



Politechnika Wroclawska

Wydział Podstawowych Problemów Techniki
Katedra Inżynierii Biomedycznej

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

mgr inż. Arkadiusz Ziółkowski

Promotorzy

dr hab. inż. Magdalena Kasproicz, prof. PWr

Politechnika Wroclawska, Polska

prof. dr hab. inż. Marek Czosnyka

University of Cambridge, Wielka Brytania

Politechnika Warszawska, Polska

WROCLAW 2024

Dziedzina: nauki inżyneryjno-techniczne

Dyscyplina: inżynieria biomedyczna

Słowa kluczowe: fale tętniczopochodne, prędkość przepływu krwi mózgowej, przezczaszkowa ultrasonografia dopplerowska, objętość krwi mózgowej, ciśnienie wewnątrzczaszkowe, wodogłowie normotensyjne, urazowe uszkodzenie mózgu, analiza morfologiczna

Podziękowania

Minęło wiele lat, odkąd wpadłem na pomysł realizacji badań, których zwieńczeniem miała być rozprawa doktorska. Realizacja tego pomysłu przyniosła mi wiele dobrych chwil, ale nie obyło się też bez trudności. Teraz pisząc dysertację, widzę jak wiele zawdzięczam innym osobom, które wspierały mnie przez cały okres przygody zwanej studiami doktoranckimi. Dlatego pragnę serdecznie podziękować wszystkim, którzy wspierali mnie w tej podróży.

Przede wszystkim chciałbym wyrazić głęboką wdzięczność moim promotorom, Profesor Magdalenie Kasprowicz oraz Profesorowi Markowi Czosnyce, których nieoceniona wiedza, wskazówki oraz cierpliwość były dla mnie źródłem motywacji i pozwoliły na pogłębienie mojej wiedzy oraz rozwinięcie umiejętności badawczych. Dziękuję również za wspianą atmosferę podczas współpracy oraz za bezcenną pomoc w pokonywaniu wszelkich przeszkód napotkanych na drodze do napisania pracy doktorskiej.

Serdeczne podziękowania kieruję również do całego zespołu BrainLab z Politechniki Wrocławskiej, za wspólnie spędzony czas i realizację wielu ciekawych projektów badawczych i wydarzeń. Cieszę się, że mogę być częścią tak zgranego zespołu.

Chciałbym także podziękować zespołowi z BrainPhysics Lab z University of Cambridge, gdzie miałem przyjemność odbyć staż naukowy. Okazana gościnność oraz wsparcie naukowe znacząco wzbogaciły moje doświadczenie badawcze i otworzyły nowe perspektywy w mojej pracy naukowej.

Moje najserdeczniejsze podziękowania kieruję do mojej mamy Wiesławy, mamy chrzestnej Wandy, babci Lucyny oraz siostry Kasi, które zawsze we mnie wierzą, wspierają mnie na każdym kroku i razem ze mną cieszą się z moich osiągnięć, co jest dla mnie bezcenną motywacją.

Ogromne podziękowania kieruję również do mojej dziewczyny Hani oraz przyjaciela Arka, za nieustające wsparcie, zrozumienie i motywację do realizowania tak szalonych pomysłów jak pisanie rozprawy doktorskiej. Bez tego moja praca doktorska nie miałaby najmniejszych szans na powstanie.

Pragnę również podziękować za okazane wsparcie moim współpracownikom oraz Dyrekcji Centrum Innowacji i Biznesu Politechniki Wrocławskiej oraz Wrocławskiego Centrum Transferu Technologii, dzięki którym połączenie doktoratu z pracą zawodową było możliwe i przyjemne.

Spis treści

Spis rysunków	vii
Spis tabel	ix
Wykaz najważniejszych skrótów i oznaczeń	xii
Artykuły naukowe stanowiące podstawę pracy doktorskiej	xiii
Streszczenie (summary)	1
Streszczenie w języku polskim (summary in Polish)	1
Streszczenie w języku angielskim (summary)	6
1 Wstęp teoretyczny	1
1.1 Anatomia i fizjologia krążenia krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego	1
1.1.1 Mózgowy przepływ krwi i jego autoregulacja	1
1.1.2 Przepływ płynu mózgowo-rdzeniowego	4
1.1.3 Ciśnieniowo-objętościowe mechanizmy kompensacyjne przestrzeni czaszkowo-rdzeniowej	5
1.2 Patofizjologia krążenia krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego	8
1.2.1 Urazowe uszkodzenie mózgu	8
1.2.2 Wodogłowie normotensyjne	9
1.3 Metody pomiaru przepływu krwi mózgowej, objętości krwi mózgowej oraz ciśnienia wewnątrzczaszkowego	11
1.3.1 Przepływ krwi mózgowej	11
1.3.2 Objętość krwi mózgowej	13
1.3.3 Ciśnienie wewnątrzczaszkowe	16
1.4 Morfologia sygnału prędkości przepływu krwi mózgowej, objętości krwi móz- gowej oraz ciśnienia wewnątrzczaszkowego	16
1.4.1 Prędkość przepływu krwi mózgowej	16
1.4.2 Objętość krwi mózgowej	19
1.4.3 Ciśnienie wewnątrzczaszkowe	21
2 Cel pracy i hipotezy badawcze	27
3 Opis wykonanych badań	29
3.1 Czasy występowania ekstremów lokalnych tętniczopochodnych fal prędko- ści przepływu krwi mózgowej i ciśnienia wewnątrzczaszkowego	29

3.2	Ocena mechanizmów kompensacyjnych na podstawie analizy kształtu tętniczopochodnych fal prędkości przepływu krwi mózgowej i ciśnienia wewnątrzczaszkowego	34
3.3	Analiza fali tętniczopochodnej prędkości przepływu krwi mózgowej w diagnostyce wodogłowa normotensyjnego	38
3.4	Analiza podobieństwa fali tętniczopochodnych objętości tętniczej krwi mózgowej oraz ciśnienia wewnątrzczaszkowego podczas fal plateau ciśnienia wewnątrzczaszkowego	42
4	Podsumowanie i kierunki dalszych badań	45
	Bibliografia	49
	Załącznik A: Treść publikacji stanowiących podstawę pracy doktorskiej	71
	Załącznik B: Wkład autorów publikacji stanowiących podstawę pracy doktorskiej	125
	Załącznik C: Życiorys i dorobek naukowy	129

Spis rysunków

1.1	Wizualizacja koła Willisa i dużych tętnic mózgowych	2
1.2	Krzywa Lassena – zależność przepływu krwi mózgowej od ciśnienia perfuzji mózgowej	3
1.3	Schemat krążenia płynu mózgowo-rdzeniowego	5
1.4	Doktryna Monro-Kelliego	6
1.5	Schematyczna reprezentacja zależności ciśnieniowo-objętościowych przestrzeni czaszkowo-rdzeniowej	7
1.6	Wizualizacja zmiany objętości krwi mózgowej w trakcie jednego cyklu pracy serca	14
1.7	Wizualizacja fal składowych prędkości przepływu krwi mózgowej	17
1.8	Klasy kształtu fali tętniczopochodnej prędkości przepływu krwi mózgowej .	18
1.9	Schematyczna reprezentacja kształtów fal tętniczopochodnych objętości krwi mózgowej	21
1.10	Klasyfikacja kształtu fal tętniczopochodnych ciśnienia wewnątrzczaszkowego	24
1.11	Schematyczna interpretacja parametru RAP	25
3.1	Schematyczna reprezentacja czasów występowania lokalnych ekstremów fal tętniczopochodnych	31
3.2	Metoda wyznaczania i interpretacja parametru RPS	36
3.3	Wizualizacja trójkąta wpisanego w falę objętości tętniczej krwi mózgowej oraz parametrów podobieństwa fali do trójkąta	40
3.4	Kształty tętniczopochodnych fal objętości tętniczej krwi mózgowej obserwowane u zdrowych ochotników oraz pacjentów z podejrzeniem wodogłowa normotensyjnego	41
3.5	Różnice kształtów tętniczopochodnych fal ciśnienia wewnątrzczaszkowego oraz objętości tętniczej krwi mózgowej podczas fali plateau, oraz w okresie poprzedzającym falę plateau	43

Spis tabel

3.1	Wartości sygnałów fizjologicznych podczas pomiaru w spoczynku i zmian hemodynamicznych u pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu	30
3.2	Czasy wystąpienia ekstremów lokalnych fal tętniczopochodnych ciśnienia wewnątrzczaszkowego oraz prędkości przepływu krwi mózgowej	32
3.3	Parametry kompensacyjne przestrzeni czaszkowo-rdzeniowej policzone podczas monitorowania w spoczynku, przed rozpoczęciem testu infuzyjnego . .	37

Wykaz najważniejszych skrótów i oznaczeń

ABP	ciśnienie tętnicze krwi, ang. arterial blood pressure [mm Hg]
AmpICP	amplituda tętniczopochodnej fali ciśnienia wewnątrzczaszkowego, ang. amplitude of intracranial pressure pulse
C_aBV	objętość tętniczej krwi mózgowej, ang. cerebral arterial blood volume [cm]
CBF	przepływ krwi mózgowej, ang. cerebral blood flow [cm ³ /s]
CBFV	prędkość przepływu krwi mózgowej, ang. cerebral blood flow velocity [cm/s]
CBV	objętość krwi mózgowej, ang. cerebral blood volume [cm ³]
C_i	podatność mózgowo-rdzeniowa, ang. cerebrospinal compliance [cm ³ /mm Hg]
CPP	ciśnienie perfuzji mózgowej, ang. cerebral perfusion pressure [mm Hg]
CSF	płyn mózgowo-rdzeniowy, ang. cerebrospinal fluid
E	elastywność mózgowo-rdzeniowa, ang. cerebrospinal elasticity [ml ⁻¹]
ICP	ciśnienie wewnątrzczaszkowe, ang. intracranial pressure [mm Hg]
P-V	zależność ciśnieniowo-objętościowa przestrzeni czaszkowo-rdzeniowej, ang. pressure-volume characteristic
NPH	wodogłowie normotensyjne, ang. normal pressure hydrocephalus
PaCO₂	ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla we krwi, ang. partial pressure of carbon dioxide in the blood [mm Hg]
PAT	czas pojawienia się lokalnego ekstremum fali tętniczopochodnej, ang. peak appearance time [s]
PI	indeks pulsacyjności, ang. pulsatility index
R_{CSF}	rezystancja odpływu płynu mózgowo-rdzeniowego, ang. resistance to cerebrospinal fluid outflow [mm Hg/ml ⁻¹ /min ⁻¹]
SAH	krwotok podpajęczynówkowy, ang. subarachnoid hemorrhage
TBI	urazowe uszkodzenie mózgu, ang. traumatic brain injury

Artykuły naukowe stanowiące podstawę pracy doktorskiej

1. **Ziółkowski, A.**, Pudełko, A., Kazimierska, A., Czosnyka, M., Czosnyka, Z., Kasprowicz, M. (2021). Analysis of relative changes in pulse shapes of intracranial pressure and cerebral blood flow velocity. *Physiological Measurement*, 42(12):125004, doi: 10.1088/1361-6579/ac38bf, IF 2021: 3.2, punkty MNiSW: 100.
2. **Ziółkowski, A.**, Pudełko, A., Kazimierska, A., Uryga, A., Czosnyka, Z., Kasprowicz, M., Czosnyka, M. (2023). Peak appearance time in pulse waveforms of intracranial pressure and cerebral blood flow velocity. *Frontiers in Physiology*, 13(1):1077966, doi: 10.3389/fphys.2022.1077966, IF 2023: 4, punkty MNiSW: 100.
3. **Ziółkowski, A.**, Kasprowicz, M., Czosnyka, M., Czosnyka, Z. (2023). Brain blood flow pulse analysis may help to recognize individuals who suffer from hydrocephalus. *Acta Neurochirurgica*, 165(10):4045–4054, doi: 10.1007/s00701-023-05839-5, IF 2023: 2.4, punkty MNiSW: 100.
4. **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 and Spine, special issue The XVIII International Symposium on Intracranial Pressure and Brain Monitoring (ICP 2022)*, 102832, doi: 10.1016/j.bas.2024.102832, IF zostanie podany prawdopodobnie pod koniec 2024 roku, czasopismo nieuwzględnione na liście MNiSW.

Pozostałe osiągnięcia naukowe zostały przedstawione w Załączniku C do niniejszej pracy.

Streszczenie (summary)

Streszczenie w języku polskim (summary in Polish)

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 mó-

zgowych 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 tętnicznej 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 tętnicznej 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 tętnicznej krwi mózgowej, podobnie jak w poprzednich badaniach, estymowano za pomocą modelu matematycznego krążenia krwi mózgowej oraz sygnału prędkości przepływu krwi mózgowej. Zaproponowano indeks podobieństwa 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 tętniczej krwi mózgowej podczas epizodów fal plateau. Stanowi to potwierdzenie czwartej hipotezy niniejszej pracy: **Zmiany objętości tętniczej 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 tętniczej krwi mózgowej i wykazano, że może ona znaleźć zastosowanie kliniczne w diagnostyce wodogłowa normotensyjnego. Pokazano, że zmiany objętości tętniczej 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.

Streszczenie w języku angielskim (summary)

Introduction

Cerebral homeostasis is dependent, among other factors, on the efficiency of the brain processes responsible for regulating intracranial pressure, cerebral blood flow and cerebrospinal fluid flow. Arterial blood supplies oxygen and nutrients to nerve cells, while cerebrospinal fluid supplies nutrients, drains metabolic products, and protects the brain from mechanical damage by cushioning vibrations and reducing overloads affecting the skull. High intracranial pressure can lead to reduced cerebral blood flow, which in turn can result in hypoxia of brain cells. The cerebral autoregulation mechanism prevents this by maintaining a constant cerebral blood flow through the constriction and dilation of cerebral blood vessels within the limited range of cerebral perfusion pressure (the difference between mean arterial blood pressure and intracranial pressure). In clinical practice, intracranial pressure and cerebral blood flow are commonly monitored, and clinical decisions are made based on the interpretation of the mean values of these signals. However, the mean value does not contain information about the dynamics of cerebral processes. Therefore, in order to improve the personalisation of patient therapy in medical intensive care units, multi-parameter monitoring of physiological signals with high sampling frequency is recommended. This allows for the analysis of the entire spectrum of fluctuations contained in the recorded signals. The fluctuations in brain signals can be divided into three categories: those related to respiration, vasomotor waves (which are associated with the active dilation and contraction of cerebral blood vessels, also known as cerebral autoregulation), and waves related to cardiac work. Recent studies have indicated that the signal fluctuations can provide additional information about the patient's state and the dynamics of cerebral processes. Currently, vasomotor fluctuations are most often analyzed in clinical practice. However, with the development of medical signal recording and processing technology, there is growing interest in the morphological analysis of cardiac-related waveforms of signals, such as: intracranial pressure and cerebral blood flow.

Cardiac-related waveforms are systematic oscillations of signals that are associated with cyclic heart rate. Cardiac-related waveforms of cerebral blood flow and intracranial pressure are linked. With each cardiac cycle, arterial blood flows into the closed intracranial space, which is bounded by the bones of the skull, and venous blood flows out, where the outflow of blood is characterized by smaller oscillations than its inflow. The inflowing blood exerts pressure on the walls of cerebral blood vessels, causing fluctuations in the diameter of these vessels, and consequently fluctuations of the volume of cerebral blood. These changes affect brain tissues and cerebrospinal fluid by modulating the cardiac-related waveform of intracranial pressure. The shape of the cardiac-related waveform of intracranial pressure is also influenced by the mechanoelastic properties of the craniospinal space and cerebrospinal compliance, which describes the system's ability to buffer volume changes. Under conditions of high cerebrospinal compliance, an increase in intracranial volume results in a slight increase in the mean value of intracranial pressure. In contrast, when the compliance is low, the same increase in intracranial volume cau-

ses a significant increase in the value of mean intracranial pressure. This relationship is described by the pressure-volume curve.

Cardiac-related waveforms are also affected by pathologies, such as normal pressure hydrocephalus or traumatic brain injury, as well as by hemodynamic alterations, such as intracranial pressure plateau waves (a notable increase in intracranial pressure resulting from cerebral blood vessel dilatation in response to a decrease in arterial blood pressure) and hypocapnia (a reduction in intracranial pressure resulting from cerebral blood vessel constriction due to decrease in PaCO_2). The following issues were addressed in this thesis: 1) how hemodynamic changes affect the times of occurrence of characteristic local extremes of cardiac-related intracranial pressure and cerebral blood flow velocity waveforms, 2) whether an estimation of cerebral compliance is possible by concurrent analysis of cardiac-related intracranial pressure and cerebral blood flow velocity waveforms, 3) whether analysis the cardiac-related waveforms of the cerebral blood flow velocity signal may be useful in the diagnosis of normal pressure hydrocephalus, 4) whether changes in cerebral blood volume have a dominant effect on the shape of the cardiac-related intracranial pressure waveform during intracranial pressure plateau waves.

