

ANALIZA KOMPLEKSOWOŚCI SYGNAŁU PULSU ROGÓWKI U OSÓB ZDROWYCH, CHORYCH NA JASKRĘ I Z PODEJRZENIEM JASKRY

ANALYSIS OF CORNEAL PULSE COMPLEXITY IN HEALTHY SUBJECTS, GLAUCOMA PATIENTS AND GLAUCOMA SUSPECTS

Patryk M. Ząbkiewicz, Michał M. Placek, Monika E. Danielewska*

Politechnika Wrocławska, Wydział Podstawowych Problemów Techniki,
Katedra Inżynierii Biomedycznej, 50-370 Wrocław, Wybrzeże Wyspiańskiego 27

*e-mail: monika.danielewska@pwr.edu.pl

STRESZCZENIE

Puls rogówki, jako jeden z przejawów dynamiki oka, ma duży potencjał w diagnostyce jaskry. Sygnał pulsu rogówki, podobnie jak wiele innych sygnałów biologicznych, charakteryzuje się pewnym stopniem kompleksowości odzwierciedlającym zmiany w organizmie związane z wiekiem, a także występowaniem różnych zjawisk chorobowych. Metodą, która umożliwiła pomiar złożoności sygnału, jest badanie entropii. W niniejszej pracy po raz pierwszy podjęto próbę sprawdzenia, czy analiza kompleksowości sygnału pulsu rogówki z zastosowaniem algorytmu *Refined Composite Multiscale Fuzzy Entropy*, pozwoli dokonać klasyfikacji badanych osób i określenie przynależności do grupy osób zdrowych, chorych na jaskrę albo z podejrzeniem jaskry. Analiza statystyczna klasyfikatorów uzyskanych na podstawie wyników entropii wykazała istotną różnicę w przypadku dwu par grup: z podejrzeniem jaskry vs z jaskrą oraz w przypadku zdrowych vs chorych na jaskrę. Uzyskane wyniki pokazują, że entropia wieloskalowa z sygnału pulsu rogówki może być w przyszłości nowym parametrem wspomagającym okulistów w diagnostyce jaskry.

Słowa kluczowe: kompleksowość sygnału, entropia wieloskalowa, puls rogówki, jaskra

ABSTRACT

The corneal pulse, as one of the manifestations of eye dynamics, shows great potential in the glaucoma diagnosis. The corneal pulse signal, like many other biological signals, is characterized by a certain degree of complexity reflecting changes in the body and it is related to age, as well as the occurrence of various diseases. The method that allows the measurement of the signal complexity is entropy. In this study, for the first time, an attempt was made to assess, whether the complexity analysis of corneal pulse signal using *Refined Composite Multiscale Fuzzy Entropy* algorithm allows to classify the subjects as healthy, glaucomatous or glaucoma suspects. Statistical analysis of classifiers obtained from the results of entropy showed a significant difference in the case of two pairs of groups: with glaucoma suspects vs glaucoma patients, and healthy subjects vs glaucoma patients. The results show that multiscale entropy of the corneal pulse signal may become a new parameter supporting ophthalmologists in the diagnosis of glaucoma.

Keywords: signal complexity, multiscale entropy, corneal pulse, glaucoma

1. Wstęp

Gałka oczna wyróżnia się dużą dynamiką, złożoną budową anatomiczną i funkcją. Dynamiczna natura oka odzwierciedla się m.in. w ruchach gałki w obrębie oczodołu, w ruchach sakkadowych [1], oraz w mikroruchach określonych struktur, takich jak żrenica, soczewka [2], czy rogówka [3, 4], w przepływie krwi w siatkówce i naczyniówce [5, 6], w zmianach ciśnienia wewnątrzgałkowego [7, 8], czy też w dynamice akomodacji i aberracji monochromatycznej oka [9, 10]. Dynamika oka uwarunkowana jest aktywnością sercowo-naczyniową [11]. Zaobserwowano, że pulsacyjny przepływ krwi w oku determinuje okresowe zmiany ciśnienia wewnątrz gałki ocznej (IOP, ang. *Intraocular Pressure*), które z kolei warunkują zmiany jej objętości. Zjawisko pulsacyjnej ekspansji gałki ocznej, nazwane pulsem oka [3, 12], wpływa na cykliczne przemieszczenia powierzchni rogówki i twardówki w kierunku normalnym do ich powierzchni [12].

Pulsowanie rogówki (ang. *Corneal Pulse*, CP) jest jedną ze składowych pulsów oka. Sygnał CP jest składową wzdłużnych ruchów całej gałki ocznej w oczodole oraz quasi-periodycznej ekspansji powierzchni rogówki [12, 13]. Dotychczasowe wyniki badań dotyczące morfologii sygnału CP, mierzonego nieinwazyjnie i bezdotykowo za pomocą nowatorskiej metody ultradźwiękowej [14], pokazały, że sygnał CP ma duży potencjał w diagnostyce jaskry [15].

