



POLITECHNIKA WROCŁAWSKA
WYDZIAŁ PODSTAWOWYCH PROBLEMÓW TECHNIKI

Praca inżynierska

**Analiza sygnału ciśnienia wewnętrzczaszkowego
u pacjentów z podejrzeniem wodogłowieja
podczas testu infuzyjnego**

**Analysis of intracranial pressure in patients with
suspected hydrocephalus during infusion tests**

Autor: Monika Najdek

Opiekun: Dr inż. Agnieszka Kazimierska

Wrocław 2024

Chciałbym wyrazić moją wdzięczność wszystkim, którzy poświęcili swój czas, udzielili potrzebnego wsparcia i przekazali swoją wiedzę, gdy tego najbardziej potrzebowałam.

Szczególne podziękowania kieruję do:

Rodziców,

za nieustanne wsparcie i możliwość ciągłego rozwoju,

Promotora dr. inż. Agnieszki Kazimierskiej,

za nieocenioną opiekę, bezcenne wskazówki oraz cierpliwość

w trakcie realizacji mojej pracy.

Spis treści

Wykaz skrótów i oznaczeń	1
Streszczenie i słowa kluczowe	3
1 Cel i zakres pracy	5
2 Wstęp	7
2.1 Zastosowanie testów infuzyjnych w wodogłowiu	7
2.2 Zależności ciśnieniowo–objętościowe w przestrzeni wewnętrzczaszkowej	8
2.3 Charakterystyka sygnału CWC	9
3 Metody	13
3.1 Dane	13
3.2 Etapy testu infuzyjnego	13
3.3 Wyznaczenie parametrów opisujących pulsacje tętniczopochodne	14
3.4 Wybór pacjentów do analizy	15
3.5 Analiza statystyczna	15
4 Wyniki	17
4.1 Charakterystyka grupy pacjentów	17
4.2 Zmiany parametrów opisujących pulsacyjne tętniczopochodne podczas testu infuzyjnego	17
4.3 Związek parametrów pulsacyjnych z kompensacyjnymi	18
5 Dyskusja wyników	21
Bibliografia	25
Spis rysunków	29

Wykaz skrótów i oznaczeń

CWC — ciśnienie wewnętrzczaszkowe

PMR — płyn mózgowo-rdzeniowy

P-V — ciśnieniowo–objętościowa (krzywa)

AMP-P — amplitudowo–ciśnieniowa (krzywa)

E — wskaźnik elastyczności

R_{PMR} — rezystancja resorpcji płynu mózgowo-rdzeniowego

S — znormalizowane pole pod krzywą pulsacji

S_P — znormalizowane pole pod krzywą pulsacji w początkowej fazie testu infuzyjnego

$S_{plateau}$ — znormalizowane pole pod krzywą pulsacji w fazie plateau testu infuzyjnego

S_K — znormalizowane pole pod krzywą pulsacji w końcowej fazie testu infuzyjnego

M — nachylenie zbocza narastającego pulsacji

M_P — nachylenie zbocza narastającego pulsacji w początkowej fazie testu infuzyjnego

$M_{plateau}$ — nachylenie zbocza narastającego pulsacji w fazie plateau testu infuzyjnego

M_K — nachylenie zbocza narastającego pulsacji w końcowej fazie testu infuzyjnego

AMP — amplituda pulsacji

AMP_P — amplituda pulsacji w początkowej fazie testu infuzyjnego

$AMP_{plateau}$ — amplituda pulsacji w fazie plateau testu infuzyjnego

AMP_K — amplituda pulsacji w końcowej fazie testu infuzyjnego

R_{CWC-S} — współczynnik korelacji Spearmana między czasowym przebiegiem CWC a przebiegiem S

R_{CWC-M} — współczynnik korelacji Spearmana między czasowym przebiegiem CWC a przebiegiem M

$R_{CWC-AMP}$ — współczynnik korelacji Spearmana między czasowym przebiegiem CWC a przebiegiem AMP

NS — nieistotne statystycznie

N — liczba pacjentów

Streszczenie i słowa kluczowe

Celem pracy była analiza parametrów charakteryzujących zmiany sygnału ciśnienia wewnętrzczaszkowego (CWC) związane z cyklem pracy serca, nazywane pulsacjami tętniczopochodnymi, podczas kontrolowanych zmian średniego CWC. W ramach pracy przeanalizowano retrospektywne zapisy CWC zarejestrowane podczas testów infuzyjnych w grupie pacjentów z podejrzeniem wodogłownia. Analiza związku pomiędzy badanymi parametrami wykazała, że istnieją istotne zależności między parametrami pulsacyjnymi uśrednionymi na trzech etapach testu a oporem resorpcji płynu mózgowo-rdzeniowego, który jest wskaźnikiem stosowanym powszechnie w diagnostyce wodogłownia. Oznacza to, iż wyznaczone parametry pulsacyjne mogłyby potencjalnie posłużyć do oceny rezerwy ciśnieniowo-objętościowej przestrzeni wewnętrzczaszkowej, a także do określenia, czy stan pacjenta ulegnie polepszeniu po wszczepieniu zastawki komorowo-otrzewnowej. Wykryto również istotną zależność między czasowymi przebiegami średniego CWC a trzema parametrami pulsacyjnymi: amplitudą, nachyleniem zbocza narastającego pulsacji (M) oraz znormalizowanym polem pod krzywą pulsacji (S). Istotne korelacje między przebiegiem średniego CWC a przebiegami M oraz S sugerują, iż mogłyby one zostać zastosowane do ciągłej oceny stanu przestrzeni wewnętrzczaszkowej.

Słowa kluczowe: ciśnienie wewnętrzczaszkowe, płyn mózgowo-rdzeniowy, pulsacja tętniczopochodna, wodogłówie normotensywne, test infuzyjny

The aim of this study was to analyze parameters that describe changes in intracranial pressure (ICP) related to the cardiac cycle, called the ICP pulse waveform, during controlled changes in mean ICP. The study analyzed retrospective ICP recordings collected during infusion tests performed in patients with suspected hydrocephalus. Analysis of the relationship between analyzed parameters showed that there were significant correlations between the pulsatile parameters averaged over the three stages of the infusion test and resistance to CSF outflow, which is an indicator used commonly in the diagnosis of hydrocephalus. This means that pulse parameters investigated in this study could potentially be used to assess pressure-volume compensation and to determine whether the patient's condition will improve after shunting. Significant correlation was also detected between the time courses of mean ICP and three pulsatile parameters: amplitude (AMP), slope of the ascending part of the pulse (M), and normalized area under the curve (S). Significant correlations between the time courses of mean ICP and M and S suggest that they could be used to continuously assess the state of the intracranial space.

Keywords: intracranial pressure, cerebrospinal fluid, pulse waveform, normal pressure hydrocephalus, infusion test

Rozdział 1

Cel i zakres pracy

Celem pracy była analiza parametrów charakteryzujących pulsacje tętniczopochodne ciśnienia wewnętrzczaszowego, czyli krótkookresowe oscylacje sygnału ciśnienia wewnętrzczaszowego związanego z cyklem pracy serca, podczas kontrolowanych zmian średniego ciśnienia wywołanych testem infuzyjnym u pacjentów z podejrzeniem wodogłowia normotensyjnego.

W ramach pracy wyznaczono szereg parametrów opisujących cechy pulsacji tętniczopochodnych, w tym: średnie ciśnienie w danej pulsacji, amplitudę pulsacji oraz wskaźniki jej kształtu (nachylenie zbocza narastającego oraz znormalizowane pole pod krzywą). Przeanalizowano zmiany wyznaczonych parametrów w kolejnych etapach testu infuzyjnego, obejmującego fazę niskiego oraz wysokiego średniego ciśnienia wewnętrzczaszowego, a także związek parametrów opisujących poszczególne pulsacje z miarami stosowanymi do globalnej oceny stanu zależności ciśnieniowo-objętościowych w przestrzeni wewnętrzczaszowej u pacjentów z wodogłowiem (współczynnik elastyczności oraz opór resorpcji płynu mózgowo-naczyniowego).

Rozdział 2

Wstęp

2.1 Zastosowanie testów infuzyjnych w wodogłowiu

Hipoteza Monro–Kelliego, opisująca zależność między zawartością przestrzeni wewnętrzczaszkoowej a ciśnieniem wewnętrzczaszkoowym (CWC), głosi, że czaszkę można w przybliżeniu przedstawić jako bardzo sztywny pojemnik wypełniony trzema składnikami objętościowymi: tkanką mózgową, płynem mózgowo-rdzeniowym (PMR) oraz krwią mózgową [9]. Ponieważ czaszka nie może zwiększyć swojej objętości, wzrost objętości jednego ze składników wewnętrz czaszki powoduje spadek objętości pozostałych. Mechanizmy kompensacyjne umożliwiające zmniejszenie objętości składników objętościowych polegają przede wszystkim na przemieszczaniu PMR oraz krwi żylnej poza przestrzeń wewnętrzczaszkoową [16]. Po wyczerpaniu mechanizmów kompensacyjnych następuje wzrost CWC, definiowanego jako ciśnienie wywierane przez składniki przestrzeni wewnętrzczaszkoowej. Zdolność przestrzeni wewnętrzczaszkoowej do buforowania wzrostów objętości bez wzrostów ciśnienia nazywa się rezerwą kompensacyjną [26]. Dobra rezerwa kompensacyjna wiąże się z małym wzrostem CWC w trakcie pojawiania się dodatkowej objętości. W stanie obniżonej rezerwy kompensacyjnej dodanie nawet małej objętości do przestrzeni wewnętrzczaszkoowej powoduje duży wzrost CWC.

