tau(q)$ — показатель масштабирования. Показатель степени $\tau(q)$ имеет вид линейной зависимости для монофрактальных сигналов и нелинейной для мультифрактальных. На рисунке 1 показаны зависимости масштабированных показателей $\tau(q)$ сигналов ЛСК (BFV) и АД (BP) для здорового добровольца. Нелинейный характер зависимостей является характерным для мультифрактальных сигналов. Мультифрактальный спектр (МФС) показывает, насколько локальная регулярность сигналов может изменяться во времени. Изменяющийся во времени мультифрактальный сигнал имеет более широкий спектр. Сигналы с более широкой зоной поддержки устойчивы и имеют хорошую память.

Гельдеровский спектр для здорового добровольца, показанный на рисунке 2, является более широким и устойчивым. Спектры ЛСК для левого и правого полушария: BFV (left) и BFV (right) практически совпадают, следовательно, имеет место симметрия церебрального кровотока.

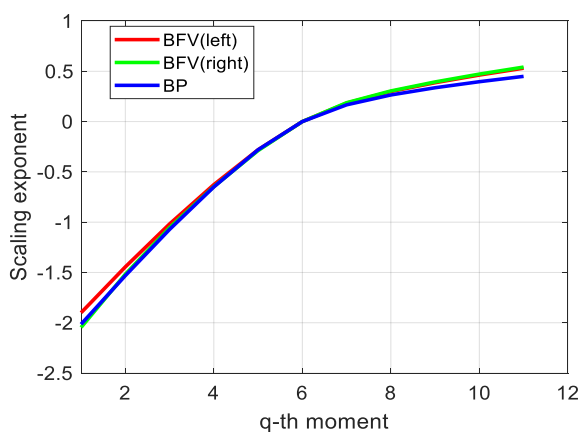


Рис. 1. Масштабированные показатели $\tau(q)$ сигналов ЛСК (BFV) и АД (BP) для здорового добровольца.

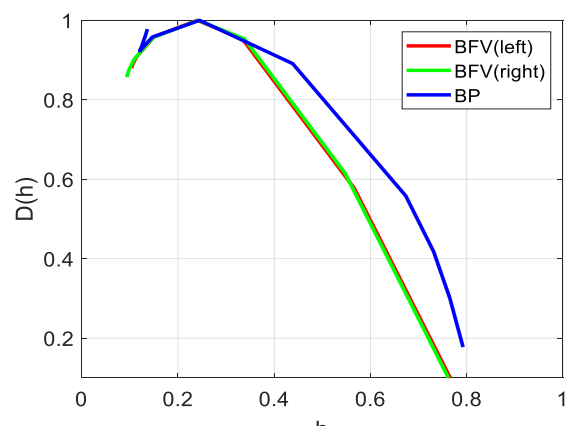


Рис. 2. Мультифрактальный спектр $D(h)$: распределение скейлинговых показателей для сигналов ЛСК (BFV) и АД (BP) для здорового добровольца

МФС Гельдера для больного с артериовенозной мальформацией в области левой средней мозговой артерии показан на рисунке 3. Уменьшение ширины спектра ЛСК левого полушария по сравнению со здоровым добровольцем указывает на то, что у пациента снижена нелинейная динамика ЦА, наблюдается асимметрия кровотока, сигналы ЛСК становятся менее предсказуемыми.

МФС Гельдера для пациента с артериовенозным тромбозом правого полушария показан на рисунке 4. В этом случае наблюдается уменьшение ширины спектра ЛСК правого полушария по сравнению со здоровым добровольцем, появляется асимметрия кровотока.

