

Analiza morfologiczna fal tętniczopochodnych w sygnałach niosących informacje o dynamice procesów mózgowych

mgr inż. Arkadiusz Ziółkowski

Streszczenie

Wstęp

Homeostaza mózgowa zależy między innymi od wydajności procesów mózgowych odpowiedzialnych za: regulację ciśnienia wewnątrzczaszkowego, przepływ krwi mózgowej oraz przepływ płynu mózgowo-rdzeniowego. Krew tętnicza dostarcza tlen i składniki odżywcze do komórek nerwowych, natomiast płyn mózgowo-rdzeniowy dostarcza składniki odżywcze, odprowadza produkty przemiany materii i chroni mózg przed uszkodzeniami mechanicznymi, amortyzując drgania i redukując przeciążenia oddziałujące na czaszkę. Wysoka wartość ciśnienia wewnątrzczaszkowego może prowadzić do obniżenia przepływu krwi mózgowej i w konsekwencji do niedotlenienia komórek mózgowych. Zapobiega temu mechanizm autoregulacji mózgowej, który utrzymuje stały przepływ krwi mózgowej, za pomocą aktywnego zwężania i rozszerzania mózgowych naczyń krwionośnych w ograniczonym zakresie ciśnienia perfuzji mózgowej (różnicy między średnim ciśnieniem tętniczym krwi a ciśnieniem wewnątrzczaszkowym). W praktyce klinicznej powszechnie monitoruje się ciśnienie wewnątrzczaszkowe oraz przepływ krwi mózgowej i na podstawie wartości średnich tych sygnałów podejmowane są decyzje kliniczne. Niemniej jednak wartość średnia nie niesie informacji o dynamice procesów mózgowych. Dlatego, w celu poprawy i personalizacji terapii pacjentów hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii medycznej zaleca się wieloparametrowe monitorowanie sygnałów fizjologicznych z wysoką częstotliwością próbkowania pozwalającą na analizę pełnego spektrum fluktuacji w nich zawartych. W sygnałach mózgowych można wyróżnić fluktuacje związane z oddychaniem, fale naczynioruchowe (związane z aktywnym rozszerzaniem i kurczeniem się mózgowych naczyń krwionośnych – autoregulacją mózgową) oraz fale związane z pracą serca. Wyniki badań sugerują, że analiza fluktuacji sygnałów może dostarczać dodatkowych informacji o stanie pacjenta oraz o dynamice procesów mózgowych. Obecnie w praktyce klinicznej najczęściej analizowane są fluktuacje naczynioruchowe, jednak wraz z rozwojem technik rejestracji i przetwarzania sygnałów medycznych rośnie zainteresowanie analizą morfologiczną fal tętniczopochodnych sygnałów, takich jak: ciśnienie wewnątrzczaszkowe czy przepływ krwi mózgowej.

Fale tętniczopochodne są systematycznymi oscylacjami sygnałów, które są związane z cykliczną pracą serca. Fale tętniczopochodne przepływu krwi mózgowej oraz ciśnienia wewnątrzczaszkowego są ze sobą ściśle związane. Z każdym cyklem pracy serca do

zamkniętej przestrzeni wewnątrzczaszkowej, która jest ograniczona kośćmi czaszki, napływa krew tętnicza i odpływa krew żylna, gdzie odpływ krwi charakteryzuje się mniejszymi oscylacjami niż jej napływ. Napływająca krew wywiera ciśnienie na ściany mózgowych naczyń krwionośnych, wywołując fluktuacje średnicy tych naczyń oraz objętości krwi mózgowej. Zmiany te oddziałują na tkanki mózgowe i płyn mózgowo-rdzeniowy modulując falę tętniczopochodną ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Na kształt fali tętniczopochodnej ciśnienia wewnątrzczaszkowego wpływają również właściwości mechanoelastyczne przestrzeni czaszkowo-rdzeniowej oraz podatność mózgowo-rdzeniowa opisująca zdolność układu do buforowania zmian objętości. W warunkach wysokiej podatności mózgowo-rdzeniowej wzrost objętości wewnątrzczaszkowej powoduje niewielki wzrost wartości średniej ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Natomiast gdy podatność jest niska, taki sam wzrost objętości wewnątrzczaszkowej powoduje znaczny wzrost wartości średniej ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Ta zależność jest opisana krzywą ciśnieniowo-objętościową.

