

Streszczenie rozprawy doktorskiej
„Badania modelowe dynamiki przepływu mózgowego krwi”
mgr inż. Agnieszka Uryga

Rozprawa doktorska przygotowana pod kierunkiem:
dr hab. inż. Magdaleny Kasprowicz, prof. ucz. (promotor), prof. dr hab. inż. Marka
Czosnyki (kopromotor), dr n. med. Małgorzaty Burzyńskiej (promotor pomocniczy)

Głównymi parametrami, opisującymi hemodynamikę mózgową, są przepływ krwi mózgowej (ang. *cerebral blood flow, CBF*) oraz objętość krwi mózgowej (ang. *cerebral blood volume, CBV*). Tętniczopochodne zmiany *CBV*, występujące w czasie cyklu pracy serca, są wynikiem współzależności pomiędzy tętniczym napływem krwi mózgowej (ang. *cerebral arterial blood inflow, CBF_a*) i jej żylnym odpływem (ang. *cerebral venous blood outflow, CBF_v*). Ze względu na specyficzne biomechaniczne właściwości czaszki, która u człowieka stanowi zamkniętą strukturę kostną, nieinwazyjny pomiar zmian *CBV* stanowi wyzwanie metodologiczne. Wyznaczenie chwilowej wartości zmian *CBV* możliwe jest dzięki zastosowaniu zaawansowanych metod obrazowania medycznego, takich jak rezonans magnetyczny, tomografia komputerowa lub pozytronowa tomografia emisyjna (Sakoh *i in.* 2000), (Alperin *i in.* 2005). Wymienione metody obrazowania medycznego nie pozwalają jednak na długookresowe pomiary zmian *CBV*. Alternatywną techniką pomiarową jest przezczaszkowa ultrasonografia dopplerowska, która umożliwia nieinwazyjny, ciągły i przyłózkowy pomiar prędkości przepływu krwi mózgowej (ang. *cerebral blood flow velocity, CBFV*) (Robba *i in.* 2018). W wielu badaniach pomiar *CBFV* z powodzeniem stosowany jest jako nieinwazyjny substytut *CBF* w analizie krążenia mózgowego krwi (Panerai *i in.* 2007), (Kim *i in.* 2009), (Carrera, Kim, Castellani, *i in.* 2011), (Varsos *i in.* 2013).

Model matematyczny, opisujący tętniczopochodną zmianę objętości tętniczej krwi mózgowej (ang. *pulse changes of cerebral arterial blood volume, ΔC_aBV*) został zaproponowany przez dwóch holenderskich badaczy w latach 80. XX wieku (Avezaat i van Eijndhoven 1984a), (van Eijndhoven i Avezaat 1986). W swoich badaniach wykorzystali oni inwazyjny pomiar *CBF* za pomocą przepływomierza magnetoelektrycznego. Zgodnie z zaproponowanym przez nich równaniem ΔC_aBV w czasie cyklu pracy serca, można wyrazić jako całkę z różnicy pomiędzy *CBF_a* i *CBF_v*. Jednocześnie przy założeniu o relatywnie niskich oscylacjach *CBF_v* w stosunku do *CBF_a*, wartość *CBF_v* została wyrażona jako średnia wartość *CBF_a*. Alternatywna formuła estymacji ΔC_aBV została zaproponowana w roku 2009 przez zespół prof. Czosnyki w oparciu o nieinwazyjny pomiar *CBFV* z wykorzystaniem przezczaszkowej ultrasonografii dopplerowskiej (Kim *i in.* 2009). W przedstawionym przez