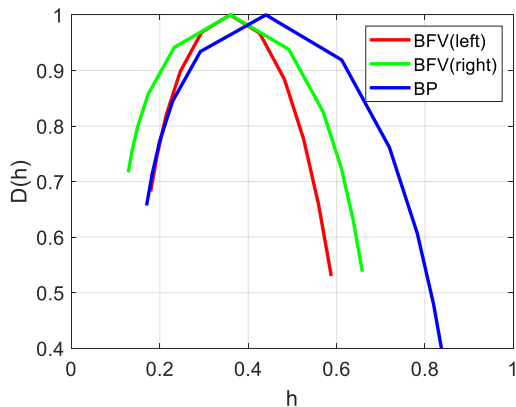


Рис. 3. Пациент с артериовенозной мальформацией левой артерии.
а). МФС $D(h)$: распределение показателей масштабирования для сигналов ЛСК (BFV) и АД (BP)

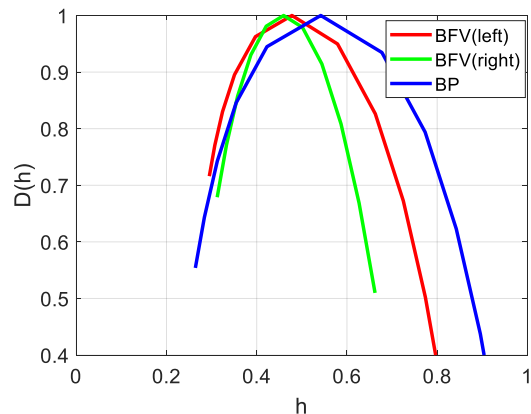


Рис. 4. Пациент с артериовенозным тромбозом правого полушария. МФС ЛСК (BFV) и АД (BP) $D(h)$: распределение показателей масштабирования для сигналов ЛСК (BFV) и АД (BP)

Характеристикой МФС служат кумулянты порядка 1–3, которые вычисляют на основе центральных моментов $\mu_i, i = 1, 2, 3$. Кумулянты определяются по формулам: $\kappa_1(x) = m_x$; $\kappa_2(x) = \mu_2 = \sigma^2$; $\kappa_3(x) = \mu_3$.

Эти оценки могут быть использованы в системе для автоматического определения состояния ЦА в реальном времени. Для здорового волонтера был выполнен гиперкапнический и гипокапнический тест, который изменяет состояние ЦА. На рисунке 5 показано, как отражается изменение ЦА на спектрах МФС для ЛСК и АД.

Соответствующие сигналы ЛСК и АД в диапазоне длин волн Майера показаны в нижнем блоке рисунка. В качестве характеристики МФС принята кумулянта второго порядка $\kappa_2(x) = \mu_2 = \sigma^2$. Интервалы времени проведения гиперкапнического и гипокапнического теста соответственно обозначены на графике цифрами (1) и (2).

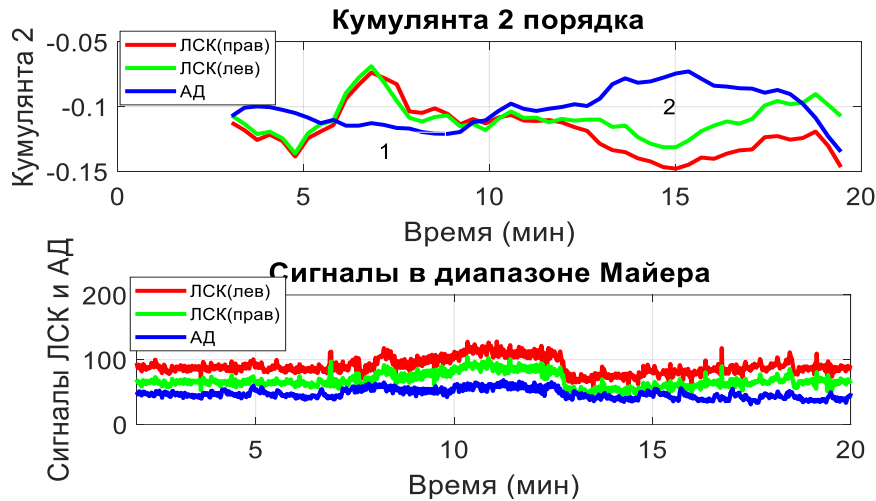


Рис. 5. Показатели $\kappa_2(x)$ МФС, характеризующие состояние ЦА у здорового добровольца при гипокапническом (1) и гиперкапническом (2) тесте

Как следует из рисунка, кумулянта МФС правильно отражает симметричное увеличение показателя $\kappa_2(x)$ во время гипокапнического теста (1) и уменьшение этого показателя во время гиперкапнического теста (2) у здорового добровольца в реальном времени.