Na kształty fal tętniczopochodnych wpływają również patologiczne zmiany chorobowe takie jak: wodogłowie normotensyjne czy urazowe uszkodzenie mózgu, a także zmiany hemodynamiczne, takie jak: fale plateau ciśnienia wewnątrzczaszkowego (znaczny wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego wywołany rozszerzeniem się mózgowych naczyń krwionośnych w odpowiedzi na spadek ciśnienia tętniczego krwi) oraz hipokapnia (spadek ciśnienia wewnątrzczaszkowego wywołany zwężeniem się mózgowych naczyń krwionośnych w wyniku obniżonej wartości PaCO_2). W pracy doktorskiej poruszono następujące zagadnienia: 1) jak zamiany hemodynamiczne wpływają na czasy występowania charakterystycznych ekstremów lokalnych tętniczopochodnych fal ciśnienia wewnątrzczaszkowego oraz prędkości przepływu krwi mózgowej, 2) czy jednoczesna analiza kształtów fal tętniczopochodnych ciśnienia wewnątrzczaszkowego oraz prędkości przepływu krwi mózgowej umożliwi estymację podatności mózgowej, 3) czy analiza fal tętniczopochodnych sygnału prędkości przepływu krwi mózgowej może wspomóc diagnostykę wodogłowa normotensyjnego, oraz 4) czy zmiany objętości krwi mózgowej mają dominujący wpływ na kształt fali tętniczopochodnej ciśnienia wewnątrzczaszkowego podczas fal plateau ciśnienia wewnątrzczaszkowego.

Wyniki

W ramach przeprowadzonych badań analizowano morfologię fal tętniczopochodnych ciśnienia wewnątrzczaszkowego i prędkości przepływu krwi mózgowej w kontekście czasów pojawiania się trzech charakterystycznych dla tych fal ekstremów lokalnych. W tym celu analizowano zapisy sygnałów ciśnienia wewnątrzczaszkowego oraz prędkości przepływu krwi mózgowej zarejestrowanych u pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu, hospitalizowanych w Addenbrooke's Hospital w Cambridge, Wielka Brytania podczas zmian hemodynamicznych oraz w stanie ustalonym – bez nagłych zmian w wartościach średnich badanych sygnałów. Zmiany hemodynamiczne polegały na zmianach spontanicznych związanych z poszerzeniem mózgowych naczyń krwionośnych powodującym znaczny wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego w reakcji na nagły spadek ciśnienia tętniczego krwi (fale plateau ciśnienia wewnątrzczaszkowego) oraz na zmianach kontrolowanych polegających na wywołanym zwężeniu mózgowych naczyń krwionośnych powodującym spadek

ciśnienia wewnątrzczaszkowego w wyniku zwiększenia minutowej objętości oddechowej (hipokapnia). Zaobserwowano szereg istotnych zmian w czasach występowania ekstremów fal ciśnienia wewnątrzczaszkowego oraz prędkości przepływu krwi mózgowej, z czego najważniejszą obserwacją było wydłużenie czasu występowania wszystkich trzech ekstremów nieinwazyjnie zmierzonej fali prędkości przepływu krwi mózgowej wraz ze wzrostem średniej wartości ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Wyniki te potwierdziły pierwszą hipotezę niniejszej pracy: **Zmiany hemodynamiczne mają wpływ na czas wystąpienia ekstremów lokalnych fal tętniczopochodnych prędkości przepływu krwi mózgowej i ciśnienia wewnątrzczaszkowego u pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu.** Wyniki przeprowadzonych analiz zostały opublikowane w (Ziółkowski et al., 2023b). Czasy występowania ekstremów lokalnych fali tętniczopochodnej prędkości przepływu krwi mózgowej nie były wcześniej analizowane w kontekście zmian ciśnienia wewnątrzczaszkowego, zatem niniejsze badania stanowią wkład w rozwój wiedzy z zakresu morfologii tych fal. Ponadto otrzymane wyniki sugerują, że analiza czasów pojawiania się lokalnych ekstremów fal tętniczopochodnych prędkości przepływu krwi mózgowej może być przydatna do nieinwazyjnej detekcji wzrostów ciśnienia wewnątrzczaszkowego.