nich modelu znormalizowana wartość ΔC_aBV ($n\Delta C_aBV$) została wyrażona jako całka z różnicy pomiędzy $CBFV$ a średnią wartością $CBFV$. W późniejszych badaniach (Uryga i in. 2017), (Uryga, Kasproicz, Calviello i in. 2018) model ten został nazwany modelem ciągłego przepływu krwi mózgowej (ang. *Continuous Flow Forward model, CFF model*). Model *CFF* zakłada brak tętniczopochodnych oscylacji przepływu krwi w kierunku dalszych pięter układu naczyniowego mózgu i jest adekwatny do opisu hemodynamiki mózgowej w dystalnej części tętniczego łożyska naczyniowego mózgu, tj. w drobnych tętniczkach i kapilarach. W celu uzupełnienia stanu wiedzy o hemodynamice mózgowej istniała potrzeba opracowania nowego modelu, estymującego $n\Delta C_aBV$ w bliższej części łożyska naczyniowego mózgu, obejmującej mniejsze tętnice i tętniczki.

W przedstawionej rozprawie doktorskiej zaproponowano modyfikację modelu *CFF* umożliwiającą estymację $n\Delta C_aBV$ w proksymalnej części łożyska tętniczego mózgu. Tętniczopochodne oscylacje przepływu krwi w kierunku kolejnych pięter układu naczyniowego mózgu, zostały wyrażone jako stosunek ciśnienia tętniczego krwi w czasie (ang. *arterial blood pressure, ABP(t)*) oraz znormalizowanego oporu rezystywnych naczyń mózgowych (ang. *normalised cerebrovascular resistance, nCVR*). Wartość $n\Delta C_aBV$ została wyrażona jako całka z różnicy pomiędzy $CBFV$ a stosunkiem $ABP(t)$ do $nCVR$. Zaproponowany model został nazwany modelem pulsacyjnego przepływu krwi w kierunku kolejnych pięter układu naczyniowego mózgu (ang. *Pulsatile Flow Forward model, PFF model*) (Uryga i in. 2017), (Uryga, Kasproicz, Calviello i in. 2018). Opracowanie nowej metody estymacji $n\Delta C_aBV$ przy użyciu modelu *PFF* pociągnęło za sobą zmianę sposobu wyznaczenia parametrów hemodynamiki mózgowej, które w swojej definicji uwzględniają zmiany objętości krwi mózgowej, a mianowicie:

- a) znormalizowanej podatności tętniczego łożyska naczyniowego mózgu (ang. *normalised compliance of cerebral arterial bed, nC_{aPFF}*), będącej stosunkiem amplitudy $n\Delta C_aBV$ estymowanej przy użyciu modelu *PFF* i amplitudy tętniczopochodnej zmiany ciśnienia tętniczego krwi,
- b) stałej czasowej tętniczego łożyska naczyniowego mózgu (ang. *time constant of cerebral arterial bed, τ_{PFF}*), będącej iloczynem nC_{aPFF} i $nCVR$,
- c) krytycznego ciśnienia zamknięcia tętnicy (ang. *critical closing pressure, CrCP_{PFF}*), będącego funkcją τ_{PFF} i częstotliwości bicia serca.

Estymacja amplitudy $n\Delta C_aBV$ zaproponowana w modelu *PFF* niweluje wpływ opóźnienia pomiędzy sygnałami ABP i $CBFV$. Opóźnienie to wynika z odległości pomiędzy tętnicą

dłoniową palca, gdzie mierzony jest sygnał *ABP*, a głównymi tętnicami mózgu, gdzie rejestrowany jest sygnał *CBFV*.

