



POLITECHNIKA WROCŁAWSKA  
WYDZIAŁ PODSTAWOWYCH PROBLEMÓW TECHNIKI

Praca inżynierska

**Analiza zmian czasowych w sygnale ciśnienia  
wewnątrzczaszkowego u pacjentów z urazowym  
uszkodzeniem mózgu**

Analysis of temporal changes in intracranial pressure in traumatic  
brain injury patients

Autor: Adam Cisyński

Opiekun: dr inż. Agnieszka Kazimierska

Wrocław 2023



# Spis treści

<b>1</b>	<b>Streszczenie i słowa kluczowe</b>	<b>5</b>
1.1	Streszczenie i słowa kluczowe w języku polskim . . . . .	5
1.2	Streszczenie i słowa kluczowe w języku angielskim . . . . .	6
<b>2</b>	<b>Wprowadzenie</b>	<b>7</b>
2.1	Urazowe uszkodzenie mózgu . . . . .	7
2.2	Krążenie mózgowe . . . . .	8
2.2.1	Płyn mózgowo-rdzeniowy . . . . .	8
2.2.2	Krążenie krwi . . . . .	8
2.3	Ciśnienie wewnątrzczaszkowe . . . . .	9
2.3.1	Pomiar ciśnienia wewnątrzczaszkowego . . . . .	9
2.3.2	Sygnał ciśnienia wewnątrzczaszkowego . . . . .	10
2.3.3	Fale wolne ciśnienia wewnątrzczaszkowego . . . . .	10
2.3.4	Fale tętniczopochodne ciśnienia wewnątrzczaszkowego . . . . .	11
2.4	Zależności ciśnieniowo–objętościowe w przestrzeni wewnątrzczaszkowej . . . . .	13
2.4.1	Krzywa ciśnieniowo–objętościowa przestrzeni wewnątrzczaszkowej . . . . .	13
2.4.2	Podatność mózgowa . . . . .	13
2.5	Kliniczne znaczenie pomiaru ciśnienia w przestrzeni wewnątrzczaszkowej . . . . .	15
<b>3</b>	<b>Cel i zakres pracy</b>	<b>17</b>
<b>4</b>	<b>Materiał i metody</b>	<b>19</b>
4.1	Dane . . . . .	19
4.2	Analizowane parametry . . . . .	20
4.3	Skrypt analityczny . . . . .	21
4.3.1	Dane wejściowe . . . . .	21
4.3.2	Przetwarzanie danych . . . . .	22
4.3.3	Generowane wyniki . . . . .	24
4.4	Skrypt statystyczny . . . . .	27

---

4.4.1	Dane wejściowe . . . . .	27
4.4.2	Funkcjonalność . . . . .	27
<b>5</b>	<b>Wyniki</b>	<b>31</b>
5.1	Charakterystyka zbioru danych . . . . .	31
5.2	Analiza normalności rozkładu . . . . .	31
5.3	Zmiany analizowanych parametrów w czasie . . . . .	32
5.4	Różnice w zmianach czasowych parametrów między grupami o różnym wyniku leczenia . . . . .	34
<b>6</b>	<b>Dyskusja</b>	<b>37</b>
6.1	Ograniczenia . . . . .	39
	<b>Bibliografia</b>	<b>41</b>
	<b>Spis rysunków</b>	<b>45</b>
	<b>Spis tabel</b>	<b>47</b>

# Rozdział 1

## Streszczenie i słowa kluczowe

### 1.1 Streszczenie i słowa kluczowe w języku polskim

Każdego roku aż 69 milionów osób doznaje urazowego uszkodzenia mózgu (TBI - ang. traumatic brain injury), z czego około 5 milionów ulega urazom poważnym, wymagającym hospitalizacji na oddziałach intensywnej terapii. Monitorowanie stanu pacjentów z TBI stanowi duże wyzwanie, jako że wymaga jednoczesnego pomiaru wielu parametrów, których analiza jest bardzo złożona. Gdy widoczne staje się pogorszenie stanu pacjenta, możliwości lekarzy są już zazwyczaj bardzo ograniczone. Dlatego jednym z kluczowych aspektów rozwoju metod opieki nad pacjentami z TBI jest poszukiwanie wskaźników, które pozwalałyby na przewidywanie ich pogarszającego się stanu.

Celem tej pracy była analiza zmian czasowych w parametrach opisujących ciśnienie wewnątrzczaszkowe (ICP - ang. intracranial pressure) oraz krążenie krwi mózgowej u pacjentów z TBI oraz ich związku z wynikami leczenia. W ramach pracy przygotowano uogólnione algorytmy obliczeniowe, pozwalające na synchronizację zapisów, które ze względu na charakterystykę warunków pomiaru zawierają liczne przerwy utrudniające połączoną analizę wielu parametrów, oraz wyznaczenie wartości uśrednionych w oknach o wybranej długości. Następnie porównano zmiany we wszystkich parametrach w oknach o długości 24 h oraz 8 h pomiędzy grupami pacjentów o złym i dobrym wyniku leczenia podczas 7 dni zapisu.

Przeprowadzona analiza pokazała, że pacjenci o złym wyniku leczenia wykazują pewne odmienne trendy w przebiegu badanych parametrów, zwłaszcza związanych z sygnałem ICP, odpowiadające zależnościom obserwowanym wcześniej w wartościach uśrednianych w długich okresach. Jednak tylko w niektórych punktach czasu różnice te osiągnęły poziom istotności statycznej, co może wynikać ze złożonego charakteru zbioru danych, szczególnie różnej liczności grup o

dobrym i złym wyniku leczenia oraz dużej zmienności w długości zapisów i występujących w nich przerw.

Słowa kluczowe: ciśnienie wewnątrzczaszkowe, urazowe uszkodzenie mózgu, krążenie mózgowe, wynik leczenia, analiza zmian czasowych.

## 1.2 Streszczenie i słowa kluczowe w języku angielskim

Each year, as many as 69 million people experience traumatic brain injury (TBI), with approximately 5 million suffering from severe TBI requiring hospitalization in intensive care units. Monitoring the condition of TBI patients is a significant challenge as it requires simultaneous measurement of many parameters whose analysis is highly complex. When the deterioration of a patient's condition becomes visible, doctors' options are usually very limited. Therefore, one of the key aspects of development of methods for the management of TBI patients is the search for indicators which would allow for prediction of the worsening of their condition.

The aim of this study was to analyze temporal changes in parameters describing intracranial pressure (ICP) and cerebral blood circulation in TBI patients as well as their relationship with treatment outcomes. As part of the study, generalized computational algorithms were prepared to synchronize the recordings, which contain many gaps complicating the joint analysis of multiple parameters due to the characteristics of the measurement conditions, as well as to calculate average parameter values within windows of selected lengths. Changes in all parameters were then compared within 24-hour and 8-hour windows between groups of patients with good and poor treatment outcomes over the recording period of 7 days.

Conducted analysis revealed that patients with poor treatment results exhibit some distinct trends in the time courses of investigated parameters, especially those related to ICP, which match the patterns observed earlier in values averaged over long periods. However, these differences were only statistically significant at few time points, which could be caused by the complex nature of the dataset, particularly the unequal sizes of groups with good and poor treatment outcomes as well as substantial variability in the length of recordings and the gaps present within them.

Keywords: intracranial pressure, traumatic brain injury, cerebral circulation, clinical outcome, temporal analysis.

# Rozdział 2

## Wprowadzenie

### 2.1 Urazowe uszkodzenie mózgu

Urazowe uszkodzenie mózgu (TBI — ang. *traumatic brain injury*), nazywane również urazem wewnątrzczaszkowym, to jedna z najczęstszych przyczyn niepełnosprawności i śmierci na całym świecie [1]. Jest to stan, w którym mózg ulega uszkodzeniu na skutek nagłego działania sił zewnętrznych, takiego jak uderzenie, wstrząs lub przeciążenie mechaniczne.

Do najczęstszych przyczyn TBI należą upadki, wypadki komunikacyjne (zwłaszcza motocyklistów), urazy doznane przy uprawianiu sportów oraz urazy doznane w trakcie pracy. Grupą wiekową, w której najczęściej występuje TBI, są dzieci w wieku do 4 lat oraz nastolatki i młodzi dorośli z grupy wiekowej od 15 do 24 lat. Wzrost częstości występowania TBI zachodzi także u osób w wieku powyżej 65 lat [2].

Wyróżniamy dwa mechanizmy powstawania urazu: zamknięty (np. wskutek uderzenia), w którym nie dochodzi do penetracji czaszki, oraz otwarty (np. rana postrzałowa), w którym dochodzi do penetracji czaszki i zranienia najbardziej zewnętrznej opony mózgowia — opony twardej [3]. TBI może mieć także różne stopnie nasilenia. Najczęstszym z nich jest łagodny wstrząs mózgu, będący wynikiem nagłego uderzenia w głowę, który zazwyczaj skutkuje krótkotrwałymi zaburzeniami świadomości takimi jak dezorientacja i zawroty głowy. Pacjenci z poważnym TBI, charakteryzującym się znacznym stopniem urazu, mają ograniczoną świadomość (minimalną bądź jej brak), znajdują się w śpiączce lub są w stanie wegetatywnym. Poważne TBI może prowadzić do trwałych uszkodzeń mózgu, a nawet śmierci pacjenta [4].

Stan pacjenta z poważnym TBI jest silnie związany ze stopniem zaburzenia krążenia mózgowego. Komórki mózgowie są wyjątkowo wrażliwe na niedobory tlenu, a także nie posiadają zdolności magazynowania tlenu i energii, przez co funkcjonowanie mózgu jest uzależnione od transportu składników odżywczych

poprzez krew [5]. Jakiegokolwiek zaburzenia krążenia mózgowego stanowią więc poważne zagrożenia dla pacjentów z TBI.

## 2.2 Krążenie mózgowe

Czaszkę dorosłego człowieka można w uproszczeniu przyrównać do sztywnego, nierozciągliwego ciała o stałej objętości około 1500 ml. Objętość tę wypełniają trzy główne składniki: tkanka mózgowa (ok. 80% objętości), płyn mózgowo-rdzeniowy (ok. 10% objętości) oraz krew mózgowa (ok. 10% objętości) [6].

### 2.2.1 Płyn mózgowo-rdzeniowy

Płyn mózgowo-rdzeniowy (CSF — ang. *cerebrospinal fluid*) jest produkowany w komorach mózgu i pełni wiele funkcji, do których należą tłumienie drgań, wyrównywanie zmian ciśnienia wewnątrzczaszkowego, a także utrzymywanie homeostazy mózgu poprzez dostarczanie biologicznie aktywnych substancji i usuwanie szkodliwych produktów przemiany materii [5].

Produkcja CSF odbywa się ciągle, z prędkością około  $0,4 \frac{ml}{min}$ , głównie w spłotach naczyńkowych wyścielających wewnętrzne powierzchnie komór mózgu. Następnie CSF przepływa przez system komór mózgu, po czym ulega resorpcji do krwi żyłnej. Zakłada się, że u osób zdrowych tempo produkcji oraz resorpcji CSF są w przybliżeniu równe, a cała objętość CSF ulega wymianie kilka razy na dobę [7].

### 2.2.2 Krążenie krwi

Za doprowadzanie krwi do mózgu odpowiada układ silnie rozgałęzionych naczyń rozpoczynający się od tętnicy podstawnej i tętnic szyjnych wewnętrznych. Połączenie tętnic w tzw. koło Willisa zapobiega niedokrwieniu w przypadku zablokowania któregoś z naczyń — krew jest wtedy rozprowadzana przez pozostałe naczynia koła tętniczego. Analogicznie do krążenia tętniczego ułożone jest krążenie żyłne, odprowadzające krew z powrotem do serca [5].

Pomimo względnie małej masy w porównaniu do reszty ludzkiego ciała, do mózgu dociera około 20% całego tętniczego przepływu krwi w ciele człowieka, co oznacza około 800 ml krwi przepływającej przez mózg na minutę [5]. W przeciwieństwie do innych komórek ciała ludzkiego, neurony nie są w stanie przeżyć w warunkach beztlenowych i zazwyczaj giną już po kilku minutach od odcięcia dostępu do tlenu.