Jaskra to choroba oczu, polegająca na powolnej degeneracji nerwu wzrokowego, która objawia się w postaci zawężania pola widzenia, a w konsekwencji – gdy późno wykryta – prowadzi do nieodwracalnej utraty wzroku. Choroba ta często zostaje zdiagnozowana dopiero po 40-tym roku życia, kiedy jest już w zaawansowanym stadium rozwoju, a ryzyko utraty wzroku wyraźnie wzrasta [16, 17]. Z tego względu istotne jest znalezienie metody, która pozwoli wykryć jaskrę we wczesnym jej stadium. W tym celu podjęto próbę wykorzystania potencjału diagnostycznego sygnału pulsu rogówki i przeanalizowania go pod kątem kompleksowości – cechy sygnałów biologicznych, która odzwierciedla złożoność organizmów żywych.

Jedną z miar, która pozwala ocenić kompleksowość sygnału, jest entropia, która wielokrotnie umożliwiła, z dużą skutecznością, dokonanie klasyfikacji osób w różnym stopniu dotkniętych jakąś patologią. Dotychczas analiza złożoności została wykorzystana m.in. w przypadku sygnałów rytmu zatokowego [18], chodu człowieka [19], czy przepływu krwi w mózgu [20, 21]. Jak potwierdziły wyniki, większa złożoność sygnału, a tym samym wyższa entropia, charakteryzuje osoby młode i zdrowe, posiadające sprawne mechanizmy regulacyjne. Z kolei mniejsza złożoność dotyczy osób chorych i starszych, które nie są w stanie sprawnie zwalczać różnego rodzaju patologii. Nie jest to jednak regułą, jak pokazano w pracy, w której opisano analizę kompleksowości sygnału rytmu zatokowego u osób z cukrzycą typu II w odniesieniu do poziomu glukozy we krwi [22]. Istnieją różne rodzaje entropii, których definicje są modyfikowane tak, aby wyeliminować ograniczenia wcześniejszych wersji. Wprowadzenie do algorytmu entropii tak zwanej wieloskalowości pozwoliło rozpatrywać strukturę sygnału bardziej szczegółowo i skuteczniej dokonywać klasyfikacji osób na podstawie złożoności sygnałów, charakteryzujących różne procesy fizjologiczne i pracę narządów.

Celem niniejszej pracy jest zbadanie przydatności analizy kompleksowości sygnału pulsu rogówki do różnicowania osób zdrowych, z jaskrą i z podejrzeniem jaskry.

2. Metody i materiały

2.1. Charakterystyka badanych osób i przebieg pomiarów

Badania przeprowadzono u 75 osób, po 25 osób w trzech grupach: osób zdrowych (K, kontrola), podejrzanych o jaskrę (PJ) i ze zdiagnozowaną jaskrą (J). Przedział wiekowy osób badanych w tych grupach to odpowiednio: 52–71 lat (średnia \pm SD, 65,2 \pm 6,4 lat), 51–75 lat (średnia \pm SD, 62,9 \pm 5,1 lat) oraz 59–79 lat (średnia \pm SD, 69,1 \pm 6,0 lat).

Wszystkie osoby zostały poddane specjalistycznym kompleksowym badaniom okulistycznym w kierunku jaskry. Dodatkowo, u każdej osoby pięciokrotnie zarejestrowano sygnał pulsu rogówki (CP) oka lewego i prawego przy użyciu bezkontaktowego ultradźwiękowego czujnika odległości [14] umieszczonego w odległości ok. 12–15 mm przed powierzchnią rogówki. Czas pojedynczego pomiaru wynosił 10 sekund, a częstotliwość próbkowania ustalono na 400 Hz. Ponadto, w celu zminimalizowania

wania ruchów głowy zastosowano sztywny uchwyt na głowę z paskiem mocującym oraz stabilnym podparciem brody [12, 23]. Kryteria, które wykluczały osoby z udziału w pomiarach pulsu rogówki, to urazy mechaniczne rogówki oraz choroby sercowo-naczyniowe.

Badania przeprowadzono za zgodą Komisji Bioetycznej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie Nr 67/WIM/2015 oraz zgodnie z postanowieniami Deklaracji Helsińskiej. Każda przebadana osoba przed przystąpieniem do badania wyraziła świadomą pisemną zgodę.

2.2. Analiza sygnałów

W przypadku grupy kontrolnej do dalszej analizy wybrano trzy pozbawione artefaktów sygnały CP, które pochodziły z oka wytypowanego w wyniku randomizacji, a w przypadku pacjentów z pozostałych dwu grup z oka, które uznano za chore lub podejrzane o jaskrę. Sygnały CP zostały przetworzone w środowisku Matlab (The Mathworks, Inc., USA). Wstępna obróbka sygnałów CP obejmowała usunięcie liniowego trendu oraz filtrację pasmowo-przepustową w zakresie 0,5–20 Hz.