W rozprawie doktorskiej analizowano zmiany modelowych parametrów hemodynamiki mózgowej, estymowanych przy użyciu modeli *CFF* i *PFF* w trakcie kontrolowanych zmian stężenia CO_2 , tj. hiperkapnii i hipokapnii oraz w czasie swobodnego i kontrolowanego oddychania z częstotliwością 6, 10 oraz 15 [oddechów/min]. *CBFV* rejestrowano nieinwazyjnie w tętnicy środkowej mózgu (ang. *middle cerebral artery, MCA*) oraz tętnicy tylnej mózgu (ang. *posterior cerebral artery, PCA*) przy użyciu przezczaszkowej ultrasonografii dopplerowskiej (Doppler BoxX, DWL, Compumedics Germany GmbH, Singen, Niemcy). Końcowo –wydechową prężność CO_2 (ang. *end –tidal $CO_2, EtCO_2$*) monitorowano przy użyciu kapnografu (RespSense™, NONIN, Plymouth, MN, USA). *ABP* rejestrowano nieinwazyjnie przy zastosowaniu fotopletyzmo grafu (Finometer® MIDI, FMS Medical Systems, Amsterdam, Holandia). Pomiary wykonano w grupie 53 młodych, zdrowych ochotników (31 kobiet, 22 mężczyzn, mediana wieku \pm rozstęp międzykwartyłowy: 22 ± 13 lat) w Katedrze Inżynierii Biomedycznej Politechniki Wrocławskiej. Badania odbywały się w ramach realizacji grantu Narodowego Centrum Nauki Sonata Bis (2013/10/E/ST7/00117) oraz za zgodą Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu (KB – 170/2014). Przedstawiona rozprawa doktorska została przygotowana w oparciu o trzy spójne tematycznie, pierwszoautorskie artykuły opublikowane w czasopismach z *Master Journal List* (Uryga *i in.* 2017), (Uryga, Kaspro wicz, Calviello *i in.* 2018), (Uryga, Kaspro wicz, Burzyńska *i in.* 2018).

W pierwszym artykule (Uryga, Kaspro wicz, Calviello *i in.* 2018) analizowano wpływ hiperkapnii i hipokapnii na modelowe parametry hemodynamiki mózgowej, estymowane przy użyciu modeli *CFF* i *PFF*. Stwierdzono, że zmiany stężenia CO_2 powodują istotne, zgodne z fizjologią krążenia mózgowego krwi, zmiany w wartościach modelowych parametrów hemodynamiki mózgowej, estymowanych przy użyciu modelu *PFF*. Hipokapnia spowodowała istotne wydłużenie τ_{PFF} oraz zwiększenie $CrCP_{PFF}$, podczas gdy hiperkapnia spowodowała spadek wartości $CrCP_{PFF}$ i skrócenie τ_{PFF} . Nie stwierdzono istotnych zmian wartości $CrCP_{CFF}$ w hiperkapnii oraz τ_{CFF} w hipokapnii. Wartości modelowych parametrów hemodynamiki mózgowej, uzyskane przy zastosowaniu modelu *PFF*, były znacząco niższe niż parametry, estymowane przy użyciu modelu *CFF*, co wynika z interpretacji fizjologicznej obu modeli. Model *PFF* charakteryzuje część proksymalną tętniczego łożyska naczyniowego mózgu, podczas gdy model *CFF* opisuje dystalną część. Uzyskane wyniki badań **potwierdzają pierwszą tezę pracy doktorskiej**, iż *rozszerzenie matematycznego modelu estymującego tętniczopochodne zmiany objętości tętniczej krwi mózgowej o zmienny charakter przepływu*

krwi w kierunku kolejnych pięter układu naczyniowego mózgu (model PFF), pozwala na wyznaczenie modelowych parametrów hemodynamiki mózgowej, lepiej opisujących fizjologiczne zmiany w krążeniu mózgowym krwi, wywołane kontrolowaną zmianą prężności CO_2 w wydychanym powietrzu u zdrowego człowieka.

