

Dr Elżbieta Kazimiera Olejarczyk

Posiadane dyplomy, stopnie naukowe

- magister fizyki, Wydział Fizyki, Uniwersytet Warszawski, Warszawa 1990.
- doktor nauk technicznych, Instytut Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej im. Macieja Nałęczca PAN, Warszawa 2003.
Tytuł rozprawy doktorskiej: "Analysis of EEG signals using fractal dimension".

Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

Od 1 czerwca 1999 do dnia dzisiejszego – Instytut Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej im. Macieja Nałęczca PAN

Od 1 października 2013 do 30 listopada 2013 - staż naukowy, Fondazione Universita "Gabriele d'Annunzio", Chieti, Italia (kierownik: Prof. Gian Luca Romani)

Od 1 maja 2013 do 30 czerwca 2013 – staż naukowy, Fondazione Universita "Gabriele d'Annunzio", Chieti, Italia (kierownik: Prof. Gian Luca Romani)

Od 1 maja 2012 do 30 lipca 2012 - staż naukowy, Department of Physiology and Pharmacology, University of Rome "La Sapienza", Italia (kierownik: Prof. Fabio Babiloni)

Od 1 sierpnia 2011 do 30 sierpnia 2011 - staż naukowy, Tampere University of Technology, Finlandia (kierownik: Prof. Tarmo Lipping)

1993 – 1997 staż naukowy, University of L'Aquila , Faculty of Physics, Italia (kierownik: Prof. Gianni PianoMortari)

Osiągnięcia naukowo – badawcze wynikające z art. 16 ust. 2:

Monografia pod tytułem:

Wybrane zagadnienia analizy sygnałów elektroencefalograficznych.

Omówienie celu naukowego pracy, osiągniętych wyników i ewentualnego wykorzystania

Celem badań było opracowanie nowych lub wykorzystanie już istniejących metod analizy sygnałów cyfrowych do analizy sygnałów encefalograficznych, stosowanej do wspomagania klinicznej diagnozy i oceny skuteczności terapii pacjenta oraz do badania mechanizmów działania mózgu.

Zastosowano kilka klas metod: (1) metody morfologiczne, polegające na analizie kształtu krótkotrwałych wzorów występujących w sygnale; (2) metody spektralne; (3) metody analizy dynamiki nieliniowej sygnałów (tj. wymiar fraktalny); (4) metody analizy miar łączności mózgu i indeksów opartych na teorii grafów. Metody te zostały opisane w rozdziale 2 monografii Olejarczyk (2018) [C1]. Wyniki badań otrzymane przy użyciu tych metod przedstawiono w rozdziałach 3-5 wyżej wymienionej monografii. Wyodrębniono w pracy następujące trzy grupy zagadnień: (1) analiza sygnałów EEG rejestrowanych podczas anestezji wziewnej (rozdział 3); (2) nowe zastosowania metody wymiaru Higuchi'ego (rozdział 4); (3) metodologiczne aspekty analizy połączeń funkcjonalnych w mózgu. Poniżej zostaną omówione najważniejsze wyniki.

Analiza sygnałów EEG rejestrowanych podczas anestezji wziewnej

Unikalne dane EEG zarejestrowane przez grupę anestezjologów ze Śląskiej Akademii Medycznej podczas anestezji wziewnej u zdrowych pacjentów poddawanych zabiegom ortopedycznym w szpitalu w Sosnowcu, pozwoliły na zbadanie wpływu różnych anestetyków wziewnych (izofluran, desfluran i sewofluran) na wzór aktywności bioelektrycznej mózgu. Ponadto były stosowane różne sposoby podawania anestetyku, takie jak znieczulenie wywołane propofolem i podtrzymywane przy użyciu sewofluranu, znieczulenie wywołane i podtrzymywane przy użyciu sewofluranu o stężeniu narastającym szybko lub wolno, a następnie powoli zmniejszanym. W badanych sygnałach EEG zaobserwowano znane z literatury wzory wywołane przez anestetyki wziewne, tj. fale wolne, wybuchy aktywności, pojedyncze iglice, wzory iglica – fala wolna oraz ciągłą szybką aktywność EEG w zakresie częstotliwości alfa i beta występującą głównie w odprowadzeniach czołowych (Olejarczyk et al. 2009 [A11]). W pracy tej po raz pierwszy porównano wyniki analizy zmian aktywności EEG w czasie anestezji dla różnych miar, co pozwoliło na znalezienie zależności między widmem mocy, wymiarem fraktalnym, średnią koherencją fazy i stężeniem anestetyku wziewnego. Co więcej, zależności te porównano dla różnych anestetyków wziewnych (izofluran, desfluran i sewofluran). Badania przeprowadzono dla wszystkich etapów anestezji - od indukcji poprzez obszar supresji sygnału EEG w głębokiej anestezji aż do wybudzenia się pacjenta. Sygnały EEG przeanalizowano w funkcji stężenia anestetyku, co było możliwe dzięki ciągłej rejestracji sygnału EEG oraz zsynchronizowanej z nim ciągłej rejestracji stężenia anestetyku (wyrażonego w MAC).

