

Magdalena Kasprovicz



Badania hemodynamiki mózgowej  
na podstawie analizy pulsacji  
ciśnienia wewnątrzczaszkowego,  
ciśnienia tętniczego  
i przepływu krwi mózgowej



Oficina Wydawnicza Politechniki Wrocławskiej  
Wrocław 2012

Recenzenci  
Tadeusz PAŁKO  
Halina PODBIELSKA

Wszelkie prawa zastrzeżone. Żadna część niniejszej książki, zarówno w całości, jak i we fragmentach, nie może być reprodukowana w sposób elektroniczny, fotograficzny i inny bez zgody wydawcy i właściciela praw autorskich.

© Copyright by Oficyna Wydawnicza Politechniki Wrocławskiej, Wrocław 2012

OFICyna WYDAWNICZA POLITECHNIKI WROCLAWSKIEJ  
wyb. Stanisława Wyspiańskiego 27, 50-370 Wrocław  
<http://www.oficyna.pwr.wroc.pl>; e-mail: [oficwyd@pwr.wroc.pl](mailto:oficwyd@pwr.wroc.pl)  
[zamawianie.ksiazek@pwr.wroc.pl](mailto:zamawianie.ksiazek@pwr.wroc.pl)

ISBN 978-83-7493-675-0

Drukarnia Oficyny Wydawniczej Politechniki Wrocławskiej. Zam. nr 330/2012.

## Spis treści

Wprowadzenie .....	5
Najważniejsze skróty i oznaczenia .....	7
1. Wstęp.....	9
2. Analiza fluktuacji ciśnienia wewnątrzczaszkowego.....	15
2.1. Fale wolne ciśnienia wewnątrzczaszkowego .....	16
2.1.1. Ocena autoregulacji i ciśnieniowej reaktywności mózgowo-naczyniowej na podstawie analizy fal wolnych ciśnienia wewnątrzczaszkowego.....	17
2.1.2. Analiza fal wolnych w monitorowaniu ciśnienia wewnątrzczaszkowego .....	22
2.2. Pulsacje tętniczopochodne ciśnienia wewnątrzczaszkowego.....	22
2.2.1. Amplituda pulsacji tętniczopochodnych ciśnienia wewnątrzczaszkowego.....	22
2.2.2. Analiza morfologiczna pulsacji tętniczopochodnych ciśnienia wewnątrzczaszkowego.....	25
2.2.3. Związek między pulsacjami tętniczopochodnymi a falami wolnymi ciśnienia wewnątrzczaszkowego.....	29
2.3. Fale oddechowe ciśnienia wewnątrzczaszkowego .....	35
2.4. Podsumowanie .....	35
3. Badanie podatności mózgowych .....	37
3.1. Pulsacyjne zmiany objętości mózgowej krwi tętniczej .....	39
3.2. Podatność tętniczego łoża naczyniowego .....	41
3.3. Podatność przestrzeni czaszkowo-rdzeniowej.....	42
3.4. Współczynnik podatności mózgowych .....	43
3.5. Kliniczna weryfikacja metody wyznaczania podatności mózgowych.....	44
3.6. Podsumowanie .....	46
4. Ocena stanu hemodynamiki mózgowej na podstawie pulsacyjnych zmian prędkości przepływu krwi .....	47
4.1. Współczynnik pulsacyjności .....	48
4.2. Krytyczne ciśnienie zamknięcia.....	49
4.3. Współczynnik oporowy i iloczyn obszaru oporu .....	50
4.4. Stała czasowa tętniczego łoża naczyniowego .....	51
4.5. Kliniczne i eksperymentalne badania stałej czasowej tętniczego łoża naczyniowego.....	52
4.5.1. Wpływ zmian końcowo-wydechowej prężności CO <sub>2</sub> na stałą czasową tętniczego łoża naczyniowego.....	53
4.5.2. Wpływ ciśnienia tętniczego i wewnątrzczaszkowego na stałą czasową tętniczego łoża naczyniowego.....	56
4.5.3. Stała czasowa tętniczego łoża naczyniowego u pacjentów ze zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej.....	58

---

4.5.4. Stała czasowa tętniczego łoża naczyniowego u pacjentów ze skurczem naczyń mózgowych po krwotoku podpajęczynówkowym .....	60
4.6. Podsumowanie .....	62
Zakończenie.....	65
Podziękowanie.....	67
Literatura .....	69
Summary .....	77

# Wprowadzenie

Tematyka przedstawionej pracy dotyczy zastosowania interdyscyplinarnej dziedziny nauki, jaką jest inżynieria biomedyczna, do badań hemodynamiki mózgu. Funkcjonowanie mózgu, mimo licznych prac prowadzonych w tym kierunku, nie zostało jeszcze do końca poznane. Dlatego zintegrowanie nauk technicznych i medycznych jest niezbędne do poszerzenia stanu wiedzy na temat organizacji tego najbardziej złożonego narządu człowieka. Potrzeba łączenia techniki i medycyny jest szczególnie widoczna na oddziałach intensywnej opieki medycznej, gdzie lekarz na podstawie informacji pochodzących z licznej aparatury monitorującej stan pacjenta musi podjąć decyzję o sposobie prowadzenia terapii. Jednoczesna komputerowa akwizycja danych z różnych urządzeń medycznych połączona z analizą rejestrowanych biosygnalów w czasie rzeczywistym może poprawić czułość i specyficzność oceny klinicznej pacjenta, a ponadto usunąć niedoskonałości i ograniczenia, które niosą ze sobą poszczególne techniki pomiarowe.

W pracy omówiono metody i narzędzia badawcze do oceny stanu hemodynamiki mózgu. Na podstawie modelu krążenia krwi mózgowej i płynu mózgowo-rdzeniowego analizowano zależności między pulsacyjnymi zmianami ciśnienia tętniczego krwi, ciśnienia wewnątrzczaszkowego i przepływu krwi mózgowej wywołanymi pracą serca, a następnie transmitowanymi do przestrzeni wewnątrzczaszkowej. Praca zawiera wyniki badań prowadzonych przez autorkę na materiale klinicznym i eksperymentalnym pochodzącym z Addenbrooke's Hospital w Cambridge (Anglia) i Ronald Reagan University of California, Los Angeles Medical Center (USA). Została napisana na podstawie dziewięciu współautorskich artykułów opublikowanych w czasopismach medycznych oraz z zakresu inżynierii biomedycznej (Czosnyka et al., 2012; Kasprowicz et al., 2010a; Kasprowicz et al., 2010b; Kasprowicz et al., 2012a; Kasprowicz et al., 2012b; Kasprowicz et al., 2012c; Kasprowicz et al., 2012d; Kim et al., 2009; Kim et al., 2011).

Autorka ma nadzieję, że przedstawione metody analizy pulsacji mózgowych przyczynią się do rozwoju inżynierii biomedycznej, a także poprawią diagnostykę i skuteczność leczenia pacjentów neurochirurgicznych hospitalizowanych na oddziałach intensywnej opieki medycznej.



## Najważniejsze skróty i oznaczenia

$\Delta V$	– przyrost objętości, $\text{cm}^3$
$\tau$	– stała czasowa tętniczego łoża naczyniowego mózgu, s
$ABP$	– ciśnienie tętnicze krwi (ang. <i>arterial blood pressure</i> ), mm Hg
$AMP_{ABP}$	– amplituda pulsacji ciśnienia tętniczego krwi, mm Hg
$AMP_{ICP}$	– amplituda pulsacji ciśnienia wewnątrzczaszkowego, mm Hg
$AMP_{CaBV}$	– amplituda pulsacji mózgowej objętości krwi tętniczej, $\text{cm}^3$
$AMP_{nC_aBV}$	– amplituda pulsacji znormalizowanej mózgowej objętości krwi tętniczej, cm
$AMP_{CBFV}$	– amplituda pulsacji prędkości przepływu krwi mózgowej, $\text{cm/s}$
$AW$	– asymetryczne fale wolne ciśnienia wewnątrzczaszkowego
$C_a$	– podatność tętniczego łoża naczyniowego mózgu, $\text{cm}^3/\text{mm Hg}$
$C_aBV$	– mózgowa objętość krwi tętniczej (ang. <i>cerebral arterial blood volume</i> ), $\text{cm}^3$
$CBF$	– mózgowy przepływ krwi (ang. <i>cerebral blood flow</i> ), $\text{cm}^3/\text{s}$
$CBFV$	– prędkość przepływu krwi mózgowej (ang. <i>cerebral blood flow velocity</i> ), $\text{cm/s}$
$CBV$	– objętość krwi mózgowej, $\text{cm}^3$
$CCP$	– krytyczne ciśnienie zamknięcia tętnicy ( <i>critical closing pressure</i> ), mm Hg
$C_i$	– podatność przestrzeni czaszkowo-rdzeniowej, $\text{cm}^3/\text{mm Hg}$
$CPP$	– perfuzyjne ciśnienie mózgowe, $CPP = ABP - ICP$ (ang. <i>cerebral perfusion pressure</i> ), mm Hg
$CSF$	– płyn mózgowo-rdzeniowy (ang. <i>cerebrospinal fluid</i> )
$C_v$	– podatność żylnego łoża naczyniowego mózgu, $\text{cm}^3/\text{mm Hg}$
$CVR$	– wewnątrzczaszkowy opór naczyń mózgowych (małych tętnic i tętniczek mózgowych) (ang. <i>cerebrovascular resistance</i> ), $\text{mm Hg}/(\text{cm}^3 \cdot \text{s})$
$E$	– elastyczność wewnątrzczaszkowa, $\text{cm}^{-3}$
$EKG$	– elektrokardiogram
$EtCO_2$	– końcowo-wydechowa prężność $\text{CO}_2$ (ang. <i>end tidal CO_2</i> ), kPa
$fABP$	– ciśnienie tętnicze mierzone metodą nieinwazyjną za pomocą urządzenia Finapres, mm Hg
$fPRx$	– indeks ciśnieniowej reaktywności mózgowo-naczyniowej wyznaczony na podstawie $fABP$

ICA	– tętnica szyjna wewnętrzna (ang. <i>internal carotid artery</i> )
ICC	– współczynnik podatności mózgowych (ang. <i>compliance coefficient index</i> )
ICP	– ciśnienie wewnątrzczaszkowe (ang. <i>intracranial pressure</i> ), mm Hg
ICP <sub>b</sub>	– ciśnienie wewnątrzczaszkowe w spoczynku, mm Hg
ICP <sub>o</sub>	– wewnątrzczaszkowe ciśnienie odniesienia, względem którego następuje kompensacja zmian objętościowych, mm Hg
ICP <sub>opt</sub>	– optymalne ciśnienie wewnątrzczaszkowe, mm Hg
MCA	– tętnica środkowa mózgu (ang. <i>middle cerebral artery</i> )
mABP	– średnie ciśnienie tętnicze krwi (ang. <i>mean arterial blood pressure</i> ), mm Hg
mCBFV	– średnia prędkość przepływu krwi mózgowej (ang. <i>mean cerebral blood flow velocity</i> ), cm/s
mICP	– średnie ciśnienie wewnątrzczaszkowe (ang. <i>mean intracranial pressure</i> ), mm Hg
MOCAIP	– algorytm morfologicznego grupowania pulsacji tętniczopochodnych ICP (ang. <i>morphological clustering and analysis of continuous intracranial pressure</i> )
Mx	– indeks autoregulacji mózgowej
nC <sub>a</sub>	– znormalizowana podatność tętniczego łoża naczyniowego mózgu, cm/mm Hg
nC <sub>a</sub> BV	– znormalizowana mózgowa objętość krwi tętniczej (ang. <i>cerebral arterial blood volume</i> ), cm
nC <sub>i</sub>	– znormalizowana podatność przestrzeni czaszkowo-rdzeniowej, cm/mm Hg
NPH	– wodogłowie normotensyjne (ang. <i>normal pressure hydrocephalus</i> )
NW	– płaski przebieg ciśnienia wewnątrzczaszkowego bez aktywności fal wolnych
P <sub>a</sub>	– ciśnienie krwi w małych tętnicach mózgowych, mm Hg
PaCO <sub>2</sub>	– prężność CO <sub>2</sub> , kPa
PI	– współczynnik pulsacyjności (ang. <i>pulsatility index</i> )
PRx	– indeks ciśnieniowej reaktywności mózgowo-naczyniowej
P <sub>ss</sub>	– ciśnienie krwi w zatokach żylnych, mm Hg
PW	– fale wolne ciśnienia wewnątrzczaszkowego z fazą plateau
R <sub>CSF</sub>	– opór resorpcji płynu mózgowo-rdzeniowego, mm Hg/(cm <sup>3</sup> ·s)
R <sub>a</sub>	– opór dużych tętnic mózgowych, mm Hg/(cm <sup>3</sup> ·s)
R <sub>b</sub>	– opór żył mostkowych, mm Hg/(cm <sup>3</sup> ·s)
SW	– symetryczne fale wolne ciśnienia wewnątrzczaszkowego
S <sub>a</sub>	– pole przekroju poprzecznego badanej tętnicy mózgowej, cm <sup>2</sup>
TCD	– przezczaszkowa ultrasonografia dopplerowska (ang. <i>transcranial Doppler ultrasonography</i> )

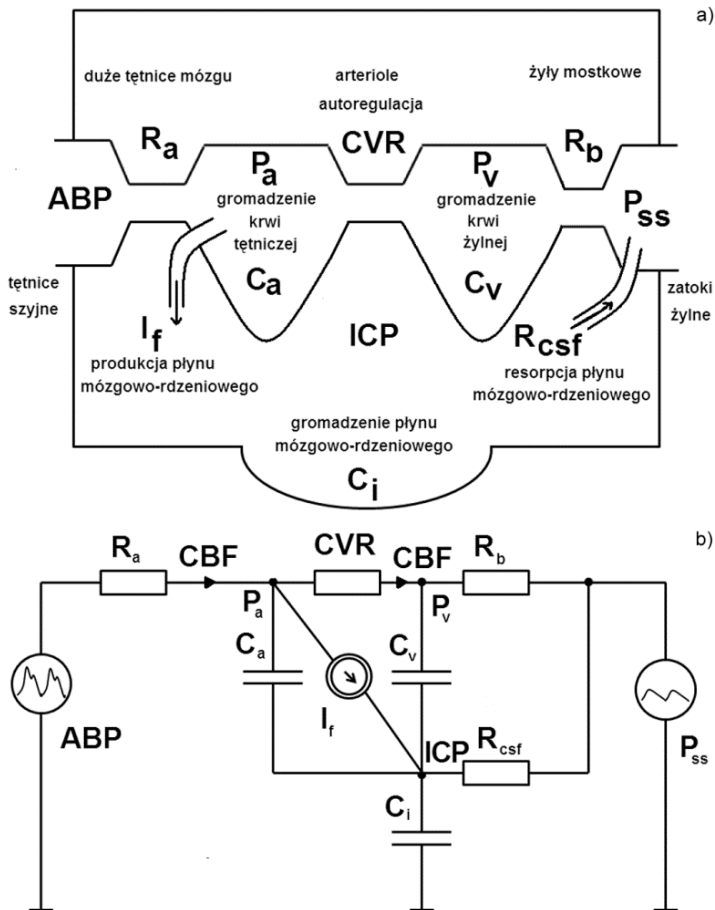


# 1. Wstęp

Utrzymywanie przepływu krwi przez mózg zgodnego z zapotrzebowaniem metabolicznym jest niezbędne do jego prawidłowego funkcjonowania. Homeostaza mózgowa zależy od wydajności procesów regulacji ciśnienia wewnątrzczaszkowego (*ICP*) i przepływu płynów (krew i płyn mózgowo-rdzeniowy) przez mózg (Wagshul et al., 2011). Uważa się, że wartości średnie *ICP* i wartości przepływu krwi mózgowej (*CBF*) są najistotniejsze w ocenie działania tych procesów regulacyjnych. Jednak mózgowy przepływ krwi nie jest stały i w związku z tym wartości średnie (zarówno przepływu, jak i ciśnienia) są niewystarczające do opisu dynamicznych zmian wewnątrzczaszkowych (Czosnyka et al., 2007b). W sygnałach mózgowych (niosących informację o dynamice procesów mózgowych) można wyróżnić fluktuacje związane z procesem oddychania, spontaniczne fale naczynioruchowe oraz pulsacje tętniczopochodne. W przedstawionej pracy nazwę *pulsacje tętniczopochodne* bądź w skrócie *pulsacje* zarezerwowano dla systematycznych oscylacji ciśnienia lub przepływu zsynchronizowanych z pracą serca. Skurczowe zmiany objętości krwi podczas rzutu serca powodują chwilowe zmiany ciśnienia i przepływu krwi na drodze zarówno do mózgu, jak i przez mózg (Wagshul et al., 2011). Mózg dorosłego człowieka jest zamknięty w sztywnej puszcze czaszki, co powoduje, że pomiar pulsacji jest utrudniony, a propagacja pulsacji odbywa się w specyficznych warunkach biomechanicznych (rys. 1.1). Skurczowa fala ciśnienia i przepływu krwi docierająca do przestrzeni wewnątrzczaszkowej wywołuje pulsację ścian naczyń mózgowych, która niemal niezwłocznie jest przekazywana do otaczających je tkanek mózgu i płynów, w tym do płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF).

Główny dopływ krwi tętniczej do mózgowia odbywa się za pośrednictwem czterech tętnic: dwóch tętnic szyjnych wewnętrznych i dwóch tętnic kręgowych. Tętnice kręgowe łączą się ze sobą, tworząc tętnicę podstawną mózgu. Na dolnej powierzchni mózgowia obie tętnice szyjne wewnętrzne i tętnica podstawna mózgu zespalają się, tworząc tzw. koło tętnicze mózgu, zwane też kołem Willisa (Bochenek i Reicher, 1993). Mózgowe łożo naczyniowe można podzielić na wysokociśnieniową część tętniczą, zmieniającą objętość po każdym skurczu serca i niskociśnieniową część żylną.

Obie części charakteryzują się zdolnością do przejściowego magazynowania krwi, zwaną podatnością łoża żylnego ( $C_v$ ) i tętniczego ( $C_a$ ) (rys. 1.1).



Rys. 1.1. Krążenie krwi mózgowej i płynu mózgowo-rdzeniowego

a) model schematyczny, b) model elektryczny. Według (Czosnyka et al., 1997a):  
 $ABP$  – ciśnienie tętnicze krwi,  $R_a$  – opór dużych tętnic mózgowych,  $CBF$  – przepływ krwi mózgowej,  $CVR$  – wewnątrzczaszkowy opór naczyń mózgowych (małych tętnic i tętniczek – arterioli),  $C_a$  – podatność tętniczego łoża naczyniowego,  $P_a$  – ciśnienie krwi w mniejszych tętnicach mózgowych,  $P_v$  – mózgowe ciśnienie żyłne,  $C_v$  – podatność żylnego łoża naczyniowego,  $C_i$  – podatność przestrzeni czaszkowo-rdzeniowej,  $ICP$  – ciśnienie wewnątrzczaszkowe,  $I_f$  – natężenie produkcji płynu mózgowo-rdzeniowego,  $R_{csf}$  – opór resorpcji płynu mózgowo-rdzeniowego,  $P_{ss}$  – ciśnienie w zatokach żylnych,  $R_b$  – opór żył mostkowych

Na wejściu do przestrzeni wewnątrzczaszkowej krew napotyka opór dużych tętnic mózgowych ( $R_a$ ), a następnie pokonuje opór małych tętnic i tętniczek mózgowych ( $CVR$ ), dzięki czemu następuje redukcja znacznych różnic ciśnienia między częścią

tętniczą i żylną mózgowego łoża naczyniowego. Na końcu drogi przepływu przez przestrzeń wewnątrzczaszkową krew pokonuje opór żył mostkowych ( $R_b$ ) (rys. 1.1).

Bardzo ważnym zadaniem układu krążenia jest utrzymywanie właściwego przepływu mózgowego poprzez oddziaływanie na mięśnie ścian tętniczek, powodując ich rozszerzanie lub zwężanie. Towarzyszące temu zmiany światła tętnic regulują opór stawiany przepływowi krwi, co stanowi podstawowy mechanizm autoregulacji krążenia mózgowego krwi.  $CVR$  zwiększa się liniowo wraz ze wzrostem ciśnienia perfuzyjnego ( $CPP = ABP - ICP$ ) od około 40 do 140 mm Hg; poza tym zakresem  $CVR$  nie zależy od  $CPP$ . Dla małych wartości  $CPP$  następuje gwałtowne zwiększenie  $CVR$  związane z zapadaniem się małych tętnic i tętniczek (arterioli) (Czosnyka et al., 1997a). Duży wpływ na autoregulację mózgową ma stężenie dwutlenku węgla w krwi tętniczej (Czosnyka et al., 1993). Przepływ mózgowy zwiększa się ze wzrostem prężności  $CO_2$  w zakresie działania mechanizmów autoregulacyjnych. Krew żylna jest odprowadzana za pośrednictwem żył głębokich i zatok opony twardej, uchodząc głównie do żył szyjnych wewnętrznych. Średni przepływ krwi przez mózg wynosi 700–800  $cm^3/min$  (Bochenek i Reicher, 1993).

Drogi przepływu płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF) tworzą drugą istotną przestrzeń płynową mózgu. CSF jest produkowany z krwi tętniczej ze stałym natężeniem  $I_p$  (rys. 1.1). Jego dzienna produkcja wynosi około 430–580  $cm^3$ . W warunkach fizjologicznych CSF znajduje się w stałym krążeniu z przepływem około 0,3–0,4  $cm^3/min$  i ulega wymianie około 3,7 razy w ciągu doby. Miejscem powstawania CSF są spłoty naczyniówkowe komór mózgowych. Pod wpływem różnicy ciśnień CSF z komór bocznych przepływa do komory III, i przez wodociąg mózgu do komory IV, a następnie do zbiornika mózdkowo-rdzeniowego przestrzeni podpajęczynówkowej. W przestrzeni podpajęczynówkowej CSF ulega zwrotnemu wchłanianiu do żyłnej zatoki strzałkowej w obrębie ziarnistości pajęczynówki (Bochenek i Reicher, 1993) przez liniowy opór resorpcji ( $R_{csf}$ ) (rys. 1.1). W warunkach fizjologicznych proces produkcji i proces resorpcji CSF pozostają w równowadze. Podatność przestrzeni czaszkowo-rdzeniowej ( $C_i$ ) jest głównie związana z rezerwą kompensacyjną worka oponowego w przestrzeni kręgowej (rys. 1.1). Krążenie płynów mózgowych: krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego odgrywa istotną rolę w homeostazie centralnego układu nerwowego.

Przepływ mózgowy krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego mają charakter pulsacyjny. Badania nad pochodzeniem i znaczeniem pulsacji mózgowych trwają już od około 50 lat, ale nadal ich zastosowanie w praktyce klinicznej jest znikome, najprawdopodobniej z powodu ograniczonej liczby wiarygodnych metod badawczych opartych na pomiarach i analizie pulsacji mózgowych. Poprawa tej sytuacji wymaga interdyscyplinarnego podejścia i zastosowania warsztatu inżynierskiego do rozwiązania problemu medycznego, a zwłaszcza zastosowania komputerowego przetwarzania sygnałów rejestrowanych na oddziałach intensywnej opieki medycznej.

Pierwsze prace poświęcone badaniu pulsacji mózgowych dotyczyły analizy ciśnienia wewnątrzczaszkowego (Gaga, 1980; Germon, 1988; Cardoso et al., 1983). Pomiar  $ICP$  wymaga implantacji (dokomorowo, śródmiaższowo lub do przestrzeni

zewnątrzonowej) czujnika do pomiaru ciśnienia. Postęp w analizie pulsacji mózgowych stał się możliwy dzięki wprowadzeniu do praktyki klinicznej nieinwazyjnych technik pomiarowych, takich jak przezczaszkowa ultrasonografia dopplerowska (TCD) lub obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI) z fazowo-kontrastową sekwencją obrazowania, a także dzięki rozwojowi w ostatnich latach metod przetwarzania sygnałów. Pomiary TCD umożliwiają pomiar prędkości przepływu krwi mózgowej (*CBFV*) w dużych naczyniach mózgowych (Aaslid et al., 1982). Technika MRI dostarcza również ilościowych informacji zarówno o prędkości przepływu, jak i o przepływie krwi mózgowej w trakcie cyklu pracy serca (Ford et al., 2005; Baledent et al., 2006). Badanie MRI jest dokładniejsze, a także technicznie bardziej zaawansowane, ale i droższe. Pomiar ciśnienia wewnątrzczaszkowego i pomiar prędkości przepływu krwi mózgowej za pomocą TCD mają istotną przewagę nad metodami obrazowymi, jaką jest możliwość ciągłej (zawierającej wiele cykli pracy serca) analizy i rejestracji zmian pulsacyjnych badanych sygnałów. MRI umożliwia jedynie chwilowy pomiar (uśredniony z kilku okresów pracy serca). Metody analizy pulsacji mózgowych omówione w przedstawionej pracy są oparte na jednoczesnych, długo-okresowych pomiarach sygnałów opisujących dynamikę procesów mózgowych: *ICP* (jeżeli istniały kliniczne wskazania do jego pomiaru), *CBFV* i ciśnienia tętniczego krwi (*ABP*).

Pulsacje mózgowe są kształtowane przez wejściowe (do układu wewnątrzczaszkowego) pulsacje tętnicze, wyjściowe pulsacje żylnie, podatność mózgową i warunki kompensacyjne panujące w przestrzeni wewnątrzczaszkowej. W związku z tym jakiegokolwiek zmiany zachodzące w mózgu (fizjologiczne lub patofizjologiczne) będą wpływać na pulsacyjność mózgową. Zagadnienia, nad którymi trwają prace badawcze, można sformułować następująco:

Czy i w jaki sposób różne stany chorobowe i procesy fizjologiczne wpływają na pulsacje mózgowe?

Czy analiza pulsacji mózgowych może posłużyć do poprawy diagnostyki i leczenia pacjentów neurochirurgicznych?

Autorka w swoich badaniach starała się odpowiedzieć na te pytania. W trzech kolejnych rozdziałach pracy przedstawiono różne metody badawcze: analizy ciśnieniowych pulsacji mózgowych (rozdział 2), estymacji przedziałowych podatności mózgowych (rozdział 3) i oceny hemodynamiki mózgowej za pomocą stałej czasowej tętniczego łoża naczyniowego ( $\tau$ ) wyznaczanej na podstawie pulsacji mózgowych (rozdział 4).

W rozdziale 2 zostały przedstawione m.in. wyniki prac nad zależnością między falami wolnymi (naczynioruchowymi) a pulsacjami tętniczopochodnymi ciśnienia wewnątrzczaszkowego u pacjentów z podejrzeniem wodogłowia normotensyjnego (NPH). Na podstawie zbioru charakterystycznych cech morfologicznych opisujących pulsacje *ICP* możliwa jest detekcja wzmożonej aktywności fal wolnych w wielogodzinnym zapisie *ICP*, co z kolei umożliwia automatyzację analizy długookresowych rejestracji *ICP* w dziedzinie czasu. Kształt fal wolnych aktywuje określone cechy mor-

fologiczne pulsacji *ICP*, co może świadczyć o ich fizjologicznej odmienności i potencjalnie dostarczać informacje przydatne w diagnostyce wodogłowia.

Wielkość pulsacji mózgowych jest zależna od ciśnieniowo-objętościowych stosunków panujących w przestrzeni wewnątrzczaszkowej i związanej z nimi podatności mózgowej. Zmiany objętości, jakie powstają przykładowo podczas skurczowego napływu krwi mózgowej, powodują zmiany ciśnienia, których wielkość wzrasta wykładniczo ze wzrostem średniego ciśnienia wewnątrzczaszkowego (Langfitt et al., 1964; Lofgren et al., 1973; Marmarou et al., 1978; Avezaat i Eijndhoven, 1984). Ciśnieniowe pulsacje się zwiększają, gdy średnie ciśnienie wewnątrzczaszkowe rośnie, a podatność mózgowa maleje. W mało podatnym układzie nawet niewielkie zmiany objętości mogą wywołać niebezpieczny wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Z tego powodu pomiar podatności mózgowej jest klinicznie przydatny. Podatność wewnątrzczaszkowa jest sumą podatności poszczególnych obszarów mózgowych: tkanek mózgu (która jest bardzo mała), części tętniczej i części żyłnej łoża mózgowo-naczyniowego oraz przestrzeni wypełnionej płynem mózgowo-rdzeniowym (związanej z pojemnością worka oponowego w kanale kręgowym). Pomiar podatności z podziałem na wybrane obszary mózgowe (tzw. podatności przedziałowych) jest możliwy dzięki technikom obrazowym (Alperin et al., 2005), które jednak nie mają zastosowania w badaniach długookresowych, co z kolei uniemożliwia monitorowanie zmian zachodzących z upływem czasu. Nową metodę ciągłej oceny mózgowych podatności przedziałowych (w szczególności podatności tętniczego łoża naczyniowego i łącznej podatności żyłnej i płynu mózgowo-rdzeniowego) przedstawiono w rozdziale 3. Analiza zależności między przedziałowymi podatnościami mózgowymi jest przydatna do oceny wydajności mechanizmów odpowiedzialnych za kompensowanie wewnątrzczaszkowych zmian objętościowych i do oceny szans powodzenia terapii.

Badanie prędkości przepływu krwi w tętnicach wewnątrzczaszkowych za pomocą przezczaszkowej ultrasonografii dopplerowskiej (TCD) jest nieinwazyjne, stosunkowo niedrogie oraz łatwe do przeprowadzenia. Badanie to może być powtarzane wielokrotnie przy łóżku pacjenta oraz umożliwia ciągły pomiar pulsacji prędkości przepływu krwi mózgowej (*CBFV*), a także wyznaczenie indeksu pulsacyjności (*PI*) (Gosling i King, 1974). Do wad techniki TCD należy brak bezpośredniej informacji o przepływie mózgowym (a jedynie o prędkości przepływu) oraz niejednoznaczność interpretacji współczynnika *PI* (Czosnyka et al., 1996a). W związku z tym podjęto próbę opracowania nieinwazyjnego, prostego w interpretacji indeksu hemodynamicznego. Wyniki badań nad nowym parametrem, stałą czasową tętniczego łoża naczyniowego ( $\tau$ ), wyznaczaną na podstawie pulsacji mózgowych i weryfikację jej istotności w różnych stanach chorobowych przedstawiono w rozdziale 4.

