

# MODELOWANIE WEWNĄTRZCZASzkOWEJ KOMPENSACJI CIŚNIENIOWO-OBJĘTOŚCIOWEJ U PACJENTÓW Z WODOGŁOWIEM

Magdalena Kasprowicz<sup>19</sup>

*Wydział Podstawowych Problemów Techniki, Politechnika Wroclawska*

## 1 WPROWADZENIE

Pierwsze prace dotyczące wewnątrzczaszkowej kompensacji ciśnieniowo-objętościowej z zastosowaniem wymuszenia objętościowego zostały opublikowane w latach 50. XX w. Wśród wielu rozwiązań modelowych [9] na szczególną uwagę zasługują prace Anthony'ego Marmarou [11], autorytetu w dziedzinie badań nad hydrodynamiką przestrzeni wewnątrzczaszkowej i do tej pory stanowią one przyjętą w środowisku neurochirurgicznym podstawę inwazyjnych badań diagnostycznych wodogłowa.

Mimo licznych prac, wewnątrzczaszkowe zależności ciśnieniowo-objętościowe nie są nadal do końca poznane. Przyczyn należy szukać w złożoności zjawisk fizjologicznych zachodzących w układzie wewnątrzczaszkowym, na które nakładają się procesy chorobowe i wynikające stąd trudności w interpretacji otrzymanych wyników badań.

Wśród licznych metod diagnostyki wodogłowa dużą popularnością cieszy się test dopełnieniowy ze stałym natężeniem infuzji, zwany dalej w skrócie testem infuzyjnym. Metoda ta pozwala na ilościową ocenę stanu kompensacji ciśnieniowo-objętościowej [3]. W wielu ośrodkach neurochirurgicznych w kraju i na świecie, między innymi w Addenbrooke's Hospital w Cambridge, gdzie autorka dwukrotnie odbywała kilkumiesięczny staż naukowy oraz w Klinice Neurochirurgii Akademii Medycznej w Warszawie, stosuje się test infuzyjny, na podstawie którego oraz w oparciu o model

Marmarou wyznacza się parametry kompensacyjne przestrzeni wewnątrzczaszkowej. Wartości tych parametrów łącznie z oceną objawów klinicznych i wynikami badań obrazowych stanowią podstawę do podjęcia decyzji o sposobie leczenia pacjenta z podejrzeniem wodogłowa komunikującego. Przyjęta w praktyce klinicznej procedura analizy CWC ogranicza się do dwóch pierwszych faz testu infuzyjnego: pomiaru początkowego CWC przed rozpoczęciem infuzji (faza 0) oraz analizy wzrostu CWC podczas infuzji (faza I). Z poznawczego punktu widzenia uzyskana w ten sposób ocena wewnątrzczaszkowych stosunków ciśnieniowo-objętościowych jest niepełna. Przeprowadzone badania zostały rozszerzone o analizę spadku CWC po zakończeniu infuzji (faza II testu infuzyjnego), co pozwoliło na zaobserwowanie nowego zjawiska opóźnionego powrotu CWC do stanu równowagi przed infuzją. Brak doniesień literaturowych o próbach wyjaśnienia mechanizmów powstawania tego zjawiska skłoniło autorkę do przeprowadzenia analiz dotyczących tego zagadnienia.

## 2 CEL I ZADANIA

Celem badań było rozpoznanie i analiza nowego zjawiska związanego z opóźnionym powrotem ciśnienia wewnątrzczaszkowego (CWC) po zakończeniu infuzji do wartości początkowej CWC przed rozpoczęciem infuzji oraz podjęcie próby wyjaśnienia mechanizmów jego powstawania.

<sup>19</sup> Magdalena Kasprowicz była stypendystką „Fundacji na rzecz Nauki Polskiej” – Stypendium krajowe dla młodych uczonych na rok 2006.

Zadania podjęte przez autorkę zostały sformułowane następująco:

- 1 Identyfikacja i określenie częstości występowania przedmiotowego zjawiska u pacjentów, u których wykonano test infuzyjny o dostatecznie długo zarejestrowanym spadku CWC [6, 7, 10].
- 2 Ilościowa ocena przesunięcia charakterystyk ciśnieniowo-objętościowych (P-V) wyznaczonych w trakcie i po zakończeniu infuzji [6, 8, 10].
- 3 Analiza wpływu parametrów kompensacyjnych i klinicznych na występowanie przedmiotowego zjawiska [6, 7, 10].
- 4 Budowa modeli regresji wielokrotnej, opisujących siłę i kierunek powiązań między wielkością przesunięcia charakterystyk P-V a parametrami kompensacyjnymi i parametrami klinicznymi [8].
- 5 Wyznaczenie równania modelowego opisującego zmiany CWC po zakończeniu infuzji w oparciu o model Marmarou [5].
- 6 Zastosowanie iteracyjnego algorytmu Levenberga-Marquardta do wyznaczenia parametrów kompensacyjnych przestrzeni wewnątrzczaszkowej w trakcie i po zakończeniu infuzji.
- 7 Przeprowadzenie statystycznej analizy różnicy CWC po i przed infuzją na podstawie czasowego przebiegu CWC [7].
- 8 Postawienie hipotez wyjaśniających mechanizm (patofizjologię) powstawania analizowanego zjawiska.

### 3 DIAGNOSTYKA WODOGŁOWIA – TEST INFUZYJNY

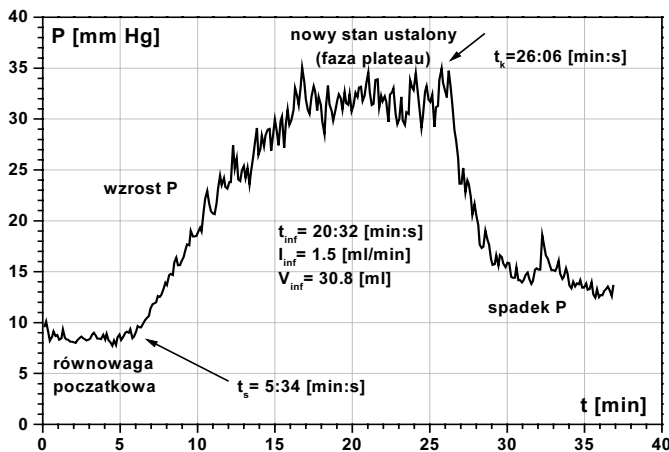
Wodogłowie jest to stan patologiczny, w którym zaburzenie równowagi pomiędzy wytwarzaniem i wchłanianiem płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) doprowadza do poszerzenia wewnątrzczaszkowych przestrzeni płynowych, przede wszystkim układu komorowego mózgu. Leczenie wodogłowia ma na celu umożliwienie odpływu nadmiaru PMR z przestrzeni wewnątrzczaszkowej. Najczęściej stosowanym rozwiązaniem jest chirurgiczne założenie drenującego systemu zastawkowego.