Przeprowadzona wcześniej analiza sygnałów EEG metodą wymiaru fraktalnego podczas anestezji wykazała, że: (1) zmiana wymiaru fraktalnego (DF) jest lepiej wyrażona i występuje wcześniej niż zmiana BIS, który jest jednym z powszechnie stosowanych wskaźników głębokości anestezji; (2) współczynnik korelacji Pearsona między DF i BIS był wysoki ($r > 0.7$) u ponad 70% spośród 58 pacjentów (Klonowski et al. 2006 [C3]). W pracy tej pokazano, że metoda wymiaru fraktalnego jest szybka i może być stosowana on-line do monitorowania głębokości anestezji. Opracowany przez autorkę algorytm został wdrożony do platformy

Tecnologias de Microelectrónica SA [G1]. W porównaniu z dotychczas stosowanymi indeksami, DF ze względu na możliwość stosowania do analizy EEG krótszych odcinków czasowych umożliwia detekcję krótkotrwałych zmian w sygnale, co pozwala na dokładniejsze wyznaczenie momentu indukcji znieczulenia oraz wcześniejsze wykrywanie zmian w głębokości anestezji, a zatem na wcześniejsze ostrzeżenie przed niepożądanymi zdarzeniami występującymi podczas anestezji.

Ponadto wyniki analizy sygnałów przy użyciu analizy falkowej dostarczyły dodatkowych informacji o wzorach EEG wywołanych anestetykami wziewnymi (Olejarczyk et al. 2009 [A11]). Analiza częstotliwościowych rozkładów brzegowych pokazała, że w obszarze burst-suppression występują fale o dwóch charakterystycznych częstotliwościach: 5 Hz i 3 Hz. Fale o częstotliwości 5 Hz dominują w odprowadzeniach czołowych. W odprowadzeniach tylnych fale te miały mniejszą energię widmową. Fale o częstotliwości 5 Hz w odprowadzeniach czołowych były związane z występowaniem wybuchów aktywności w obszarze burst-suppression. Analiza korelacji pomiędzy czasowymi rozkładami brzegowymi wskazała na brak przesunięcia czasowego pomiędzy odprowadzeniami w przeciwnych półkulach mózgu (kanały F3C3-F4C4 i P3O1-P4O2). Natomiast stwierdzono występowanie przesunięcia czasowego między tylnymi i przednimi odprowadzeniami, wynoszącego 0.2 sekundy i 0.27 sekundy odpowiednio dla lewego i prawego tylnego odprowadzenia względem przednich odprowadzeń. Wynik ten sugeruje, że generator wybuchów aktywności zlokalizowany jest w płacie czołowym.

Celem kolejnego badania (Olejarczyk et al. 2010 [A10]) było określenie wpływu różnych anestetyków wziewnych (izofluranu, desfluranu lub sewofluranu) na wzór rozkładu czasowo-częstotliwościowego sygnału EEG rejestrowanego w różnych stadiach anestezji z odprowadzeń czołowych u 64 dorosłych pacjentów. Analizowano względne moce sygnału EEG dla poszczególnych pasm częstotliwości (delta, theta, alfa i beta) oraz ich zmiany w funkcji stężenia anestetyku. Zmiany mocy w czasie dla poszczególnych pasm częstotliwości były podobne u 75% pacjentów przy takim samym sposobie podawania anestetyku dla każdego anestetyku stosowanego w tym badaniu. Dobrze skorelowane ze sobą zmiany dwufazowe mocy fal wolnych i fal szybkich pojawiły się zarówno w przypadku indukcji znieczulenia przy użyciu propofolu, jak i przy użyciu anestetyków wziewnych. Moc fal oraz jej zależność od stężenia anestetyku nie wykazywała dużej zmienności w badanej grupie pacjentów i anestetyków. Porównując gałęzie rosnącego i malejącego stężenia, zaobserwowano zjawisko histerezy (tj. stopniowe malenie lub wzrost mocy sygnału w każdym paśmie częstotliwości) występujące w końcowej fazie anestezji dla każdego anestetyku wziewnego. Szybki wzrost stężenia sewofluranu w początkowej fazie znieczulenia umożliwiał skuteczniejsze tłumienie fal beta niż w przypadku stopniowego podawania anestetyku, ale występowało to kosztem wzrostu mocy fal delta. Wcześniejsze badania zmian wzoru rozkładów czasowo-częstotliwościowych sygnału EEG podczas anestezji pokazały, że rosnące stężenie anestetyku powoduje zmniejszenie mocy fal szybkich i zwiększenie mocy fal wolnych w sygnale EEG. Badania te koncentrowały się głównie na

problemie przejścia od stanu świadomości do nieświadomości. W odróżnieniu od poprzednich prac, przeprowadzono ilościową analizę EEG dla wszystkich etapów znieczulenia oraz dla różnych sposobów podawania anestetyku w reprezentatywnej grupie pacjentów i anestetyków.