Wodogłówie jest chorobą charakteryzującą się nadmiernym nagromadzeniem płynu mózgowo-rdzeniowego w komorach mózgu, którego powodem są zaburzenia w krażeniu PMR [5]. Do objawów wodogłowia normotensyjnego należą: zaburzenia pamięci, nietrzymanie moczu, a także zaburzenia koordynacji ruchowej [10]. Wymienione symptomy mogą zostać mylnie rozpoznane jako atrofia mózgu. W przeciwieństwie do atrofii mózgu, wodogłówie można wyleczyć, wszechepiając operacyjnie zastawkę komorowo-otrzewnową w mózgu [5], której zadaniem jest odprowadzanie nadmiarowego PMR do innych części ciała, zazwyczaj do jamy otrzewnej lub przedsiokna serca.

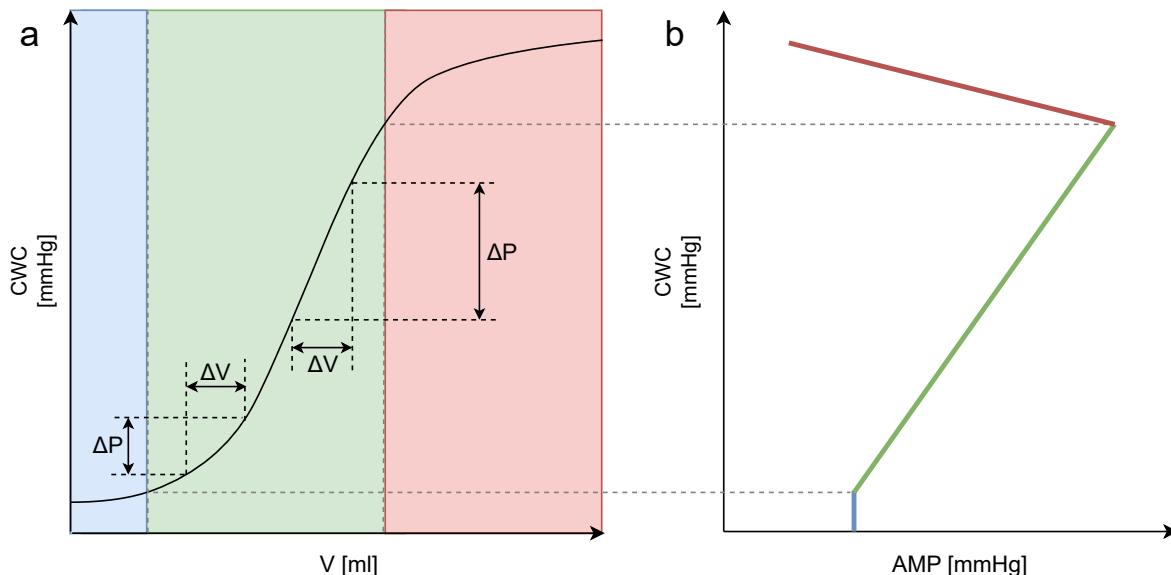
Nagromadzenie PMR w przestrzeni podpajęczynówkowej w przebiegu wodogłowia normotensyjnego wiąże się z poprawnym poziomem bazowego CWC, które wcale nie świadczy o dobrej rezerwie kompensacyjnej [16]. Ze względu na wyczerpanie mechanizmów kompensacyjnych pod wpływem pojawienia się dodatkowej objętości CWC może gwałtownie wzrosnąć [16]. Test infuzyjny jest metodą służącą do oceny parametrów charakteryzujących stan przestrzeni wewnętrzczaszkoowej, w szczególności krażenia PMR i rezerwy kompensacyjnej [16]. Ponieważ wymaga on rejestracji zmian ciśnienia w odpowiedzi na zmiany objętości, jest oparty na jednostajnym dodawaniu płynu do przestrzeni zajmowanej przez PMR [3].

Test infuzyjny stosowany jest do diagnozy pacjentów z podejrzeniem wodogłowia normotensyjnego, a także do podjęcia decyzji o przeprowadzeniu operacyjnego wstawienia zastawki komorowo-otrzewnowej. Wykorzystywany jest również do oceny poprawności

działania już wszczepionej zastawki [5]. Ponieważ jest on zabiegiem inwazyjnym, wiąże się z ryzykiem infekcji [16]. Kolejnym niepożądanym skutkiem ubocznym może być podniesienie CWC powyżej bezpiecznego poziomu.

2.2 Zależności ciśnieniowo–objętościowe w przestrzeni wewnętrzczaszkowej

Mechanizmy wewnętrzczaszkowej kompensacji ciśnieniowo–objętościowej odzwierciedla tzw. krzywa P–V (od słów “pressure” i “volume”), czyli wykres CWC w funkcji objętości w przestrzeni wewnętrzczaszkowej [5], oraz krzywa AMP–P, która jest matematyczną reprezentacją zależności między średnim CWC (P, od słowa “pressure”) a amplitudą pulsacji tętniczopochodnych (AMP) [29]. Krzywa AMP–P opiera się na założeniu, że zmiana objętości krwi mózgowej w obrębie każdego cyklu pracy serca wywołuje krótkookresowe zmiany ciśnienia, rejestrowane jako AMP, a także że zmiana objętości jest taka sama w każdym cyklu pracy serca [29].



Rysunek 2.1: a) Krzywa P–V opisująca zależności ciśnieniowo–objętościowe w przestrzeni wewnętrzczaszkowej. Strefy niebieska, zielona i czerwona odpowiadają zmianom stanu wewnętrzczaszkowej rezerwy kompensacyjnej, objawiającym się różnym poziomem wzrostu ciśnienia (ΔP) w odpowiedzi na określony wzrost objętości (ΔV). Grafika zaadaptowana z [16]. b) Krzywa AMP–P opisująca zależność między średnim CWC a amplitudą pulsacji tętniczopochodnych (AMP). Grafika zaadaptowana z [6].

Na wykresach P–V (Rysunek 2.1a) i AMP–P (Rysunek 2.1b) wyróżnia się trzy strefy, charakteryzujące zmiany ciśnieniowo–objętościowe w przestrzeni wewnętrzczaszkowej. Przy wysokiej rezerwie kompensacyjnej (Rysunek 2.1, kolor niebieski) obserwowana jest niemal liniowa zależność CWC od objętości. W obszarze tym amplituda pulsacji jest w przybliżeniu stała (nie zależy od CWC). Obniżona rezerwa kompensacyjna (Rysunek 2.1, kolor zielony) występuje po wyczerpaniu mechanizmów kompensacyjnych. Charakteryzuje się ona eksponencjalnym wzrostem CWC wraz z objętością [12], a także liniowym wzrostem AMP. Strefa trzecia (Rysunek 2.1, kolor czerwony), pojawiająca się powyżej tzw. krytycznego poziomu CWC, wiąże się z niefizjologicznym, liniowym spadkiem AMP wraz ze

wzrostem CWC. Zmiany CWC i AMP w tej strefie spowodowane są zapadnięciem ścian naczyń mózgowych pod wpływem bardzo wysokiego ciśnienia i sygnalizują silne zaburzenia w krażeniu krwi mózgowej [5].

Do oceny parametrów opisujących stan przestrzeni wewnętrzczaszkowej u pacjentów z podejrzeniem wodogłowieja stosuje się tzw. test infuzyjny, polegający na dodawaniu do przestrzeni wewnętrzczaszkowej kontrolowanych objętości płynu i rejestracji odpowiadających im zmian ciśnienia [15]. Do analizy zarejestrowanych zapisów wykorzystywany jest model matematyczny opisujący dynamikę krażenia PMR, pozwalający na wyznaczenie dwóch kluczowych parametrów: współczynnika elastyczności oraz oporu resorpcji PMR, które opisują odpowiednio stan rezerwy kompensacyjnej oraz przepływu PMR [20].

Model dynamiki krażenia PMR zakłada, że tempo resorpcji PMR do krwi równoważy tempo jego produkcji [21]. Tempo resorpcji PMR do zatoki strzałkowej mózgu (I_r) jest wyznaczane jako stosunek różnicy między ciśnieniem PMR a ciśnieniem w zatoce strzałkowej ($p - p_{ss}$) i oporu resorpcji PMR (R_{PMR}) (Wzór 2.1).

$$I_r = \frac{p - p_{ss}}{R_{PMR}} \quad (2.1)$$

gdzie wartość p jest reprezentowana przez średnie CWC.

Podatność mózgowo-rdzeniowa (C) jest wyznaczana jako odwrotność współczynnika elastyczności (E) pomnożonego przez różnicę między ciśnieniem a ciśnieniem odniesienia ($p - p_0$) [5].

$$C = \frac{1}{E \cdot (p - p_0)} \quad (2.2)$$

W odniesieniu do krzywej P–V (Rysunek 2.1) podatność opisuje stosunek zmian ciśnienia (ΔP) do powodującej go zmiany objętości (ΔV) na danym poziomie średniego ciśnienia [16]. Współczynnik E jest z kolei miarą niezależną od średniego ciśnienia i służy do oceny “elastyczności” przestrzeni wewnętrzczaszkowej, rozumianej jako stopień, do jakiego może ona buforować zmiany objętości.

Model dynamiki krażenia PMR (opisany szczegółowo w [5]) można analitycznie rozwiązać dla jednostajnego tempa napływu dodatkowej objętości płynu do przestrzeni wewnętrzczaszkowej, które jest stosowane przy testach infuzyjnych. Uzyskana w ten sposób funkcja, dopasowana metodą najmniejszych kwadratów do całego przebiegu średniego CWC w czasie, służy do obliczenia R_{PMR} oraz E dla danego pacjenta [17].