Dzięki rozwojowi komputeryzacji i zastosowaniu metod cyfrowej analizy sygnału test infuzyjny ze stałym natężeniem wlewu stał się powszechny i wraz z oceną kliniczną i radiologiczną

stanowi podstawę do określenia sposobu leczenia pacjentów z podejrzeniem wodogłowia (ułatwia kwalifikację chorych do założenia zastawki) i jest pomocny w ocenie funkcjonowania zaimplantowanej zastawki wodogłowiowej, a także znajduje zastosowanie w rozróżnianiu wodogłowia normotensyjnego od atrofii mózgu [3].

Test infuzyjny jest badaniem inwazyjnym i polega na pomiarze odpowiedzi CWC na podanie dodatkowej objętości roztworu soli fizjologicznej (0,9% NaCl) ze stałym natężeniem (1,5 [ml/min] lub 1,0 [ml/min], w przypadku gdy ciśnienie początkowe było wyższe niż 15 [mm Hg]) [2]. Dostęp do przestrzeni płynowych odbywa się drogą dwóch nakłuć lędźwiowych lub dwóch nakłuć do wcześniej założonego zbiornika dokomorowego. Do przestrzeni podpajęczynówkowej kanału kręgowego pacjenta leżącego w pozycji bocznej (tzw. „kociego grzbietu”) wprowadza się dwie igły punkcyjne na poziomach: L4-L5 i L5-S1. Jedna z igieł połączona jest z przetwornikiem ciśnienia za pomocą linii manometrycznej o długości około 1 m. Przed połączeniem z igłą punkcyjną układ drenów wraz z czujnikiem CWC, umieszczonym na wysokości odpowiadającej poziomowi układu komorowego pacjenta, wypełniany jest roztworem soli fizjologicznej z pompy infuzyjnej. Pozwala to na uzyskanie rzeczywistych wartości aktualnego ciśnienia PMR. Piezorezystancyjny czujnik CWC podłączony jest do standardowego wejścia do pomiarów ciśnienia metodą inwazyjną w monitorze przyłóżkowym. Napięciowy sygnał z wyjścia analogowego tego monitora podawany jest na wejście karty przetwornika analogowo-cyfrowego zamontowanego w standardowym komputerze osobistym. Druga z igieł podłączona jest do pompy infuzyjnej, która podaje roztwór z zadaniem natężeniem. Procedura testu ze stałym natężeniem składa się z dwóch zasadniczych etapów. Pierwszy z nich to trwający ok. 10 min. pomiar ciśnienia w stanie ustalonym w celu wyznaczenia ciśnienia początkowego –  $P_b$  (faza 0 testu). Drugi etap to rozpoczęcie infuzji z jednoczesną rejestracją wzrostu CWC. Infuzja płynu prowadzona jest do momentu ustalenia się nowego stanu równowagi (*plateau*) lub do momentu osiągnięcia przez CWC poziomu 40 [mm Hg] (trwającego ponad 60 s), który uważany jest za granicę bezpieczeństwa i wymaga zaprzestania infuzji (faza I testu). Wyższe wartości ciśnienia krytycznego dopuszczalne są jedynie u pacjentów z założonym

drenażem komorowym. W pracy uwzględniono jedynie testy z zarejestrowanym *plateau* i spadkiem CWC trwającym około 10 minut od zakończenia wlewu (II faza testu). Przykładowy przebieg CWC podczas testu infuzyjnego przedstawiono na rys. 1. Czas trwania I fazy testu zależy od wydolności mechanizmów kompensacyjnych przestrzeni wewnątrzczaszkowej. Objętość roztworu soli fizjologicznej wprowadzonego do przestrzeni płynowych zależy od przyjętego natężenia i czasu infuzji i wynosi zwykle ok. 25÷30 [ml].



Rys. 1. Przykładowy przebieg CWC podczas testu infuzyjnego ze stałym natężeniem wlewu.

Na podstawie analizy zarejestrowanego sygnału CWC podczas testu oraz w oparciu o badania modelowe można wyznaczyć parametry charakteryzujące wydolność wewnątrzczaszkowych mechanizmów kompensacji ciśnieniowo-objętościowej, z których najważniejsze znaczenie mają: ciśnienie początkowe ( $P_b$ ), rezystancja wypływu PMR ( $R_{PMR}$ ), elastyczność wewnątrzczaszkowa ( $E$ ). Ponadto wyznacza się podatność wewnątrzczaszkową ( $C$ ), amplitudę tętniczopochodną ( $AMP$ ), nachylenie charakterystyki amplitudowo-ciśnieniowej ( $AMP-P$ ), pulsacyjne zmiany objętości krwi mózgowej ( $\Delta V_K$ ), ciśnienie odniesienia ( $P_o$ ).

#### 4 MODEL KRAŻENIA PŁYNU MÓZGOWO-RDZENIOWEGO WEDŁUG MARMAROU

Popularność zaproponowanego przez Marmarou [11], a rozszerzonego przez Śliwkę [13] oraz Avezaata i Eijndhovena [1] modelu krążenia PMR wynika z dwóch cech: model w sposób

zadowalający odzwierciedla zjawiska obserwowane u pacjentów z wodogłowiem oraz pozwala na identyfikację parametrów przestrzeni wewnątrzczaszkowej.