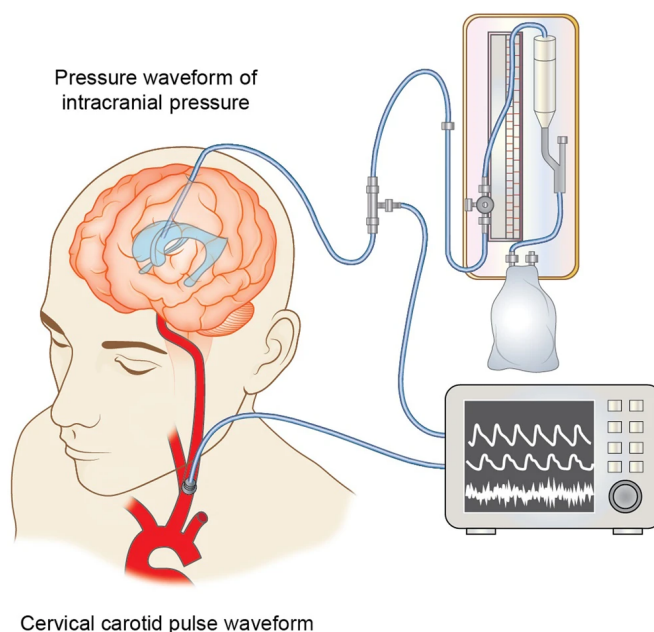
## 2.3 Ciśnienie wewnątrzczaszkowe

Ciśnienie wewnątrzczaszkowe (ICP — ang. *intracranial pressure*) to ciśnienie wywierane przez składniki jamy czaszkowej, będące wypadkową ich poszczególnych objętości, krążenia krwi mózgowej oraz CSF, a w przypadku zmian patologicznych — również dodatkowych ciał występujących w jamie czaszkowej. Dla zdrowego człowieka w pozycji leżącej ICP wynosi od 5 mm Hg do 15 mm Hg [6]. Ciśnienie to zmienia się do pewnego stopnia w zależności od wieku, pozycji ciała, sposobu oddychania, a także ciśnienia krwi. Poziom, od którego ICP uznawane jest za podwyższone, różni się w zależności od rodzaju schorzenia. W przypadku TBI obecnie zaleca się zabiegi zmniejszające ICP w sytuacji podwyższenia ciśnienia powyżej 22 mm Hg [8]. Nadciśnienie wewnątrzczaszkowe jest jednym z najbardziej niebezpiecznych powikłań u osób z TBI, powiązanych z podwyższoną śmiertelnością i gorszymi wynikami leczenia [9], a monitorowanie ICP jest jednym z kluczowych elementów opieki nad pacjentami z poważnym TBI na oddziałach intensywnej terapii [10].

### 2.3.1 Pomiar ciśnienia wewnątrzczaszkowego

Pomimo licznych propozycji metod nieinwazyjnego pomiaru ICP, dotychczas nie znalazły one szerokiego zastosowania, a metody inwazyjne pozostają standardem w praktyce klinicznej. Pierwsze pomiary za pomocą punkcji lędźwiowej datuje się na XIX wiek, a podwaliny dla współczesnych czujników opartych na cewnikach zostały położone na początku XX wieku [11]. Na przestrzeni lat podjęto się testów wielu metod pomiaru ICP, jednak większość została odrzucona z uwagi na zbyt niską niezawodność.

Dziś pomiar ICP wykonuje się zazwyczaj z wykorzystaniem wypełnionych cieczą cewników połączonych z zewnętrznymi czujnikami ciśnienia cieczy, uważanych za tzw. „złoty standard” [12]. Sygnał jest zwykle mierzony przy użyciu czujnika umieszczonego wewnątrz czaszki, w komorach mózgu, który jest połączony z systemem zapisu. Cewnik jest wprowadzany do czaszki przez otwór trepanacyjny lub przez specjalny wentyl, który jest wbudowany w kość czaszki [6]. Sygnał jest następnie przesyłany do systemu zapisu, który wyświetla lub rejestruje dane. Współcześnie są również używane czujniki wprowadzane śródmiąższowo do kory mózgowej, oparte na sondach tensometrycznych lub światłowodowych [13]. Wszystkie metody inwazyjnego pomiaru ICP wymagają przeprowadzenia operacji chirurgicznej w celu umieszczenia czujnika wewnątrz jamy czaszkowej, a zatem niosą ze sobą pewne ryzyko powikłań [11]. Przykładowy schemat systemu monitorowania ICP przedstawiono na Rysunku 2.1.



Rysunek 2.1: Schemat systemu jednoczesnego monitorowania ciśnienia wewnątrzczaszkowego oraz ciśnienia tętniczego [14].

### 2.3.2 Sygnał ciśnienia wewnątrzczaszkowego

Podczas pomiaru ICP oprócz wartości średniej otrzymuje się złożony sygnał, na którego kształt wpływa wiele czynników. W sygnale ICP najczęściej wyróżnia się składowe oscylacyjne, do których należą fale tętniczopochodne oraz tzw. fale wolne (zwane również falami Lundberga) [15, 16]. Okresy oscylacji tych składowych różnią się od siebie (fale wolne: 0.3–3 cykli/min, fale tętniczopochodne: 40–180 cykli/min [17]) i stanowią istotny element przy analizie tego sygnału. Dodatkowo na kształt sygnału ICP wpływ mogą mieć również wiek, pozycja ciała, sposób oddychania oraz ciśnienie krwi [16]. Przeprowadzana w tej pracy analiza skupia się przede wszystkim na parametrach opisujących fale wolne oraz fale tętniczopochodne.

### 2.3.3 Fale wolne ciśnienia wewnątrzczaszkowego

Wyróżnia się trzy rodzaje fal wolnych: fale A (zwane również falami plateau), fale B oraz fale C [16].

Fale A (Rys. 2.2a) charakteryzują się gwałtownym wzrostem ICP do wartości 50–100 mm Hg, który utrzymuje się przez pewien czas — od wzrostów trwających kilka minut po wzrosty trwające ponad 30 minut. Ten wzrost ICP związany jest ze zmianami objętości krwi mózgowej na skutek nagłego rozszerzenia naczyń krwionośnych. Obniżenie poziomu ICP zwykle następuje spontanicznie i jest równie nagłe i gwałtowne co jego podwyższenie [18].

Fale B (Rys. 2.2b) stanowią powtarzające się, krótkotrwałe wzrosty ICP, zazwyczaj o 10–20 mm Hg. Częstotliwość występowania fal B wynosi 1–2 razy na minutę, a ich czas trwania jest relatywnie krótki.

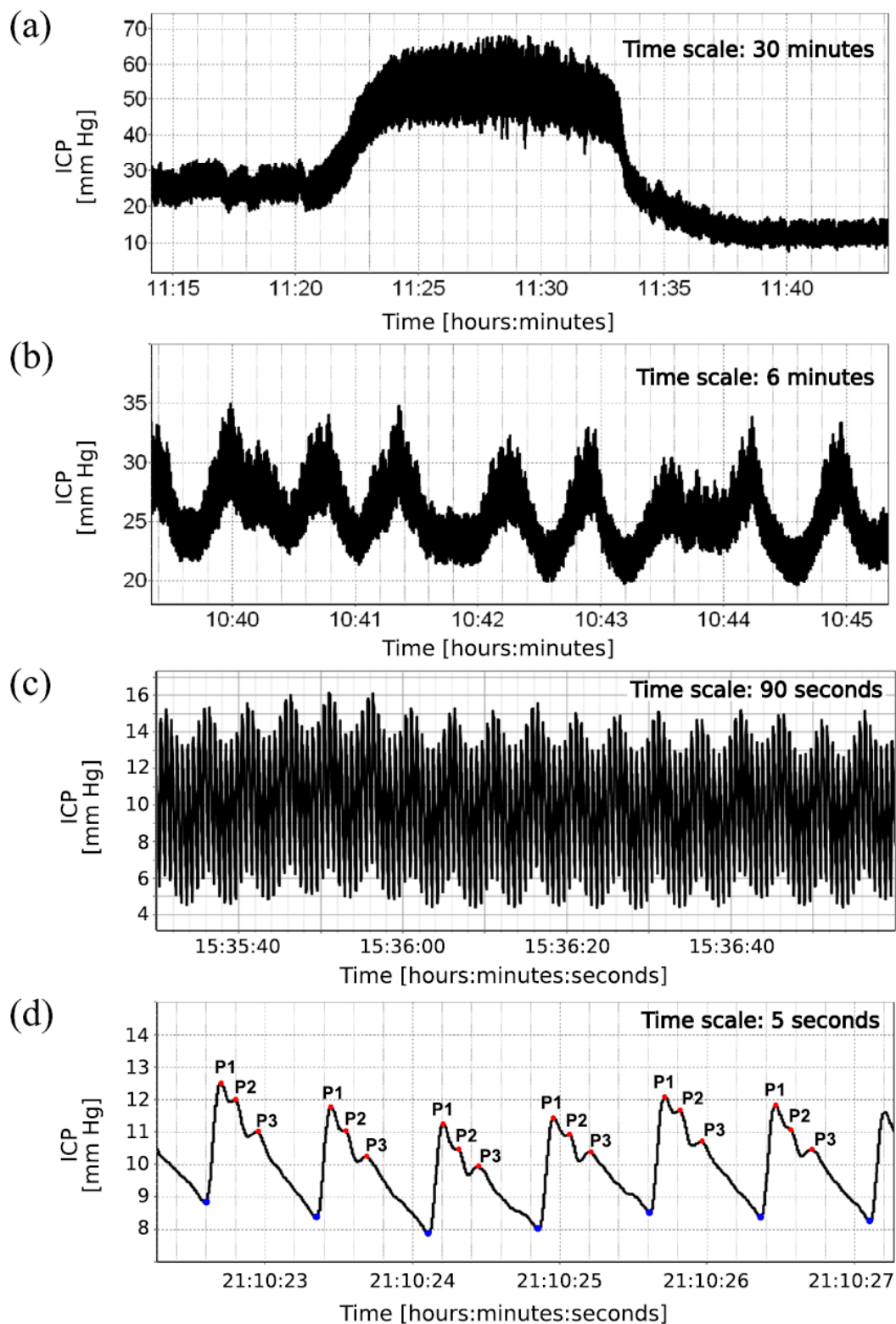
Fale C występują z częstotliwością 4–8 razy na minutę i są związane z pracą układu krążenia oraz układu oddechowego [16].

Analiza fal wolnych u pacjentów z TBI pozwala przede wszystkim na wyznaczenie informacji o tzw. autoregulacji mózgowej, czyli mechanizmie odpowiadającym za utrzymanie stałego przepływu krwi w mózgu w odpowiedzi na zmianę ciśnienia krwi. Mechanizm ten opiera się o zmiany średnicy naczyń krwionośnych, które skutkują zmianami oporu naczyniowo-mózgowego, a zatem — zmianami w przepływie krwi w mózgu [19].

O autoregulacji mózgowej wnioskuje się na podstawie parametru PRx (ang. *pressure reactivity index*), będącego współczynnikiem korelacji między średnim ICP a średnim ciśnieniem tętniczym (ABP — ang. *arterial blood pressure*) w zakresie oscylacji wolnych (poniżej 0.05 Hz) [20]. PRx przyjmuje wartości od  $-1$  do  $1$ , gdzie  $1$  świadczy o silnej korelacji dodatniej, wskazującej na pasywną odpowiedź na zmiany ciśnienia i nie funkcjonujące mechanizmy regulacji, a  $-1$  o silnej korelacji ujemnej, a zatem o prawidłowym zachodzeniu tych mechanizmów.

### 2.3.4 Fale tętniczopochodne ciśnienia wewnątrzczaszkowego

Fale tętniczopochodne ICP są bezpośrednio związane ze zmianami objętości w przestrzeni wewnątrzczaszkowej na skutek napływu krwi tętniczej oraz następującego po nim odpływu krwi żyłnej w czasie jednego cyklu pracy serca [22]. Pojedyncza fala tętniczopochodna ICP ma trzy zdefiniowane maksima lokalne, tzw. piki, oznaczone kolejno  $P_1$ ,  $P_2$  oraz  $P_3$  (Rys. 2.2d) [16]. W warunkach normalnych, w przypadku osób zdrowych i przy niskim ICP, kolejne piki pojedynczej fali tętniczopochodnej ICP są coraz niższe, a sama fala przyjmuje ząbkowany kształt. Pik  $P_1$ , zwany "falą uderzeniową", jest pierwszym z maksimów i charakteryzuje się gwałtownym wzrostem. Zwykle jest skorelowany ze składową skurczową sygnału ABP. Pik  $P_2$ , zwany "falą pływową", jest bardziej zmienny w swojej amplitudzie i kształcie. Uznaje się, że odzwierciedla zmiany objętościowe w przestrzeni wewnątrzczaszkowej. Kończy się wcięciem dykrotycznym. Pik  $P_3$ , zwany "falą dykrotyczną", występuje od razu po wcięciu dykrotycznym i ma zwykle stosunkowo niewielką amplitudę. Jego pochodzenie nie zostało dotychczas defini tywnie ustalone. Po fali dykrotycznej ICP zazwyczaj wraca do stanu sprzed piku  $P_1$ , choć czasami zdarzają się dodatkowe piki związane ze wstecznymi pulsacjami żylnymi. Wraz ze wzrostem średniego ICP dochodzi do silnego wzrostu względnej wysokości piku  $P_2$  w porównaniu do pików  $P_1$  oraz  $P_3$ , co sprawia, że cała fala przyjmuje bardziej zaokrąglony kształt [22].