Analiza kompleksowości sygnałów CP polegała na obliczeniu entropii przy zastosowaniu algorytmu *Refined Composite Multiscale Fuzzy Entropy* (RCMFE) w wersji μ (RCMFE $_{\mu}$) oraz σ (RCMFE $_{\sigma}$) [24]. Polega to na obliczaniu entropii rozmytej (*FuzEn*, ang. *Fuzzy Entropy*) dla wybranych czynników skali τ , co może być prezentowane jako funkcja *FuzEn* od τ . Ponieważ dla każdej badanej osoby dysponowano trzema sygnałami CP, u każdej z tych osób obliczono średnią wartość entropii z trzech sygnałów.

Sama entropia *FuzEn* definiowana jest jako ujemny logarytm z warunkowego prawdopodobieństwa, że dwa podobne wektory m -elementowe utworzone z szeregu czasowego o długości N próbek pozostaną podobne także dla $(m + 1)$ -elementowych wektorów:

$$FuzEn(m, n, r, N) = -\ln \frac{\phi^{m+1}(n, r)}{\phi^m(n, r)}. \quad (1)$$

Wyrażenie $\phi^m(n, r)$ oznacza średnie podobieństwo między wszystkimi możliwymi parami wektorów m -elementowych:

$$\phi^m(n, r) = \frac{1}{N-m} \sum_{i=1}^{N-m} \frac{1}{N-m-1} \sum_{j=1, j \neq i}^{N-m} \mu(d_{ij}^m, n, r). \quad (2)$$

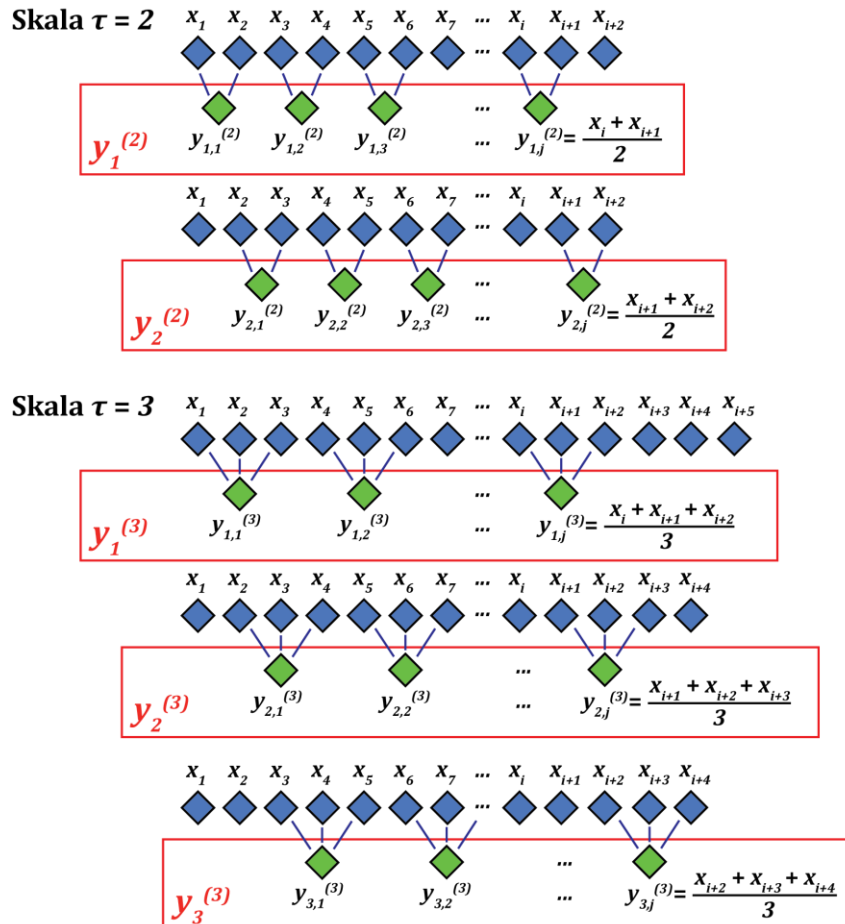
Podobieństwo $\mu(d_{ij}^m, n, r)$ dwóch wektorów określa się na podstawie funkcji eksponencjalnej zależnej od maksymalnej bezwzględnej różnicy pomiędzy składowymi skalarnymi wektorów d_{ij}^m , tolerancji r (ułamek odchylenia standardowego sygnału, powyżej którego podobieństwo wektorów nie zachodzi) oraz liczby n zwanej współczynnikiem mocy:

$$\mu(d_{ij}^m, n, r) = \exp\left(-\frac{(d_{ij}^m)^n}{r}\right). \quad (3)$$

Wieloskalowość polega z kolei na obliczaniu entropii dla τ czynników skali odpowiadających szeregom czasowym powstałym przez uśrednianie τ kolejnych próbek pierwotnego szeregu o długości N próbek (dla $\tau = 1$ otrzymuje się oryginalny szereg). W rezultacie nowe szeregi mają długość $[N / \tau]$ próbek, a procedura ich tworzenia nazywana jest zmianą ziarnistości (ang. *coarse-graining*). Opisany sposób dotyczy RCMFE $_{\mu}$. Jeśli natomiast nowe szeregi tworzy się nie poprzez uśrednianie wartości sąsiednich próbek, lecz poprzez liczenie ich odchylenia standardowego, to mamy do czynienia z wariantem RCMFE $_{\sigma}$.