W stanie ustalonym, tj. bez długookresowych zmian objętości krwi mózgowej i przy założeniu stałości objętości mózgu, można przyjąć, że PMR wyprodukowany ( $I_P$ ) lub dostrzyknięty do przestrzeni wewnątrzczaszkowej ( $I_{inf}$ ) zostaje zresorbowany ( $I_R$ ) lub zgromadzony w przestrzeniach płynowych ( $I_G$ ):

$$I_P + I_{inf} = I_R + I_G \quad (1)$$

Poszczególne składniki wyrażenia (1) opisującego krążenie PMR można opisać w postaci następujących zależności:

$$I_P = \text{const} \quad (2)$$

$$I_R = \frac{P(t) - P_{zz}}{R_{PMR}} \quad (3)$$

$$I_G = C \frac{dP(t)}{dt} \quad (4)$$

Podatność wewnątrzczaszkowa ( $C$ ) jest nieliniową funkcją ciśnienia wewnątrzczaszkowego [1]:

$$C = \text{const}, \text{ dla } P(t) \leq P_Z \quad (5)$$

$$C = \frac{1}{E \cdot (P - P_o)}, \text{ dla } P(t) > P_Z \quad (6)$$

W warunkach prawidłowych natężenie produkcji płynu ( $I_P$ ) jest zrównoważone przez natężenie resorpcji PMR ( $I_R$ ):

$$I_P = I_R \quad (7)$$

Równowaga produkcji i resorpcji pozwala na wyznaczenie średniego CWC. Równanie to nosi nazwę równania Davsona:

$$P = I_p \cdot R_{PMR} + P_{zz} \quad (8)$$

Po wprowadzeniu zależności (3), (4), (5) do równania bilansu płynów dopływających, gromadzonych i odpływających z przestrzeni wewnątrzczaszkowej (1) otrzymuje się równanie różniczkowe odpowiedzi CWC na zewnętrzne wymuszenie  $I(t)$ :

$$\frac{1}{E \cdot (P(t) - P_o)} \frac{dP(t)}{dt} + \frac{P(t) - P_{zz}}{R_{PMR}} = I_p + I(t) \quad (9)$$

Jeśli CWC jest ciśnieniem mierzonym w stanie równowagi, to z równania Davsona (8) można wyznaczyć natężenie produkcji PMR:

$$I_p = \frac{P_b - P_{zz}}{R_{PMR}} \quad (10)$$

Wprowadzenie równania (9) do (1) prowadzi do wyeliminowania trudnego do pomiaru ciśnienia  $P_{zz}$  i zastąpienia go ciśnieniem początkowym  $P_b$ . Otrzymujemy wówczas następujące równanie różniczkowe:

$$\frac{1}{E \cdot (P(t) - P_o)} \frac{dP(t)}{dt} + \frac{P(t) - P_b}{R_{PMR}} = I(t) \quad (11)$$

Równanie (11) można sprowadzić do równania typu Bernoulliego. Jego rozwiązanie w przypadku zastosowania infuzji ze stałym natężeniem wlewu, która jest opisana równaniem:

$$I(t) = I_{inf} \quad (12)$$

i spełniające warunek początkowy:

$$P(0) = P_b \quad (13)$$

przyjmuje postać [1, 2, 11]:

$$P(t) = P_o + \frac{\left(1 + \frac{P_b - P_o}{R_{PMR} \cdot I_{inf}}\right) \cdot (P_b - P_o)}{\frac{P_b - P_o}{R_{PMR} \cdot I_{inf}} + e^{-E_1 \cdot I_{inf} \cdot \left(1 + \frac{P_b - P_o}{R_{PMR} \cdot I_{inf}}\right) \cdot t}} \quad (14)$$

W trakcie infuzji ze stałym natężeniem wlewu, jeśli nie zostanie ona przerwana ze względów bezpieczeństwa, ciśnienie CWC dla czasu  $t \Rightarrow \infty$  dąży do wartości  $P_e$ :

$$P_e = P_b + I_{inf} \cdot R_{PMR} \quad (15)$$

Po zakończeniu infuzji:

$$I(t) = 0 \quad (16)$$

równanie różniczkowe (11) przyjmuje postać:

$$\frac{1}{E \cdot (P(t) - P_o)} \frac{dP(t)}{dt} + \frac{P(t) - P_b}{R_{PMR}} = 0 \quad (17)$$

Dla warunku początkowego:

$$P(0) = P_b + I_{inf} \cdot R_{PMR} \quad (18)$$

rozwiązanie tego równania opisane jest wyrażeniem [5]:

$$P(t) = P_o + \frac{\left(1 + \frac{P_b - P_o}{R_{PMR} \cdot I_{inf}}\right) \cdot (P_b - P_o)}{\frac{P_b - P_o}{R_{PMR} \cdot I_{inf}} + 1 - e^{-E_2 \cdot I_{inf} \cdot \left(\frac{P_b - P_o}{R_{PMR} \cdot I_{inf}}\right) \cdot t}} \quad (19)$$

Rozwiązanie równania modelowego (17) po zakończeniu infuzji (19) umożliwiło rozszerzenie badań nad kompensacją ciśnieniowo-objętościową przestrzeni wewnątrzczaszkowej o szczegółową analizę spadku CWC, wprowadzenie nowego parametru kompensacyjnego: elastyczności wewnątrzczaszkowej ( $E_2$ ) i przeprowadzenie badań dotyczących zjawiska utrzymującego się podwyższonego CWC po zakończeniu infuzji.

Na podstawie modelu Marmarou można wyznaczyć tzw. dynamiczną krzywą ciśnieniowo-objętościową (P-V) [1, 2, 11]:

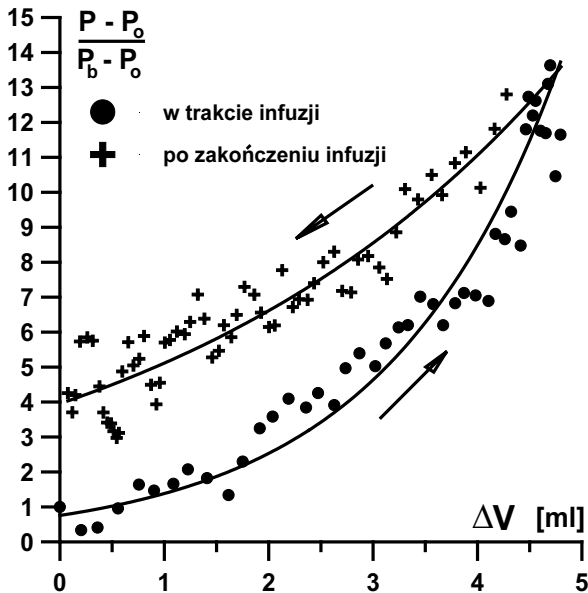
$$P = (P_b - P_o) \cdot e^{E_{AV}} + P_o \quad (20)$$

Matematyczny model Marmarou ogranicza się do mechanizmu kompensacyjnego związanego z gromadzeniem płynu w przestrzeni wewnątrzczaszkowej [2].