Następnie przeprowadzono jednoczesną analizę zmian w kształcie fal tętniczopochodnych ciśnienia wewnątrzczaszkowego oraz prędkości przepływu krwi mózgowej zarejestrowanych u pacjentów z podejrzeniem wodogłowa normotensyjnego hospitalizowanych w Addenbrooke's Hospital w Cambridge. Opracowano nowy parametr RPS (ang. ratio of pulse slopes) będący stosunkiem nachyleń narastających zboczy fal tętniczopochodnych ciśnienia wewnątrzczaszkowego i prędkości przepływu krwi mózgowej. Parametr ten zdefiniowano tak, aby możliwe było jego automatyczne obliczanie w czasie pomiaru, oraz żeby jego interpretacja była intuicyjna i jednoznaczna. RPS przyjmuje wartości z zakresu 0 – 1. Wartość bliska 1 oznacza wysoką podatność, natomiast wartości poniżej 1 oznaczają obniżoną podatność. Wykazano, że zmiany w wartościach RPS odzwierciedlają stan mózgowo-rdzeniowych rezerw kompensacyjnych jeszcze przed wykonaniem testu infuzyjnego to znaczy, że do jego wyznaczenia nie jest wymagana dodatkowa manipulacja objętością czaszkowo-rdzeniową. Zaobserwowano również spadek wartości parametru RPS w trakcie dostrzykiwania dodatkowej objętości roztworu soli fizjologicznej do przestrzeni czaszkowo-rdzeniowej co potwierdza prawidłowe odzwierciedlenie stanu mechanizmów kompensacyjnych i weryfikuje przydatność RPS do ciągłego monitorowania zmian podatności. W ten sposób potwierdzono drugą hipotezę niniejszej pracy: **Na podstawie analizy wzajemnych zależności pomiędzy kształtami fal tętniczopochodnych sygnałów prędkości przepływu krwi mózgowej oraz ciśnienia wewnątrzczaszkowego możliwa jest ocena podatności mózgowo-rdzeniowej bez konieczności przeprowadzania dodatkowej, inwazyjnej procedury polegającej na kontrolowanej zmianie objętości czaszkowo-rdzeniowej.** Ponadto porównano RPS z innymi, znanymi z literatury parametrami związanymi z podatnością mózgowo-rdzeniową i zaobserwowano, że RPS wykazał największą spośród wszystkich analizowanych parametrów korelację z elastycznością (odwrotnością podatności) policzoną na podstawie wyników testów infuzyjnych. Wyniki tych badań opublikowano w (Ziółkowski et al., 2021) oraz zaprezentowano podczas międzynarodowej konferencji naukowej Hydrocephalus2021, The 13th Annual 2021 Meeting of the Hydrocephalus Society.