Dotychczas stosowane metody nie pozwalały na analizę pojedynczych wzorów występujących w zapisach EEG podczas anestezji wziewnej, tj. fala ostra – fala wolna. Monitorowanie wzorów fala ostra – fala wolna jest ważne ze względu na ewentualne skutki uboczne stosowania anestetyków wziewnych. Analiza liczby i kształtu wzorów fala ostra – fala wolna może być pomocna w diagnozowaniu wpływu anestezji na ośrodkowy układ nerwowy. W tym celu autorka rozwinęła metodę morfologiczną opartą na analizie cech opisujących kształt takich wzorów oraz zmian tych cech w zależności od stężenia i od rodzaju anestetyku (Olejarczyk et al. 2012 [A9]). Celem tego badania było zatem opracowanie metody automatycznego wykrywania wzorów fala ostra – fala wolna wywołanych w EEG przez anestetyki wziewne oraz określenie charakterystyki tych wzorów. Zaproponowana metoda polega na klasyfikacji k-NN na podstawie zbioru referencyjnego uzyskanego przy użyciu wiedzy eksperckiej, kształtu wzorów EEG i warunku ich synchronizacji. Nowość proponowanej metody automatycznego wykrywania wzorów padaczkopodobnych występujących podczas anestezji polega na analizie kształtu poszczególnych wzorów fala ostra – fala wolna, a nie, jak to było dotychczas, na zliczaniu 5-sekundowych odcinków EEG zawierających aktywność monofazową i/lub iglice. Zdecydowana większość stosowanych dotychczas metod morfologicznych pozwalających na wykrywanie wzorów padaczkopodobnych była opracowana w celu analizy sygnałów u pacjentów z padaczką. Co więcej, żadna z tych metod nie uwzględniała jako kryterium wyboru synchronicznego pojawiania się wzorów jednocześnie w kilku odprowadzeniach. Kryterium synchronizacji i odpowiednio dobrane cechy morfologiczne fali wolnej były wystarczające do osiągnięcia wysokiej czułości i swoistości metody. Czułość, swoistość i selektywność opracowanej metody wynosiły odpowiednio 0.88 ± 0.10 , 0.81 ± 0.13 i 0.42 ± 0.16 . Rekrutacja wzorów fala ostra – fala wolna oraz cechy wzorów fala ostra – fala wolna zależały od rodzaju anestetyku. Autorzy cytujący pracę Olejarczyk et al. (2012) [A9] pokazali, że metoda automatycznej detekcji i analizy wzorów fala ostra – fala wolna występujących w sygnałach EEG podczas anestezji wziewnej może zostać rozszerzona poprzez zmianę zbioru wartości cech morfologicznych wzorów wskazanych przez eksperta (Shibasaki et al. 2014; Chang et al. 2014, 2016; Wei et al. 2017). Wprowadzona przez autorkę metoda może być zastosowana także do detekcji i analizy wzorów iglica – fala wolna występujących w zapisach EEG u osób z padaczką (Shibasaki et al. 2014; Chang et al. 2016; Wei et al. 2017). Chang et al. (2016) pokazali, że zastosowanie większości spośród zaproponowanych przez Olejarczyk et al. (2012) [A9] cech morfologicznych pozwala na rozpoznanie 93.76 % wzorów iglica – fala wolna występujących u osób z padaczką. Chang et al. (2016) wyodrębnili w ten sposób trzy różne klasy wzorów z dużo większą dokładnością, niż inne dotychczas stosowane metody, na przykład takie jak metody oparte na transformacie falkowej. Wei et al. (2017) zastosował

podobne podejście rozszerzając zaproponowany przez autorkę zbiór cech morfologicznych. Chang et al. (2014) pokazali, że podobne podejście może być stosowane także do identyfikacji artefaktów związanych z ruchem gałek ocznych.

Nowe zastosowania metody wymiaru Higuchi'ego

W pracy (Zappasodi et al. 2015 [A6]) zbadano zmiany aktywności neuronalnej w mózgu związane ze zdrowym starzeniem się na podstawie danych EEG zarejestrowanych u 40 zdrowych osób w wieku 16-85 lat w stanie spoczynku. Obliczono wymiar fraktalny (FD) sygnału EEG przy użyciu algorytmu Higuchiego. Wyniki pracy pokazały, że FD rośnie w przedziale wieku od dwudziestu do pięćdziesięciu lat, a następnie maleje. Krzywa, która najlepiej opisuje zmiany wartości FD w pełnym przedziale wiekowym, jest parabolą, której wierzchołek odpowiada wiekowi około pięćdziesięciu lat. Ponadto zmiany FD są zależne od lokalizacji. U osób w podeszłym wieku następują zmiany w asymetrii międzypółkulowej w obszarze czołowym i centralnym. Wyniki te świadczą o tym, że wymiar fraktalny jest miarą, która pozwala na badanie modulacji aktywności mózgu w zależności od wieku. Ponieważ wymiar fraktalny jest miarą złożoności sygnału EEG, więc wyniki tej pracy pokazują, że złożoność aktywności elektrycznej mózgu zmienia się w ciągu życia jednostki - rośnie w okresie młodości i maleje u osób starszych.