## 5 ANALIZA ZALEŻNOŚCI CIŚNIENIOWO-OBJĘTOŚCIOWYCH – BADANIA WŁASNE

Podczas wykonywania testu infuzyjnego u pacjentów z wodogłowiem komunikującym można zaobserwować, iż po zakończeniu infuzji roztworu soli fizjologicznej do przestrzeni wewnątrzczaszkowej CWC początkowo spada, a następnie utrzymuje się, nawet do kilku godzin, na podwyższonym poziomie (rys. 1). W ramach badań zjawisko to zostało przeanalizowane dwoma sposobami:

1 Analiza przesunięcia charakterystyki ciśnieniowo-objętościowej (P-V) wyznaczonej na podstawie równania (20) spadku CWC po zakończeniu infuzji płynu do przestrzeni wewnątrzczaszkowej względem charakterystyki P-V wyznaczonej z narostu CWC w trakcie wlewu (rys. 2) [6, 10].



Rys. 2. Przesunięcie krzywych ciśnieniowo-objętościowych wyznaczonych ze wzrostu CWC w trakcie infuzji płynu do przestrzeni wewnątrzczaszkowej i po jej zakończeniu.

2 Analiza zarejestrowanego czasowego przebiegu CWC podczas infuzji i po jej zakończeniu (rys. 3) [5, 7].



Rys. 3. Zmiany CWC w trakcie infuzji płynu do przestrzeni wewnątrzczaszkowej i po jej zakończeniu.

Badania przeprowadzono na materiale klinicznym z dwóch niezależnych ośrodków neurochirurgicznych (Department of Neurosurgery, Addenbrooke's Hospital, University of Cambridge w Anglii [5, 6, 7, 8] oraz Klinika Neurochirurgii A.M. w Warszawie [10]) wykorzystujących tę samą metodę wykonywania i analizy testów infuzyjnych.

5.1 Opis stosowanych metod statystycznych analizy danych

Zadania badań statystycznych określono następująco:

- 1 Porównanie wartości parametrów kompensacyjnych przestrzeni wewnątrzczaszkowej wyznaczonych dla przebiegu CWC podczas infuzji oraz po jej zakończeniu.
- 2 Ocena wpływu wartości parametrów kompensacyjnych przestrzeni wewnątrzczaszkowej oraz parametrów klinicznych na występowanie zjawiska.
- 3 Analiza zależności między parametrami opisującymi zjawisko i parametrami kompensacyjnymi przestrzeni wewnątrzczaszkowej oraz parametrami klinicznymi.

W przypadku wystąpienia istotnych zależności kolejnym problemem badawczym było zbudowanie modeli regresyjnych opisujących siłę i kierunek powiązań między parametrami kompensacyjnymi i parametrami klinicznymi a wielkością zjawiska.

Analizę wykonano za pomocą pakietu statystycznego *STATISTICA*. Przyjęty poziom istotności  $\alpha$  wynosił 0,05. Dobór odpowiedniej metody zależał od cech statystycznych analizowanych danych oraz od spełnienia założeń wybranego, do weryfikacji hipotezy badawczej, testu statystycznego.

Parametry kompensacyjne przestrzeni wewnątrzczaszkowej i parametry opisujące zjawisko są cechami ilościowymi leżącymi na skali przedziałowej. Właściwym narzędziem statystycznym do porównania dwóch prób jest test t-Studenta dla zmiennych zależnych (dotyczy pkt. 1) i zmiennych niezależnych (dotyczy pkt. 2). W pierwszej kolejności zweryfikowano spełnienie podstawowych założeń t-testów: normalności rozkładu zmiennej i jednorodności wariancji. W tym celu oceniono, za pomocą testu W Shapiro-Wilka, normalność rozkładu wszystkich analizowanych zmiennych. Dla niektórych zmiennych istniała potrzeba zastosowania przekształcenia logarytmicznego w celu otrzymania rozkładu normalnego.

Równość wariancji dla obu porównywanych prób niezależnych została zweryfikowana za pomocą statystyki o rozkładzie F-Fishera (test F). W przypadku gdy poziom istotności testu F był mniejszy od ustalonego poziomu istotności  $\alpha = 0,05$ , a więc hipoteza o równości wariancji w obu grupach została odrzucona, posługiwano

się alternatywnym testem Cochran-Coxa. W sytuacji niespełnienia założenia o normalności rozkładu analizowanej zmiennej i/lub w przypadku zmiennych ze skali porządkowej do porównania dwóch prób wykorzystywano testy nieparametryczne: test kolejności par Wilcoxon dla dwóch prób zależnych i test U Manna-Whitneya dla dwóch prób niezależnych.

Do oceny siły i kierunku zależności między parametrami opisującymi zjawisko i parametrami kompensacyjnymi przestrzeni wewnątrzczaszkowej (dotyczy pkt. 3) przeprowadzono analizę korelacji cząstkowych.

Ocenę związków między występowaniem zjawiska a zmiennymi ze skal porządkowych (zmodyfikowana skala Steina-Langfitta i skala NPH zmodyfikowana przez Larssona) i zmiennymi ze skal nominalnych (cechy jakościowe – płeć, miejsce występowania infuzji) przeprowadzono na podstawie analizy tablic dwudzielczych. Do analizy zależności między parametrami opisującymi badane zjawisko a parametrami klinicznymi wykorzystano współczynnik korelacji rang Spearmana, ze względu na małą liczbę obserwacji i udział w analizie zmiennych porządkowych.

Na wystąpienie i wielkość zjawiska może oddziaływać kilka czynników. W celu przeanalizowania tych związków zbudowano modele regresji wielokrotnej. Przeprowadzono analizę regresji zgodnie z procedurami podanymi w [4, 12]. Wybór zmiennych niezależnych modelu regresji (parametry kompensacyjne przestrzeni wewnątrzczaszkowej) został dokonany za pomocą analizy regresji krokowej (postępującej i wstecznej) i na podstawie skorygowanych współczynników korelacji w kwadracie ( $\tilde{r}_{yx}^2$ ) wyznaczonych dla wszystkich kombinacji zmiennych. Analizowano możliwość zastosowania metody najmniejszych kwadratów (MNK) w celu uzyskania nieobciążonych i efektywnych estymatorów parametrów modelu [4, 12]. Po dopasowaniu równania regresji na podstawie próby przeprowadzono analizy reszt oraz detekcję obserwacji nietypowych.