Results

In this study the morphologic features of the cardiac-related waveforms of intracranial pressure and cerebral blood flow velocity were analyzed in the context of the times of occurrence of the three characteristic local extremes of these waveforms. The intracranial pressure and cerebral blood flow velocity signals were recorded in patients with traumatic brain injury who were hospitalized at Addenbrooke's Hospital in Cambridge, UK. The recordings were analyzed during the occurrence of hemodynamic changes and at the steady baseline prior to the change (without sudden changes in the average values of the signals). The hemodynamic changes were related to the spontaneous changes linked with dilatation of cerebral blood vessels, which resulted in a significant increase in intracranial pressure in response to a sudden drop in arterial blood pressure (intracranial pressure plateau waves) and to controlled changes associated with the vasoconstriction, which resulted in a decrease of intracranial pressure in response to an increased minute tidal volume (hypocapnia). A number of significant changes were observed in the appearance times of the local extremes of cardiac-related intracranial pressure and cerebral blood flow velocity waveforms. Of these, the most noteworthy observation was an increase in the appearance time of all three local extremes of the non-invasively measured cerebral blood flow velocity during the increases in mean intracranial pressure. These results confirmed the first hypothesis of this thesis: **Hemodynamic changes influence the appearance times of local extremes of cardiac-related cerebral blood flow velocity and intracranial pressure waveforms in patients with traumatic brain injury.** The results were published in (Ziółkowski et al., 2023b). The appearance times of local extremes of cardiac-related waveforms of cerebral blood flow velocity has not previously been analysed in the context of changes in intracranial pressure. Consequently, the present study contributes to the development of knowledge regarding the morphology of these waveforms. Furthermore, the results suggest that the analysis of the times of appearance of local extremes of

the cardiac-related cerebral blood flow velocity waveform may be useful for non-invasive detection of increases in intracranial pressure.

Subsequently, a simultaneous analysis of changes in the shape of cardiac-related intracranial pressure and cerebral blood flow velocity waveforms was conducted in patients suspected with normal pressure hydrocephalus, who were hospitalized at Addenbrooke's Hospital in Cambridge, UK. A novel parameter, RPS (ratio of pulse slopes), was developed, representing the ratio of the slopes of the ascending part of cardiac-related waveforms of intracranial pressure and cerebral blood flow velocity. This parameter can be automatically calculated during a measurement and its interpretation is intuitive and unambiguous. RPS takes values in the range of 0 to 1. A value close to 1 indicates high compliance, while values below 1 indicate reduced compliance. It was demonstrated that changes in RPS values reflect the state of cerebrospinal compensatory reserves even before the infusion test is performed. This implies that no additional volume manipulation is required to determine the cerebrospinal compliance. Furthermore, a decrease in the value of the RPS was observed during injection of an additional volume of saline solution into the craniospinal space. This suggests that the parameter is a useful tool for continuous monitoring of changes in the compliance, as it reflects the state of compensatory mechanisms. The second hypothesis of the present study was thus confirmed: **The analysis of the interrelationship between the cardiac-related waveforms of cerebral blood flow velocity and intracranial pressure allows for the assessment of cerebrospinal compliance without the need for an additional invasive procedure involving manipulation of craniospinal volume.** Furthermore, RPS was compared with other parameters known from the literature to be related to cerebrospinal compliance. It was observed that RPS exhibited the highest correlation (of all parameters analyzed) with elasticity (inverse of the compliance) calculated from the results of infusion tests. These results were published in (Ziółkowski et al., 2021) and presented at the international scientific conference Hydrocephalus2021, The 13th Annual 2021 Meeting of the Hydrocephalus Society.

The results of existing studies indicate that patients with normal pressure hydrocephalus often exhibit impaired cerebral blood flow. In light of these observations, the dissertation included an analysis of the waveform of cerebral arterial blood volume, estimated using a mathematical model of cerebral blood circulation and a noninvasively measured cerebral blood flow velocity signal. The study utilized two databases of signals: one recorded in patients with suspected normal pressure hydrocephalus who were hospitalized at Addenbrooke's Hospital in Cambridge and another recorded in healthy volunteers as part of projects conducted at the Wrocław University of Technology in the Neuroengineering Laboratory of the Department of Biomedical Engineering. The groups were age-matched. A novel method was proposed to quantitatively describe the waveform of cerebral arterial blood volume as a similarity to a triangle constructed by three points: 1) the beginning of the waveform, 2) the maximum of the waveform, and 3) the end of the waveform. A total of 27 parameters were defined and their values were calculated for patients with hydrocephalus symptoms and healthy volunteers. Significant differences were observed between groups for 18 parameters. A decision tree classifier was used to identify the parameter that most effectively distinguished patients suspected with hydrocephalus from healthy sub-

jects. This parameter is the mean distance between the ascending slope of the waveform and the left arm of the triangle. This distance was smaller for subjects with hydrocephalus symptoms, manifesting as a "flattening" of the rising slope of the cerebral arterial blood volume waveform (the slope resembles the segment – arm of the triangle). This confirmed the third hypothesis of this thesis: **The morphology of cardiac-related changes in cerebral arterial blood volume, estimated from the cerebral blood circulation model using transcranial Doppler ultrasonography, differs between healthy volunteers and patients with normal pressure hydrocephalus.** The results was published in (Ziółkowski et al., 2023a) and presented at the international scientific conference Hydrocephalus2023, the 15th Meeting of the Hydrocephalus Society, Hamburg, Germany.

The objective of the last analysis was to determine whether alterations in cerebral blood volume influence the morphology of the cardiac-related intracranial pressure waveform. For the purpose of this study, intracranial pressure and cerebral blood flow velocity signals were analyzed during the plateau waves in patients with traumatic brain injury who were hospitalized at Addenbrooke's Hospital in Cambridge. The widely accepted mechanism for the increase in intracranial pressure during plateau waves is the dilatation of cerebral blood vessels in response to a vasodilatory stimulus (e.g., a sudden drop in arterial blood pressure) to maintain a constant flow of cerebral blood. Furthermore, during a plateau wave, there is an increase in the compliance of cerebral arterial bed, a decrease in cerebrospinal compliance, and a deformation of the cardiac-related intracranial pressure waveform. During the plateau wave, cerebral blood vessels effectively dilate and contract in response to changes in cerebral blood volume. This results in alterations to the total craniospinal volume, which in turn influences the intracranial pressure waveform. Cardiac-related cerebral arterial blood volume waveforms were estimated, as in previous studies, using a mathematical model of cerebral blood circulation and cerebral blood flow velocity signal. A difference index between the waveforms of the pressure and the volume was proposed as the sum of the absolute differences between consecutive samples of synchronized waveforms. The results of the performed analyses indicates that the waveform of intracranial pressure becomes similar to the waveform of cerebral arterial blood volume during episodes of plateau waves. This result does confirm the fourth hypothesis of this thesis: **Changes in cerebral arterial blood volume have a dominant effect on the cardiac-related intracranial pressure waveform during intracranial pressure plateau wave in patients with traumatic brain injury.** These results was described in (Ziółkowski et al., 2024) and presented at the international scientific conference ICP2022, 18th International Symposium on Intracranial Pressure and Brain Monitoring, Cape Town, South Africa.

Conclusion

In the present study, the methods and research tools were developed for morphological analysis of cardiac-related waveform of signals that carry information about cerebral processes, such as intracranial pressure and cerebral blood flow velocity. The study analyzed the temporal changes in the appearance of local extremes characteristic of these waves

during hemodynamic alterations associated with changes in intracranial pressure. The morphological relationships between intracranial pressure waves and cerebral blood flow velocity were also analyzed, which led to the development of a new index of cerebrospinal compliance (RPS). The primary advantage of this parameter is that compliance can be monitored without inducing volumetric changes. Furthermore, RPS is calculated in the time domain, which, in contrast to spectral parameters, makes this parameter resistant to errors resulting from variations in heart rate, the presence of respiratory and slow waves in physiological signals, and other hemodynamic changes that affect the mean value and variance of the signals. Furthermore, a novel approach for the analysis of non-invasively estimated cerebral arterial blood volume waveforms is proposed and demonstrated to have a clinical applications in the diagnosis of normal pressure hydrocephalus. It was demonstrated that alterations in cerebral arterial blood volume have a dominant influence on the shape of the cardiac-related intracranial pressure waveform during plateau waves. This observation may be utilized in clinical practice for the non-invasive identification of intracranial pressure alterations. However, the results presented in this paper are from analyses performed on small study groups, and thus further studies are needed to verify the presented results and validate the proposed methods on other diseases.

The author of this thesis hopes that the results of the study will contribute to the state of knowledge about the morphology of cardiac-related waveforms of signals carrying information about cerebral processes and the proposed methods and research tools will be useful in the diagnosis and treatment of patients with disorders of cerebral fluid circulation, as well as in supporting physicians in making therapeutic decisions.

Rozdział 1

Wstęp teoretyczny

1.1 Anatomia i fizjologia krążenia krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego

1.1.1 Mózgowy przepływ krwi i jego autoregulacja

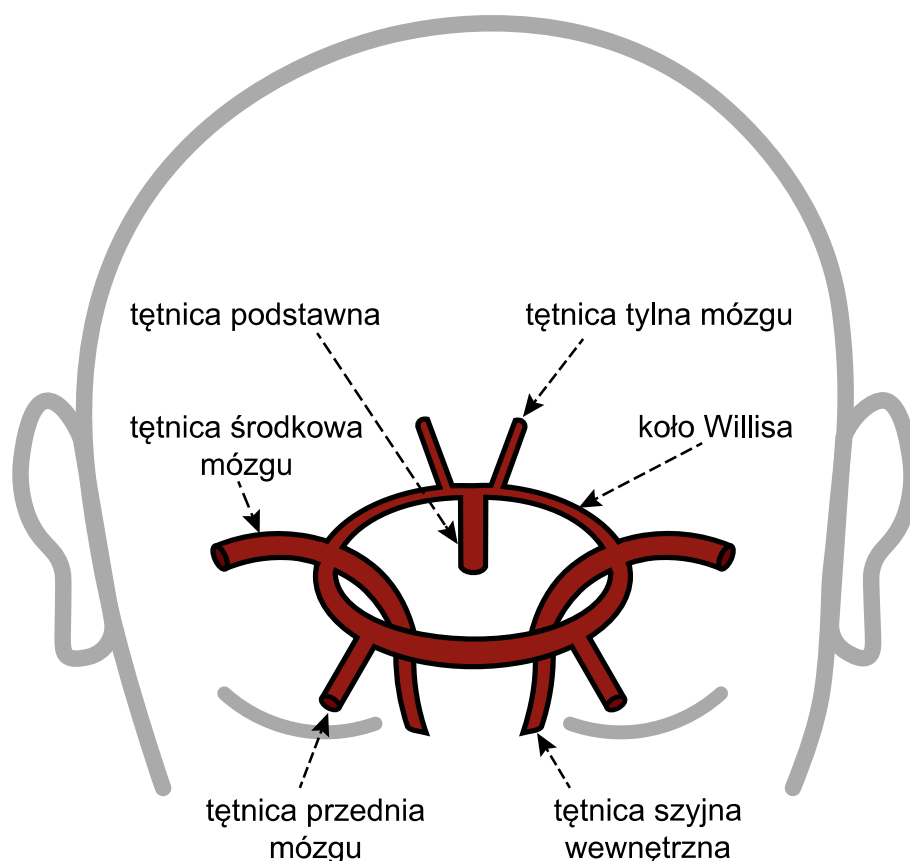
Mózg jest jednym z najbardziej ukrwionych organów w ludzkim organizmie. Pomimo swoich niewielkich rozmiarów (stanowi około 2% masy ciała dorosłego człowieka), w każdej minucie przepływa przez niego blisko 800 ml krwi tętniczej, co stanowi około 20% objętości krwi pompowanej przez serce (Noback et al., 2005). Skomplikowana sieć naczyń krwionośnych dostarcza tlen i składniki odżywcze niezbędne do prawidłowego funkcjonowania mózgu oraz reguluje neurogenezę (powstawanie nowych komórek nerwowych) (Goldberg and Hirschi, 2013; Vogenstahl et al., 2022). Krew utlenowana jest dostarczana do mózgu przez dwie tętnice szyjne wewnętrzne oraz dwie tętnice kręgowe. Tętnice kręgowe łączą się w tętnicę podstawną, która z kolei łączy się z tętnicami szyjnymi wewnętrznymi i innymi tętnicami mózgowymi, tworząc kompletny pierścień zwany kołem Willisa. Od koła Willisa odchodzą trzy pary głównych tętnic mózgowych: tętnice przednie, środkowe i tylne mózgu, zaopatrujące całe mózgowie w krew (Cipolla, 2009). Tętnice te wraz z kołem Willisa zostały schematycznie zaprezentowane na rysunku 1.1. Koło Willisa zabezpiecza mózg przed niedotlenieniem, umożliwiając zmianę kierunku przepływu krwi w przypadku niedrożności tętnicy doprowadzającej krew. Główne tętnice, odchodzące od koła Willisa rozgałęziają się na tętniczki, które dają początek skomplikowanej sieci naczyń włosowatych o łącznej długości niemal 650 km. Naczynia włosowate oddają tlen i substancje odżywcze z krwi do mózgu i zbiegają się w żyłkach tworzących zatokę żylną. Żyłki przechodzą w żyły, które odprowadzają krew z mózgu przez parzyste żyły szyjne wewnętrzne (Cipolla, 2009).

Przepływ krwi przez mózgowe naczynia krwionośne (CBF, ang. cerebral blood flow) można opisać prawem Hagena-Poiseuille’a, stosując założenie, że krew jest cieczą Newtonowską przepływającą przez sztywne, cylindryczne naczynie:

$$CBF = \frac{\Delta p \pi r^4}{8 \mu l} \quad (1.1)$$

Zgodnie z powyższym równaniem CBF jest wprost proporcjonalny do różnicy ciśnień (Δp) na dwóch końcach naczynia oraz do czwartej potęgi promienia naczynia (r). Ponadto jest on odwrotnie proporcjonalny do lepkości krwi (μ) oraz długości naczynia (l).

Związek CBF z lepkością krwi został potwierdzony badaniami (Thomas et al., 1977; Grotta et al., 1982). Natomiast wpływ łącznej długości naczyń mózgowych na CBF nie był



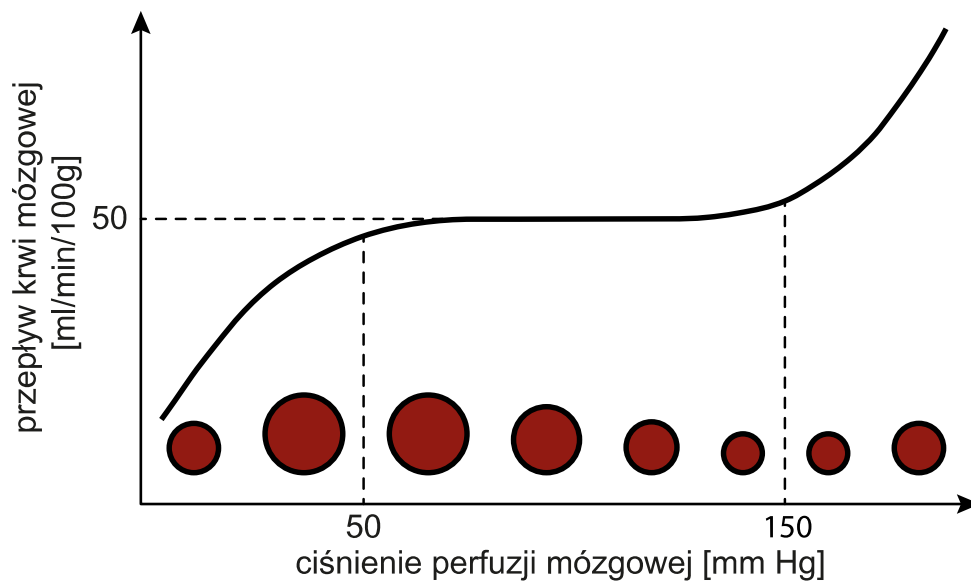
Rysunek 1.1. Wizualizacja koła Willisa i dużych tętnic mózgowych. Krew napływa do mózgu parzystymi tętnicami szyjnymi wewnętrznymi (lewą i prawą) oraz tętnicą podstawną, które łączą się w koło Willisa rozprowadzające krew do mózgowia. Widok w płaszczyźnie czołowo-przecznej.

przedmiotem badań. Hemodynamika mózgową jest znacznie bardziej złożona niż wynikałoby z zależności opisanej wzorem 1.1. CBF jest proporcjonalnie zależny między innymi od pojemności minutowej serca (Meng et al., 2015). Ponadto łożysko naczyniowe mózgu, które składa się wielu naczyń o różnej średnicy zaburza laminarność przepływu. W warunkach fizjologicznych, dzięki mechanizmowi autoregulacji mózgowej, CBF utrzymywany jest na stałym, zgodnym z zapotrzebowaniem metabolicznym poziomie.