2. Корреляционная размерность системы ЦА

Применим методы аппарата теории динамических систем, детерминированного хаоса и динамического хаоса, а именно восстановление аттрактора и определение его корреляционной размерности [15]. Эта величина позволяет судить о синхронности и вариабельности процессов ауторегуляции мозгового кровообращения. Величина корреляционного измерения характеризует уровень хаоса в системе саморегуляции. Чем выше значение корреляционной размерности, тем выше уровень хаотической сложности системы. Характеристикой аттрактора, несущей информацию о степени сложности поведения динамической системы, является корреляционная размерность D_c .

Алгоритм вычисления D_c основан на вычислении корреляционного интеграла, представляющего собой функцию $C(\delta)$ для каждого δ , равного нормированному числу пар точек, расстояние между которыми не превышает δ :

$$C(\delta) = \frac{1}{N^2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=i+1}^{N-1} \theta(\delta - |y_i - y_j|), \quad (2)$$

где $\theta(\delta - |y_i - y_j|)$ — функция Хевисайда, $|y_i - y_j|$ — расстояние между отсчетами y_i и y_j сигнала в восстановленном пространстве. Если зависимость $C(\delta)$ имеет степенной вид $C(\delta) \sim \delta^{D_c}$, то исследуемое множество является фрактальным, а величина D_c является корреляционной размерностью.

Для практического расчета корреляционной размерности на графике $\ln(C(f)) = f(\ln(\delta))$ выбираются область линейной зависимости (область масштабирования). Тангенс угла наклона линии, аппроксимирующей эту зависимость, характеризует корреляционную размерность D_c .

Размерность вложения — это наименьшая целочисленная размерность пространства, содержащего весь аттрактор. Это соответствует количеству независимых переменных, которое однозначно определяет установившееся движение динамической системы. Значение корреляционного измерения D_c прямо пропорционально уровню хаоса в системе, то есть более высокое значение D_c представляет высокий уровень хаотической сложности в системе.

Графики корреляционного интеграла от радиуса окрестности были получены с помощью Matlab. Для расчета корреляционной размерности были определены значения минимального и максимального радиуса окрестности. Графики зависимости корреляционного интеграла от радиуса окрестности для ЛСК (слева) и ЛСК (справа) пациента с левосторонней артериовенозной мальформацией представлены на рисунках 6, а и 6, б. Корреляционная размерность ЛСК (слева) уменьшена в 1,7 раза по сравнению с корреляционной размерностью ЛСК (справа). Несимметричный характер зависимости корреляционного интеграла для левого и правого полушария свидетельствует о нарушении ЦА.