Model opisujący wpływ parametrów kompensacyjnych na występowanie zjawiska został zbudowany przy użyciu regresji logistycznej. Do oszacowania parametrów modelu zastosowano metodę największej wiarygodności (MNW) quasi-Newtona. Wybór zmiennych niezależnych modelu odbywał się na podstawie wyników testu ilorazu wiarygodności. Zastosowano test  $\chi^2$

do oceny dobroci dopasowania modelu. Ocenę istotności współczynników regresji wyznaczonych MNW przeprowadzono za pomocą statystyki  $\chi^2$  Walda.

## 5.2 Wyniki analizy zjawiska przesunięcia charakterystyk ciśnieniowo-objętościowych wyznaczonych podczas i po zakończeniu infuzji

Badania zostały przeprowadzone na podstawie retrospektywnej analizy testów infuzyjnych wykonanych w latach 1992-2002 w Addenbrooke's Hospital w Cambridge w Anglii [5, 6, 7, 8] oraz w latach 1993-2001 w Klinice Neurochirurgii A.M. w Warszawie [10]. Rejestrowanie spadku CWC po zakończeniu infuzji nie należy do rutynowej procedury badań pacjentów z podejrzeniem wodogłowia, dlatego do analizy wybrano 55 testów (Cambridge) oraz 27 testów (Warszawa), u których kompletność zapisu, zarówno fazy narastania, jak i spadku ciśnienia, pozwalała na wiarygodne porównanie obu faz. Stan kompensacji ciśnieniowo-objętościowej dla każdego pacjenta został ilościowo opisany za pomocą wewnątrzczaszkowych parametrów kompensacyjnych:  $P_b$ ,  $AMP_1$ ,  $AMP-P_1$ ,  $P_{o1}$ ,  $R_{PMR}$ ,  $E_1$ ,  $C_1$ ,  $\Delta V_{K1}$ , a dla pacjentów, u których stwierdzono występowanie zjawiska przesunięcia charakterystyki P-V<sub>2</sub> względem charakterystyki P-V<sub>1</sub> dodatkowo wyznaczono parametry:  $AMP-P_2$ ,  $P_{o2}$ ,  $E_2$ ,  $C_2$ ,  $\Delta V_{K2}$ . W celu ilościowego opisu zjawiska przesunięcia charakterystyki P-V<sub>2</sub> względem charakterystyki P-V<sub>1</sub> zaproponowano 3 nowe parametry:

$\Delta E$  [ml<sup>-1</sup>] =  $E_1 - E_2$ , różnica między elastycznością wewnątrzczaszkową ( $E_1$ ) dla P-V<sub>1</sub> i elastycznością wewnątrzczaszkową ( $E_2$ ) dla krzywej P-V<sub>2</sub>,

$\Delta P$  [mm Hg] =  $P_{2t} - P_b$ , różnica między CWC przed i po infuzji płynu,

AI [ml/ml] – współczynnik pola – pole zawarte między krzywymi P-V<sub>2</sub> i P-V<sub>1</sub> podzielone przez całkowitą objętość dodanego płynu.

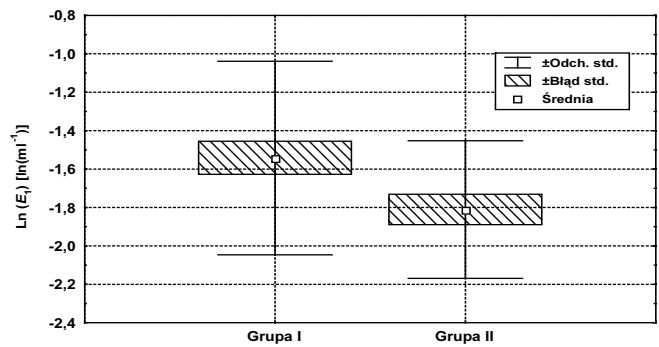
Przeprowadzona statystyczna analiza danych zgodnie z procedurami opisanymi w tym podrozdziale wykazała [6, 10]:

1 Występowanie zjawiska przesunięcia charakterystyki P-V<sub>2</sub> względem charakterystyki P-V<sub>1</sub> (> 2 [mm Hg]) u 60,3% (35/55) pacjentów hospitalizowanych w Addenbrooke's

Hospital w Cambridge oraz u 59,3% (16/27) pacjentów Kliniki Neurochirurgii A.M. w Warszawie.

- 2 Istotnie statystycznie różnice wartości średnich logarytmu elastyczności wewnątrzczaszkowych dla dwóch faz testu infuzyjnego: wzrostu CWC podczas infuzji płynu do przestrzeni wewnątrzczaszkowej i spadku CWC po zakończeniu infuzji ( $\ln(E_1) > \ln(E_2)$ ,  $p < 0,001$ ). Nie stwierdzono istotnych różnic między średnimi wartościami parametrów AMP- $P_1$  i AMP- $P_2$  oraz  $P_{o1}$  i  $P_{o2}$  ( $p > 0,5$ ).
- 3 Istotny wpływ elastyczności wewnątrzczaszkowej zarówno na występowanie, jak i wielkość zjawiska przesunięcia charakterystyki P- $V_2$  względem charakterystyki P- $V_1$ . Zjawisko występuje u pacjentów z podwyższoną wartością parametru  $\ln(E_1)$  ( $p < 0,05$ ) (rys. 4), czyli ze sztywniejszym układem wewnątrzczaszkowym (lub jak wykazano na podstawie materiału klinicznego z Kliniki Neurochirurgii A.M. w Warszawie, u pacjentów z mniejszą podatnością wewnątrzczaszkową;  $p < 0,001$ ). Ponadto, na podstawie analizy regresji wielokrotnej, stwierdzono, że wyższa elastyczność  $E_1$ , czyli bardziej ograniczona rezerwa ciśnieniowo-objętościowa, powoduje większą różnicę CWC przed i po infuzji, a tym samym większy współczynnik pola (AI) zawartego między krzywymi P- $V_1$  i P- $V_2$ .
- 4 Istotny wpływ  $\ln(E_1)$ , a także  $\ln(R_{PMR})$  na występowanie zjawiska na podstawie modelu regresji logistycznej. Większa wartość parametru  $\ln(E_1)$  powoduje większe prawdopodobieństwo wystąpienia zjawiska, co jest zgodne z wynikami opisanymi w punkcie 3, natomiast parametr  $\ln(R_{PMR})$  ma odwrotny wpływ na wystąpienie przesunięcia. Niestety mała liczebność próby i niespełnienie założenia o normalności rozkładu reszt powoduje, że weryfikacja istotności otrzymanych parametrów modelu może być zaburzona. Model wymaga dalszych badań.
- 5 Istotne statystycznie powiązania parametru  $\ln(AI)$  z 5 parametrami kompensacyjnymi:  $\ln(R_{PMR})$ ,  $\ln(E_1)$ ,  $\ln(E_2)$ ,  $P_{o1}$  i  $P_b$ , co opisano za pomocą modelu regresji. Model wyjaśnia około 95% zmienności wyników. Wyższe wartości parametrów  $\ln(E_1)$ ,  $\ln(R_{PMR})$  i  $P_{o1}$  powodują większe przesunięcie charakterystyk P- $V$ , natomiast wzrost wartości parametrów  $\ln(E_2)$  i  $P_b$  wpływa odwrotnie na

wielkość zjawiska wyrażoną parametrem  $\ln(AI)$ .