Rysunek 2.2: Składowe oscylacyjne sygnału ICP: (a) fala wolna A, (b) fala wolna B, (c) fale związane z cyklem oddechowym, (d) fale tętniczopochodne; piki  $P_1$ ,  $P_2$  oraz  $P_3$  oznaczono czerwonymi punktami [21].

Analiza fal tętniczopochodnych u pacjentów z TBI znajduje zastosowanie przede wszystkim w ocenie tzw. kompensacji ciśnieniowo–objętościowej [10], opisanej w rozdziale 2.4.

## 2.4 Zależności ciśnieniowo–objętościowe w przestrzeni wewnątrzczaszkowej

### 2.4.1 Krzywa ciśnieniowo–objętościowa przestrzeni wewnątrzczaszkowej

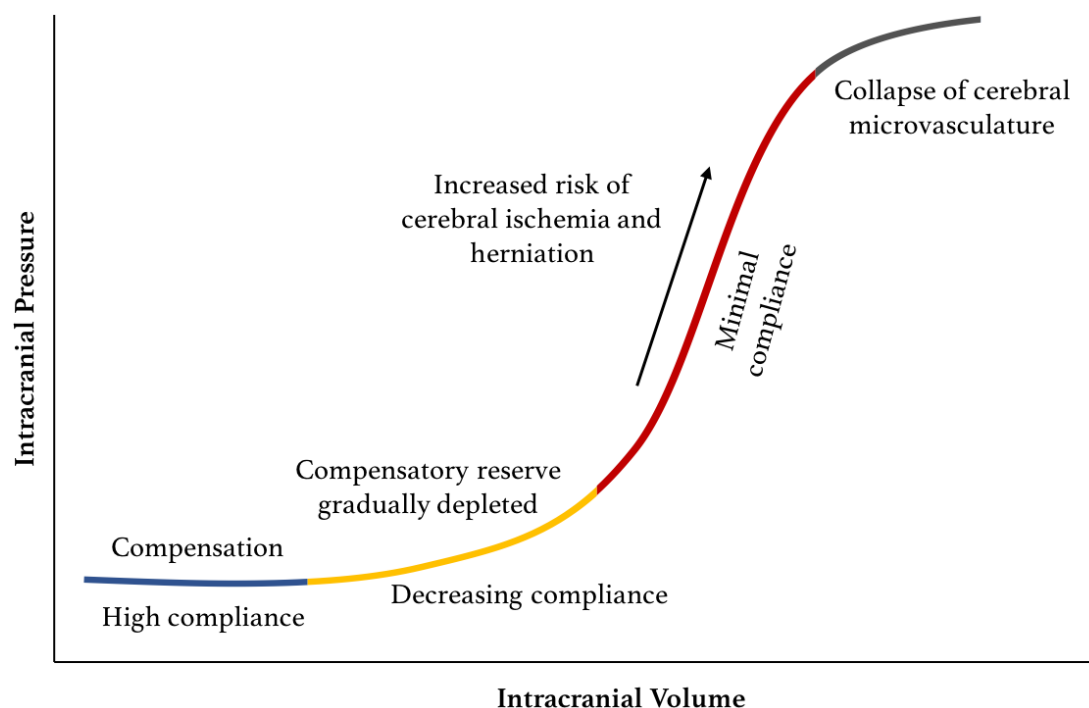
Zgodnie z tzw. doktryną Monro–Kelliego, w warunkach normalnych wszystkie składniki wypełniające jamę czaszkową (tkanki mózgowe, CSF oraz krew mózgowa) znajdują się w stanie równowagi, a zwiększenie objętości jednego ze składników skutkuje zmniejszeniem objętości pozostałych dwóch [23]. Ponieważ składniki te nie wykazują właściwości ściśliwych, kompensacja objętości odbywa się głównie na drodze wypływu krwi żyłnej, a także przemieszczenia CSF do przestrzeni lędźwiowej [22]. W zakresie dopuszczalnym przez mechanizmy kompensacyjne dodanie objętości do przestrzeni wewnątrzczaszkowej powoduje niewielkie zmiany ciśnienia, jednak przekroczenie tego zakresu może spowodować gwałtowny wzrost ICP.

Nieliniowa zależność ICP od objętości wewnątrzczaszkowej jest wyrażana za pomocą tzw. krzywej P–V (Rysunek 2.3), od słów "pressure" i "volume" [15]. Na krzywej tej można zaobserwować początkowy obszar stosunkowo niskiego wzrostu ciśnienia przy zmianach objętości, świadczący o funkcjonujących mechanizmach kompensacyjnych, oraz obszar gwałtownego wzrostu ICP, świadczący o wyczerpaniu mechanizmów kompensacyjnych i dużych wzrostach ciśnienia przy względnie małych wzrostach objętości. Ostatnim widocznym obszarem jest obszar ponownego spłaszczenia krzywej, który świadczy o uszkodzeniu naczyń krwionośnych mózgu i zaburzeniu reaktywności naczyniowej mózgu.

### 2.4.2 Podatność mózgowa

Podatność mózgowa opisuje zdolność przestrzeni wewnątrzczaszkowej do dostosowania się do zmian objętości bez znaczącego wzrostu ICP. Innymi słowy, jest to miara zdolności przestrzeni wewnątrzczaszkowej do buforowania zmian objętości i utrzymywania ICP na w przybliżeniu stałym poziomie [22]. Wyznacza się ją na podstawie krzywej P–V jako odwrotność nachylenia krzywej, zgodnie ze wzorem:

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P}, \quad (2.1)$$



Rysunek 2.3: Krzywa zależności ciśnienia wewnątrzczaszkowego od objętości wewnątrzczaszkowej (P-V) [24].

gdzie  $C$  oznacza podatność mózgową,  $\Delta V$  zmianę objętości wewnątrzczaszkowej, a  $\Delta P$  zmianę ICP [25].

Na podstawie krzywej P-V (Rysunek 2.3) możliwe jest więc opisanie charakterystyki podatności mózgowej. Kolorem niebieskim oznaczono zakres zmiany objętości wewnątrzczaszkowej, dla którego funkcjonują mechanizmy kompensacyjne — ICP pozostaje w przybliżeniu stałe, a więc podatność mózgową jest wysoka. Kolorem żółtym oznaczono zakres zmiany objętości wewnątrzczaszkowej, dla którego doszło do częściowego wyczerpania mechanizmów kompensacyjnych — dochodzi do stopniowego wzrostu ICP, czyli spadku podatności mózgowej. Kolorem czerwonym oznaczono zakres zmiany objętości wewnątrzczaszkowej, dla którego mechanizmy kompensacyjne zostały w dużym stopniu wyczerpane, a dla niewielkich wzrostów objętości wewnątrzczaszkowej następują duże zmiany ICP — podatność mózgową jest bardzo niska. Kolor czarny wskazuje wysoką podatność mózgową, jednak w tym wypadku nie jest ona fizjologiczna i stanowi objaw uszkodzenia naczyń krwionośnych na skutek przekroczenia krytycznego poziomu ciśnienia.

Podatność mózgową w sposób bezpośredni wyznacza się poprzez kontrolowane wprowadzenie dodatkowej objętości do wnętrza czaszki i pomiar odpowiadających temu zmian ICP [26]. W przypadku pacjentów z TBI, znajdujących się na oddziałach intensywnej terapii, wprowadzenie dodatkowej objętości do czaszki



jest jednak niemożliwe ze względu na zagrożenie niekontrolowanym nadciśnieniem wewnątrzczaszkowym. Dlatego w ostatnich latach rośnie zainteresowanie możliwością oceny podatności mózgowej w sposób ciągły w oparciu o analizę kształtu fali tętniczopochodnej ICP. O podatności mózgowej pośrednio niosą informację przede wszystkim dwa parametry fali tętniczopochodnej ICP: jej amplituda (oznaczana zwykle jako AMP) oraz kształt. Jak wspomniano w podrozdziale 2.3.4, wzrost średniego ICP powoduje wzrost piku  $P_2$  fali tętniczopochodnej, a zatem potencjalnie zarówno wzrost jej ogólnej amplitudy, jak i zmianę jej kształtu z piłokształtnego na bardziej zaokrąglony. Analizując zmiany wartości tych parametrów można więc wyciągać pośrednio wnioski o podatności mózgowej pacjentów z TBI [27].

## 2.5 Kliniczne znaczenie pomiaru ciśnienia w przestrzeni wewnątrzczaszkowej

Pomiar ICP ma kluczowe znaczenie w diagnostyce i leczeniu wielu schorzeń neurologicznych, zwłaszcza w przypadku urazów mózgu i chorób układu nerwowego [6]. W przypadku wzrostu objętości wewnątrzczaszkowej, na przykład w wyniku obrzęku mózgu lub zwiększenia ilości CSF, może nastąpić znaczny wzrost ICP, co prowadzi do zaburzeń krążenia mózgowego, a w skrajnych przypadkach może doprowadzić do uszkodzenia mózgu, a nawet śmierci [9]. Ważnym jest, żeby pomiar ICP był wykonywany ciągle i rozpoczęty jak najwcześniej, bo zmiany u pacjentów z TBI mogą występować nagle i gwałtownie [6]. Ze względu na nieliniową zależność pomiędzy ciśnieniem a objętością w przestrzeni wewnątrzczaszkowej monitorowanie średniego poziomu ICP może być jednak niewystarczające do pełnej oceny stanu pacjenta. W takich przypadkach pomiar zależności między ICP a objętością wewnątrzczaszkową może pozwolić na ocenę sytuacji klinicznej i podjęcie odpowiednich działań terapeutycznych.

Dotychczas wykazano m.in. związek między wartościami ICP, AMP oraz kształtem fali tętniczopochodnej ICP a wynikami leczenia pacjentów z TBI [10], jednak przeprowadzone analizy dotyczyły jedynie wartości uśrednionych w kilkudniowych przedziałach czasowych. Do tej pory nie przeprowadzono badań mających na celu zweryfikowanie, czy zmiany tych parametrów w czasie podczas monitorowania pacjenta na oddziale intensywnej terapii mają istotne znaczenie kliniczne u pacjentów z TBI.





# Rozdział 3

## Cel i zakres pracy

Celem pracy była analiza zmian czasowych sześciu parametrów niosących informację o stanie pacjentów z TBI:

- średniego ciśnienia wewnątrzczaszkowego (ICP),
- średniego ciśnienia tętniczego (ABP),
- tętna (HR — ang. *heart rate*),
- amplitudy fali tętniczopochodnej ICP (AMP),
- pulse shape index (PSI) — parametru charakteryzującego kształt fal tętniczopochodnych sygnału ICP i niosącego pośrednio informację o stanie kompensacji ciśnieniowo–objętościowej,
- pressure reactivity index (PRx) — współczynnika korelacji między zmianami wolnymi ABP i ICP, niosącego pośrednio informację o stanie autoregulacji mózgowej,

w poszukiwaniu korelacji pomiędzy tymi zmianami a stanem i rokowaniami pacjentów. Wybrane zostały parametry związane bezpośrednio z sygnałem ICP (jego wartość średnia, amplituda fal tętniczopochodnych oraz PSI jako miara kształtu fali tętniczopochodnej) oraz powiązane parametry opisujące krążenie krwi (średnie ABP oraz HR) i autoregulację przepływu krwi mózgowej (PRx).

Zakres pracy obejmował dwa główne zadania. Pierwszym z nich było przygotowanie algorytmów do synchronizacji zapisów wybranych parametrów oraz wyznaczenia ich wartości w oknach czasowych wybranej długości, drugim natomiast analiza zależności pomiędzy zmianami tych parametrów w czasie a wynikiem leczenia pacjentów. Na potrzeby tej analizy przygotowane zostały dwa skrypty w języku Python (wersja 3.11). Pierwszy skrypt, nazywany dalej skryptem analitycznym, odpowiedzialny jest za otwieranie plików z zapisami wszystkich badanych parametrów, dokonanie ich synchronizacji w czasie, obliczanie wartości

średnich parametrów w oknach czasowych o różnych rozmiarach oraz dokonywanie niezbędnych na różnych etapach pracy elementów procesów obróbki danych. Skrypt ten eksportuje wyniki do postaci graficznej lub tabelarycznej z podziałem na grupy pacjentów o złym i dobrym wyniku leczenia. Na podstawie danych otrzymywanych z tego skryptu podejmowane były również decyzje dotyczące wykluczania pacjentów z grupy badanej, np. w związku ze zbyt niskim stopniem wypełnienia okien danymi.

Drugi skrypt, nazywany dalej skryptem statystycznym, korzysta z danych po obróbce dostarczonych przez pierwszy skrypt i służy do analiz statystycznych. Obejmuje m.in. wykonywanie testów statystycznych, a jego wyniki eksportowane są do arkuszy obliczeniowych.