2.3 Charakterystyka sygnału CWC

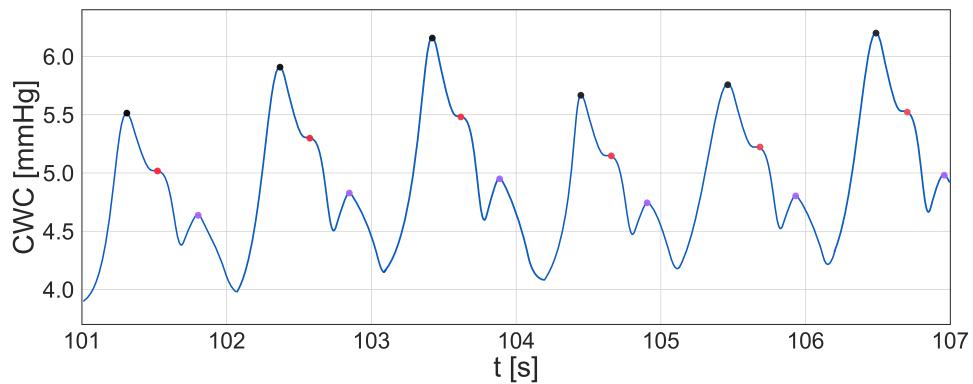
W sygnale CWC rejestrowanym w warunkach klinicznych oprócz wartości średniej można wydzielić także składowe oscylacyjne różniące się okresem w dziedzinie częstotliwości, które niosą informacje o stanie przestrzeni wewnętrzczaszkowej: fale wolne, fale oddechowe oraz pulsacje tętniczopochodne [6].

Występowanie fal oddechowych związane jest ze zmianami objętości krwi mózgowej, spowodowanymi zmiennym ciśnieniem w klatce piersiowej w trakcie wdechu i wydechu [14]. Częstotliwość fal oddechowych wynosi od 8 do 20 cykli na minutę. W związku z tym typem fal zaobserwowano istotną i pozytywną korelację z oporem resorpcji PMR na początkowym etapie testu infuzyjnego [24]. Odkryto również, że za pomocą stosunku nachylenia fal wolnych CWC w trakcie wdechu i wydechu można odróżnić pacjentów cierpiących na wodogłowie od pacjentów nie chorujących na tę jednostkę chorobową [8].

Fale wolne charakteryzują się amplitudą między 10 a 20 mmHg oraz częstotliwością

od 0.5 do 2 cykli na minutę [16]. Występowanie fal wolnych typu B jest skorelowane z polepszeniem stanu zdrowia pacjenta po wszczepieniu zastawki komorowo-otrzewnowej. Fale wolne i oddechowe stosuje się jednak najczęściej do oceny zaburzeń krażenia krwi mózgowej. W ocenie zależności ciśnieniowo–objętościowych większe znaczenie mają oscylacje tętniczopochodne.

Pulsacje tętniczopochodne to rytmiczne zmiany CWC związane z pracą serca (Rysunek 2.2), charakteryzujące się częstotliwością równą tętnu (50–180 cykli na minutę). Są one spowodowane przez transmisję fali ciśnienia i zmian objętości krwi mózgowej w trakcie jednego cyklu pracy serca (napływ krwi tętniczej, a potem odpływ krwi żylnej) do PMR poprzez ściany naczyń krwionośnych [19]. Pulsacja tętniczopochodna posiada zwykle trzy maksima lokalne, tzw. piki: P1, P2 oraz P3 [16] (Rysunek 2.2). Maksimum P1 powiązane jest ze wzrostem ciśnienia tętniczego krwi powstającym w wyniku skurcza serca, natomiast P2 i P3 związane są z interakcją między objętością składników przestrzeni wewnętrzczaszkowej a CWC [4, 19].

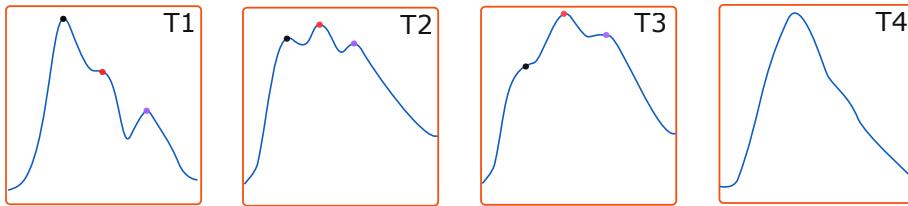


Rysunek 2.2: Pulsacje tętniczopochodne, obraz zaadaptowany z [16]. Kropkami zaznaczono trzy piki: P1 (kolor czarny), P2 (kolor czerwony) oraz P3 (kolor fioletowy).

We wcześniejszych badaniach zaobserwowano, że wraz ze wzrostem średniego CWC oraz spadkiem rezerwy kompensacyjnej pulsacje tętniczopochodne przestają przypominać sygnał piłokształtny obserwowany w warunkach normalnych i coraz bardziej zaczynają wyglądać jak fala sinusoidalna [16]. W pracy dotyczącej automatycznej klasyfikacji kształtów pulsacji tętniczopochodnych CWC w oparciu o wzajemne ułożenie maksimów P1, P2 i P3 [22] wyróżniono cztery charakterystyczne typy pulsacji (Rysunek 2.3). Jeśli P1 przewyższa pozostałe piki, pulsacja należy do klasy T1 i jest uznawana za prawidłową. Klasy T2 i T3 sygnalizują wzrost piku P2 w stosunku do P1 i sygnalizują kolejne etapy patologicznych zmian w kształcie pulsacji. Jeśli pik P1 jest jednocześnie mniejszy bądź równy P2 oraz większy bądź równy P3, pulsacja należy do T2. W przypadku klasy T3, oba piki (P2 i P3) przewyższają P1. Jeśli zidentyfikowanie trzech pików na raz jest niemożliwe, a pulsacja przyjmuje kształt zaokrąglony lub trójkątny, pulsacja jest określana jako patologiczna (klasa T4).

Typowe podejście do analizy zapisów CWC uzyskanych podczas testu infuzyjnego przy podejrzeniu wodogłówia normotensyjnego opiera się na globalnej analizie przebiegu wartości średniej i zastosowaniu modelu krażenia PMR do wyznaczenia współczynników E i R_{PMR} . Ze względu na związek kształtu pulsacji tętniczopochodnych CWC ze stanem rezerwy kompensacyjnej, ich analiza może dostarczyć dodatkowej informacji na temat zależności ciśnieniowo–objętościowych w tej grupie pacjentów. Wstępne prace na ten temat pokazały, że wzajemne położenie pików w pulsacji tętniczopochodnej odzwierciedla elastyczność [25] oraz zmiany podatności przestrzeni wewnętrzczaszkowej w trakcie testu

infuzyjnego [21]. W niniejszej pracy za cel postawiono dalszą analizę parametrów opisujących kształt pulsacji tętniczopochodnych, uwzględniającą ich zależność od etapu testu oraz związek z parametrami wyznaczanymi z modelu PMR, w poszukiwaniu wskaźników, które mogą mieć znaczenie kliniczne w leczeniu wodogłowia.



Rysunek 2.3: Czterostopniowa klasyfikacja pulsacji tętniczopochodnych ze względu na ich morfologię. Kropkami zaznaczono trzy piki: P1 (kolor czarny), P2 (kolor czerwony) oraz P3 (kolor fioletowy). Wyższa klasa wiąże się ze stopniowym przewyższeniem piku P2 nad P1 oraz gorszą widocznością charakterystycznych pików, aż do ich zaniknięcia w przypadku T4. Obraz zaadaptowany z [22].

Rozdział 3

Metody

3.1 Dane

W pracy wykorzystano retrospektywne dane 45 pacjentów z podejrzeniem wodogłowia normotensyjnego, którzy zostali poddani testowi infuzyjnemu w Addenbrooke's Hospital (Cambridge, Wielka Brytania). Testy wykonano w ramach rutynowej praktyki klinicznej, dlatego zgoda lokalnej komisji bioetycznej nie była wymagana.

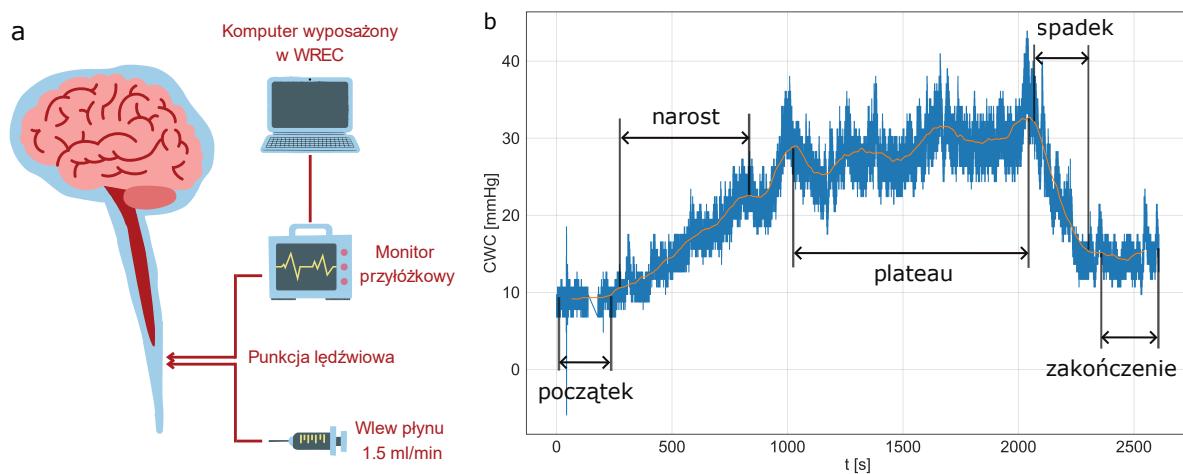
Pacjenci zostali poddani zautomatyzowanemu testowi infuzyjnemu [3] (Rysunek 3.1a. Dwie igły punkcyjne o grubości 0.5 mm zostały wprowadzone do przestrzeni podpajęczynówkowej w lędźwiowym odcinku kręgosłupa. Pierwsza z igieł została podłączona do pompy infuzyjnej (Simonsen&Weel, Sidcup, Kent, UK) podającej 0.9% roztwór chlorku sodu z prędkością 1.5 ml/min), druga zaś do przetwornika ciśnienia za pomocą drenu wypełnionego płynem z pompy infuzyjnej. Przetwornik ciśnienia połączony był z monitorem przyłożkowym. Sygnał z analogowego wyjścia monitora podawany był na wejście przetwornika A/C (DT 2814, Data Translation, Marlboro, USA), wbudowanego w przenośny komputer (ALT 386SX, AMSTRAD, Brentwood, Essex, UK). Częstotliwość próbkowania sygnału zawierała się w zakresie od 30 do 50 Hz. Do zarejestrowania sygnałów zostało użyte oprogramowanie WREC (W. Zabołotny, Politechnika Warszawska, Warszawa, PL), umożliwiające obrazowanie poszczególnych pulsacji. Parametry kompensacyjne zostały retrospektywnie wyznaczone za pomocą funkcji dostępnych w oprogramowaniu ICM+ (Cambridge Enterprise, Uniwersytet Cambridge, Cambridge, UK) [28], opartych o matematyczny model kompensacji wewnętrzczaszkowej [21].