Wieloskalowość pozwala badać złożoność sygnału na różnych skalach czasowych. W przypadku krótkich szeregów czasowych takie podejście może skutkować dużą wariancją estymatora entropii lub powodować pojawienie się niezdefiniowanych wartości, jeśli rozważa się wysokie skale. Z tego

względem w algorytmie RCMFE wykorzystano rozszerzoną wersję procedury coarse-grainingu, którą przedstawiono na rysunku 1. Polega ona na tym, że dla każdej skali τ konstruuje się τ szeregów czasowych – pierwszy z nich według standardowej procedury coarse-grainingu rozpoczynając od pierwszej próbki oryginalnego sygnału, drugi zaczynając od drugiej próbki, a ostatni począwszy od próbki o indeksie τ (por. rysunek 1 – dla $\tau = 2$ pierwszy wyraz szeregu $y_1^{(2)}$ pochodzi od próbek x_1 i x_2 , a pierwszy wyraz szeregu $y_2^{(2)}$ od próbek x_2 i x_3). Kolejny krok to obliczenie średniej wartości entropii dla jednej skali τ z $FuzEn$ wszystkich powstałych szeregów w jej obrębie. Algorytm RCMFE przedstawiono szczegółowo w publikacji [24].



Rys. 1. Procedura coarse-grainingu (na podstawie [25]) w algorytmie RCMFE. x_i – i -ta próbka oryginalnego szeregu czasowego, $y_k^{(\tau)}$ – k -ty szereg w obrębie skali τ , $y_{k,j}^{(\tau)}$ – j -ta próbka k -tego szeregu w obrębie skali τ .

W obliczeniach przyjęto takie wartości przedstawionych parametrów entropii, jak zalecane w publikacji [24], tj. $m = 2$, $n = 2$, $r = 0,15$ SD. Analizę przeprowadzono do skali $\tau = 50$ włącznie. Dla każdej grupy badawczej w kolejnych skalach obliczono również błąd standardowy (ang. *Standard Error*, SE).

Finalnie, by ustalić pojedynczą wartość entropii dla rozpatrywanego sygnału CP, wybrano zakres skali, dla którego wartości entropii wieloskalowej przejawiają zdolność różnicowania rozpatrywanych grup. Dla tych skali wyznaczono uśrednioną (zbiorną) entropię dla każdej grupy.

2.3. Analiza statystyczna wyników

Wyniki entropii przeanalizowano pod kątem statystycznym w celu oceny różnic w wartościach entropii sygnału CP pomiędzy badanymi parami grup: kontrola vs jaskra (K vs. J), kontrola vs podejrzenie jaskry (K vs. PJ) i podejrzenie jaskry vs jaskra (PJ vs J).

Dla poszczególnych skali w każdej z trzech grup nie było podstaw do odrzucenia hipotezy o normalności rozkładu zmiennej (test Kołmogorowa-Smirnowa, $p > 0,05$). Homogeniczność wariancji sprawdzono przy użyciu testu Bartletta. Jeśli hipoteza zerowa o równości wariancji została odrzucona ($p < 0,05$), zastosowano test parametryczny t -Welcha dla dwu prób, a w przeciwnym wypadku zastosowano test t -Studenta, co miało miejsce zarówno w przypadku entropii obliczanych metodą $RCMFE_{\mu}$, jak i $RCMFE_{\sigma}$. Analizę statystyczną przeprowadzono w środowisku Matlab.

3. Wyniki

Na rysunku 2A przedstawiono charakterystyki $(FuzEn \pm 1,96 SE) = f(\tau)$ dla $RCMFE_{\mu}$, a na rysunku 3A dla $RCMFE_{\sigma}$. W przypadku obu wariantów $RCMFE$ widać, że spośród rozważanych grup najwyższe wartości entropii osiągane są na ogół w grupie osób z jaskrą. Kolejnym podobieństwem pojawiającym się w przypadku obu algorytmów wyznaczania entropii jest słabe rozróżnienie pomiędzy grupami osób zdrowych i podejrzanych o jaskrę – dla $RCMFE_{\mu}$ wartości entropii są niemal identyczne dla wszystkich skali, natomiast dla $RCMFE_{\sigma}$ słupki błędów wartości entropii tych dwu grup pokrywają się w znacznym stopniu. Na obu rysunkach można także zauważyć tendencję do separacji przebiegu entropii wieloskalowej dla osób z jaskrą od przebiegów dla pozostałych grup. W przypadku $RCMFE_{\mu}$ nieco mniejszy stopień pokrywania się przedziałów ufności widać w zakresie skali ok. 25–35 (por. rysunki 2B i 2C), jeśli porównuje się grupę z jaskrą i grupę kontrolną, oraz w przedziale ok. 22–40, jeśli grupę z jaskrą zestawia się z grupą z podejrzeniem jaskry. Dla ostatniego przypadku szczególnie wyraźnie widać tę separację dla odmiany algorytmu wykorzystującej odchylenie standardowe i to dla całego rozważanego przedziału skali (τ od 2 do 50). Z drugiej strony wariant ten słabo rozróżnia zdrowych i chorych.