# Rozdział 4

## Material i metody

### 4.1 Dane

W ramach pracy przeanalizowano dane zebrane w ramach projektu CENTER-TBI (<https://www.center-tbi.eu/>; identyfikator ClinicalTrials.gov NCT02210221; zgoda na wykorzystanie danych nr 359). ICP mierzone było z wykorzystaniem śródmiaższowych sond tensometrycznych (Codman ICP MicroSensor, Codman & Shurtleff Inc., Raynham, MA, USA) lub światłowodowych czujników ciśnienia w tkance mózgowej (Camino ICP Monitor, Integra Life Sciences, Plainsboro, NJ, USA). ABP było mierzone w sposób inwazyjny za pomocą czujników ciśnienia (Baxter Healthcare Corp. CardioVascular Group, Irvine, CA, USA) wprowadzonych do tętnicy udowej lub ramieniowej. Sygnał rejestrowano z wykorzystaniem oprogramowania ICM+ (Cambridge Enterprise Ltd., Cambridge, UK) lub Moberg CNS Monitor (Moberg Research Inc., Ambler, PA, USA) z częstotliwością próbkowania równą 100 Hz lub więcej.

Badanie CENTER-TBI (grant Komisji Europejskiej nr 602150) zostało przeprowadzone zgodnie z zachowaniem przepisów prawa Unii Europejskiej, a także ze wszystkich przepisów prawa państw, w których znajdowały się miejsca rekrutacji, obejmujących m.in. przepisy regulujące prywatność i ochronę danych, przepisy dotyczące wykorzystywania materiałów ludzkich, a także wszystkie istotne wytyczne dotyczące przeprowadzania badań klinicznych, które obowiązywały w danym czasie. Dla wszystkich pacjentów rekrutowanych do głównego badania CENTER-TBI została uzyskana ich świadoma zgoda (i/lub ich przedstawicieli ustawowych) zgodnie z miejscowymi przepisami. Dla każdego miejsca rekrutacji uzyskano zgodę od odpowiedniej lokalnej komisji etycznej, a pełna lista zgód dostępna jest na stronie projektu: <https://www.center-tbi.eu/project/ethical-approval>.

Analizy przeprowadzono w podgrupie pacjentów dorosłych należących do projektu CENTER-TBI, u których zdiagnozowano poważne TBI oraz wykonano pomiary ICP i ABP podczas hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii. Po-

czątkowo, przed wykluczeniami, liczność badanej grupy wynosiła 245 pacjentów. Przed rozpoczęciem analiz z grupy odrzucono 80 pacjentów, redukując jej rozmiar do 165 osób. Odrzucenia wynikały z powodów:

- wieku pacjenta poniżej 16 lat (3 pacjentów),
- wykonania odbarczenia przed rozpoczęciem monitorowania — co zmienia zależności ciśnieniowo–objętościowe w przestrzeni wewnątrzczaszkowej (29 pacjentów),
- problemów z jakością sygnału lub przerw w sygnale (45 pacjentów),
- innych przyczyn klinicznych, np. śmierci mózgu (3 pacjentów).

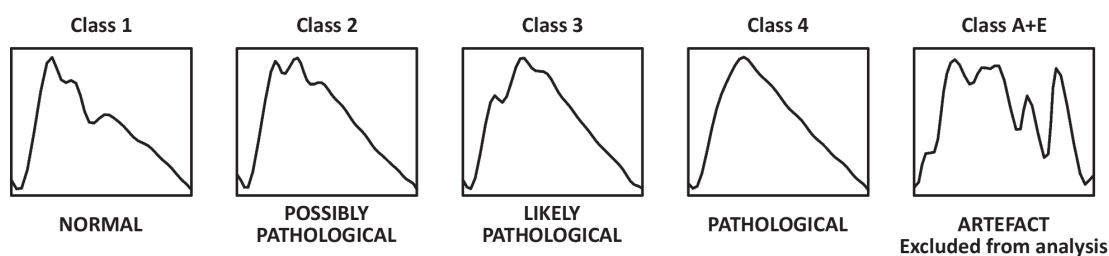
## 4.2 Analizowane parametry

Analizie poddano zapisy sześciu parametrów niosących informację o stanie pacjentów z TBI: ICP, ABP, HR, AMP, PSI oraz PRx.

Średnie wartości ICP oraz ABP uzyskano poprzez uśrednienie tych sygnałów w nie nakładających się oknach o długości 10 sekund. Jednostką obu sygnałów są milimetry słupa rtęci (mm Hg). Parametr HR odzwierciedla wartości tętna w analogicznych oknach o długości 10 sekund. Jego jednostką jest BPM (ang. *beats per minute* — uderzenia na minutę). AMP opisuje amplitudę fal tętniczopochodnych sygnału ICP, wyznaczaną w oknach o długości 10 sekund jako różnica między wartością maksymalną i minimalną w danym oknie (tzw. amplituda *peak-to-peak*). Analogicznie jak w przypadku sygnału ICP, jednostką AMP są mm Hg.

PSI opisuje kształt fal tętniczopochodnych ICP (który został scharakteryzowany w podrozdziale 2.3.4) w skali 1–4 (Rysunek 4.1), gdzie 1 oznacza prawidłowy kształt fali, wartości 2–3 świadczą o kształcie coraz bardziej zmienionym patologicznie, a 4 opisuje falę patologicznie zaokrągloną z wyraźną dominacją piku  $P_2$  [28]. Do klasyfikacji pojedynczych fal tętniczopochodnych wykorzystano sieć neuronową. Na podstawie wyników klasyfikacji PSI oblicza się jako średnią ważoną numeru klasy i udziału fal o tym numerze w danym oknie. Rozmiar okna wynosi 5 minut, a jego przesunięcie 10 sekund. Parametr ten niesie informację o rezerwie kompensacyjnej przestrzeni wewnątrzczaszkowej (im wyższe PSI, tym mniejsza rezerwa kompensacyjna) oraz nie posiada jednostki.

PRx jest obliczany jako współczynnik korelacji Pearsona między średnim ABP a średnim ICP. Opisuje on reaktywność naczyń krwionośnych odpowiedzialnych za przepływ krwi do mózgu. Przyjmuje on wartości od  $-1$  do  $1$  — gdzie  $1$  świadczy o braku mechanizmów regulacji światła naczyń krwionośnych w odpowiedzi na zmiany ciśnienia (zachowanie pasywne), a  $-1$  świadczy o ich prawidłowym zachowaniu. Analogicznie jak w przypadku PSI, parametr ten nie posiada jednostki, a rozmiar okna obliczeniowego wynosi 5 minut (z przesunięciem 10 sekund).



Rysunek 4.1: Klasyfikacja kształtów fal tętniczopochodnych ICP [28].

## 4.3 Skrypt analityczny

Skrypt jest dostępny w repozytorium GitHub:

[https://github.com/StudentAC261784/icp\\_analysis](https://github.com/StudentAC261784/icp_analysis)

### 4.3.1 Dane wejściowe

Skrypt analityczny jako dane wejściowe przyjmuje pliki w formacie .pkl, czyli specyficznym dla języka Python i biblioteki pickle formacie służącym serializacji danych. Pliki te zawierają zanonimizowane zapisy analizowanych parametrów dla każdego z pacjentów. Dodatkowo, skrypt analityczny przyjmuje także pliki zawierające informacje o:

- wyniku leczenia pacjentów w skali GOSE (ang. *Glasgow Outcome Scale Extended*) w różnym odstępie czasu od daty urazu (3, 6, 12 miesięcy),
- ID pacjentów odrzuconych z próbki wraz z przyczyną wykluczenia,
- ID pacjentów odrzuconych z analizy dla okien czasowych o konkretnych rozmiarach,
- indeksach okien czasowych wykluczonych z analizy dla konkretnych ID pacjentów i konkretnych rozmiarów okien.

Skala GOSE służy ocenie wyników leczenia pacjenta po urazie w skali od 1 do 8, gdzie 1 oznacza zgon, a 8 — praktycznie całkowity powrót do zdrowia [29]. Skala ta została wybrana w celu oceny związku pomiędzy analizowanymi parametrami a wynikiem leczenia pacjentów z TBI. Na potrzeby dokonywanej analizy pacjentów podzielono na dwie grupy: ze złym wynikiem leczenia (wartości od 1 do 4 włącznie) oraz z dobrym wynikiem leczenia (wartości od 5 do 8 włącznie). Pod uwagę brana była ocena stanu pacjenta po trzech miesiącach od daty urazu.

Zastosowanie dodatkowych plików z informacjami o ID odrzuconych pacjentów służy automatyzacji całego procesu przetwarzania. Dzięki takiemu rozwiązaniu skrypt korzysta z tego samego folderu z zapisami parametrów, pomijając pacjentów wykluczonych na podstawie ich ID podczas analizy, co z kolei pozwala

na uzyskanie uogólnionego działania i zapewnia możliwość łatwiejszej modyfikacji. Na początku wykluczani byli pacjenci niespełniający kryteriów klinicznych lub posiadający zapisy o niewystarczającej jakości. Później dokonano wykluczeń specyficznych dla analizowanych okien, aby odrzucić pacjentów, dla których przy obliczaniu średnich wartości parametrów w oknach występowały zbyt duże przerwy między kolejnymi wartościami, powstające na skutek zastosowania minimalnego progu wypełnienia okna, albo dla których zbyt mało wartości zostało obliczonych w stosunku do długości zapisu (szczegóły przedstawiono w kolejnym podrozdziale). Ostatnie wykluczenia obejmowały okna o określonych indeksach dla niektórych pacjentów, wprowadzone w przypadkach, gdy przerwy między wartościami w okienkowanym zapisie przebiegu parametrów zaburzałyby wyniki analizy zmian w czasie.

### 4.3.2 Przetwarzanie danych

Skrypt analityczny wykorzystuje biblioteki: pickle, pathlib, os, matplotlib, numpy, pandas, tqdm, shutil oraz datetime. Uproszczony schemat blokowy charakteryzujący jego działanie przedstawiono na Rysunku 4.2.

Bazując na zanonimizowanym ID pacjenta, skrypt otwiera dla każdego z pacjentów przypisane do niego pliki .pkl z zapisem sześciu analizowanych parametrów, a następnie przeprowadza ich wstępną walidację. Jeżeli plik z danym parametrem jest pusty lub zawiera błędne dane uniemożliwiające obliczenia, plik jest pomijany w dalszych analizach.

Ze względu na wymogi anonimizacji danych, wszystkie zapisy zaczynają się w tym samym punkcie czasu odpowiadającym znormalizowanej dacie urazu (1 stycznia 1970) i przechowują jedynie informację o częstotliwości próbkowania. Na potrzeby dalszych analiz zostaje utworzony wektor odpowiadający czasowi, jaki upłynął między zebraniem danej próbki a datą urazu. Wybór daty urazu jako ujednoliconego punktu startowego wszystkich zapisów ma na celu zapewnienie, że okna czasowe wyznaczone w późniejszej części analizy będą reprezentować ten sam etap przebiegu TBI (tzn. godzinę lub dobę od wystąpienia urazu) niezależnie od momentu, w którym zostało rozpoczęte właściwe monitorowanie sygnałów ICP i ABP.

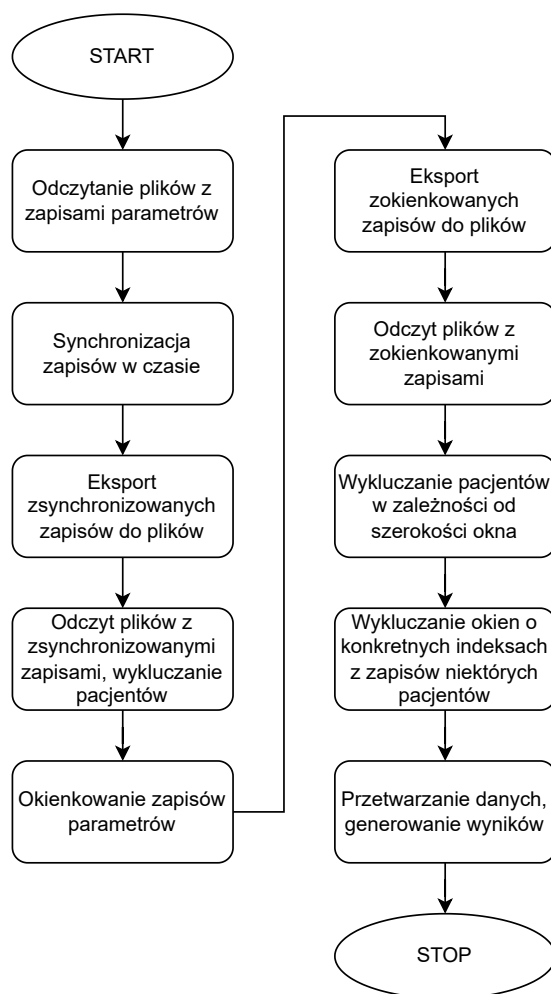
Wszystkie analizowane parametry charakteryzują się tą samą założoną częstotliwością próbkowania (dane zbierane w odstępach 10 s), ale ze względu na artefakty i przerwy w zapisie, wynikające m.in. z konieczności odłączenia czujnika na czas diagnostyki lub zabiegów podczas pobytu pacjenta na oddziale intensywnej opieki medycznej, czas występowania kolejnych próbek może się od siebie różnić. Aby zapewnić, że do dalszej analizy wybrane zostaną okna obejmujące ten sam przedział czasu we wszystkich parametrach, kolejnym krokiem jest wzajemna synchronizacja zapisów. W tym celu dla każdej wartości najkrótszego wektora

czasu spośród wszystkich parametrów dobierane są najbliższe jej elementy pozostałych pięciu wektorów czasu wraz z odpowiadającymi im wartościami parametrów. Zsynchronizowane w czasie zapisy eksportowane są następnie do plików .pkl. Ten krok ma na celu umożliwienie wykonania dalszych analiz związanych z oceną zmian w czasie bez konieczności każdorazowego wykonywania synchronizacji zapisów, która jest najbardziej kosztownym obliczeniowo elementem wstępnego przetwarzania danych.