Autoregulacja mózgową

Autoregulacja mózgową zapewnia ochronę mózgu przed niedotlenieniem. Wyróżniono trzy podstawowe mechanizmy działania autoregulacji mózgowej. Pierwszy z nich – miogeny – dąży do utrzymania stałego CBF niezależnie od zmiany ciśnienia perfuzji mózgowej (CPP, ang. cerebral perfusion pressure) zdefiniowanego w przybliżeniu jako różnica średniej wartości ciśnienia tętniczego krwi (ABP, ang. arterial blood pressure) oraz ciśnienia wewnątrzczaszkowego (ICP, ang. intracranial pressure) (Lassen and Christensen, 1976; Aaslid et al., 1989). W przypadku wzrostu CPP tętnice i tętniczki mózgowie zwężają się, zwiększając rezystancję przepływu krwi (CVR, ang. cerebrovascular resistivity) co prowadzi do redukcji CBF. Spadek CPP powoduje poszerzenie tętnic i tętniczek mózgowych, zmniejszenie CVR i zwiększenie CBF (Lassen and Christensen, 1976; Aaslid et al., 1989).

Mechanizm ten funkcjonuje prawidłowo dla CPP w zakresie od 50 mm Hg do 150 mm Hg (Panerai, 1998). Dla wskazanego zakresu zależność pomiędzy CPP i CVR jest liniowa. Natomiast poza tym zakresem CVR nie zależy od CPP (rysunek 1.2).



Rysunek 1.2. Krzywa Lassena – zależność przepływu krwi mózgowej (CBF, ang. cerebral blood flow) od ciśnienia perfuzji mózgowej (CPP, ang. cerebral perfusion pressure). Czerwone koła symbolizują średnice małych tętnic i tętniczek mózgowych. W zakresie CPP od 50 mm Hg do 150 mm Hg CBF jest utrzymywany na stałym poziomie (wraz ze wzrostem CPP następuje obkurczenie naczyń krwionośnych, zmniejszenie ich średnic i wzrost rezystancji przepływu krwi). Dla CPP powyżej 150 mm Hg następuje znaczny wzrost CBF (naczynia rozszerzają się pasywnie w wyniku działania wysokiego ciśnienia tętniczego krwi) co może prowadzić do obrzęku mózgu lub krwotoku wewnątrzczaszkowego. Gdy CPP spada poniżej 50 mm Hg, CBF zmniejsza się, ograniczając dostawy krwi do mózgu (następuje pasywne zwężenie naczyń krwionośnych). Na podstawie (Lassen and Christensen, 1976).

Drugi mechanizm autoregulacji mózgowej – metaboliczny – jest wrażliwy na zmiany stężeń CO_2 , O_2 , K^+ , Ca^{2+} , H^+ oraz adenozyiny (Lassen and Christensen, 1976; Kuschinsky and Wahl, 1978; Winn et al., 1980; Kontos, 1985; Wei and Kontos, 1984). Najsilniejszy wpływ na CBF ma stężenie parcjalnego CO_2 w mózgowej krwi tętniczej (PaCO_2). Mechanizm ten może działać lokalnie – gdy zmienia się PaCO_2 w wyniku zmian metabolicznych w wydzielonym obszarze mózgu lub globalnie gdy zmienia się PaCO_2 we krwi obwodowej. Podczas wzrostu PaCO_2 , mózgowe naczynia krwionośne rozszerzają się zwiększając CBF, natomiast gdy PaCO_2 maleje, naczynia mózgowe się kurczą redukując CBF (Cipolla, 2009). Przyjmuje się, że prawidłowe PaCO_2 we krwi (normokapnia) mieści się w zakresie od 35 do 45 mm Hg. Stan, w którym PaCO_2 spada poniżej 35 mm Hg nazywany jest hipokapnią, natomiast powyżej 45 mm Hg hiperkapnią (Messina and Patrick, 2024).

Trzeci mechanizm autoregulacji mózgowej – neurogeny – pobudzany jest przez ośrodki autonomiczne pnia mózgu, które kontrolują kurczliwość mięśni gładkich naczyń mózgowych. Zabezpiecza on krążenie mózgowe przed utratą autoregulacji przy wysokim CPP i ogranicza wydajność regulacji przy niskim CPP (Vaulina et al., 2023).

Inne czynniki wpływające na przepływ krwi mózgowej

Średnia wartość CBF zmienia się wraz z wiekiem człowieka. Między 7 miesiącem a pierwszym rokiem życia obserwowany jest znaczny wzrost CBF od około 900 ml/min do nawet 1500 ml/min. Następnie CBF maleje do wartości około 800 ml/min osiągananej w wieku 18 lat (Wu et al., 2016). Po tym dynamicznym okresie zmian, CBF zmniejsza się o 0,3–0,5% rocznie (Graff et al., 2023). Przy czym spadek CBF wraz z wiekiem jest mniejszy u osób z niższym BMI oraz regularnie uprawiających sport w porównaniu do osób otyłych i niedeklarujących regularnej aktywności fizycznej (Knight et al., 2021). Natomiast u osób cierpiących na chorobę Alzheimera spadek CBF jest znacznie większy i wynosi 2–5% rocznie (Graff et al., 2023). Postępujący wraz z wiekiem zanik tkanki mózgowej zmniejsza zapotrzebowanie metaboliczne mózgu, co najprawdopodobniej jest przyczyną naturalnej redukcji CBF (Zonneveld et al., 2015).

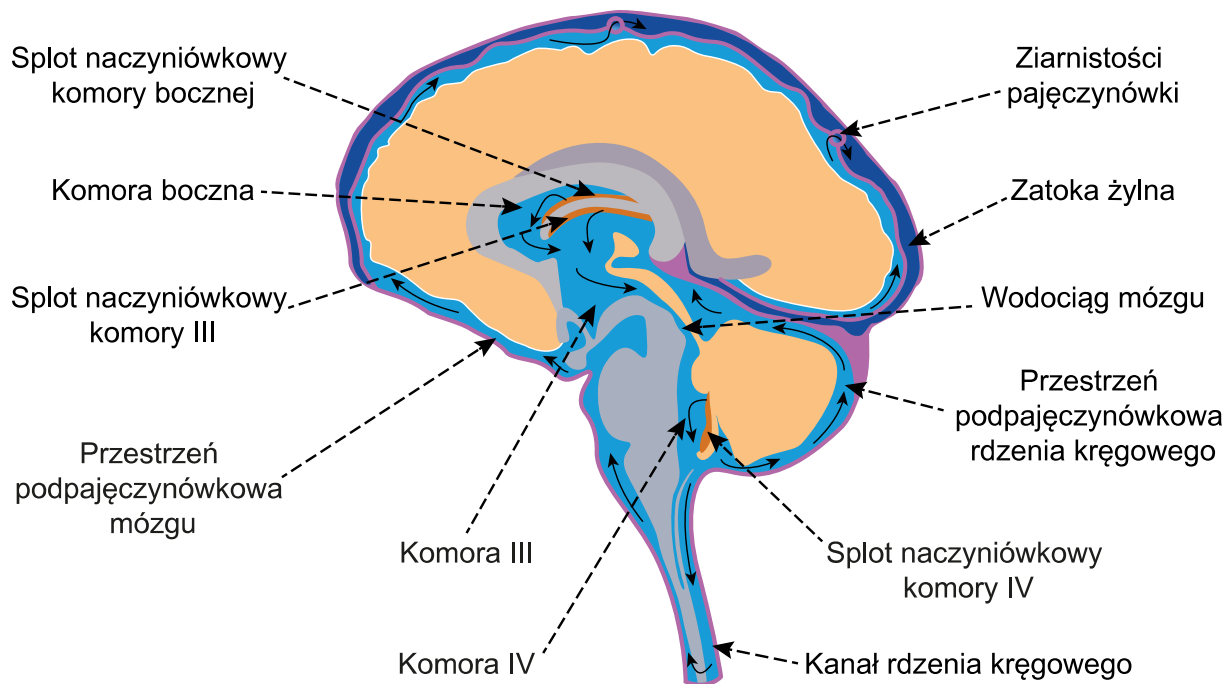
Objętość krwi mózgowej

Objętości krwi mózgowej (CBV, ang. cerebral blood volume) jest związana z CBF i zależy od CVR (Leenders et al., 1990; Derdeyn et al., 2002). Duże wartości CVR oznaczają, że małe, autoregulacyjne tętniczki i arteriole mózgowe są obkurczone, implikując niską pojemność tętniczego łożyska naczyniowego mózgu a w konsekwencji małą CBV. Podczas gdy CVR jest mała, tętniczki i arteriole mózgowe są rozszerzone i CBV jest duża. Podobnie jak CBF, CBV zmniejsza się wraz z wiekiem, o około 0,5% rocznie (Leenders et al., 1990).

1.1.2 Przepływ płynu mózgowo-rdzeniowego

Płyn mózgowo-rdzeniowy (CSF, ang. cerebrospinal fluid) jest przejrzystym, bezbarwnym płynem, o składzie zbliżonym do osocza krwi. Wypełnia on komory mózgowe oraz przestrzeń podpajęczynówkową mózgu i rdzenia kręgowego (Sakka et al., 2011; Morrison, 2009). Pełni on ważną rolę w utrzymaniu homeostazy centralnego układu nerwowego poprzez dostarczanie składników odżywczych do mózgu oraz odprowadzanie produktów ubocznych przemiany materii (Simon and Iliff, 2016). Zabezpiecza on również mózg przed uszkodzeniami mechanicznymi, amortyzując drgania i redukując przeciążenia oddziałujące na czaszkę (Noback et al., 2005).

Krażenie CSF jest złożonym procesem, który obejmuje przemieszczanie się CSF pomiędzy przestrzeniami w mózgu i rdzeniu kręgowym. CSF jest wytwarzany z szybkością około 0,4 ml/min przez sploty naczyniówkowe komór mózgowych oraz naczynia włosowate w tkance mózgowej. CSF przepływa przez komory, cysterny i przestrzeń podpajęczynówkową mózgu i rdzenia kręgowego (Morrison, 2009). Ruch CSF zachodzi zgodnie z gradientem ciśnień – w warunkach fizjologicznych przepływa od komór mózgowych do przestrzeni podpajęczynówkowej (rysunek 1.3). CSF jest wchłaniany do krwi żyłnej przez ziarnistości pajęczynówki oraz nosowe, szyjne i lędźwiowe naczynia limfatyczne, z całkowitą szybkością wchłaniania równą szybkości produkcji. (Hartman, 2009; Proulx, 2021; Kumar et al., 2021).

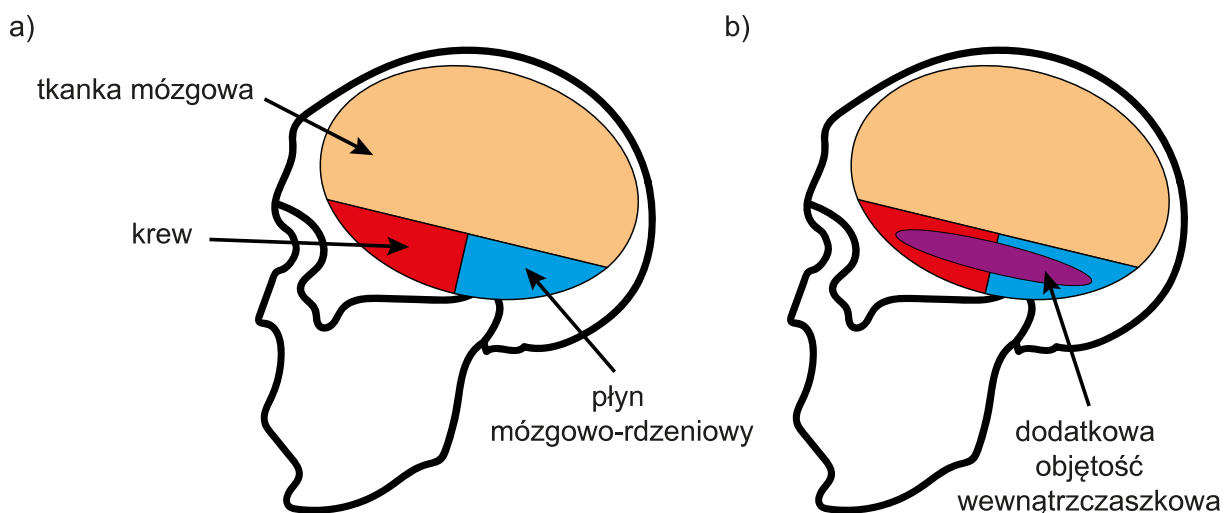


Rysunek 1.3. Schemat krążenia płynu mózgowo-rdzeniowego. Niebieskim kolorem zaznaczono obszary wypełnione płynem mózgowo-rdzeniowym. Strzałki wskazują kierunek przepływu.

1.1.3 Ciśnieniowo-objętościowe mechanizmy kompensacyjne przestrzeni czaszkowo-rdzeniowej

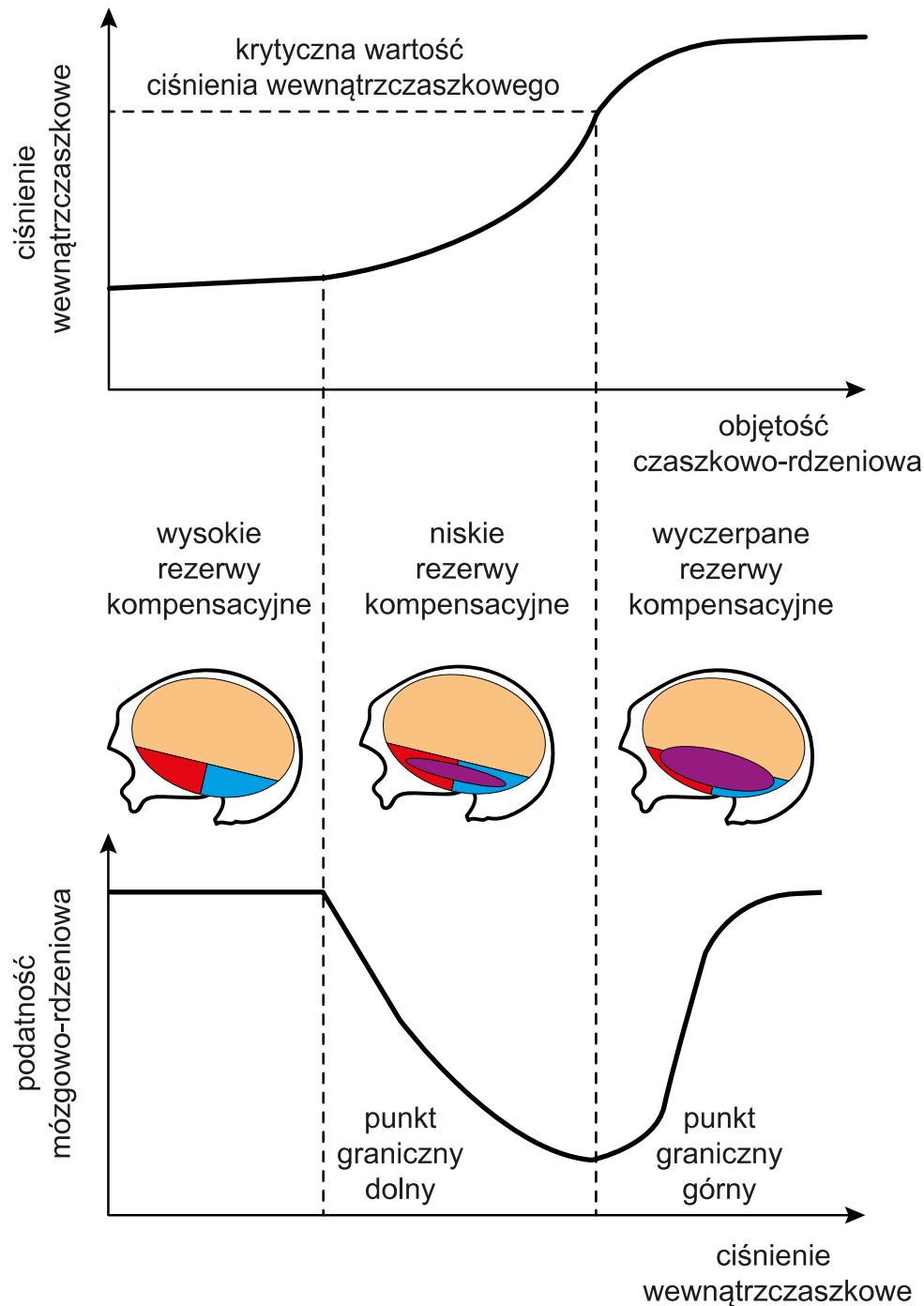
Ponad dwa stulecia temu Alexander Monro drugi wraz z Georg'em Kellie sformułowali hipotezę, stanowiącą podstawy wewnątrzczaszkowych zależności ciśnieniowo-objętościowych (Monro, 1783; Kellie, 1824). Hipoteza ta, zwana dzisiaj Doktryną Monro-Kelliego, opisuje czaszkę dorosłego człowieka jako zamkniętą bryłę sztywną (o niezmiennej objętości) wypełnioną trzema składnikami objętościowymi: tkanką mózgową, krwią oraz CSF. Zgodnie z założeniami Doktryny, wzrost objętości jednego ze składników jest kompensowany spadkiem objętości dwóch pozostałych, zapobiegając w ten sposób wzrostom ICP (Mokri, 2001; Wilson, 2016) co schematycznie przedstawiono na rysunku 1.4.