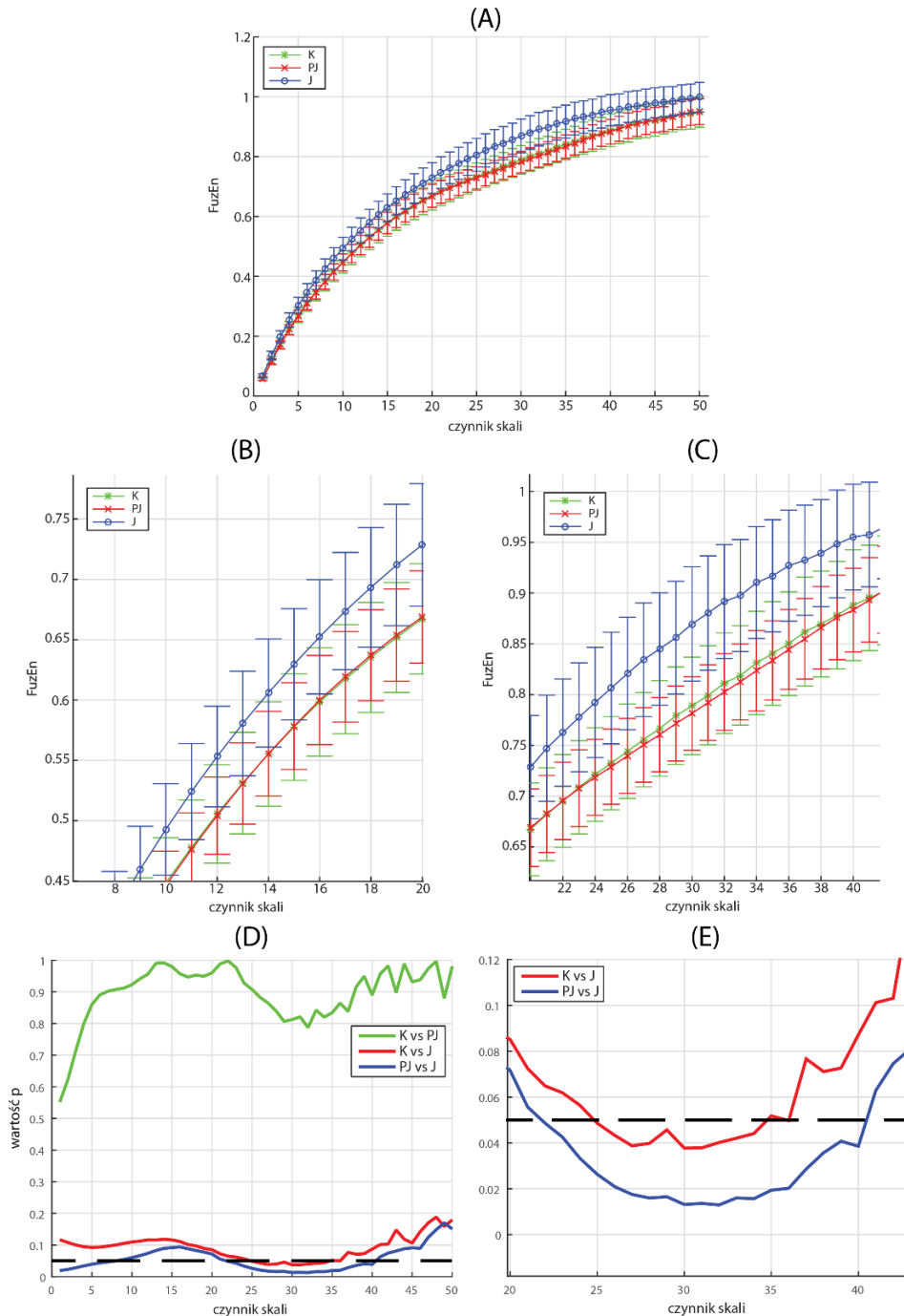
Wyniki testów parametrycznych przedstawiono na rysunkach 2D dla $RCMFE_{\mu}$ oraz 3B dla $RCMFE_{\sigma}$. Widać, że w obu tych wariantach dla wszystkich rozpatrywanych skali entropie sygnałów CP grupy kontrolnej oraz z podejrzeniem jaskry nie różnią się istotnie ($p > 0,1$). Podobna zależność zachodzi w przypadku algorytmu $RCMFE_{\sigma}$, gdy rozważa się równość średnich wartości entropii grupy kontrolnej i z jaskrą. Jak pokazuje test t -Studenta, separacja pomiędzy entropiami tych grup jest lepsza dla metody $RCMFE_{\mu}$ – dotyczy to stosunkowo wąskiego zakresu skali (ok. 25–34), w którym wartość p oscyluje w pobliżu wartości 0,045 (por. rysunek 2E).