Autorka miała okazję prowadzić badania w dwóch wiodących ośrodkach naukowych zajmujących się dynamicznymi procesami wewnątrzczaszkowymi: Neurosurgery Neural Systems and Dynamics Laboratory, University of California, Los Angeles, USA oraz Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge, UK. Oby-

dwa centra naukowe mają własne rozwiązania programowe do monitorowania i analizy w czasie rzeczywistym pulsacyjnych sygnałów mózgowych. Algorytm MOCAIP (ang. *morphological clustering and analysis of continous intracranial pressure*) opracowany przez naukowców z UCLA posłużył autorce do badań nad zależnością między falami wolnymi a pulsacjami tętniczopochodnymi sygnału *ICP*. Oprogramowanie Intensive Care Monitor (ICM+) autorstwa naukowców z uniwersytetu w Cambridge autorka zastosowała do analizy zależności między pulsacjami prędkości krwi mózgowej a pulsacjami ciśnienia tętniczego krwi i ciśnienia wewnątrzczaszkowego oraz do opracowania metod oszacowania podatności mózgowych i stałej czasowej mózgowo-tętniczego łoża naczyniowego. Oprogramowanie ICM+ zostało ostatnio wdrożone przez autorkę w Klinice Neurochirurgii i w Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii Akademii Medycznej we Wrocławiu. Jest ono wykorzystywane do wieloparametrowej rejestracji sygnałów mierzonych u pacjentów neurochirurgicznych (ciśnienie wewnątrzczaszkowe, oksigenacja mózgowa, prędkość przepływu krwi mózgowej, ciśnienie tętnicze krwi) i analizy zależności między tymi sygnałami zarówno w czasie rzeczywistym, jak i retrospektywnie.

Przedstawiona monografia opiera się na osiągnięciach autorki dotyczących rozwoju metod analizy pulsacji mózgowych. Wyniki badań zostały opublikowane w naukowych czasopismach medycznych i biomedycznych (Czosnyka et al., 2012; Kasprowicz et al., 2010a; Kasprowicz et al., 2010b; Kasprowicz et al., 2012a; Kasprowicz et al., 2012b; Kasprowicz et al., 2012c; Kasprowicz et al., 2012d; Kim et al., 2009; Kim et al., 2011). Autorka ma nadzieję, że zaproponowane techniki badawcze zostaną na trwałe włączone do praktyki klinicznej, stając się wartościowymi narzędziami do badania pulsacyjności mózgowej.

## 2. Analiza fluktuacji ciśnienia wewnątrzczaszkowego

Ciśnienie wewnątrzczaszkowe (*ICP*) jest często monitorowane u pacjentów neurochirurgicznych hospitalizowanych na oddziałach intensywnej opieki medycznej. Większość monitorów przyłóżkowych podaje wartości ciśnienia w postaci numerycznej jako średnią wartość *ICP* w danym czasie (*mICP*) i opcjonalnie umożliwia graficzną wizualizację pulsacji tętniczopochodnych *ICP*. Dla pacjentów po urazach czaszkowo-mózgowych wzmożona interwencja medyczna jest podejmowana, gdy średnia wartość ciśnienia wewnątrzczaszkowego przekroczy 20–25 mm Hg (Ratanalert et al., 2004). Wartość *mICP*, powyżej której należy zastosować bardziej intensywną terapię, nie może być jednakowa dla wszystkich pacjentów ze względu na różną lokalizację i stopień urazu. Najprawdopodobniej dużo więcej wartościowych informacji o dynamice zmian mechanizmów regulacyjnych przestrzeni wewnątrzczaszkowej można uzyskać z analizy fal ciśnienia wewnątrzczaszkowego niż z jego wartości średniej.

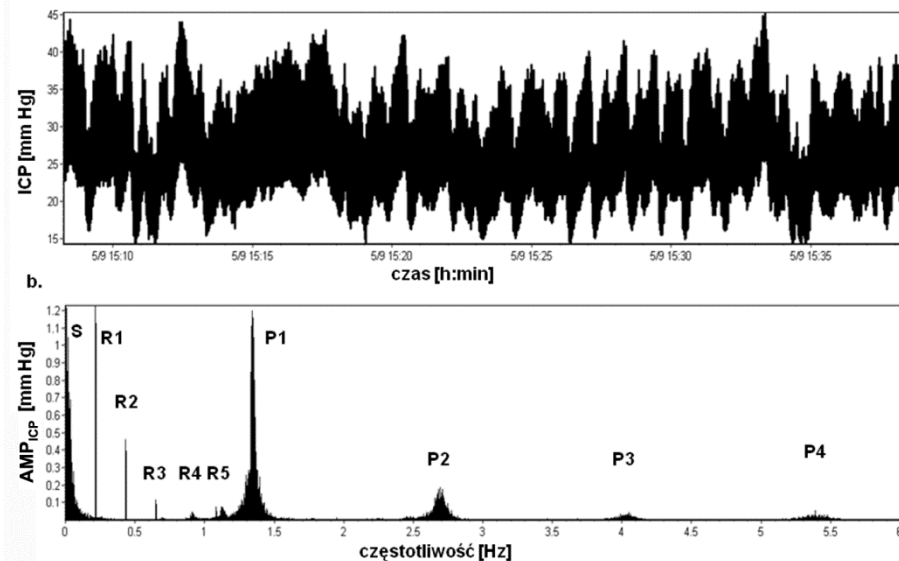
W sygnale *ICP* wyróżnia się 3 fluktuacje: tętniczopochodną (P), oddechową (R) i wolną (S). W dziedzinie czasu fale te nakładają się na siebie (rys. 2.1a), a w dziedzinie częstotliwości są reprezentowane przez oddzielne składowe widmowe (rys. 2.1b). Fizjologiczne fluktuacje ciśnienia wewnątrzczaszkowego świadczą o działaniu mechanizmów regulacyjnych i przystosowywaniu się składników przestrzeni wewnątrzczaszkowej do zmiany stosunków objętościowo-ciśnieniowych.

Analiza fluktuacji ciśnienia wewnątrzczaszkowego (wolnych, oddechowych i tętniczopochodnych) i ich oddziaływań dynamicznych z innymi sygnałami mózgowymi stanowi przedmiot intensywnych badań naukowych.

- Stwierdzono m.in. kliniczną przydatność analizy fal wolnych i amplitudy pulsacji tętniczopochodnych *ICP* w leczeniu wodogłowia (Raftopoulos et al., 1992; Weerakkody et al., 2011; Eide i Brean, 2006), a także u pacjentów po urazach czaszkowo-mózgowych (Balestreri et al., 2004; Hu et al., 2010b).

- Zaproponowano matematyczny opis zależności ciśnieniowo-objętościowej przestrzeni wewnątrzczaszkowej (Langfitt et al., 1964; Lofgren et al., 1973; Marmarou et al., 1978).

- Badano zależność między średnim *ICP* a amplitudą pulsacji tętniczopochodnych *ICP* (Szewczykowski et al., 1977; Avezaat i Eijndhoven, 1984; Czosnyka et al., 1994b).
- Wprowadzono metody badania podatności mózgowej (Robertson et al., 1989; Shapiro et al., 1980).
- Zaproponowano sposoby oceny autoregulacji mózgowej i ciśnieniowej reaktywności mózgowo-naczyniowej (Czosnyka et al., 1996b; Czosnyka et al., 1997b).



Rys. 2.1. Przykładowy 30-minutowy zapis: a) sygnału ciśnienia wewnątrzczaszkowego (*ICP*) u pacjenta po krwotoku podpajęczynówkowym oraz b) widmowa reprezentacja sygnału *ICP*; S – fale wolne, R1–R5 – fale oddechowe i wyższe harmoniczne, P1–P4 – fale tętniczopochodne i wyższe harmoniczne.

Wąskie prążki widmowe R1–R5 są wynikiem mechanicznej wentylacji pacjenta.

Widmo ograniczono do 6 Hz. Według (Czosnyka et al., 2009)

Intensywny rozwój technik przetwarzania sygnałów i postęp w wieloparametrowym, wspartym komputerowo, monitorowaniu pacjentów neurochirurgicznych umożliwiły w ostatnich latach udoskonalanie metod analizy zjawisk okresowych opisywanych przebiegiem *ICP*. Najważniejsze z nich zostaną omówione w kolejnych rozdziałach.

## 2.1. Fale wolne ciśnienia wewnątrzczaszkowego

Fenomenem fal ciśnienia wewnątrzczaszkowego zaczęto się interesować dość wcześnie. W 1960 roku Nils Lundberg opisał występowanie spontanicznych fal wolnych



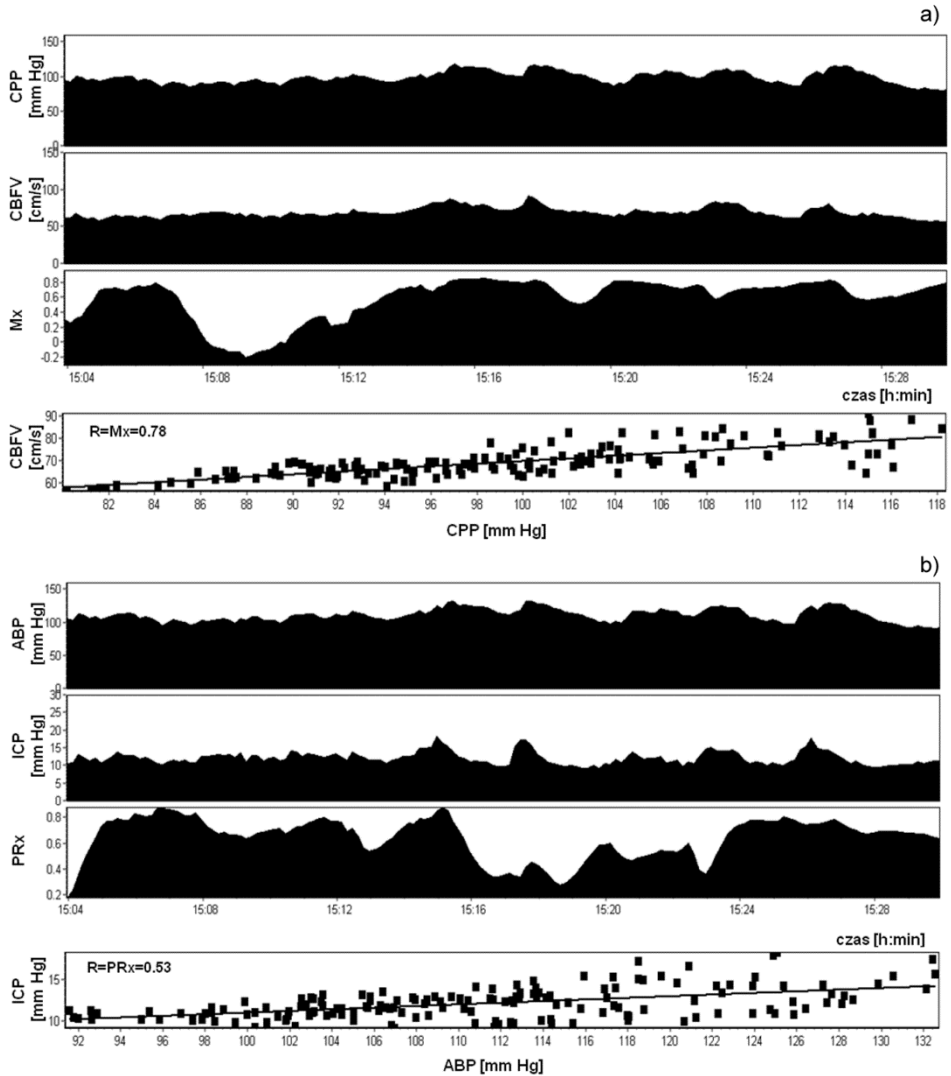
*ICP*, zwanych też falami B bądź falami minutowymi ze względu na czas ich trwania (od 0,5 do 2 min) (Lundberg, 1960). Mogą one przyjmować różny kształt: symetryczny, asymetryczny (z wolno narastającą częścią wstępującą, po której następuje gwałtowny spadek) lub z tzw. fazą plateau (Raftopoulos et al., 1992). Fale wolne *ICP* powstają najprawdopodobniej wskutek zmian objętości krwi mózgowej w wyniku działania aktywnej regulacji przepływu mózgowego krwi. Dowodem na to może być występowanie wolnych fluktuacji (o takim samym zakresie częstotliwości jak fale wolne *ICP*, dodatkowo z nimi skorelowanych) prędkości przepływu krwi mózgowej (*CBFV*) zarejestrowanych za pomocą przezczaszkowej ultrasonografii dopplerowskiej (Droste et al., 1994). Fale wolne są obserwowane również w ciągłym pomiarze utlenowania tkanek mózgowych za pomocą spektroskopii bliskiej podczerwieni (NIRS) (Zweifel et al., 2010a), a także w sygnale ciśnienia tętniczego krwi (ABP) (Steinmeier et al., 1996). Nadal nie wiadomo, czy są one przekazywane do mózgu za pośrednictwem ciśnienia tętniczego, czy pochodzą z mózgu, wpływając na ciśnienie tętnicze poprzez modulację oporu naczyniowego (Haubrich et al., 2007).

### **2.1.1. Ocena autoregulacji i ciśnieniowej reaktywności mózgowo-naczyniowej na podstawie analizy fal wolnych ciśnienia wewnątrzczaszkowego**

Mechanizmy autoregulacji mózgowej mają przede wszystkim za zadanie utrzymanie stałego przepływu mózgowego w granicach zmian *CPP* od 50 do 150 mm Hg (Lassen, 1964). Odbywa się to głównie przez aktywną zmianę średnicy małych tętnic i tętniczek mózgowych. Czas reakcji mechanizmów autoregulacyjnych u osób zdrowych wynosi kilka sekund i prawdopodobnie wydłuża się w przypadku osób z patologią krążenia mózgowego, np. po urazie czaszkowo-mózgowym. Do monitorowania autoregulacji mózgowej są wykorzystywane fale wolne i fale oddechowe, ponieważ są one wystarczająco „wolne”, aby aktywować odpowiedź autoregulacyjną. Pulsacje tętniczopochodne, które są związane z pracą serca (50–180 uderzeń/min) są zbyt szybkie i nie nadają się do monitorowania autoregulacji mózgowej.

Analiza dynamicznych zależności między spontanicznymi falami wolnymi prędkości przepływu krwi mózgowej (*CBFV*) i ciśnienia perfuzyjnego (*CPP*, będącego różnicą między *ABP* i *ICP*) lub *ABP*, gdy pomiar *ICP* nie jest możliwy, umożliwia monitorowanie w sposób ciągły autoregulacji mózgowej (Czosnyka et al., 1996). Podejście to zakłada, że w krótkich odstępach czasu źródłem fluktuacji *CBFV* są zmiany w *CPP*. Stosując analizę korelacyjną, można wyznaczyć parametr autoregulacji mózgowej (*Mx*) jako współczynnik korelacji liniowej między 30 kolejnymi próbkami uśrednionego (zazwyczaj 10 s) sygnału *CBFV* i *CPP* bądź *ABP* (rys. 2.2a). Wartość współczynnika *Mx* przekraczająca 0,3 świadczy o pasywnej reakcji *CBFV* na zmiany *CPP*, wskazując na niesprawną autoregulację. Wartość *Mx* mniejsza niż 0,0 oznacza natomiast, że zmiany w *CBFV* i *CPP* następują w przeciwnych kierunkach, sugerując zachowaną autoregulację (Sorrentino et al., 2011). Wartości *Mx* od 0,0 do 0,3 należą

do tzw. „szarej strefy” i na ich podstawie nie można jednoznacznie ocenić stanu autoregulacji.



Rys. 2.2. Przykłady: a) niesprawnie działającej autoregulacji mózgowej oraz b) niezachowanej ciśnieniowej reaktywności mózgowo-naczyniowej u pacjenta po ostrym urazie czaszkowo-mózgowym. Badania autorki

Analiza spontanicznych fal wolnych *ICP* i *ABP* dostarcza informacji o ciśnieniowej reaktywności mózgowo-naczyniowej (Czosnyka et al., 1996; Czosnyka et al., 1997). Reaktywność mózgowo-naczyniowa stanowi kluczowy mechanizm regulacji

przepływu mózgowego krwi, polegający na reakcji mięśni gładkich małych naczyń mózgowych na zmiany ciśnienia transmuralnego. Autoregulacja mózgowa i ciśnieniowa reaktywność mózgowo-naczyniowa nie powinny być traktowane jak synonimy. W sytuacji niedziałającej autoregulacji mózgowej mięśnie gładkie mogą zachować zdolność do reakcji na zmiany ciśnienia, aczkolwiek w stopniu niewystarczającym do utrzymania stałego przepływu krwi przez mózg. Parametr oceny ciśnieniowej reaktywności mózgowo-naczyniowej ( $PRx$ ) jest wyznaczany podobnie jak współczynnik autoregulacji mózgowej ( $Mx$ ). Ujemny współczynnik korelacji między wolnymi fluktuacjami  $ABP$  i  $ICP$  oznacza dobrą reaktywność mózgowo-naczyniową. W warunkach zachowanej reaktywności mózgowej zmiany  $ABP$  wywołują odwrotne zmiany w objętości krwi mózgowej, a te z kolei powodują skorelowane z nimi zmiany  $ICP$ . Pasywne zmiany objętości krwi mózgowej następujące w takim samym kierunku jak zmiany  $ABP$  oznaczają brak reaktywności w mózgowym łożu naczyniowym i manifestują się dodatnią wartością współczynnika  $PRx$  (rys. 2.2b). Badania przeprowadzone u pacjentów po urazach czaszkowo-mózgowych wykazały, że  $PRx > 0,3$  prognozuje niekorzystny wynik terapii (Sorrentino et al., 2012).

Wykres zmian współczynnika  $PRx$  względem  $CPP$  układa się w krzywą w kształcie litery  $U$ . Na podstawie tego wykresu możliwe jest wyznaczenie ciśnienia perfuzyjnego ( $CPP$ ), dla którego ciśnieniowa reaktywność mózgowo-naczyniowa jest optymalna (Steiner et al., 2002).  $PRx$  koreluje z wynikami otrzymanymi metodą przezczaszkowej ultrasonografii dopplerowskiej (TCD) (Czosnyka et al., 1997b) i za pomocą tomografii pozytonowej (PET) (Steiner et al., 2003).

Ciśnieniową reaktywność mózgowo-naczyniową można łatwo kontrolować u pacjentów neurochirurgicznych przebywających na oddziale intensywnej opieki medycznej, u których sygnały niezbędne do wyznaczania indeksu  $PRx$  są standardowo mierzone w sposób inwazyjny. Istnieją jednak przeciwwskazania do kaniulacji tętnicy (infekcja w miejscu pomiaru, zator w proksymalnym odcinku tętnicy, koagulopatia czy zespół Reynauda). Również u pacjentów z podejrzeniem wodogłowia podczas całonocnej rejestracji  $ICP$  lub w trakcie diagnostycznego testu infuzyjnego nie dokonuje się rutynowo bezpośredniego pomiaru  $ABP$ . Choroby naczyniowe często występują łącznie z zaburzeniem krążenia płynu mózgowo-rdzeniowego, jakim jest wodogłowie normotensyjne (NPH), co może być przyczyną niepomyślnych wyników leczenia zastawkowego u tych pacjentów (Boon et al., 1999). Badanie ciśnieniowej reaktywności mózgowo-naczyniowej u pacjentów z wodogłowiem może być pomocne w wyborze tych pacjentów, u których największym problemem są choroby naczyń mózgowych. Z drugiej strony wyniki badań wskazują, że u pacjentów, których stan zdrowia poprawił się po założeniu zastawki, nastąpiła również poprawa reaktywności mózgowo-naczyniowej (Czosnyka et al., 2005). Implantacja zastawki może więc wpływać na reaktywność naczyniową, ale tylko u tych pacjentów, u których najpierw nastąpiła poprawa krążenia płynu mózgowo-rdzeniowego. Możliwe jest, że poprawa krążenia płynu mózgowo-rdzeniowego wpływa na regulację krwi mózgowej. Autorka

badala możliwość zastąpienia inwazyjnego pomiaru *ABP* przez nieinwazyjny pomiar ciągły *ABP* za pomocą urządzenia Finapres do wyznaczania indeksu *PRx* (Kasprowicz et al., 2010b). Zasada działania urządzenia Finapres (Finapres 2300, Ohmeda, Englewood, CO) jest oparta na tzw. metodzie zaciśniętej objętości (ang. *volume-clamp*). Pneumatyczny mankieta z wbudowanym fotopletyzmozografem jest zakładany na palec. Zaciśnięta średnica tętnicy znajdującej się pod mankieta jest utrzymywana na stałym, zadanym poziomie niezależnie od zmian *ABP* podczas każdego skurczu serca. Dynamiczna regulacja zadanej wartości średnicy naczynia zapewnia odciążenie jego ścianek, umożliwiając tętniczy „rozładunek” przy zerowym ciśnieniu transmuralnym, a w konsekwencji pełne transmisje fal *ABP* do mankieta napełnionego powietrzem (Stokes et al., 1991; Imholz et al., 1998). Początkowo ciśnienie w mankiecie jest stopniowo zwiększane, powodując wzrost pulsacji w pletyzmografie. Stopień zaciśnięcia naczynia jest ustawiany dla ciśnienia w mankiecie odpowiadającego największej amplitudzie pulsacji pletyzmograficznych. Podczas pomiaru średnica tętnicy w palcu zazwyczaj nie jest stała (ze względu na zmiany wartości hematokrytu, stres i napięcie mięśni gładkich ściany tętnic) i ustawienie stopnia zaciśnięcia musi być okresowo weryfikowane. Okresy stałego ciśnienia w mankiecie są wykorzystywane do sprawdzania i regulacji prawidłowej nastawy zaciśnięcia naczynia na podstawie sygnału z pletyzmografu. Konsekwencją tego jest przerwa w pomiarze (w przybliżeniu co 1 min), podczas której następuje kalibracja.

Badania nad możliwością zastąpienia inwazyjnego pomiaru *ABP* pomiarem nieinwazyjnym za pomocą urządzenia Finapres (*fABP*) rozpoczęto od sprawdzenia, czy detekcja fal wolnych *fABP*, na podstawie których jest wyznaczany współczynnik *PRx*, jest dokonywana przez urządzenie Finapres z wystarczającą dokładnością. W tym celu wyznaczono średnią wartość modułu funkcji transmitancji (określającą wzmocnienie układu) i wartość maksymalną koherencji (określającą stopień liniowości) między sygnałami *ABP* i *fABP* w zakresie częstotliwości odpowiadającej falom wolnym, tj. od 0,01 Hz do 0,15 Hz. Porównania indeksów ciśnieniowej reaktywności mózgowo-naczyniowej wyznaczonych na podstawie *ABP* w tętnicy promieniowej (*PRx*) i nieinwazyjnego pomiaru *ABP* z użyciem urządzenia Finapres (*fPRx*) dokonano za pomocą testu zgodności Blanda–Altmana (Bland i Altman, 1986). Do oceny, czy *fPRx* jest wystarczająco czuły, aby odróżnić reaktywność aktywną od pasywnej, wykorzystano test McNemara (McNemar, 1947). Ponadto badano wpływ następujących parametrów na dokładność wyznaczania *fPRx*:

- czasu uśredniania próbek sygnału (4, 6, 8, 12 s),
- szerokości okna obliczeniowego (200, 300, 400 s),
- usunięcia trendu liniowego wraz ze składową stałą sygnałów *ABP* i *ICP*,
- usunięcia okresowych kalibracji sygnału nieinwazyjnego pomiaru *ABP*.

Uzyskana wartość koherencji (mediana 0,85; I kwartył 0,75; III kwartył 0,93) oraz stosunek amplitud sygnałów *ABP* i *fABP* (mediana 0,98; I kwartył 0,87; III kwartył 1,16) w badanym zakresie niskich częstotliwości były bliskie jedności, świadcząc o dobrym odwzorowaniu bez dodatkowego tłumienia bądź wzmocnienia fal wolnych

*ABP* przez urządzenie Finapres. Jednak wartość średnia *fABP* była o ok. 10 mm Hg mniejsza od *ABP* dla analizowanych danych. Różnice w pomiarze *ABP* i *fABP* były najprawdopodobniej spowodowane technicznymi ograniczeniami urządzenia Finapres, związanymi z działaniem systemu regulującego ciśnienie w mankiecie, a także różnymi miejscami pomiaru (tętnica promieniowa, palec) lub niedokładną kalibracją sygnału podczas pomiaru inwazyjnego *ABP*. Mimo tych rozbieżności analiza oceny zgodności metod wyznaczania współczynnika *PRx* i *fPRx* (metoda Blanda–Altmana) przyniosła zadowalające rezultaty (dolna granica zgodności =  $-0,26$ , górna granica zgodności =  $0,17$ ,  $fABP - ABP = -0,04$ ). *PRx* i *fPRx* były istotnie skorelowane ze sobą ( $R_{\text{Spearman}} = 0,92$ ;  $p < 0,001$ ). Większą dokładność wyznaczania *fPRx* uzyskano po usunięciu okresowych kalibracji z sygnału *fABP* (charakterystycznych schodków) oraz dla czasu uśredniania wynoszącego 8 s. Indeks *fPRx* był wystarczająco czuły do rozróżniania między sprawną a uszkodzoną reaktywnością mózgową. Pomiar inwazyjny *ABP* może być zatem zastąpiony pomiarem nieinwazyjnym za pomocą urządzenia Finapres, aczkolwiek zaleca się go stosować w sytuacjach, gdy pomiar inwazyjny nie jest możliwy bądź istnieją przeciwwskazania do jego wykonania (Kasprowicz et al., 2010b).

W literaturze można znaleźć przykłady zastosowania nieinwazyjnego pomiaru utlenowania tkanek mózgowych za pomocą NIRS (Dobrogowska-Kunicka i Liebert, 1997; Maniewski et al., 2005) do wyznaczania indeksu ciśnieniowej reaktywności mózgowo-naczyniowej (*THx* – ang. *total hemoglobin reactivity index*) (Zweifel et al., 2010b; Lee et al., 2009). Mierzony za pomocą NIRS współczynnik *THI* (ang. *tissue hemoglobin index*) jest znormalizowaną miarą względnego stężenia utlenowanej i odtlenowanej hemoglobiny, a tym samym znacznikiem mózgowej objętości krwi (*CBV*). *THx* wyznacza się analogicznie do *PRx* jako współczynnik korelacji liniowej między falami wolnymi uśrednionego sygnału *THI* i *ABP*. Warunkiem satysfakcjonującego pomiaru ciśnieniowej reaktywności mózgowo-naczyniowej w sposób nieinwazyjny jest wystąpienie fal wolnych sygnałów *THI* i *ABP* o odpowiednio dużej mocy (Diedler et al., 2011).

Interesującym podejściem do oceny autoregulacji mózgowej jest wyznaczenie funkcji transmitancji (analiza przesunięć fazowych i wzmocnienia) oraz koherencji między sygnałami *ABP* i *CBFV*. W świetle ostatnich badań (Reinhard et al., 2003; Lewis et al., 2008) wydaje się, że lepsze rezultaty można osiągnąć, analizując fale oddechowe u pacjentów wentylowanych mechanicznie niż przez analizę spontanicznych fal wolnych, dlatego metoda ta zostanie opisana w rozdziale 2.3.

Metodom oceny autoregulacji mózgowej oraz ciśnieniowej reaktywności mózgowo-naczyniowej poświęcono wiele miejsca w literaturze. W przedstawionej pracy omówiono możliwości zastosowania analizy spontanicznych fal wolnych sygnałów mózgowych do monitorowania autoregulacji, nie wspominając o innych metodach, jak np. testowanie autoregulacji przez zastosowanie bodźca hemodynamicznego (np. badanie odpowiedzi układu na farmakologiczny wzrost *ABP*, szybkie upuszczenie ciśnienia w mankiecie założonym na nogę czy krótkie uciśnięcie tętnicy szyjnej itp.) (Strebel et al., 1995; Aaslid

et al., 1989; Smielewski et al., 1997). Wykorzystanie spontanicznych fal wolnych do monitorowania autoregulacji nie jest rozwiązaniem idealnym. Stosunek sygnału do szumu, a przez to dokładność badania jest mniejsza niż w przypadku metod testowych, gdzie stosuje się kontrolowany czynnik stymulujący odpowiedź autoregulacyjną. Monitorowanie umożliwia jednak analizę autoregulacji mózgowej w sposób ciągły podczas intensywnego nadzoru i nie wymaga stosowania potencjalnie szkodliwych bodźców.

### **2.1.2. Analiza fal wolnych w monitorowaniu ciśnienia wewnątrzczaszkowego**

Analiza fal wolnych *ICP* znalazła również zastosowanie w diagnozowaniu pacjentów z zaburzonym krążeniem płynu mózgowo-rdzeniowego (wodogłowiem). Wykazano, że wzmożone występowanie fal wolnych w całonocnym zapisie *ICP* (o amplitudzie większej niż 5 mm Hg i nie krócej niż przez 50% monitorowanego czasu) u pacjentów z wodogłowiem normotensyjnym (*NPH*) jest skorelowane z pozytywnymi wynikami leczenia po wszczęciu zastawki wodogłowiowej i może być uważane za wskazanie podczas kwalifikacji pacjenta do tego zabiegu (Symon i Dorsch, 1975; Pickard, 1980; Raftopoulos et al., 1992). Istotność tej zależności była jednak przez innych kwestionowana (Williams et al., 1998; Stephensen et al., 2005; Woodworth et al., 2009). Brak zgodności może być spowodowany brakiem ujednoczonych metod analizy wielogodzinnego zapisu *ICP*. Mimo postępu w skomputeryzowanej analizie danych inspekcja wzrokowa jest nadal popularną metodą oceny częstości występowania fal wolnych. Dotychczasowe próby zautomatyzowania detekcji fal wolnych *ICP* (Hara et al., 1990; Eklund et al., 2001; Walter et al., 2002; Lemaire et al., 1994) nie przyjęły się w praktyce klinicznej. Większość z nich jest oparta na analizie spektralnej z wykorzystaniem szybkiej transformaty Fouriera (FFT) i filtracji pasmowej. Autorka zaproponowała inne podejście do analizy wielogodzinnego pomiaru *ICP* w celu detekcji fal wolnych w dziedzinie czasu (Kasprowicz et al., 2010a; Kasprowicz et al., 2012a). Separację fal wolnych *ICP* od przebiegów płaskich, niezawierających fluktuacji wolnych, oparto na analizie zmian morfologicznych pulsacji tętniczopochodnych wywołanych wystąpieniem fal wolnych (rozdział 2.2.3).