Rys. 4. Porównanie wartości średnich zmiennej  $\ln(E_1)$  w dwóch grupach. I grupa: pacjenci, u których stwierdzono występowanie zjawiska (35 przypadków), II grupa: pacjenci, u których zjawisko nie występowało (20 przypadków). Na podstawie materiału klinicznego z Cambridge.

- 6 Istotne statystycznie powiązania parametru  $\ln(\Delta P)$  z 3 parametrami kompensacyjnymi:  $\ln(R_{PMR})$ ,  $\ln(E_1)$ ,  $\ln(E_2)$ , co opisano za pomocą modelu regresji wielorakiej. Model wyjaśnia 76,6% zmienności wyników. Większa różnica między CWC po i przed infuzją występuje przy wyższych wartościach  $\ln(E_1)$  i  $\ln(R_{PMR})$ , natomiast odwrotny i silny wpływ ma parametr  $\ln(E_2)$ .
- 7 Istotne statystycznie powiązania parametru  $\ln(AI)$  przy zawężeniu badań do I fazy testu (wzrost CWC podczas infuzji) z 3 parametrami kompensacyjnymi:  $\ln(E_1)$ ,  $P_b$ ,  $\ln(AMP)$ . Model wyjaśnia 83,7% zmienności wyników parametru  $\ln(AI)$ . Na podstawie znajomości 3 parametrów kompensacyjnych wyznaczonych z I fazy badania i przy użyciu wyznaczonego modelu można dokonać prognozy wielkości zjawiska przesunięcia charakterystyk P- $V$ . Siłę powiązań 3 parametrów kompensacyjnych z parametrem  $\ln(AI)$  oceniono na podstawie znormalizowanych współczynników równania regresji. Stwierdzono silną i dodatnią zależność między  $\ln(AI)$ , a  $\ln(E_1)$  oraz ujemny i mniej silny związek z  $P_b$  i  $\ln(AMP)$ .
- 8 Istotną statystycznie, dodatnią zależność między wielkością przesunięcia charakterystyk P- $V$  a wiekiem pacjenta i rozmiarem komór mózgowych.
- 9 Istotny statystycznie związek między występowaniem zjawiska a mniej zaawansowanymi objawami wodogłowia wyrażonymi za pomocą skali NPH.

### 5.3 Wyniki analizy zarejestrowanego czasowego przebiegu CWC podczas infuzji i po jej zakończeniu przy wykorzystaniu iteracyjnego algorytmu Levenberga-Marquardta

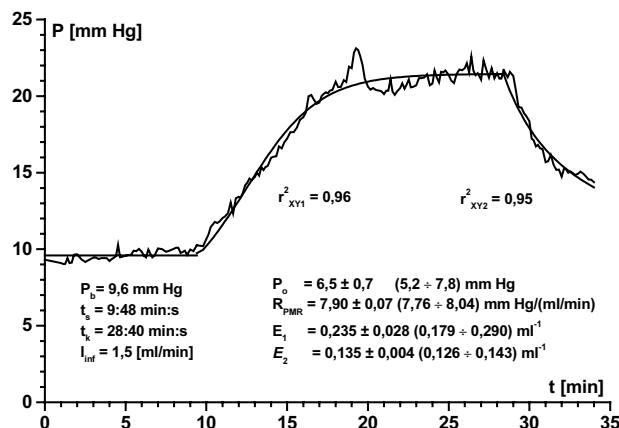
Do analizy wybrano 37 testów infuzyjnych o dostatecznie długim zapisie spadku CWC po zakończeniu infuzji. Metodą Levenberga-Marquardta (L-M) posłużono się do wyznaczenia wartości parametrów równania modelowego opisującego wzrost CWC podczas infuzji (14) oraz spadek CWC po jej zakończeniu (19). Dla okresu infuzji wyznaczono parametry:  $R_{PMR}$ ,  $E_1$  oraz  $P_{o1}$  przy wartościach wektora początkowego odpowiednio:  $R_{PMR1} = 10$  [mm Hg/(ml/min)],  $E_1 = 0,1$  [ml<sup>-1</sup>] oraz  $P_{o1} = 7$  [mm Hg]. Parametr spadku CWC po zakończeniu infuzji:  $E_2$  wyznaczono przy założeniu  $\Delta R_{PMR} = 0$  [mm Hg/(ml/min)] oraz  $\Delta P_o = 0$  [mm Hg]. Wartości wektora początkowego dla spadku CWC wynosiły  $R_{PMR2} = R_{PMR1}$ ,  $E_1 = 0,1$  [ml<sup>-1</sup>] oraz  $P_{o2} = P_{o1}$ . Przykładowy przebieg CWC podczas testu infuzyjnego z nałożonymi krzywymi modelowymi przedstawiono na rys. 5.

Do ilościowego opisu zjawiska podwyższonego CWC po zakończeniu infuzji zaproponowano dwa parametry:

$\Delta E$  [ml<sup>-1</sup>] =  $E_1 - E_2$ , różnica między elastycznością wewnątrzczaszkową ( $E_1$ ) dla wzrostu CWC podczas infuzji i elastycznością wewnątrzczaszkową ( $E_2$ ) dla spadku CWC po jej zakończeniu,

$\Delta P$  [mm Hg] =  $P_{2t} - P_b$ , różnica między wartością CWC po czasie równym czasowi trwania infuzji ( $P_{2t}$ ) a wartością początkowego CWC ( $P_b$ ) (rys. 3).