Na podstawie plików z zapisami zsynchronizowanych w czasie parametrów dla każdego z parametrów obliczane są wartości średnie w oknach o wybranych rozmiarach. Na potrzeby dalszych analiz wybrano dwie długości okna: 24 h (zmiany dobowe) oraz 8 h. Na tym etapie z próbki wykluczani są pacjenci niespełniający kryteriów klinicznych lub posiadający zapisy o niskiej jakości, a więc tacy, którzy podlegają wykluczeniu niezależnie od wybranej długości okna. Punktem początkowym każdego z zapisów (a zarazem okna o indeksie 0) jest zawsze moment urazu. Granice okien są wyznaczane w sposób analogiczny do synchronizacji sygnałów — w wektorach czasu wyszukuje się wartości najbliższe wielokrotnościom szerokości okna w sekundach. Dodatkowo, w celu zapewnienia odpowiedniej miarodajności obliczanych wartości, sprawdzany jest warunek przekroczenia minimalnego dopuszczalnego wypełnienia okna danymi, przyjętego na poziomie 50% długości okna. Jeśli wypełnienie okna nie przekracza obranej wartości procentowej, okno jest pomijane. W przeciwnym wypadku obliczana jest średnia arytmetyczna z danych przypisanych do okna. Dane dotyczące średnich wartości parametrów w oknach eksportowane są do plików .xlsx, aby umożliwić ich wygodne przeglądanie oraz uruchamianie dalszych elementów skryptu bez konieczności powtarzania kosztownego czasowo odczytu długich zapisów oraz obliczeń pośrednich.

Z danych w takiej postaci są następnie wykluczane okna uznane za nieprawidłowe dla danego pacjenta. Za kryterium wykluczenia okien przyjęto przerwy pomiędzy oknami z danymi zbyt duże, by uznać dane za ciągłe (wykluczono pacjentów, u których przerwa w danych wynosiła 3 lub więcej okien, wybrano do analizy tylko zakres przed przerwą). Przed przystąpieniem do generowania wyników dochodzi jeszcze do wykluczeń pacjentów specyficznych dla szerokości okna. Kryterium tego wykluczenia była zbyt mała liczba okien z danymi w całym zapisie, uniemożliwiająca wnioskowanie o zmianach w czasie (wykluczono pacjentów, u których uzyskano dane w 2 lub mniej oknach). Tak przygotowane dane, wraz z informacją o wynikach leczenia pacjentów, stanowią podstawę do generowania wyników pośrednich oraz analizy statystycznej.

Ze względu na fakt, że pomiary analizowanych sygnałów były wykonywane w trakcie opieki nad pacjentem na oddziale intensywnej terapii, niemożliwym jest uzyskanie idealnie ciągłych zapisów. Zapisy zawierają liczne przerwy i artefakty związane z przemieszczaniem pacjenta, przeprowadzaniem niezbędnych badań oraz operacji. Zastosowany próg minimalnego wypełnienia okna na poziomie



Rysunek 4.2: Uproszczony schemat blokowy skryptu analitycznego.

50% jego długości ma dodatkowo na celu odrzucenie tych okien, dla których dane są niewystarczająco miarodajne. Nieciągłość zapisów, ich różne długości oraz zastosowany próg skutkują zmiennością liczności grupy między kolejnymi oknami. Najmniej liczne są okna znajdujące się na początku oraz końcu analizowanego przedziału.

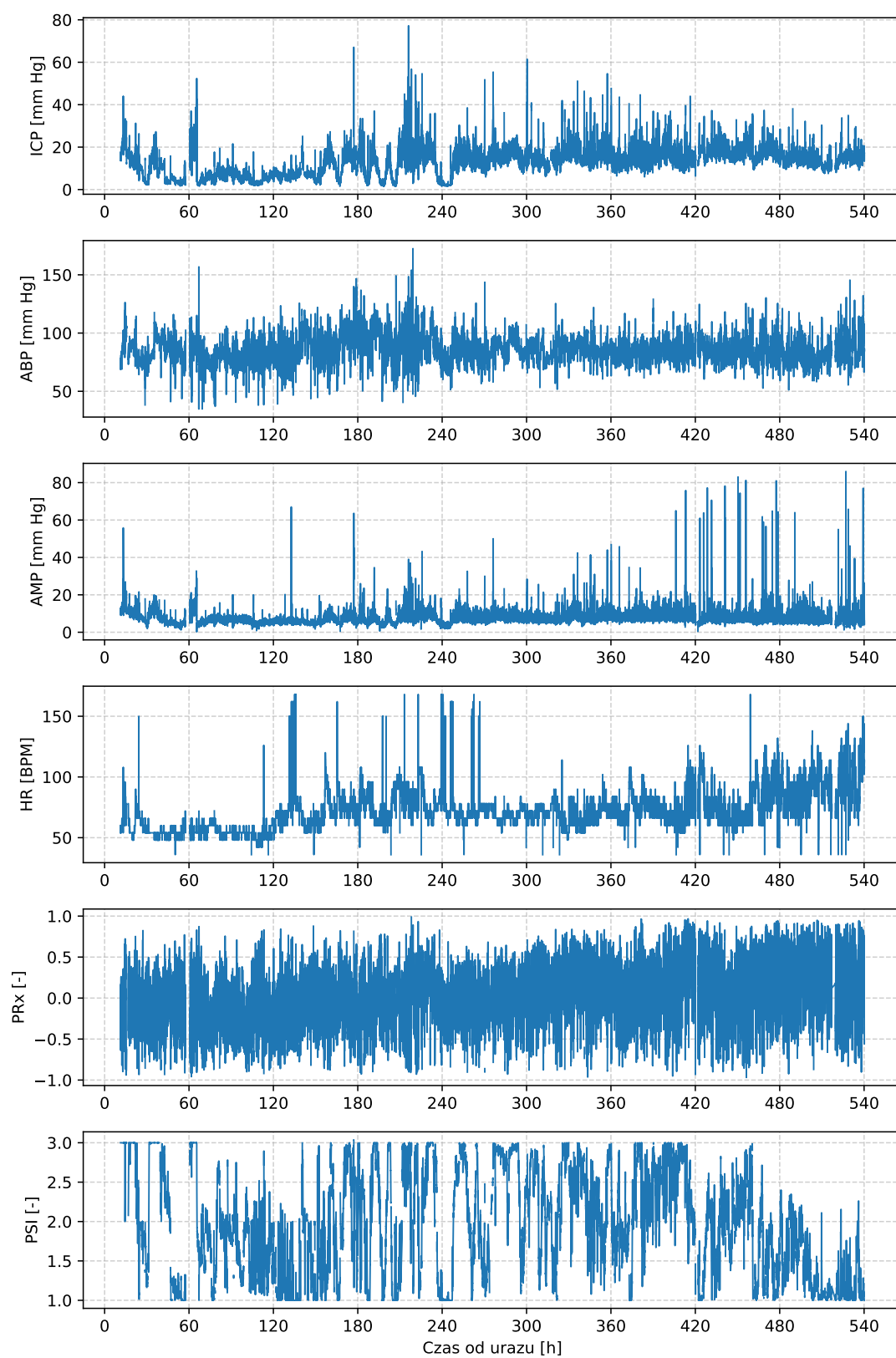
Przykładowe przebiegi parametrów przed poddaniem danych jakimkolwiek obróbkom zobrazowano na Rysunku 4.3. Rysunek 4.4 pokazuje zapisy parametrów u tego samego pacjenta po poddaniu danych synchronizacji i okienkowaniu.

### 4.3.3 Generowane wyniki

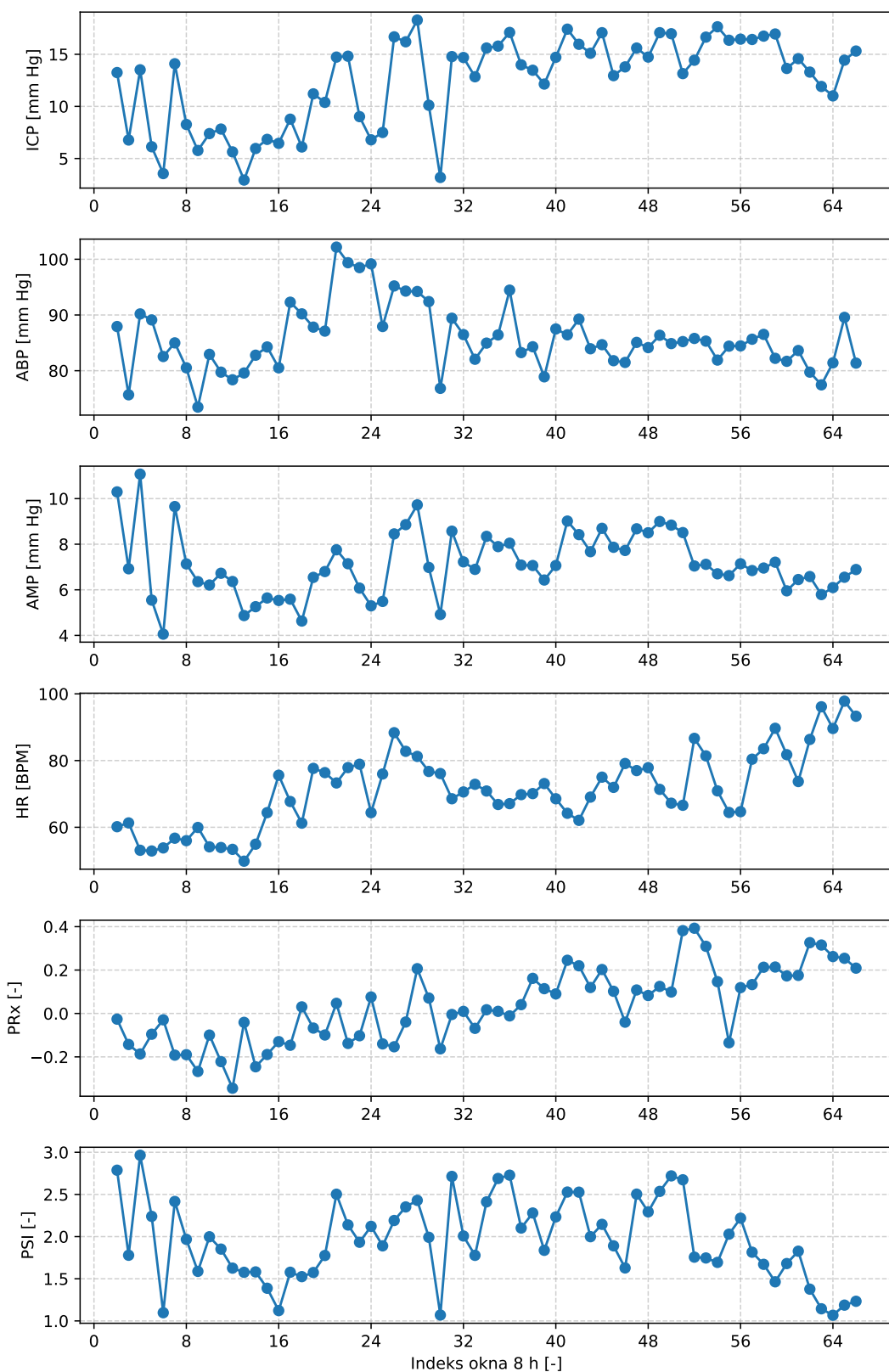
Skrypt analityczny generuje wyniki w różnych postaciach:

- wykresy zmian czasowych zokienkowanych parametrów (Rys. 4.4),
- histogramy rozkładu wartości parametrów,





Rysunek 4.3: Przykładowy zapis analizowanych parametrów u jednego pacjenta przed obróbką danych.



Rysunek 4.4: Zmiany analizowanych parametrów w oknach o długości 8 h uzyskane w wyniku synchronizacji i okienkowania surowych zapisów.

- wykresy pudełkowe parametrów (Rys. 5.1),
- pliki .xlsx z wartościami parametrów w oknach z podziałem na pacjentów,
- pliki .csv zawierające informacje o wartościach procentowych wypełnienia okien dla wszystkich pacjentów,
- pliki .csv z wartościami parametrów w oknach dla całej grupy, które wykorzystywane są przez skrypt statystyczny.