## **2.2. Pulsacje tętniczopochodne ciśnienia wewnątrzczaszkowego**

### **2.2.1. Amplituda pulsacji tętniczopochodnych ciśnienia wewnątrzczaszkowego**

Badania wykazały, że analiza amplitudy pulsacji tętniczopochodnej *ICP* ( $AMP_{ICP}$ ) jest lepszym predyktorem wyników leczenia niż średnia wartość *ICP* ( $mICP$ ) w różnych stanach chorobowych, takich jak: *NPH* (Eide i Brean, 2006), urazy czaszkowo-mózgowe (Holm i Eide, 2008) czy krwotok podpajęczynówkowy (Eide i Sorteberg,

2006). Metody wyznaczania amplitudy pulsacji tętniczopochodnej można podzielić na metody analizy w dziedzinie czasu i w dziedzinie częstotliwości. Za pomocą analizy częstotliwościowej z wykorzystaniem algorytmu interpolacji szybkiej transformaty Fouriera (FFT) (Czosnyka, 1996)  $AMP_{ICP}$  jest wyznaczana jako zawartość mocy składowej podstawowej pulsacji tętniczopochodnej  $ICP$  (Czosnyka et al., 1994). Częstotliwość podstawowa ( $P1$ , rys. 2.1b) wynika z częstości pracy serca (40–180 uderzeń/min). Również analiza wyższych harmonicznymi fali pulsacyjnej  $ICP$  stanowiła przedmiot badań wielu autorów (Takizawa et al., 1987; Christensen i Borgesen, 1989; Contant et al., 1995). Uważa się, że za wzrost zawartości wyższych harmonicznymi pulsacji tętniczopochodnej jest odpowiedzialny stan rezerwy autoregulacji krążenia mózgowego (Czosnyka, 1996). Amplituda pulsacji tętniczopochodnej w dziedzinie czasu była początkowo wyznaczana jako wartość skuteczna składowych zmiennych  $ICP$  w krótkim czasie (np. 10 s) (Szewczykowski et al., 1976). W innych pracach stosowano detekcję minimum i maksimum pojedynczej pulsacji  $ICP$  i wyznaczano  $AMP_{ICP}$  jako wartość międzyszczytową (Avezaat et al., 1979; Eide, 2006). Wartości amplitudy składowej podstawowej pulsacji  $ICP$  są mniejsze od wartości międzyszczytowej, lecz, jak wynika z badań Czosnyki, wyniki uzyskane obiema metodami są ze sobą skorelowane i wykazują dużą liniowość (współczynnik korelacji liniowej  $R = 0,97$ ,  $n = 79$  u pacjentów z urazami głowy) (Czosnyka et al., 2007b).

Proporcjonalne zwiększenie  $AMP_{ICP}$  wraz ze wzrostem średniej wartości  $ICP$  powyżej pewnego ciśnienia, zwanego ciśnieniem optymalnym ( $ICP_{opt}$ ), jest dobrze znane i opisane w literaturze jako charakterystyka amplitudowo-ciśnieniowa ( $AMP_{ICP} - ICP$ ) (Szewczykowski et al., 1977; Śliwka, 1980). Teoretycznie punkt przecięcia prostej regresji między  $AMP_{ICP}$  i  $ICP$  z osią  $X$  wyznacza ciśnienie odniesienia ( $ICP_0$ ) (rys. 2.3d). Na wzrost amplitudy pulsacji tętniczopochodnej, a tym samym na zmianę kształtu pulsacji  $ICP$  wpływa nie tylko wartość średnia  $ICP$ , ale też wzrost amplitudy zmian mózgowej objętości krwi tętniczej (Avezaat et al., 1979). W przypadku wyczerpującej się rezerwy kompensacyjnej (zmniejszonej podatności wewnątrzczaszkowej) niewielki wzrost wewnątrzczaszkowej objętości powoduje gwałtowny wzrost średniego  $ICP$  i jednoczesny wzrost amplitudy pulsacji  $ICP$  (rys. 2.3a i d). Zależność ciśnieniowo-objętościowa przestrzeni wewnątrzczaszkowej (rys. 2.3c) jest opisywana krzywą o charakterze wykładniczym (Langfitt et al., 1964; Lofgren et al., 1973; Marmarou et al., 1978; Avezaat i Eijndhoven, 1984):

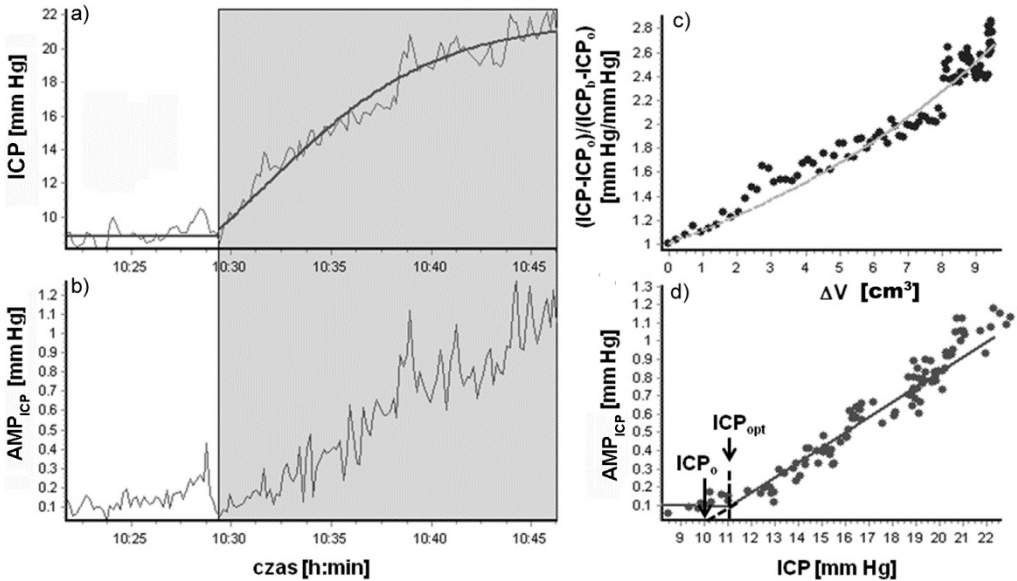
$$ICP = (ICP_b - ICP_0)e^{E\Delta V} + ICP_0 \quad (2.1)$$

Wskaźnikiem zmienności elastancji względem ciśnienia jest elastyczność wewnątrzczaszkowa ( $E$ ), występująca w równaniu (2.1). Jest ona miarą sztywności układu wewnątrzczaszkowego. Za jej pomocą można określić stan rezerwy ciśnieniowo-objętościowej. Wartość  $E > 0,18 \text{ cm}^{-3}$  świadczy o ograniczonej rezerwie ciśnieniowo-objętościowej, natomiast  $E < 0,05 \text{ cm}^{-3}$  o zbyt dużej rezerwie ciśnieniowo-objętościowej,

obserwowanej m.in. w atrofii mózgu (Ekstedt, 1978). Elastyczność układu, tym większa, im bardziej stroma jest charakterystyka ciśnieniowo-objętościowa, jest odwrotnie proporcjonalna do podatności mózgowej powyżej ciśnienia optymalnego ( $ICP_{opt}$ ) (rys. 2.3d):

$$C_i(ICP) = \frac{1}{E(ICP - ICP_0)} \quad \text{dla} \quad ICP(t) > ICP_{opt} \quad (2.2)$$

Dla  $ICP$  poniżej  $ICP_{opt}$  podatność mózgowa jest stała.



Rys. 2.3. Wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego ( $ICP$ ) (a) oraz amplitudy pulsacji tętniczopochodnej  $ICP$  ( $AMP_{ICP}$ ) (b) wywołany dostrzyknięciem dodatkowej objętości płynu fizjologicznego do przestrzeni wewnątrzczaszkowej podczas tzw. testu infuzyjnego. Charakterystyka ciśnieniowo-objętościowa (c) oraz amplitudowo-ciśnieniowa (d) przestrzeni wewnątrzczaszkowej. Rysunek wykonano za pomocą oprogramowania ICM+ (ang. *Intensive Care Monitor*) (Smielewski et al., 2008). Badania autorki

Do oceny rezerwy ciśnieniowo-objętościowej i wyznaczenia elastyczności  $E$  wymagane jest badanie odpowiedzi ciśnieniowej na kontrolowaną zmianę objętości wewnątrzczaszkowej przez np. dostrzyknięcie płynu fizjologicznego podczas testu infuzyjnego. Oceny stanu kompensacji ciśnieniowo-objętościowej można dokonać na podstawie analizy pulsacji tętniczopochodnych  $ICP$ . Podawanie płynu o kontrolowanej objętości z zewnątrz układu zastępuje się fizjologicznym napływem pewnej objętości tętniczej krwi do przestrzeni wewnątrzczaszkowej podczas każdego skurczu serca. Objętość ta jest nieznaną, a odpowiedź ciśnieniową bada się na podstawie zmian amplitudy pulsacji tętniczopochodnych rejestrowanych podczas pomiaru  $ICP$ . Współczynnik korelacji liniowej ( $RAP$ ) między uśrednionymi wartościami (10 s) am-



plitudy pulsacji tętniczopochodnych i ciśnienia wewnątrzczaszkowego w czasie 5 min pozwala określić położenie punktu pracy na charakterystyce ciśnieniowo-objętościowej (Czosnyka et al., 2007b). Wartość  $RAP$  równa zero oznacza brak zależności między zmianami  $ICP$  a  $AMP_{ICP}$ . Gdy  $ICP$  jest małe, wskazuje to na dobrą kompensację ciśnieniowo-objętościową i pozycję punktu pracy poniżej stromej, wykładniczej części krzywej ciśnieniowo-objętościowej. Wartość  $RAP$  bliska jedności oznacza wyczerpującą się rezerwę ciśnieniowo-objętościową i przesunięcie się punktu pracy w prawą stronę, w kierunku stromo narastającej części charakterystyki ciśnieniowo-objętościowej.

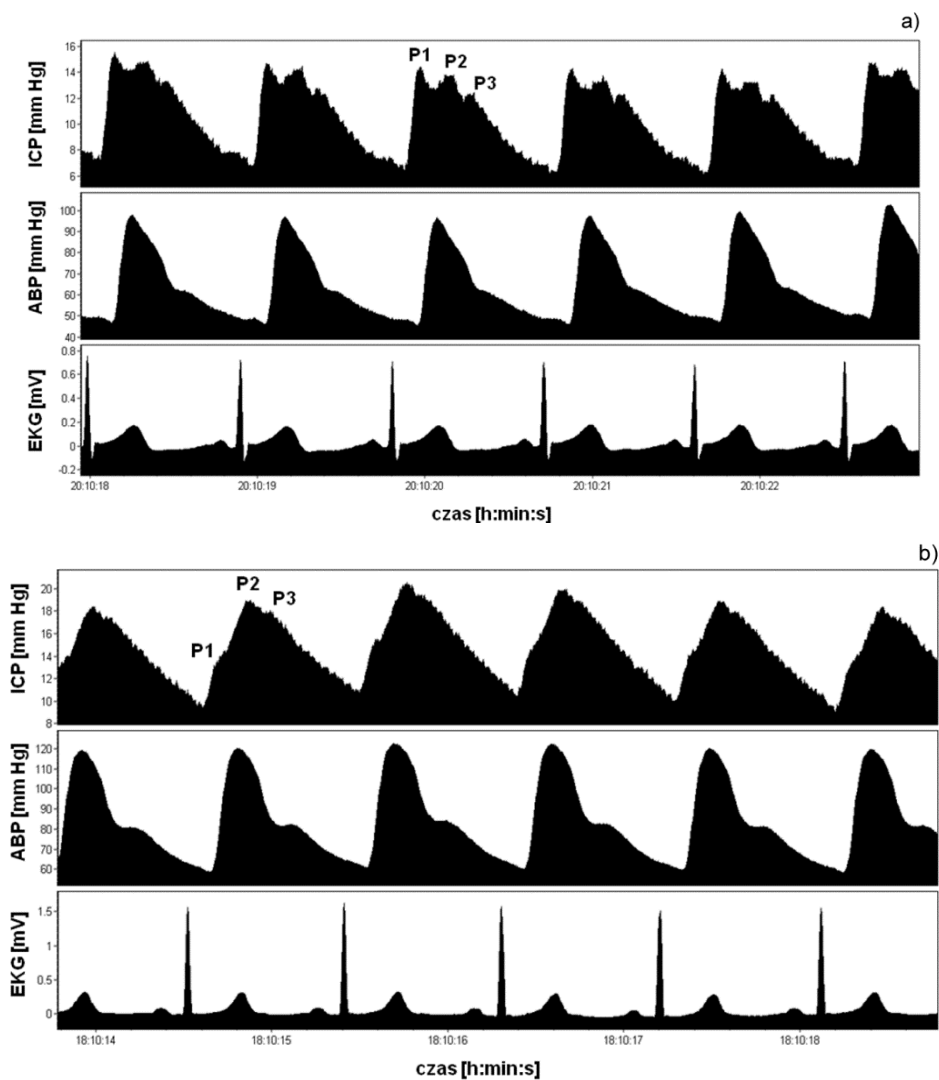
Pulsacje związane z pracą serca występują nie tylko w sygnale ciśnienia wewnątrzczaszkowego, ale również w sygnale prędkości przepływu krwi mózgowej ( $CBFV$ ) rejestrowanym za pomocą przezczaszkowej ultrasonografii dopplerowskiej ( $TCD$ ) i w sygnale ciśnienia tętniczego krwi ( $ABP$ ). Amplituda pulsacji  $ICP$  jest zazwyczaj mocno dodatnio skorelowana z amplitudą pulsacji  $CBFV$ , lecz znacznie słabiej z amplitudą pulsacji  $ABP$  (Czosnyka et al., 2007a).

### 2.2.2. Analiza morfologiczna pulsacji tętniczopochodnych ciśnienia wewnątrzczaszkowego

W klasycznej pulsacji tętniczopochodnej można wyróżnić 3 lokalne maksima:  $P_1$ ,  $P_2$  i  $P_3$  (rys. 2.4a). Wysokość amplitudy poszczególnych maksimów zmienia się znacznie pomiędzy pacjentami, a także u tego samego pacjenta w czasie. Zmiany w ich konfiguracji mogą odzwierciedlać uszczuploną wewnątrzczaszkową rezerwę objętościową (Chopp i Portnoy, 1980), mogą być wskaźnikiem, a nawet predyktorem wewnątrzczaszkowego nadciśnienia (Hu et al., 2010b; Hamilton et al., 2009), niedziałającej autoregulacji mózgowej (Hu et al., 2010a; Portnoy et al., 1982) lub odzwierciedlać zmiany mózgowo-naczyniowe (Portnoy i Chopp, 1981; Asgari et al., 2011). Już dość dawno zauważono (Cardoso et al., 1983), że zmiana kształtu pulsacji  $ICP$  z trójfazowej na trójkątną, z dominującym maksimum  $P_2$  i zanikającymi maksimami  $P_1$  i  $P_3$ , jest związana ze wzrostem  $ICP$  (rys. 2.4b). Pochodzenie poszczególnych maksimów nie zostało jeszcze do końca wyjaśnione. Uważa się, że składowa  $P_1$  zależy od pulsacji ciśnienia tętniczego, a składowe  $P_2$  i  $P_3$  od oddziaływań między  $ICP$  i mózgową objętością krwi (Carrera et al., 2010). Stosunek amplitudy  $P_1$  do  $P_2$  najprawdopodobniej dostarcza informacji o podatności mózgowej (Kuramoto et al., 1986).

Największe zainteresowanie analizą kształtu pulsacji tętniczopochodnych  $ICP$  przypada na lata 80. XX wieku. Ze względu na ograniczone możliwości komputerowej analizy danych w badaniach opierano się głównie na zapisie na papierze i na analizie wzrokowej zmian morfologicznych w sytuacjach zarówno fizjologicznych, jak i patofizjologicznych (Gaga A, 1980; Germon, 1988; Cardoso et al., 1983). Początkowo analiza parametrów morfologicznych dotyczyła głównie obserwacji zmian konfiguracji i wielkości amplitud poszczególnych komponentów pulsacji ( $P_1$ ,  $P_2$ ,  $P_3$ ). Wyniki tych badań umożliwiły sformułowanie hipotez, że zmiany kształtu pulsacji  $ICP$  odzwier-

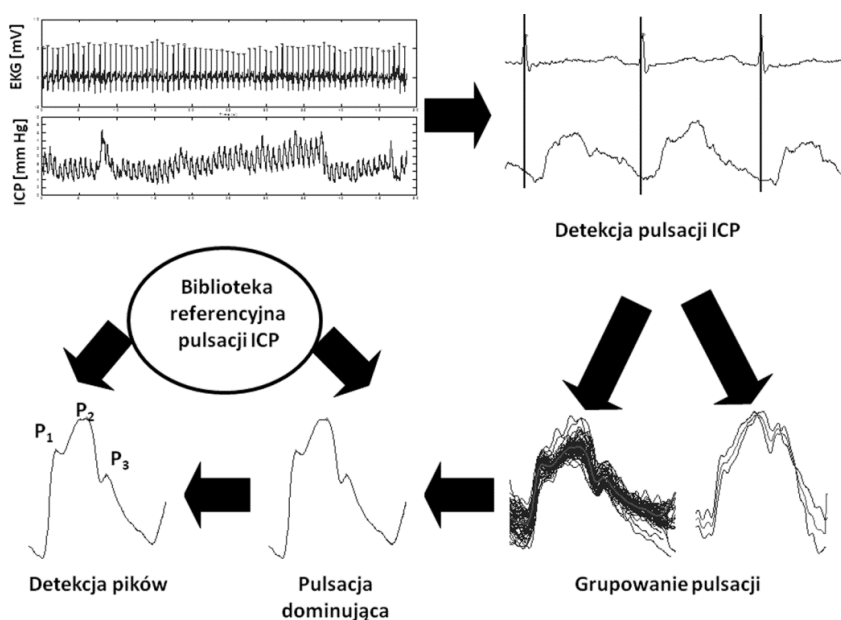
ciędlają zmiany podatności mózgowej i mózgowo-naczyniowej regulacji przepływu krwi (Avezaat i van Eijndhoven, 1986; Robertson et al., 1989).



Rys. 2.4. Porównanie kształtu fali tętniczopochodnej ciśnienia wewnątrzczaszkowego (*ICP*): a) trójfazowa pulsacja *ICP* z trzema maksimumami lokalnymi  $P_1$ ,  $P_2$ ,  $P_3$ , b) trójkątna pulsacja *ICP* z wyraźnie dominującym komponentem  $P_2$  i mniej intensywnymi maksimumami  $P_1$  i  $P_3$ . Skurczowa wartość ciśnienia tętniczego *ABP* jest synchronizowana z maksimum  $P_2$ . Według (Carrera et al., 2010)

Dzięki rozwojowi metod komputerowej analizy sygnału w ostatnich latach pojawiły się zaawansowane algorytmy ciągłej analizy *ICP* (Smielewski et al., 2008;

Morgalla et al., 1999; Eide, 2006; Hu et al., 2009; Ellis et al., 2007). Niektóre z nich umożliwiają wyznaczenie i analizę bądź wizualizację zmian parametrów opisujących kształt pulsacji *ICP*, zwanych parametrami morfologicznymi fali tętniczopochodnej (Hu et al., 2009; Ellis et al., 2007). Grupa naukowców z UCLA Neurosurgery Neural Systems and Dynamics Laboratory opracowała i nadal rozwija MOCAIP (ang. *morphological clustering and analysis of continous intracranial pressure*) – algorytm morfologicznego grupowania pulsacji tętniczopochodnych *ICP* (Hu et al., 2009). Algorytm ten wymaga dwóch sygnałów wejściowych: *ICP* i EKG. Wyodrębnienie pojedynczej pulsacji *ICP* opiera się na technice detekcji załamków QRS sygnału EKG (Afonso et al., 1999) zintegrowanej z algorytmem ekstrakcji pulsacji *ICP* (Hu et al., 2008) (rys. 2.5). Parametry morfologiczne są wyznaczone na podstawie tzw. pulsacji dominującej w segmencie danych. Do wyznaczenia pulsacji dominującej algorytm wykorzystuje hierarchiczną metodę klastrowania (ang. *hierarchical clustering method*), która polega na grupowaniu pulsacji występujących w określonym czasie (zazwyczaj 30 s) na podstawie ich morfologicznego podobieństwa.



Rys. 2.5. Uproszczony schemat działania algorytmu morfologicznego grupowania pulsacji tętniczopochodnych *ICP* (MOCAIP). Według (Hu et al., 2009)

Pulsacja dominująca powstaje z uśrednienia tych pulsacji, które tworzą największą grupę. Proces grupowania i uśredniania pulsacji znacznie zmniejsza wpływ szumów i zakłóceń występujących w rejestrowanym sygnale (spowodowanych przypadkowymi ruchami pacjenta, szumami aparatury pomiarowej, odłączeniem czujnika itp.).

Poprawność otrzymanej pulsacji dominującej sprawdza się, korzystając z biblioteki referencyjnej pulsacji. Biblioteka ta składa się z losowo wybranych pulsacji (ponad 1400), pochodzących od różnych pacjentów, które zostały uznane przez specjalistów za wzorcowe. Aby zniwelować ryzyko odrzucenia poprawnej pulsacji np. w razie braku wzorca w bibliotece referencyjnej, pulsacje dominujące, które przeszły pierwszy proces grupowania, podlegają drugiemu grupowaniu, również za pomocą hierarchicznego klastrowania, a następnie uśrednieniu w najliczniejszej grupie. Dopiero tak otrzymana pulsacja dominująca jest porównywana z pulsacjami referencyjnymi. Uważa się, że pulsacja jest poprawna, jeżeli należy do grupy, z której uśredniona pulsacja wyraźnie koreluje z którąkolwiek z pulsacji referencyjnych. Pulsacja, która została odrzucona w pierwszym kroku, przechodzi dodatkowy test, polegający na wyznaczeniu koherencji grupy pulsacji, do której ona należy. Dopiero odrzucenie pulsacji w obydwu testach oznacza, że pulsacja nie jest poprawna.

Po uznaniu, że pulsacja dominująca jest poprawna, algorytm poszukuje jej maksimów lokalnych. Na podstawie znaku drugiej pochodnej pulsacja ICP jest dzielona na obszary wklęsłe i wypukłe. Miejsce przejścia z obszaru wklęsłego do wypukłego na części narastającej pulsacji oraz z wypukłego do wklęsłego na części opadającej pulsacji wyznacza regiony, w których istnieje możliwość wystąpienia maksimów lokalnych (Hu et al., 2009). W wyniku tej procedury otrzymuje się kilka (około 6) potencjalnych maksimów pulsacji. Następnie zoptymalizowany algorytm rozpoznawania (Scalzo et al., 2009) decyduje, jakie maksima (od 0 do 3) zostaną ostatecznie zaakceptowane do dalszej analizy.

Tabela 2.1. Parametry morfologiczne pulsacji ICP wyznaczane na podstawie algorytmu morfologicznego grupowania pulsacji (MOCAIP). Według Hu et al., 2009

		Grupy parametrów MOCAIP	Parametry MOCAIP
Amplituda	wartość bezwzględna		$mICP, dP_1, dP_2, dP_3, rozkurczICP$
	stosunek		$dP_2/dP_1 (dP_{12}), dP_3/dP_1 (dP_{13}), dP_3/dP_2 (dP_{23})$
Przedziały czasowe	wartość bezwzględna		$L_T, L_1, L_2, L_3,$
	różnica		$L_2 - L_1, L_3 - L_1, L_3 - L_2$
Krzywizny pulsacji	różnica		$Curv_1, Curv_2, Curv_3, Curv_T$
	iloraz		$Curv_2/Curv_1 (Curv_{12}), Curv_3/Curv_1 (Curv_{13}), Curv_3/Curv_2 (Curv_{23})$
Nachylenie			$(P_1 - rozkurczICP)/L_1$
Stała czasowa zaniku			$L_x, dP_x = 0,37dP_3$

Na podstawie zidentyfikowanych maksimów algorytm MOCAIP wyznacza szereg parametrów morfologicznych pulsacji ICP (tabela 2.1), do których należą:

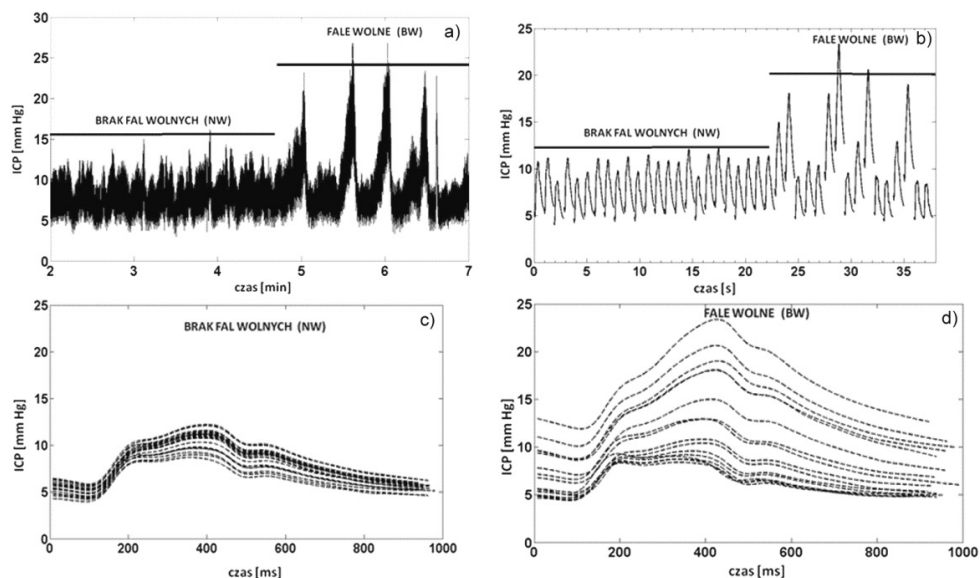
- amplitudy poszczególnych maksimów lokalnych ( $dP_1, dP_2, dP_3$ ) oraz ich stosunki ( $dP_{12}, dP_{13}, dP_{23}$ ),
- wartość ciśnienia wewnątrzczaszkowego – średnia ( $mICP$ ) i rozkurczowa ( $rozkurczICP$ ),
- opóźnienie czasowe pomiędzy załamkiem  $QRS$  sygnału EKG a początkiem pulsacji tętniczopochodnej ( $L_T$ ),
- opóźnienia czasowe między początkiem pulsacji  $ICP$  a wystąpieniem poszczególnych maksimów ( $L_1, L_2, L_3$ ) oraz różnice pomiędzy nimi ( $L_2 - L_1, L_3 - L_1, L_3 - L_2$ ),
- krzywizny pulsacji  $Curv_1, Curv_2, Curv_3, Curv_T$  (krzywizna całkowita) i ich stosunki ( $Curv_{12}, Curv_{13}, Curv_{23}$ ),
- nachylenie części wstępującej oraz stała czasowa zaniku pulsacji ( $L_x$ ).

Parametry morfologiczne pulsacji tętniczopochodnej  $ICP$  wyznaczone na podstawie algorytmu MOCAIP w przedstawionej pracy nazwano *parametrami MOCAIP*.

### 2.2.3. Związek między pulsacjami tętniczopochodnymi a falami wolnymi ciśnienia wewnątrzczaszkowego

Wzmoczone występowanie fal wolnych w całonocnym zapisie  $ICP$  (Symon i Dorsch, 1975; Pickard, 1980; Raftopoulos et al., 1992) oraz podwyższona wartość amplitudy pulsacji  $ICP$  (Czosnyka et al., 2008; Eide i Brean, 2006) rokuje korzystny wynik leczenia zastawkowego pacjentów z wodogłowiem. Fale wolne są manifestowane wzrostem  $ICP$  trwającym od 0,5 do 2 min wywołanym zmianami objętości krwi mózgowej. U osób ze zmniejszoną rezerwą kompensacyjną, zazwyczaj występującą u pacjentów z wodogłowiem, może powodować to wzrost amplitudy i zmianę kształtu pulsacji  $ICP$ . Wydaje się więc, że analiza pulsacji tętniczopochodnych  $ICP$  podczas wystąpienia fal wolnych  $ICP$  może dostarczyć dodatkowych informacji, użytecznych w diagnostyce wodogłowia. Zmienność cech morfologicznych pulsacji  $ICP$  w przypadku wystąpienia fal wolnych  $ICP$ , a także możliwość ich wykorzystania do rozpoznawania okresów bez i z falami wolnymi w celu zautomatyzowania analizy wielogodzinnej zapisu  $ICP$  były przedmiotem badań autorki (Kasproicz et al., 2010a).

Badania przeprowadzono u 44 pacjentów hospitalizowanych w UCLA Adult Hydrocephalus Center, USA. U wszystkich zdiagnozowano wodogłowiem na podstawie badań obrazowych (rezonans magnetyczny (MRI)) bądź tomografia komputerowa (CT)) oraz symptomów klinicznych (tzw. triada Hakima: zaburzenia chodu, nietrzymanie moczu, demencja). U każdego pacjenta został wykonany całonocny pomiar  $ICP$  i EKG. Następnie dokonano selekcji dziesięciominutowych segmentów danych zawierających: stabilny, płaski przebieg  $ICP$  bez widocznych fal wolnych (NW – *no waves*) oraz fale wolne  $ICP$  o amplitudzie większej niż 6 mm Hg (BW – *B waves*) (rys. 2.6a).