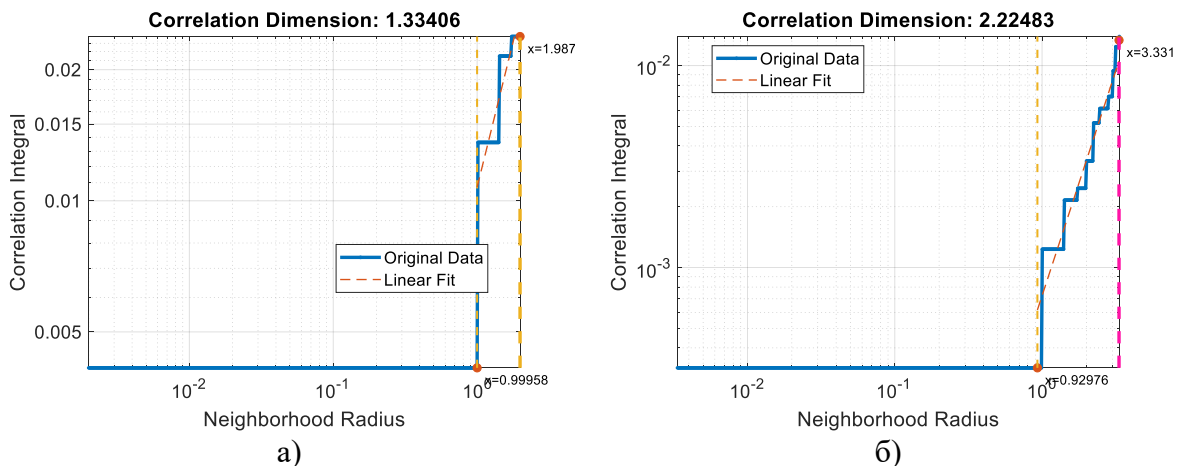


Рис. 6. Зависимость корреляционного интеграла от радиуса окрестности сигналов ЛСК у пациента с левосторонней артериовенозной мальформацией: а) корреляционный интеграл для ЛСК левого полушария; б) корреляционный интеграл для ЛСК правого полушария

Результаты исследования корреляционной размерности сигналов ЛСК и АД для нескольких волонтеров и пациентов показаны в таблице 1. У пациента была выявлена артериовенозная мальформация (АВМ) слева с выраженной асимметрией ЛСК и критическим фазовым сдвигом в М-диапазоне.

В таблице 1 приведены значения корреляционной размерности D_c , минимальный и максимальный радиусы подобия x_{min} и x_{max} сигналов ЛСК и АД здорового добровольца, двух пациентов с левосторонней АВМ и одного пациента с правосторонним тромбозом.

Таблица 1

Фрактальная размерность и радиусы подобия

Объект тестирования	Измерение			
Здоровый доброволец	BP	0.95	8.15	2.51
	BFV(Left)	1.00	9.76	1.80
	BFV(Right)	1.00	9.75	1.79
Пациент 1 с левосторонней АВМ	BP	0.25	2.42	2.47
	BFV(Left)	0.99	1.99	1.33
	BFV(Right)	1.93	3.33	2.22
Пациент 2 с левосторонней АВМ	BP	0.25	2.42	2.47
	BFV(Left)	0.990	3.33	1.90
	BFV(Right)	1.11	1.99	1.26
Пациент 3 с артериовенозным правосторонним тромбозом	BP	0.25	2.22	2.55
	BFV(Left)	0.91	3.03	2.35
	BFV(Right)	1.05	2.00	1.70

Корреляционная размерность, вычисленная по радиусам подобия, характеризует меру присутствия детерминированного хаоса и случайного шума в полученных сигналах. У пациентов с односторонним нарушением ЦА наблюдаются несимметричные значения корреляционной размерности ЛСК. Уменьшение D_c при нарушении регуляции непосредственно характеризует снижение возможности системы ЦА воздействовать на кровообращение, приводящее к увеличению случайности изменений. Следовательно, подход, основанный на оценивании аттракторов ЦА и определении корреляционной размерности сигналов, позволяет обнаруживать изменения ЦА.

Заключение

Допплеровская система экспертного класса, позволяющая измерять сигналы АД и ЛСК в режиме реального времени, дополненная современными алгоритмами обработки сигналов, должна своевременно определять нарушение ЦА непосредственно у постели больного. Цифровая обработка сигналов в диапазоне длин волн Майера, основанная на спектрах сингулярности, фрактальной и корреляционной размерности сигналов АД и ЛСК, позволяет определить повышение доли случайности или доли хаоса в системе ЦА.

Исследование показало, что алгоритмы фрактального анализа, использующие построение аттракторов ЦА, позволяют определять нарушения, по МФС, фрактальной и корреляционной размерности сигналов АД и ЛСК. Традиционные алгоритмы, основанные на анализе спектров

Фурье и вейвлет-разложениях, целесообразно дополнить алгоритмы фрактального анализа. Предложенные методы и алгоритмы направлены на развитие цифровой по форме, превентивной и персонализированной по назначению современной медицины.