Część z generowanych wyników, np. plik zawierający informacje o wartościach procentowych wypełnienia okien, służyła głównie jako pomoc w podejmowaniu decyzji dotyczących m.in. wysokości zastosowanego progu wypełnienia okna przy obliczaniu wartości średnich w oknach. Na podstawie generowanych wyników podejmowane były bieżące decyzje dotyczące funkcjonowania całości skryptu, który ulegał licznym zmianom i poszerzeniom o dodatkowe funkcjonalności. Ostateczna postać skryptu jest efektem decyzji podejmowanych na podstawie wyników obróbki i analizy danych.

## 4.4 Skrypt statystyczny

Skrypt jest dostępny w repozytorium GitHub:

[https://github.com/StudentAC261784/icp\\_analysis](https://github.com/StudentAC261784/icp_analysis)

### 4.4.1 Dane wejściowe

Danymi wejściowymi, na których pracuje skrypt statystyczny, są generowane przez skrypt analityczny pliki .csv, zawierające informacje o wartościach analizowanych parametrów w oknach 8 h oraz 24 h, z podziałem na grupy pacjentów o złym i dobrym wyniku leczenia.

### 4.4.2 Funkcjonalność

Skrypt statystyczny korzysta z bibliotek: scipy, statsmodels, os oraz pandas. Ma on zaimplementowane funkcje służące przeprowadzaniu testów statystycznych oraz obliczające wartości podsumowujące dla każdego z parametrów. Zawiera następujące elementy:

- funkcję obliczającą mediany wartości parametrów dla wszystkich pacjentów w oknach, a także zwracającą różnicę między medianami grup pacjentów o różnym wyniku leczenia,
- funkcję przeprowadzającą test Shapiro–Wilka w celu sprawdzenia normalności rozkładu wartości parametrów w poszczególnych oknach,

Tabela 4.1: Średnia dostępność danych w kolejnych dobach od urazu dla całej grupy pacjentów

Numer doby	Średnia licznosc wartości liczbowych
0	1.00
1	37.33
2	90.00
3	95.67
4	94.00
5	75.50
6	54.67
7	37.67
8	27.00
9	26.67
10	19.00

- funkcję przeprowadzającą test Manna–Whitneya w celu sprawdzenia, czy istnieją statystycznie istotne różnice między wartościami parametrów w kolejnych oknach dla pacjentów o różnych wynikach leczenia.

Obliczanie wartości median służyło głównie reprezentacji danych widocznych na wykresach pudełkowych w postaci tabelarycznej. Dla wszystkich testów statystycznych przyjęto standardowy poziom istotności na poziomie 0.05. Test normalności rozkładu Shapiro–Wilka został przeprowadzony, aby stwierdzić, jakie testy statystyczne — parametryczne czy nieparametryczne — powinny być przeprowadzane na badanej grupie w dalszych etapach analizy. Na podstawie uzyskanych wyników (Tabela 5.1), które dokładniej omówiono w podrozdziale 5.2, podjęto decyzję o stosowaniu testów nieparametrycznych. W związku z tym decyzja dotycząca rodzaju testu sprawdzającego istnienie statystycznie istotnych różnic między wartościami parametrów pacjentów o różnych wynikach leczenia polegała na wyborze między testem Wilcoxona, a testem Manna–Whitneya. Ze względu na fakt, że dane zawarte w różnych grupach są danymi niesparowanymi (grupy obejmują zupełnie różnych pacjentów), wybrano test Manna–Whitneya.

Na potrzeby analiz została zaimplementowana dodatkowo funkcja przeprowadzająca ANOVĘ wieloczynnikową w celu połączonego badania wpływu czasu od urazu i wyniku leczenia na wybrane parametry, jednak ze względu na uzyskane wyniki testów normalności rozkładu, a także charakter danych (pomiar powtarzane w kolejnych dobach, ze zmienną licznością grupy w kolejnych oknach oraz znaczną liczbą wartości brakujących dla poszczególnych pacjentów), test ten został ostatecznie pominięty w związku z niespełnieniem jego założeń.

Podczas dokonywania analizy zdecydowano się ograniczyć analizowane dane do dób 1–7 włącznie, ze względu na niedostateczną licznosc wyników poza tym

przedziałem czasowym. Tabela 4.1 opisuje, ile średnio, dla wszystkich analizowanych parametrów, zostało zaobserwowanych wartości różnych od NaN (ang. *not a number*) w kolejnych dobach od urazu. Doba "zerowa" (pierwsze 24 h zapisu) jest praktycznie pozbawiona jakichkolwiek danych, maksymalną średnią licznosc grupą osiąga w dobie trzeciej, a w późniejszych dobach dochodzi do stopniowego spadku licznosci grupy ze względu na m.in. różny czas monitorowania i zmienną jakość danych. Przedstawione w Tabeli 4.1 dane dotyczą okna o długości 24 h, jednak w przypadku okna o długości 8 h rozkład licznosci w perspektywie dobowej prezentuje się analogicznie.



# Rozdział 5

## Wyniki

### 5.1 Charakterystyka zbioru danych

Analizy zmian czasowych parametrów oraz testy statystyczne przeprowadzono na danych po wszelkich wykluczeniach.

Dla okna o długości 24 h, grupa obejmowała 106 pacjentów, z których 72 osoby miały zły wynik leczenia, a 34 — dobry. W tej grupie mediana z długości pomiarów wyniosła 9.26 [7.00–10.75] doby. Pierwsze wartości parametrów dla 44 pacjentów (41.51% grupy) wystąpiły w pierwszej dobie (24–48 h od urazu), a dla 59 osób (55.66% grupy) — w dobie drugiej (48–72 h od urazu).

Liczność grupy dla okna o szerokości 8 h wyniosła 137 pacjentów, z których 98 osób miało zły wynik leczenia, a 39 — dobry. W tej grupie mediana z długości pomiarów wyniosła 24 [17–26] okna, czyli 8 [5.67–8.67] dób. Pierwsze obliczone średnie wartości parametrów dla 94 pacjentów (68.61% grupy) wystąpiły w pierwszej dobie (okna o indeksach 3–5), a dla 27 osób (19.71% grupy) — w dobie drugiej (okna 6–8).

Analizowane dane ograniczono do dób 1–7 włącznie, co zostało dokładniej opisane oraz wyjaśnione w podrozdziale [4.4.2](#).

### 5.2 Analiza normalności rozkładu

Wyniki przeprowadzonych testów normalności rozkładu Shapiro–Wilka dla wszystkich analizowanych zmiennych zestawiono w Tabeli [5.1](#). Jedynie w przypadku parametru ICP w grupie pacjentów o dobrym wyniku leczenia nie było podstaw do odrzucenia hipotezy o normalnym rozkładzie wartości we wszystkich analizowanych oknach. Dla ICP w grupie pacjentów o złym wyniku leczenia oraz dla pozostałych parametrów w obu grupach hipoteza zerowa o pochodzeniu danych z rozkładu normalnego została odrzucona w co najmniej części okien. W związku z tym, w dalszych analizach statystycznych zastosowano testy nieparametryczne.

Tabela 5.1: Wyniki testu Shapiro–Wilka dla okna 24 h. Pogrubieniem oznaczono wartości  $p < 0.05$  świadczące o istnieniu podstaw do odrzucenia hipotezy o normalności rozkładu danych.

Parametr	Wynik leczenia	Wartość p testu Shapiro-Wilka						
		Indeks okna 24 h						
		1	2	3	4	5	6	7
ICP	dobry	0,370	0,971	0,185	0,215	0,323	0,575	0,328
	zły	<b>3E-07</b>	<b>9E-12</b>	<b>3E-11</b>	<b>4E-12</b>	<b>2E-06</b>	0,900	0,311
ABP	dobry	0,576	<b>0,007</b>	<b>2E-04</b>	0,225	0,475	0,917	0,839
	zły	0,567	0,080	<b>0,032</b>	0,076	0,200	0,693	0,193
AMP	dobry	0,787	0,239	0,155	0,094	0,675	<b>0,026</b>	0,385
	zły	<b>0,002</b>	<b>4E-07</b>	<b>1E-10</b>	<b>6E-12</b>	<b>2E-08</b>	<b>0,024</b>	<b>2E-04</b>
HR	dobry	0,384	<b>0,039</b>	0,062	<b>0,027</b>	0,271	0,439	0,556
	zły	0,629	0,080	0,700	0,832	<b>0,036</b>	0,378	0,567
PSI	dobry	0,159	0,070	<b>0,009</b>	<b>0,024</b>	<b>0,030</b>	0,065	0,351
	zły	<b>0,036</b>	<b>0,012</b>	<b>0,051</b>	<b>0,003</b>	<b>0,020</b>	<b>0,029</b>	<b>0,051</b>
PRx	dobry	0,179	0,517	0,626	0,756	<b>0,004</b>	<b>0,001</b>	<b>0,004</b>
	zły	<b>0,019</b>	<b>0,001</b>	<b>7E-05</b>	<b>5E-06</b>	<b>9E-06</b>	0,355	0,309

### 5.3 Zmiany analizowanych parametrów w czasie

Rysunek 5.1 pokazuje zmiany analizowanych parametrów w czasie z podziałem na grupy pacjentów o dobrym i złym wyniku leczenia.

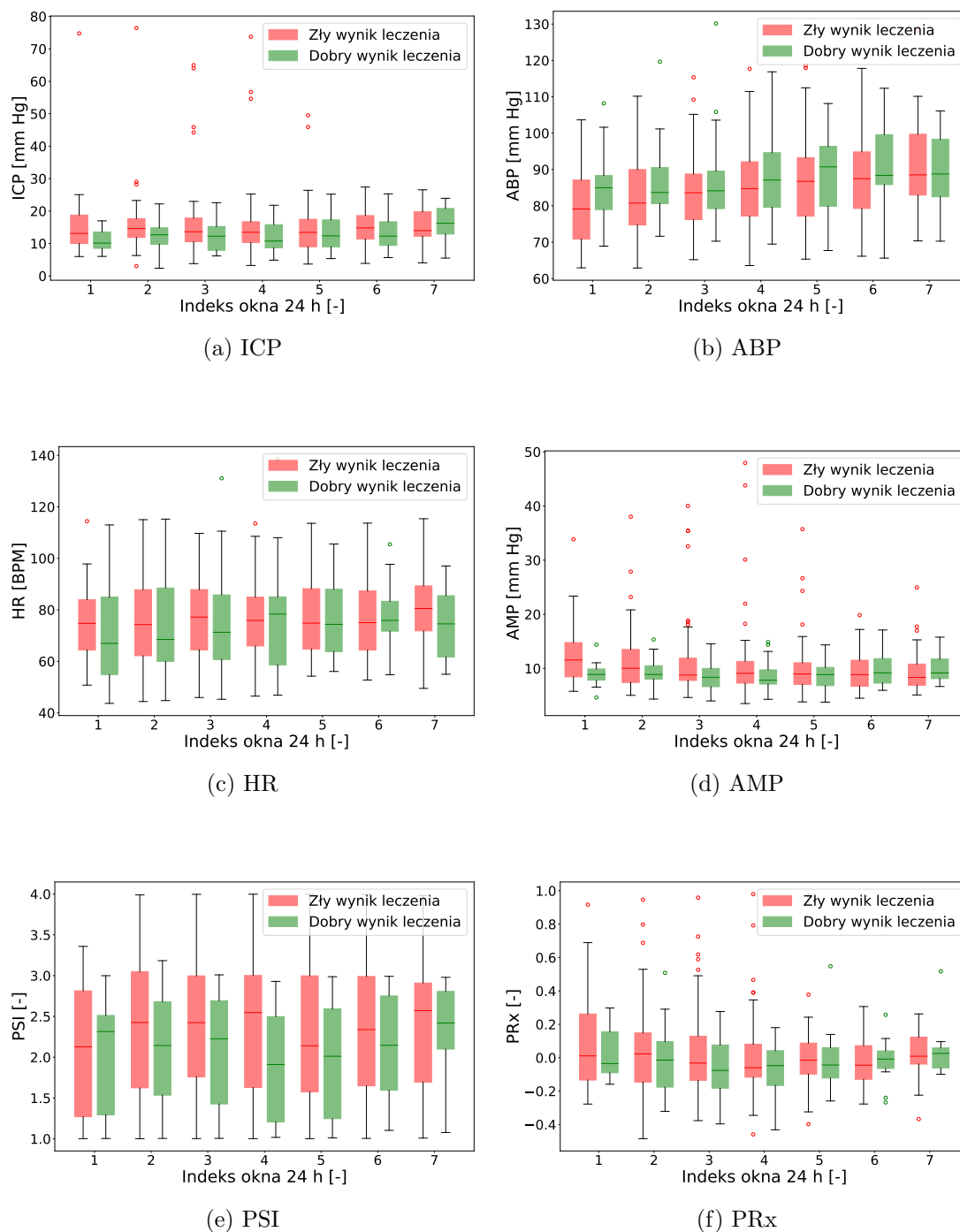
Mediany dobowych wartości średniego ICP są wyższe dla pacjentów o złym wyniku leczenia na całej długości analizowanego przedziału czasowego z wyjątkiem doby 7, przy czym różnica ta jest najbardziej wyraźna w pierwszych trzech dobach od urazu. Dla tej grupy pacjentów występują również liczne wartości wykraczające poza górną granicę zakresu objętego wąsami.

