

Streszczenie rozprawy doktorskiej
Badanie podatności mózgowej na podstawie analizy kształtu
fali tętniczopochodnej ciśnienia wewnątrzczaszkowego

mgr inż. Agnieszka Kazimierska

Promotor: dr hab. inż. Magdalena Kasprowicz, prof. PWr
oraz prof. dr hab. inż. Marek Czosnyka

Opieka nad pacjentami hospitalizowanymi na nowoczesnych oddziałach intensywnej opieki medycznej bazuje między innymi na wieloparametrowym monitorowaniu biosygnarów oraz wyznaczanych na ich podstawie parametrów pośrednich opisujących homeostazę układu nerwowego i układu krwionośnego. Interdyscyplinarne podejścia łączące zagadnienia medyczne z osiągnięciami techniki od dawna odgrywają kluczową rolę w poprawie sposobów leczenia pacjentów poprzez rozwój nowych narzędzi diagnostycznych, modeli predykcyjnych i strategii terapeutycznych. Jednak mimo wielu lat badań zależności ciśnieniowo–objętościowe występujące w przestrzeni wewnątrzczaszkowej człowieka nie zostały do końca poznane. Od czasu publikacji przełomowego artykułu Lundberga z 1965 roku na temat ciągłego monitorowania ciśnienia wewnątrzczaszkowego (ICP, z ang. intracranial pressure) u pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu (TBI, z ang. traumatic brain injury) wciąż trwają próby opracowania metod precyzyjnego opisu stanu kompensacji ciśnieniowo–objętościowej pozwalającego na przewidywanie stanów zagrażających życiu. Podatność mózgowa, definiowana jako stosunek zmiany objętości do zmiany ciśnienia i opisująca zdolność przestrzeni wewnątrzczaszkowej do kompensowania zmian objętości bez potencjalnie niebezpiecznych wzrostów ICP, jest często określana jako obiecujące narzędzie niosące możliwość poprawy sposobów opieki nad pacjentami. Obniżona podatność sygnalizuje ryzyko, że nawet stosunkowo niewielka zmiana objętości może spowodować nieproporcjonalnie duży wzrost ciśnienia. Podwyższone ICP jest z kolei stanem zagrażającym życiu, ponieważ może prowadzić do ograniczenia przepływu krwi mózgowej i mechanicznego uszkodzenia mózgu. Identyfikacja pacjentów z TBI zagrożonych wzrostami ICP może pozwolić na wczesną interwencję lekarską zabiegającą negatywnym skutkiem epizodów nadciśnienia wewnątrzczaszkowego, w odróżnieniu od obecnie stosowanych protokołów leczenia, które uwzględniają przede wszystkim reakcję na zaobserwowane podwyższenie ICP, a nie zapobieganie jego wystąpieniu. Podatność mózgowa może także stanowić dodatkowy element oceny dynamiki krążenia płynu mózgowo–rdzeniowego u pacjentów z wodogłowie, jako że w tej grupie ocena stanu kompensacji objętościowo–ciśnieniowej jest częścią procesu diagnostycznego prowadzącego do założenia zastawki mózgowej.

Żadna z dotychczas zaproponowanych metod oceny podatności nie doczekała się jednak wprowadzenia do standardowej praktyki klinicznej. Najstarsze znane podejścia, opisane w latach 70., są oparte na manipulacji objętością wewnątrzczaszkową poprzez dostrzyknięcie bolusowe lub infuzję płynu ze stałym natężeniem. Choć techniki te pozo-