Oceny wyników regresji nieliniowej, osobno dla fazy narostu i spadku CWC, dla wszystkich 37 analizowanych testów infuzyjnych dokonano na podstawie: skorygowanego współczynnika determinacji w kwadracie ( $\tilde{r}_v^2$ ) mówiącego, jaki procent zmienności wyników jest wyjaśniony przez model oraz asymptotycznych błędów standardowych i asymptotycznych 95% przedziałów ufności dla wyznaczonych estymatorów [4] (w 16 przypadkach, w których estymator parametru  $P_o$  był statystycznie nieistotny, przyjęto, że  $P_o = 0$  [mm Hg], a więc ocena tego estymatora nie była możliwa).



Rys. 5. Zarejestrowany przebieg CWC podczas i po zakończeniu infuzji. Na przebiegi nałożono krzywe modelowe wyznaczone na podstawie parametrów kompensacyjnych estymowanych przy użyciu algorytmu L-M.

Na podstawie przeprowadzonej statystycznej analizy danych dla fazy narostu i spadku CWC podczas testu infuzyjnego stwierdzono:

- 1 Bardzo dobre dopasowanie modelu do zarejestrowanych zmian sygnału CWC podczas infuzji (92%), jak i po jej zakończeniu (82%) dla 37 testów infuzyjnych.
- 2 Utrzymywanie się podwyższonego CWC po zakończeniu infuzji we wszystkich 37 przypadkach analizowanych testów infuzyjnych. Do analizy przedmiotowego zjawiska przyjęto 23 przypadki (62,2%), w których wyznaczona wartość CWC po czasie od zakończenia infuzji równym okresowi jej trwania była wyższa o 2 [mm Hg] od wartości początkowej CWC przed infuzją.
- 3 Statystycznie istotne wyższe wartości średnie elastyczności wewnątrzczaszkowej wyznaczonej podczas infuzji ( $E_1$ ) niż po jej zakończeniu ( $E_2$ ) ( $p < 0,001$ ) dla 23 testów infuzyjnych reprezentujących badane zjawisko ( $\Delta P < 2$  [mm Hg]) przy założeniu niezmienności rezystancji wpływu PMR ( $R_{PMR}$ ) oraz ciśnienia odniesienia ( $P_o$ ) po zakończeniu infuzji. Nie stwierdzono natomiast istotnej różnicy między średnimi wartościami  $E_1$  i  $E_2$  w przypadku testów, dla których  $\Delta P < 2$  [mm Hg] (14 przypadków).
- 4 U pacjentów, u których zaobserwowano występowanie zjawiska podwyższonego CWC po zakończeniu infuzji, istotnie wyższą elastyczność wewnątrzczaszkową wyznaczoną podczas infuzji ( $E_1$ ).
- 5 Potwierdzenie istotności zależności między ( $\ln(\Delta P)$ ) a 3 parametrami kompensacyjnymi:  $E_1$ ,  $E_2$ ,  $R_{PMR}$ . Nie stwierdzono istotnego

związku między  $\Delta E$  a którymkolwiek z parametrów kompensacyjnych. Stosując metodę analizy przebiegu CWC w czasie z wykorzystaniem algorytmu L-M, nie jest możliwe potwierdzenie wystąpienia zależności między AI a parametrami kompensacyjnymi przestrzeni wewnątrzczaszkowej.

## 6 PODSUMOWANIE I WNIOSKI

- ◆ Na podstawie testu infuzyjnego rozszerzonego o analizę zmian CWC po zakończeniu infuzji stwierdzono, że zjawisko opóźnionego powrotu CWC po zakończeniu infuzji do wartości początkowej ( $P_b$ ) występuje u około 60% pacjentów z podejrzeniem wodogłowia komunikującego. Zjawisko jest więc istotne, a podjęcie próby jego wyjaśnienia jest uzasadnione.
- ◆ Zaproponowano dwie metody identyfikacji zjawiska opóźnionego powrotu CWC po zakończeniu infuzji do wartości początkowej ( $P_b$ ):
  - badanie wielkości przesunięcia charakterystyk ciśnieniowo-objętościowych (P-V) przestrzeni wewnątrzczaszkowej wyznaczonych podczas i po zakończeniu infuzji,
  - analiza utrzymującego się po zakończeniu infuzji podwyższonego CWC na podstawie czasowych przebiegów zmian CWC podczas i po zakończeniu infuzji.
- ◆ Zaproponowano i wyznaczono parametry pozwalające na ilościową ocenę zjawiska opóźnionego powrotu CWC po infuzji do wartości początkowej ( $P_b$ ): AI (współczynnik pola),  $\Delta P$  – różnica ciśnienia wewnątrzczaszkowego po i przed infuzją płynu do przestrzeni wewnątrzczaszkowej;  $\Delta E$  – różnica między elastycznościami wewnątrzczaszkowymi przed i po infuzji płynu do przestrzeni wewnątrzczaszkowej.
- ◆ Na podstawie analiz przeprowadzonych dwiema metodami identyfikacji zjawiska opóźnionego powrotu CWC po zakończeniu infuzji do wartości początkowej ( $P_b$ ) stwierdzono, że występuje ono u pacjentów z patologicznie podwyższoną elastycznością wewnątrzczaszkową wyznaczoną podczas infuzji ( $E_1$ ), czyli „sztywniejszym” układem wewnątrzczaszkowym. Po zakończeniu infuzji elastyczność wewnątrzczaszkowa ( $E_2$ ) zmniejsza się w kierunku wartości prawidłowych.
- ◆ Występują istotne zależności między wielkością zjawiska opóźnionego powrotu CWC po zakończeniu infuzji do wartości początkowej ( $P_b$ ) a parametrami kompensacyjnymi i klinicznymi. Na podstawie przeprowadzonych analiz i wyznaczonych modeli regresji wielokrotnej stwierdzono, iż najistotniejsze znaczenie mają następujące parametry:
  - elastyczność wewnątrzczaszkowa wyznaczona podczas infuzji ( $E_1$ ) – duża wartość  $E_1$  zwiększa wielkość zjawiska,
  - elastyczność wewnątrzczaszkowa wyznaczona po zakończeniu infuzji ( $E_2$ ) – duża wartość  $E_2$  zmniejsza wielkość zjawiska,
  - rezystancja wypływu PMR ( $R_{PMR}$ ) – duża wartość  $R_{PMR}$  zwiększa wielkość zjawiska,
  - wielkość komór mózgowych – poszerzony układ komorowy zwiększa wielkość zjawiska.
- ◆ Rozszerzono model Marmarou o równanie zmian CWC po zakończeniu infuzji. Poprawność wyznaczonego równania potwierdzono za pomocą oceny dopasowania krzywych modelowych do rzeczywistych przebiegów CWC podczas i po zakończeniu infuzji.
- ◆ Dokonano identyfikacji parametrów rozszerzonego modelu Marmarou za pomocą iteracyjnego algorytmu Levenberga-Marquardta. Uzyskano bardzo dobre dopasowanie krzywych modelowych do rzeczywistych zmian CWC podczas infuzji (92%) i po jej zakończeniu (82%), co potwierdza przydatność wybranej metody iteracyjnej i poprawność wyznaczonego równania spadku CWC po zakończeniu infuzji. Gorsze dopasowanie modelu do zmian CWC po zakończeniu infuzji jest spowodowane krótszym zapisem (mniejsza liczba próbek do analizy) fazy spadku niż fazy wzrostu CWC. Dokonano oceny wyznaczonych estymatorów parametrów kompensacyjnych przestrzeni wewnątrzczaszkowej za pomocą asymptotycznych błędów standardowych i 95% przedziałów ufności.
- ◆ Postawiono hipotezy stanowiące próby wyjaśnienia mechanizmu powstawania zjawiska opóźnionego powrotu CWC po zakończeniu infuzji do wartości początkowej ( $P_b$ ). Zjawisko spowodowane jest:
  - wzrostem składowej naczyniowej ciśnienia wewnątrzczaszkowego,
  - uruchamianiem przez infuzję i związanym z nią wzrostem CWC dwóch różnych mechanizmów kompensacyjnych: odrucho-