Rys. 2.6. Przykładowa rejestracja *ICP* z początkowo „płaskim” przebiegiem stopniowo przechodzącym w asymetryczne fale wolne: a) nieprzetworzony sygnał *ICP*, b) pulsacje dominujące wyznaczone z 30 s odcinków nieprzetworzonego sygnału *ICP*, c) nałożone na siebie pulsacje dominujące wyznaczone z okresu „płaskiego” przebiegu *ICP*, d) nałożone na siebie pulsacje dominujące wyznaczone z okresu występowania fal wolnych *ICP*. Według (Kasprowicz et al., 2010a)

Przebiegi płaskie i z zawartością fal wolnych *ICP* mogą występować naprzemiennie podczas jednej sesji monitorowania *ICP*. Wielokrotne selekcje przebiegów NW lub BW z rejestracji wykonanej u tego samego pacjenta, zostały uśrednione i ostatecznie do analizy przyjęto 76 przebiegów: 44 typu NW oraz 32 typu BW. Do wyznaczenia morfologicznych parametrów pulsacji *ICP* zastosowano algorytm MOCAIP (rozdział 2.2.2), na podstawie którego otrzymano 24 parametry wymienione w tabeli 2.1.

Wystąpienie fali wolnej *ICP* powoduje zmianę kształtu pulsacji dominującej *ICP* na rys. 2.6b–d, a tym samym zmianę wartości parametrów MOCAIP. Do analizy przyjęto średnie wartości 24 parametrów MOCAIP i ich odchylenia standardowe (*SD*), stanowiące miarę stopnia rozproszenia parametrów MOCAIP wokół ich wartości średniej, co dało w sumie 48 badanych parametrów. Liczba ta w stosunku do rozmiaru próby była zbyt duża, stwarzając ryzyko nadmiernego dopasowania (ang. *over-fitting*), a możliwe korelacje między parametrami mogły doprowadzić do zmniejszenia dokładności klasyfikacji. W celu redukcji parametrów nadmiarowych i wyboru zmiennych wnoszących największą wartość dyskryminacyjną do modelu zastosowano trzy metody wyboru podzbioru zmiennych:

- Jednowymiarową analizę wariancji ANOVA (*V*), umożliwiającą porównanie wartości średnich poszczególnych parametrów w dwóch grupach NW i BW, lecz ignorującą możliwość współzależności między zmiennymi.

• Krokową, postępującą analizę dyskryminacyjną (ang. *discriminant analysis*, DA), polegającą na wprowadzaniu w kolejnych krokach zmiennych do modelu o największej wartości statystyki  $F$ . Poziom  $F$  do wprowadzenia został ustalony programowo na rekomendowanej wartości 4,0 (McNitt-Gray et al., 1995). W każdym kroku procedura sprawdzała istotność wybranych już zmiennych i jeżeli wcześniej wybrana zmienna nie wносиła wystarczającego wkładu do dyskryminacji, to była usuwana. Aby zapewnić wystarczającą dokładność obliczeń, wprowadzono tzw. tolerancję zmiennej, którą wyznaczono jako  $(1 - R^2)$ , gdzie  $R$  jest współczynnikiem korelacji danej zmiennej ze wszystkimi zmiennymi w modelu. Wartość tolerancji została ustalona na poziomie 0,01. Analizę dyskryminacyjną powtórzono 44 razy. W każdym powtórzeniu dane pochodzące od jednego pacjenta były usuwane, a model dyskryminacyjny był budowany na podstawie selekcji pochodzących od pozostałych 43 pacjentów. Parametry morfologiczne (24 parametry MOCAIP + 24 SD parametrów MOCAIP), które zostały wybrane minimum 10 razy w 44 powtórzeniach stanowiły wektor wejściowy dla klasyfikatora.

• Algorytm ewolucji różnicowej (ang. *differential evolution algorithm*, DE) – metodę optymalizacji globalnej (Storn, 1997). Ze względu na ogromną liczbę możliwych kombinacji dla 48 parametrów znalezienie optymalnego rozwiązania w skończonym czasie wymagało zastosowania algorytmu losowego wyszukiwania (DE). Funkcją celu była średnia z  $Se$  i  $PPV$  (równania (2.3) i (2.5)). Oprócz 48 parametrów MOCAIP w procesie optymalizacji zastosowano dwa dodatkowe parametry: wagę różnicową ( $F$ ) i prawdopodobieństwo *crossover* ( $\alpha$ ), dla których przyjęto zalecane wartości:  $F = 0,95$  oraz  $\alpha = 0,9$  (Storn, 1997).

Na podstawie przedstawionych technik selekcji parametrów optymalnych otrzymano 3 zbiory danych, które nazwano zgodnie z metodą zastosowaną do ich wyboru: V, DA, DE. Kolejne 3 zbiory ustanowiono przez wybór tych parametrów, które zostały wskazane przez dwie z omówionych metod: V + DE, V + DA lub DA + DE.

Do testowania hipotezy o możliwości rozróżnienia przebiegu *ICP* niezawierającego fal wolnych od przebiegu z zawartością fal wolnych wykorzystano regulowany klasyfikator kwadratowy (Webb, 2002), a ocenę jakości klasyfikacji przeprowadzono na podstawie takich miar, jak:

- czułość

$$Se = \frac{TP}{TP - FN} \quad (2.3)$$

- specyficzność

$$Spe = \frac{TN}{TN + FP} \quad (2.4)$$

- dodatnia wartość predykcyjna

$$PPV = \frac{TP}{TP + FP} \quad (2.5)$$

- dokładność

$$Acc = \frac{TP + TN}{TP + TN + FN + FP} \quad (2.6)$$

gdzie: *TP* (ang. *true positive*) – poprawne wskazanie wyróżnionej klasy (BW), *TN* (ang. *true negative*) – prawidłowe niewskazanie drugiej klasy (NW), *FP* (ang. *false positive*) – niepoprawne wskazanie wyróżnionej klasy (BW), *FN* (ang. *false negative*) – niewskazanie wyróżnionej klasy (BW), gdy powinna być wskazana.

Klasyfikację wykonano dla każdego zbioru parametrów MOCAIP wybranych metodami: V, DA, DE, V + DE, V + DA, DA + DE. Oceny jakości klasyfikacji dokonano metodą *bootstrap* (Webb et al., 2002). Do porównania wyników klasyfikacji różnych zbiorów parametrów MOCAIP procedurę *bootstrap* powtórzono 25 razy dla każdego z sześciu zbiorów, co pozwoliło wyznaczyć wartość średnią i odchylenie standardowe miar jakości klasyfikacji.

Wyniki opisanych procedur wyboru optymalnych parametrów przedstawiono w pracy (Kasprowicz et al., 2010a). Najważniejsze wnioski z przeprowadzonych analiz są następujące:

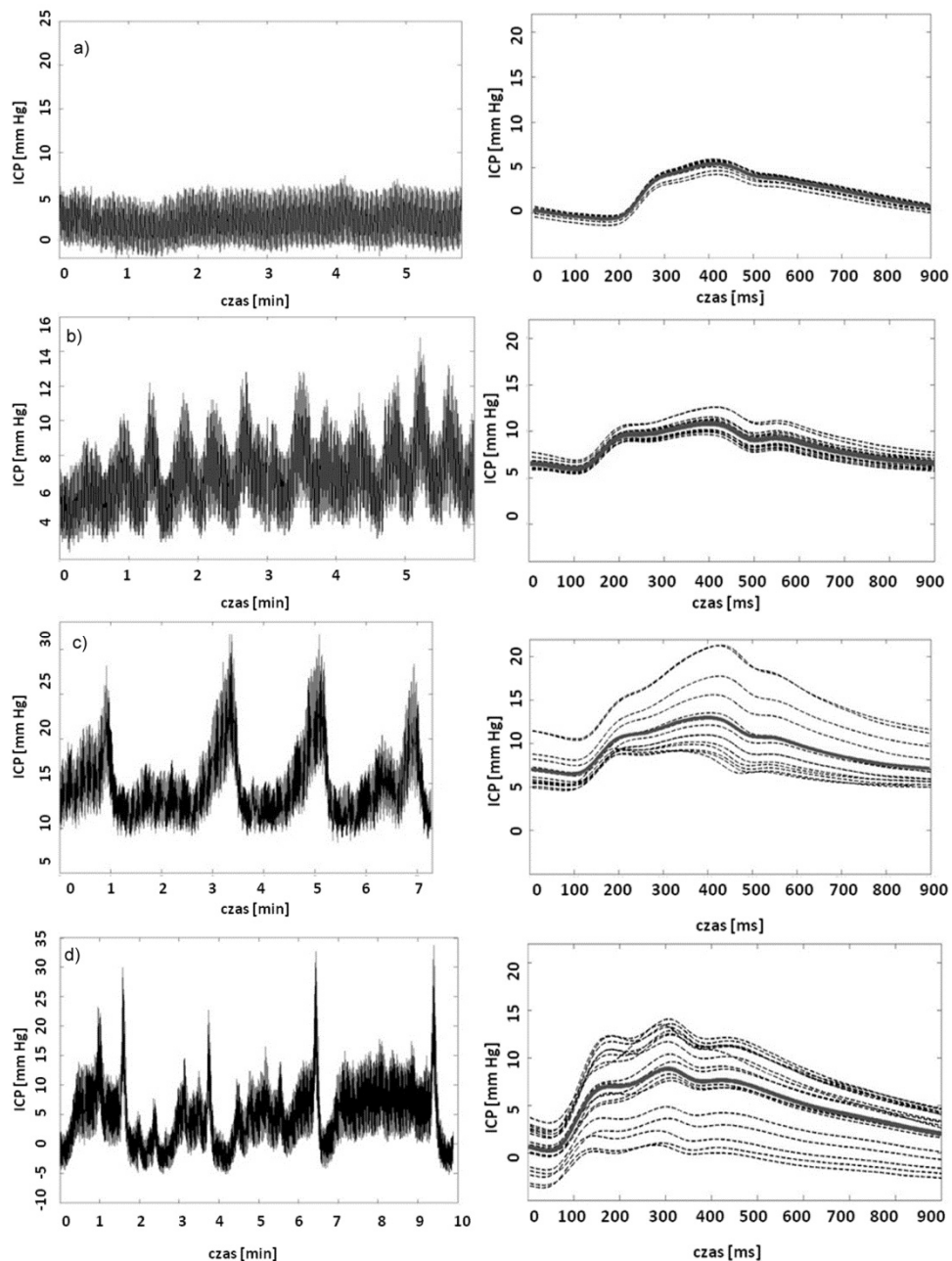
- Wystąpienie fali wolnej *ICP* w znacznym stopniu wpływa na kształt pulsacji *ICP*, powodując zmienność parametrów morfologicznych pulsacji, a zwłaszcza  $SDdP_2$ ,  $SDdP_{12}$ ,  $SDdP_{13}$ ,  $SDCurv_T$ ,  $SDrozkurzICP$  i  $SDmICP$ .

- Na podstawie analizy wymienionych parametrów, możliwa jest separacja sygnału BW od NW, przy czym dla analizowanych danych specyficzność wynosiła  $96,3 \pm 0,3\%$ , czułość  $83,0 \pm 0,5\%$ , dokładność  $88,9 \pm 0,3\%$  i pozytywna wartość predykcyjna  $96,6 \pm 0,3\%$ .

- Jakość klasyfikacji zależy od optymalnego wyboru parametrów, który można uzyskać za pomocą różnych technik selekcji zmiennych. Dla analizowanych danych najkorzystniejszym wyborem była połączona metoda różnicowania ewolucyjnego i prosta analiza wariancji (DE + V).

Wyniki badań potwierdziły hipotezę, że detekcja fal wolnych w sygnale *ICP* jest możliwa na podstawie analizy parametrów morfologicznych pulsacji tętniczopochodnej *ICP*. Podjęto więc próbę sprawdzenia, w jaki sposób kształt fali wolnej wpływa na parametry morfologiczne pulsacji *ICP* i czy możliwa jest separacja fal wolnych *ICP* różniących się kształtem na podstawie zmian morfologicznych pulsacji *ICP* (Kasprowicz et al., 2012a).





Rys. 2.7. Cztery typy przebiegów ICP (lewa strona) i odpowiadające im pulsacje dominujące (prawa strona): a) brak fal wolnych (NW), b) symetryczne fale wolne (SW), c) asymetryczne fale wolne (AS), d) fale wolne z fazą plateau (PW). Pojedyncza pulsacja dominująca została wyznaczona z 30 s sygnału ICP. Według (Kasprowicz et al., 2012a)

Fale wolne *ICP* można podzielić na fale symetryczne (SM) (rys. 2.7b), asymetryczne, charakteryzujące się wolno narastającą częścią wstępującą i szybko opadającą częścią zstępującą (AW) (rys. 2.7c), oraz fale z tzw. fazą plateau (PW) (rys. 2.7d). Po raz pierwszy ilościową analizę i klasyfikację fal wolnych *ICP* ze względu na ich kształt przeprowadził Raftopoulos (Raftopoulos et al., 1992). Stwierdził on, że występowanie w zapisie *ICP* dwóch typów fal wolnych: symetrycznych i dużej amplitudzie oraz asymetrycznych jest związane z poprawą zdrowia pacjenta po założeniu zastawki. Sugerowałoby to fizjologiczną odmiennosć poszczególnych typów fal wolnych. Prace autorki miały na celu zbadanie, czy kształt pulsacji tętniczopochodnych *ICP* zmienia się wraz z występowaniem fal wolnych różniących się kształtem oraz które z parametrów morfologicznych pulsacji *ICP* mają wystarczającą moc dyskryminacyjną do rozróżniania poszczególnych typów fal wolnych. W tym celu ponownie zastosowano algorytm MOCAIP oraz krokową analizę dyskryminacyjną (DA), umożliwiającą wybór tych parametrów MOCAIP, które różnicują 4 typy przebiegów *ICP*: NW, SW, AS, PW (rys. 2.7a–d). Badania przeprowadzono na całkowitej liczbie 276 dziesięciominutowych selekcji danych *ICP* i EKG (131 – NW, 74 – SW, 45 – AS, 26 – PW), wybranych z całonocnych rejestracji wykonanych u 44 pacjentów z wodogłowiem. Analizę ograniczono do 10 podstawowych parametrów MOCAIP związanych wyłącznie z kształtem pulsacji *ICP* i ich odchylen standardowych: ( $dP_1$ ,  $dP_2$ ,  $dP_3$ ,  $L_T$ ,  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $L_3$ ,  $Curv_1$ ,  $Curv_2$ ,  $Curv_3$  – tabela 2.1).

Analizę dyskryminacyjną powtórzono 44 razy. Za każdym razem dane pochodzące od jednego pacjenta były usuwane, a analiza przeprowadzana dla pozostałych 43 pacjentów. Dziewięć najczęściej wybranych parametrów (ponad 22 razy) zostało zaakceptowanych do dalszej analizy ( $SDdP_2$ ,  $SDdP_3$ ,  $SDCurv_1$ ,  $SDL_1$ ,  $L_3$ ,  $SDL_3$ ,  $Curv_2$ ,  $SDCurv_2$ ,  $Curv_3$ ). Na podstawie analizy dyskryminacyjnej wybrano osiem z nich (parametr  $L_3$  nie osiągnął wymaganej istotności dla ustalonych warunków progowych:  $F$  do wprowadzenia  $> 4,0$  i tolerancja  $> 0,01$ ). Uzyskana dyskryminacja 4 typów przebiegu *ICP* była wysoce istotna ( $\lambda$  Wilksa = 0,31,  $F = 16,2$ ,  $p < 0,0001$ ). Wszystkie trzy uzyskane funkcje dyskryminacyjne były istotne statystycznie, aczkolwiek ponad 83% mocy dyskryminacyjnej było wyjaśnione przez funkcję odróżniającą połączone grupy NW + SW od AW + PW. Na podstawie standaryzowanych współczynników funkcji dyskryminacyjnych oceniono, że największy wpływ na różnicowanie połączonych grup NW + SW od AW + PW mają parametry  $SDdP_2$  i  $SDdP_3$ . Możliwa jest również separacja, chociaż z mniejszą mocą dyskryminacyjną, fal AW od PW i PW od SW. Największy wkład w rozróżnienie AW od PW mają odwrotne zmiany w krzywiznach komponentów  $P_2$  i  $P_3$  składowej pulsacyjnej ( $Curv_2$  i  $Curv_3$ ), a w separacji PW od SW, podobnie jak w przypadku połączonych grup NW + SW od AW + PW, odchylenia standardowe amplitud maksimów lokalnych  $P_2$  i  $P_3$ . Na podstawie analizowanych danych nie znaleziono kombinacji parametrów morfologicznych umożliwiających separację SW od NW. Szczegółowy opis przeprowadzonej analizy i uzyskane wyniki przedstawiono w pracy (Kasprovicz et al., 2012a).

### 2.3. Fale oddechowe ciśnienia wewnątrzczaszkowego

Fale oddechowe *ICP* są wywołane zmianami objętości krwi żyłnej i ciśnienia w zatoce strzałkowej górnej związanymi z częstością oddychania (8–20 oddechów/min). Analiza zależności między biosygnalami w zakresie fal oddechowych może dostarczać dodatkowych informacji na temat sprawności działania mechanizmów regulacji przepływu mózgowego krwi. Szczególnie obiecująca wydaje się analiza przesunięć fazowych między *ABP* i *CBFV* w zakresie fal oddechowych u pacjentów wentylowanych mechanicznie lub w trakcie kontrolowanego, głębokiego oddychania ze względu na lepszą stacjonarność sygnału i wyższą amplitudę oscylacji *ABP* u wentylowanych pacjentów (Reinhard et al., 2003; Diehl et al., 1995; Lewis et al., 2008). Podejście to zakłada zależność liniową między *ABP* i *CBFV*. Brak przesunięcia fazowego ( $0^\circ$ ) oznacza zaburzenie autoregulacji, tj. pasywną reakcję systemu na zmiany *ABP*. Niezerowe przesunięcie fazowe sugeruje natomiast poprawnie działającą autoregulację. W celu kontroli liniowości systemu przesunięcie fazowe jest wyznaczane w warunkach minimalnej koherencji sygnałów, równej 0,5 (Czosnyka et al., 2009). Analiza modulacji pulsacji tętniczopochodnej *ICP* przez falę oddechową dostarcza informacji o podatności mózgowej i może być wykorzystana jako narzędzie w diagnostyce wodogłowia (Foltz et al., 1990).

### 2.4. Podsumowanie

- Analiza fluktuacji (wolnych, tętniczopochodnych i oddechowych) sygnałów mózgowych, a w szczególności ciśnienia wewnątrzczaszkowego (*ICP*) wzbogaca informacje o złożonych procesach regulacyjnych zachodzących w przestrzeni wewnątrzczaszkowej.
- Analiza dynamicznych zależności między biosygnalami, takimi jak ciśnienie wewnątrzczaszkowe (*ICP*), ciśnienie tętnicze krwi (*ABP*), prędkość przepływu krwi mózgowej (*CBFV*), utlenowanie tkanek mózgowych (*THI*) w zakresie fal wolnych i oddechowych (zwłaszcza u pacjentów wentylowanych mechanicznie) umożliwia monitorowanie stanu autoregulacji i naczyniowej reaktywności mózgowej.
- Pulsacje tętniczopochodne *ICP* są zbyt szybkie do analizy odpowiedzi autoregulacji mózgowej, ale zmiany ich kształtu odzwierciedlają m.in. zmiany mózgowo-naczyniowe. Wystąpienie fal wolnych ciśnienia wewnątrzczaszkowego wywołuje istotne zmiany w kształcie pulsacji tętniczopochodnych, co może zostać wykorzystane do automatyzacji analizy długotrwałych zapisów *ICP* w celu detekcji fal wolnych w czasie rzeczywistym.



### 3. Badanie podatności mózgowych

Zjawiskiem towarzyszącym przepływowi płynu (krwi mózgowej, płynu mózgowo-rdzeniowego) jest jego przejściowe magazynowanie w rozciągliwych strukturach, tzn. w elastycznych ścianach naczyń krwionośnych lub w układzie przestrzeni płynowej. Zmiany objętości wywołują zmiany ciśnienia w strukturze. Nasuwa się więc skojarzenie z fizycznym zjawiskiem podatności ( $C$ ), wiążącym przyrost ciśnienia ( $dP$ ) z przyrostem objętości ( $dV$ ):

$$C = \frac{dV}{dP} \quad (3.1)$$

Do badań podatności mózgowej korzysta się z różnych technik pomiarowych, takich jak metody pomiaru odpowiedzi objętościowo-ciśnieniowej (ang. *volume pressure response* – *VPR*) czy wyznaczenie indeksu ciśnieniowo-objętościowego (ang. *pressure volume index* – *PVI*) (Marmarou et al., 1978; Gray i Rosner, 1987a, b; Maset et al., 1987), a także stosowanie monitora podatności Spiegelberga (Piper et al., 1999), lub technik rezonansu magnetycznego (Alperin et al., 2005; Baledent et al., 2006). Monitorowanie podatności mózgowej z podziałem na obszary mózgowe jest stosunkowo nowym pomysłem (Alperin et al., 2005; Kim et al., 2009). Do podstawowych mózgowych podatności przedziałowych możemy zaliczyć: podatność tkanek mózgu, podatność części tętniczej i podatność części żylnego mózgowego łoża naczyniowego oraz podatność przestrzeni wypełnionej płynem mózgowo-rdzeniowym. Podatność tkanek mózgu jest bardzo mała i w związku z tym może zostać pominięta. Opracowana metoda oceny lokalnych podatności mózgowych (rozdział 3.2 i 3.3) umożliwia analizę podatności tętniczego łoża naczyniowego ( $C_a$ ) i podatności przestrzeni czaszkowo-rdzeniowej ( $C_i$ ), reprezentującą łączną podatność mózgowego łoża żylnego ( $C_v$ ) i przestrzeni wypełnionej płynem mózgowo-rdzeniowym. Wartości  $C_a$  i  $C_i$  są nieliniowo zależne od ciśnienia tętniczego ( $C_a$ ) i wewnątrzczaszkowego ( $C_i$ ). Wyznaczenie podatności mózgowej (równ. (3.1)) wymaga znajomości zmian objętości krwi mózgowej ( $\Delta CBI$ ) spowodowanych zmianami przyrostów ciśnienia ( $ABP$ ,  $ICP$ ). O ile pomiar ciągły ciśnienia tętniczego

i wewnątrzczaszkowego nie stanowi problemu w warunkach klinicznych, o tyle monitorowanie zmian  $CBV$  nie jest proste. Badanie MRI umożliwia pomiar objętości napływu krwi tętniczej i odpływu krwi żyłnej i na tej podstawie wyznaczenie chwilowej wartości podatności mózgowej, jednakże rejestracja zmian podatności w sposób ciągły z wykorzystaniem technik obrazowych nie jest obecnie możliwa. Wprowadzenie do praktyki klinicznej przezczaszkowej ultrasonografii dopplerowskiej (TCD) umożliwiło nieinwazyjny, ciągły pomiar prędkości przepływu krwi mózgowej w dużych naczyniach mózgowych ( $CBFV$ ). Jeżeli założy się, że w trakcie pomiaru pole przekroju badanej tętnicy pozostaje stałe, zmiany  $CBFV$  mogą być interpretowane jako zmiany przepływu krwi mózgowej ( $CBF$ ). Ultrasonograficznego pomiaru prędkości krwi w naczyniach mózgowych po raz pierwszy dokonał Aaslid (Aaslid et al., 1982). TCD jest stosunkowo prostą i tanią techniką umożliwiającą wielokrotny, długookresowy pomiar hemodynamiki w dużych naczyniach mózgowych przy łóżku pacjenta. Używa się specjalnie skonstruowanej opaski, przytrzymującej sondy ultradźwiękowe. Zasada pomiaru  $CBFV$  za pomocą TCD opiera się na pomiarze przesunięcia dopplerowskiego częstotliwości ( $F$ ), emitowanej fali ultradźwiękowej o częstotliwości  $F_0$ , odbitej od elementów morfotycznych krwi poruszających się z prędkością  $v = CBFV$ . Przesunięcie dopplerowskie jest proporcjonalne do prędkości przepływu krwi w naczyniu zgodnie ze wzorem:

$$F = \frac{2F_0 CBFV \cos \alpha}{V_0} \quad (3.2)$$

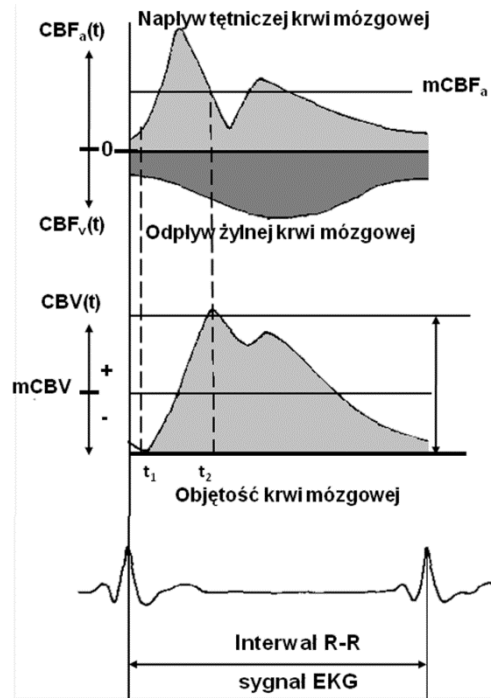
gdzie:  $\alpha$  – kąt między wiązką (sondą) a naczyniem (kierunkiem przepływu), tzw. kąt insonacji,  $V_0$  – prędkość rozchodzenia się ultradźwięków w tkance (1540 m/s).

Współczesne aparaty dopplerowskie przedstawiają sygnał dopplerowski w postaci następujących po sobie widm mocy w funkcji czasu. Oś  $Y$  jest osią częstotliwości, czyli zgodnie z równaniem (3.2) prędkością przepływu krwi, oś  $X$  stanowi oś czasu. Kolorowe kodowanie służy do obrazowania udziału procentowego elementów morfotycznych krwi poruszających się z daną prędkością. Możliwy jest pomiar maksymalnej prędkości (obwiednia widma mocy) i prędkości średniej odpowiadającej częstotliwości uśrednionej z całego przekroju naczynia.

Na podstawie pomiaru prędkości krwi mózgowej za pomocą TCD można wyznaczyć pulsacyjne zmiany objętości mózgowej krwi tętniczej ( $\Delta C_aBV$ ). Przedstawiona dalej metoda oszacowania zmian  $C_aBV$  podczas jednego cyklu pracy serca posłużyła do wyznaczenia i zanalizowania względnych zmian przedziałowych podatności mózgowych (Kim et al., 2009; Kim et al., 2011) oraz do oszacowania stałej czasowej tętniczego łoża naczyniowego (Czosnyka et al., 2012; Kasprovicz et al., 2012b; Kasprovicz et al., 2012c; Kasprovicz et al., 2012d), a także do oceny wpływu zmian  $C_aBV$  na kształt pulsacji tętniczopochodnej ciśnienia wewnątrzczaszkowego (Carrera et al., 2010).

### 3.1. Pulsacyjne zmiany objętości mózgowej krwi tętniczej

Pulsacyjne zmiany objętości krwi mózgowej ( $\Delta CBV$ ) powstają w wyniku złożonego oddziaływania między pulsacyjnym napływem tętniczym a żylnym odpływem krwi podczas jednego cyklu pracy serca (rys. 3.1). Po raz pierwszy metodę wyznaczania  $\Delta CBV$  zaproponował Avezaat i van Eijndhoven (Avezaat i van Eijndhoven, 1986).



Rys. 3.1. Pulsacyjne zmiany objętości krwi mózgowej wyznaczone na podstawie interakcji między napływem mózgowej krwi tętniczej i odpływem krwi żylny. Według (Avezaat i van Eijndhoven, 1986)

$\Delta CBV$  odpowiada całce różnicy między tętniczym ( $CBF_a$ ) a żylnym ( $CBF_v$ ) przepływem krwi mózgowej podczas jednego cyklu pracy serca:

$$\Delta CBV(t) = \int_{t_0}^t (CBF_a(s) - CBF_v(s)) ds \quad (3.3)$$

gdzie  $t_0$  – początek cyklu pracy serca,  $s$  – zmienna całkowania. W praktyce, ze względu na ograniczenia techniczne, jednoczesny pomiar przepływu w tętnicy mózgowej i w zatoce żylny jest trudny do wykonania. Przyjęto więc założenie, że przepływ żylny jest stały, w przybliżeniu równy średniemu przepływowi tętniczemu krwi mózgowej:

$$CBF_v(t) = mCBF_a \quad (3.4)$$

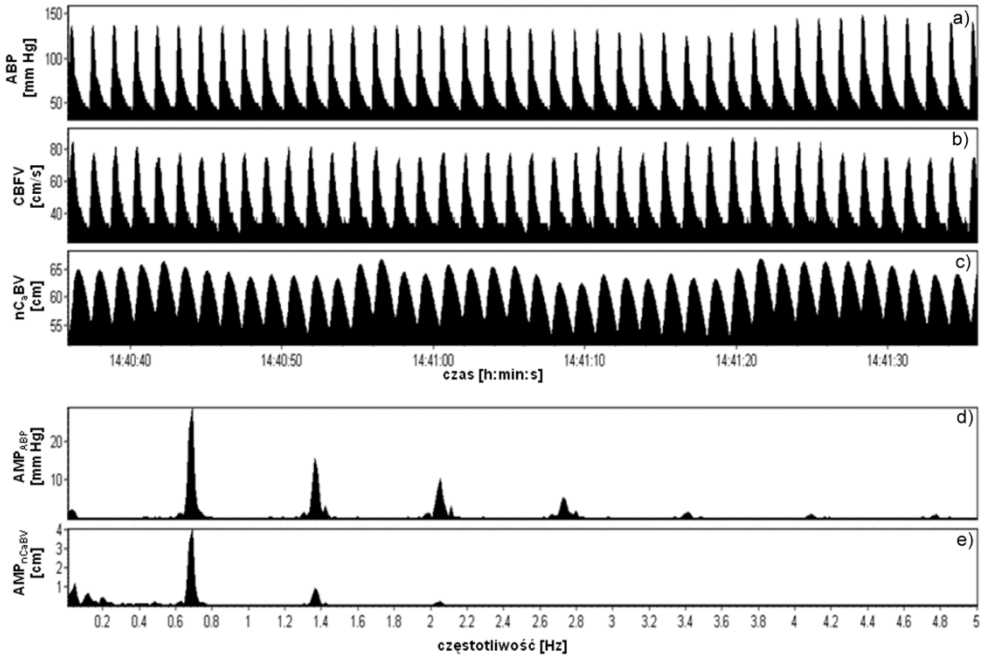
Wówczas zmiany objętości tętnicznej krwi mózgowej  $\Delta C_aBV$  można zapisać:

$$\Delta C_aBV(t) = \int_{t_0}^t (CBF_a(s) - mCBF_a) ds \quad (3.5)$$

Do oszacowania  $\Delta C_aBV$  wykorzystano ultrasonograficzny pomiar prędkości przepływu krwi mózgowej ( $CBFV$ ) w dużych tętnicach mózgowych (tętnica środkowa mózgu). Biorąc pod uwagę skończoną częstotliwość próbkowania (50 Hz) i zakładając, że podczas pomiaru pole przekroju badanego naczynia pozostaje stałe, równe  $S_a$ , równanie (3.5) można zapisać następująco:

$$\Delta C_aBV(n) = S_a \sum_{i=1}^n (CBFV_a(i) - mCBFV_a) \Delta t \quad (3.6)$$

gdzie:  $n$  – liczba próbek od początku cyklu serca,  $\Delta t$  – czas między dwoma kolejnymi próbkami,  $CBFV_a(i)$  –  $i$ -ta próbka tętnicznej prędkości przepływu krwi mózgowej zmierzona za pomocą przezczaszkowej ultrasonografii dopplerowskiej (TCD).