Następnie, zgodnie z hipotezą, że wymiar fraktalny sygnału EEG pozwala na badanie dysfunkcji neuronalnej spowodowanej uszkodzeniem mózgu, przetestowano przydatność FD do oceny dwóch kluczowych procesów występujących w przypadku ostrego udaru: upośledzenia klinicznego i rokowania na powrót do zdrowia na podstawie danych EEG zarejestrowanych w stanie spoczynku u 36 pacjentów po upływie 4-10 dni od jednostronnego udaru niedokrwiennego w środkowym obszarze tętnicy mózgu oraz w grupie 19 osób zdrowych (Zappasodi et al. 2014 [A7]). Została określona skala udaru w momencie jego wystąpienia i 6 miesięcy później stosując wskazania Narodowego Instytutu Zdrowia. Korzystając z danych EEG został obliczony wymiar fraktalny Higuchiego, asymetria międzypółkulowa i moc pasm częstotliwości. FD był mniejszy u pacjentów, niż w grupie kontrolnej, a jego zmniejszenie było związane z gorszym stanem klinicznym pacjenta. Zmniejszanie się FD było związane ze wzrostem mocy fal alfa i maleniem mocy fal beta. Większa asymetria międzypółkulowa w ostrej fazie udaru była związana z gorszym rokowaniem na powrót do zdrowia po sześciu miesiącach. Zmniejszenie złożoności wyrażone za pomocą FD odzwierciedla ogólną dysfunkcję układu wynikającą z uszkodzeń strukturalnych. Zmniejszenie FD świadczy o związku między strukturalną i funkcjonalną organizacją mózgu, który polega na upośledzeniu aktywności neuronalnej na skutek anatomicznego uszkodzenia mózgu. Ten obraz jest spójny z występowaniem związku między spadkiem złożoności aktywności neuronalnej i zmniejszonym zasobem zdolności funkcjonalnych. Wynik asymetrii międzypółkulowej podkreśla znaczenie funkcjonalne

równowagi w aktywności homologicznych struktur mózgu w odzyskiwaniu zdrowia po udarze.

Celem kolejnych badań było pokazanie, że anatomicznie różne obszary kory mózgowej wykazują również różną elektryczną aktywność neuronalną (Cottone et al. 2017 [A5]). Zbadano tę koncepcję analizując obszar mózgu odpowiedzialny za sterowanie ruchami ręki, stanowiący część pierwotnej kory somatosensorycznej (S1) i pierwotnej kory motorycznej (M1) w obu półkulach mózgu. Obszary S1 i M1 zostały zidentyfikowane u 20 zdrowych ochotników przy użyciu metody separacji źródeł funkcjonalnych na podstawie zapisów EEG zarejestrowanych u tych osób. Wyniki tej pracy pokazały, że możliwe jest rozróżnienie obszarów S1 i M1 wyłącznie na podstawie ich aktywności neuronalnych, niezależnie od półkuli i stanu badanej osoby (tj. w spoczynku, podczas wykonywania ruchu lub podczas stymulacji zewnętrznej). W szczególności S1 charakteryzowało się wyższą mocą względną, niż M1 w zakresie częstotliwości fal alfa i beta o niskiej częstotliwości (8-25 Hz). Odwrotną zależność zaobserwowano w zakresie fal gamma o wysokiej częstotliwości (52-90 Hz). Ponadto zauważono, że S1 miało mniejszy wymiar fraktalny (FD), niż M1 u wszystkich osób, co pozwoliło na wiarygodną klasyfikację obu obszarów. FD dla M1 korelował z wynikiem testu służącego do oceny precyzyjnej kontroli obu rąk u pacjentów neurologicznych. Celem tego badania było zrobienie pierwszego kroku w kierunku identyfikacji i klasyfikacji obszarów kory mózgowej raczej poprzez zbadanie dynamiki ich aktywności neuronalnej, niż za pomocą cech architektury cytologicznej, co może przyczynić się do rozszerzenia wiedzy o strukturalno-funkcjonalnej jedności mózgu.

Wyniki niektórych prac autorki dotyczących zastosowania wymiaru fraktalnego Higuchi'ego zostały omówione w pracy przeglądowej (Kesic i Spasic 2016).