3.2 Etapy testu infuzyjnego

Sygnał pozyskany w wyniku testu infuzyjnego można podzielić na pięć etapów. Faza początkowa odpowiada pierwszym 10 minutom przed rozpoczęciem wlewu, w trakcie których mierzone jest bazowe CWC. Faza narostu reprezentuje etap, podczas którego CWC wzrasta w wyniku podawania płynu do przestrzeni podpajęczynówkowej. Wlew kontynuowany jest aż do osiągnięcia stałego CWC (faza plateau) lub do momentu, gdy CWC osiągnie poziom równy 40 mmHg, uznawany za maksymalną bezpieczną wartość. Po fazie plateau następuje faza spadku, w czasie której rejestrowany jest powrót CWC do wartości wyjściowej po zakończeniu wlewu i opcjonalnie stabilizacja sygnału na poziomie końcowym. Dla każdego z 45 zapisów manualnie oznaczono fragmenty sygnału odpowiadające każdej z wymienionych faz (Rysunek 3.1b).

Fazę końcową, podczas której CWC stabilizowała się na poziomie wyjściowym, zaob-

serwowano w przypadku 17 pacjentów (38%). Etap początkowy udało się wyznaczyć dla 22 osób (49%). Fazy narostu i plateau wystąpiły w zapisach 29 pacjentów (64%), a 25 osób (56%) posiadało etap spadku.



Rysunek 3.1: a) Schemat układu służącego do przeprowadzenia testu infuzyjnego, polegającego na wlewie roztworu soli fizjologicznej do kanału kręgowego w celu wywołania kontrolowanych zmian ciśnienia po uprzednim wykonaniu punkcji lędźwiowej. W trakcie podawania płynu monitorowane jest CWC. Grafika zaadaptowana z [31]. b) Przykład sygnału CWC z zaznaczonymi kolejnymi etapami przebiegu testu. Surowy sygnał CWC jest zaznaczony niebieską linią, sygnał uśredniony w dwuminutowym oknie — pomarańczową.

3.3 Wyznaczenie parametrów opisujących pulsacje tętniczopochodne

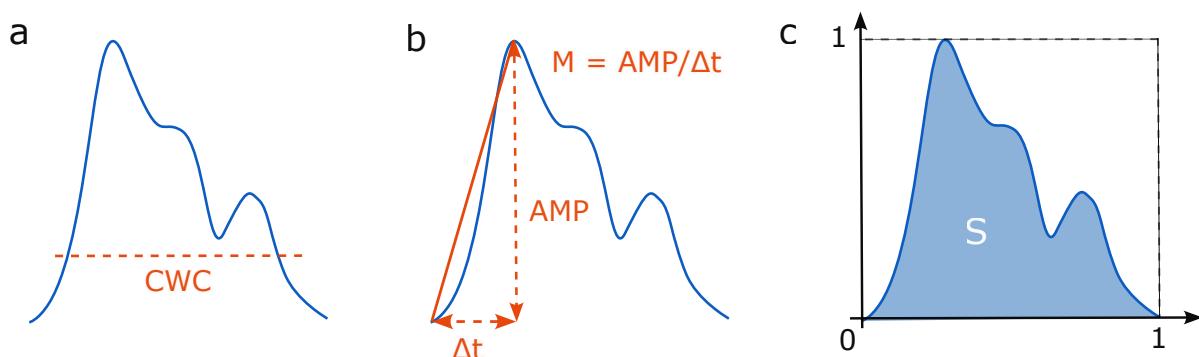
Do wyznaczenia parametrów opisujących pulsacje tętniczopochodne oraz detekcji pulsacji zniekształconych (artefaktów) wykorzystano algorytmy napisane w języku Python.

Do zidentyfikowania poszczególnych pulsacji zastosowano zmodyfikowany algorytm Scholkmana [2]. Sygnał został uprzednio przefiltrowany za pomocą filtra dolnoprzepustowego o częstotliwości granicznej równej 10 Hz w celu usunięcia wysokoczęstotliwościowego szumu [34]. Pulsacje zniekształcone, np. ze względu na zakłucenia w pomiarze CWC lub ruch pacjenta, usunięto w oparciu o mechanizm wykrywania artefaktów będący częścią modelu uczenia głębokiego do klasyfikacji kształtów pulsacji opisanego szczegółowo w [22].

Dla każdej pulsacji wyznaczono następujące parametry: średnie CWC, amplitudę pulsacji, nachylenie zbocza narastającego oraz znormalizowane pole pod krzywą. Średnie CWC zostało wyznaczone dla poszczególnych pulsacji jako średnia ze wszystkich próbek w danej pulsacji (Rysunek 3.2a). Amplituda (AMP) została określona dla poszczególnych pulsacji jako wartość międzyszczytowa, obliczana w formie różnicy między maksymalną a minimalną wartością CWC w obrębie pulsacji, gdzie wartość minimalna przypada na początek pulsacji (Rysunek 3.2b). Nachylenie (M) zostało policzone jako iloraz uprzednio wyznaczonej amplitudy oraz czasu, który upływał od początku pulsacji do osiągnięcia wartości maksymalnej (Rysunek 3.2b). W celu obliczenia pola pod krzywą pulsacji (S) niezależnego od czasu trwania poszczególnych pulsacji oraz ich amplitudy, amplituda i czas zostały znormalizowane do zakresów od 0 do 1 (Rysunek 3.2c), a do obliczenia pola pod

krzywą zastosowano metodę trapezów. Obliczone parametry pulsacyjne zostały następnie uśrednione na trzech etapach testu infuzyjnego: początkowym, plateau oraz końcowym, w oparciu o wcześniej wykonane manualne oznaczenia.

Średnie CWC określa poziom ciśnienia w danym etapie testu, ale na poziomie pojedynczej pulsacji. AMP opisuje zmianę ciśnienia w jednym cyklu pracy serca. Nachylenie M może zmieniać się wraz z AMP oraz długością cyklu pracy serca, ale też w zależności od tego, który pik (P1 czy P2) dominuje w pulsacji i jest identyfikowany jako jej maksimum. Pole pod krzywą S z kolei może zmieniać się wraz z postępującym zaokrągleniem pulsacji i zanikiem pików.



Rysunek 3.2: Sposób wyznaczania parametrów opisujących pulsacje tętniczopochodne.

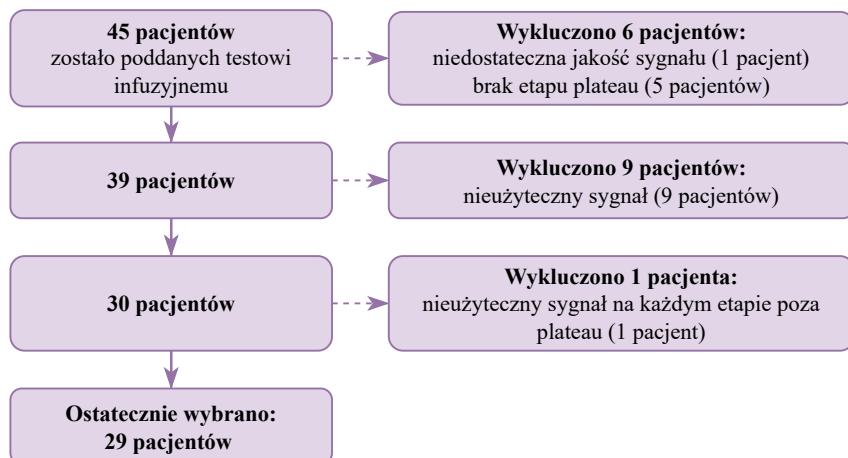
a) Średnie ciśnienie wewnętrzczaszkowe (CWC). b) Amplituda pulsacji (AMP) oraz nachylenie zbocza narastającego pulsacji (M). c) Znormalizowane pole pod krzywą pulsacji (S).

3.4 Wybór pacjentów do analizy

Selekcja pacjentów do analizy została wykonana na trzech etapach. Pierwszy krok polegał na wyznaczeniu pięciu faz testu dla każdego z 45 pacjentów. Odrzucono 5 zapisów (11%), w przypadku których brakowało etapu plateau, prawdopodobnie ze względu na zbyt szybki wzrost ciśnienia i przerwanie testu z przyczyn bezpieczeństwa. Wykluczono również jednego pacjenta, w przypadku którego sygnał odznaczał się tak niską jakością, że identyfikacja etapów była niemożliwa. Następnie w całym sygnale oraz na każdym z pięciu etapów obliczono procent pulsacji, które zostały sklasyfikowane przez model jako artefakty. Sygnał uznawano za nieużyteczny i odrzucano, gdy zawartość artefaktów przewyższała 80%. Nie uwzględniono również w dalszej analizie jednego pacjenta, który posiadał użyteczny sygnał jedynie na etapie plateau. Ostatecznie odrzucono 16 zapisów (36%) (Rysunek 3.3).