stają podstawową metodą bezpośredniej oceny podatności, ich zastosowanie kliniczne jest ograniczone, gdyż są one dodatkowo inwazyjne, mogą być wykorzystywane tylko do jednorazowego pomiaru, a także mogą być zbyt niebezpieczne dla pacjentów już zagrożonych niekontrolowanymi wzrostami ICP. Techniki obrazowe, takie jak obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego, mogą być stosowane do pomiaru zmian objętości wewnątrzczaszkowej bez zewnętrznej ingerencji, ale nie umożliwiają ich ciągłego monitorowania, a ponadto pozostają stosunkowo drogie. W latach 80. pokazano natomiast, że informację o podatności mózgowej można uzyskać w sposób pośredni poprzez analizę kształtu krzywej tętniczopochodnej ICP, tj. zmian w sygnale ICP obserwowanych podczas jednego cyklu pracy serca. W warunkach normalnych krzywa ta zawiera trzy charakterystyczne maksima lokalne, nazywane pikami P1, P2 i P3. W miarę obniżania podatności i wzrostu ICP wysokość drugiego pików rośnie w stosunku do pozostałych. W związku z tą obserwacją zasugerowano, że stosunek wysokości pierwszych dwóch pików może być zastosowany do oszacowania podatności. Krzywa tętniczopochodna ICP wykazuje jednak znaczne zróżnicowanie kształtów, które zmieniają się zarówno w czasie, jak i pomiędzy pacjentami, co czyni wykrywanie pików zadaniem bardzo skomplikowanym. Dotychczas zaproponowane rozwiązania tego problemu nie spotkały się z powszechną akceptacją i nie zostały wprowadzone do praktyki klinicznej, a przydatność stosunku pików jako miary podatności mózgowej nie została jednoznacznie dowiedziona. Ponadto pokazano, że przy bardzo wysokiej wartości średniego ICP krzywa tętniczopochodna ulega zaokrągleniu, a piki przestają być widoczne, co uniemożliwia ich oznaczenie. Niedawno zaproponowane zostało podejście polegające na wyróżnieniu czterech charakterystycznych typów (klas) krzywych tętniczopochodnych ICP, odpowiadających w przybliżeniu zmianom konfiguracji pików związanym ze zmianami podatności. Klasy te zostały następnie opisane poprzez aproksymację radialnymi funkcjami bazowymi i sklasyfikowane za pomocą sieci neuronowej. Badanie przeprowadzone w grupie pacjentów z wodogłowiem pokazało, że automatyczna klasyfikacja morfologiczna jest obiecującym narzędziem do pośredniej oceny podatności, ale podejście to nie było dalej rozwijane.

Niniejsza rozprawa dotyczy problemu oceny podatności mózgowej bazującej na analizie kształtu krzywej tętniczopochodnej ICP i stanowi kontynuację wcześniej opisanych badań. W pierwszej kolejności porównano metodę opartą na analizie stosunku wysokości pików z innymi znanymi technikami oceny podatności podczas kontrolowanych zmian średniego ICP w celu potwierdzenia zasadności wykorzystania analizy kształtu krzywej tętniczopochodnej ICP jako pośredniej miary podatności mózgowej. Następnie połączono dostępne informacje dotyczące zmian morfologicznych krzywej tętniczopochodnej ICP związanych z podatnością mózgową z nowymi osiągnięciami w dziedzinie uczenia maszynowego w celu zaproponowania narzędzia do ciągłego monitorowania podatności. U pacjentów z TBI sygnał ICP jest zwykle rejestrowany przez wiele dni, a zebrane zapisy zawierają setki tysięcy pojedynczych krzywych tętniczopochodnych, w związku z czym ocena morfologii sygnału ICP jest dodatkowo utrudniona przez rozmiar generowanych zbiorów danych. Aby uwzględnić tę cechę zbieranych sygnałów, opisana powyżej metoda klasyfikacji charakterystycznych kształtów krzywych tętniczopochodnych ICP została połączona z algorytmami uczenia głębokiego, które zyskały w ostatnich latach na znaczeniu jako narzędzie analizy tzw. big data. Zaproponowano model głębokiej sieci neuronowej po-

zwalający na klasyfikację charakterystycznych kształtów krzywej tętniczopochodnej ICP i jednocześnie wykrywanie artefaktów w zarejestrowanych sygnałach, a także nowy parametr opisujący morfologię krzywej tętniczopochodnej ICP, nazwany PSI (z ang. pulse shape index). Szereg badań u pacjentów z patologiami wewnątrzczaszkowymi pokazał, że kształt krzywej tętniczopochodnej ICP może być wykorzystany do ciągłego monitorowania kompensacji objętościowej w przestrzeni wewnątrzczaszkowej, a wyniki analizy morfologicznej tego sygnału opartej na metodach uczenia głębokiego korelują z wynikami leczenia pacjentów z TBI i w przyszłości mogą wspierać decyzje terapeutyczne.

Badania przedstawione w tej rozprawie zostały przeprowadzone podczas realizacji dwóch projektów badawczych: grantu OPUS Narodowego Centrum Nauki (Polska) nr UMO-2019/35/B/ST7/00500 (*Rozwój metod monitorowania podatności mózgowej na podstawie analizy kształtu fali tętniczopochodnej ciśnienia wewnątrzczaszkowego u pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu*) oraz finansowanego ze środków Narodowej Agencji Wymiany Akademickiej (Polska) programu Międzynarodowe Partnerstwa Akademickie Politechniki Wrocławskiej (*Fizyka i inżynieria dla przyszłych technologii elektronicznych, optycznych i medycznych; współpraca międzynarodowa z University of Cambridge, Cambridge, Wielka Brytania*). Wybrane wyniki zostały opublikowane w następujących artykułach:

- **Kazimierska, A.**, Kasprowicz, M., Czosnyka, M., Placek, M. M., Baledent, O., Smielewski, P., and Czosnyka, Z. (2021). Compliance of the cerebrospinal space: comparison of three methods. *Acta Neurochirurgica*, 163(7):1979–1989.
- Mataczyński, C.*, **Kazimierska, A.***, Uryga, A., Burzyńska, M., Rusiecki, A., and Kasprowicz, M. (2022). 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. *wspólne pierwsze autorstwo
- **Kazimierska, A.**, Uryga, A., Mataczyński, C., Burzyńska, M., Ziółkowski, A., Rusiecki, A., and Kasprowicz, M. (2021). Analysis of the shape of intracranial pressure pulse waveform in traumatic brain injury patients. W: *43rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC 2021)*, p. 546–549, Mexico. IEEE.

i są częścią nieopublikowanych prac:

- **Kazimierska, A.**, Uryga, A., Mataczyński, C., Pelah, A., Czosnyka, M., Kasprowicz, M., and the CENTER-TBI high resolution sub-study participants and investigators. The shape of intracranial pressure pulse waveform in traumatic brain injury: a CENTER-TBI study. Praca złożona do czasopisma *Scientific Reports* w marcu 2022 r.
- Mataczyński, C., **Kazimierska, A.**, Uryga, A., Kasprowicz, M., and the CENTER-TBI high resolution sub-study participants and investigators. Intracranial pressure pulse morphology-based definition of life-threatening intracranial hypertension episodes. Praca zaakceptowana do publikacji na *44th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC 2022)* (planowana data: 11–15.07.2022; Glasgow, Wielka Brytania).

Niniejsza rozprawa zawiera sześć rozdziałów.

W Rozdziale 1 zaprezentowany został istniejący stan wiedzy dotyczącej monitorowania ICP oraz zależności ciśnieniowo–objętościowych w przestrzeni wewnątrzczaszkowej, w tym skrótowy opis fizjologii oraz znaczenia klinicznego oceny podatności mózgowej, a także dotychczas zaproponowanych metod estymacji podatności z naciskiem na analizę krzywej tętniczopochodnej ICP.

W Rozdziale 2 sformułowane zostały cele oraz hipotezy badawcze rozprawy.

Rozdział 3 przedstawia wyniki przeprowadzonej w grupie pacjentów z wodogłowiem analizy porównawczej pomiędzy “złotym standardem” oceny podatności opartym na manipulacji objętością wewnątrzczaszkową a dwiema metodami pośrednimi: wykorzystującą analizę kształtu krzywej tętniczopochodnej ICP oraz opartą na szacowaniu zmian objętości tętniczej krwi mózgowej. Wyniki tego badania dowiodły przydatności analizy stosunku pików P1/P2 krzywej tętniczopochodnej ICP jako miary względnych zmian podatności mózgowej.

Rozdział 4 dotyczy możliwości zastosowania algorytmów głębokiego uczenia do automatycznej klasyfikacji charakterystycznych kształtów krzywej tętniczopochodnej ICP, co stanowi próbę uniezależnienia się od precyzyjnej identyfikacji pików. Jako narzędzie do klasyfikacji morfologicznej krzywych tętniczopochodnych ICP zaproponowana została rezydualna sieć neuronowa. Następnie użyto przygotowanego modelu do oceny potencjalnej przydatności klinicznej tego podejścia w analizie długoterminowych zapisów ICP zebranych u pacjentów z TBI. Wyniki tego badania pokazały, że głębokie sieci neuronowe pozwalają na klasyfikację krzywych tętniczopochodnych ICP z dużą dokładnością i dobrą generalizacją.

W Rozdziale 5 przedstawiona została kontynuacja badań nad zastosowaniem klasyfikacji krzywych tętniczopochodnych ICP jako narzędzia do ciągłego monitorowania kompensacji objętościowej w przestrzeni wewnątrzczaszkowej. Zaproponowano nowy parametr opisujący kształt krzywej tętniczopochodnej ICP, nazwany PSI, a następnie zbadano jego związek z innymi parametrami obliczanymi na podstawie sygnału ICP i niosącymi informację o zależnościach ciśnieniowo–objętościowych w przestrzeni wewnątrzczaszkowej. Wyniki badań przeprowadzonych w dużej, wieloośrodkowej bazie pacjentów z TBI pokazały, że kształt krzywej tętniczopochodnej ICP jest skorelowany z wynikami leczenia w tej grupie pacjentów, a także z występowaniem zmian objętościowych w mózgu.

Wnioski z niniejszej rozprawy oraz sugerowane kierunki dalszych badań zostały przedstawione w Rozdziale 6.