Metodologiczne aspekty analizy połączeń funkcjonalnych w mózgu

W pracy Olejarczyk et al. (2017b) [A4] zaobserwowano efekt rozdwojenia pasma alfa polegający na występowaniu dwóch lub więcej pików z bliskimi sobie częstotliwościami w rozkładzie widma mocy sygnału EEG w zakresie częstotliwości fal alfa. Efekt ten został przewidziany wcześniej przez model generowania rytmów fal alfa (Robinson et al. 2001, 2003; O'Connor, Robinson 2004; Xiong, Yao 2005; Gray, Robinson 2013), a także zaobserwowany u zdrowych ochotników (Chiang et al. 2011). W celu wyjaśnienia mechanizmu generowania rozdwojenia pasma alfa Olejarczyk et al. (2017b) [A4] przeanalizowali sygnały EEG rejestrowane w grupie 27 pacjentów ambulatoryjnych przy użyciu map przestrzenno-czasowych amplitudy EEG oraz analizy spektralnej oraz liniowej miary łączności mózgu, tj. kierunkowej funkcji przejścia (DTF). Metoda DTF jest szczególnie przydatna do analizy sygnałów w domenie częstotliwości, w szczególności w przypadku występowania w rozkładzie widma mocy pików z bliskimi sobie częstotliwościami. Metoda ta pozwoliła na wyznaczenie źródeł aktywności fal alfa w wąskich przedziałach częstotliwości rzędu 1 Hz odpowiadających poszczególnym pikom. Ponadto zbadano wpływ wielkości okna i

wyboru elektrody odniesienia na identyfikację podwójnego pików w paśmie alfa. Wyniki uzyskane przy użyciu pierwotnych danych porównano z wynikami uzyskanymi dla danych przeliczonych względem innych elektrod odniesienia, tj. średniej elektrody odniesienia (AVERAGE), czy elektrody odniesienia otrzymanej przy użyciu techniki standaryzacji elektrody odniesienia (REST). Analiza map przestrzenno-czasowych w połączeniu z metodą DTF pozwoliła na lepsze wyjaśnienie mechanizmu generowania podwójnych pików w paśmie alfa. Wyniki badań pokazały, że rozdwojenie pasma alfa może być skutkiem oddziaływania dwóch lub więcej niezależnych, wzajemnie połączonych ze sobą generatorów fal alfa, zlokalizowanych w różnych obszarach kory mózgowej, ale niekoniecznie, jak do tej pory sądzono, znajdujących się w korze potylicznej. Choć występowanie podwójnego pików w paśmie alfa jest zjawiskiem powszechnie występującym w zapisach EEG, to identyfikacja tego zjawiska zależy od kilku aspektów metodologicznych. Otrzymane wyniki sugerują, że analizując dane EEG należy wziąć pod uwagę takie czynniki jak montaż stosowany w czasie rejestracji EEG, wielkość okna pomiarowego oraz dynamika aktywności EEG. W przypadku potylicznych generatorów fal alfa występowanie podwójnego pików w paśmie alfa może być związane ze zmianą w sile połączeń międzypółkulowych, co może prowadzić do względnie niezależnej aktywności potylicznych generatorów fal alfa w lewej i prawej półkuli mózgu. Przykładowe wyniki uzyskane dla REST sugerowały, że efekt podwójnego pików w paśmie alfa może być raczej skutkiem oddziaływania pomiędzy obszarami potylicznym i skroniowo-ciemiennym, a nie pomiędzy lewym i prawym płatem potylicznym. Ta hipoteza powinna zostać zweryfikowana przez zastosowanie techniki REST do danych EEG o wysokiej rozdzielczości.

W kolejnej pracy (Olejarczyk i Jernajczyk 2017 [A3]), której celem było zbadanie połączeń funkcjonalnych mózgu na podstawie danych EEG rejestrowanych u 14 pacjentów ze schizofrenią i 14 zdrowych osób z grupy kontrolnej, porównano trzy miary połączeń funkcjonalnych, takie jak synchronizacja fazy (PLV), wskaźnik opóźnienia fazowego (PLI) i kierunkowa funkcja przejścia (DTF). Miary te policzono dla danych EEG względem różnych elektrod odniesienia: FCz, źródłowej gęstości prądu / laplasjanu (CSD), średniej elektrody odniesienia (AVERAGE) oraz elektrody wyznaczonej przy użyciu techniki standaryzacji elektrody odniesienia (REST). Analizę statystyczną macierzy przejść przeprowadzono przy użyciu indeksów opartych na teorii grafów. Pokazano, że zarówno zastosowanie CSD, jak i REST pozwoliło na zmniejszenie wpływu przewodnictwa objętościowego. Największe różnice grupowe w połączeniach mózgu zaobserwowano w paśmie częstotliwości alfa. U pacjentów ze schizofrenią była mniejsza siła połączeń funkcjonalnych, mniejszy współczynnik grupowania i krótsza charakterystyczna odległość między węzłami w przypadku obu miar synchronizacji fazy dla danych EEG obliczanych względem elektrody odniesienia CSD lub REST. Zauważono, że zmniejszonej synchronizacji fazy towarzyszył zwiększony przepływ informacji z części potylicznej mózgu w zakresie fal alfa. Co ciekawe, w przypadku REST generatory aktywności alfa były zlokalizowane raczej w odprowadzeniach w płacie ciemiennym, niż w odprowadzeniach w części potylicznej mózgu. Wyniki PLV i DTF