Rys. 3.2. Przebiegi czasowe a) ciśnienia tętniczego krwi ( $ABP$ ), b) prędkości przepływu krwi mózgowej ( $CBFV$ ) zmierzonej za pomocą przezczaszkowej ultrasonografii dopplerowskiej w tętnicy środkowej mózgu oraz c) znormalizowana względem pola przekroju badanego naczynia objętość mózgowej krwi tętnicznej wyznaczona na podstawie sygnału  $CBFV$  ( $nC_aBV$ ). Widma amplitudowe sygnałów d)  $ABP$  i e)  $nC_aBV$  pokazują, że częstotliwość podstawowa obu sygnałów (około 0,7 Hz) odpowiada częstości pracy serca. Widmo zostało ograniczone do 5 Hz. Badania własne



Przedstawiony na rysunku 3.2 sygnał  $nC_aBV$  jest znormalizowany (podzielony przez nieznaną pole przekroju naczynia  $S_a$ ) i dlatego nie jest wyrażony w jednostkach objętości, lecz długości:

$$nC_aBV = \frac{C_aBV}{S_a} \quad [\text{cm}] \quad (3.7)$$

Formalnie  $\Delta C_aBV$  oznacza zmianę objętości tętniczej krwi mózgowej na jednostkę powierzchni przekroju badanego naczynia.

Otrzymany z obliczeń nowy sygnał  $nC_aBV$  ma charakter pulsacyjny o częstotliwości podstawowej równej częstości pracy serca (rys. 3.2). Za pomocą analizy spektralnej można wyznaczyć amplitudę składowej podstawowej sygnału  $nC_aBV$  ( $AMP_{nC_aBV}$ ).

Naczyniem mózgowym najczęściej analizowanym za pomocą TCD była tętnica środkowa mózgu (MCA). Duże tętnice mózgowie, takie jak MCA, wprawdzie pulsują, ale są one mniej podatne w porównaniu z małymi tętnicami i tętniczkami mózgowymi. Dlatego pulsacyjne zmiany objętości krwi mózgowej zachodzące w dużych naczyniach mózgowych są mniejsze od zmian w tętnicach i tętniczkach mózgowych. Niespełnienie założenia, że pole przekroju badanego naczynia jest stałe, nie powinno więc wprowadzać dużego błędu. Według różnych autorów średnica naczynia mózgowego może zmieniać się od 4% do 10% w stosunku do średnicy przed zaburzeniem, takim jak np. zmiana  $EtCO_2$  lub zmiana wywołana hipotonią ortostatyczną w zależności od przyjętej metody i warunków pomiaru (Caekebeke et al., 1992; Kontos, 1989; Giller et al., 1993; Brooks et al., 1989; Serrador et al., 2000). Zgodnie z prawem Hagen–Poiseuille’a przepływ zmieni się o mniej niż 23% wskutek 10% zmiany średnicy naczynia. Pod względem klinicznym jest to akceptowalne (przykładowo zmiana  $PaCO_2$  o 1 kPa powoduje średnio 20% zmianę przepływu krwi mózgowej). Ostatnie badania technikami obrazowymi (MRI z fazowo-kontrastową sekwencją obrazowania) wykazały, że przepływ w zatokach żylnych ma rzeczywiście mniej pulsacyjny charakter niż mózgowy przepływ tętniczy (Stoquart-Elsankari et al., 2009). Można więc aproksymować przepływ żylny przepływem tętniczym (równ. (3.4)), uśrednionym w pewnym czasie (w praktyce od 6 do 20 s). Ograniczeniem zaproponowanej metody wyznaczania pulsacyjnych zmian objętości krwi tętniczej jest brak możliwości kalibracji sygnału  $C_aBV$  w jednostkach objętości ze względu na nieznaną (niemożliwą do zmierzenia metodą TCD) rozmiar badanego naczynia.

### 3.2. Podatność tętniczego łoża naczyniowego

Podatność tętniczego łoża naczyniowego  $C_a$  można wyznaczyć jako iloraz amplitudy pulsacyjnych zmian objętości mózgowej krwi tętniczej ( $AMP_{C_aBV}$ ) i ciśnienia tętniczego krwi ( $AMP_{ABP}$ ):

$$C_a = \frac{AMP_{C_aBV}}{AMP_{ABP}} \quad (3.8)$$

gdzie:  $AMP_{C_aBV}$  i  $AMP_{ABP}$  – amplitudy pierwszych harmoniczných pulsacji  $C_aBV$  i  $ABP$  wyznaczone za pomocą analizy spektralnej.

Ze względu na nieznaną wartość pola przekroju badanej tętnicy ( $S_a$ ) podatność ( $C_a$ ) nie może być wyrażona w jednostkach  $\text{cm}^3/\text{mm Hg}$ , co z kolei uniemożliwia porównania między pacjentami. Podatność  $C_a$  znormalizowano zatem względem  $S_a$  i wyrażono w  $\text{cm}/(\text{mm Hg})$ :

$$nC_a = \frac{C_a}{S_a} = \frac{AMP_{nC_aBV}}{AMP_{ABP}} \quad [\text{cm}/\text{mm Hg}] \quad (3.9)$$

U pacjentów objętych intensywną opieką medyczną pomiaru  $ABP$  nie dokonuje się w tętnicach mózgowych, lecz w obwodowych. W związku z tym w opisywanych w tej pracy badaniach przyjęto założenie, że obwodowe pulsacje  $ABP$  są wystarczająco dobrym przybliżeniem mózgowych pulsacji ciśnienia tętniczego krwi. W warunkach eksperymentalnych (Czosnyka et al., 1999a) wynik pomiaru wartości międzyszczytowych pulsacji  $ABP$  w tętnicy udowej był znacznie mniejszy niż w tętnicy szyjnej, podczas gdy amplituda pierwszej harmonicznej obu wartości ciśnienia była podobna. Wyznaczenie amplitudy składowej podstawowej pulsacji  $ABP$  zamiast wartości międzyszczytowej może zminimalizować błąd związany z miejscem pomiaru  $ABP$ .

### 3.3. Podatność przestrzeni czaszkowo-rdzeniowej

Podatność przestrzeni czaszkowo-rdzeniowej oblicza się podobnie jak podatność tętniczego łoża naczyniowego jako iloraz amplitudy pulsacyjnych zmian objętości mózgowej krwi tętniczej ( $AMP_{C_aBV}$ ) i ciśnienia wewnątrzczaszkowego ( $AMP_{ICP}$ ):

$$C_i = \frac{AMP_{C_aBV}}{AMP_{ICP}} \quad (3.10)$$

gdzie:  $AMP_{C_aBV}$  i  $AMP_{ICP}$  – amplitudy składowych podstawowych pulsacji  $C_aBV$  i  $ICP$  wyznaczone za pomocą analizy spektralnej.

Podobnie jak podatność tętniczego łoża naczyniowego ( $C_a$ ) podatności przestrzeni wewnątrzczaszkowej ( $C_i$ ) nie można wyrazić w  $\text{cm}^3/\text{mm Hg}$  ze względu na nieznaną wartość pola przekroju badanej tętnicy ( $S_a$ ). Podatność  $C_i$  znormalizowano względem  $S_a$  i wyrażono w  $\text{cm}/(\text{mm Hg})$ :

$$nC_i = \frac{C_i}{S_a} = \frac{AMP_{nC_aBV}}{AMP_{ICP}} \quad [\text{cm/mm Hg}] \quad (3.11)$$

Zmiany wartości podatności mózgowych, będące odpowiedzią na bodźce hemodynamiczne (np. kontrolowaną zmianę prężności CO<sub>2</sub> bądź spadek ciśnienia tętniczego) były analizowane jako procentowe zmiany C<sub>a</sub> i C<sub>i</sub> w stosunku do stanu spoczynkowego. Metoda ta umożliwia obserwację względnych zmian podatności przedziałowych C<sub>a</sub> i C<sub>i</sub> w czasie i wyznaczenie współczynnika podatności mózgowych ICC (ang. *intracranial compliance coefficient*).

### 3.4. Współczynnik podatności mózgowych

Zgodnie z doktryną Monro–Kellie’ego (Monro, 1783; Kellie, 1824) suma objętości składników przestrzeni czaszkowo-rdzeniowej pozostaje stała w dłuższym czasie. Składniki objętościowe przestrzeni czaszkowo-rdzeniowej stanowią:

- objętość płynu mózgowo-rdzeniowego, który wypełnia komory mózgowia oraz przestrzeń podpajęczynówkową mózgowia i rdzenia kręgowego,
- objętość krwi mózgowej wypełniającej łoża naczyniowe,
- objętość tkanek mózgu.

Zmiana objętości któregokolwiek ze składników objętościowych przestrzeni powoduje zmianę objętości co najmniej jednego z pozostałych. Za szybkie zmiany w procesie kompensowania zmian objętościowych, trwające od kilku sekund do kilku minut, są odpowiedzialne przede wszystkim płyny zdolne do przemieszczania się (krew i płyn mózgowo-rdzeniowy). Zmiany objętościowe tkanek mózgu są procesami długotrwałymi, związanymi najczęściej z powiększającą się patologicznie masą (krwiak, guz, ropień), obrzękiem mózgu czy zmniejszeniem masy mózgu wskutek odwodnienia tkanek. Są to procesy o większej stałej czasowej w porównaniu ze zmianami objętości krwi mózgowej lub płynu mózgowo-rdzeniowego. Gdy system jest zdolny do kompensowania zmian objętościowych, średnie zmiany mózgowej podatności tętniczego łoża naczyniowego (C<sub>a</sub>) powinny teoretycznie powodować odwrotne zmiany łącznej podatności żylniej i podatności związanej z kompensacją zmian objętościowych płynu mózgowo-rdzeniowego (C<sub>i</sub>) lub *vice-versa*. Współczynnik podatności mózgowych (ICC) teoretycznie umożliwia monitorowanie homeostatycznej regulacji objętościowej, informując, czy doktryna Monro–Kellie’ego jest spełniona. W praktyce jest on wyznaczany jako współczynnik korelacji liniowej między wolnymi zmianami (4 min) między kolejnymi próbkami uśrednionych wartości (10 s) podatności C<sub>a</sub> i C<sub>i</sub>. Współczynnik ICC będzie przyjmować wartości ujemne, gdy mechanizmy regulujące zmiany objętości opisane doktryną Monro–Kellie’ego są sprawne. Wartości ICC bliskie zeru mogą oznaczać, że oddziaływania między przedziałowymi podatnościami

mózgowymi nie odgrywają istotnej roli w regulacji objętości mózgowej. Dodatnia wartość  $ICC$ , bliska 1, wskazuje, że zmiany  $C_a$  i  $C_i$  podążają w tym samym kierunku i doktryna Monro–Kellie’ego nie jest spełniona. Współczynnik  $ICC$  przyjmuje wartości od  $-1$  do  $1$ , co umożliwia porównanie go u różnych pacjentów.

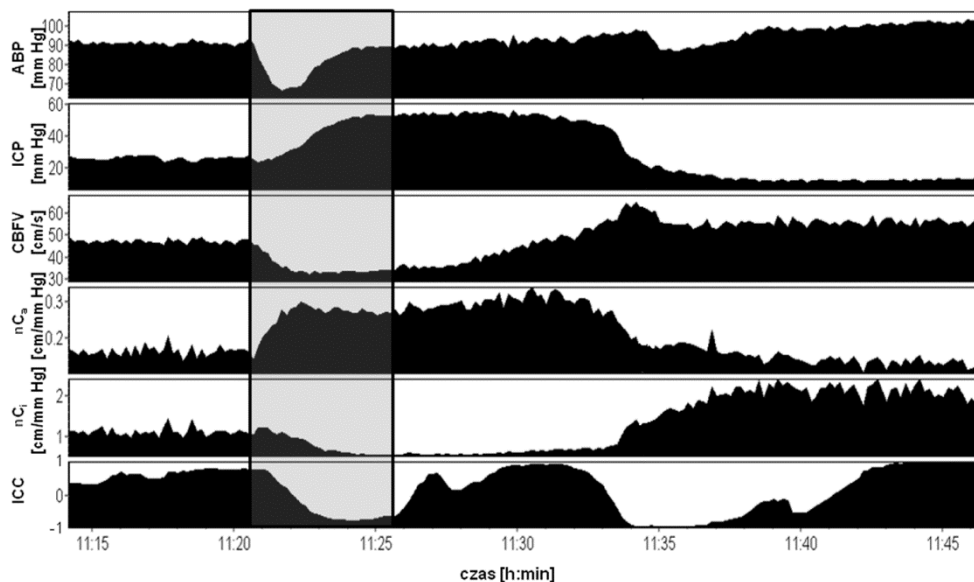
### 3.5. Kliniczna weryfikacja metody wyznaczania podatności mózgowych

Weryfikację metody wyznaczania pulsacyjnych zmian objętości krwi tętniczej ( $\Delta C_aBV$ ) i przedziałowych podatności mózgowych ( $C_a$  i  $C_i$ ) oparto na analizie tzw. *fal plateau* ciśnienia wewnątrzczaszkowego ( $ICP$ ) (Kim et al., 2009). Fala plateau charakteryzuje się wzrostem  $ICP$  do wartości powyżej 40 mm Hg i czasem trwania od 5 min do 20 min. Początkowy wzrost  $ICP$  jest związany z poszerzeniem naczyń mózgowych i wzrostem objętości tętniczej krwi mózgowej, w odpowiedzi na spadek ciśnienia tętniczego krwi (rys. 3.3 – obszar zaznaczony szarym prostokątem). To z kolei powoduje zaburzenie równowagi między podatnością tętniczego łoża naczyniowego i podatnością łączną części żylnego łoża naczyniowego i przestrzeni wypełnionej płynem mózgowo-rdzeniowym.

Podczas wystąpienia fali plateau  $ICP$  podatność mózgowego łoża tętniczego się zwiększa w wyniku spadku napięcia mięśni gładkich ścian naczyń mózgowych, a podatność przestrzeni czaszkowo-rdzeniowej się zmniejsza w związku ze wzrostem objętości krwi mózgowej (rys. 3.3). Jeżeli autoregulacja mózgowa działa sprawnie, to w wyniku autoregulacyjnego skurczu naczyń mózgowych następuje spadek ciśnienia wewnątrzczaszkowego poniżej wartości spoczynkowej, a następnie stopniowy powrót do wartości  $ICP$  przed zaburzenia. Badania przeprowadzono u 10 pacjentów z ostrymi urazami głowy hospitalizowanych na oddziale intensywnej opieki medycznej w Addenbrooke’s Hospital w Cambridge. Z zapisów długookresowych ciśnienia wewnątrzczaszkowego wyselekcjonowano 17 fal plateau  $ICP$ . Analiza wykazała wyraźny wzrost podatności  $C_a$  ( $p = 0,001$ ) i zmniejszenie podatności  $C_i$  ( $p = 0,001$ ) podczas wystąpienia fal plateau  $ICP$ . Potwierdziło to przydatność metody do monitorowania względnych zmian mózgowych podatności przedziałowych. Badania podatności mózgowych były również prowadzone u pacjentów z urazami głowy, u których zastosowano umiarkowaną hiperwentylację w celu kontroli zmian  $ICP$  (Carrera et al., 2011c), podczas kontrolowanych zmian  $EtCO_2$  u zdrowych osobników (Carrera et al., 2011a) oraz u pacjentów ze zwężeniem tętnicy szyjnej (Carrera et al., 2011b), a także w trakcie diagnostycznego testu infuzyjnego u pacjentów z wodogłowie (Kim et al., 2010).

Badania nad przydatnością współczynnika podatności mózgowych ( $ICC$ ) do monitorowania objętościowej regulacji (Kim et al., 2011) prowadzono w grupie 238 pa-

ojentów po urazach czaszkowo-mózgowych leczonych na oddziale intensywnej opieki medycznej w Addenbrooke's Hospital, University of Cambridge w latach 1992–2003.



Rys. 3.3. Zmiany przedziałowych podatności mózgowych: części tętniczej mózgowego łoża naczyniowego ( $nC_a$ ) i łącznej podatności części żylnego mózgowego łoża naczyniowego i przestrzeni wypełnionej płynem mózgowo-rdzeniowym ( $nC_i$ ) oraz współczynnika podatności mózgowych ( $ICC$ ) podczas fali plateau ciśnienia wewnątrzczaszkowego ( $ICP$ ). Obszar zaznaczony szarym prostokątem przedstawia fazę wzrostu  $ICP$  spowodowaną rozszerzeniem naczyń mózgowych w odpowiedzi na zmniejszenie  $ABP$ . Według (Kim et al., 2009)

Analizowano następujące patologiczne zdarzenia wywołujące hemodynamiczne odpowiedzi: wystąpienie fal plateau  $ICP$ , hipertensję tętniczą i wewnątrzczaszkową. Ujemne wartości  $ICC$ , występujące najczęściej podczas fal plateau  $ICP$  (rys. 3.3) i w sytuacji tętniczego nadciśnienia, sugerują zdolność układu do przeciwstawienia się patologicznemu zaburzeniu, dzięki czemu można uznać, że doktryna Monro–Kellie’go jest zachowana. Przyczyną wzmożonego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego (podwyższonej wartości  $ICP$  utrzymującej się przez dłuższy czas;  $ICP > 25$  mm Hg przez ponad 30 min,  $ICP > 30$  mm Hg przez ponad 15 min,  $ICP > 40$  mm Hg przez 1 min) są zaburzone mechanizmy kompensacji zmian objętościowych, opisane doktryną Monro–Kellie’go. W tej sytuacji wartości obu podatności mózgowych zmniejszają się ze wzrostem  $ICP$ , a współczynnik  $ICC$  przyjmuje wartości dodatnie. Istotne znaczenie kliniczne ma powiązanie wartości  $ICC$  z wynikami leczenia. Pacjenci, którzy zmarli, mieli za życia wyraźnie większą wartość  $ICC$  od tych, którzy przeżyli ( $p < 0,01$ ). Śmiertelność wynosiła 5% w przypadku  $ICC < 0,0$ , natomiast 43% w przypadku  $ICC > 0,7$ . Współczynnik  $ICC$  może być traktowany jako parametr dostarczający do-

datkową informację o względnych stosunkach objętościowych odzwierciedlających ciśnieniowe zmiany zachodzące w przestrzeni wewnątrzczaszkowej.

### 3.6. Podsumowanie

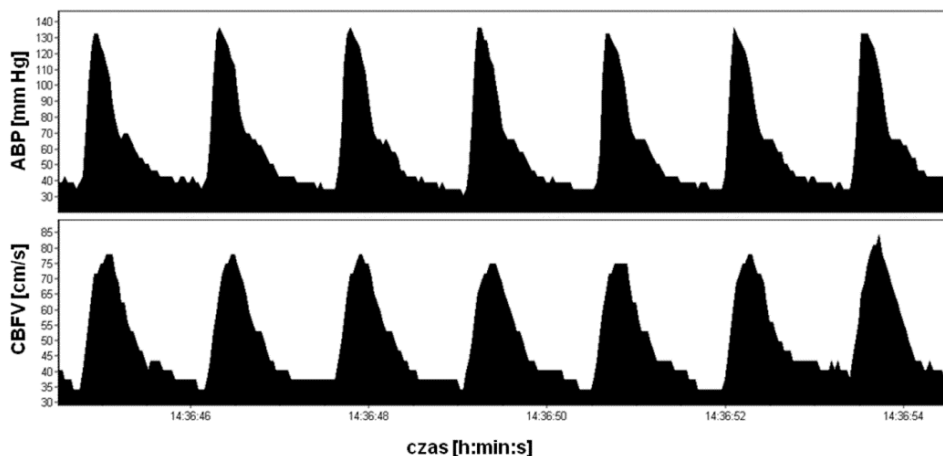
- Na podstawie pomiaru pulsacji: prędkości krwi mózgowej ( $CBFV$ ), ciśnienia tętniczego ( $ABP$ ) i wewnątrzczaszkowego ( $ICP$ ) możliwe jest ciągle monitorowanie zmian mózgowej objętości krwi tętniczej ( $\Delta C_aBV$ ) oraz zmian przedziałowych podatności mózgowych: tętniczego łoża naczyniowego ( $C_a$ ) i łącznej podatności żylnego łoża naczyniowego i przestrzeni wypełnionej płynem mózgowo-rdzeniowym ( $C_i$ ).

- Ujemna wartość współczynnika podatności mózgowych ( $ICC$ ) podczas wystąpienia fal plateau  $ICP$  wynikająca ze zmian podatności mózgowych zachodzących w przeciwnych kierunkach (wzrost  $C_a$  i zmniejszenie  $C_i$ ), świadczy o sprawnym działaniu mechanizmów kompensujących zmiany objętościowe, opisanych doktryną Monro–Kellie’go.

- Dodatnie wartości  $ICC$  są skorelowane ze wzmożonym nadciśnieniem wewnątrzczaszkowym i większym prawdopodobieństwem niepowodzenia terapii.

## 4. Ocena stanu hemodynamiki mózgowej na podstawie pulsacyjnych zmian prędkości przepływu krwi

Parametr do oceny hemodynamiki mózgowej powinien być wyznaczany na podstawie sygnałów mierzonych nieinwazyjnie, mieć jednoznaczną interpretację, być wyrażony w jednostkach SI i umożliwiać porównanie pomiędzy pacjentami, a w przypadku badania TCD nie może zależeć ani od kąta między sondą a kierunkiem przepływu krwi (równ. (3.2)), ani od pola przekroju badanego naczynia. Wymagania te bardzo trudno spełnić.



Rys. 4.1. Pulsacje ciśnienia tętniczego (*ABP*) i prędkości przepływu krwi mózgowej (*CBFV*) w tętnicy środkowej mózgu (*MCA*). Badania własne

Wprowadzenie do praktyki klinicznej techniki TCD umożliwia nieinwazyjny, ciągły pomiar prędkości przepływu krwi mózgowej w dużych naczyniach mózgowych (*CBFV*). Dzięki założeniu, że w trakcie pomiaru pole przekroju badanej tętnicy pozostaje stałe, zmiany *CBFV* mogą być interpretowane jako zmiany przepływu krwi mózgo-

wej (*CBF*). Założenie stałości przekroju badanego naczynia przestaje być prawdziwe w przypadku rozwijającego się skurczu naczyniowego, występującego często po wylewie podpajęczynówkowym krwi. W badaniu ultrasonograficznym tętnicy środkowej mózgu skurcz naczynia manifestuje się zwiększeniem średniej prędkości przepływu krwi powyżej 120 cm/s (Lysakowski et al., 2001). Towarzyszy temu zmniejszenie przepływu krwi przez mózg.

Wykorzystanie TCD do oceny stanu autoregulacji mózgowej jest coraz bardziej powszechne (korelacyjna metoda wyznaczania indeksu autoregulacji mózgowej (*Mx*) na podstawie wolnych fluktuacji *CBFV* i *CPP* bądź analiza przesunięć fazowych i wzmocnienia między sygnałami *ABP* i *CBFV* – por. rozdziały 2.1, 2.3). Dużym zainteresowaniem cieszy się też analiza pulsacji prędkości przepływu mózgowego. Sygnał *CBFV* rejestrowany za pomocą TCD przypomina kształtem pulsacje ciśnienia tętniczego (rys. 4.1).

Na podstawie pulsacyjnych zmian *CBFV* i *ABP* możliwe jest wyznaczenie różnych parametrów umożliwiających ocenę krążenia mózgowego. Najpopularniejsze z nich zostały krótko omówione w kolejnych podrozdziałach.

## 4.1. Współczynnik pulsacyjności

Do najczęściej stosowanych indeksów służących do ilościowej oceny hemodynamiki mózgowej, wyznaczanych na podstawie pulsacji *CBFV*, należy współczynnik *PI* (ang. *pulsatility index*), zaproponowany przez Goslinga (Gosling i King, 1974), będący ilorazem różnicy między skurczową a rozkurczową *CBFV* i jej wartością średnią:

$$PI_{\text{Gosling}} = \frac{CBFV_{\text{skurcz}} - CBFV_{\text{rozkurcz}}}{mCBFV} \quad (4.1)$$

*PI* można wyznaczyć jako iloraz amplitudy składowej podstawowej pulsacji *CBFV* obliczonej za pomocą szybkiej transformaty Fouriera (*FFT*) i wartości średniej *CBFV*:

$$PI_{\text{spektral}} = \frac{AMP_{CBFV}}{mCBFV} \quad (4.2)$$

Obie metody wyznaczania współczynnika *PI* dają istotnie liniowo skorelowane wyniki. Do zalet parametru *PI* należą przede wszystkim prostota jego wyznaczenia oraz niezależność od kąta badania i średnicy badanego naczynia. Mimo że wiele prac poświęcono analizie i interpretacji indeksu *PI* w różnych warunkach klinicznych, jego znaczenie nie jest w pełni wyjaśnione. Współczynnik *PI* był często interpretowany jako wskaźnik mózgowo-naczyniowej rezystancji (*CVR*) (Giller et al., 1990; Lim



et al., 2009). Badania eksperymentalne wykazały, że nie zawsze zmniejszenie *CVR* powoduje zmniejszenie wartości *PI* (Czosnyka et al., 1996a). Zwiększenie prężności dwutlenku węgla w krwi tętniczej powoduje zmniejszenie *CVR* i *PI*, podczas gdy zmniejszenie *CPP* wywołuje zmniejszenie *CVR* i wzrost *PI*. Wyniki te sugerują, że współczynnik *PI* nie zależy wyłącznie od *CVR*, a na jego wartość mogą wpływać również inne parametry hemodynamiczne, takie jak podatność mózgowa czy *CPP*.

U pacjentów po urazach czaszkowo-mózgowych stwierdzono znaczny wzrost *PI* przy małych wartościach *CPP* (Chan et al., 1992; Czosnyka et al., 1994a). Wartość *PI* zwiększa się, zanim dolna granica autoregulacji zostanie osiągnięta (Nelson et al., 1992), a więc nie może być on interpretowany jako wskaźnik granic działania autoregulacji mózgowej. Sugerowano również liniową zależność *PI* od *ICP*, a przez to przydatność *PI* do nieinwazyjnego wyznaczania wartości *ICP* (Bellner et al., 2004). Zależność ta nie została jednak przez innych potwierdzona (Behrens et al., 2010; Figaji et al., 2009). *PI* może być natomiast przydatny w ocenie asymetrii hemodynamiki mózgowej (Schmidt et al., 2003).

## 4.2. Krytyczne ciśnienie zamknięcia

Kolejnym hemodynamicznym indeksem uwzględniającym nie tylko pomiar pulsacji *CBFV*, ale i *ABP*, jest tzw. krytyczne ciśnienie zamknięcia tętnicy (*CCP* – ang. *critical closing pressure*). Teoretycznie *CCP* oznacza ciśnienie perfuzyjne, poniżej którego doszłoby do całkowitego zamknięcia naczynia i zaniku przepływu. Mózgowe *CCP* jest sumą napięcia mięśni gładkich ścian naczynia mózgowego i ciśnienia wewnątrzczaszkowego (Dewey et al., 1974). Na podstawie analizy regresji liniowej między *CBFV* i *ABP* można dokonać oceny parametru *CCP* w postaci punktu przecięcia prostej regresji z osią *X* (*ABP*). *CCP* można wyznaczyć na podstawie równania (Aaslid, 1992):

$$CCP_{Aaslid} = ABP_{skurcz} - \frac{ABP_{skurcz} - ABP_{rozkurcz}}{CBFV_{skurcz} - CBFV_{rozkurcz}} CBFV_{skurcz} \quad (4.3)$$

Michel i in. zaproponowali metodę oceny *CPP* za pomocą amplitudy składowych podstawowych pulsacji *ABP* i *CBFV* (Michel et al., 1997):

$$CCP_{Michel} = mABP - \frac{AMP_{ABP}}{AMP_{CBFV}} mCBFV \quad (4.4)$$

Wartości *CCP* uzyskane za pomocą obu metod są liniowo zależne (Aaslid et al., 2003). Próba zastosowania modelu nieliniowego do wyznaczania *CCP* nie przyniosła wyników znacznie różniących się od wyznaczonych na podstawie modelu liniowego

(Panerai et al., 1993). Zachowanie *CCP*, podobnie jak parametru *PI*, przysparza w określonych warunkach hemodynamicznych trudności w interpretacji. Zależność *CCP* od ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla we krwi tętniczej ( $PaCO_2$ ) jest dobrze udokumentowana w literaturze: *CCP* zwiększa się podczas hipokapni, a w trakcie hiperkapni się zmniejsza (Weyland et al., 2000; Panerai et al., 1999). Na wartość *CCP* mają również wpływ, niezależnie od siebie, ciśnienie wewnątrzczaszkowe i oporność naczyniowa; *CCP* zwiększa się ze wzrostem *ICP* i/lub *CVR* (Thees et al., 2002; Czosnyka et al., 1999b). W warunkach wewnątrzczaszkowego nadciśnienia wywołanego dylatacją naczynia (zmniejszenie *CVR*) *CCP* może zarówno się zwiększyć, jak i zmniejszyć (Richards et al., 1999). Zmiany *CCP* nie odzwierciedlają zatem zmian *ICP* i nie mogą być wykorzystane do ich ilościowej oceny. Wystąpienie skurczu dużych naczyń mózgowych u pacjentów po krwotoku podpajęczynówkowym nie powoduje istotnych zmian *ICP* i teoretycznie zmiany *CCP* są związane głównie ze zmianą napięcia ścian naczyń mózgowych. Zgodnie z tą hipotezą *CCP* powinno się zwiększyć w trakcie skurczu naczyniowego. Soehle odnotował mniejsze wartości *CCP* w trakcie skurczu naczynia od zmierzonych w okresie wolnym od skurczu (Soehle et al., 2004). Jest to możliwe, gdy autoregulacyjny spadek napięcia ścian małych naczyń mózgowych położonych w części dalszej łoża naczyniowego przewyższa wzrost napięcia ścian zwężonego naczynia. Prawdopodobnie jednak wzrost napięcia ścian naczynia objętego skurczem powoduje wzrost *CCP*. Liniowa zależność między ciśnieniem a przepływem, stanowiąca podstawę wyznaczenia *CCP*, jest podczas skurczu zaburzona, powodując znaczące niedoszacowanie *CCP*. *CCP* dobrze opisuje asymetrię krążenia mózgowego u pacjentów po urazie (Kumar et al., 2005), a także u pacjentów ze zwężeniem tętnicy szyjnej (Gooskens et al., 2003; Panerai et al., 1998).