Tkanka mózgową dorosłego, zdrowego człowieka zajmuje około 85% przestrzeni wewnątrzczaszkowej i waży między 1170 g a 1526 g (Dekaban, 1978), zajmując przy tym objętość około 1100 ml (Gur et al., 1991). Wykazuje ona słabe właściwości do kompensowania zmian objętości, gdyż jest materiałem nieściśliwym o współczynniku Poissona bliskim 0,5 (Eskandari et al., 2020). W warunkach fizjologicznych CSF oraz krew mózgową zajmują w czaszce odpowiednio około 128 ml (Gur et al., 1991) oraz około 75 ml (Ladurner and Auer, 1984). CSF i krew są również nieściśliwe. Zgodnie z doktryną Monro-Kelliego przyrost dodatkowej objętości musi być skompensowany odpływem krwi i CSF poza przestrzeń wewnątrzczaszkową. Wydajność mechanizmów kompensacyjnych jest ograniczona, a zbyt duży odpływ krwi niesie ryzyko nieodwracalnego uszkodzenia mózgu wskutek niedotlenienia. Z jednej strony dodatkowa objętość wywołuje gradient ciśnień usuwający krew i CSF poza przestrzeń wewnątrzczaszkową, a z drugiej strony autoregulacja mózgową dąży do utrzymania stałego CBF. Zatem dodatkowa objętość w przestrzeni czaszkowo-rdzeniowej,



Rysunek 1.4. Doktryna Monro-Kelliego. a) Schematyczna reprezentacja trzech objętości wypełniających czaszkę człowieka, b) wizualizacja patologicznego wzrostu objętości wewnątrzczaszkowej skompensowanego zmniejszeniem objętości (odpływem) krwi oraz płynu mózgowo-rdzeniowego poza przestrzeń wewnątrzczaszkową.

która nie może zostać skompensowana odpływem CSF lub krwi, prowadzi do wzrostu ICP. Zależność pomiędzy zmianami objętości wewnątrzczaszkowej a ICP została opisana za pomocą modelu w postaci krzywej wykładniczej (krzywa P-V, ang. pressure-volume curve) (Marmarou et al., 1975; Ryder et al., 1953; Marmarou et al., 1978). Z nachylenia krzywej P-V wyznaczany jest parametr zwany elastycznością mózgowo-rdzeniową (E), mówiący o „sztywności” układu czaszkowo-rdzeniowego. Elastyczność jest odwrotnie proporcjonalna do podatności mózgowo-rdzeniowej (C_i , ang. cerebrospinal compliance) – parametru opisującego w sposób ilościowy stan rezerw kompensacyjnych przestrzeni czaszkowo-rdzeniowej. Podatność z definicji wyznaczana jest jako stosunek zmian objętości czaszkowo-rdzeniowej do zmian ICP wywołanych wspomnianą zmianą objętości. W sytuacji znacznych rezerw kompensacyjnych C_i jest niezależne od zmian ICP (stałe), a ICP wykazuje niewielki, liniowy wzrost ze wzrostem objętości. Wraz z wyczerpywaniem się rezerw kompensacyjnych i stopniowym zwiększaniem się objętości (rysunek 1.5) C_i maleje a ICP rośnie wykładniczo. Gdy zdolności kompensacyjne układu są wyczerpane dalszy wzrost objętości powoduje wzrost C_i a ICP osiąga „wartość krytyczną”, powyżej której dochodzi do znacznej redukcji CBF w wyniku kompresji mózgowych naczyń krwionośnych (Steiner and Andrews, 2006). Opisany mechanizm kompensacyjny zmian ciśnieniowo-objętościowych przestrzeni czaszkowo-rdzeniowej oraz zależność C_i od ICP zostały przedstawione na rysunku 1.5.



Rysunek 1.5. Schematyczna reprezentacja zależności ciśnieniowo-objętościowych przestrzeni czaszkowo-rdzeniowej (górny wykres) oraz zmian podatności mózgowo-rdzeniowej ze wzrostem ciśnienia wewnątrzczaszkowego (dolny wykres). Na podstawie (Czosnyka et al., 1997; Czosnyka and Pickard, 2004). Kolorami zaznaczono: żółty – tkanka mózgowa, czerwony – krew, niebieski – płyn mózgowo-rdzeniowy, fioletowy – dodatkowa objętość obrzęku lub innego dodatkowego komponentu wypełniającego przestrzeń wewnątrzczaszkową.

1.2 Patofizjologia krążenia krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego

1.2.1 Urazowe uszkodzenie mózgu

Urazowe uszkodzenie mózgu (TBI, ang. traumatic brain injury) powstaje wskutek oddziaływania na mózg gwałtownego przyspieszenia lub penetracji tkanki mózgowej ciałem obcym. Głównymi przyczynami TBI są: wypadki drogowe, upadki, napaści oraz urazy doznane podczas uprawiania sportu (Rubiano et al., 2015). Według globalnych statystyk, w latach 1990–2018 od 27 milionów do 60 milionów ludzi rocznie doświadczyło TBI (GBD 2016 Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury Collaborators, 2019; Dewan et al., 2019). Natomiast roczna śmiertelność w wyniku TBI wśród Amerykanów osiąga 56 000 osób rocznie (Merck et al., 2019). W Polsce roczna częstotliwość występowania TBI wynosi około 127 przypadków na 100 000 osób (Miekisiak et al., 2016). Biorąc pod uwagę liczbę ludności Polski wynoszącą około 37,7 mln osób (Główny Urząd Statystyczny, 2023), rocznie TBI doświadcza w Polsce około 48 000 osób.

Patofizjologia

TBI jest skomplikowanym rodzajem urazu, ponieważ do uszkodzeń mózgu dochodzi nie tylko w momencie działania sił mechanicznych na czaszkę, ale również w okresie późniejszym. Urazy tkanki mózgowej powstające w trakcie oddziaływania zewnętrznych sił mechanicznych nazywane są pierwotnym uszkodzeniem mózgu prowadzącym do strukturalnych i funkcjonalnych uszkodzeń. Po ustąpieniu działania sił zewnętrznych rozpoczyna się proces powstawania wtórnego uszkodzenia mózgu związanego z kaskadą procesów fizjologicznych mogących prowadzić do śmierci komórek mózgowych, uszkodzenia tkanki mózgowej i atrofii (Wong et al., 2016). Mechanizm urazu wtórnego związany jest w skali mikro z uszkodzeniem bariery krew-mózg, dysfunkcją mitochondriów, stresem oksydacyjnym i niedotlenieniem komórek nerwowych (Bonilla-Mendoza et al., 2020; Meng et al., 2016), natomiast w skali makro doprowadza do upośledzenia mechanizmu autoregulacji mózgowej, zmian w CBF, wystąpienia stanów zapalnych układu nerwowego z obrzękiem oraz krwotoków wewnątrzczaszkowych (Yamakami and McIntosh, 1991; Junger et al., 1997; Sahuquillo et al., 1998; Long et al., 2020).

Monitorowanie i leczenie

Pacjenci z TBI są zwykle utrzymywani w stanie śpiączki farmakologicznej. Podawane są im leki neuroprotektyjne, wpierające neuroregenerację i łagodzące objawy TBI (Sudhakar, 2023). Obok farmakoterapii niezwykle istotnym elementem leczenia jest ciągle monitorowanie ICP, ponieważ w wyniku uszkodzenia mózgu może dojść do niekontrolowanego wzrostu ICP, co może skutkować obniżeniem CBF i w konsekwencji niedotlenieniem lub wgłobieniem struktur mózgu (Sahuquillo and Arıkan, 2006; Park et al., 2008). W momencie wzrostu średniej wartości ICP powyżej 22 mm Hg utrzymującego się przez okres dłuższy niż 5 minut rekomenduje się wprowadzenie terapii ukierunkowanej na obniżenie

średniej wartości ICP poprzez podanie mannitolu lub zastosowanie umiarkowanej hipokapnii (Carney et al., 2016; Patel et al., 2002). Mannitol zwiększa ciśnienie osmotyczne w płynie zewnątrzkomórkowym, wytwarzając osmotyczny gradient stężeń przemieszczający wodę z tkanki mózgowej do naczyń krwionośnych. Naczynia krwionośne odprowadzają wodę z przestrzeni wewnątrzczaszkowej redukując w ten sposób ICP (Vege et al., 2013). Natomiast hipokapnia polega na zwiększeniu minutowej objętości oddechowej pacjenta, prowadząc do spadku PaCO₂. W wyniku obniżenia PaCO₂, naczynia mózgowe zwężają się, co prowadzi do zmniejszenia objętości krwi mózgowej (CBV, ang. cerebral blood volume) i w konsekwencji do obniżenia ICP (Marhong and Fan, 2014). Hipokapnia redukuje również CBF, co przy długotrwałym stosowaniu może prowadzić do niedokrwienego uszkodzenia mózgu. Zaleca się zatem, aby hipokapnia stanowiła jedynie tymczasowy środek redukcji ICP (Carney et al., 2016; Glaser et al., 2014).

Jeżeli wzrosty ICP są odporne na leczenie farmakologiczne i czas utrzymywania pacjenta w stanie hipokapnii wprowadza zagrożenie wystąpienia niedokrwienych uszkodzeń mózgu, zastosuje się kraniotomię dekompresyjną (Carney et al., 2016).

U pacjentów z TBI zakres CPP, przy którym autoregulacja mózgowa funkcjonuje prawidłowo może być zawężony lub funkcjonowanie autoregulacji mózgowej może być zaburzone (Hauerberg et al., 1998; Cremer et al., 2004; Steiner et al., 2002). Upośledzenie działania mechanizmów autoregulacji mózgowej koreluje z negatywnym długoterminowym wynikiem leczenia (Zeiler et al., 2022). Dlatego, w ostatnich latach zalecane jest również monitorowanie stanu autoregulacji mózgowej ukierunkowane na utrzymanie optymalnego CPP – przy którym autoregulacja funkcjonuje najlepiej u danego pacjenta. Utrzymywanie indywidualnie dobranej, optymalnej wartości CPP jest związane z poprawą wyników leczenia (Hawryluk et al., 2019; Tas et al., 2021).

1.2.2 Wodogłowie normotensyjne

Wodogłowie normotensyjne (NPH, ang. normal pressure hydrocephalus) jest chorobą neurologiczną, która dotyka głównie osoby starsze. Częstotliwość jego występowania wśród osób powyżej 60 roku życia raportowana jest pomiędzy 0,04% a 0,20% (Alvi et al., 2021). Natomiast u osób powyżej 65 roku życia między 0,1% a 1,4% (Brean and Eide, 2008; Martín-Láez et al., 2016; Tanaka et al., 2009). Objawami klinicznymi NPH są zaburzenia chodu, odwracalna demencja i zaburzenia mikcji (Nakajima et al., 2021), zwane triadą Hakima.

Patofizjologia

Bezpośrednia przyczyna NPH w większości diagnozowanych przypadków pozostaje nieznana (Tan et al., 2021), stąd ta jednostka chorobowa często nazywana jest w literaturze idiopatycznym wodogłowiem normotensyjnym. NPH wiąże się z zaburzeniami krążenia CSF i objawia się powiększonymi komorami mózgowymi widocznymi w badaniach obrazowych, przy czym zazwyczaj zachowana jest prawidłowa wartość średnia ICP (Hakim and Adams, 1965; Tan et al., 2021; Nakajima et al., 2021). Ponadto u pacjentów z NPH obserwuje się zmniejszony CBF, zwiększoną rezystancję mózgowych naczyń krwionośnych i obniżoną podatność łożyska naczyniowego mózgu (Brooks et al., 1986; Mamo et al., 1987;

Graff-Radford et al., 1987; Larsson et al., 1994; Tanaka et al., 1997; Klinge-Xhemajli et al., 1998; Chang et al., 1999; Klinge et al., 2002; Owler et al., 2004; Tuniz et al., 2017). Uważa się, że obniżony CBF u pacjentów z NPH powstaje w wyniku ucisku powiększonych komór mózgowych na tkankę mózgową i rozciąganie wzdłużne naczyń krwionośnych (Wozniak et al., 1975; Mabe et al., 1990; Nakada et al., 1992; Del Bigio, 1993; Goh and Minns, 1995; Edwards et al., 2004).

Diagnostyka i leczenie

Zgodnie z ostatnimi wytycznymi dotyczącymi diagnostyki i leczenia NPH (Nakajima et al., 2021) wstępne rozpoznanie polega na stwierdzeniu przynajmniej jednego z trzech objawów klinicznych triady Hakima (Hakim and Adams, 1965). Raportowana w doniesieniach naukowych częstotliwość występowania symptomów triady Hakima wynosi: zaburzenia chodu występują u 94–100% pacjentów z NPH, demencja u 78–98% pacjentów z NPH, zaburzenia mikcji u 60–92% pacjentów z NPH (Factora and Luciano, 2006; Hashimoto et al., 2010; Kuriyama et al., 2017; Mori, 2001; Thomas et al., 2005). Występowanie wszystkich objawów triady Hakima obserwuje się u około 60% pacjentów z NPH (Factora and Luciano, 2006; Kazui et al., 2015; Thomas et al., 2005). Wyniki badań ankietowych przeprowadzonych w Japonii wykazały występowanie pełnej triady objawów jedynie u 12% pacjentów ze zdiagnozowanym NPH (Kuriyama et al., 2017).

Istotne znaczenie w diagnostyce NPH mają badania obrazowe wykonywane za pomocą skanerów rezonansu magnetycznego (MRI) lub tomografii komputerowej (CT). Na ich podstawie wyznacza się parametry ilościowe służące do oceny wielkości i kształtu komór mózgowych. Najczęściej spotykanymi w literaturze parametrami są: indeks Evansa i kąt ciała modzelowatego (ang. callosal angle). Metaanaliza przydatności wspomnianych parametrów do identyfikacji NPH ocenionej na podstawie AUC (pola pod wykresem krzywej ROC) wykazała AUC dla indeksu Evansa na poziomie 0,87 (95% przedział ufności: 0,84–0,90) oraz dla kąta ciała modzelowatego na poziomie 0,97 (95% przedział ufności: 0,95–0,98) (Park et al., 2021). Wartości krytyczne tych parametrów służące do identyfikacji NPH nie są ujednolicone i wynoszą: 0,3 (Ishii et al., 2008; Yamada et al., 2015) albo 0,32 (Miskin et al., 2017) dla indeksu Evansa oraz 90° (Ishii et al., 2008; Mantovani et al., 2020; Quattrone et al., 2020; Ryska et al., 2020; Yamada et al., 2015), 100° (Miskin et al., 2017) albo 123° (Cagnin et al., 2015) dla kąta ciała modzelowatego. Kolejne parametry oceny kształtu komór mózgowych, przydatne w diagnostyce NPH to: stosunek maksymalnej szerokości tkanki mózgowej do maksymalnej szerokości komory bocznej mózgu (ang. brain-to-ventricle ratio) oraz stosunek objętości górnej części przestrzeni podpajęczynówkowej do całkowitej objętości komór mózgowych (ang. convexity cistern to ventricle ratio). AUC dla tych parametrów wynosi odpowiednio 0,97 oraz 0,96 (Yamada et al., 2016), sugerując ich istotną skuteczność do identyfikacji NPH.