Wyniki istniejących badań sugerują, że u pacjentów z wodogłowiem normotensyjnym dochodzi często do zaburzeń w przepływie mózgowym krwi. Biorąc pod uwagę te obserwacje, w ramach pracy doktorskiej przeprowadzono analizę kształtu fali tętniczopochodnej objętości krwi mózgowej estymowanej za pomocą matematycznego modelu opisującego krążenie krwi mózgowej i z użyciem nieinwazyjnie zmierzonego sygnału prędkości przepływu krwi mózgowej. Do badań wykorzystano bazę sygnałów zarejestrowanych u pacjentów z podejrzeniem wodogłowia normotensyjnego hospitalizowanych w Addenbrooke's Hospital w Cambridge oraz bazę sygnałów zarejestrowanych u zdrowych ochotników w ramach projektów prowadzonych w Politechnice Wrocławskiej w Pracowni Neuroinżynierii Katedry Inżynierii Biomedycznej. Grupy były zgodne pod względem wieku. Zaproponowano metodę ilościowego opisu kształtu fali objętości tętniczej krwi mózgowej jako podobieństwo do trójkąta wytyczonego przez trzy punkty: 1) początek fali, 2) maksimum fali, 3) koniec fali. Zdefiniowano łącznie 27 parametrów i policzono ich wartości dla osób z objawami wodogłowia oraz u osób zdrowych. Zaobserwowano istotne różnice pomiędzy grupami dla 18 parametrów. Za pomocą klasyfikatora drzewa decyzyjnego wybrano parametr, który najlepiej odróżniał pacjentów z podejrzeniem wodogłowia od osób zdrowych. Był to średni dystans pomiędzy rosnącym zboczem fali i lewym ramieniem trójkąta. Dystans ten był mniejszy dla osób z objawami wodogłowia i przejawiał się w postaci „wypłaszczenia” zbocza narastającego fali objętości tętniczej krwi mózgowej (zbocze upodabnia się do odcinka – ramienia trójkąta). Otrzymane wyniki potwierdziły trzecią hipotezę niniejszej pracy: **Morfologia tętniczopochodnych zmian objętości krwi mózgowej estymowanych za pomocą modelu krążenia krwi mózgowej i z wykorzystaniem przezczaszkowej ultrasonografii Dopplerowskiej różni się u osób zdrowych i pacjentów z wodogłowiem normotensyjnym.** Wyniki badań opisano w publikacji (Ziółkowski et al., 2023a) oraz zaprezentowano podczas międzynarodowej konferencji naukowej Hydrocephalus2023, the 15th Meeting of the Hydrocephalus Society, Hamburg, Niemcy.

Ostatnia z przeprowadzonych analiz miała na celu odpowiedzieć na pytanie, czy zmiany objętości krwi mózgowej mają wpływ na kształt tętniczopochodnej fali ciśnienia wewnątrzczaszkowego. W tym celu przeanalizowano sygnały ciśnienia wewnątrzczaszkowego i prędkości przepływu krwi mózgowej zarejestrowane podczas wystąpienia fali plateau u pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu hospitalizowanych w Addenbrooke's Hospital w Cambridge. Ogólnie przyjętym mechanizmem odpowiedzialnym za wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego podczas fal plateau jest rozszerzanie się mózgowych naczyń krwionośnych w reakcji na bodziec wazodylatacyjny (np. nagły spadek ciśnienia tętniczego krwi) w celu utrzymania stałego przepływu krwi mózgowej. Ponadto podczas fali plateau wzrasta podatności tętniczego łoża naczyniowego mózgu, zmniejsza się podatność mózgowo-rdzeniowa oraz dochodzi do deformacji kształtu fali tętniczopochodnej ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Podczas fali plateau, mózgowo-rdzeniowe naczynia krwionośne efektywnie się rozszerzają i kurczą w reakcji na zmiany objętości krwi mózgowej, powodując zmiany całkowitej objętości czaszkowo-rdzeniowej, które są przenoszone na krzywą ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Fale tętniczopochodne objętości tętniczej krwi mózgowej, podobnie jak w poprzednich badaniach, estymowano za pomocą modelu matematycznego krążenia krwi mózgowej oraz sygnału prędkości przepływu krwi mózgowej. Zaproponowano indeks po-

dobieństwa fali objętości do fali ciśnienia jako sumę bezwzględnych różnic pomiędzy kolejnymi próbkami zsynchronizowanych fal. Na podstawie przeprowadzonych analiz, stwierdzono, że kształt fali ciśnienia wewnątrzczaszkowego staje się podobny do kształtu fali objętości tętnicznej krwi mózgowej podczas epizodów fal plateau. Stanowi to potwierdzenie czwartej hipotezy niniejszej pracy: **Zmiany objętości tętnicznej krwi mózgowej mają dominujący wpływ na kształt fali tętniczopochodnej ciśnienia wewnątrzczaszkowego podczas fal plateau ciśnienia wewnątrzczaszkowego u pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu.** Wyniki badań zostały opublikowane w (Ziółkowski et al., 2024) oraz przedstawione na międzynarodowej konferencji naukowej ICP2022, 18th International Symposium on Intracranial Pressure and Brain Monitoring, Kapsztad, RPA.