3.5 Analiza statystyczna

Do analiz statystycznych został wykorzystany pakiet SciPy 3.1 dla języka Python 3.11 oraz oprogramowania Statistica w wersji numer 13 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, US). Normalność rozkładów średnich parametrów pulsacyjnych i parametrów modelowych sprawdzono za pomocą testu Shapiro–Wilka. W przypadku przebiegów czasowych, ze względu na liczbę obserwacji przekraczającą 5000, do zweryfikowania hipotezy o normalności rozkładu zastosowano test Lillieforsa. Wszystkie wartości liczbowe podawane są



Rysunek 3.3: Schemat przedstawiający kolejne etapy procesu wyboru pacjentów do analizy

w tekście w formacie mediana (pierwszy kwartyl–trzeci kwartyl).

Ze względu na odrzucenie hipotezy o normalności rozkładu w przypadku większości parametrów, do dalszych analiz zastosowano testy nieparametryczne. Parametry pulsacyjne uśrednione na trzech etapach testu infuzyjnego zostały porównane za pomocą testu ANOVA Friedmana. Ponieważ dla wszystkich parametrów zaobserwowano statystycznie istotną różnicę między etapami, w ramach analizy post-hoc wykorzystano test kolejności par Wilcooxona. W celu dowiedzenia się, między którymi konkretnymi fazami występują istotne różnice, test został wykonany dla każdej z trzech kombinacji etapów. W związku z trzykrotnym powtórzeniem testu, zastosowano poprawkę Bonferroniego, a jako poziom istotności przyjęto $\alpha = 0.017$.

Do sprawdzenia związku między parametrami pulsacyjnymi uśrednionymi na trzech etapach testu a parametrami kompensacyjnymi (współczynniki E i R_{PMR}) został wykorzystany współczynnik korelacji rang Spearmana. Współczynnik korelacji Spearmana został również zastosowany do sprawdzenia związku między przebiegiem średniego CWC a przebiegami pozostałych parametrów pulsacyjnych każdego z uwzględnionych pacjentów. Za pomocą współczynnika korelacji Spearmana zweryfikowano również powiązanie między nachyleniem krzywej M a amplitudą AMP oraz polem pod wykresem S w obrębie każdego z trzech etapów testu. Pomimo faktu, że średnie CWC na każdym z etapów miało rozkład normalny, za pomocą współczynnika korelacji Spearmana sprawdzono również związek CWC w fazie początkowej z poziomem CWC w pozostałych dwóch fazach. Miało to na celu zachowanie spójności między wszystkimi wykonanymi testami.

Wszystkie testy statystyczne poza testem Wilcooxona (gdzie zastosowano poprawkę Bonferroniego) wykonano na poziomie istotności $\alpha = 0.05$.

Rozdział 4

Wyniki

4.1 Charakterystyka grupy pacjentów

W grupie 29 pacjentów, których dane zostały włączone do analizy, wskaźnik elastywności E wyniósł średnio 0.10 (0.06–0.19) ml^{-1} , natomiast opór resorpcji R_{PMR} 12.57 (9.11–17.80) $\text{mmHg}/(\text{ml}/\text{min})$. Test infuzyjny trwał średnio 31.20 (22.85–43.48) min. Średnie bazowe CWC, obliczone jako uśrednione ciśnienie pulsacji na początkowym etapie testu, wyniosło 4.84 (2.30–8.21) mmHg . Wszyscy badani pacjenci posiadali ciśnienie początkowe niższe niż 18 mmHg .

4.2 Zmiany parametrów opisujących pulsacyjne tētniczopochodne podczas testu infuzyjnego

Zmiana wartości średniego CWC podczas testu wiązała się z istotnymi zmianami amplitudy, nachylenia zbocza narastającego oraz znormalizowanego pola pod krzywą pulsacji. Na Rysunku 4.1 pokazano przebiegi czasowe wszystkich parametrów dla przykładowego pacjenta. Wzrost średniego CWC między poziomem początkowym a fazą plateau wiązał się z istotnym wzrostem średniej amplitudy (AMP) oraz średniego nachylenia zbocza (M ; w obu przypadkach $p < 0.001$), a także średniego pola pod krzywą (S ; $p = 0.0013$); patrz Rysunek 4.2. Spadek średniego CWC między fazą plateau a poziomem końcowym wiązał się z istotnym spadkiem średniego nachylenia zbocza oraz amplitudy (w obu przypadkach $p < 0.001$). Zaobserwowano również spadek wartości średniego pola pod krzywą pulsacji między fazą plateau a końcową, jednak nie był on istotny statystycznie.

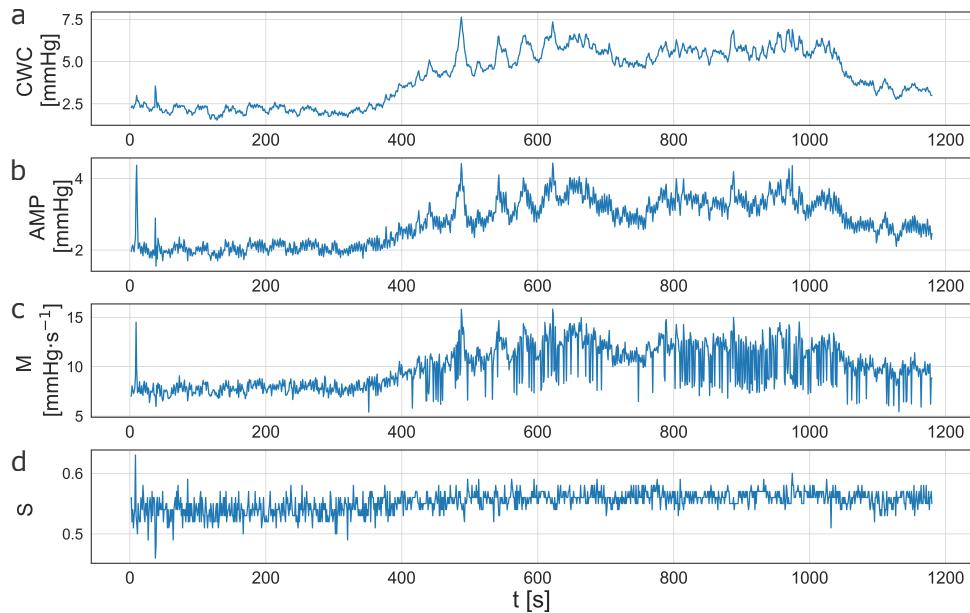
Zaobserwowano także istotne różnice między poziomami średnich parametrów na etapie początkowym, a poziomem końcowym: CWC ($p = 0.002$), amplituda ($p = 0.006$) oraz nachylenie ($p = 0.008$) były istotnie wyższe na końcu testu infuzyjnego. W przypadku pola pod wykresem nie wykazano istotnej różnicy, choć było ono wyższe na etapie końcowym.

Pole pod krzywą pulsacji było silnie ujemnie związane z nachyleniem zbocza narastającego na każdym z trzech etapów (Tabela 4.1, po lewej). Natomiast amplituda pulsacji była bardzo silnie dodatnio powiązana z nachyleniem (Tabela 4.1, po prawej).

Przebiegi średniego CWC były bardzo silnie skorelowane z amplitudą, silnie z nachyleniem zbocza narastającego i umiarkowanie z polem pod krzywą pulsacji. Średnie współczynniki korelacji Spearmana wyniosły kolejno: $R_{\text{CWC-AMP}}(29) = 0.91$ (0.82–0.96), $R_{\text{CWC-M}}(29) = 0.76$ (0.64–0.88) i $R_{\text{CWC-S}}(28) = 0.3$ (0.07–0.69). Tylko w przypadku jed-

nego z 29 pacjentów przebiegi znormalizowanego pola pod wykresem pulsacji oraz średniego CWC nie były istotnie skorelowane; w pozostałych przypadkach zaobserwowano istotne korelacje dla wszystkich parametrów.

Wśród 17 pacjentów, którzy posiadali w zapisie ostatni etap testu, faza spadku oraz końcowa trwały sumarycznie 5.03 (2.73–5.60) min. Różnica między średnim CWC na etapie początkowym a końcowym wyniosła średnio 2.87 (2.05–5.34) mmHg. W przypadku 13 pacjentów z 14 (93%), którzy posiadali oba etapy, różnica była dodatnia i wynosiła co najmniej 1 mmHg.