### 4.3. Współczynnik oporowy i iloczyn obszaru oporu

W literaturze poświęconej badaniom hemodynamiki mózgowej można znaleźć również inne parametry służące do oceny stanu krążenia krwi mózgowej, oparte na pomiarach TCD, takie jak: współczynnik oporowy *RI* (ang. *resistance index*) bądź współczynnik *RAP* (ang. *resistance area product*) (Evans et al., 1988).

Współczynnik oporowy *RI* wyznacza się z zależności:

$$RI = \frac{CBFV_{skurcz} - CBFV_{rozskurcz}}{CBFV_{skurcz}} \quad (4.5)$$

*RAP* natomiast stanowi odwrotność nachylenia prostej regresji między *CBFV* a *ABP*.

Parametry te są związane z parametrami  $PI$  i  $CCP$ , a przez to nie dostarczają dodatkowych informacji o regulacji mózgowo-naczyniowej. Są one też rzadziej stosowane w badaniach klinicznych.

#### 4.4. Stała czasowa tętniczego łoża naczyniowego

Stałą czasową tętniczego łoża naczyniowego ( $\tau$ ), analog stałej czasowej układu  $RC$  (rezystor–kondensator), wyznacza się jako iloczyn mózgowej podatności tętniczego łoża naczyniowego ( $C_a$ ) i oporności mózgowo-naczyniowej ( $CVR$ )

$$\tau = C_a CVR \quad (4.6)$$

Do oszacowania  $C_a$  zastosowano metodę opisaną w rozdziałach 3.1 i 3.2. Mózgowo-naczyniową oporność  $CVR$ , odpowiadającą rezystancji małych tętnic i tętniczek mózgowych, wyznaczono jako stosunek średniego ciśnienia perfuzyjnego ( $CPP = ABP - ICP$ ) do średniej prędkości przepływu krwi mózgowej pomnożonej przez pole przekroju badanego naczynia  $S_a$  (Czosnyka et al., 1997a):

$$CVR = \frac{mABP - mICP}{mCBFV S_a} \quad (4.7)$$

Gdy  $ICP$  znajduje się w zakresie normalnych (fizjologicznych) wartości, do wyznaczenia estymatora  $CVR$  można zastosować równanie:

$$CVR = \frac{mABP}{mCBFV S_a} \quad (4.8)$$

Podstawienie przekształconego równania (3.9) oraz równania (4.8) (lub 4.7) do równania (4.6) umożliwia wyeliminowanie nieznanego parametru  $S_a$  i wyrażenie  $\tau$  w jednostkach czasu (s):

$$\tau = C_a CVR = nC_a S_a CVR = \frac{AMP_{nC_aBV} S_a}{AMP_{ABP}} \frac{mABP}{mCBFV S_a} \quad [s] \quad (4.9)$$

Parametr  $\tau$  określa czas, po którym objętość tętniczej krwi mózgowej stabilizuje się po nagłej zmianie ciśnienia tętniczego ( $ABP$ ) podczas cyklu pracy serca. Parametr ten nie zależy od średnicy badanego naczynia, może być wyznaczany nieinwazyjnie i jest wyrażony w określonych jednostkach, co umożliwi porównywanie u różnych pacjentów. Stała czasowa  $\tau$  opisuje oddziaływanie między podatnością tętniczej części

łoża naczyniowego a opornością naczyń mózgowych położonych w części łoża naczyniowego oddalonej od miejsca pomiaru  $CBFV$  za pomocą TCD. Zaletą parametru  $\tau$ , wyróżniającą go spośród innych hemodynamicznych wskaźników opartych na zmianach ciśnienia tętniczego ( $ABP$ ), jest niezależność od niepewności pomiaru  $ABP$ . Krytyczne ciśnienie zamknięcia tętnicy ( $CCP$ ) (równania (4.3), (4.4)), podatność części tętniczej łoża naczyniowego ( $C_a$ ) (równanie (3.7)), a także oporność mózgowo-naczyniowa ( $CVR$ ) (równania (4.7) i (4.8)) uwzględniają całkowite zmiany średniego  $ABP$  ( $mABP$ ) i/lub amplitudę  $ABP$  ( $AMP_{ABP}$ ), podczas gdy do wyznaczenia stałej czasowej  $\tau$  potrzebny jest stosunek  $mABP/AMP_{ABP}$  (równanie (4.9)). Dla przykładu ułożenie ręki w trakcie pomiaru na nieodpowiednim poziomie wpływa zarówno na wartości średnią mierzonego  $ABP$ , jak i jego amplitudę, podczas gdy ich stosunek pozostaje stały. Weryfikacja metody oraz znaczenie parametru  $\tau$  w różnych warunkach klinicznych i eksperymentalnych zostały omówione w następnym rozdziale.

#### 4.5. Kliniczne i eksperymentalne badania stałej czasowej tętniczego łoża naczyniowego

Wartość stałej czasowej tętniczego łoża naczyniowego ( $\tau$ ) jest kształtowana przez wzajemne relacje między podatnością tętniczego łoża naczyniowego ( $C_a$ ) a opornością naczyniową ( $CVR$ ). Zmiany wartości parametru  $\tau$  będą więc odpowiadać przeważającym zmianom  $C_a$  bądź  $CVR$ . W celu weryfikacji tej hipotezy analizowano zależność stałej czasowej od parametrów wpływających na hemodynamikę mózgową, takich jak  $ABP$ ,  $ICP$  czy końcowo-wydechowa prężność dwutlenku węgla ( $EtCO_2$ ). Badania przeprowadzono w warunkach:

- tętniczej hipotensji i hipertensji,
- wewnątrzczaszkowej hipertensji,
- kontrolowanych zmian prężności dwutlenku węgla w wydychanym powietrzu ( $EtCO_2$ ).

Analizowano również zmiany parametru  $\tau$  w warunkach patologicznych zmian w krążeniu mózgowym, takich jak:

- chroniczne zwężenie tętnicy szyjnej wewnętrznej,
- skurcz dużych naczyń mózgowych, występujący po krwawieniu podpajęczynówkowym u pacjentów po operacji zaopatrzenia tętniaka.

Oba stany chorobowe są związane ze zmianą pola przekroju naczynia i dlatego oddzielna ocena zmian  $C_a$  i  $CVR$  nie jest możliwa.

Badania prowadzono na następującym materiale klinicznym i eksperymentalnym:

- młodzi, zdrowi ochotnicy, poddani kontrolowanej zmianie prężności dwutlenku węgla w wydychanym powietrzu ( $EtCO_2$ ),

- pacjenci z potwierdzonym w badaniu angiograficznym zwężeniem jedno- bądź dwustronnym tętnicy szyjnej wewnętrznej,
- pacjenci po krwotoku podpajęczynówkowym, u których wystąpił skurcz naczyń mózgowego,
- materiał laboratoryjny (nowozelandzkie króliki), u których wywołano w sposób kontrolowany tętniczną hipotensję i hipertensję, a także wewnątrzczaszkową hipertensję oraz badano wpływ zmian  $EtCO_2$ .

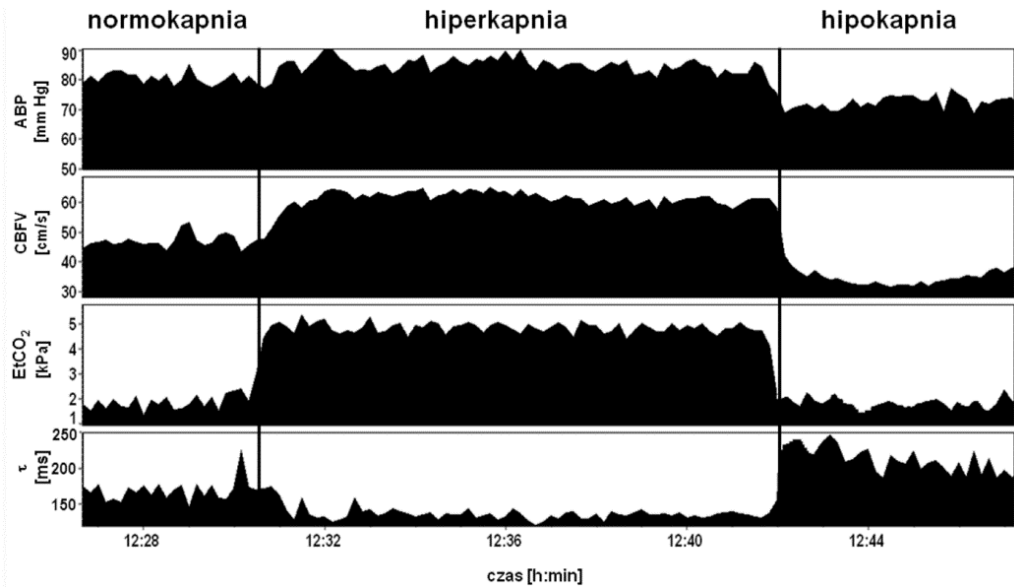
Badania miały charakter retrospektywny. Wszyscy pacjenci byli hospitalizowani w Addenbrooke's Hospital, University of Cambridge, UK. Grupę ochotników stanowili studenci medycyny Uniwersytetu w Cambridge, którzy wzięli udział w eksperymencie w ramach studenckiego projektu badawczego. Uzyskano zgodę brytyjskiej komisji etyki lekarskiej, a gdy było to wymagane, również zgodę pacjentów bądź ich rodzin na wykorzystanie zarejestrowanych sygnałów do badań naukowych. Badania na królikach zostały przeprowadzone zgodnie z brytyjskimi procedurami eksperymentów badawczych na zwierzętach opisanymi w akcie z 1986 r.

Analizę statystyczną wykonano dla przyjętego poziomu istotności  $\alpha = 0,05$ . Dóbr odpowiedniej metody zależał od cech statystycznych analizowanych danych oraz od spełnienia założeń wybranego testu statystycznego. Hipotezę o normalności rozkładu wszystkich zmiennych oceniono za pomocą testu W Shapiro–Wilka. Wartości zmiennych, dla których nie było podstaw do odrzucenia hipotezy o normalności ich rozkładu, podano jako średnia±odchylenie standardowe oraz przedstawiono na wykresach jako średnia±błąd standardowy. Do analizy statystycznej zmiennych, dla których hipotezę o normalności rozkładu odrzucono, zastosowano testy nieparametryczne, a wartości tych zmiennych zostały podane jako mediana±odchylenie ćwiartkowe ( $Q$ ) oraz przedstawione na wykresach jako mediana i I ( $Q_I$ ) oraz III ( $Q_{III}$ ) kwartyli.

#### 4.5.1. Wpływ zmian końcowo-wydechowej prężności $CO_2$ na stałą czasową tętniczego łoża naczyniowego

Odpowiedzi  $\tau$  na kontrolowane zmiany końcowo-wydechowej prężności dwutlenku węgla ( $EtCO_2$ ) badano u 34 młodych ochotników (wiek  $21 \pm 12$  lat, (mediana  $\pm Q$ )). Jednoczesny nieinwazyjny pomiar sygnałów  $CBFV$  metodą TCD oraz  $ABP$  za pomocą fotopletyzmo grafu Finapres zarejestrowano podczas normo-, hiper- i hipokapni. Ochotnicy oddychali przez anestetyczną maskę założoną na usta i nos, połączoną z kapnometrem. Na początku dokonano 10 min rejestracji wartości spoczynkowych (normokapnia). Zwiększenie  $EtCO_2$  uzyskano przez dołączenie do maski plastikowej rurki, zwiększającej przestrzeń martwą o  $1,5 \text{ dm}^3$ . Po uzyskaniu plateau pomiar kontynuowano przez około 5 min (hiperkapnia), a następnie po usunięciu plastikowej rurki ochotnicy oddychali głęboko i intensywnie (hiperwentylacja) przez

2 min. Na rysunku 4.2 pokazano przykład uśrednionych co 10 s przebiegów zarejestrowanych sygnałów i stałej czasowej  $\tau$  wyznaczonej z równania (4.9).

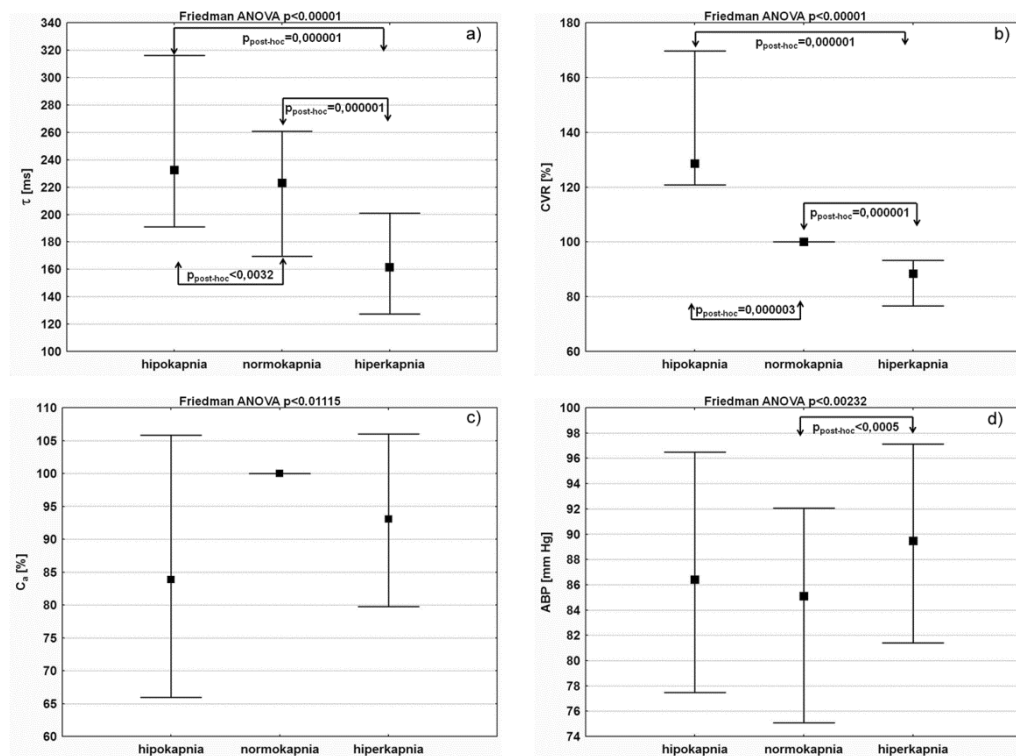


Rys. 4.2. Przykładowy przebieg ciśnienia tętniczego ( $ABP$ ), prędkości przepływu krwi mózgowej ( $CBFV$ ), końcowo-wydechowej prężności dwutlenku węgla ( $EtCO_2$ ) oraz stałej czasowej tętniczego łoża naczyniowego ( $\tau$ ) podczas normokapni, hiperkapni i hipokapni u zdrowego ochotnika. Według (Kasprowicz et al., 2012d)

Przeprowadzona analiza statystyczna (Friedman ANOVA z testem porównań *post-hoc* kolejności par Wilcoxona z uwzględnieniem poprawki Bonferroniego (poziom istotności *post-hoc*  $< 0,017$ )) wykazała, że hiperkapnia w porównaniu do normokapni powoduje skrócenie wartości  $\tau$  (mediana $\pm Q$ :  $223\pm 46$  ms vs.  $162\pm 37$  ms;  $p_{post-hoc} < 0,000001$ ), podczas gdy hipokapnia wydłuża  $\tau$  w porównaniu do normokapni (mediana $\pm Q$ :  $223\pm 46$  vs.  $233\pm 63$  ms;  $p_{post-hoc} < 0,0032$ ) (rys. 4.3a).

Podobne rezultaty uzyskano w analizie zmian  $CVR$  (rys. 4.3b). Ze względu na nieznaną rozmiar naczynia badanego za pomocą TCD i braku możliwości wyrażenia  $CVR$  i  $C_a$  w standardowych jednostkach, analizowano procentowe zmiany  $CVR$  w odniesieniu do wartości spoczynkowych zmierzonych podczas normokapni. Wyrażenie zmian  $C_a$  i  $CVR$  w tych samych jednostkach (%) umożliwiło porównanie zmian obu parametrów. Podczas hiperkapni  $CVR$  zmniejszyło się do  $93\pm 13\%$  (mediana $\pm Q$ ) wartości spoczynkowych ( $p < 0,000001$ ), a podczas hipokapni  $CVR$  zwiększyło się do  $129\pm 24\%$  (mediana $\pm Q$ ) wartości spoczynkowych ( $p = 0,000003$ ). Mimo statystycznie istotnych różnic uzyskanych na podstawie testu Friedmana ANOVA porównania *post-hoc* nie ujawniły wpływu  $EtCO_2$  na  $C_a$  (rys. 4.3c). Podatność  $C_a$  nieznacznie się

zmniejszyła podczas hipokapni do  $84\% \pm 20\%$  wartości spoczynkowych (mediana  $\pm Q$ ), a także podczas hiperkapni –  $93\% \pm 13\%$  wartości spoczynkowych (mediana  $\pm Q$ ). Wartość średniego *ABP* znacznie zwiększyła się podczas hiperkapni (rys. 4.3d).



Rys. 4.3. Mediana (kwadrat) oraz I i III kwartył (pionowe odcinki) dla: a) stałej czasowej tętniczego łoża naczyniowego ( $\tau$ ), b) oporności mózgowo-naczyniowej (*CVR*), c) podatności tętniczego łoża naczyniowego ( $C_a$ ), d) ciśnienia tętniczego (*ABP*) wyznaczone u 34 zdrowych ochotników podczas hipo-, normo- i hiperkapni. Reakcja  $\tau$  i *CVR* na zmiany prężności  $\text{CO}_2$  jest podobna.

Na wykresach podano wartości  $p$  dla testu Friedmana ANOVA oraz zaznaczono istotne statystycznie ( $p < 0,017$ ) porównania *post-hoc*. Badania własne

W celu uwzględnienia zmienności wewnątrzgrupowej liczba pacjentów została wprowadzona do modelu regresyjnego w postaci zero-jedynkowych zmiennych, a oceny zależności  $\text{EtCO}_2$  vs.  $\tau$ , *CVR* i  $C_a$  dokonano na podstawie korelacji cząstkowych. Zarówno zmiany *CVR* (liczone jako procentowe zmiany w stosunku do normokapni), jak i zmiany  $\tau$  były ujemnie skorelowane ze zmianami  $\text{EtCO}_2$  (odpowiednio:  $R_{\text{cząstkowe}} = -0,80$ ,  $p < 0,000001$ ,  $R_{\text{cząstkowe}} = -0,68$ ,  $p < 0,000001$ ). Procentowe zmiany  $C_a$  były niezależne od zmian  $\text{EtCO}_2$ , natomiast były ujemnie skorelowane z *ABP* ( $R_{\text{cząstkowe}} = -0,68$ ,  $p < 0,000001$ ). Szczegółowe wyniki analiz przedstawiono w pracy Kasprovicz et al., 2012d.

Wartości współczynników korelacji wskazują, że podczas hiperkapni stała czasowa  $\tau$  maleje w wyniku zmniejszenia oporu mózgowo-naczyniowego (*CVR*), towarzyszącego autoregulacyjnemu poszerzeniu małych tętnic i tętniczek mózgowych. Wydłużenie stałej czasowej w związku z autoregulacyjnym zwężeniem małych naczyń mózgowych zachodzi natomiast podczas hipokapni. Reakcja *CVR* na zmiany *EtCO*<sub>2</sub> jest silniejsza od zmian *C*<sub>a</sub>, co powoduje, że zmiany  $\tau$  podążają za zmianami *CVR*. W wykonanych badaniach nastąpił wzrost *ABP* podczas hiperkapni (rys. 4.3d), który mógł stłumić reakcje *C*<sub>a</sub> (świadczy o tym ujemna korelacja między *C*<sub>a</sub> i *ABP*). Przymuszalnie więc *C*<sub>a</sub> podczas hiperkapni się zwiększa, a w trakcie hipokapni zmniejsza, lecz zmiany te są mniejsze od zmian *CVR*. Hipoteza ta została potwierdzona w innym eksperymencie przeprowadzonym na małej liczbie ( $n = 6$ ) nowozelandzkich królików, u których *ABP* było utrzymane na stałym poziomie. *C*<sub>a</sub> zmieniała się w takim samym kierunku jak *EtCO*<sub>2</sub>, aczkolwiek zmiany były znacznie mniejsze od zmian *CVR*. Wyniki badań na królikach nowozelandzkich zostały szczegółowo przedstawione w pracy Czosnyki et al., 2012 oraz w rozdziale 4.5.2.

#### 4.5.2. Wpływ ciśnienia tętniczego i wewnątrzczaszkowego na stałą czasową tętniczego łoża naczyniowego

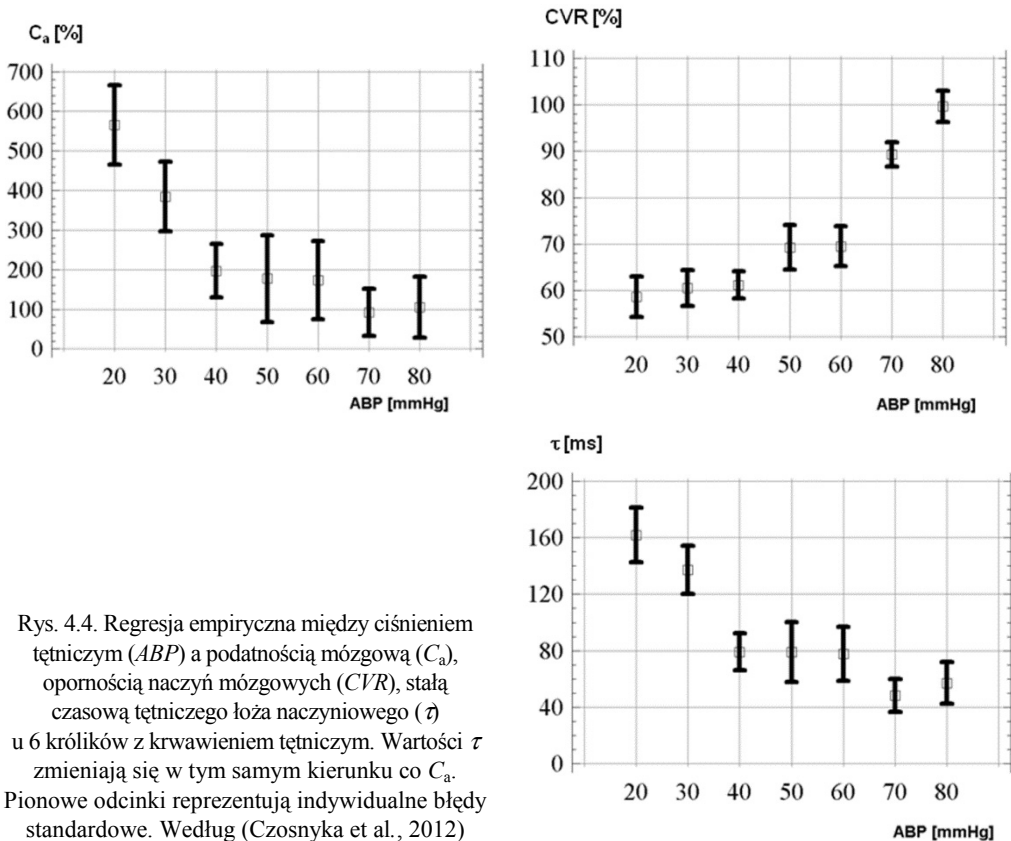
Badania prowadzono na 46 nowozelandzkich królikach w śpiączce farmakologicznej, wentylowanych mechanicznie. Pomiaru TCD prędkości przepływu krwi mózgowej (*CBFV*) były wykonane dla tętnicy podstawnej mózgu. Ciśnienie tętnicze (*ABP*) mierzono inwazyjnie w tętnicy udowej. Pomiaru ciśnienia wewnątrzczaszkowego (*ICP*) dokonano za pomocą czujnika zaimplementowanego śródmiąższowo. Niedociśnienie tętnicze było spowodowane podaniem trimetafanu (gwałtowna hipotensja;  $n = 11$ ) bądź krwawieniem tętniczym (stopniowa hipotensja;  $n = 6$ ). Nadciśnienie tętnicze wywołano bolusowym dostrzyknięciem dopaminy ( $n = 11$ ). U 9 królików zastosowano infuzję roztworu soli fizjologicznej do przestrzeni płynu mózgowo-rdzeniowego, powodując wzrost *ICP* (hipertensję wewnątrzczaszkową). Ponadto u 9 królików zastosowano kontrolowany wzrost *EtCO*<sub>2</sub> poprzez regulację objętości wydechowej z wentylatora. Porównania wartości spoczynkowych z wartościami uzyskanymi podczas hemodynamicznego bodźca dokonano na podstawie testu *t*-Studenta dla zmiennych powiązanych.

Kierunek zmian stałej czasowej  $\tau$  był odwrotny do zmian *ABP*. Nagła hipotensja tętnicza powodowała wydłużenie stałej czasowej  $\tau$  (średnia $\pm$ SD: 109 $\pm$ 38 ms vs. 267 $\pm$ 104 ms;  $p < 0,002$ ) wynikające ze znacznego wzrostu podatności mózgowej *C*<sub>a</sub> (średnia $\pm$ SD: 292 $\pm$ 160% wartości spoczynkowej;  $p < 0,016$ ). Podczas zmniejszenia *ABP* zmiany oporności *CVR* nie były statystycznie istotne (średnia $\pm$ SD: 91 $\pm$ 45% wartości spoczynkowej;  $p = 0,54$ ).



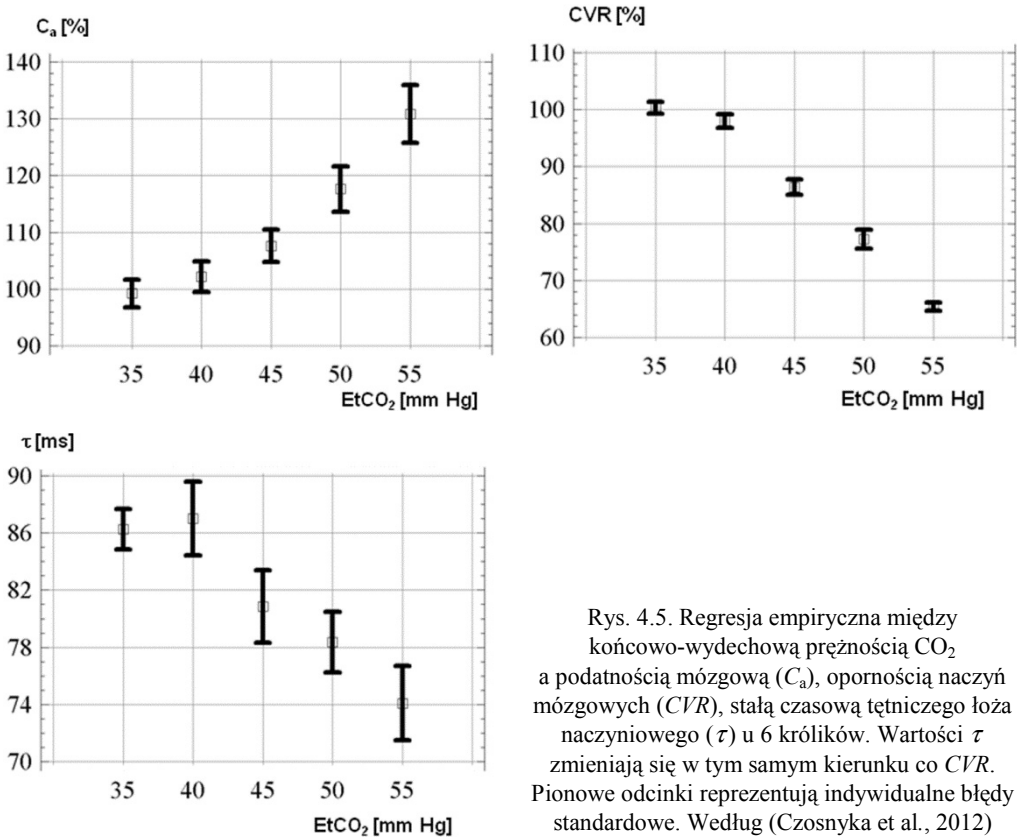
Wykres regresji empirycznej zmian  $C_a$ ,  $CVR$  oraz  $\tau$  podczas stopniowej hipotensji tętnicznej (80 do 30 mm Hg) potwierdził przedstawione wnioski (rys. 4.4). Zmniejszenie  $ABP$  powoduje wzrost  $C_a$ , który przeważa nad spadkiem  $CVR$ , co wywołuje wydłużenie stałej czasowej  $\tau$ .

Wzrost  $ICP$  wywołany infuzją soli fizjologicznej do przestrzeni płynu mózgowo-rdzeniowego spowodował wydłużenie stałej czasowej  $\tau$  (średnia $\pm$ SD: 85 $\pm$ 36 ms vs. 103 $\pm$ 40 ms;  $p < 0,001$ ), które wynika ze wzrostu podatności mózgowej  $C_a$  (średnia  $\pm$  SD: 150 $\pm$ 52% wartości spoczynkowej;  $p < 0,0003$ ). Oporność  $CVR$  zmniejszyła się do 89 $\pm$ 18% (średnia $\pm$ SD) wartości spoczynkowej ( $p < 0,007$ ).