wego wzrostu układowego średniego ciśnienia tętniczego oraz zwiększonego odpływu żylnego, które następnie zanikają z niejednakową prędkością,

- gromadzeniem się płynu w tkankach mózgu, powodując chwilowy wzrost ich objętości.

Postawione hipotezy nie wykluczają się wzajemnie. Mechanizm powstawania zjawiska opóźnionego powrotu CWC po zakończeniu infuzji do wartości początkowej ( $P_b$ ) może polegać na wystąpieniu wymienionych czynników równocześnie.

- ◆ Zjawisko opóźnionego powrotu CWC po zakończeniu infuzji do wartości początkowej ( $P_b$ ) ma znaczenie praktyczne i powinno być uwzględnione podczas obliczania parametrów kompensacyjnych przestrzeni wewnątrzczaszkowej. Występowanie zjawiska powoduje różnice w wartościach parametrów (elastywności wewnątrzczaszkowej ( $E$ ), podatności wewnątrzczaszkowej ( $C$ ), pulsacyjne zmiany objętości krwi mózgowej ( $\Delta V_K$ ), współczynnik ciśnieniowo-objętościowy (PVI)) wyznaczonych ze wzrostu i spadku CWC w trakcie i po zakończeniu infuzji. W związku z tym metody obliczeniowe, które biorą pod uwagę obie fazy, mogą dawać błędne wyniki.

baseline intracranial pressure after fluid infusion into CSF space in patients with hydrocephalus. *Neurol Res.* 2004, 26, 628-31.

- 8) Kasprowicz, M., Juniewicz, H., Czosnyka, M., Czosnyka, Z., Pickard, J.D. 2005. Analiza zjawiska przesunięcia charakterystyk ciśnieniowo-objętościowych wyznaczonych podczas testu infuzyjnego u pacjentów z wodogłowiem komunikującym – model regresji wielokrotnej, *XIV Krajowa Konferencja Naukowa Biocybernetyka i Inżynieria Biomedyczna, Częstochowa*, wrzesień 2005, 2, 754-61.
- 9) Kasprowicz, M., Juniewicz, H., Wroński, J. 2001. Analiza hydraulicznych i elektrycznych modeli krążenia mózgowego krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego. *Metrologia i Systemy Pomiarowe.* 2001, 1, 41-61.
- 10) Kasprowicz, M., Koszewski, W., Juniewicz, H., Czosnyka, M. 2004. Modelowanie krążenia płynu mózgowo-rdzeniowego z uwzględnieniem zjawiska zmiany nachylenia krzywej ciśnieniowo-objętościowej w testach infuzyjnych u pacjentów z wodogłowiem. Doniesienie wstępne, *Neurol Neurochir Pol.* 2004, 2, 109-14.
- 11) Marmarou, A., Shulman, K., Rosende, R. 1978. A nonlinear analysis of the cerebrospinal fluid system and intracranial pressure dynamics. *J Neurosurg.* 1978, 48, 332-44.
- 12) Stanisław, A. 2000. Przystępny kurs statystyki z wykorzystaniem programu *STATISTICA PL* na przykładach z medycyny, t. II, Kraków: StatSoft Polska Sp. z o.o.
- 13) Śliwka, S. 1980. Kliniczny system badania wybranych własności dynamicznych układu wewnątrzczaszkowego – praca doktorska, Warszawa: CMDiK PAN.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Avezaat, C.J., van Eijndhoven, J.H.M. 1984. *Cerebrospinal pulse-pressure and craniospinal dynamics – Thesis.* Rotterdam: Erasmus University.
- 2) Czosnyka, M. 1996. *Analiza dynamicznych procesów wewnątrzczaszkowej kompensacji objętościowej – praca habilitacyjna*, Warszawa: Oficyna Wydawnicza Politechniki Warszawskiej.
- 3) Czosnyka, Z., Czosnyka, M., Oowler, B., Momjian, S., Kasprowicz, M., Schmidt, E.A., Smielewski, P., Pickard, J.D. 2005. Clinical testing of CSF circulation in hydrocephalus. *Acta Neurochir Suppl.* 2005, 95, 247-51.
- 4) Dobosz, M. 2001. *Wspomagana komputerowo statystyczna analiza wyników badań*. Warszawa: Akademicka Oficyna Wydawnicza EXIT.
- 5) Juniewicz, H., Kasprowicz, M., Czosnyka, M., Czosnyka, Z., Gizewski, S., Dzik, M., Pickard, J.D. 2005. Analysis of intracranial pressure during and after infusion test in patients with communicating hydrocephalus, *Physiol Meas.* 2005, 26, 1039-48.
- 6) Kasprowicz, M., Czosnyka, M., Czosnyka, Z., Momjian, S., Smielewski, P., Juniewicz, H., Pickard, J.D. 2003. Hysteresis of the cerebrospinal pressure-volume curve in hydrocephalus. *Acta Neurochir Suppl.* 2003, 86, 529-32.
- 7) Kasprowicz, M., Czosnyka, Z., Czosnyka, M., Momjian, S., Juniewicz, H., Pickard, J.D. 2004. Slight elevation of