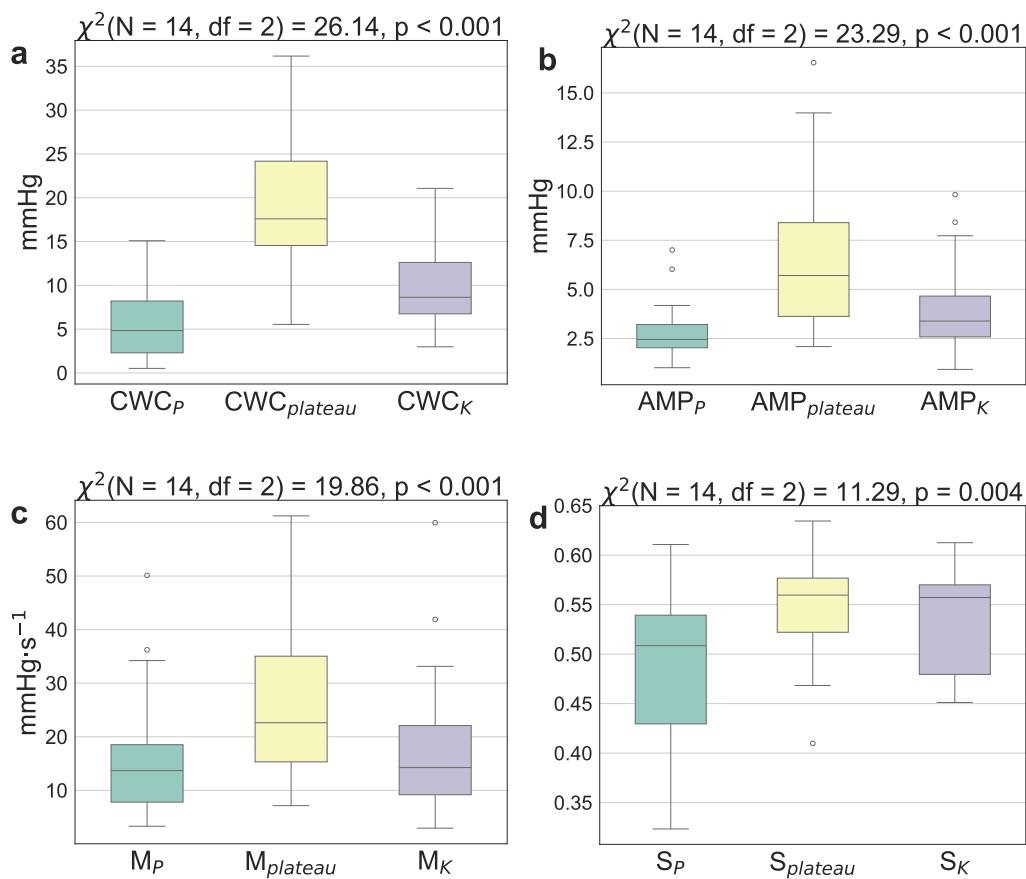
Rysunek 4.1: Przykład zmian parametrów pulsacyjnych w czasie dla pojedynczego pacjenta: a) średnie ciśnienie wewnętrzczaszczkowe (CWC), b) amplituda pulsacji (AMP), c) nachylenie zbocza narastającego pulsacji (M), d) Znormalizowane pole pod krzywą pulsacji (S).

Tabela 4.1: Związek nachylenia zbocza narastającego pulsacji (M) z polem pod krzywą (S; po lewej) oraz z amplitudą (AMP; po prawej) w obrębie trzech etapów testu: początkowego (P), plateau oraz końcowego (K). Wszystkie wartości są istotnymi statystycznie ($p < 0.05$) współczynnikami korelacji Spearmana.

	M_P	M_{plateau}	M_K		M_P	M_{plateau}	M_K
S_P	-0.73			AMP_P	0.81		
S_{plateau}		-0.48		AMP_{plateau}		0.86	
S_K			-0.77	AMP_K			0.76

4.3 Związek parametrów pulsacyjnych z kompensacyjnymi

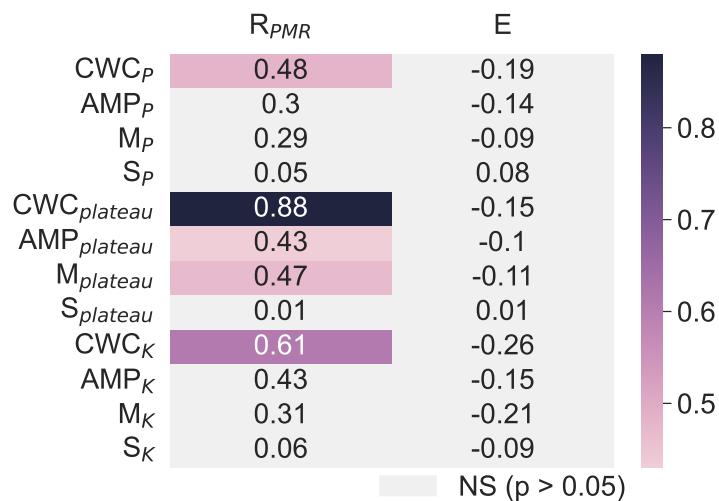
Pięć parametrów pulsacyjnych było istotnie skorelowanych z R_{PMR} (Rysunek 4.3). Trzy parametry były umiarkowanie skorelowane: średnie CWC na etapie początkowym ($N = 22$, $p = 0.025$), średnie AMP na etapie plateau ($N = 29$, $p = 0.021$) oraz średnie



Rysunek 4.2: Porównanie parametrów pulsacyjnych pomiędzy trzema etapami testu infuzyjnego: początkowym (P), plateau oraz końcowym (K). a) Ciśnienie wewnętrzczaszczkowe (CWC). b) Amplituda pulsacji (AMP). c) Nachylenie zbocza narastającego pulsacji (M). d) Znormalizowane pole pod krzywą pulsacji (S). Wysokość pudełka jest równa rozstępowi kwartylowemu, pozioma linia reprezentuje medianę, górnny i dolny wąs wartości maksymalne i minimalne bez wartości odstających, które są zaznaczone w formie kropek. Nad wykresami pudełkowymi znajdują się wartości chi-kwadrat Friedmana wraz z wartościami p.

M na etapie plateau ($N = 29, p = 0.010$). Dwa parametry były z R_{PMR} silnie lub bardzo silnie skorelowane: średnie CWC na etapie końcowym ($N = 17, p = 0.009$) oraz CWC na etapie plateau ($N = 29, p < 0.001$). Nie zaobserwowano istotnych korelacji między współczynnikiem elastyczności a żadnym z uśrednionych parametrów pulsacyjnych. Nie wykazano również istotnej korelacji między oporem resorpcji a wartością współczynnika elastyczności.

Średnie CWC na etapie początkowym było również silnie i istotnie skorelowane ($p < 0.05$) ze średnim CWC na etapie plateau oraz końcowym, współczynniki korelacji Spearmana wyniosły kolejno: $R(22) = 0.76$ oraz $R(14) = 0.79$.



Rysunek 4.3: Macierz współczynników korelacji Spearmana pomiędzy parametrami pulsacyjnymi (średnie CWC, amplituda AMP, nachylenie zbocza narastającego M, pole pod krzywą pulsacji S) a kompensacyjnymi (opór resorpcji płynu mózgowo-rdzeniowego R_{PMR}, wskaźnik elastyczności E). Kolumny macierzy odpowiadają parametrom modelowym, zaś wiersze parametrom pulsacyjnym uśrednionym na trzech etapach testu: początkowym (P), plateau oraz końcowym (K). Każde z pól macierzy zawiera współczynnik korelacji pomiędzy dwoma parametrami. Kolorowe pola oznaczają korelacje istotne statystycznie, szare pola oznaczają korelacje nieistotne statystycznie (NS).

Rozdział 5

Dyskusja wyników

Zadaniem pracy było wykonanie analizy zmiennych opisujących pulsacje tętniczopochodne podczas zmian średniego CWC. W tym celu przeanalizowano sygnały zarejestrowane w trakcie testu infuzyjnego u pacjentów z podejrzeniem wodogłowiego normotensyjnego. Następnie wyznaczono parametry służące do opisu cech pulsacji tętniczopochodnych: średnie ciśnienie i amplitudę danej pulsacji, a także współczynniki określające jej kształt (nachylenie zbocza narastającego oraz znormalizowane pole pod krzywą). Zbadano również zmiany w wyznaczonych parametrach na trzech etapach testu infuzyjnego, wiążących się z niskim bądź wysokim poziomem średniego ciśnienia wewnętrzczaszkowego. Przeanalizowano także związek parametrów pulsacyjnych ze zmiennymi obliczonymi za pomocą modelu dynamiki PMR (wskaźnik elastyczności oraz opór resorpcji płynu mózgowo-rdzeniowego), stosowanymi do oceny stanu przestrzeni wewnętrzczaszkowej u pacjentów z wodogłówkiem.

Opór resorpcji PMR jest uznawany za parametr modelowy, który najlepiej przewiduje poprawę stanu pacjenta po wstawieniu zastawki komorowo-otrzewnowej [18]. Podwyższona wartość tego parametru ($R_{PMR} > 18 \text{ mmHg}/(\text{ml}/\text{min})$) świadczy o zaburzeniach krażenia PMR. W niniejszej pracy wykazano, że zmienna ta istotnie koreluje z pięcioma parametrami pulsacyjnymi w stopniu umiarkowanym do silnego (wartości współczynników korelacji Spearmana od 0.43 do 0.88). Oznacza to, iż wyznaczone parametry pulsacyjne mogłyby potencjalnie posłużyć do oceny rezerwy ciśnieniowo-objętościowej, a także do określenia, czy stan pacjenta ulegnie polepszeniu po wszechaniu zastawki komorowo-otrzewnowej.

Kolejnym z parametrów stosowanych do oceny stanu przestrzeni wewnętrzczaszkowej jest wskaźnik elastyczności E, który charakteryzuje sztywność układu wewnętrzczaszkowego [19]. Wzrost E powyżej wartości 0.18 ml^{-1} uznawany jest za oznakę ograniczonej rezerwy ciśnieniowo-objętościowej [5]. Według niektórych autorów podwyższony wskaźnik elastyczności ($E > 0.25 \text{ ml}^{-1}$) wskazuje na potencjał poprawy stanu zdrowia pacjentów po wszechaniu zastawki otrzewnowo-komorowej [1]. Wcześniej prace pokazały, że współczynnik elastyczności jest skorelowany z oporem resorpcji PMR [30], jednak w niniejszej pracy nie wykazano istotnej korelacji między tymi parametrami. Nie wykazano także istotnej korelacji między wskaźnikiem elastyczności a żadnym z wyznaczonych parametrów pulsacyjnych. Według Werrakkody'ego *et al.*, znaczenie tego parametru nie zostało jeszcze dokładnie poznane [33]. Otrzymane w niniejszej pracy wyniki potwierdzają tę obserwację.