Stwierdzenie objawów triady Hakima oraz powiększenia komór mózgowych jest wskazaniem do przeprowadzania badania polegającego na manipulacji objętością wewnątrzczaszkową i rejestracji odpowiedzi ICP na tę kontrolowaną zmianę objętościową. Zmiany objętości wewnątrzczaszkowej dokonuje się poprzez upuszczanie określonej ilości CSF (test upustowy nazywany w języku angielskim: tap test) lub dostrzyknięcie (szybkie podanie)

dotkowej objętości roztworu soli fizjologicznej do przestrzeni czaszkowo-rdzeniowej (test bolusowy ang. bolus test) lub poprzez wykonanie testu infuzyjnego ze stałym natężeniem wlewu (ang. constant rate infusion test). Testy te mają na celu dostarczenie informacji o stanie mechanizmów kompensacyjnych, wspierając lekarza w wyborze formy terapii, a w szczególności w podjęciu decyzji o wszczęciu zastawki wodogłowiowej. Pozytywną odpowiedzią na test upustowy jest poprawa objawów klinicznych. Wykazano, że test upustowy charakteryzuje się 58% czułością (zakres: 26–87%) i 75% specyficznością (zakres: 33–100%) w predykcji pozytywnej odpowiedzi na leczenie zastawkowe (Mihalj et al., 2016). Natomiast test infuzyjny jest procedurą bardziej złożoną. Został on wprowadzony do praktyki klinicznej przez Katzmanna i Huseya (Katzman and Husey, 1970). Test infuzyjny polega na powolnym wlewie roztworu soli fizjologicznej do przestrzeni czaszkowo-rdzeniowej ze stałym natężeniem (zwykle 1–1,5 ml/min) przy jednoczesnym, ciągłym monitorowaniu ICP. Analiza sygnału ICP zarejestrowanego podczas testu dokonywana jest z wykorzystaniem komputerowej implementacji matematycznego modelu dynamiki CSF (Marmarou et al., 1975; Børgesen et al., 1992; Smielewski et al., 2012). Analityczne rozwiązanie równań modelowych dla testu infuzyjnego pozwala dopasować krzywą do próbek sygnału ICP zarejestrowanego podczas testu. Na podstawie krzywej modelowej możliwe jest wyznaczenie takich parametrów jak: elastyczność (E) oraz rezystancja odpływu CSF (R_{CSF} , ang. resistance to CSF outflow). Przyjmuje się, że E powyżej $0,18 \text{ ml}^{-1}$ związana jest z obniżonymi rezerwami kompensacyjnymi przestrzeni czaszkowo-rdzeniowej (Marmarou et al., 1996). Natomiast wartość R_{CSF} powyżej $13 \text{ mm Hg ml}^{-1} \text{ min}^{-1}$ uważana jest jako dobry predyktor poprawy zdrowia po założeniu zastawki u młodych dorosłych z NPH (Børgesen and Gjerris, 1982) oraz powyżej $18 \text{ mm Hg ml}^{-1} \text{ min}^{-1}$ u osób starszych (Boon et al., 1997). Biorąc pod uwagę wyżej wymienione wartości progowe R_{CSF} , przewidywany sukces leczenia zastawkowego wynosi pomiędzy 80% a 92% (Owler et al., 2004).

Istnieją również dodatkowe miary, które mogą być przydatne podczas procesu diagnostycznego NPH. Znajdują się wśród nich wzmożona aktywność fal wolnych w nocnym zapisie ICP (Czosnyka et al., 2017; Raftopoulos et al., 1992; Spiegelberg et al., 2018; Stephensen et al., 2005) oraz zmniejszenie średnicy nerwu wzrokowego (Ertl et al., 2017). Zauważono również, że silne upośledzenie funkcji krwionośnych naczyń mózgowych (zaburzenia autoregulacji mózgowej, zmiany oporności naczyń) oraz niskie rezerwy kompensacyjne przestrzeni czaszkowo-rdzeniowej mogą być predyktorami niekorzystnego wyniku leczenia po wszczęciu zastawki wodogłowiowej (Czosnyka et al., 2005, 2002; Boon et al., 1999).

1.3 Metody pomiaru przepływu krwi mózgowej, objętości krwi mózgowej oraz ciśnienia wewnątrzczaszkowego

1.3.1 Przepływ krwi mózgowej

Pierwsze pomiary CBF u przytomnego człowieka zostały wykonane za pomocą metody wymywania gazów z tkanek mózgu (Kety and Schmidt, 1945; Kety, 1948). Metoda ta

polega na podaniu pacjentowi do krwioobiegu podtlenku azotu i pomiarze szybkości jego wymywania z tkanki mózgowej. Podtlenek azotu z łatwością pokonuje barierę krew-mózg i gromadzi się w tkance mózgowej. W celu pomiaru szybkości wymywania podtlenku azotu z tkanki mózgowej próbkowana jest krew pacjenta, w której oznaczane jest stężenie podtlenku azotu. Szybkość wymywania gazu jest tym większa, im większy jest CBF (Kety and Schmidt, 1945). W późniejszym okresie podtlenek azotu został zastąpiony izotopem ksenonu, którego szybkość wymywania z tkanki mózgowej jest oznaczana za pomocą emisyjnej tomografii komputerowej pojedynczego protonu (SPECT) (Obrist et al., 1975; Lassen, 1985).

Kolejna metoda pomiaru CBF polega na znakowaniu substancji wychwytywanych przez mózg za pomocą radioizotopów o krótkich okresach półtrwania i pomiarze ich ilości w tkance mózgowej za pomocą kamer pozytonowej tomografii emisyjnej (PET). W tej metodzie zakłada się, że przepływ krwi jest ściśle skorelowany z metabolizmem mózgu, w związku z czym znakowanie glukozy i pomiar jej ilości w tkance mózgowej pozwala oszacować CBF (Reivich and Alavi, 1950; Phelps et al., 1986).

Rozwój technologii funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (fMRI) umożliwił bezpośrednio obrazowanie przepływu krwi w tętnicach mózgowych. fMRI charakteryzuje się wysoką rozdzielczością przestrzenną (Sokoloff, 1985) lecz niską rozdzielczością czasową, przez co pomiar pojedynczej fali tętniczopochodnej CBF nie jest możliwy. Istnieją metody wyznaczania uśrednionej fali tętniczopochodnej CBF poprzez próbkowanie CBF w różnych momentach kolejnych cykli pracy serca (Vallet et al., 2020).

Pomiar CBF z wykorzystaniem metod obrazowania komputerowego, pomimo dużej dokładności posiada istotne ograniczenia. Metody obrazowe nie pozwalają na monitorowanie CBF w sposób ciągły. Ponadto wykonanie pomiaru jest kosztowne i ograniczone dostępnością specjalistycznej aparatury obrazującej. Prędkość przepływu krwi mózgowej (CBFV, ang. cerebral blood flow velocity) natomiast może być monitorowana długookresowo za pomocą przezczaszkowej ultrasonografii Dopplerowskiej (TCD, ang. transcranial Doppler). Pomiar za pomocą TCD charakteryzuje się niskim kosztem, dużą dostępnością aparatury pomiarowej oraz wysoką rozdzielczością czasową. Zasada działania TCD polega na emisji wiązki ultradźwiękowej w kierunku naczynia krwionośnego. Przepływająca przez naczynie krew moduluje częstotliwość fali powracającej do sondy Dopplerowskiej, pozwalając na obliczenie prędkości przepływającej krwi. Zgodnie z efektem Dopplera mierzona prędkość jest proporcjonalna do kosinusa kąta insonacji (kąta pomiędzy emitowaną falą dźwiękową oraz kierunkiem przepływu), zatem sonda powinna być umieszczona równolegle do naczynia, aby zapewnić pomiar maksymalnej (rzeczywistej) prędkości przepływu. Pomiar jest zatem zależny od doświadczenia operatora, a mierzoną wartością jest prędkość przepływu i wyznaczenie przepływu wymaga znajomości średnicy naczynia, w którym dokonywany jest pomiar. Kolejnym ograniczeniem pomiaru TCD jest warstwa kostna budująca czaszkę, która stanowi barierę dla fal dźwiękowych. Dlatego do pomiarów wykorzystuje się okna akustyczne będącymi miejscami na czaszce o cieńszej warstwie kostnej. Istnieją trzy okna akustyczne w czaszce człowieka: skroniowe, podpotyliczne i przezoczołowe. Najczęściej stosuje się okno skroniowe, które umożliwia pomiar CBFV w tętnicach środkowych (MCA, ang. middle cerebral artery), przednich i tylnych mózgu oraz w tętnicy szyjnej wewnętrznej (Alexandrov et al., 2007).

1.3.2 Objętość krwi mózgowej

Metody pomiaru CBV bazują głównie na obrazowaniu z zastosowaniem substancji kontrastujących podanych dożylnie. Wykorzystywane są do tego skanery PET (Grubb et al., 1978; Phelps et al., 1979), SPECT (Sabatini et al., 1991) oraz MRI (Newman et al., 2003). Obliczenie CBV na podstawie wykonanych skanów polega na zsumowaniu koncentracji kontrastu ze wszystkich wokseli. Dokładność tego rodzaju metod jest ograniczona niską rozdzielczością przestrzenną oraz czasową (Deipolyi et al., 2012). Ponadto badania za pomocą zaawansowanych skanerów tomografii komputerowej są drogie i narażają pacjenta na działanie szkodliwego promieniowania jonizującego. Rozdzielczość czasowa takich metod nie pozwala na pomiary zmian CBV podczas pojedynczego cyklu pracy serca. Niemniej jednak możliwe jest policzenie uśrednionej pulsacji CBV na podstawie skanów angiografii kontrastu fazy (PCMRI, ang. phase contrast magnetic resonance imaging) wykonanych w różnych momentach następujących po sobie cykli pracy serca (Vallet et al., 2020). W takim podejściu za pomocą PCMRI mierzony jest CBF w tętnicach doprowadzających krew do mózgu oraz żyłach odprowadzających krew z mózgu i na ich podstawie wyliczana jest CBV.

Monitorowanie CBV możliwe jest również za pomocą eksperymentalnej metody akustycznej zaproponowanej przez Petkus et al. (2002); Ragauskas et al. (2003). Metoda ta polega na emisji krótkich impulsów fal ultradźwiękowych z jednej strony czaszki i pomiaru czasu ich propagacji do czujnika umieszczonego po przeciwnej stronie czaszki. Metoda ta nie została jeszcze wdrożona do użytku komercyjnego.

Badania modelowe Innym podejściem do monitorowania zmian CBV są badania modelowe, które zostały zapoczątkowane pomiarami eksperymentalnymi przeprowadzonymi przez Avezaata i Eijndhova (Avezaat and Eijndhoven, 1984; Avezaat and van Eijndhoven, 1986). Za pomocą przepływomierza zmierzili oni w sposób inwazyjny przepływ tętniczy krwi mózgowej. Następnie zaproponowali metodę wyznaczania zmian tętniczopochodnych CBV jako całkę z różnicy pomiędzy napływem mózgowej krwi tętniczej a odpływem krwi żyłnej w trakcie jednego cyklu pracy serca:

$$\Delta\text{CBV}(t) = \int_{t_0}^t (\text{CBF}_{\text{in}}(s) - \text{CBF}_{\text{out}}(s)) ds \quad (1.2)$$

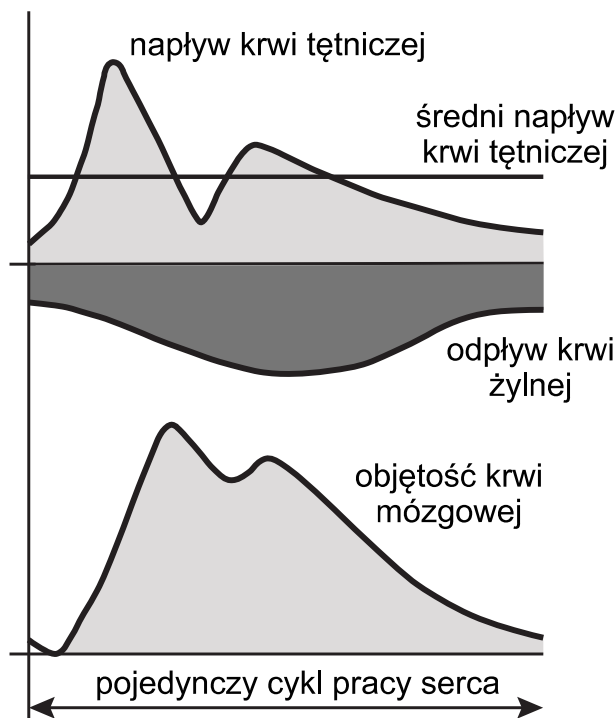
gdzie, $\Delta\text{CBV}(t)$ – zmiany w objętości krwi mózgowej w chwili t [cm^3], t_0 początek cyklu pracy serca [s], $\text{CBF}_{\text{in}}(s)$ – napływ tętniczy krwi [cm^3/s], CBF_{out} – odpływ żylny krwi [cm^3/s]

Ponadto wprowadzili uproszczenie, polegające na zastąpieniu odpływu żylnego przez wartość średnią napływu tętniczego wyznaczonego w dłuższym czasie (w praktyce przyjmowane jest 6–20 cykli pracy serca; równanie 1.3). Założenie o stałym odpływie żylnym wynika z jego niskopulsacyjnego charakteru, co zostało w późniejszym czasie potwierdzone w badaniach obrazowych. Za pomocą MRI z fazowo-kontrastową sekwencją obrazowania wykazano, że przepływ w zatokach żylnych ma mniej pulsacyjny charakter niż mózgowy przepływ tętniczy (Stoquart-Elsankari et al., 2009). Tym samym aproksymacja przepływu żylnego przepływem tętniczym wydaje się być zasadna (rysunek 1.6). Tak ob-

liczone zmiany objętości interpretuje się jako zmiany w objętości tętniczej krwi mózgowej (C_aBV , ang. cerebral arterial blood volume).

$$\Delta C_aBV(t) = \int_{t_0}^t (CBF_{in}(s) - \text{mean}(CBF_{in})) ds \quad (1.3)$$

gdzie, $\Delta C_aBV(t)$ – zmiany w objętości tętniczej krwi mózgowej w chwili t [cm^3], t_0 – początek cyklu pracy serca [s], $CBF_{in}(s)$ – napływ tętniczy krwi [cm^3/s], $\text{mean}CBF_{in}$ – średni napływ tętniczy krwi [cm^3/s]



Rysunek 1.6. Wizualizacja zmiany objętości krwi mózgowej w trakcie jednego cyklu pracy serca estymowanej na podstawie inwazyjnych pomiarów napływu i odpływu krwi mózgowej (Avezaat and van Eijndhoven, 1986).

W późniejszym czasie zaproponowano zastąpienie inwazyjnego pomiaru przepływu tętniczego krwi nieinwazyjnym pomiarem CBFV za pomocą TCD, przy założeniu, że pole przekroju badanego naczynia jest stałe w trakcie pomiaru (Kim et al., 2009a). W takim wypadku zmiany tętniczopochodne C_aBV można wyznaczyć za pomocą wzoru 1.4. Zgodnie z przeglądem wiedzy dokonany w (Kasprowicz, 2012) odpowiedź na różne zaburzenia, takie jak zmiana EtCO_2 lub hipotonia ortostatyczna, może powodować zmianę średnicy tętnicy w zakresie od 4% do 10% w porównaniu z pierwotną średnicą przed wystąpieniem zaburzenia. Nawet przy zmianie na poziomie 10%, zgodnie z prawem Hageny–Poiseuille’a, przepływ krwi w tętnicy zmienia się o mniej niż 23%. Taka wartość jest klinicznie akceptowalna, biorąc pod uwagę, że przykładowa zmiana PaCO_2 o 1 kPa (7,5 mm Hg) może spowodować zmianę przepływu krwi mózgowej o 20%.

$$\Delta C_aBV(t) = S_a \int_{t_0}^t (CBFV(s) - \text{mean}(CBFV)) ds \quad (1.4)$$

gdzie, $\Delta C_aBV(t)$ – zmiany w objętości tętnicznej krwi mózgowej w chwili t [cm³], t_0 – początek cyklu pracy serca [s], S_a – pole przekroju poprzecznego naczynia [cm²], $CBFV(s)$ – prędkość przepływu krwi mózgowej w chwili s [cm/s], $\text{mean}(CBFV)$ – średnia prędkości przepływu krwi mózgowej [cm/s]

Jednoczesny pomiar $CBFV$ oraz średnicy badanego naczynia jest trudny do wykonania, zatem równanie 1.4 zostało znormalizowane przez nieznaną pole przekroju poprzecznego naczynia (Kim et al., 2009a) otrzymując następującą postać modelu:

$$\Delta C_aBV(t) = \int_{t_0}^t (CBFV(s) - \text{mean}(CBFV)) ds \quad (1.5)$$

gdzie, $\Delta C_aBV(t)$ – zmiany w objętości tętnicznej krwi mózgowej w chwili t [cm], t_0 – początek cyklu pracy serca [s], $CBFV(s)$ – prędkość przepływu krwi mózgowej w chwili s [cm/s], $\text{mean}(CBFV)$ – średnia prędkości przepływu krwi mózgowej [cm/s]

Podczas analiz dokonanych w niniejszej pracy posłużono się dyskretną wersją modelu:

$$\Delta C_aBV(n) = \sum_{i=1}^n (CBFV(i) - \text{mean}(CBFV)) \Delta t \quad (1.6)$$

gdzie, ΔC_aBV – zmiany w objętości tętnicznej krwi mózgowej [cm], n – numer próbki liczony od początku cyklu pracy serca, $CBFV(i)$ – prędkość przepływu krwi mózgowej w czasie i [cm/s], $\text{mean}(CBFV)$ – 6-sekundowa średnia prędkości przepływu krwi mózgowej [cm/s], Δt – różnica w czasie pomiędzy dwiema kolejnymi próbkami sygnału [s]

Należy zwrócić uwagę, że C_aBV jest normalizowane przez pole przekroju poprzecznego naczynia, które zgodnie z założeniami jest stałe. Dlatego jednostką C_aBV jest cm zamiast cm³. Możliwy jest zatem pomiar względnych zmian C_aBV w czasie oraz możliwe jest porównywanie kształtu fali tętniczopochodnej pomiędzy osobami, gdyż normalizacja nie wpływa na kształt fali.