Chociaż $RCMFE_{\sigma}$ lepiej rozdziela przebiegi entropii dla osób podejrzanych o jaskrę i z jaskrą ($p < 0,025$ dla τ od 2 do 50), to test t -Welcha nie pokazuje szczególnych różnic pomiędzy pozostałymi grupami. Powyższe obserwacje sugerują, by w dalszej analizie nie korzystać z algorytmu $RCMFE_{\sigma}$, a metodę $RCMFE_{\mu}$ rozważać tylko dla wspólnego przedziału wymienionych zakresów skali (23–40 oraz 25–34), czyli 25–34.

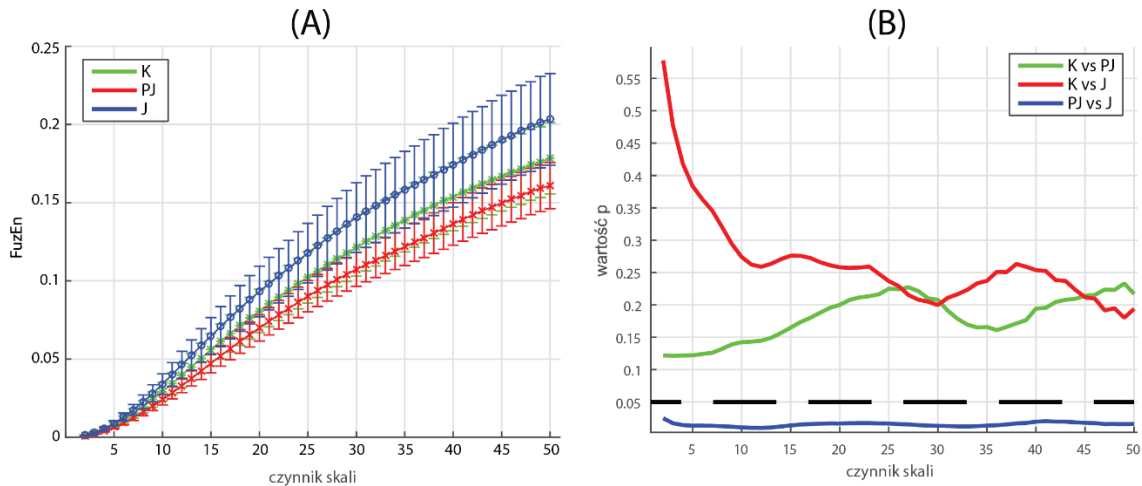
Sugerując się wynikami entropii oraz przedstawionymi wartościami p , przeprowadzono wielokrotnie test t -Studenta dla entropii zbiorczych na różnych przedziałach skali, w których separacja zdawała się być satysfakcjonująca. Kierowano się tu wynikiem testu t -Studenta oceniającym równość entropii zbiorczej pomiędzy grupą osób zdrowych i chorych na jaskrę, ponieważ zarówno dla tej pary, jak i pomiędzy grupą z podejrzeniem jaskry i grupą z jaskrą, wartości p są poniżej poziomu istotności 0,05 (rysunek 2E).

Ostatecznie wybrano przedział τ od 25 do 34 i dla tych czynników skali uśredniono zbiorcze wartości entropii, otrzymując ilościowy klasyfikator grup, na którego podstawie można odróżnić osoby z jaskrą od pozostałych. Wyniki zbiorczych entropii obliczonych za pomocą $RCMFE_{\mu}$ przedstawiono na rysunku 4. Podobnie jak w przypadku entropii dla wszystkich skali, zbiorcza wartość entropii u osób z jaskrą jest większa od zbiorczych wartości entropii u osób z dwu pozostałych grup. Udało się osiągnąć zadowalającą separację pomiędzy osobami z jaskrą a pozostałymi grupami, natomiast nie obserwuje się zróżnicowania zbiorczej entropii pomiędzy osobami zdrowymi

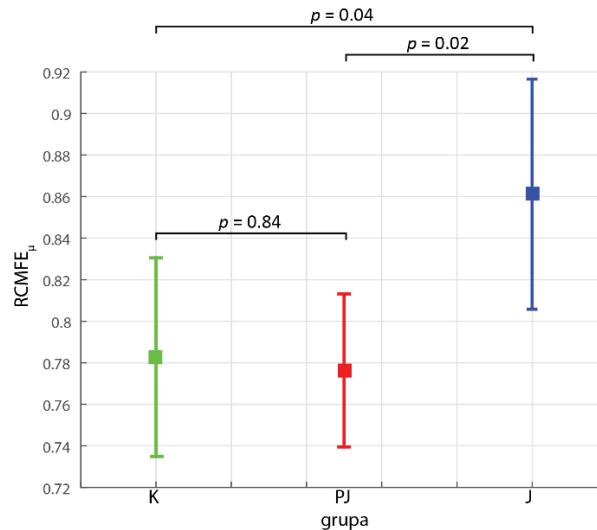
i tymi z podejrzeniem jaskry (słupki błędów nachodzą na siebie). Potwierdzają to wartości p testu t -Studenta przedstawione na rysunku 4.