Podsumowanie

W niniejszej pracy opracowano metody i narzędzia badawcze do analizy morfologicznej fal tętniczopochodnych sygnałów niosących informacje o procesach mózgowych, takich jak ciśnienie wewnątrzczaszkowe i prędkość przepływu krwi mózgowej. W ramach badań analizowano zmiany czasów pojawiania się charakterystycznych dla tych fal ekstremów lokalnych podczas zmian hemodynamicznych związanych ze wzrostem i spadkiem ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Analizowano również morfologiczne zależności między falami ciśnienia wewnątrzczaszkowego i prędkości przepływu krwi mózgowej, czego efektem było zaproponowanie nowego indeksu podatności mózgowo-rdzeniowej (RPS). Zaletą tego parametru jest możliwość monitorowania podatności bez konieczności wywoływania zmian objętościowych. Ponadto RPS policzono w dziedzinie czasu, co w przeciwieństwie do parametrów spektralnych, powoduje, że jest on odporny na błędy wynikające ze: zmienności częstotliwości pracy serca, obecności fal oddechowych i wolnych w sygnałach fizjologicznych, oraz innych zmian hemodynamicznych wpływających na wartość średnią i wariancję sygnałów. Zaproponowano również nową metodologię analizy kształtu nieinwazyjnie estymowanej fali tętniczopochodnej objętości tętnicznej krwi mózgowej i wykazano, że może ona znaleźć zastosowanie kliniczne w diagnostyce wodogłowa normotensyjnego. Pokazano, że zmiany objętości tętnicznej krwi mózgowej mają dominujący wpływ na kształt tętniczopochodnej fali ciśnienia wewnątrzczaszkowego podczas fal plateau. Ta obserwacja może znaleźć zastosowanie w praktyce klinicznej do nieinwazyjnej detekcji zmian ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Jednak wyniki przedstawione w niniejszej pracy pochodzą z analiz wykonanych na niewielkich grupach badawczych, zatem konieczne jest przeprowadzenie kolejnych badań w celu weryfikacji przedstawionych wyników i zwalidowania zaproponowanych metod na innych jednostkach chorobowych.

Autor pracy ma nadzieję, że wyniki przeprowadzonych badań przyczynią się do poszerzenia stanu wiedzy o morfologii fal tętniczopochodnych sygnałów niosących informacje o procesach mózgowych, a zaproponowane metody i narzędzia badawcze będą przydatne w diagnostyce i terapii pacjentów z zaburzeniami krążenia płynów mózgowych, a także będą wspierać lekarzy w podejmowaniu decyzji terapeutycznych.

Bibliografia

- Ziółkowski, A., Kasprowicz, M., Czosnyka, M., and Czosnyka, Z. (2023a). Brain blood flow pulse analysis may help to recognize individuals who suffer from hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)*, 165(12):4045–4054.
- Ziółkowski, A., Kasprowicz, M., Kazimierska, A., and Czosnyka, M. (2024). Quantitative analysis of similarity between cerebral arterial blood volume and intracranial pressure pulse waveforms during intracranial pressure plateau waves. *Brain Spine*, 4:102832.
- Ziółkowski, A., Pudełko, A., Kazimierska, A., Czosnyka, Z., Czosnyka, M., and Kasprowicz, M. (2021). Analysis of relative changes in pulse shapes of intracranial pressure and cerebral blood flow velocity. *Physiol Meas*, 42(12):12.
- Ziółkowski, A., Pudełko, A., Kazimierska, A., Uryga, A., Czosnyka, Z., Kasprowicz, M., and Czosnyka, M. (2023b). Peak appearance time in pulse waveforms of intracranial pressure and cerebral blood flow velocity. *Front Physiol*, 13:1077966.

06.06.2024r.

Arkadiusz

Ziółkowski