W przypadku średniego ABP mediany dobowych wartości są niższe dla grupy pacjentów o złym wyniku leczenia w całym analizowanym zakresie, zwłaszcza dla dób: 1, 4 oraz 5. Wartości median tej grupy są coraz wyższe w każdej kolejnej dobie, a pudełka pokazujące rozstęp kwartyłowy znacznie szersze niż dla grupy pacjentów o dobrym wyniku leczenia w pierwszych trzech dobach. Dla obu grup wąsy obejmują szerokie zakresy, sugerując stosunkowo dużą dyspersję danych.

Mediany dobowych wartości HR są wyższe dla pacjentów o złym wyniku leczenia na całej długości analizowanego przedziału czasowego poza dobami 4 oraz 6, z największymi różnicami występującymi w dobach 1 oraz 7. Dla obu grup leczenia wąsy obejmują szerokie zakresy, a liczba wartości wykraczających poza zakres objęty wąsami jest stosunkowo mała — co wskazuje na dużą dyspersję wartości podobnie jak w przypadku ABP.

AMP wykazuje wyższe mediany dobowych wartości dla grupy pacjentów o złym wyniku leczenia w początkowych 5 dobach. Grupa pacjentów o złym wyniku le-





Rysunek 5.1: Wykresy pudełkowe średnich wartości analizowanych parametrów w oknach o długości 24 h z podziałem na grupy o dobrym i złym wyniku leczenia. Centralna ciemna linia oznacza medianę, a granice pudełka pierwszy ( $Q_1$ ) i trzeci ( $Q_3$ ) kwartył. Wąsy obejmują zakres takich punktów danych, które mieszczą się między wartością ( $Q_1 - 1.5 \times IQR$ ) a wartością ( $Q_3 + 1.5 \times IQR$ ), gdzie  $IQR$  to rozstęp kwartyłowy równy różnicy ( $Q_3 - Q_1$ ). Punktami oznaczono wartości wykraczające poza zakres objęty wąsami.

czenia ma w tych oknach również szersze pudełka oraz dłuższe wąsy sięgające wyższych wartości tego parametru. Ponadto dla grupy pacjentów o złym wyniku leczenia występują liczne wartości wykraczające poza górną granicę zakresu objętego wąsami,

Mediany dobowych wartości PSI są wyższe dla grupy o złym wyniku leczenia we wszystkich oknach poza oknem 1. Wąsy grupy pacjentów o złym wyniku leczenia obejmują pełen zakres możliwych wartości tego parametru (1–4) we wszystkich dobach z wyjątkiem doby 1. Górne granice pudełek grupy pacjentów o złym wyniku leczenia również mają większe wartości od górnych granic pudełek grupy pacjentów o dobrym wyniku leczenia.

PRx ma wyższe mediany dobowych wartości dla pacjentów o złym wyniku leczenia w dobach 1, 2, 3 oraz 5. Pudełka tej grupy są szersze w początkowych 3 oknach, a także mają dłuższe wąsy, zwłaszcza w górę osi Y, na całej długości analizowanego przedziału. Widoczne są również liczne wartości odstające grupy pacjentów o złym wyniku leczenia.

Należy mieć przy tym na uwadze, że porównywane grupy pacjentów są różniczne, ze znaczną przewagą liczebną grupy pacjentów o złym wyniku leczenia (jak opisano w podrozdziale 5.1), oraz że liczebność grup jest zmienna w analizowanym przedziale czasowym od 1 do 7 doby.

## 5.4 Różnice w zmianach czasowych parametrów między grupami o różnym wyniku leczenia

W celu sprawdzenia, czy istnieją statystycznie istotne różnice w wartościach parametrów w kolejnych oknach między grupami pacjentów o złym i dobrym wyniku leczenia przeprowadzono test Manna–Whitneya. Dla dłuższych okien dobowych w przypadku ABP, HR oraz PRx nie było podstaw do stwierdzenia różnic w wartościach parametrów pomiędzy grupami pacjentów o złym i dobrym wyniku leczenia ( $p > 0.05$  we wszystkich przypadkach). Dla parametrów związanych z ICP statystycznie istotne różnice zaobserwowano w dokładnie jednym oknie dobowym dla każdego z nich: dla średniego ICP w oknie 2 ( $p = 0.038$ ), dla AMP w oknie 1 ( $p = 0.027$ ), a dla PSI w oknie 4 ( $p = 0.014$ ).

Aby dokładniej przeanalizować, które punkty w czasie są istotnie związane z wynikiem leczenia, analizę powtórzono dla średniego ICP, AMP oraz PSI w oknach 8 h w zakresie dób 1–4, dla których uzyskano statystycznie istotne różnice w co najmniej jednym parametrze (indeksy okien 8 h od 3 do 14). Podsumowanie wyników przedstawiono w Tabeli 5.2. Wartości uśrednione w kolejnych oknach odzwierciedlały trendy zaobserwowane wcześniej na Rysunku 5.1, przede wszystkim występowanie wyższych wartości ICP, AMP oraz PSI u pacjentów w grupie ze złym wynikiem leczenia w analizowanym zakresie czasu. Najwięk-

Tabela 5.2: Wyniki testu Manna–Whitneya parametrów ICP, AMP oraz PSI dla okien 8 h w dobach 1–4. Wartości przedstawiono jako medianę oraz pierwszy–trzeci kwartył w nawiasie kwadratowym. Pogrubieniem oznaczono wartości  $p < 0.05$  świadczące o istnieniu podstaw do odrzucenia hipotezy o braku różnic między wynikami grup pacjentów o różnych wynikach leczenia.

Indeks okna 8 h	ICP		Wartość p
	Dobry wynik leczenia	Zły wynik leczenia	
3	7.32 [6.22-12.65]	13.88 [10.21-17.55]	<b>0.014</b>
4	13.51 [8.13-15.1]	13.78 [11.29-17.98]	0.140
5	10.94 [8.97-13.53]	13.60 [10.44-17.90]	<b>0.015</b>
6	12.14 [10.17-14.93]	14.32 [11.54-17.89]	<b>0.023</b>
7	13.09 [9.69-15.33]	14.44 [11.7-18.41]	0.150
8	12.82 [8.92-14.39]	13.83 [10.73-18.90]	<b>0.031</b>
9	12.83 [8.91-15.53]	13.70 [10.78-17.87]	0.140
10	12.85 [8.45-14.88]	14.27 [11.23-19.06]	<b>0.028</b>
11	12.56 [8.20-15.81]	13.30 [9.63-18.22]	0.240
12	13.09 [9.24-16.83]	13.26 [9.18-17.04]	0.764
13	10.43 [7.77-16.38]	12.79 [10.14-16.27]	0.135
14	12.73 [7.86-15.82]	13.56 [10.9-16.68]	0.131

Indeks okna 8 h	AMP		Wartość p
	Dobry wynik leczenia	Zły wynik leczenia	
3	6.67 [5.19-8.52]	10.23 [6.86-13.48]	<b>0.009</b>
4	8.90 [6.98-11.55]	11.40 [8.41-14.3]	0.065
5	8.68 [7.48-10.50]	10.45 [7.39-13.95]	0.052
6	9.02 [7.85-10.64]	10.31 [7.3-14.64]	0.092
7	9.48 [7.91-11.64]	10.17 [7.93-14.18]	0.287
8	8.86 [7.82-10.19]	9.44 [7.8-13.19]	0.211
9	8.26 [7.20-10.09]	9.23 [7.57-12.47]	<b>0.037</b>
10	8.28 [6.81-10.54]	9.94 [7.82-13.03]	<b>0.034</b>
11	8.03 [6.77-10.56]	8.64 [7.03-11.92]	0.460
12	7.94 [7.22-11.65]	8.85 [6.96-11.27]	0.924
13	7.80 [6.37-10.41]	9.09 [7.28-11.09]	0.201
14	8.02 [7.02-9.69]	9.78 [7.54-12.01]	<b>0.043</b>

Indeks okna 8 h	PSI		Wartość p
	Dobry wynik leczenia	Zły wynik leczenia	
3	1.88 [1.12-2.18]	2.18 [1.71-2.79]	0.215
4	2.07 [1.66-2.88]	2.06 [1.24-2.78]	0.992
5	1.92 [1.36-2.75]	2.23 [1.58-3.00]	0.251
6	1.90 [1.39-2.73]	2.32 [1.72-3.00]	<b>0.027</b>
7	2.30 [1.92-2.68]	2.46 [1.90-3.00]	0.161
8	2.18 [1.62-2.65]	2.38 [1.68-3.01]	0.139
9	2.17 [1.49-2.63]	2.54 [1.68-3.16]	0.075
10	2.29 [1.32-2.77]	2.58 [1.95-3.02]	<b>0.021</b>
11	2.40 [1.32-2.72]	2.44 [1.76-3.00]	0.067
12	2.21 [1.46-2.59]	2.33 [1.57-3.00]	0.171
13	1.89 [1.24-2.54]	2.61 [1.45-3.02]	<b>0.007</b>
14	1.93 [1.34-2.46]	2.47 [1.42-3.00]	<b>0.027</b>

szą statystycznie istotną różnicę pomiędzy medianami dla pacjentów z dobrym i złym wynikiem leczenia dla ICP i AMP zarejestrowano w oknie nr 3 (godziny 24–32), a kolejne statystycznie istotne różnice pokrywały się w dużym stopniu z zaobserwowanymi podczas analizy zmian dobowych. Nie wystąpiły natomiast powtarzalne trendy widoczne we wszystkich trzech parametrach.

# Rozdział 6

## Dyskusja

W pracy przeanalizowano zmiany czasowe sześciu parametrów niosących informację o stanie pacjentów z TBI: ICP, ABP, HR, AMP, PSI oraz PRx w oknach o długości 8 h oraz 24 h, aby odpowiedzieć na pytanie, czy istnieje zależność między tymi zmianami a wynikiem leczenia pacjentów z TBI — czyli w poszukiwaniu wskaźników informujących o pogarszającym się stanie pacjenta. W tym celu opracowano dwa skrypty napisane w języku Python, które służyły przekształceniom danych do wymaganych do analizy postaci, a także przeprowadzeniu odpowiednich testów statystycznych.

Wyższe wartości ICP zaobserwowane w grupie pacjentów o złym wyniku leczenia znajdują swoje uzasadnienie, ponieważ podwyższone wartości ICP są skorelowane z zaburzeniami krążenia mózgowego, uszkodzeniami mózgu, a nawet śmiercią [9], a związek między podwyższonym ICP a złym wynikiem leczenia został również wykazany w innych badaniach dotyczących tego zagadnienia [10]. Statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami o różnym wyniku leczenia zaobserwowano jednak tylko w jednym punkcie czasu, w dobie drugiej.

W przypadku zarówno AMP, jak i PSI, statystycznie istotne różnice w ich wartościach między grupami pacjentów także występują w dokładnie jednej dobie dla obu parametrów: dobie pierwszej dla AMP, w której grupa pacjentów o złym wyniku leczenia ma wyższą medianę dobowych wartości AMP oraz dobie czwartej dla PSI, w której grupa ta ma wyższą medianę dobowych wartości PSI. Wąsy obejmujące cały przedział wartości PSI (1–4) dla grupy pacjentów o złym wyniku leczenia świadczą o występowaniu w tej grupie takich pacjentów, dla których średnia dobową z wartości tego parametru wynosi 4 — co świadczy o wysoce patologicznych kształtach fal tętniczopochodnych ICP. W grupie pacjentów o dobrym wyniku leczenia wąsy nie przekraczają wartości 3.5. Podwyższone wartości AMP oraz PSI w grupie pacjentów o złym wyniku leczenia pokrywają się z wynikami dostępnej analizy problemu [10], w której wykazano związek między wyższymi wartościami tych parametrów, a złym wynikiem le-

czenia pacjentów. Takie wartości mogą również wskazywać na niższą podatność mózgową (jak opisano w podrozdziale 2.4.2).

Wyższe wartości ABP w grupie pacjentów o złym wyniku leczenia mogą być wynikiem zaburzeń w mechanizmie autoregulacji przepływu krwi (opisanych dokładniej w podrozdziale 2.3.3), za czym przemawiają również wyższe dla tej grupy wartości PRx, których związek ze złym wynikiem leczenia został pokazany we wcześniejszej literaturze [30]. Nie zaobserwowano jednak statystycznie istotnych różnic w wartościach ABP oraz PRx między grupami pacjentów w kolejnych oknach czasowych. W przypadku parametru HR nie zarejestrowano statystycznie istotnych zależności wartości parametru od wyniku leczenia ani widocznych różnic w wykresach między grupami pacjentów o złym oraz dobrym wyniku leczenia.