Wzrost  $EtCO_2$  wywołuje wzrost  $ABP$ , co utrudnia ocenę wpływu zmian prężności  $CO_2$  na wartość stałej czasowej  $\tau$ . Dla sześciu z dziewięciu badanych królików, u których zmiany  $ABP$  były małe ( $< 10$  mm Hg) można było zaobserwować zmniejszenie  $CVR$  i mniej intensywny wzrost  $C_a$  (rys. 4.5), co ostatecznie spowodowało skrócenie stałej czasowej  $\tau$  (średnia $\pm$ SD: 86 $\pm$ 15 ms vs. 74 $\pm$ 13 ms,  $p < 0,05$ ). Wyniki te potwierdzają rezultaty uzyskane u zdrowych ochotników (rozdz. 4.5.1). Hiperkap-

nia powoduje skrócenie  $\tau$  w wyniku zmniejszenia  $CVR$  wywołanego dylatacją małych tętnic i tętniczek mózgowych. Szczegóły przeprowadzonych procedur i analiz przedstawiono w pracy Czosnyka et al., 2012.



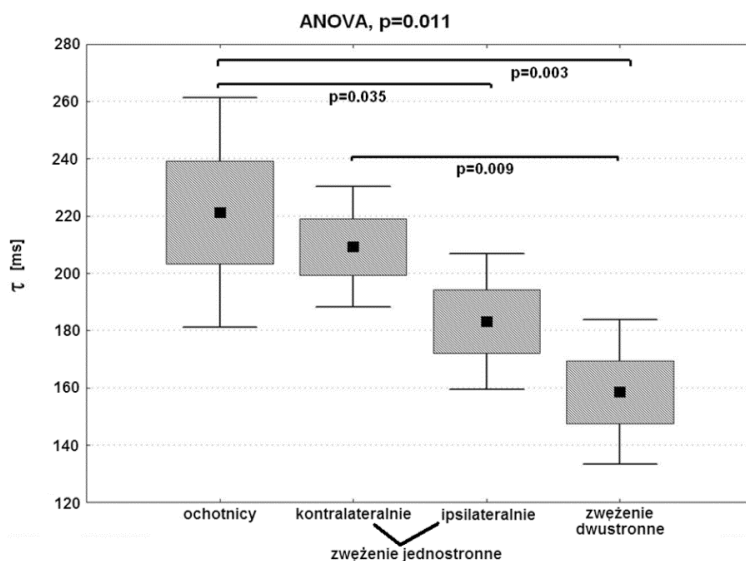
Rys. 4.5. Regresja empiryczna między końcowo-wydechową przężnością CO<sub>2</sub> a podatnością mózgową ( $C_a$ ), opornością naczyń mózgowych ( $CVR$ ), stałą czasową tętniczego łoża naczyniowego ( $\tau$ ) u 6 królików. Wartości  $\tau$  zmieniają się w tym samym kierunku co  $CVR$ . Pionowe odcinki reprezentują indywidualne błędy standardowe. Według (Czosnyka et al., 2012)

### 4.5.3. Stała czasowa tętniczego łoża naczyniowego u pacjentów ze zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej

Badania przeprowadzono u 25 pacjentów (wiek:  $62 \pm 8$  lat, średnia  $\pm$  SD) z niewydolnością krążenia mózgowego spowodowaną zwężeniem jednej ( $n = 16$ ) bądź dwóch ( $n = 9$ ) tętnic szyjnych wewnętrznych (ICA). Stopień zwężenia ICA określono na podstawie badania angiograficznego. U pacjentów z jednostronnym zwężeniem wyniósł on  $84 \pm 13\%$  (mediana  $\pm$  Q), u pacjentów z obustronnym zwężeniem –  $95 \pm 20\%$  (mediana  $\pm$  Q). Badania  $ABP$  i  $CBFV$  wykonano metodą nieinwazyjną za pomocą urządzeń odpowiednio Finapres oraz TCD. Stałą czasową  $\tau$  wyznaczono zgodnie z równaniem (4.9). Analizę porównawczą stałej czasowej  $\tau$  dokonano w następujących grupach:

- u pacjentów z jednostronnym zwężeniem ICA między stroną ipsilateralną i kontralateralną (test *t*-Studenta),
- u pacjentów ze zwężeniem ICA jedno- i dwustronnym, a także u zdrowych ochotników ( $n = 11$ , wiek:  $21 \pm 11$  lat, (mediana $\pm Q$ )) (analiza wariancji ANOVA oraz test porównań *post-hoc* Fisher *LSD*),
- między młodymi ochotnikami ( $n = 11$ ; wiek:  $21 \pm 11$  lat, mediana $\pm Q$ ) a pacjentami bez oznak zaburzenia krążenia krwi w tętnicach podczaszkowych w wieku odpowiadającym grupie wiekowej pacjentów ze zwężeniem ICA ( $n = 15$ ; mediana:  $68 \pm 7$  lat, mediana $\pm Q$ ) – badanie wpływu wieku na stałą czasową  $\tau$  (test *t*-Studenta).

Wykonano również analizę zależności między stopniem zwężenia ICA a wartością  $\tau$  (analiza korelacyjna). Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że u pacjentów z jednostronnie zwężoną ICA,  $\tau$  jest znacznie mniejsze po stronie zwężenia niż po stronie przeciwnej (średnia $\pm SD$ :  $183 \pm 44$  ms vs.  $209 \pm 39$  ms;  $p = 0,001$ ). Najmniejsze  $\tau$  występuje u pacjentów z obustronnym zwężeniem ICA, a największe u młodych ochotników (rys. 4.6).



Rys. 4.6. Średnia $\pm$ błąd standardowy (ramka) $\pm$ 95% przedziały ufności (pionowe odcinki) dla stałej czasowej tętniczego łoża naczyniowego  $\tau$  wyznaczonej u młodych ochotników, u pacjentów jednostronnym zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej po stronie przeciwnej do zwężenia (kontralateralnie) i po stronie zwężenia (ipsilateralnie) oraz u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej. Na wykresach podano wartości  $p$  dla ANOVA oraz zaznaczono istotne statystycznie ( $p < 0,05$ ) porównania *post-hoc*.

Według (Kasprowicz et al., 2012c)

Stała czasowa  $\tau$  jest ujemnie skorelowana ze stopniem zwężenia naczynia ( $R = -0,62$ ,  $p = 0,001$ ). Wiek nie ma wpływu na stałą czasową  $\tau$  dla analizowanych danych (śred-

nia $\pm$ SD, młodzi ochotnicy: 221 $\pm$ 60 ms vs. pacjenci bez oznak zaburzeń krążenia: 246 $\pm$ 97 ms;  $p = 0,46$ ). Prawdopodobną przyczyną skrócenia stałej czasowej tętniczego łoża naczyniowego w sytuacji zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej jest autoregulacyjna dylatacja małych tętnic i tętniczek mózgowych (zmniejszenie  $CVR$ ) położonych w części łoża naczyniowego oddalonej od miejsca badania prowadzonego za pomocą TCD w MCA. Szczegółowo wyniki przedstawionych badań można znaleźć w pracy (Kasprowicz et al., 2012c).

#### **4.5.4. Stała czasowa tętniczego łoża naczyniowego u pacjentów ze skurczem naczyń mózgowych po krwotoku podpajęczynówkowym**

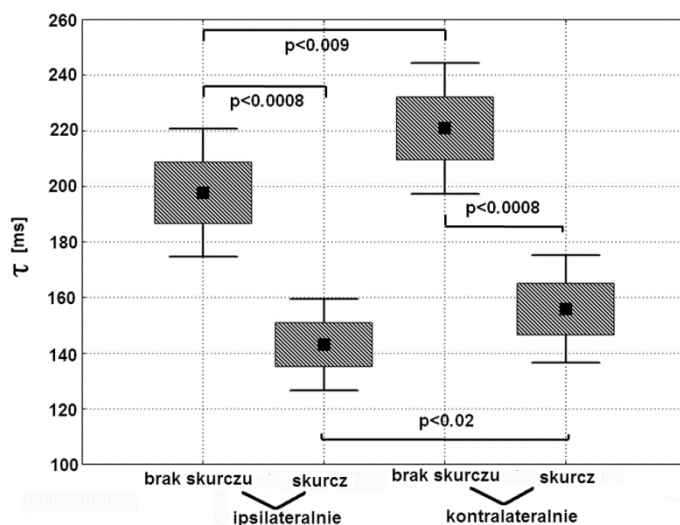
Kolejną grupą pacjentów poddaną badaniom stałej czasowej tętniczego łoża naczyniowego ( $\tau$ ) byli pacjenci po krwotoku podpajęczynówkowym, u których wystąpił skurcz naczyń mózgowych ( $n = 22$ , wiek: 52 $\pm$ 13 lat, średnia $\pm$ SD). Szczegółowy opis przeprowadzonych analiz można znaleźć w pracy Kasprowicz et al., 2012b. Najważniejsze wyniki badań przedstawiono poniżej.

Zjawisko skurczu dużych naczyń mózgowych występuje zazwyczaj od 3 do 5 dni po krwotoku; maksymalne zwężenie występuje między 5 a 14 dniem po krwotoku. Wystąpienie skurczu naczynia mózgowego powoduje zmniejszenie przepływu krwi przez mózg, co może doprowadzić do niedokrwienia i śmierci mózgu. W trakcie skurczu zależność między przepływem a prędkością przepływu krwi mózgowej przestaje być proporcjonalna z powodu niespełnienia założenia o stałości pola przekroju badanej tętnicy. Wydaje się więc, że stała czasowa tętniczego łoża naczyniowego ( $\tau$ ), jako parametr niezależny od średnicy naczynia mózgowego, a ponadto zależny nie tylko od pulsacji  $CBFV$ , lecz również od pulsacji ciśnienia tętniczego krwi, może być przydatna do oceny hemodynamiki mózgowej u pacjentów po krwotoku podpajęczynówkowym. Podczas badań porównano wartości  $\tau$  przed wystąpieniem skurczu i w okresie skurczu charakteryzującego się zwiększoną prędkością przepływu krwi mózgowej ( $CBFV > 120$  cm/s) oraz współczynnikiem Lindegaarda ( $LR = CBFV_{MCA}/CBFV_{ICA}$ ) większym niż 3. U 14 pacjentów dokonano również analizy porównawczej wyników pomiarów po stronie naczynia objętego skurczem i po stronie przeciwnej (u 8 pacjentów skurcz pojawił się obustronnie, dlatego zostali oni wykluczeni z badania asymetrii krążenia). Do analizy porównawczej zastosowano test  $t$ -Studenta dla zmiennych powiązanych. Jednoczesna rejestracja sygnałów  $CBFV$  za pomocą TCD oraz  $ABP$  mierzonego inwazyjnie w tętnicy promieniowej odbywała się każdego dnia od momentu przyjęcia pacjenta na oddział intensywnej opieki medycznej. Stałą czasową  $\tau$  wyznaczono na podstawie równania (4.9).

Wystąpienie skurczu powodowało znaczne zmniejszenie stałej czasowej  $\tau$  zarówno po stronie zwężenia naczynia (ipsilateralnej), jak i po stronie przeciwnej (kontrala-

teralnej): (średnia $\pm$ SD: ipsi: 198 $\pm$ 52 ms vs. 143 $\pm$ 37 ms;  $p < 0,0008$ , kontra: 221 $\pm$ 53 ms vs. 156 $\pm$ 44 ms;  $p < 0,0008$ ).

Interesujący jest brak istotnych statystycznie różnic między wartościami  $CBFV$  i współczynnika Lindegaarda zmierzonymi po obu stronach głowy przed wystąpieniem skurczu (średnia  $\pm$  SD:  $CBFV$  kontra: 71 $\pm$ 21 cm/s vs.  $CBFV$  ipsi: 83 $\pm$ 22 cm/s;  $p = 0,15$ , średnia  $\pm$  SD:  $LR$  kontra: 2,2 $\pm$ 0,3 vs.  $LR$  ipsi: 2,7 $\pm$ 1,3;  $p = 0,44$ ), podczas gdy  $\tau$  było mniejsze po stronie ipsilateralnej niż kontralateralnej (rys. 4.7), zanim skurcz został zidentyfikowany za pomocą tradycyjnego badania TCD. Sugeruje to, że na podstawie zmiany wartości  $\tau$  można przewidywać zmiany w krążeniu mózgowym, które mogą prowadzić do opóźnionego niedokrwienia mózgu, wcześniej niż na podstawie standardowej oceny parametrów opartej na TCD ( $CBFV$  i  $LR$ ).



Rys. 4.7. Średnia $\pm$ błąd standardowy (ramka) $\pm$ 95% przedziały ufności (pionowe odcinki) dla stałej czasowej tętniczego łoża naczyniowego  $\tau$  wyznaczonej przed i w trakcie skurczu po stronie wystąpienia skurczu (ipsilateralnie) i po stronie przeciwnej (kontralateralnie). Wartość  $p$  w analizie asymetrii dotyczy 14 przypadków. Według (Kasprzewicz et al., 2012b)

Na podstawie analizy regresji z wprowadzoną do modelu liczbą pacjentów w postaci zero-jedynkowych zmiennych stwierdzono ujemną zależność między  $\tau$  a czasem (liczonym w dniach), który upłynął od krwotoku podpajęczynówkowego zarówno po stronie ipsilateralnej ( $R_{\text{cząstkowe}} = -0,49$ ,  $p = 0,000001$ ), jak i kontralateralnej ( $R_{\text{cząstkowe}} = -0,44$ ,  $p < 0,000001$ ). W przypadku skurczu naczyniowego założenie o stałości średnicy naczynia mózgowego nie jest spełnione i z tego powodu oddzielna ocena zmian  $C_a$  i  $CVR$  metodami przedstawionymi w rozdziałach 3.2 i 4.4 nie jest możliwa. Najprawdopodobniej podczas skurczu dużego naczynia zaopatrującego mózg w krew dochodzi do zmniejszenia podatności mózgowej ( $C_a$ ) z powodu zwiększenia napięcia

mięśni gładkich ścian naczyń tętniczych. Ponadto w warunkach zachowanej autoregulacji następuje dylatacja małych naczyń mózgowych (zmniejszenie  $CVR$ ) w odpowiedzi na zmniejszenie lokalnego ciśnienia perfuzyjnego wywołanego skurczem, co wpływa na skrócenie stałej czasowej  $\tau$ . Przydatność parametru  $\tau$  do oceny hemodynamiki u pacjentów ze skurczem naczyniowym powinna zostać potwierdzona na prospektywnie zebranych materiale klinicznym.

#### 4.6. Podsumowanie

- Stałą czasową tętniczego łoża naczyniowego ( $\tau$ ) można wyznaczyć nieinwazyjnie na podstawie pulsacyjnych zmian prędkości przepływu krwi mózgowej ( $CBFV$ ) i ciśnienia tętniczego ( $ABP$ ). Parametr  $\tau$  jest niezależny od niepewności pomiaru  $ABP$ . Nie zależy on również od zmian pola przekroju badanego naczynia i dlatego może być stosowany w ocenie hemodynamiki skurczu naczyniowego lub zwężenia tętnic podczaszkowych. Stała czasowa  $\tau$  ma sens fizyczny i jest wyrażona w jednostkach czasu (s), co umożliwi analizę porównawczą między pacjentami.

- Zmiany ciśnienia wewnątrzczaszkowego ( $ICP$ ), ciśnienia tętniczego krwi ( $ABP$ ) i końcowo-wydechowej prężności  $CO_2$  ( $EtCO_2$ ) mają wpływ na wartość  $\tau$ . Zmiany ciśnieniowe aktywują przede wszystkim zmiany w podatności tętniczego łoża naczyniowego ( $C_a$ ), zmiany  $EtCO_2$  natomiast – odwrotne zmiany oporności mózgowo-naczyniowej ( $CVR$ ). Podsumowanie wpływu parametrów hemodynamicznych na wartość  $\tau$  przedstawiono w tabeli 4.1.

Tabela 4.1. Wpływ ciśnienia tętniczego krwi ( $ABP$ ), ciśnienia wewnątrzczaszkowego ( $ICP$ ) i końcowo-wydechowej prężności  $CO_2$  ( $EtCO_2$ ) na stałą czasową tętniczego łoża naczyniowego  $\tau^a$

$ABP \downarrow$	$CVR \downarrow$	$C_a \uparrow\uparrow$	$\tau \uparrow$
$ABP \uparrow$	$CVR \uparrow$	$C_a \downarrow\downarrow$	$\tau \downarrow$
$ICP \uparrow$	$CVR \downarrow$	$C_a \uparrow\uparrow$	$\tau \uparrow$
$EtCO_2 \uparrow$	$CVR \downarrow\downarrow$	$C_a \uparrow$	$\tau \downarrow$
$EtCO_2 \downarrow$	$CVR \uparrow\uparrow$	$C_a \downarrow$	$\tau \uparrow$

<sup>a</sup>Strzałki określają kierunek zmian, a ich liczba siłę wpływu.

- Zwężenie tętnicy szyjnej wewnętrznej powoduje skrócenie stałej czasowej  $\tau$  najprawdopodobniej w wyniku spadku  $CVR$  związanego z autoregulacyjną dylatacją małych tętnic i tętniczek w mózgowym łożu naczyniowym.

---

- Skurcz dużych naczyń mózgowych występujący u pacjentów po krwotoku podpajęczynówkowym powoduje skrócenie stałej czasowej  $\tau$  najprawdopodobniej w wyniku łącznego zmniejszenia  $C_a$  i  $CVR$ . Istotne jest, że skrócenie  $\tau$  następuje wcześniej niż zmiany standardowych parametrów mierzonych za pomocą przezczaszkowej ultrasonografii dopplerowskiej, takich jak prędkość przepływu krwi mózgowej i współczynnik Lindegaarda.





## Zakończenie

Ostatnio pojawiły się nowe rozwiązania techniczne umożliwiające monitorowanie sygnałów informujących o dynamice procesów zachodzących w mózgu człowieka. Ponieważ działanie mózgu nie zostało jeszcze do końca poznane, więc specjalności takie jak neurochirurgia i intensywna opieka medyczna pacjentów neurochirurgicznych są szczególnie otwarte na wszelkie innowacje techniczne i nowe metody diagnostyczne czy terapeutyczne. Nierzadko problem stanowi interpretacja uzyskanych wyników pomiarów i przeprowadzonych badań. W tej sytuacji przydatne jest monitorowanie wielu sygnałów jednocześnie i analiza ich wzajemnych zależności. Wieloparametrowe monitorowanie generuje ogromną liczbę danych, a do ich przetwarzania niezbędne jest wykorzystanie technik komputerowych. Indywidualny pomiar sygnałów za pomocą niesprzężonych ze sobą urządzeń medycznych nie daje pełnego obrazu zmian zachodzących w mózgu. Z tego względu wymagana jest jednoczesna akwizycja danych pochodzących z różnych urządzeń medycznych w jednym czasie i miejscu (systemie) oraz analiza rejestrowanych sygnałów z zastosowaniem zaawansowanych metod przetwarzania. Biocybernetyczne podejście do zagadnień analizy sygnałów mózgowych w intensywnym nadzorze pooperacyjnym pozwala zwiększyć czułość i specyficzność oceny klinicznej pacjenta, a ponadto usuwa niedoskonałości i ograniczenia poszczególnych technik pomiarowych. Szczególnie ważna jest analiza zależności między monitorowanymi sygnałami. Na ich podstawie możliwe jest opracowanie nowych metod diagnostycznych, terapeutycznych i badawczych.

Autorka ma nadzieję, że przedstawione metody badań pulsacji mózgowych przyczynią się do udoskonalenia diagnostyki pacjentów z zaburzeniami krążenia mózgowego, a monitorowanie zaproponowanych parametrów umożliwi wczesne wykrywanie zmian mogących prowadzić do niedokrwiennych udarów mózgu. Autorka ma zamiar kontynuować prace nad poznawaniem procesów zachodzących w przestrzeni wewnątrzczaszkowej i podejmować próby opracowania narzędzi badawczych umożliwiających monitorowanie i ocenę stanu pacjenta oraz poprawiających wyniki leczenia. Przyszłość stanowi niewątpliwie wieloparametrowe, wsparte komputerowo monitorowanie sygnałów mózgowych. W związku z rosnącą liczbą informacji dostarczanych przez nowoczesną aparaturę medyczną istnieje potrzeba rozwoju metod analizy mie-

rzonych sygnałów i udoskonalenia ich interpretacji. Komputerowe systemy monitorujące będą odpowiedzialne nie tylko za akwizycję sygnałów, ale również za zintegrowaną ich analizę w czasie rzeczywistym, dostarczając informacji wspomagających decyzję lekarza w wyborze sposobu leczenia. Bez wątpienia przyszłość stanowi integracja wieloparametrowego monitorowania z technikami obrazowania, takimi jak tomografia pozytronowa czy metody rezonansu magnetycznego, umożliwiającymi wizualizację nie tylko struktur anatomicznych, ale i czynności funkcjonalnych mózgu.

## Podziękowanie

Serdecznie dziękuję mojemu Nauczycielowi, prof. dr. hab. Markowi Czosnyce, za opiekę merytoryczną nad moją pracą doktorską oraz badaniami naukowymi prowadzonymi w trakcie stażu podoktorskiego w Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge, UK, a także wszystkim Koleżankom i Kolegom z zespołu, z którymi wspólnie prowadziłam prace naukowe: dr. inż. Zofii Czosnyce, dr. inż. Piotrowi Śmielewskiemu oraz Karolowi Budohoskiemu, Christinie Haubrich, Jenny Dieder i Enrico Sorrentino. Pobyt w Cambridge poszerzył nie tylko moją wiedzę z zakresu analizy pulsacji mózgowych, ale znacznie powiększył grono moich bliskich przyjaciół.

Dziękuję dr. inż. Henrykowi Juniewiczowi z Instytutu Inżynierii Biomedycznej i Pomiarowej Wydziału Podstawowych Problemów Techniki Politechniki Wrocławskiej za wieloletnie wsparcie i konsultacje naukowe.

Dziękuję również dr. Xiao Hu z Neurosurgery Neural Systems and Dynamics Laboratory, University of California, Los Angeles, USA za zaproszenie do wspólnej pracy w Jego zespole oraz dr. Shadnaz Asgari za życzliwą i twórczą współpracę.

Dziękuję personelowi medycznemu ze szpitali: im. Johna Addenbrooke w Cambridge, im. Ronalda Reagana w Los Angeles oraz im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu za wyrozumiałość i pomoc w przeprowadzaniu badań naukowych.

Na koniec gorąco dziękuję mojej Rodzinie za cierpliwość i wsparcie, kiedy byłam daleko od nich.

Wrocław, marzec 2012

*Magdalena Kasprowicz*



## Literatura

- Aaslid R., Markwalder T.M., Nornes H., 1982, Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries, *J. Neurosurg.*, 57, 769–774.
- Aaslid R., Lindegaard K.F., Sorteberg W., Nornes H., 1989, Cerebral autoregulation dynamics in humans, *Stroke*, 20, 45–52.
- Aaslid R., 1992, Cerebral hemodynamics, [In:] *Transcranial Doppler*, Newell D.W., Aaslid R.R. (Eds.), New York, Raven Press, 49–55.
- Aaslid R., Lash S.R., Bardy G.H., Gild W.H., Newell D.W., 2003, Dynamic pressure-flow velocity relationships in the human cerebral circulation, *Stroke*, 34, 1645–1649.
- Afonso V.X., Tompkins W.J., Nguyen T.Q., Luo S., 1999, ECG beat detection using filter banks, *IEEE, Trans. Biomed. Eng.*, 46, 192–202.
- Alperin N., Sivaramakrishnan A., Lichtor T., 2005, Magnetic resonance imaging-based measurements of cerebrospinal fluid and blood flow as indicators of intracranial compliance in patients with Chiari malformation, *J. Neurosurg.*, 103, 46–52.
- Asgari S., Bergsneider M., Hamilton R., Vespa P., Hu X., 2011, Consistent changes in intracranial pressure waveform morphology induced by acute hypercapnic cerebral vasodilatation, *Neurocrit. Care*, 15, 55–62.
- Avezaat C.J., van Eijndhoven J.H., Wyper D.J., 1979, Cerebrospinal fluid pulse pressure and intracranial volume-pressure relationships, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 42, 687–700.
- Avezaat C.J.J., Eijndhoven J.H.M., 1984, Cerebrospinal fluid pulse pressure and craniospinal dynamics. A theoretical, clinical and experimental study, Erasmus University, Rotterdam.
- Avezaat C.J., van Eijndhoven J.H., 1986, The role of the pulsatile pressure variations in intracranial pressure monitoring, *Neurosurg. Rev.*, 9, 113–120.
- Baledent O., Gondry-Jouet C., Stoquart-Elsankari S., Bouzerar R., Le Gars D., Meyer M.E., 2006, Value of phase contrast magnetic resonance imaging for investigation of cerebral hydrodynamics, *J. Neuroradiol.*, 33, 292–303.
- Balestreri M., Czosnyka M., Steiner L.A., Schmidt E., Smielewski P., Matta B., Pickard J.D., 2004, Intracranial hypertension: what additional information can be derived from ICP waveform after head injury? *Acta Neurochir.*, 146, 131–141.
- Behrens A., Lenfeldt N., Ambarki K., Malm J., Eklund A., Koskinen L.O., 2010, Transcranial Doppler pulsatility index: not an accurate method to assess intracranial pressure, *Neurosurgery*, 66, 1050–1057.
- Bellner J., Romner B., Reinstrup P., Kristiansson K.A., Ryding E., Brandt L., 2004, Transcranial Doppler sonography pulsatility index (PI) reflects intracranial pressure (ICP), *Surg. Neurol.*, 62, 45–51; discussion.
- Bland J.M., Altman D.G., 1986, Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement, *Lancet*, 1, 307–310.
- Bochenek A., Reicher M., 1993, *Anatomia człowieka*, PZWL, Warszawa.

- Boon A.J., Tans J.T., Delwel E.J., Egeler-Peerdeman S.M., Hanlo P.W., Wurzer H.A., Hermans J., 1999, Dutch Normal-Pressure Hydrocephalus Study: the role of cerebrovascular disease, *J. Neurosurg.*, 90, 221–226.
- Brooks D.J., Redmond S., Mathias C.J., Bannister R., Symon L., 1989, The effect of orthostatic hypotension on cerebral blood flow and middle cerebral artery velocity in autonomic failure, with observations on the action of ephedrine, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 52, 962–966.
- Caekebeke J.F., Ferrari M.D., Zwetsloot C.P., Jansen J., Saxena P.R., 1992, Antimigraine drug sumatriptan increases blood flow velocity in large cerebral arteries during migraine attacks, *Neurology*, 42, 1522–1526.
- Cardoso E.R., Rowan J.O., Galbraith S., 1983, Analysis of the cerebrospinal fluid pulse wave in intracranial pressure, *J. Neurosurg.*, 59, 817–821.
- Carrera E., Kim D.J., Castellani G., Zweifel C., Czosnyka M., **Kasprowicz M.**, Smielewski P., Pickard J.D., Czosnyka M., 2010, What shapes pulse amplitude of intracranial pressure? *J. Neurotrauma*, 27, 317–324.
- Carrera E., Kim D.J., Castellani G., Zweifel C., Smielewski P., Pickard J.D., Czosnyka M., 2011a, Effect of hyper- and hypocapnia on cerebral arterial compliance in normal subjects, *J. Neuroimaging*, 21, 121–125.
- Carrera E., Kim D.J., Castellani G., Zweifel C., Smielewski P., Pickard J.D., Kirkpatrick P.J., Czosnyka M., 2011b, Cerebral arterial compliance in patients with internal carotid artery disease, *Eur. J. Neurol.*, 18, 711–718.
- Carrera E., Steiner L.A., Castellani G., Smielewski P., Zweifel C., Haubrich C., Pickard J.D., Menon D.K., Czosnyka M., 2011c, Changes in cerebral compartmental compliances during mild hypocapnia in patients with traumatic brain injury, *J. Neurotrauma*, 28, 889–896.
- Chan K.H., Miller J.D., Dearden N.M., Andrews P.J., Midgley S., 1992, The effect of changes in cerebral perfusion pressure upon middle cerebral artery blood flow velocity and jugular bulb venous oxygen saturation after severe brain injury, *J. Neurosurg.*, 77, 55–61.
- Chopp M., Portnoy H.D., 1980, Systems analysis of intracranial pressure. Comparison with volume-pressure test and CSF-pulse amplitude analysis, *J. Neurosurg.*, 53, 516–527.
- Christensen L., Borgesen S.E., 1989, Single pulse pressure wave analysis by fast Fourier transformation, *Neurol. Res.*, 11, 197–200.
- Contant C.F. Jr., Robertson C.S., Crouch J., Gopinath S.P., Narayan R.K., Grossman R.G., 1995, Intracranial pressure waveform indices in transient and refractory intracranial hypertension, *J. Neurosci. Methods*, 57, 15–25.
- Czosnyka M., Harris N.G., Pickard J.D., Piechnik S., 1993, CO<sub>2</sub> cerebrovascular reactivity as a function of perfusion pressure – a modelling study, *Acta Neurochir.*, 121, 159–165.
- Czosnyka M., Guazzo E., Iyer V., Kirkpatrick P., Smielewski P., Whitehouse H., Pickard J.D., 1994a, Testing of cerebral autoregulation in head injury by waveform analysis of blood flow velocity and cerebral perfusion pressure, *Acta Neurochir. Suppl. (Wien)*, 60, 468–471.
- Czosnyka M., Price D.J., Williamson M., 1994b, Monitoring of cerebrospinal dynamics using continuous analysis of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in head injury, *Acta Neurochir.*, 126, 113–119.
- Czosnyka M., 1996, *Analiza dynamicznych procesów wewnątrzczaszkowej kompensacji objętościowej*, Oficyna Wydawnicza Politechniki Warszawskiej, Warszawa.
- Czosnyka M., Richards H.K., Whitehouse H.E., Pickard J.D., 1996a, Relationship between transcranial Doppler-determined pulsatility index and cerebrovascular resistance: an experimental study, *J. Neurosurg.*, 84, 79–84.
- Czosnyka M., Smielewski P., Kirkpatrick P., Menon D.K., Pickard J.D., 1996b, Monitoring of cerebral autoregulation in head-injured patients, *Stroke*, 27, 1829–1834.
- Czosnyka M., Piechnik S., Richards H.K., Kirkpatrick P., Smielewski P., Pickard J.D., 1997a, Contribution of mathematical modelling to the interpretation of bedside tests of cerebrovascular autoregulation, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 63, 721–731.