Podwyższone średnie CWC na etapie początkowym testu infuzyjnego ($CWC_P > 18 \text{ mmHg}$) również stosowane jest jako wskaźnik świadczący o obniżonej kompensacji ciśnieniowo-objętościowej [33]. Choć żaden z pacjentów nie wykazywał podwyższonej wartości średniego CWC na etapie początkowym, zaobserwowano wysoką korelację między tym parametrem a średnim CWC na etapach plateau oraz końcowym. Otrzymany wynik oznacza,

że być może u niektórych pacjentów ocena stanu przestrzeni wewnętrzczaszkowej byłaby możliwa za pomocą rejestracji jedynie etapu początkowego. Pozwoliłoby to na uniknięcie ryzyka podwyższenia CWC powyżej bezpiecznej wartości, związanego z wlewem płynu do przestrzeni podpajęczynówkowej.

Czosnyka *et al* [7] zaobserwowali wysoki współczynnik korelacji, równy 0.91 (0.29), między czasowym przebiegiem średniego CWC a czasowym przebiegiem amplitudy pulsacji tętnicopochodnej. W niniejszej pracy udało się potwierdzić ten wynik; współczynnik korelacji między przebiegami średniego CWC oraz AMP wyniósł średnio 0.91 (0.82–0.96). Współczynnik korelacji między średnim CWC a AMP obliczany w 5-minutowym oknie kroczącym, nazywany współczynnikiem RAP, jest parametrem obecnie stosowanym powszechnie w praktyce klinicznej do oceny rezerwy kompensacyjnej w trybie ciągłym [11]. Istotne korelacje zaobserwowane w tej pracy między przebiegiem średniego CWC a przebiegami M oraz S sugerują, iż one również mogą mieć zastosowanie do oceny stanu przestrzeni wewnętrzczaszkowej.

Różnica między poziomem CWC w początkowej i końcowej fazie testu infuzyjnego została wcześniej zbadana przez Kasprowicz *et al* [13]. Autorzy wymienionej pracy zaobserwowali, że po zakończeniu infuzji w przypadku 62% badanych pacjentów sygnał CWC nie powrócił do wyjściowego poziomu. W niniejszej pracy również zaobserwowano to zjawisko: 93% zapisów posiadających jednocześnie zapis fazy końcowej i początkowej testu charakteryzowało się dodatnią różnicą między CWC uśrednionym na tych dwóch etapach. Oznacza to, że jest to zjawisko powszechnie występujące w praktyce klinicznej.

Ponieważ pole pod krzywą pulsacji zostało znormalizowane, nie było ono zależne od wzrostu amplitudy związanego ze zmianami średniego CWC podczas testu infuzyjnego. Oznacza to, że parametr ten powinien pozwolić na obiektywne określenie kształtu danej pulsacji. Wzrost pola pod wykresem w trakcie testu może świadczyć o występowaniu patologicznych pulsacji na etapie plateau, charakteryzujących się zwiększoną pikiem P2 w stosunku do P1 i kształtem bardziej przypominającym sinusoidę lub falę trójkątną niż falę piłokształtną.

Na wartość nachylenia zbocza narastającego wpływa to, który z trzech pików pulsacji jest maksimum danej pulsacji. Ponieważ do obliczenia nachylenia wykorzystano wartość amplitudy, która wzrastała wraz ze średnim CWC, nie było ono niezależnym parametrem i nie mogło pozwolić na określenie, który dokładnie pik dominował w danej pulsacji. Aby ograniczyć wpływ wzrostu CWC w trakcie testu infuzyjnego na ocenę nachylenia, należałoby obliczać ten współczynnik dopiero po uprzednim znormalizowaniu pulsacji w dziedzinie amplitudy. Dzięki temu możliwe byłoby jednoznaczne określenie kształtu danej pulsacji tętnicopochodnej podczas określonego etapu testu i powiązanie tego parametru ze stanem zdrowia pacjentów cierpiących na wodogłowie normotensywne.

Jednym z istotnych ograniczeń podejścia wykorzystanego w niniejszej pracy jest występowanie szumu oraz artefaktów w sygnale CWC. Istnieje problem z zarejestrowaniem sygnału charakteryzującego się wystarczająco dobrą jakością, aby wiarygodna analiza parametrów pulsacyjnych była możliwa. Ograniczenie to uważane jest za jeden z powodów, dla których parametry pulsacji tętnicopochodnych nie weszły dotychczas do użycia w standardowej praktyce klinicznej [12]. Ze względu na długi czas rejestracji sygnału CWC, w zapisie mogą się znaleźć szумy oraz artefakty związane np. z ruchem pacjenta. Ponieważ w praktyce klinicznej wykorzystywane są głównie wartości średniego CWC, powszechnie dostępne oprogramowanie często nie wspiera rejestracji i wizualizacji poszczególnych pulsacji tętnicopochodnych [32]. Z 45 zapisów znajdujących się w początkowym zbiorze danych, aż 10 (22%) odrzucono z powodu procentowej ilości artefaktów przewyższającej użyteczny sygnał. Ze względu na mały rozmiar początkowego zbioru danych, za wartość odcięcia przyjęto 80%. Jeśli procent artefaktów znajdował się powyżej wymienio-

nej wartości, sygnał uznawano za nieużyteczny i eliminowano.

Kolejnym z ograniczeń związanych z analizą sygnałów uzyskanych w wyniku testu infuzyjnego jest brak zarejestrowanego etapu plateau. Przedwczesne zakończenie testu może wynikać z osiągnięcia maksymalnej bezpiecznej wartości CWC lub silnego dyskomfortu pacjenta. Oba wymienione zjawiska są nieodłącznie związane z inwazyjnym charakterem tego podejścia. Z powodu braku dokończenia testu odrzucono 5 zapisów z 45 (11%).

Należy także zauważyć, że rozmiar próby równy 14 w zupełności wystarczy do odróżnienia współczynnika korelacji Spearmana zawierającego się w przedziale od 0.73 do 0.88 od współczynnika równego zero (braku korelacji) za pomocą dwustronnego testu o mocy 80% [23]. Jednakże aby uzyskane wyniki mogły zostać uznane za wiarygodne, badane grupy obserwacji powinny być większe w przypadku pozostałych obliczonych współczynników korelacji. Z tego względu mały rozmiar próby można uznać za kolejne ograniczenie — w związku z przyjętymi kryteriami doboru pacjentów odrzucono 36% wszystkich zapisów. Powiększenie zestawu danych nie było możliwe, ponieważ do analizy zostały wykorzystane dane retrospektywne, pochodzące z lat 1993–1998. W celu potwierdzenia zaobserwowanych zależności należało powtórzyć analizę na grupie o istotnej statystycznie liczbie obserwacji. Ponadto wśród 29 uwzględnionych pacjentów, 22 osoby (76%) posiadały etap początkowy, 17 osób (59%) posiadało etap końcowy, a 14 osób (48%) posiadało oba jednocześnie. Ponieważ test Wilcooxona powinien być wykonywany dla co najmniej 16 pomiarów w grupie [27], należało wykonać porównanie etapów początkowego i końcowego dla zbioru danych zawierającego większą liczbę obserwacji.

Bibliografia

- [1] C. Anile, P. De Bonis, A. Albanese, A. Di Chirico, A. Mangiola, G. Petrella, and P. Santini. Selection of patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus for shunt placement: a single-institution experience. *Journal of Neurosurgery*, 113(1):64–73, 2010. 21
- [2] S.M. Bishop and A. Ercole. Multi-scale peak and trough detection optimised for periodic and quasi-periodic neuroscience data. *Acta Neurochirurgica Supplement*, 126:189–195, 2018. 14
- [3] S. E. Børgesen, M. J. Albeck, F. Gjerris, M. Czosnyka, and P. Laniewski. Computerized infusion test compared to steady pressure constant infusion test in measurement of resistance to CSF outflow. *Acta Neurochirurgica*, 119(1-4):12–16, 1992. 7, 13
- [4] Kim D.-J. Castellani G. Zweifel C. Czosnyka Z. Kasprowicz M. ... Czosnyka M. Carrera, E. What shapes pulse amplitude of intracranial pressure? *Journal of Neurotrauma*, 27(2):317–324, 2010. 10
- [5] M. Czosnyka, Z. Czosnyka, S. Momjian, and J. D. Pickard. Cerebrospinal fluid dynamics. *Physiological measurement*, 25(5):R51–R76, 2004. 7, 8, 9, 21
- [6] M. Czosnyka, J.D. Pickard, and L.A. Steiner. Principles of intracranial pressure monitoring and treatment. *Handb Clin Neurol.*, 140:67–89, 2017. 8, 9, 29
- [7] M. Czosnyka, P. Wollk-Laniewski, L. Batorski, and W. Zaworski. Analysis of intracranial pressure waveform during infusion test. *Acta Neurochirurgica*, 93(3-4):140–145, 1988. 22
- [8] E. L. Foltz, J. P. Blanks, and K. Yonemura. CSF pulsatility in hydrocephalus: respiratory effect on pulse wave slope as an indicator of intracranial compliance. *Neurological Research*, 12(2):67–74, 1990. 9
- [9] K. Germon. Interpretation of icp pulse waves to determine intracerebral compliance. *Journal of Neuroscience Nursing*, 20(6):344–351, 1988. 7
- [10] S. Hakim and R. D. Adams. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. *Journal of the Neurological Sciences*, 2(4):307–327, 1965. 7
- [11] A. Hall and R. O’Kane. The best marker for guiding the clinical management of patients with raised intracranial pressure—the RAP index or the mean pulse amplitude? *Acta Neurochirurgica*, 158(10):1997–2009, 2016. 22
- [12] T. Heldt, T. Zoerle, D. Teichmann, and N. Stocchetti. Intracranial pressure and intracranial elastance monitoring in neurocritical care. *Annual review of biomedical engineering*, 21:523–549, 2019. 8, 22