Podsumowując, można stwierdzić, że związek między złym wynikiem leczenia pacjentów a wyższymi wartościami zaobserwowano tylko w przypadku ICP oraz AMP i PSI, które są parametrami bezpośrednio związanymi z ICP, choć opisującymi różne aspekty równowagi ciśnieniowo-objętościowej w przestrzeni wewnątrzczaszkowej. Tylko w przypadku tych parametrów wystąpiły statystycznie istotne różnice w ich wartościach między grupami pacjentów o różnym wyniku leczenia. Sugeruje to, że stan pacjenta jest w większym stopniu zależny od tych parametrów niż od ABP, HR oraz PRx (czyli parametrów związanych z krążeniem oraz autoregulacją mózgową), jeżeli uwzględniane są ich zmiany w czasie, a nie wartości uśrednione w długim przedziale (np. w pierwszym tygodniu od wystąpienia urazu).

Największe różnice w wartościach dobowych analizowanych parametrów występują zazwyczaj w początkowych dobach ranego pod uwagę przedziału czasowego, co może wskazywać na skuteczność podejmowanych przez personel medyczny działań oraz pomniejszanie się badanych grup o pacjentów w najgorszym lub najlepszym stanie (o skrajnych wartościach parametrów) w wyniku zgonu lub zakończenia terapii. Dokonane porównania grup pacjentów o różnym wyniku leczenia nie wykazały wielu istotnych różnic, co może jednak być związane z faktem, że w trakcie analizy korzystano z parametrów monitorowanych na przestrzeni kilku pierwszych dni po urazie, a oceny stanu pacjenta były dokonywane 3 miesiące od daty urazu. Niewielkie różnice w wartościach oraz przebiegach parametrów przy odmiennych wynikach leczenia mogą sugerować, że krótko po urazie pacjenci mają podobne wartości parametrów niosących informację o ich stanie, a dopiero później dochodzi do stabilizacji bądź destabilizacji stanu pacjentów, a zatem również wartości badanych parametrów.

## 6.1 Ograniczenia

Przeprowadzona analiza była ograniczona różnymi czynnikami. Przede wszystkim ważnym czynnikiem zakłócającym była różnoliczność grup pacjentów o dobrym i złym wyniku leczenia. Znacząca przewaga liczebna grupy pacjentów o złym wyniku leczenia utrudniała porównywanie grup pacjentów o różnym wyniku leczenia. Wpływ tego czynnika nie jest jednak możliwy do uniknięcia, jako że wynika z charakterystyki badanej grupy pacjentów i odzwierciedla cechy populacji pacjentów z TBI.

Dodatkowo ważnym czynnikiem zakłócającym była zmienna liczność grup między kolejnymi oknami, wynikająca przede wszystkim z występowania przerw w zapisach parametrów oraz różnic w czasie monitorowania pacjentów, które z kolei są związane ze sposobem ich leczenia na oddziałach intensywnej terapii. W celu zminimalizowania wpływu wymienionych czynników na przeprowadzaną analizę podjęto liczne kroki, mające na celu zapewnienie jak najlepszej jakości analizowanych danych. Zastosowane kryteria wykluczenia pacjentów miały na celu wyeliminować z grupy badanej pacjentów, których wyniki mogłyby istotnie wpłynąć na interpretację obserwowanych trendów. Dodatkowo zastosowano próg minimalnego wypełnienia okna na poziomie 50% jego długości, aby wykluczać z analizy te fragmenty zapisów, które były w większości puste na skutek np. przeprowadzania operacji lub przenoszenia pacjenta. Wykluczenie konkretnych okien z zapisów poszczególnych pacjentów miało na celu zapobiegnięcie poddawaniu analizie fragmentów zapisów po wystąpieniu długiej przerwy, które traciły na miarodajności, ponieważ były zbyt oddzielone od reszty przebiegu parametrów. Wynikiem zastosowania wykluczeń było istotne zredukowanie liczności grupy badanej z 245 pacjentów do 106 pacjentów dla okna o długości 24 h oraz do 137 pacjentów dla okna o długości 8 h.





# Bibliografia

- [1] Dewan M.C., Rattani A., Gupta S., Baticulon R.E., Hung YC, Punchak M., Agrawal A., Adeleye A.O., Shrimel M.G., Rubiano A.M., Rosenfeld J.V., and Park K.B. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *Journal of Neurosurgery*, 130(4):1080–1097, 2019. [7](#)
- [2] Galgano M., Toshkezi G., Qiu X., Russell T., Chin L., and Zhao LR. Traumatic Brain Injury - Current Treatment Strategies and Future Endeavors. *Sage Journals*, 26(7):1118–1130, 2017. [7](#)
- [3] Maas A.I.R., Stocchetti N., and Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *The Lancet Neurology*, 7(8):728–741, 2008. [7](#)
- [4] Stocchetti N., Carbonara M., Citerio G., Ercole A., Skrifvars M.B., Smielewski P., Zoerle T., and Menon D.K. Severe traumatic brain injury: targeted management in the intensive care unit. *The Lancet Neurology*, 16(6):452–464, 2017. [7](#)
- [5] Noback C.L., Strominger N.L., Demarest R.J., and Ruggiero D.A. *The human nervous system: Structure and function*. Humana Press, 2005. [8](#)
- [6] Heldt T., Zoerle T., Teichmann D., and Stocchetti N. Intracranial pressure and intracranial elastance monitoring in neurocritical care. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 21:523–549, 2019. [8](#), [9](#), [15](#)
- [7] Morrison B.M. Physiology of cerebrospinal fluid secretion, recirculation, and resorption. In *Cerebrospinal fluid in clinical practice*. Saunders, 2009. [8](#)
- [8] Carney N., Totten A.M., O'Reilly C., Ullman J.S., Hawryluk G.W.J., Bell M.J., Bratton S.L., Chesnut R., Harris O.A., Kisoos N., Rubiano A.M., Shutter L., Tasker R.C., Vavilala M.S., Wilberger J., Wright D.W., and Ghajar J. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury. *Neurosurgery*, 80(1):6–15, 2017. [9](#)
- [9] Miller J.D., Becker D.P., Ward J.D., Sullivan H.G., Adams W.E., and Rosner M.J. Significance of intracranial hypertension in severe head injury. *Journal of Neurosurgery*, 47(4):503–516, 1977. [9](#), [15](#), [37](#)

- [10] Uryga A., Ziółkowski A., Kazimierska A., Pudełko A., Mataczyński C., Lang E.W., Czosnyka M., and Kasprowicz M. Analysis of intracranial pressure pulse waveform in traumatic brain injury patients: a CENTER-TBI study. *Journal of Neurosurgery*, 139(1):201–211, 2022. [9](#), [13](#), [15](#), [37](#)
- [11] Sonig A., Jumah F., Raju B., Patel N.V., Gupta G., and Nanda A. The Historical Evolution of Intracranial Pressure Monitoring. *World Neurosurgery*, 138(4):491–497, 2020. [9](#)
- [12] Czosnyka M., Pickard J.D., and Steiner L.A. Principles of intracranial pressure monitoring and treatment. In *Critical Care Neurology Part I*, volume 140, pages 67–89. Elsevier, 2017. [9](#)
- [13] Evensen K.B. and Eide P.K. Measuring intracranial pressure by invasive, less invasive or non-invasive means: limitations and avenues for improvement. *Fluids Barriers CNS*, 17(1), 2020. [9](#)
- [14] Goto T., Furihata K., and Hongo K. Natural resonance frequency of the brain depends on only intracranial pressure: clinical research. *Scientific reports*, 10(2526):2045–2322, 2020. [10](#)
- [15] Czosnyka M., Smielewski P., Timofeev I., Lavinio A., Guazzo E., Hutchinson P., and Pickard J.D. Intracranial Pressure: More Than a Number. *Neurosurgical Focus FOC*, 22(5):1–7, 2007. [10](#), [13](#)
- [16] Frigieri G., Hayashi C.Y., Rabelo N.N., and Brasil S. Intracranial Pressure Waveform: History, Fundamentals and Applications in Brain Injuries. In *Advancement and New Understanding in Brain Injury*. IntechOpen, 2020. [10](#), [11](#)
- [17] Zakrzewska A.P., Placek M.M., Czosnyka M., Kasprowicz M., and Lang E.W. Intracranial pulse pressure waveform analysis using the higher harmonics centroid. *Acta neurochirurgica*, 163(12):3249–3258, 2021. [10](#)
- [18] Rosner M.J. and Becker D.P. Origin and evolution of plateau waves: Experimental observations and a theoretical model. *Journal of Neurosurgery*, 60(2):312–324, 1984. [10](#)
- [19] Budohoski K.P., Czosnyka M., Kirkpatrick P.J., Smielewski P., Steiner L.A., and Pickard J.D. Clinical relevance of cerebral autoregulation following subarachnoid haemorrhage. *Nature Reviews Neurology volume*, 9(3):152–163, 2013. [11](#)
- [20] Beqiri E., Czosnyka M., Lalou A.D., Zeiler F.A., Fedriga M., Steiner L.A., Chierigato A., and Smielewski P. Influence of mild-moderate hypocapnia

- on intracranial pressure slow waves activity in TBI. *Acta neurochirurgica*, 162(2):345–356, 2020. [11](#)
- [21] Kazimierska A., Manet R., Vallet A., Schmidt E., Czosnyka Z., Czosnyka M., and Kasprowicz M. Analysis of intracranial pressure pulse waveform in studies on cerebrospinal compliance: a narrative review. *Physiological Measurement*, 44(10), 2023. [12](#)
- [22] Germon K. Interpretation of ICP pulse waves to determine intracerebral compliance. *Journal of Neuroscience Nursing*, 20(6):344–351, 1988. [11](#), [13](#)
- [23] Mokri B. The Monro–Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology*, 56(12):1746–1748, 2001. [13](#)
- [24] Harary M., Dolmans R.G.F., and Gormley W.B. Intracranial Pressure Monitoring – Review and Avenues for Development. *Sensors*, 20(6):344–351, 1988. [14](#)
- [25] Marmarou A., Shulman K., and LaMorgese J. Compartmental analysis of compliance and outflow resistance of the cerebrospinal fluid system. *Journal of Neurosurgery*, 43(5):523–534, 1975. [14](#)
- [26] Kazimierska A., Kasprowicz M., Czosnyka M., Placek M.M., Baledent O., Smielewski P., and Czosnyka Z. Compliance of the cerebrospinal space: comparison of three methods. *Acta neurochirurgica*, 163(7):1979–1989, 2021. [14](#)
- [27] Cucciolini G., Motroni V., and Czosnyka M. Intracranial pressure for clinicians: it is not just a number. *Journal of Anesthesia, Analgesia and Critical Care*, 3, 2023. [15](#)
- [28] Kazimierska A., Uryga A., Mataczyński C., Czosnyka M., Lang E.W., and Kasprowicz M. Relationship between the shape of intracranial pressure pulse waveform and computed tomography characteristics in patients after traumatic brain injury. *Critical Care*, 27(447), 2023. [20](#), [21](#)
- [29] Wilson L., Boase K., Nelson L.D., Temkin N.R., Giacino J.T., Markowitz A. J., Maas A., Menon D.K., Teasdale G., and Manley G.T. A Manual for the Glasgow Outcome Scale-Extended Interview. *Journal of neurotrauma*, 38(17):2435–2446, 2021. [21](#)
- [30] 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., and Czosnyka M. Critical Thresholds for Cerebrovascular Reactivity After Traumatic Brain Injury. *Neurocritical Care*, 16:258–266, 2012. [38](#)



# Spis rysunków

2.1	Schemat systemu jednoczesnego monitorowania ciśnienia wewnątrz- czaszkowego oraz ciśnienia tętniczego . . . . .	10
2.2	Składowe oscylacyjne sygnału ICP . . . . .	12
2.3	Krzywa P-V . . . . .	14
4.1	Klasyfikacja kształtów fal tętniczopochodnych ICP . . . . .	21
4.2	Uproszczony schemat blokowy skryptu analitycznego . . . . .	24
4.3	Przykładowy zapis analizowanych parametrów u jednego pacjenta przed obróbką danych . . . . .	25
4.4	Zmiany analizowanych parametrów w oknach o długości 8 h . . . .	26
5.1	Wykresy pudełkowe parametrów w oknach 24 h . . . . .	33



# Spis tabel

4.1	Średnia dostępność danych w kolejnych dobach od urazu dla całej grupy pacjentów . . . . .	28
5.1	Wyniki testu Shapiro–Wilka dla okna 24 h . . . . .	32
5.2	Wyniki testu Manna–Whitneya dla okien 8 h . . . . .	35