W drugim artykule (Uryga *i in.* 2017) analizowano zmiany występujące podczas oddychania z kontrolowaną częstotliwością w następujących parametrach: czasowo – częstotliwościowych przesunięciach fazowych (ang. *time – frequency phase shift*, *TFPS*) pomiędzy oscylacjami oddechowymi (0,10 [Hz] – 0,25 [Hz]) oraz oscylacjami wolnymi (0,02 [Hz] – 0,07 [Hz]) sygnałów *ABP* i *CBFV*, w parametrze τ_{PFF} opisującym mechano – elastyczne właściwości naczyń mózgowych oraz w autoregulacyjnym indeksie korelacyjnym średniej prędkości przepływu krwi mózgowej (ang. *mean velocity correlation index*, *Mxa*). Stwierdzono, że wzrost częstotliwości oddychania prowadzi do istotnego skrócenia τ_{PFF} oraz zmniejszenia *TFPS* pomiędzy oscylacjami oddechowymi sygnałów *ABP* i *CBFV* oraz znaczącego spadku wartości *Mxa*. Zaobserwowano tendencję wzrostową wartości *TFPS* pomiędzy oscylacjami wolnymi sygnałów *ABP* i *CBFV* wraz ze zwiększającą się częstotliwością oddychania, ale zmiana ta nie była istotna statystycznie. *TFPS* pomiędzy oscylacjami oddechowymi sygnałów *ABP* i *CBFV* był umiarkowanie silnie skorelowany z τ_{PFF} . *TFPS* pomiędzy oscylacjami wolnymi sygnałów *ABP* i *CBFV* nie korelował z τ_{PFF} , natomiast wykazywał istotny związek z *Mxa*. Wyniki badań **potwierdzają drugą tezę pracy doktorskiej**, że *czasowo – częstotliwościowe przesunięcie fazowe pomiędzy oscylacjami oddechowymi sygnałów ciśnienia tętniczego krwi oraz prędkości przepływu krwi mózgowej w tętnicy środkowej mózgu dla zakresu częstotliwości 0,10 [Hz] – 0,25 [Hz] odzwierciedla mechano – elastyczne właściwości naczyń krwionośnych mózgu*.

W trzecim artykule (Uryga, Kasprówic, Burzyńska *i in.* 2018) zbadano, czy występują różnice w parametrze τ , estymowanym przy użyciu modeli *CFF* i *PFF* (τ_{CFF} i τ_{PFF}) dla głównych tętnic mózgu. Uzyskane wyniki wskazują na istotnie dłuższą τ_{PFF} wyznaczoną dla *MCA* niż τ_{PFF} dla *PCA*. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy τ_{CFF} , estymowaną dla *MCA* i τ_{CFF} wyznaczoną dla *PCA*. Wartości τ_{PFF} były znacząco mniejsze niż odpowiadające im wartości τ_{CFF} zarówno dla tętnicy *MCA* jak i dla tętnicy *PCA*. Różnice te wynikają z interpretacji τ_{PFF} , która opisuje czas potrzebny na wypełnienie się krwią proksymalnej części tętniczego łożyska naczyniowego mózgu oraz τ_{CFF} , która określa czas potrzebny na wypełnienie się krwią dystalnej części tętniczego łożyska naczyniowego mózgu. Uzyskane wyniki badań **potwierdzają trzecią tezę pracy doktorskiej**, iż *zastosowanie modelu PFF do estymacji tętniczopochodnych zmian objętości tętniczej krwi mózgowej, pozwala*

na zobrazowanie różnic w modelowych parametrach hemodynamicznych, wyznaczonych dla głównych tętnic mózgu.

Na podstawie uzyskanych wyników badań potwierdzono wszystkie tezy rozprawy doktorskiej. Po pierwsze wykazano, iż model *PPF* odzwierciedla fizjologiczne zmiany występujące w parametrach hemodynamiki mózgowej wskutek kontrolowanych zmian stężenia CO_2 . Po drugie stwierdzono występowanie związku pomiędzy przesunięciem fazowym pomiędzy oscylacjami oddechowymi sygnałów *ABP* i *CBFV* a parametrami mechano – elastycznymi naczyń mózgowych. Po trzecie wykazano, że zastosowanie modelu *PPF* pozwala odzwierciedlić różnice w stałej czasowej tętniczego łożyska naczyniowego mózgu, występujące w głównych tętnicach mózgu.