Rys. 2. Wyniki dla algorytmu RCMFE μ : (A) zależność $FuzEn$ od czynnika skali τ od 1 do 50 dla każdej grupy, (B) powiększenie rysunku (A) w zakresie skali, w którym podejrzewa się brak separacji entropii pomiędzy grupami, (C) powiększenie rysunku (A) w zakresie, w którym podejrzewa się, że separacja entropii pomiędzy grupami zachodzi, (D) wyniki testu t -Studenta pomiędzy grupami K vs PJ, K vs J, PJ vs J dla skali od 1 do 50, (E) powiększenie rysunku (D) w zakresie skali, w którym wyniki wykazują istotność statystyczną (wartość $p < 0.05$); K – grupa kontrolna zdrowych osób, J – grupa osób z jaskrą, PJ – grupa osób z podejrzeniem jaskry.



Rys. 3. Wyniki dla algorytmu RCMFE σ : (A) zależność $FuzEn$ od czynn timer skali τ od 1 do 50 dla każdej grupy, (B) wyniki testu t -Welcha pomiędzy grupami K vs. PJ, K vs. J, PJ vs. J dla skali od 1 do 50; K – grupa kontrolna zdrowych osób, J – grupa osób z jaskrą, PJ – grupa osób z podejrzeniem jaskry.



Rys. 4. Średnia zbiorcza entropia $\pm 1,96$ SE obliczona za pomocą algorytmu RCMFE μ z przedziału skali 25–34; K – grupa kontrolna zdrowych osób, J – grupa osób z jaskrą, PJ – grupa osób z podejrzeniem jaskry.

4. Podsumowanie

Wyniki analizy złożoności sygnału pulsu rogówki spełniły w pewnym stopniu oczekiwania co do zdolności klasyfikowania osób z jaskrą. Zastosowany algorytm RCMFE μ pozwolił na wykrycie statystycznie znaczących różnic pomiędzy sygnałami CP osób zdrowych i tych z jaskrą oraz pomiędzy sygnałami osób z podejrzeniem jaskry i tych z jaskrą. Otrzymane wartości p są bliskie poziomowi istotności i dlatego wnioski należy formułować z dużą ostrożnością. Podobny stopień złożoności sygnałów CP osób zdrowych i z podejrzeniem jaskry może wynikać z tego, że osoby w grupie z podejrzeniem choroby znalazły się w niej ze względu na posiadanie czynników ryzyka charakterystycznych dla rozwoju jaskry (np. jaskrowy wygląd tarczy nerwu wzrokowego), które niekoniecznie doprowadzą do rozwinięcia się jaskry. Być może istnieje cienka granica pomiędzy grupą z podejrzeniem jaskry a chorymi, której przekroczenie powoduje wyraźną zmianę w sygnale CP, a w szczególności ujawnienie się pewnych cech bardziej charakterystycznych dla jaskry. Udowodnienie tego postulatu wymaga przeprowadzenia badań na większej grupie osób.

Uzyskane wyniki pokazują, że RCMFE μ z sygnału CP może być w przyszłości nowym parametrem diagnostycznym wspomagającym okulistów w diagnostyce jaskry. Szybki pomiar sygnału CP, obliczenie jego zbiorczej entropii w przedziale skali 25–34 i odniesienie wyniku do uzyskanego klasyfikatora $0,86 \pm 0,06$ może przyczynić się do usprawnienia wczesnej diagnostyki jaskry.

Podziękowania

Badania przedstawione w niniejszej pracy realizowane są w ramach programu LIDER VI Narodowego Centrum Badań i Rozwoju Nr LIDER/074/L-6/14/NCBR/2015.