Kolejną metodą monitorowania CBV jest spektroskopia w bliskiej podczerwieni (NIRS, ang. near infrared spectroscopy). Pomiar polega na emisji ze źródła światła promieniowania podczerwonego w kierunku badanej tkanki oraz rejestracji detektorem światła odbitego i rozproszonego w tkankach. Za pomocą zmodyfikowanego prawa Laberta-Beera możliwe jest policzenie stężenia hemoglobiny utlenowanej oraz nieutlenowanej w tkance. Umieszczenie źródła światła i detektora na głowie, w odpowiedniej odległości od siebie pozwala na pomiar w tkance kory mózgowej, a zastosowanie dodatkowych detektorów znajdujących się bliżej źródła światła pozwala ograniczyć zakłócenia związane z propagacją światła przez tkankę kostną i skórę (Brigadoi and Cooper, 2015). Suma stężenia hemoglobiny utlenowanej oraz nieutlenowanej (hemoglobina całkowita), często normalizowana wartością saturacji, traktowana jest jako substytut CBV (Wyatt et al., 1990; Gupta et al., 1997; Howlett et al., 2013; Zhang et al., 2017; Morimoto et al., 2019; Borchardt et al., 2021; Wolfsberger et al., 2024).

1.3.3 Ciśnienie wewnątrzczaszkowe

Pomimo podejmowanych w ostatnich latach prób estymacji ICP w sposób nieinwazyjny (Evensen and Eide, 2020; Müller et al., 2023) wciąż standardem klinicznym jest inwazyjny pomiar za pomocą czujników ciśnienia umieszczonych wewnątrzczaszkowo. Czujnik ciśnienia umieszczany jest, w zależności od wskazań klinicznych, śródmiaższowo, nadtwardówkowo, podtwardówkowo, podpajęczynówkowo lub dokonuje się pomiaru ciśnienia płynu drenowanego z komór mózgowych do zewnętrznego czujnika (Harary et al., 2018). W praktyce klinicznej najczęściej wykonuje się pomiar ICP śródmiaższowo oraz dokomorowo (drenaż płynu do zewnętrznego czujnika) (Heldt et al., 2019). Nieco mniej inwazyjną metodą jest pomiar wykonywany z nakłucia lędźwiowego. W takim wypadku wprowadzana jest igła punkcyjna do przestrzeni podpajęczynówkowej rdzenia kręgowego. Do igły podłączona jest kaniula doprowadzająca CSF do czujnika ciśnienia. Pomiar taki dokonywany jest na przykład podczas testów infuzyjnych, a zgodność wartości średnich z pomiarem dokonywanym za pomocą czujnika śródmiaższowego została potwierdzona badaniami (Lenfeldt et al., 2007).

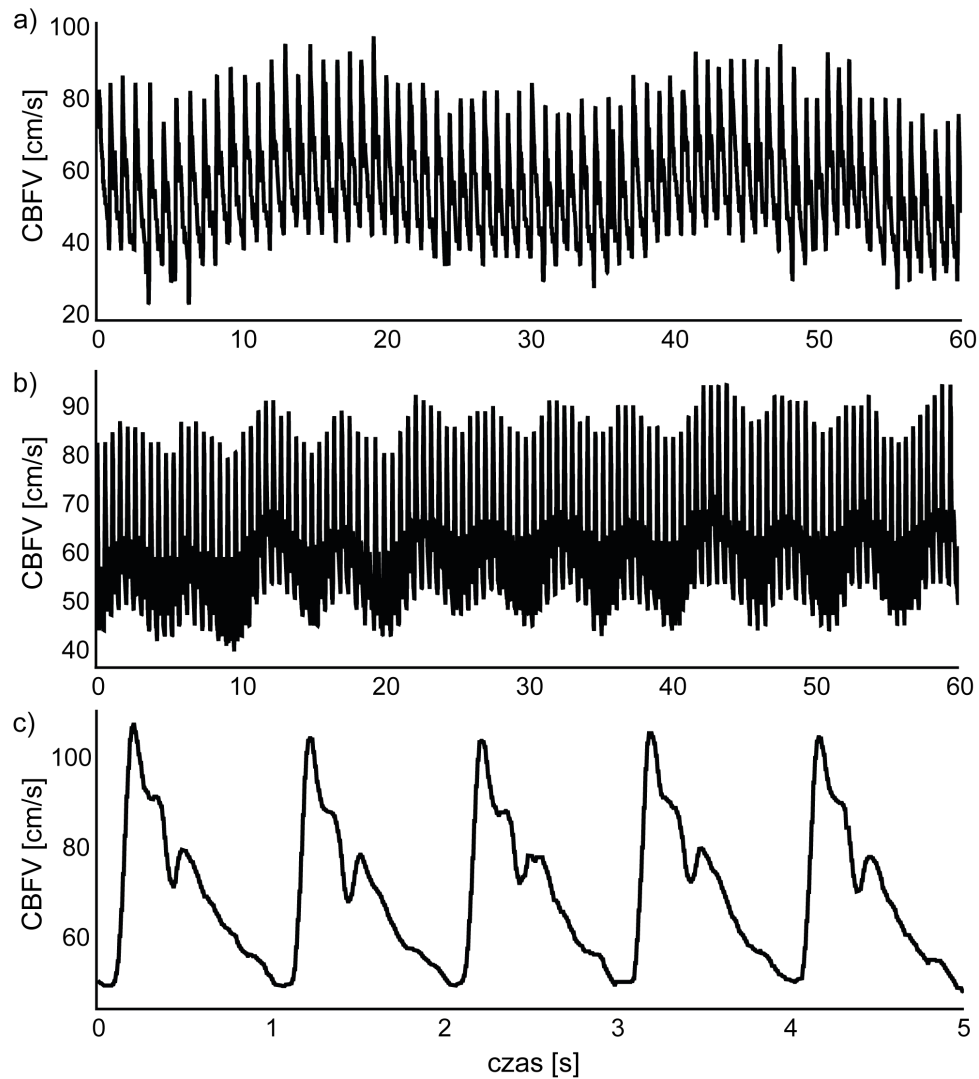
1.4 Morfologia sygnału prędkości przepływu krwi mózgowej, objętości krwi mózgowej oraz ciśnienia wewnątrzczaszkowego

1.4.1 Prędkość przepływu krwi mózgowej

Sygnał CBFV mierzony za pomocą TCD w tętnicy środkowej mózgu (MCA, ang. middle cerebral artery) jest sygnałem złożonym z wielu składowych częstotliwościowych. Występują w nim fale wolne typu B (częstotliwość: 0,5–2 cykli/minutę) (Mautner-Huppert et al., 1989; Newell et al., 1992; Diehl et al., 1991), fale wolne typu C (4–8 cykli/minutę) (Diehl et al., 1991), fale oddechowe (8–20 cykli/minutę) (Newell et al., 1992) oraz fale tętniczopochodne (40–180 cykli/minutę) (Kurji et al., 2006; Aggarwal et al., 2008; Kim et al., 2011). Przykłady opisanych oscylacji zostały przedstawione na rysunku 1.7. Fale wolne mogą osiągać amplitudę nawet 30% wartości średniej sygnału (Diehl et al., 1991). Natomiast średnie wartości CBFV mierzonej w MCA u zdrowych osób dorosłych wynoszą od 40 do 100 cm/s, gdzie niższe wartości są obserwowane u mężczyzn oraz u osób starszych (Krejza et al., 2005; Farhoudi et al., 2010). Analiza przesunięcia fazowego pomiędzy falami wolnymi CBFV oraz ABP znalazły zastosowanie kliniczne w ocenie stanu mechanizmu autoregulacji mózgowej (Czosnyka et al., 1996b; Diehl et al., 1995).

Fale tętniczopochodne prędkości przepływu krwi mózgowej

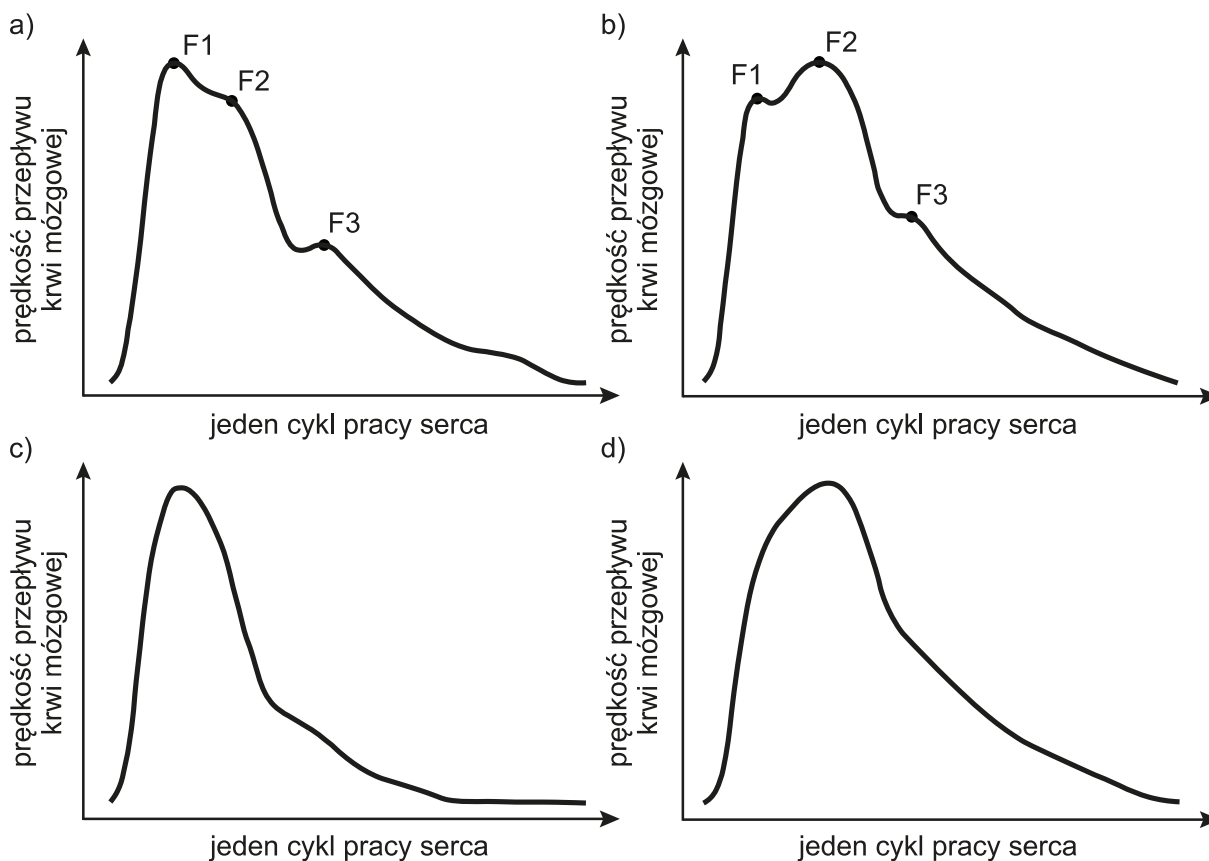
Sygnał CBFV posiada składową wynikającą z częstotliwości pracy serca (40–160 cykli/minutę), której morfologia stanowiła kluczowy aspekt badań pracy doktorskiej. Typowa fala tętniczopochodna CBFV składa się z trzech lokalnych ekstremów (rysunek 1.8 a) (Kim et al., 2011). Pierwsze ekstremum (F1), zwykle o najwyższej amplitudzie (względem



Rysunek 1.7. Wizualizacja fal składowych prędkości przepływu krwi mózgowej (CBFV): a) fale wolne, b) fale oddechowe oraz c) fale tętniczopochodne.

pozostałych ekstremów) związane jest z wyrzutem krwi z lewej komory serca. Zakłada się, że drugie ekstremum (F2) wynika z dwóch nakładających się na siebie zjawisk: 1) odbicia fali krwi od zamkniętych zastawek serca, oraz 2) efektu Windkessela polegającego na uwalnianiu do krwi energii zgromadzonej w elastycznych ścianach naczyń krwionośnych podczas napływu objętości krwi wyrzucanej z serca. Trzecie ekstremum (F3) związane jest z rozkurczowym przepływem krwi (Aggarwal et al., 2008; Khan and Wiersema, 2020). Wraz z wiekiem ekstrema F1 oraz F2 zmniejszają swoją amplitudę, wysokość F1 maleje szybciej, w związku z czym u osób starszych F2 często staje się dominującym ekstremum (Flück et al., 2014). Stosunek wysokości dwóch pierwszych ekstremów (F2/F1) nazywany jest parametrem wzmocnienia (ang. augmentation index) (Wilkinson et al., 1998; Kohara et al., 2005). Indeks ten został zaczerpnięty z badań dotyczących morfologii fali tętniczopochodnej ABP mierzonej w tętnicy promieniowej i uważa się go za estymator sztywności naczyń krwionośnych (Kurji et al., 2006; Flück et al., 2014). Zmiany w kształcie fali tętniczopochodnej CBFV były również obserwowane w trakcie wzrostów ICP u osób z ciężką niewydolnością wątroby (Aggarwal et al., 2008). Podczas wzrostów ICP, amplituda F1

rośnie, a część rozkurczowa fali wydłuża się i obniża, co związane jest ze spadkiem prędkości przepływu w części rozkurczowej fali (rysunek 1.8 c) (Aggarwal et al., 2008). Przy wysokich wartościach średnich ICP ekstremum F2 staje się niewidoczne. Dzieje się tak ze względu na kompresję naczyń krwionośnych powodującą zmniejszenie ich podatności i redukcję efektu Windkessela (Aggarwal et al., 2008; Khan and Wiersema, 2020). Podobne zmiany w morfologii fali tętniczopochodnej CBFV zostały zaobserwowane podczas umiarkowanych wzrostów ICP u pacjentów z TBI. Gdy średnie ICP rośnie, amplituda ekstremum F3 maleje i część skurczowa fali staje się bardziej dominująca (Kim et al., 2013). Takie deformacje kształtu fali CBFV prowadzą do wzrostu wartości parametru zwanego parametrem pulsacyjności (PI, ang. pulsatility index) zdefiniowanego jako stosunek amplitudy F1 do średniej wartości CBFV (De Riva et al., 2012). Parametr ten był początkowo uważany za deskryptor mózgowo-naczyniowej rezystancji (CVR, ang. cerebrovascular resistivity) (Mihye et al., 2009). Badania modelowe wykazały, że interpretacja parametru PI jest bardziej złożona, gdyż zależy on nie tylko od CVR, ale również od dodatkowych parametrów hemodynamicznych, takich jak: CPP, amplituda fal tętniczopochodnych ABP, podatność tętniczego łoża naczyniowego mózgu oraz częstotliwość bicia serca (De Riva et al., 2012).



Rysunek 1.8. Klasy kształtu fali tętniczopochodnej prędkości przepływu krwi mózgowej na podstawie Thorpe et al. (2020). Na wykresach przedstawiono wizualizacje kształtów fali obserwowanych u: a) osób zdrowych, b) pacjentów z objawami udaru niedokrwiennego mózgu, c) pacjentów z potwierdzoną okluzją tętnicy szyjnej wewnętrznej lub tętnicy środkowej mózgu, d) pacjentów z objawami udaru niedokrwiennego zarówno z potwierdzoną okluzją tętnicy szyjnej wewnętrznej lub tętnicy środkowej jak i bez okluzji.

W ostatnich latach podjęto próbę klasyfikacji fal tętniczopochodnych CBFV za pomocą algorytmów uczenia maszynowego (Thorpe et al., 2020). W tym celu posłużono się zapisami CBFV zarejestrowanymi w MCA u pacjentów z okluzją tętnicy szyjnej wewnętrznej lub środkowej tętnicy mózgu, u pacjentów z objawami udaru niedokrwienego bez potwierdzonej okluzji dużych tętnic, oraz u zdrowych ochotników. Użyty klasyfikator wydzielił 4 klasy fal tętniczopochodnych CBFV. Klasa I (rysunek 1.8 a) występowała głównie u zdrowych ochotników i charakteryzowała się widocznymi 3 lokalnymi ekstremami, gdzie pierwsze było najwyższe i trzecie najniższe, co jest zgodne z wcześniejszymi obserwacjami (Aggarwal et al., 2008; Khan and Wiersema, 2020; Flück et al., 2014). Klasę II (rysunek 1.8 b) zaobserwowano głównie u pacjentów z objawami udaru niedokrwienego, u których nie potwierdzono okluzji dużych tętnic mózgowych. Fala w klasie II charakteryzowała się widocznymi trzema ekstremami z dominującym drugim ekstremum. Podobne pulsacje były obserwowane u osób starszych (Flück et al., 2014). Klasa III (rysunek 1.8 c) występowała głównie u osób z potwierdzoną okluzją tętnicy szyjnej wewnętrznej lub środkowej mózgu. Fala w klasie III charakteryzowała się widocznym tylko jednym ekstremum i obniżoną częścią rozkurczową fali. Podobny kształt fali CBFV był obserwowany podczas wzrostów ICP (Aggarwal et al., 2008; Khan and Wiersema, 2020; Kim et al., 2009a). Ostatecznie, klasa IV (rysunek 1.8 d) reprezentowana była przez fale z widocznym tylko jednym ekstremum lokalnym, jednak o bardziej zaokrąglonym kształcie niż fala z klasy III. Autorzy obserwowali występowanie fali IV u pacjentów z objawami udaru niedokrwienego, zarówno z potwierdzoną okluzją dużych tętnic mózgowych jak i bez potwierdzonej okluzji.