Uzyskane rezultaty badań stanowią wkład w interdyscyplinarną dziedzinę nauki, jaka jest Inżynieria Biomedyczna, rozwijając wiedzę z zakresu przetwarzania sygnałów biologicznych oraz modelowania fizjologii człowieka. Zastosowanie obu modeli—*CFF* i *PPF* pozwala na pełniejszą charakterystykę tętniczego łożyska naczyniowego mózgu. Dalsze prace badawcze są niezbędne do stwierdzenia przydatności modelu *PPF* do oceny hemodynamiki mózgowej u pacjentów z patologią wewnątrzczaszkową.

Literatura

- Alperin, N., Sivaramakrishnan, A., i Lichtor, T., 2005. Magnetic resonance imaging—based measurements of cerebrospinal fluid and blood flow as indicators of intracranial compliance in patients with Chiari malformation. *Journal of Neurosurgery*, 103 (1), 46–52.
- Avezaat, C.J.J. i van Eijndhoven, J.H.M., 1984. Cerebrospinal fluid pulse pressure and craniospinal dynamics: a theoretical, clinical and experimental study. *Resuscitation*, 5 (2), 111–26.
- Carrera, E., Kim, D.J., Castellani, G., Zweifel, C., Smielewski, P., Pickard, J.D., i Czosnyka, M., 2011. Effect of Hyper- and Hypocapnia on Cerebral Arterial Compliance in Normal Subjects. *Journal of Neuroimaging*, 21 (2), 121–125.
- van Eijndhoven, J.H.M. i Avezaat, C.J.J., 1986. Cerebrospinal fluid pulse pressure and the pulsatile variation in cerebral blood volume: an experimental study in dogs. *Neurosurgery*, 19 (4), 507–22.

- Kim, D.-J., Kasprówicz, M., Carrera, E., Castellani, G., Zweifel, C., Lavinio, A., Smielewski, P., Sutcliffe, M.P.F., Pickard, J.D., i Czosnyka, M., 2009. The monitoring of relative changes in compartmental compliances of brain. *Physiological Measurement*, 30 (7), 647–659.
- Panerai, R.B., Sammons, E.L., Smith, S.M., Rathbone, W.E., Bentley, S., Potter, J.F., i Samani, N.J., 2007. Transient drifts between Finapres and continuous intra-aortic measurements of blood pressure. *Blood Pressure Monitoring*, 12 (6), 369–376.
- Robba, C., Cardim, D., Sekhon, M., Budohoski, K., i Czosnyka, M., 2018. Transcranial Doppler: a stethoscope for the brain-neurocritical care use. *Journal of Neuroscience Research*, 96 (4), 720–730.
- Sakoh, M., Røhl, L., Gyldensted, C., Gjedde, A., i Østergaard, L., 2000. Cerebral Blood Flow and Blood Volume Measured by Magnetic Resonance Imaging Bolus Tracking After Acute Stroke in Pigs. *Stroke*, 31, 1958–1965.
- Uryga, A., Kasprówicz, M., Burzyńska, M., Calviello, L., Kaczmarska, K., i Czosnyka, M., 2018. Cerebral arterial time constant calculated from the middle and posterior cerebral arteries in healthy subjects. *Journal of clinical monitoring and computing*, 1-9; doi:10.1007/s10877-018-0207.
- Uryga, A., Kasprówicz, M., Calviello, L., Diehl, R.R., Kaczmarska, K., i Czosnyka, M., 2018. Assessment of cerebral hemodynamic parameters using pulsatile versus non-pulsatile cerebral blood outflow models. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 1-10;doi:10.1007/s10877-018-0136-1.
- Uryga, A., Placek, M.M., Wachel, P., Szczepański, T., Czosnyka, M., i Kasprówicz, M., 2017. Phase shift between respiratory oscillations in cerebral blood flow velocity and arterial blood pressure. *Physiological Measurement*, 38 (2), 310–324.
- Varsos, G. V., Richards, H., Kasprówicz, M., Budohoski, K.P., Brady, K.M., Reinhard, M., Avolio, A., Smielewski, P., Pickard, J.D., i Czosnyka, M., 2013. Critical closing pressure determined with a model of cerebrovascular impedance. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 33 (2), 235–243.