pokazały różnice grupowe w przednio-tylnej asymetrii przy użyciu CSD, podczas gdy dla PLI różnice były istotne tylko przy użyciu REST. Jediną miarą, która pozwoliła na zidentyfikowanie różnic między grupami w asymetrii międzypółkulowej, była DTF obliczona dla REST. Wyniki te sugerują, że porównanie różnych miar połączeń funkcjonalnych przy użyciu indeksów opartych na teorii grafów dla każdego pasma częstotliwości osobno może być użytecznym narzędziem w badaniu zaburzeń polegających na występowaniu nieprawidłowej łączności mózgu, takich jak schizofrenia. Korzystając z danych EEG rejestrowanych u osób ze schizofrenią i u zdrowych osób z grupy kontrolnej zwrócono uwagę na kilka aspektów metodologicznych związanych z analizą łączności mózgu. Po pierwsze, zaobserwowano, że wzory łączności zależały od wyboru miary łączności. Wyniki tej pracy wskazują na znaczenie porównania funkcjonalnej łączności mózgu dla różnych miar obliczonych przy użyciu tych samych danych. Każda miara niesie inne informacje o oddziaływaniach zachodzących wewnątrz lub pomiędzy określonymi strukturami mózgu. W tej pracy przeanalizowano trzy miary (PLV, PLI i DTF). Te miary mówią o ważnych cechach, takich jak synchronizacja fazy (PLV, PLI) i kierunkowy przepływ informacji między różnymi strukturami mózgu (DTF), które podlegają szczególnym zmianom w schizofrenii. Analiza indeksów opartych na teorii grafów może być pomocna w badaniu mechanizmu neuronalnego leżącego u podstaw zaburzeń polegających na przerwaniu połączeń funkcjonalnych w mózgu, poprzez wskazanie roli określonych struktur mózgu i rytmów charakterystycznych dla tych procesów. Jednakże dokładna lokalizacja źródeł, a także wzór synchronizacji zależą od wyboru elektrody odniesienia. Po drugie, wybór elektrody odniesienia ma wpływ na oszacowanie miar łączności, a w konsekwencji na oszacowanie indeksów opartych na teorii grafów i na różnicowanie między grupami lub bardziej ogólnie, na różnicowanie między różnymi stanami mózgu. Nie ma idealnej elektrody odniesienia. Wybór elektrody odniesienia zależy od konkretnej sytuacji. Idealna elektroda odniesienia powinna znajdować się jak najdalej od źródła aktywności mózgu. Z tego powodu wprowadzono procedurę przeliczania danych EEG względem elektrody odniesienia znajdującej się w nieskończoności (REST). Zgodnie z oczekiwaniami korelacja między CSD a REST była większa, niż korelacje między CSD a innymi elektrodami odniesienia. Było to szczególnie widoczne w sile połączeń w paśmie alfa dla każdej miary łączności. Co więcej, CSD, jak również REST, pozwoliły na zmniejszenie wpływu przewodnictwa objętościowego. W niektórych przypadkach REST był lepszy niż CSD, w szczególności w ocenie asymetrii międzypółkulowej przy użyciu DTF lub asymetrii przednio-tylnej przy użyciu PLI. Wreszcie różne stany mózgu, a także zaburzenia mózgu, w szczególności schizofrenia, manifestują się w różny sposób w zależności od częstotliwości fal mózgowych. Dlatego miary łączności powinny być analizowane oddzielnie w każdym paśmie częstotliwości.

W roku 2014 została wprowadzona nowa metoda nieliniowa oparta na entropii transferu (TE) w podejściu wielowymiarowym (Montalto et al. 2014). Zainspirowało to autorkę do zbadania po raz pierwszy skuteczności tej metody do analizy kierunkowych połączeń funkcjonalnych przy użyciu danych EEG o wysokiej rozdzielczości rejestrowanych w dwóch

stanach spoczynku, przy oczach otwartych i przy oczach zamkniętych (Olejarczyk et al. 2017a [A2]). W pracy tej zwrócono uwagę na zalety podejścia wielowymiarowego w porównaniu do podejścia dwuwymiarowego. Ponadto porównano wielowymiarową TE z kierunkową miarą liniową - kierunkową funkcją przejścia (DTF). Zbadano również istnienie zależności pomiędzy przepływem informacji a stopniem synchronizacji mózgu mierzonej za pomocą miary synchronizacji fazy (PLV). W celu porównania różnych miar połączeń funkcjonalnych, tzn. TE w podejściu dwuwymiarowym i wielowymiarowym, TE i DTF, TE i PLV przeprowadzono analizę statystyczną indeksów opartych na teorii grafów. Wyniki analizy pokazały, że miary, w których stosowane jest podejście wielowymiarowe, w odróżnieniu od miar, w których stosowane jest podejście dwuwymiarowe, pozwalają na eliminację pozornych połączeń. Ponadto wielowymiarowe TE różnicowało lepiej oba stany spoczynku (oczy zamknięte, oczy otwarte) niż DTF. Co więcej, wielowymiarowe TE, w odróżnieniu od DTF, pozwoliło na wykrycie zjawisk nieliniowych w przepływie informacji. Pokazano także, że przepływ informacji następuje głównie do obszaru czołowego, który jest obszarem o większej synchronizacji mózgu. Porównanie różnych metod analizy połączeń funkcjonalnych wskazało zatem na zalety stosowania metod nieliniowych oraz na istnienie relacji pomiędzy przepływem informacji w obu stanach spoczynku a stopniem synchronizacji mózgu. Publikacja była cytowana przez innych autorów w krótkim czasie po jej ukazaniu się (Rathee et al. 2017). Autorzy ci zwrócili uwagę na znaczenie porównania wyników badania łączności mózgu otrzymanych przy użyciu kilka różnych metod zastosowanych do analizy tych samych danych EEG. Kierując się wynikami pracy Olejarczyk et al. (2017a) [A2] w bieżącym roku opublikowano kolejną pracę (Basti et al. 2018), w której autorzy wprowadzają nową miarę liniową sformułowaną w podejściu wielowymiarowym, tj. wielowymiarowy wskaźnik nachylenia fazy (wielowymiarowa PSI). Został tym samym poszerzony dotychczasowy zbiór wielowymiarowych miar łączności mózgu z dwóch do trzech miar, tj. DTF, wielowymiarowa TE i wielowymiarowa PSI. Wyniki tych prac otwierają drogę do dalszych badań, których celem byłoby opracowanie nowych, skuteczniejszych metod łączności pozwalających na lepsze poznanie funkcjonowania mózgu poprzez uwzględnienie jednocześnie wielu aspektów metodologicznych i eliminacji braków występujących w sformułowaniu dotychczas stosowanych miar.