1.4.2 Objętość krwi mózgowej

Fale CBV są rzadko przedmiotem analiz ze względu na ograniczone możliwości ich bezpośredniego pomiaru. Zakłada się, że zmiany CBV są głównym czynnikiem wywołującym wzrosty ICP podczas fal plateau ICP (Risberg et al., 1969; Hayashi et al., 1985). Fale plateau są najwolniejszymi (o najniższej częstotliwości) oscylacjami ICP powstającymi w wyniku rozszerzenia się mózgowych naczyń krwionośnych (wzrostu CBV) przez okres minimum 5 minut (Lundberg, 1960), często w odpowiedzi na spadek ABP. Ich szczegółowy opis znajduje się w rozdziale 1.4.3.

Rozwój technologii NIRS pozwolił zaobserwować fale wolne o częstotliwości od 0,5 do 2 cykli/minutę w sygnale stężenia hemoglobiny całkowitej niosącym pośrednie informacje o CBV (Weerakkody et al., 2010). Ich występowanie zazwyczaj jest kojarzone z aktywnością wazogeniczną (cykliczne zężenie i rozszerzanie się naczyń krwionośnych). Za pomocą analizy przesunięcia fazowego pomiędzy stężeniem całkowitej hemoglobiny (surogat CBV) a ABP możliwy jest pomiar reaktywności mózgowych naczyń krwionośnych (Lee et al., 2009) oraz ocena stanu mechanizmu autoregulacji mózgowej (Zweifel et al., 2010; Wagner et al., 2011; Bush et al., 2019; Mol et al., 2021; Sainbhi et al., 2023).

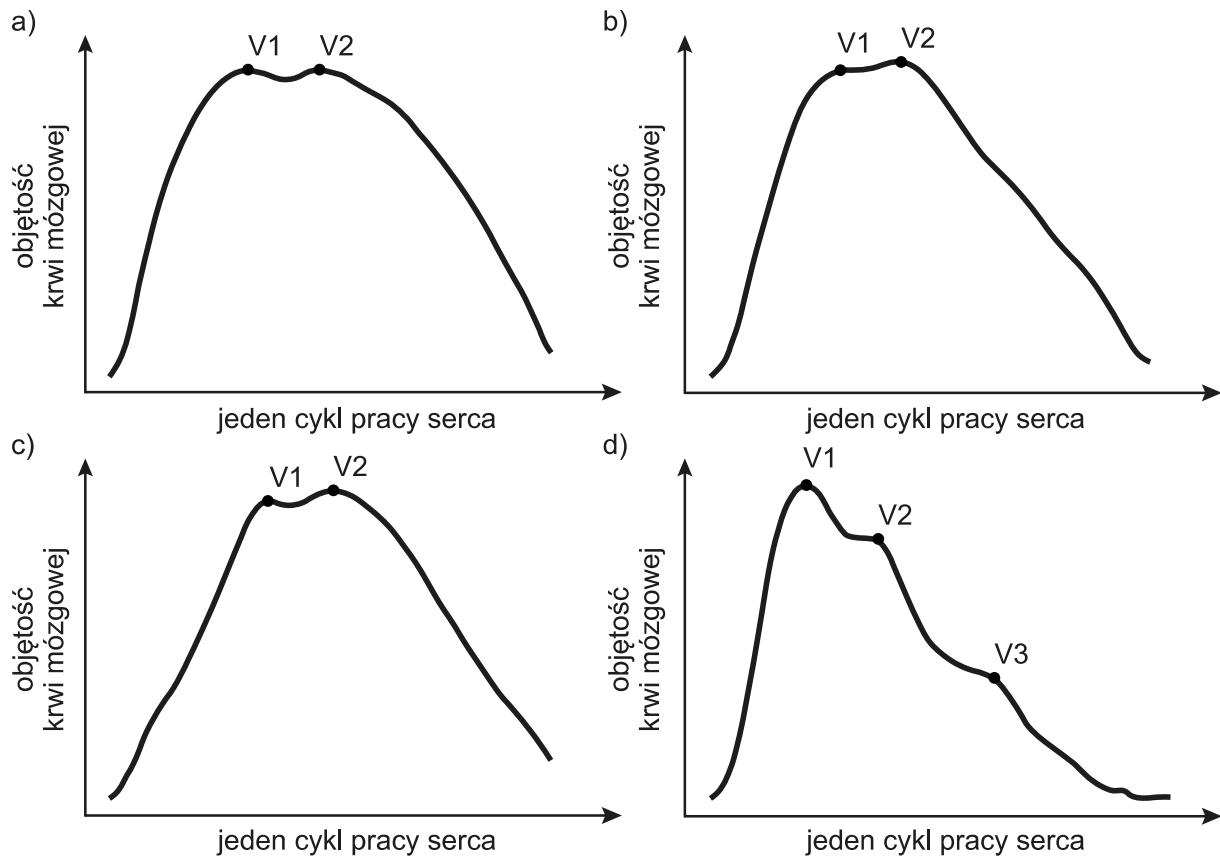
Fale oddechowe obserwowane w sygnale NIRS (niosącym bezpośrednio informacje o zmianach CBV) mieszczą się w zakresie częstotliwości oddychania człowieka: od 8 do 20 cykli/minutę (Cheng et al., 2002). Powstają one w wyniku cyklicznych wahań ciśnienia

wewnątrz klatki piersiowej występującego podczas wdechu i wydechu (Czosnyka et al., 2007; Kasprówicz et al., 2016).

Fale tętniczopochodne objętości krwi mózgowej

Możliwa jest estymacja zmian tętniczopochodnych CBV za pomocą badań modelowych (Kim et al., 2009a; Carrera et al., 2010; Uryga et al., 2019; Czosnyka and Czosnyka, 2020; Kazimierska et al., 2021), z zastosowaniem pomiaru NIRS (Fabiani et al., 2014; Afkhami et al., 2021) oraz korzystając z eksperymentalnej metody akustycznej (Chambers et al., 2005). Kształty tętniczopochodnych fal CBV estymowanych na podstawie modelu krążenia CBF u zdrowych ochotników (Uryga et al., 2019; Ziółkowski et al., 2023a) oraz NIRS (Afkhami et al., 2021) są zbliżone. Charakteryzują się one widocznymi dwoma lokalnymi ekstremami bez wyraźnej dominacji któregoś z ekstremów (rysunek 1.9 a), b). Podobny kształt został zaobserwowany przez Vallet et al. (2020) podczas rekonstrukcji uśrednionej fali CBV na podstawie pomiarów PCMRI wykonanych w różnych momentach następujących po sobie cyklów pracy serca (rysunek 1.9 c). Natomiast kształt tętniczopochodnej fali CBV zarejestrowany za pomocą eksperymentalnej metody akustycznej (Chambers et al., 2005) posiada trzy lokalne ekstrema, gdzie pierwsze ekstremum jest najwyższe a trzecie najniższe (rysunek 1.9 d).

Podczas epizodów fal plateau ICP u pacjentów z TBI amplituda fali tętniczopochodnej CBV (AmpCBV) rośnie (Kim et al., 2009a). Jest to związane z poszerzaniem się mózgowych naczyń krwionośnych oraz wzrostem podatności tętniczego łoża naczyniowego mózgu. U zdrowych ochotników podczas hipokapnii AmpCBV maleje, natomiast podczas hiperkapnii rośnie (Uryga et al., 2019). Hiperkapnia, podobnie jak fala plateau ICP wiąże się z poszerzeniem mózgowych naczyń krwionośnych oraz wzrostem podatności łoża tętniczego mózgu. Z kolei hipokapnia powoduje zwężenie się mózgowych naczyń krwionośnych oraz spadek podatności łoża tętniczego mózgu. Zatem AmpCBV zmienia się zgodnie z kierunkiem zmian CBV oraz podatności łoża tętniczego mózgu. Chambers et al. (2005) zaobserwowali, że podczas hiperkapnii u zdrowych ochotników amplituda ekstremów V2 oraz V3 rośnie. Ponadto autorzy zauważyli, że u pacjentów ze zwężeniem kanału kręgowego oraz ze zdiagnozowanym NPH amplitudy V2 oraz V3 są wyższe niż u zdrowych ochotników. Afkhami et al. (2021) zaobserwowali, że wraz z wiekiem ekstrema V1 oraz V2 oddalają się od siebie w czasie (wydłuża się czas pomiędzy V1 i V2).



Rysunek 1.9. Schematyczna reprezentacja kształtów fal tętniczopochodnych objętości krwi mózgowej: a) fale estymowane na podstawie modelu krążenia krwi mózgowej u zdrowych ochotników w wieku 18–67 lat (Uryga et al., 2019; Ziółkowski et al., 2023a), b) fale mierzone za pomocą spektroskopii w bliskiej podczerwieni u zdrowych ochotników w wieku 24–67 lat (Afkhani et al., 2021), c) pomiar angiografii kontrastu fazy (PCMRI, ang. phase contrast magnetic resonance imaging) wykonany w różnych momentach następujących po sobie cyklach pracy serca u osób w wieku 52–92 lata z podejrzeniem wodogłowia normotensyjnego (Vallet et al., 2020), d) eksperymentalna metoda akustyczna zastosowana u zdrowych ochotników w wieku 8–84 lata (Chambers et al., 2005). V1, V2 oraz V3 oznaczają lokalne ekstrema fal.

1.4.3 Ciśnienie wewnątrzczaszkowe

ICP jest sygnałem złożonym z fal wolnych, oddechowych i tętniczopochodnych nakładających się na siebie w dziedzinie czasu i możliwych do zidentyfikowania w dziedzinie częstotliwości. Analiza tych komponentów może dostarczyć dodatkowych informacji na temat dynamiki procesów mózgowo-rdzeniowych oprócz klinicznie wykorzystywanej wartości średniej sygnału (Kirkness et al., 2000; Czosnyka et al., 2007; Hawthorne and Piper, 2014; Wagshul et al., 2011; Cucciolini et al., 2023). Fizjologiczne fluktuacje ciśnienia wewnątrzczaszkowego świadczą o działaniu mechanizmów autoregulacyjnych i przystosowywaniu się przestrzeni wewnątrzczaszkowej do zmiany stosunków objętościowo-ciśnieniowych.

Fale wolne dzielą się na fale typu A, B oraz fale typu C, ze względu na zakresy częstotliwości zmian. Fale typu A nazywane są falami plateau ICP. Uważa się, że są one ściśle związane ze zmianami CBV (Risberg et al., 1969; Hayashi et al., 1985). Przyjęty mechanizm ich występowania jest nazywany kaskadą Rosnera (Rosner and Becker, 1984) i przebiega następująco: w reakcji na bodziec wazodylatacyjny (np. chwilowy spadek ABP)

mózgowe naczynia krwionośne rozszerzają się, co jest równoważne ze spadkiem CPP oraz wzrostem CBV i ICP. Mechanizm autoregulacji mózgowej reaguje na spadek CPP dalszym rozszerzaniem naczyń krwionośnych aż do momentu osiągnięcia ich maksymalnego rozszerzenia. Taki stan utrzymuje się przez co najmniej 5 minut (faza plateau), po czym następuje zwężenie mózgowych naczyń krwionośnych, prowadząc do spadku CBV oraz ICP do wartości sprzed fali plateau, lub nowej wartości ustalonej (Rosner and Becker, 1984; Hayashi et al., 1985). Fale plateau zostały zaobserwowane podczas takich patologii jak: TBI (Rosner and Becker, 1984; Czosnyka et al., 1999), idiopatyczne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe (Hayashi et al., 1991), krwotok podpajęczynówkowy (Hayashi et al., 1984), wodogłowie (Hayashi et al., 1987) oraz kraniosynostoza (przedwczesne zrośnięcie się szwów czaszkowych) (Renier et al., 1982). Występowanie fal plateau trwających powyżej 30 minut jest skorelowane z gorszymi wynikami leczenia pacjentów z TBI (Castellani et al., 2009). Dlatego lekarz może zdecydować o próbie przerywania fali plateau za pomocą środków farmakologicznych lub wprowadzenia pacjenta w stan hipokapnii (Imberti et al., 2005).

Fale typu B charakteryzują się częstotliwością w zakresie 0,5–2 okresy/minutę oraz amplitudą od 3 do 40 mm Hg (Lundberg et al., 1965; Kiefer and Steudel, 2002). Badanie przesunięcia fazowego pomiędzy falami typu B w sygnałach ICP oraz ABP znalazło zastosowanie kliniczne w ocenie funkcjonowania mechanizmu autoregulacji mózgowej (Czosnyka et al., 2017). Przydatność fal typu B w przewidywaniu wyników leczenia zastawkowego wodogłowia normotensyjnego pozostaje niejednoznaczna (Stephensen et al., 2005).

Fale typu C są to oscylacje w zakresie częstotliwości od 4 do 8 okresów/minutę i charakteryzują się dużo niższą amplitudą niż fale typu B. Fale te synchronizują się falami o tej samej częstotliwości obecnymi w sygnale ABP (Smith, 2008). Aktualnie analiza fal typu C nie znajduje zastosowania w praktyce klinicznej.

Fale oddechowe są związane ze zmianami CBV wywołanymi wahaniami ciśnienia wewnątrz klatki piersiowej występującymi podczas wdechu i wydechu generując oscylacje z przedziału od 8 do 20 cykli/minutę (Czosnyka et al., 2007; Kasproicz et al., 2016). Analiza fal oddechowych ICP znalazła zastosowanie w ocenie stanu mechanizmu autoregulacji mózgowej podczas wolnego oddychania ze stałą częstotliwością (Diehl et al., 1995; Reinhard et al., 2003), a analiza modulacji fali tętniczopochodnej ICP przez fale oddechową dostarcza informacji o podatności mózgowo-rdzeniowej (Foltz et al., 1990).