Благодарности

Научно-исследовательская работа выполнена при поддержке проекта № 19-29-01190\19 по теме «Разработка и применение методов математического анализа физиологических показателей для оперативной диагностики патологических состояний больных с оценкой рисков их перехода в критические состояния в режиме реального времени, предложенные Российским фондом фундаментальных исследований».

Список литературы

1. Церебральная ауторегуляция: монография / под. Ред. В.Б. Семенютина. – СПб., 2021. – 327 с.
2. Гайдар Б.В. Диагностическое и прогностическое значение показателей реактивности сосуда головного мозга в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы. Автореф. дис. канд. мед. наук. – Л., 1984. – 24 с.
3. Collin C.B., Gebhardt T., Golebiewski M., Karaderi T., Hillemanns M., Khan F.M., Salehzadeh-Yazdi A., Kirschner M., Krobitsch S. EU-STANDS4PM consortium, Kuepfer L. Computational Models for Clinical Applications in Personalized Medicine – Guidelines and Recommendations for Data Integration and Model Validation // J. Pers. Med. – 2022. – No 12. – P. 166. – DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm12020166>.
4. Elghozi J.L., Laude D., Girard A. Effects of respiration on blood pressure and heart rate variability in humans // Clin Exp Pharmacol Physiol., 1991.
5. Smielewski P., Czosnyka M., Zabolotny W. et al. A computing system for the clinical and experimental investigation of cerebrovascular reactivity // Int. J. Clin. Mon. Comp. – 1997. – Vol. 14. – Pp. 185–198.
6. Malykhina G., Salnikov V., Semenyutin V., Tarkhov D. Digitalization of medical services for detecting violations of cerebrovascular regulation based on a neural network signal analysis algorithm // ACM International Conference Proceeding Series, 2020.
7. Малыхина Г.Ф., Семенютин В.Б., Мухидинова Н.Ш. Фурье и вейвлет анализ в медицинской системе контроля ауторегуляции мозгового кровообращения // В сборнике: Системный анализ в проектировании и управлении. сборник научных трудов XXV Международной научной и учебно-практической конференции. В 3 ч. – СПб.: Политех-Пресс, 2021. – С. 33–43.
8. Антонов В.И., Загайнов А.И., Ву ван Куанг Динамический фрактальный анализ variability сердечного ритма // Научно-технические ведомости СПбГПУ Информатика. Телекоммуникации. Управление. – 2012. – 1. – С. 88–93.
9. Muzy J.-F., Vacry E., Arnéodo A. Multifractal formalism for fractal signals: The structure–function approach versus the wavelet-transform modulus-maxima method // Physical Review E, American Physical Society (APS). – 1993. – 47 (2). – Pp. 875–884.
10. Гайдар Б.В., Семенютин В.Б., Парфенов В.Е., Свистов Д.В. Транскраниальная доплерография в нейрохирургии. – СПб.: Элби, 2008. – 281 с.
11. Krzyszczak J., Baranowski P., Zubik M., et al. Multifractal characterization and comparison of meteorological time series from two climatic zones // Theor Appl Climatol. – 2019. – 137. – Pp. 1811–1824.

12. Abry P., Sellan F. The wavelet-based synthesis for fractional Brownian motion proposed by F. Sellan and Y. Meyer: Remarks and fast implementation // *Appl. Comput. Harmon. Anal.* 1996. – 3, No.4. – Pp. 377–383.
13. Jaffard S., Lashermes B., Abry P. Wavelet Leaders in Multifractal Analysis. In: Qian, T., Vai, M.I., Xu, Y. (eds) *Wavelet Analysis and Applications. Applied and Numerical Harmonic Analysis.* Birkhäuser Basel, 2006.
14. Muzy J.-F., Bacry E., Arnéodo A. Multifractal formalism for fractal signals: The structure-function approach versus the wavelet-transform modulus-maxima method. *Physical Review E, American Physical Society (APS)*, 1993, 47 (2), pp.875-884.
15. Theiler J. Efficient algorithm for estimating the correlation dimension from a set of discrete points // *Phys. Rev. A* 36, 4456–1987.