Poza osiągnięciami związanymi z analizą sygnałów EEG autorka zajmowała się także badaniami związanymi głównie z trzema nurtami: (1) wykorzystanie metod analizy sygnałów EEG (tj. wymiar fraktalny) do analizy innych sygnałów biomedycznych (tj. rytm serca, sygnały oddechowe, EMG, fMRI, SPECT) [A13, D12, D13, D15, D16, D17,]; (2) stosowanie technik multimodalnych polegających na łączeniu EEG z innymi technikami neuroobrazowania (np. jednoczesna rejestracja EEG i fMRI) [D1]; (3) modelowanie sieci neuronalnych [A12].

W roku 2017 autorka podjęła badania wpływu przezczaszkowej stymulacji elektrycznej i magnetycznej na zmiany w organizacji funkcjonalnej mózgu w różnych jednostkach chorobowych, w szczególności takich jak depresja, schizofrenia, czy padaczka. Praca jest realizowana we współpracy z różnymi ośrodkami polskimi i zagranicznymi (Włochy,

Hiszpania, Francja, Litwa, USA). Wstępne wyniki badań wpływu przezczaszkowej stymulacji magnetycznej na zmianę organizacji funkcjonalnej mózgu u osób z depresją jednobiegunową i dwubiegunową (bipolarną) zostały przedstawione w trzech pracach magisterskich zrealizowanych pod kierunkiem Dr Olejarczyk przez studentów Akademii Górniczo-Hutniczej w Krakowie w oparciu o dane EEG otrzymane z Uniwersytetu w Grenoble ([Lebiecka 2018 \[M1\]](#), [Żuchowicz 2018 \[M2\]](#), [Wojciechowska 2017 \[M3\]](#)). W 2018 roku ukazała się pierwsza publikacja opisująca wyniki otrzymane w jednej z tych prac ([Lebiecka et al. 2018 \[A1\]](#)). Przygotowywane są następne dwie publikacje.

Poniżej wyszczególniono główne osiągnięcia związane z analizą sygnałów EEG.

/w nawiasach podano oznaczenia odpowiednich osiągnięć wymienionych w wykazie dorobku habilitacyjnego/

1. Opracowanie nowej metody morfologicznej wykorzystanej do automatycznej detekcji i analizy wzorów fala ostra – fala wolna występujących w zapisach EEG rejestrowanych podczas anestezji (**osiągnięcia: A9, B2, C1, D9, D10, F2**);
2. Opracowanie nowej metody analizy rozkładów czasowo-przestrzennych wiodącej częstotliwości i energii, opierającej się na transformacie falkowej (**osiągnięcia: C1, D7, G2**);
3. Zaprojektowanie programu z interfejsem graficznym w Matlabie do analizy rozkładów czasowo-przestrzennych wiodącej częstotliwości i energii (**osiągnięcia: C1, G2**);
4. Wykorzystanie metod spektralnych (tj. względnej mocy sygnału) do badania efektu histerezy występującego w zapisach EEG podczas anestezji wziewnej (**osiągnięcia: A10, C1, D8**);
5. Wykorzystanie transformaty falkowej do analizy sygnałów EEG w obszarze burst-suppression występującego podczas anestezji (**osiągnięcia: A11, C1, D11**);
6. Wykorzystanie metody wymiaru fraktalnego Higuchi'ego do monitorowania głębokości anestezji (**osiągnięcia: A11, B4, C1, C2, C3, D11, D19, D21, E4, E5, F1, G1**);
7. Zaprojektowanie programu z interfejsem graficznym w C++ do monitorowania głębokości anestezji, wdrożonego do platformy Tecnologias de Microelectrónica SA (**osiągnięcia: C1, G1**);
8. Wykorzystanie metody wymiaru fraktalnego do diagnozowania osób po udarze (**osiągnięcia: A7, C1, D4**);
9. Wykorzystanie metody wymiaru fraktalnego do badania zmian złożoności sygnału EEG w zależności od wieku (**osiągnięcia: A6, C1, D4**);
10. Wykorzystanie metody wymiaru fraktalnego do mapowania funkcjonalnego kory mózgowej (**osiągnięcia: A5, C1, D3**);