- Czosnyka M., Smielewski P., Kirkpatrick P., Laing R.J., Menon D., Pickard J.D., 1997b, Continuous assessment of the cerebral vasomotor reactivity in head injury, *Neurosurgery*, 41, 11–17; discussion, 7–9.
- Czosnyka M., Richards H.K., Czosnyka Z., Piechnik S., Pickard J.D., Chir M., 1999a, Vascular components of cerebrospinal fluid compensation, *J. Neurosurg.*, 90, 752–759.
- Czosnyka M., Smielewski P., Piechnik S., Al-Rawi P.G., Kirkpatrick P.J., Matta B.F., Pickard J.D., 1999b, Critical closing pressure in cerebrovascular circulation, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 66, 606–611.
- Czosnyka Z., van den Boogaard F., Czosnyka M., Momjian S., Gelling L., Pickard J.D., 2005, The relationship between CSF circulation and cerebrovascular pressure-reactivity in normal pressure hydrocephalus, *Acta Neurochir. Suppl.*, 95, 207–211.
- Czosnyka M., Czosnyka Z., Keong N., Lavinio A., Smielewski P., Momjian S., Schmidt E.A., Petrella G., Owler B., Pickard J.D., 2007a, 2007b, Pulse pressure waveform in hydrocephalus: what it is and what it is not, *Neurosurg. Focus*, 22, E2.
- Czosnyka M., Smielewski P., Timofeev I., Lavinio A., Guazzo E., Hutchinson P., Pickard J.D., 2007b, Intracranial pressure: more than a number, *Neurosurg. Focus*, 22, E10.
- Czosnyka Z., Keong N., Kim D.J., Radolovich D., Smielewski P., Lavinio A., Schmidt E.A., Momjian S., Owler B., Pickard J.D., Czosnyka M., 2008., Pulse amplitude of intracranial pressure waveform in hydrocephalus. *Acta Neurochir. Suppl.*, 102, 137–140.
- Czosnyka M., Brady K., Reinhard M., Smielewski P., Steiner L.A., 2009, Monitoring of cerebrovascular autoregulation: facts, myths, and missing links, *Neurocrit. Care*, 10, 373–386.
- Czosnyka M., Richards H.K., Reinhard M., Steiner L.A., Budohoski K., Smielewski P., Pickard J.D., **Kasprowicz M.**, 2012, Cerebrovascular time constant: dependence on cerebral perfusion pressure and end-tidal carbon dioxide concentration, *Neurol. Res.*, 34, 17–24.
- Dewey R.C., Pieper H.P., Hunt W.E., 1974, Experimental cerebral hemodynamics. Vasomotor tone, critical closing pressure, and vascular bed resistance, *J. Neurosurg.*, 41, 597–606.
- Diedler J., Zweifel C., Budohoski K.P., **Kasprowicz M.**, Sorrentino E., Haubrich C., Brady K.M., Czosnyka M., Pickard J.D., Smielewski P., 2011, The limitations of near-infrared spectroscopy to assess cerebrovascular reactivity: the role of slow frequency oscillations, *Anesth. Analg.*, 113, 849–857.
- Diehl R.R., Linden D., Lucke D., Berlit P., 1995, Phase relationship between cerebral blood flow velocity and blood pressure. A clinical test of autoregulation, *Stroke*, 26, 1801–1804.
- Dobrogowska-Kunicka J., Liebert A., 1997, Near infrared spectroscopy: a noninvasive optical method for monitoring cerebral oxygenation and hemodynamics, *Neurol. Neurochir. Pol.*, 31, 1227–1237.
- Droste D.W., Krauss J.K., Berger W., Schuler E., Brown M.M., 1994, Rhythmic oscillations with a wavelength of 0.5–2 min in transcranial Doppler recordings, *Acta Neurol. Scand.*, 90, 99–104.
- Eide P K 2006 A new method for processing of continuous intracranial pressure signals, *Med. Eng. Phys.*, 28, 579–587.
- Eide P.K., Brean A., 2006, Intracranial pulse pressure amplitude levels determined during preoperative assessment of subjects with possible idiopathic normal pressure hydrocephalus, *Acta Neurochir.*, 148, 1151–1156; discussion, 6.
- Eide P.K., Sorteberg W., 2006, Intracranial pressure levels and single wave amplitudes, Glasgow Coma Score and Glasgow Outcome Score after subarachnoid haemorrhage, *Acta Neurochir.*, 148, 1267–1275; discussion, 75–76.
- Eklund A., Agren-Wilsson A., Andersson N., Bergenheim A.T., Koskinen L.O., Malm J., 2001, Two computerized methods used to analyze intracranial pressure B waves: comparison with traditional visual interpretation, *J. Neurosurg.*, 94, 392–396.
- Ekstedt J., 1978, CSF hydrodynamic studies in man. 2 . Normal hydrodynamic variables related to CSF pressure and flow, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 41, 345–353.
- Ellis T., McNames J., Aboy M., 2007, Pulse morphology visualization and analysis with applications in cardiovascular pressure signals, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 54, 1552–1559.

- Evans D.H., Levene M.I., Shortland D.B., Archer L.N., 1988, Resistance index, blood flow velocity, and resistance-area product in the cerebral arteries of very low birth weight infants during the first week of life, *Ultrasound Med. Biol.*, 14, 103–110.
- Figaji A.A., Zwane E., Fieggen A.G., Siesjo P., Peter J.C., 2009, Transcranial Doppler pulsatility index is not a reliable indicator of intracranial pressure in children with severe traumatic brain injury, *Surg. Neurol.*, 72, 389–394.
- Foltz E.L., Blanks J.P., Yonemura K., 1990, CSF pulsatility in hydrocephalus: respiratory effect on pulse wave slope as an indicator of intracranial compliance, *Neurol. Res.*, 12, 67–74.
- Ford M.D., Alperin N., Lee S.H., Holdsworth D.W., Steinman D.A., 2005, Characterization of volumetric flow rate waveforms in the normal internal carotid and vertebral arteries, *Physiol. Meas.*, 26, 477–488.
- Gaga A.U.S., Iida Y., Iida N., Tsuneda S., [In:] Schulman K. Marmarou A., Miller J.D., 1980, Analysis of the wave pattern of CSF pulse wave, *Intracranial Pressure IV*, New York, Springer, 188–190.
- Germon K., 1988, Interpretation of ICP pulse waves to determine intracerebral compliance, *J. Neurosci. Nurs.*, 20, 344–351.
- Giller C.A., Hodges K., Batjer H.H., 1990, Transcranial Doppler pulsatility in vasodilation and stenosis, *J. Neurosurg.*, 72, 901–906.
- Giller C.A., Bowman G., Dyer H., Mootz L., Krippner W., 1993, Cerebral arterial diameters during changes in blood pressure and carbon dioxide during craniotomy, *Neurosurgery*, 32, 737–741; discussion, 41–42.
- Gooskens I., Schmidt E.A., Czosnyka M., Piechnik S.K., Smielewski P., Kirkpatrick P.J., Pickard J.D., 2003, Pressure autoregulation, CO<sub>2</sub> reactivity and asymmetry of haemodynamic parameters in patients with carotid artery stenotic disease. A clinical appraisal, *Acta Neurochir.*, 145, 527–532; discussion, 32.
- Gosling R.G., King D.H., 1974, Arterial assessment by Doppler shift ultrasound, *Proc. Royal Soc. Med.*, 67, 447–449.
- Gray W.J., Rosner M.J., 1987a, Pressure-volume index as a function of cerebral perfusion pressure. Part 1: The effects of cerebral perfusion pressure changes and anesthesia, *J. Neurosurg.*, 67, 369–376.
- Gray W.J., Rosner M.J., 1987b, Pressure-volume index as a function of cerebral perfusion pressure. Part 2: The effects of low cerebral perfusion pressure and autoregulation, *J. Neurosurg.*, 67, 377–380.
- Hamilton R., Xu P., Asgari S., **Kasprowicz M.**, Vespa P., Bergsneider M., Hu X., 2009, Forecasting intracranial pressure elevation using pulse waveform morphology, *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, 2009, 4331–4334.
- Hara K., Nakatani S., Ozaki K., Ikeda T., Mogami H., 1990., Detection of the B waves in the oscillation of intracranial pressure by fast Fourier transform, *Med. Inform. (London)*, 15, 125–131.
- Haubrich C., Czosnyka Z., Lavinio A., Smielewski P., Diehl R.R., Pickard J.D., Czosnyka M., 2007, Is there a direct link between cerebrovascular activity and cerebrospinal fluid pressure-volume compensation? *Stroke*, 38, 2677–2680.
- Holm S., Eide P.K., 2008, The frequency domain versus time domain methods for processing of intracranial pressure (ICP) signals, *Med. Eng. Phys.*, 30, 164–170.
- Hu X., Xu P., Lee D.J., Vespa P., Baldwin K., Bergsneider M., 2008, An algorithm for extracting intracranial pressure latency relative to electrocardiogram R wave, *Physiol. Meas.*, 29, 459–471.
- Hu X., Xu P., Scalzo F., Vespa P., Bergsneider M., 2009, Morphological clustering and analysis of continuous intracranial pressure, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 56, 696–705.
- Hu X., Glenn T., Scalzo F., Bergsneider M., Sarkiss C., Martin N., Vespa P., 2010a, Intracranial pressure pulse morphological features improved detection of decreased cerebral blood flow, *Physiol. Meas.*, 31, 679–695.
- Hu X., Xu P., Asgari S., Vespa P., Bergsneider M., 2010b, Forecasting ICP elevation based on prescient changes of intracranial pressure waveform morphology, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 57, 1070–1078.
- Imholz B.P., Wieling W., van Montfrans G.A., Wesseling K.H., 1998, Fifteen years experience with finger arterial pressure monitoring: assessment of the technology, *Cardiovasc. Res.*, 38, 605–616.



- Kasprowicz M.**, Asgari S., Bergsneider M., Czosnyka M., Hamilton R., Hu X., 2010a, Pattern recognition of overnight intracranial pressure slow waves using morphological features of intracranial pressure pulse, *J. Neurosci. Methods*, 190, 310–318.
- Kasprowicz M.**, Schmidt E., Kim D.J., Haubrich C., Czosnyka Z., Smielewski P., Czosnyka M., 2010b, Evaluation of the cerebrovascular pressure reactivity index using non-invasive finapres arterial blood pressure, *Physiol. Meas.*, 31, 1217–1228.
- Kasprowicz M.**, Bergsneider M., Czosnyka M., Hu X., 2012a, Association between ICP Pulse Waveform Morphology and ICP B Waves, *Acta Neurochir. Suppl. (Wien)*, 114, 29–34.
- Kasprowicz M.**, Czosnyka M., Soehle M., Smielewski P., Kirkpatrick P.J., Pickard J.D., Budohoski K.P., 2012b, Vasospasm Shortens Cerebral Arterial Time Constant, *Neurocrit Care*, 16, 213–218.
- Kasprowicz M.**, Diedler J., Reinhard M., Carrera E., Smielewski P., Budohoski K.P., Sorrentino E., Haubrich C., Kirkpatrick P.J., Pickard J.D., Czosnyka M., 2012c, Time constant of the cerebral arterial bed, *Acta Neurochir. Suppl. (Wien)*, 114, 17–21.
- Kasprowicz M.**, Diedler J., Reinhard M., Carrera E., Steiner L.A., Smielewski P., Budohoski K.P., Haubrich C., Pickard J.D., Czosnyka M., 2012d, Time constant of the cerebral arterial bed in normal subjects, *Ultrasound Med, Biol.*, w druku.
- Kellie G., 1824, An account of the appearances observed in the dissection of two of three individuals presumed to have perished in the storm of the 3D, and whose bodies were discovered in the vicinity of Leith on the morning of the 4th, November 1821, with some reflections on the pathology of the brain, *Trans. Med. Chir. Soc. Edinb.*, 1, 84–169.
- Kim D.J., **Kasprowicz M.**, Carrera E., Castellani G., Zweifel C., Lavinio A., Smielewski P., Sutcliffe M.P., Pickard J.D., Czosnyka M., 2009, The monitoring of relative changes in compartmental compliances of brain, *Physiol. Meas.*, 30, 647–659.
- Kim D.J., Carrera E., Czosnyka M., Keong N., Smielewski P., Baledent O., Sutcliffe M.P., Pickard J.D., Czosnyka Z., 2010, Cerebrospinal compensation of pulsating cerebral blood volume in hydrocephalus, *Neurol. Res.*, 32, 587–592.
- Kim D.J., Czosnyka Z., **Kasprowicz M.**, Smielewski P., Baledent O., Guerguerian A.M., Pickard J.D., Czosnyka M., 2011, Continuous monitoring of the Monro–Kellie doctrine: Is it possible? *J. Neurotrauma*, 2011, Nov. 4, w druku.
- Kontos H.A., 1989, Validity of cerebral arterial blood flow calculations from velocity measurements, *Stroke*, 20, 1–3.
- Kumar A., Schmidt E.A., Hiler M., Smielewski P., Pickard J.D., Czosnyka M., 2005, Asymmetry of critical closing pressure following head injury, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 76, 1570–1573.
- Kuramoto S., Moritaka K., Hayashi T., Honda E., Shojima T., 1986, Non-invasive measurement in intracranial pressure and analysis of the pulse waveform, *Neurol. Res.*, 8, 93–96.
- Langfitt T.W., Weinstein J.D., Kassell N.F., Gagliardi L.J., 1964, Transmission of increased intracranial pressure within the supratentorial space, *J. Neurosurg.*, 21, 998–1005.
- Lassen N.A., 1964, Autoregulation of cerebral blood flow, *Circ. Res.*, 15, Suppl., 201–204.
- Lee J.K., Kibler K.K., Benni P.B., Easley R.B., Czosnyka M., Smielewski P., Koehler R.C., Shaffner D.H., Brady K.M., 2009, Cerebrovascular reactivity measured by near-infrared spectroscopy, *Stroke*, 40, 1820–1826.
- Lemaire J.J., Boire J.Y., Chazal J., Irthum B., 1994, A computer software for frequential analysis of slow intracranial pressure waves, *Comput. Meth. Prog. Bio.*, 42, 1–14.
- Lewis P.M., Rosenfeld J.V., Diehl R.R., Mehdorn H.M., Lang E.W., 2008, Phase shift and correlation coefficient measurement of cerebral autoregulation during deep breathing in traumatic brain injury (TBI), *Acta Neurochir.*, 150, 139–146; discussion, 46–47.
- Lim M.H., Cho Y.I., Jeong S.K., 2009, Homocysteine and pulsatility index of cerebral arteries, *Stroke*, 40, 3216–3220.
- Lofgren J., von Essen C., Zwetnow N.N., 1973, The pressure-volume curve of the cerebrospinal fluid space in dogs, *Acta Neurol. Scand.*, 49, 557–574.
- Lundberg N., 1960, Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice, *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.*, 36, 1–193.

- Lysakowski C., Walder B., Costanza M.C., Tramèr M.R., 2001, Transcranial Doppler versus angiography in patients with vasospasm due to a ruptured cerebral aneurysm: A systematic review, *Stroke*, 32, 2292–2298.
- Maniewski R., Liebert A., Kacprzak M., 2005, Time resolved optical spectroscopy system for cerebral oxygenation imaging, *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, 1, 201–204.
- Marmarou A., Shulman K., Rosende R.M., 1978, A nonlinear analysis of the cerebrospinal fluid system and intracranial pressure dynamics, *J. Neurosurg.*, 48, 332–344.
- Maset A.L., Marmarou A., Ward J.D., Choi S., Lutz H.A., Brooks D., Moulton R.J., DeSalles A., Muizelaar J.P., Turner H., Young H.F., 1987, Pressure-volume index in head injury, *J. Neurosurg.*, 67, 832–840.
- McNemar Q., 1947, Note on the sampling error of the difference between correlated proportions or percentages, *Psychometrika*, 12, 153–157.
- McNitt-Gray M.F., Huang H.K., Sayre J.W., 1995, Feature selection in the pattern classification problem of digital chest radiograph segmentation, *IEEE Trans. Med. Imag.*, 14, 537–547.
- Michel E., Hillebrand S., vonTwickel J., Zernikow B., Jorch G., 1997, Frequency dependence of cerebrovascular impedance in preterm neonates: a different view on critical closing pressure, *J. Cereb. Blood Flow, Metab.*, 17, 1127–1131.
- Monro A. (Ed.), 1783, *Observations on the structure and function of the nervous system*, Creech and Johnson, Edinburgh.
- Morgalla M.H., Stumm F., Hesse G., 1999, A computer-based method for continuous single pulse analysis of intracranial pressure waves, *J. Neurol. Sci.*, 168, 90–95.
- Nelson R.J., Czosnyka M., Pickard J.D., Maksymowicz W., Perry S., Martin J.L., Lovick A.H., 1992, Experimental aspects of cerebrospinal hemodynamics: the relationship between blood flow velocity waveform and cerebral autoregulation, *Neurosurgery*, 31, 705–709; discussion, 9–10.
- Panerai R.B., Coughtrey H., Rennie J.M., Evans D.H., 1993, A model of the instantaneous pressure-velocity relationships of the neonatal cerebral circulation, *Physiol. Meas.*, 14, 411–418.
- Panerai R.B., White R.P., Markus H.S., Evans D.H., 1998, Grading of cerebral dynamic autoregulation from spontaneous fluctuations in arterial blood pressure, *Stroke*, 29, 2341–2346.
- Panerai R.B., Deverson S.T., Mahony P., Hayes P., Evans D.H., 1999, Effects of CO<sub>2</sub> on dynamic cerebral autoregulation measurement, *Physiol. Meas.*, 20, 265–275.
- Pickard J.D.T.G., Teasdale G., Matheson M., Lindsay K., Galbraith S., Wyper K., Macpherson P., 1980, Intraventricular pressure waves – the best predictive test for shunting in normal pressure hydrocephalus, [In:] Shulman K., Marmarou A., Miller J.D., Becker D.P., Hochwald D.M., Brock M., *Intracranial Pressure IV*, Springer, Berlin, 498–500.
- Piper I., Spiegelberg A., Whittle I., Signorini D., Mascia L., 1999, A comparative study of the Spiegelberg compliance device with a manual volume-injection method: a clinical evaluation in patients with hydrocephalus, *Br. J. Neurosurg.*, 13, 581–586.
- Portnoy H.D., Chopp M., 1981, Cerebrospinal fluid pulse wave form analysis during hypercapnia and hypoxia, *Neurosurgery*, 9, 14–27.
- Portnoy H.D., Chopp M., Branch C., Shannon M.B., 1982, Cerebrospinal fluid pulse waveform as an indicator of cerebral autoregulation, *J. Neurosurg.*, 56, 666–678.
- Raftopoulos C., Chaskis C., Delecluse F., Cantraine F., Bidaut L., Brotchi J., 1992, Morphological quantitative analysis of intracranial pressure waves in normal pressure hydrocephalus, *Neurol. Res.*, 14, 389–396.
- Ratanalert S., Phuenpathom N., Saeheng S., Oearsakul T., Sripairojkul B., Hirunpat S., 2004, ICP threshold in CPP management of severe head injury patients, *Surg. Neurol.*, 61, 429–434; discussion, 34–35.
- Reinhard M., Muller T., Guschlbauer B., Timmer J., Hetzel A., 2003, Transfer function analysis for clinical evaluation of dynamic cerebral autoregulation – a comparison between spontaneous and respiratory-induced oscillations, *Physiol. Meas.*, 24, 27–43.
- Richards H.K., Czosnyka M., Pickard J.D., 1999, Assessment of critical closing pressure in the cerebral circulation as a measure of cerebrovascular tone, *Acta Neurochir.*, 141, 1221–1227; discussion, 6–7.

- Robertson C.S., Narayan R.K., Contant C.F., Grossman R.G., Gokaslan Z.L., Pahwa R., Caram P. Jr., Bray R.S. Jr., Sherwood A.M., 1989, Clinical experience with a continuous monitor of intracranial compliance, *J. Neurosurg.*, 71, 673–680.
- Scalzo F., Xu P., Asgari S., Bergsneider M., Hu X., 2009, Regression analysis for peak designation in pulsatile pressure signals, *Med. Biol. Eng. Comput.*, 47, 967–977.
- Schmidt E.A., Piechnik S.K., Smielewski P., Raabe A., Matta B.F., Czosnyka M., 2003, Symmetry of cerebral hemodynamic indices derived from bilateral transcranial Doppler, *J. Neuroimaging.*, 13, 248–254.
- Serrador J.M., Picot P.A., Rutt B.K., Shoemaker J.K., Bondar R.L., 2000, MRI measures of middle cerebral artery diameter in conscious humans during simulated orthostasis, *Stroke*, 31, 1672–1678.
- Shapiro K., Marmarou A., Shulman K., 1980, Characterization of clinical CSF dynamics and neural axis compliance using the pressure-volume index: I. The normal pressure-volume index, *Ann. Neurol.*, 7, 508–514.
- Śliwka S., 1980, Kliniczny system pomiaru wybranych wrażliwości dynamicznych przestrzeni wewnątrzczaszkowej, PAN, Warszawa.
- Smielewski P., Czosnyka M., Kirkpatrick P., Pickard J.D., 1997, Evaluation of the transient hyperemic response test in head-injured patients, *J. Neurosurg.*, 86, 773–778.
- Smielewski P., Lavinio A., Timofeev I., Radolovich D., Perkes I., Pickard J.D., Czosnyka M., 2008, ICM+, a flexible platform for investigations of cerebrospinal dynamics in clinical practice, *Acta Neurochir.*, 102, 145–151.
- Soehle M., Czosnyka M., Pickard J.D., Kirkpatrick P.J., 2004, Critical closing pressure in subarachnoid hemorrhage: effect of cerebral vasospasm and limitations of a transcranial Doppler-derived estimation, *Stroke*, 35, 1393–1398.
- Sorrentino E., Budohoski K.P., **Kasprowicz M.**, Smielewski P., Matta B., Pickard J.D., Czosnyka M., 2011, Critical thresholds for transcranial Doppler indices of cerebral autoregulation in traumatic brain injury, *Neurocrit. Care*, 14, 188–193.
- Sorrentino E., Diedler J., **Kasprowicz M.**, Budohoski K.P., Haubrich C., Smielewski P., Outtrim J.G., Manktelow A., Hutchinson P.J., Pickard J.D., Menon D.K., Czosnyka M., 2012, Critical thresholds for cerebrovascular reactivity after traumatic brain injury, *Neurocrit Care*, 16, 258–266.
- Steiner L.A., Czosnyka M., Piechnik S.K., Smielewski P., Chatfield D., Menon D.K., Pickard J.D., 2002, Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity allows determination of optimal cerebral perfusion pressure in patients with traumatic brain injury, *Crit. Care Med.*, 30, 733–738.
- Steiner L.A., Coles J.P., Czosnyka M., Minhas P.S., Fryer T.D., Aigbirhio F.I., Clark J.C., Smielewski P., Chatfield D.A., Donovan T., Pickard J.D., Menon D.K., 2003, Cerebrovascular pressure reactivity is related to global cerebral oxygen metabolism after head injury, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 74, 765–770.
- Steinmeier R., Bauhuf C., Hubner U., Bauer R.D., Fahlbusch R., Laumer R., Bondar I., 1996, Slow rhythmic oscillations of blood pressure, intracranial pressure, microcirculation, and cerebral oxygenation. Dynamic interrelation and time course in humans, *Stroke*, 27, 2236–2243.
- Stephensen H., Andersson N., Eklund A., Malm J., Tisell M., Wikkelso C., 2005, Objective B wave analysis in 55 patients with non-communicating and communicating hydrocephalus, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 76, 965–970.
- Stokes D.N., Clutton-Brock T., Patil C., Thompson J.M., Hutton P., 1991, Comparison of invasive and non-invasive measurements of continuous arterial pressure using the Finapres, *Br. J. Anaesth.*, 67, 26–35.
- Stoquart-Elsankari S., Lehmann P., Villette A., Czosnyka M., Meyer M.E., Deramond H., Baledent O., 2009, A phase-contrast MRI study of physiologic cerebral venous flow, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 29, 1208–1215.
- Storn K.P.R., 1997, Differential evolution, *Dr. Dobb's Journal*, 22, 18–20, 2, 4, 78.
- Strebel S., Lam A.M., Matta B., Mayberg T.S., Aaslid R., Newell D.W., 1995, Dynamic and static cerebral autoregulation during isoflurane, desflurane, and propofol anesthesia, *Anesthesiology*, 83, 66–76.

- Symon L., Dorsch N.W., 1975, Use of long-term intracranial pressure measurement to assess hydrocephalic patients prior to shunt surgery, *J. Neurosurg.*, 42, 258–273.
- Szewczykowski J., Dytko P., Kunicki A., Korsak-Sliwka J., Sliwka S., Dziduszko J., Grochowski W., Augustyniak B., 1976, A method of estimating intracranial decompensation in man, *J. Neurosurg.*, 45, 155–158.
- Szewczykowski J., Sliwka S., Kunicki A., Dytko P., Korsak-Sliwka J., 1977, A fast method of estimating the elastance of the intracranial system, *J. Neurosurg.*, 47, 19–26.
- Takizawa H., Gabra-Sanders T., Miller J.D., 1987, Changes in the cerebrospinal fluid pulse wave spectrum associated with raised intracranial pressure, *Neurosurgery*, 20, 355–361.
- Thees C., Scholz M., Schaller M.D.C., Gass A., Pavlidis C., Weyland A., Hoeft A., 2002, Relationship between intracranial pressure and critical closing pressure in patients with neurotrauma, *Anesthesiology*, 96, 595–599.
- Wagshul M.E., Eide P.K., Madsen J.R., 2011, The pulsating brain: A review of experimental and clinical studies of intracranial pulsatility, *Fluids Barriers CNS*, 8, 5.
- Walter M., Kiefer M., Leonhardt S., Steudel W.I., Isermann R., 2002, Online analysis of intracranial pressure waves, *Acta Neurochir. Suppl.*, 81, 161–162.
- Webb A.R., 2002, *Statistical pattern recognition*, West Sussex, England, New Jersey.
- Weerakkody R.A., Czosnyka M., Schuhmann M.U., Schmidt E., Keong N., Santarius T., Pickard J.D., Czosnyka Z., 2011, Clinical assessment of cerebrospinal fluid dynamics in hydrocephalus. Guide to interpretation based on observational study, *Acta Neurol. Scand.*, 124, 85–98.
- Weyland A., Buhre W., Grund S., Ludwig H., Kazmaier S., Weyland W., Sonntag H., 2000, Cerebrovascular tone rather than intracranial pressure determines the effective downstream pressure of the cerebral circulation in the absence of intracranial hypertension, *J. Neurosurg. Anesthesiol.*, 12, 210–216.
- Williams M.A., Razumovsky A.Y., Hanley D.F., 1998, Comparison of PCSF monitoring and controlled CSF drainage diagnose normal pressure hydrocephalus, *Acta Neurochir. Suppl.*, 71, 328–330.
- Woodworth G.F., McGirt M.J., Williams M.A., Rigamonti D., 2009, Cerebrospinal fluid drainage and dynamics in the diagnosis of normal pressure hydrocephalus, *Neurosurgery*, 64, 919–925; discussion, 25–26.
- Zweifel C., Castellani G., Czosnyka M., Carrera E., Brady K.M., Kirkpatrick P.J., Pickard J.D., Smielewski P., 2010a, Continuous assessment of cerebral autoregulation with near-infrared spectroscopy in adults after subarachnoid hemorrhage, *Stroke*, 41, 1963–1968.
- Zweifel C., Castellani G., Czosnyka M., Helmy A., Manktelow A., Carrera E., Brady K.M., Hutchinson P.J., Menon D.K., Pickard J.D., Smielewski P., 2010b, Noninvasive monitoring of cerebrovascular reactivity with near infrared spectroscopy in head-injured patients, *J. Neurotrauma*, 27, 1951–1958.

## Summary

### **Assessment of cerebral hemodynamics based on pulse waveform analysis of intracranial pressure, arterial blood pressure and cerebral blood flow**

The work presents novel methods for analysis of cardiac cycle induced pulsatility of cerebral blood flow and subsequently offers new interpretations of results of a series of clinical and laboratory studies. A mathematical model of cerebral blood flow (*CBF*) and cerebrospinal fluid (*CSF*) circulation was used to derive relationships between the pulsatile components of the intracranial pressure (*ICP*), the arterial blood pressure (*ABP*) and the cerebral blood flow (*CBF*), the latter physiological signal being measured non-invasively by the transcranial Doppler ultrasonography technique (*TCD*). As a result, the following physiological quantities were defined:

- changes of cerebral arterial blood volume during one cardiac cycle ( $\Delta C_aBV$ ),
- brain compartmental compliances:  $C_a$  – compliance of the cerebroarterial bed and  $C_i$  – compliance of the cerebrospinal space,
- time constant of the cerebroarterial vascular bed ( $\tau$ ).

Application of the proposed methods of analysis across a wide range of clinical and experimental conditions demonstrated potential usefulness of the new parameters. In particular, interplay between the compartmental compliances  $C_a$  and  $C_i$  provides information about the brain compensatory reserve to changes in cerebral blood and cerebrospinal fluid volume. It was shown that in patients after head injury, measuring this relationship offers a diagnostic tool for predicting the outcome. The time constant  $\tau$ , on the other hand, indicates how quickly the cerebral arterial blood volume stabilizes after a sudden change in arterial blood pressure. It proved useful in estimating severity of pathology in patients with cerebrovascular disease such as carotid occlusive disease or following subarachnoid hemorrhage. In addition, this non-invasively measured parameter seemed to offer an early warning of rapidly developing critical condi-

tions such as vasospasm and its response time was shown to measure favorably against other, established, TCD-derived indices.

In addition to the analysis described above, a new approach to detect intracranial pressure slow waves based on morphological changes of *ICP* pulse waveforms was presented. This new method is a step forward to automate analysis of overnight *ICP* recording in patients with disturbed cerebrospinal fluid circulation and therefore may improve diagnosis of hydrocephalus.

Presented methods for analysis of cerebral blood and cerebrospinal fluid pulsations constitute new research tools verified in clinical setting, and are able to provide valuable insight into the intracranial regulatory mechanisms that are responsible for the homeostasis of the brain.