LITERATURA

- [1] S. Martinez-Conde, S. Macknik, D.H. Hubel: *The role of fixational eye movements in visual perception*, Nature reviews. Neuroscience, vol. 5, 2004, s. 229–240.
- [2] H. Kasprzak, D.R. Iskander, T. Bajraszewski, A. Kowalczyk, W. Nowak-Szczepanowska, *High accuracy measurement of spectral characteristics of movements of the eye elements*, Optica Pura y Aplicada, vol. 70, 2007, s. 7–11.
- [3] R.B. Northrop, S.S. Nilakhe: *A no-touch ocular pulse measurement system for the diagnosis of carotid occlusions*, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, BME-24(2), 1977, s. 139–148.
- [4] D.R. Iskander, H.T. Kasprzak: *Dynamics in longitudinal eye movements and corneal shape*, Ophthalmic and Physiological Optics, vol. 26(6), 2006, s. 572–579.
- [5] D.W. Hill: *Measurement of retinal blood flow*, Transactions of the Ophthalmological Societies of the United Kingdom, vol. 96, 1976, s. 199–201.
- [6] M.E. Langham, R.A. Farrell, V. O'Brien, D.M. Silver, P. Schilder: *Blood flow in the human eye*, Acta Ophthalmologica, vol. 67(S191), 1989, s. 9–13.
- [7] E.M. Hoffmann, F.-H. Grus, N. Pfeiffer: *Intraocular pressure and ocular pulse amplitude using dynamic contour tonometry and contact lens tonometry*, BMC Ophthalmology, vol. 4(1), 2004, s. 4.
- [8] D.M. Silver, R.A. Farrell, M.E. Langham, V. O'Brien, P. Schilder: *Estimation of pulsatile ocular blood flow from intra-ocular pressure*, Acta Ophthalmologica, vol. 67(S191), 1989, s. 25–29.
- [9] M.J. Collins, B. Davis, J. Wood: *Microfluctuations of steady-state accommodation and the cardiopulmonary system*, Vision Research, vol. 35, 1995, s. 2491–2502.
- [10] M. Zhu, M.J. Collins, D.R. Iskander: *Microfluctuations of wavefront aberrations of the eye*, Ophthalmic and Physiological Optics, vol. 24(6), 2004, s. 562–571.
- [11] D.R. Trew, C.B. James, S.H.L. Thomas, R. Sutton, S.E. Smith: *Factors influencing the ocular pulse - the heart rate*, Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology vol. 229(6), 1991, s. 553–556.
- [12] M.A. Kowalska, H.T. Kasprzak, D.R. Iskander, M. Danielewska, D. Mas: *Ultrasonic in vivo measurement of ocular surface expansion*, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 58(3), 2011, s. 674–680.
- [13] D.R. Iskander, H.T. Kasprzak: *Dynamics in longitudinal eye movements and corneal shape*, Ophthalmic and Physiological Optics, vol. 26(6), 2006, s. 572–579.
- [14] T.J. Licznarski, J. Jaroński, D. Kosz. *Ultrasonic system for accurate distance measurement in the air*, Ultrasonics, vol. 51(8), 2011, s. 960–965.
- [15] M.E. Danielewska, P. Krzyżanowska-Berkowska, D.R. Iskander: *Glaucomatous and age-related changes in corneal pulsation shape. The ocular dicrotism*, PLoS One, vol. 9(7), 2014, s. e102814.
- [16] H.A. Quigley, A. Harry: *Glaucoma*, The Lancet, vol. 377, 2004, s. 1367–1377.
- [17] R.N. Weinreb, P.T. Khaw: *Primary open-angle glaucoma*, The Lancet, vol. 363, 2011, s. 1711–1720.
- [18] M. Costa, A.L. Goldberger, C.-K. Peng: *Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series*, Physical Review Letters, vol. 89, 2002, s. 068102.
- [19] M. Costa, C.-K. Peng, A.L. Goldberger, J.M. Hausdorff: *Multiscale entropy analysis of human gait dynamics*, Physica A: A statistical mechanics and its applications, vol. 330(1), 2003, s. 53–60.
- [20] C. Sortica da Costa, M.M. Placek, M. Czosnyka, B. Cabella, M. Kasprzak, T. Austin, P. Smielewski: *Complexity of brain signals is associated with outcome in preterm infants*, Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, vol. 37(10), 2017, s. 3368–3379.
- [21] M.M. Placek, P. Wachel, M. Czosnyka, M. Soehle, P. Smielewski, M. Kasprzak: *Complexity of cerebral blood flow velocity and arterial blood pressure in subarachnoid hemorrhage using time-frequency analysis*, 2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2015, s. 7700–7703.
- [22] M. Taravainen, D. Cornforth, P. Kuoppa, J. Lipponen, H. Jelinek: *Complexity of heart rate variability in type 2 diabetes – effect of hyperglycemia*, 2013 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2013, s. 5558–5561.
- [23] H.T. Kasprzak, D.R. Iskander: *Ultrasonic measurement of fine head movements in a standard ophthalmic headrest*, IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement, vol. 59(1), 2010, s. 164–170.
- [24] H. Azami, A. Fernandez, J. Escudero: *Refined multiscale fuzzy entropy based on standard deviation for biomedical signal analysis*, Medical and Biological Engineering and Computing, vol. 55(11), 2017, s. 2037–2052.

- [25] S.-D. Wu, C.-W. Wu, S.-G. Lin, K.-Y. Lee, C.-K. Peng: *Analysis of complex time series using refined composite multiscale entropy*, Physics Letters A, vol. 378(2), 2014, s. 1369–1374.

otrzymano / submitted: 28.03.2018
wersja poprawiona/revised: 05.04.2018
zaakceptowano / accepted: 09.04.2018