- [13] M. Kasprowicz, Z. Czosnyka, M. Czosnyka, S. Momjian, H. Juniewicz, and J. D. Pickard. Slight elevation of baseline intracranial pressure after fluid infusion into CSF space in patients with hydrocephalus. *Neurological Research*, 26(6):628–631, 2004. 22
- [14] M. Kasprowicz, D. A. Lalou, M. Czosnyka, M. Garnett, and Z. Czosnyka. Intracranial pressure, its components and cerebrospinal fluid pressure-volume compensation. *Acta Neurologica Scandinavica*, 134(3):168–180, 2015. 9
- [15] R. Katzman and F. Hussey. A simple constant-infusion manometric test for measurement of CSF absorption. i. rationale and method. *Neurology*, 20(6):534–544, 1970. 9
- [16] A. Kazimierska. *Assessment of cerebral compliance based on analysis of the shape of intracranial pressure pulse waveform*. PhD thesis, Wroclaw University of Science and Technology, 2022. 7, 8, 9, 10, 29
- [17] A. Kazimierska, M. Kasprowicz, M. Czosnyka, M. M. Placek, O. Baledent, P. Smielewski, and Z. Czosnyka. Compliance of the cerebrospinal space: comparison of three methods. *Acta neurochirurgica*, 163(7):1979–1989, 2021. 9
- [18] D.-J. Kim, H. Kim, Y.-T. Kim, B.C. Yoon, Z. Czosnyka, K.-W. Park, and M. Czosnyka. Thresholds of resistance to csf outflow in predicting shunt responsiveness. *Neurological Research*, 37:332 – 340, 2015. 21
- [19] Kasprowicz M. *Badania hemodynamiki mózgowej na podstawie analizy pulsacji ciśnienia wewnętrzczaszowego, ciśnienia tętniczego i przepływu krwi mózgowej*. Oficyna wydawnicza PWR, 2012. 10, 21
- [20] A. Marmarou. *A theoretical model and experimantal evaluation of the cerebrospinal fluid system*. PhD thesis, Drexel University, 1973. 9
- [21] A. Marmarou, K. Shulman, and R. M. Rosende. A nonlinear analysis of the cerebrospinal fluid system and intracranial pressure dynamics. *Journal of neurosurgery*, 48(3):332–344, 1978. 9, 11, 13
- [22] C. Mataczyński, A. Kazimierska, A. Uryga, M. Burzyńska, A. Rusiecki, and M. Kasprowicz. End-to-end automatic morphological classification of intracranial pressure pulse waveforms using deep learning. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 26(2):494–504, 2021. 10, 11, 14, 29
- [23] J. May and W.S. Looney. Sample size charts for spearman and kendall coefficients. *Journal of biometrics & biostatistics*, 11:1–7, 2020. 23
- [24] S. Momjian, Z. Czosnyka, M. Czosnyka, and J. D. Pickard. Link between vasogenic waves of intracranial pressure and cerebrospinal fluid outflow resistance in normal pressure hydrocephalus. *British Journal of Neurosurgery*, 18(1):56–61, 2004. 9
- [25] C. G. Nucci, P. De Bonis, A. Mangiola, P. Santini, M. Sciandrone, A. Risi, and C. Anile. Intracranial pressure wave morphological classification: automated analysis and clinical validation. *Acta Neurochirurgica*, 158(3):581–588, 2016. 10
- [26] E. Pásztor, A. Pásztor, M. Bodó, and S. Bogsch. The role of spinal subarachnoid spaces in compensation of intracranial hypertension. 1975. 7

- [27] S. Siegel and N. J. Castellan, Jr. *Nonparametric statistics for the behavioral sciences*. McGraw-Hill Book Company, 1988. 23
- [28] P. Smielewski, A. Lavinio, I. Timofeev, D. Radolovich, I. Perkes, J. D. Pickard, and M. Czosnyka. ICM+, a flexible platform for investigations of cerebrospinal dynamics in clinical practice. *Acta Neurochirurgica. Supplement*, 102, 2008. 13
- [29] J. Szewczykowski, S. Śliwka, A. Kunicki, P. Dytko, and J. Korsak-Śliwka. A fast method of estimating the elastance of the intracranial system. *Journal of Neurosurgery*, 47(1):19–26, 1977. 8
- [30] J. T. Tans and D. C. Poortvliet. Relationship between compliance and resistance to outflow of csf in adult hydrocephalus. *Journal of Neurosurgery*, 71(1):59–62, 1989. 21
- [31] A. Vallet, N. Del Campo, E. Hoogendijk, A. Lokossou, O. Balédent, Z. Czosnyka, L. Balardy, P. Payoux, P. Swider, S. Lorthois, and E. Schmidt. Biomechanical response of the CNS is associated with frailty in NPH-suspected patients. *Journal of Neurology*, 267(5):1389–1400, 2020. 14, 29
- [32] M. E. Wagshul, P. K. Eide, and J. R. Madsen. The pulsating brain: A review of experimental and clinical studies of intracranial pulsatility. *Fluids and Barriers of the CNS*, 8(1):5, 2011. 22
- [33] R. A. Weerakkody, M. Czosnyka, M. U. Schuhmann, E. Schmidt, N. Keong, T. Santarius, J. D. Pickard, and Z. Czosnyka. Clinical assessment of cerebrospinal fluid dynamics in hydrocephalus. guide to interpretation based on observational study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 124(2):85–98, 2011. 21
- [34] A. Ziolkowski, A. Pudełko, A. Kazimierska, Z. Czosnyka, M. Czosnyka, and M. Kasprowicz. Analysis of relative changes in pulse shapes of intracranial pressure and cerebral blood flow velocity. *Physiological measurement*, 42(12), 2021. 14

Spis rysunków

2.1 a) Krzywa P–V opisująca zależności ciśnieniowo–objętościowe w przestrzeni wewnętrzczaszkowej. Strefy niebieska, zielona i czerwona odpowiadają zmianom stanu wewnętrzczaszkowej rezerwy kompensacyjnej, objawiającym się różnym poziomem wzrostu ciśnienia (ΔP) w odpowiedzi na określony wzrost objętości (ΔV). Grafika zaadaptowana z [16]. b) Krzywa AMP–P opisująca zależność między średnim CWC a amplitudą pulsacji tętniczopochodnych (AMP). Grafika zaadaptowana z [6].	8
2.2 Pulsacje tętniczopochodne, obraz zaadaptowany z [16]. Kropkami zaznaczono trzy piki: P1 (kolor czarny), P2 (kolor czerwony) oraz P3 (kolor fioletowy).	10
2.3 Czterostopniowa klasyfikacja pulsacji tętniczopochodnych ze względu na ich morfologię. Kropkami zaznaczono trzy piki: P1 (kolor czarny), P2 (kolor czerwony) oraz P3 (kolor fioletowy). Wyższa klasa wiąże się ze stopniowym przewyższeniem piku P2 nad P1 oraz gorszą widocznością charakterystycznych pików, aż do ich zaniknięcia w przypadku T4. Obraz zaadaptowany z [22].	11
3.1 a) Schemat układu służącego do przeprowadzenia testu infuzyjnego, polegającego na wlewie roztworu soli fizjologicznej do kanału kręgowego w celu wywołania kontrolowanych zmian ciśnienia po uprzednim wykonaniu punkcji lędźwiowej. W trakcie podawania płynu monitorowane jest CWC. Grafika zaadaptowana z [31]. b) Przykład sygnału CWC z zaznaczonymi kolejnymi etapami przebiegu testu. Surowy sygnał CWC jest zaznaczony niebieską linią, sygnał uśredniony w dwuminutowym oknie — pomarańczową.	14
3.2 Sposób wyznaczenia parametrów opisujących pulsacje tętniczopochodne. a) Średnie ciśnienie wewnętrzczaszkowe (CWC). b) Amplituda pulsacji (AMP) oraz nachylenie zbocza narastającego pulsacji (M). c) Znormalizowane pole pod krzywą pulsacji (S).	15
3.3 Schemat przedstawiający kolejne etapy procesu wyboru pacjentów do analizy	16
4.1 Przykład zmian parametrów pulsacyjnych w czasie dla pojedynczego pacjenta: a) średnie ciśnienie wewnętrzczaszkowe (CWC), b) amplituda pulsacji (AMP), c) nachylenie zbocza narastającego pulsacji (M), d) Znormalizowane pole pod krzywą pulsacji (S).	18

- 4.2 Porównanie parametrów pulsacyjnych pomiędzy trzema etapami testu infuzyjnego: początkowym (P), plateau oraz końcowym (K). a) Ciśnienie wewnętrzczaszkowe (CWC). b) Amplituda pulsacji (AMP). c) Nachylenie zbocza narastającego pulsacji (M). d) Znormalizowane pole pod krzywą pulsacji (S). Wysokość pudełka jest równa rozstępowi kwartylowemu, pozioma linia reprezentuje medianę, górny i dolny wąs wartości maksymalne i minimalne bez wartości odstających, które są zaznaczone w formie kropek. Nad wykresami pudełkowymi znajdują się wartości chi-kwadrat Friedmana wraz z wartościami p. 19
- 4.3 Macierz współczynników korelacji Spearmana pomiędzy parametrami pulsacyjnymi (średnie CWC, amplituda AMP, nachylenie zbocza narastającego M, pole pod krzywą pulsacji S) a kompensacyjnymi (opór resorpcji płynu mózgowo-rdzeniowego R_{PMR} , wskaźnik elastyczności E). Kolumny macierzy odpowiadają parametrom modelowym, zaś wiersze parametrom pulsacyjnym uśrednionym na trzech etapach testu: początkowym (P), plateau oraz końcowym (K). Każde z pól macierzy zawiera współczynnik korelacji pomiędzy dwoma parametrami. Kolorowe pola oznaczają koreacje istotne statystycznie, szare pola oznaczają koreacje nieistotne statystycznie (NS). 20