11. Wykorzystanie metody wymiaru fraktalnego do analizy sygnałów EEG u osób cierpiących na depresję poddanych przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (**osiągnięcia: A1**).
12. Analiza porównawcza metod łączności mózgu, w szczególności:
 - Porównanie metod liniowych i nieliniowych – wykorzystanie po raz pierwszy metody wielowymiarowej entropii transferu (TE) do analizy sygnałów EEG, co pozwoliło na lepsze zróżnicowanie stanów mózgu w porównaniu z metodami liniowymi, tj. kierunkową funkcją przejścia (DTF) (**osiągnięcia: A2, C1**);
 - Porównanie metod kierunkowych i niekierunkowych, które pozwoliło na znalezienie zależności między przepływem informacji w mózgu i jego synchronizacją (**osiągnięcia: A2, A3, C1**);
 - Porównanie podejścia dwuwymiarowego i wielowymiarowego, które pokazało że podejście wielowymiarowe stosowane w TE pozwala na eliminację połączeń pozornych (**osiągnięcia: A2, C1**);
 - Zbadanie wpływu wielkości okna w badaniu zjawiska występowania podwójnego pików w widmie mocy fal alfa (tzw. split alpha) (**osiągnięcia: A4, C1**);
 - Zbadanie wpływu wyboru elektrody odniesienia na wynik analizy łączności mózgu (**osiągnięcia: A3, A4, C1**);
13. Wykorzystanie metody DTF do badania zmian w organizacji mózgu u osób zdrowych podczas anestezji (**osiągnięcia: B1, C1**);
14. Wykorzystanie metody kierunkowej koherencji cząstkowej (PDC) oraz indeksów opartych na teorii grafów do badania wpływu stymulacji polegającej na obserwacji twarzy polityków wyrażających różne emocje na dokonywanie wyboru w głosowaniu (**osiągnięcia: A8**);
15. Wykorzystanie metody DTF oraz indeksów opartych na teorii grafów do badania mechanizmu generowania tzw. „split alpha” (**osiągnięcia: A4, C1**);
16. Wykorzystanie metody DTF i miar synchronizacji fazy (PLV, PLI) oraz indeksów opartych na teorii grafów do diagnozy pacjentów ze schizofrenią (**osiągnięcia: A3, C1**);
17. Wykorzystanie metod DTF, dwu- i wielowymiarowej TE, synchronizacji fazy (PLV) oraz indeksów opartych na teorii grafów do badania zmian w organizacji mózgu u osób zdrowych w różnych stanach spoczynku (**osiągnięcia: A2, E1, C1**).

Pozostałe osiągnięcia :

1. Wykorzystanie metody wymiaru fraktalnego Higuchi’ego do analizy sygnałów fMRI (**osiągnięcia: D13**) ;

2. Wykorzystanie metody wymiaru fraktalnego Higuchi'ego do analizy rytmu serca (**osiągnięcia: D16, D17**) ;
3. Wykorzystanie metody synchronizacji fazy (PLV) do analizy sygnałów polisomnograficznych (sygnały oddechowe, EEG, ECG, EMG) u pacjentów z bezdechem (**osiągnięcie: D15**) ;
4. Wykorzystanie metody wymiaru fraktalnego Chen'a do analizy obrazów SPECT (**osiągnięcia: A13, D12**) ;
5. Opracowanie algorytmu do eliminacji artefaktów występujących w sygnałach EEG podczas jednoczesnej rejestracji EEG z fMRI (**osiągnięcie: D1**) ;
6. Modelowanie przełączeń między wzorcami aktywności w multistabilnych sieciach neuronowych o różnych topologiach i wagach synaptycznych (**osiągnięcie: A12**) ;
7. Zaprojektowanie interfejsu graficznego w Matlabie do stymulacji komputerowych przełączeń między wzorami aktywności w multistabilnych sieciach neuronowych (**osiągnięcie: A12**) ;
8. Modelowanie wpływu źródeł pozakorowych na sygnał EEG (**osiągnięcie: D14**) ;
9. Badanie korelacji pomiędzy komercyjnymi indeksami głębokości anestezji (**osiągnięcia: D1, D6**) ;
10. Wykorzystanie metody wymiaru fraktalnego Higuchi'ego do analizy chropowatości powierzchni różnych materiałów, w szczególności powierzchni materiału tkankowego w badaniach histopatologicznych (**osiągnięcia: A14, D18**) ;
11. Wykorzystanie metody wymiaru fraktalnego Higuchi'ego do analizy indeksów giełdowych (**osiągnięcie: A15**).

Elżbieta Olejarczyk