Fale tętniczopochodne ciśnienia wewnątrzczaszkowego

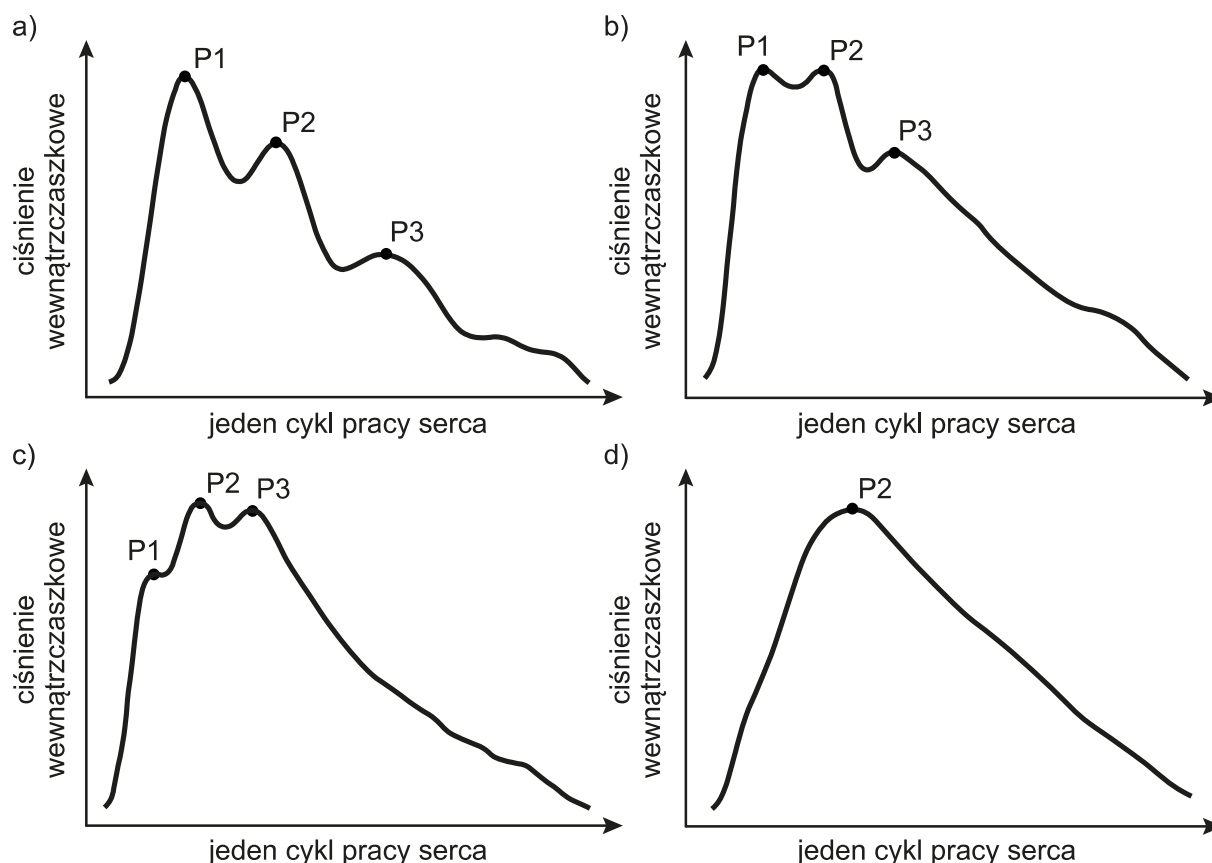
Fale tętniczopochodne ICP są związane z fluktuacjami CBV zachodzącymi podczas cyklu pracy serca oraz zależą od właściwości mechanoelastycznych układu czaszkowo-rdzeniowego. Z każdym uderzeniem serca krew tętnicza napływa do przestrzeni czaszkowo-rdzeniowej, a krew żylna odpływa powodując chwilowe zmiany w CBV rzutujące na tętniczopochodne zmiany ICP (Ambarki et al., 2007). W normalnych warunkach pojedyncza fala tętniczopochodna ICP posiada trzy lokalne ekstrema. Pierwsze ekstremum (P1) jest najwyższe i związane ze skurczowym ekstremum fal tętniczopochodnych ABP oraz CBFV. Drugie ekstremum (P2) jest zsynchronizowane z występowaniem maksimum tętniczopochodnej

fali CBV, natomiast geneza trzeciego, najniższego ekstremum (P3) nie jest do końca poznana (Carrera et al., 2010). Niemniej jednak podejrzewa się, że P3 może być związane z odpływem żylnym krwi mózgowej (Czosnyka and Czosnyka, 2020). Kształt opisanej fali ICP przedstawiono na rysunku 1.10 a).

Podczas wzrostów ICP i redukcji podatności mózgowo-rdzeniowej kształt fali tętniczopochodnej ICP ulega deformacji – amplituda fali tętniczopochodnej ICP (AmpICP) początkowo rośnie, a podczas znacznego wzrostu ICP (przy wyczerpanych rezerwach kompensacyjnych) maleje (Szewczykowski et al., 1977; Czosnyka et al., 1996a; Eide, 2006; Czosnyka et al., 2008; Holm and Eide, 2008; Hall and O’Kane, 2016; Heldt et al., 2019). Natomiast stosunek wysokości ekstremów P1/P2 maleje wraz ze spadkiem C_i (wzrostem ICP) (Chopp and Portnoy, 1980; Cardoso et al., 1983; Germon, 1988; Contant et al., 1995; Heldt et al., 2019; Kazimierska et al., 2021).

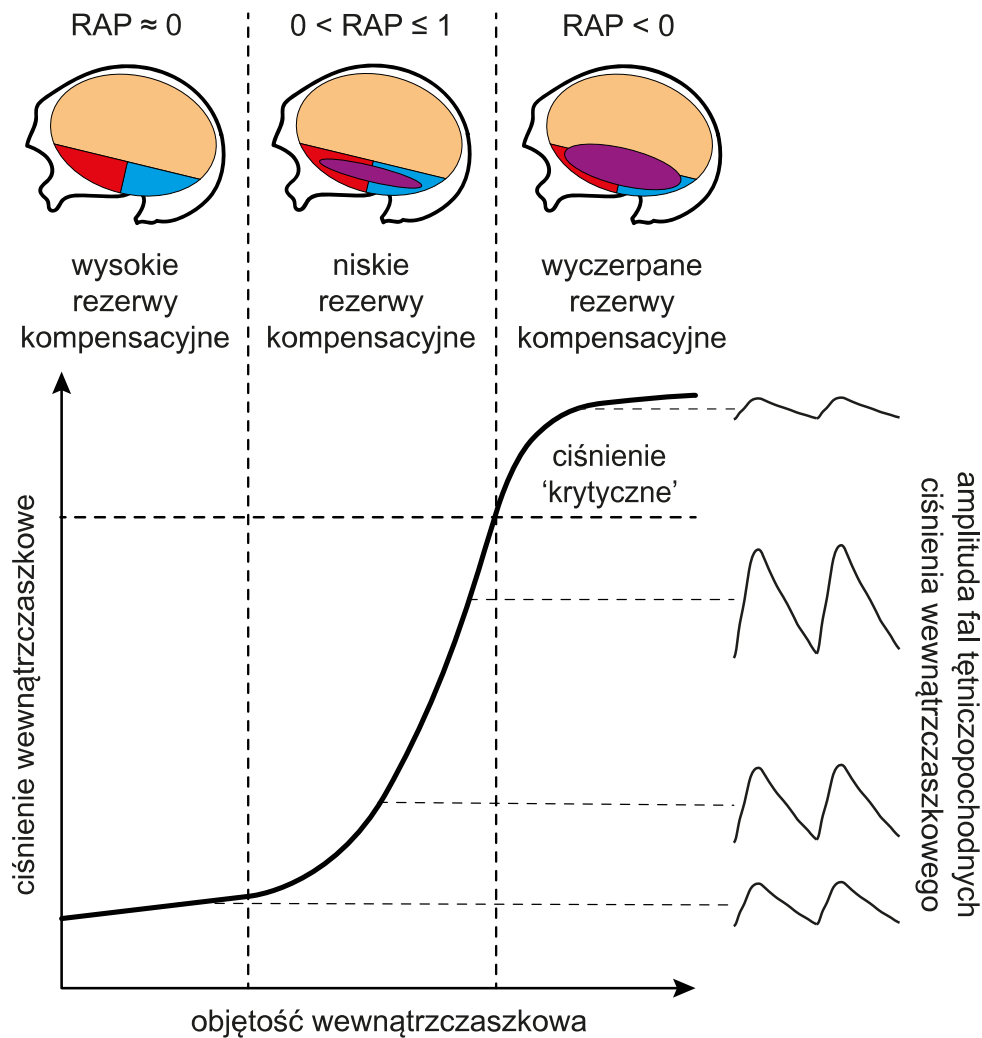
Wraz z rozwojem metod przetwarzania sygnałów i rosnącym zainteresowaniem analizą kształtu ICP w ostatnich latach powstały nowe rozwiązania umożliwiające dokładniejszą analizę fal tętniczopochodnych. Jednym z rozwiązań jest algorytm morfologicznego grupowania fal tętniczopochodnych ICP (MOCAIP, ang. morphological clustering and analysis of continuous intracranial pressure). Z wykorzystaniem tego algorytmu przeprowadzono szereg badań dotyczących: odpowiedzi na leczenie zastawkowe u osób z NPH (Hamilton et al., 2016), wpływu fal wolnych ICP na morfologię fali tętniczopochodnej ICP (Kaspro-wicz et al., 2010), oraz przewidywania wzrostów ICP bazując na zmianach parametrów kształtu fali tętniczopochodnej ICP (Hamilton et al., 2009; Hu et al., 2010b). Inne podejście polegało na zastosowaniu sztucznych sieci neuronowych do morfologicznej klasyfikacji fal tętniczopochodnych ICP (Nucci et al., 2016). Autorzy zaproponowali 4 klasy fal, gdzie klasa I reprezentuje prawidłowe kształty fal, a klasa IV kształty patologiczne. W klasie I zawierają się fale posiadające widoczne trzy ekstrema, gdzie najwyższe jest P1 i najniższe P3 (rysunek 1.10 a). II klasa to fale posiadające P1 i P2 na podobnej wysokości (rysunek 1.10 b). W klasie III P2 dominuje nad P1 (rysunek 1.10 c). Natomiast w klasie IV znajdują się fale zaokrąglone, z widocznym tylko jednym ekstremum (rysunek 1.10 d). Ponadto autorzy zaobserwowali zależność pomiędzy E a klasami fal dominującymi w zapisie ICP u osób z NPH. Związek sklasyfikowanego kształtu fali z podatnością mózgowo-rdzeniową u pacjentów z TBI został również potwierdzony w późniejszych badaniach (Kazimierska et al., 2021; Mataczynski et al., 2022).

AmpICP jest stała w warunkach zachowanych rezerw kompensacyjnych i zmienia się liniowo wraz z ICP w warunkach niskich rezerw kompensacyjnych, aż do momentu przełamania, w którym następuje spadek AmpICP wynikający z wyczerpania się mózgowych rezerw kompensacyjnych i kompresji mózgowych naczyń krwionośnych (Szewczykowski et al., 1977). Sugerowano więc użyteczność AmpICP jako miary podatności mózgowo-rdzeniowej. Ograniczeniem tej miary jest nieznaną objętość rzutu serca dopływająca do mózgu oraz założenie, że tętniczopochodne fluktuacje CBV są stałe podczas każdego cyklu pracy serca (Carrera et al., 2010). W warunkach klinicznych założenie to może nie być spełnione, zwłaszcza u pacjentów ze zmiennością rytmu serca i zaburzeniami kardiologicznymi. Zaproponowano więc parametr pozwalający ocenić stan mózgowo-rdzeniowych rezerw kompensacyjnych na podstawie zależności między AmpICP oraz wolnymi oscylacjami ICP (Czosnyka et al., 1988). Parametr ten nazywa się RAP i jest zdefiniowany jako



Rysunek 1.10. Klasyfikacja kształtu fal tętniczopochodnych ciśnienia wewnątrzczaszkowego: a) fala prawidłowa, b) potencjalnie patologiczna, c) prawdopodobnie patologiczna, oraz d) patologiczna, świadcząca o wyczerpanych mózgowo-rdzeniowych rezerwach kompensacyjnych. Na podstawie (Nucci et al., 2016).

współczynnik korelacji Pearsona liczony pomiędzy średnim ICP oraz AmpICP w oknie przesuwym o długości 5 minut. Nie jest to parametr, który bezpośrednio opisuje podatność, jednak pozwala on wyznaczyć punkt roboczy na krzywej ciśnieniowo-objętościowej i ocenić stan rezerw kompensacyjnych przestrzeni czaszkowo-rdzeniowej (rysunek 1.11). Wartość RAP bliska zera świadczy o braku zależności pomiędzy AmpICP i ICP co implikuje zachowane rezerwy kompensacyjne. Wartość dodatnia mówi o wzroście AmpICP wraz ze wzrostem ICP, co świadczy o zredukowanych rezerwach kompensacyjnych. Natomiast wartość RAP poniżej zera świadczy o spadku AmpICP przy wzrostach ICP wskazując na wyczerpane rezerwy kompensacyjne. Wspomniane zależności zostały zweryfikowane w badaniach na grupach pacjentów z NPH (Kim et al., 2009b; Weerakkody et al., 2011) oraz TBI (Czosnyka et al., 1994, 1996a; Balestreri et al., 2004; Steiner et al., 2005; Timofeev et al., 2008; Calviello et al., 2018; Zeiler et al., 2019).



Rysunek 1.11. Schematyczna interpretacja parametru RAP. Pionowe linie przerywane dzielą wykres na trzy obszary: 1) wysokie rezerwy kompensacyjne – RAP bliski 0, 2) niskie rezerwy kompensacyjne – RAP dąży do wartości 1, 3) wyczerpane rezerwy kompensacyjne – RAP przyjmuje wartości ujemne. Po prawej stronie od wykresu przedstawiono schematycznie amplitudę fal ciśnienia wewnątrzczaszkowego we wskazanych punktach krzywej ciśnieniowo-objętościowej. Wizualizacje przestrzeni wewnątrzczaszkowej przedstawiają w sposób schematyczny zmiany w poszczególnych objętościach: żółty – tkanka mózgowa, czerwony – krew, niebieski – płyn mózgoworzdzeniowy, fioletowy – dodatkowa objętość obrzęku lub innego dodatkowego komponentu wypełniającego przestrzeń wewnątrzczaszkową. Na podstawie rysunku z (Czosnyka et al., 1996a).

Rozdział 2

Cel pracy i hipotezy badawcze

Celem pracy było zbadanie związku między morfologią tętniczopochodnych fal prędkości przepływu krwi mózgowej (CBFV) oraz estymowanych na podstawie modelu krążenia krwi mózgowej, tętniczopochodnych zmian objętości krwi mózgowej (C_aBV) a średnią wartością ICP i kształtem fali tętniczopochodnej ICP. Badania przeprowadzono podczas zmian hemodynamicznych polegających na występowaniu fal plateau ICP oraz kontrolowanej hipokapnii. Ponadto badano wpływ występowania patologii wewnątrzczaszkowych: TBI oraz NPH na morfologię fal tętniczopochodnych CBFV, C_aBV oraz ICP. Dodatkowym celem pracy było opracowanie parametrów ilościowych opisujących kształt fal tętniczopochodnych CBFV, C_aBV oraz ICP, które mogą znaleźć zastosowanie kliniczne. W ramach niniejszej pracy sformułowano cztery hipotezy badawcze:

1. Zmiany hemodynamiczne mają wpływ na czas wystąpienia ekstremów lokalnych fal tętniczopochodnych prędkości przepływu krwi mózgowej i ciśnienia wewnątrzczaszkowego u pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu.
2. 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.
3. 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.
4. Zmiany objętości tętniczej krwi mózgowej mają dominujący wpływ na kształt fali tętniczopochodnej ciśnienia wewnątrzczaszkowego podczas fal plateau ciśnienia wewnątrzczaszkowego u pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu.

Potwierdzenie powyższych hipotez może prowadzić do opracowania nowych, mniej inwazyjnych metod diagnostycznych oraz lepszego zrozumienia patofizjologii zaburzeń krążenia mózgowego krwi i mózgowo-rdzeniowych zależności ciśnieniowo-objętościowych, co może mieć istotne znaczenie kliniczne dla poprawy leczenia pacjentów neurochirurgicznych.

Rozdział 3

Opis wykonanych badań

W niniejszym rozdziale przedstawiono zwięzłe podsumowanie badań przeprowadzonych w ramach pracy doktorskiej, mających na celu weryfikację hipotez badawczych wymienionych w rozdziale 2. Szczegółowy opis badań został przedstawiony w opublikowanych artykułach naukowych stanowiących Załącznik A do niniejszej pracy.

3.1 Czasy występowania ekstremów lokalnych tętniczopochodnych fal prędkości przepływu krwi mózgowej i ciśnienia wewnątrzczaszkowego

Szczegółowy opis badań podsumowanych w niniejszym rozdziale przedstawiono w:

Ziółkowski, A., Pudełko, A., Kazimierska, A., Uryga, A., Czosnyka, Z., Kaspro-wicz, M., and Czosnyka, M. (2023). Peak appearance time in pulse waveforms of intracranial pressure and cerebral blood flow velocity. *Frontiers in Physiology*, 13(1):10779666, IF 2023: 4, punkty MNiSW: 100.

Treść publikacji dostępna jest w Załączniku A do niniejszej pracy.

Motywacja i cel badań Dotychczasowe badania dotyczące morfologii fal tętniczopochodnych ICP i CBFV skupiały się głównie na analizie wysokości maksimów lokalnych (Aggarwal et al., 2008; Kim et al., 2011, 2013; Anile et al., 2014; Dias et al., 2014; Cardim et al., 2017; Kazimierska et al., 2021). Natomiast ocena czasu wstępowania lokalnych maksimów (PAT, ang peak appearance time) była przedstawiana rzadko, i nigdy nie stanowiła głównego celu badań. Niemniej jednak, wyniki badań przeprowadzonych z wykorzystaniem algorytmu MOCAIP (Hu et al., 2009) sugerowały możliwy wpływ zmian hemodynamicznych na PAT (Hu et al., 2010a; Asgari et al., 2011; Kim et al., 2011). W związku z powyższym postanowiono szczegółowo zbadać, jak zmienia się PAT podczas: hipokapnii, w wyniku której dochodzi do zwężenia mózgowych naczyń krwionośnych oraz spadku CBV i w konsekwencji do redukcji ICP, oraz podczas wzrostów ICP związanych z wystąpieniem fal plateau, które powstają w wyniku poszerzenia mózgowych naczyń krwionośnych i wzrostu CBV.

Materiał kliniczny Z bazy pacjentów Addenbrooke's Hospital w Cambridge zakwalifikowano do badania 11 pacjentów z TBI (mediana wieku: 39 lat, zakres: 17–70 lat, mediana Glasgow Coma Scale (GCS) podczas przyjęcia pacjenta: 6, zakres: 3–12),

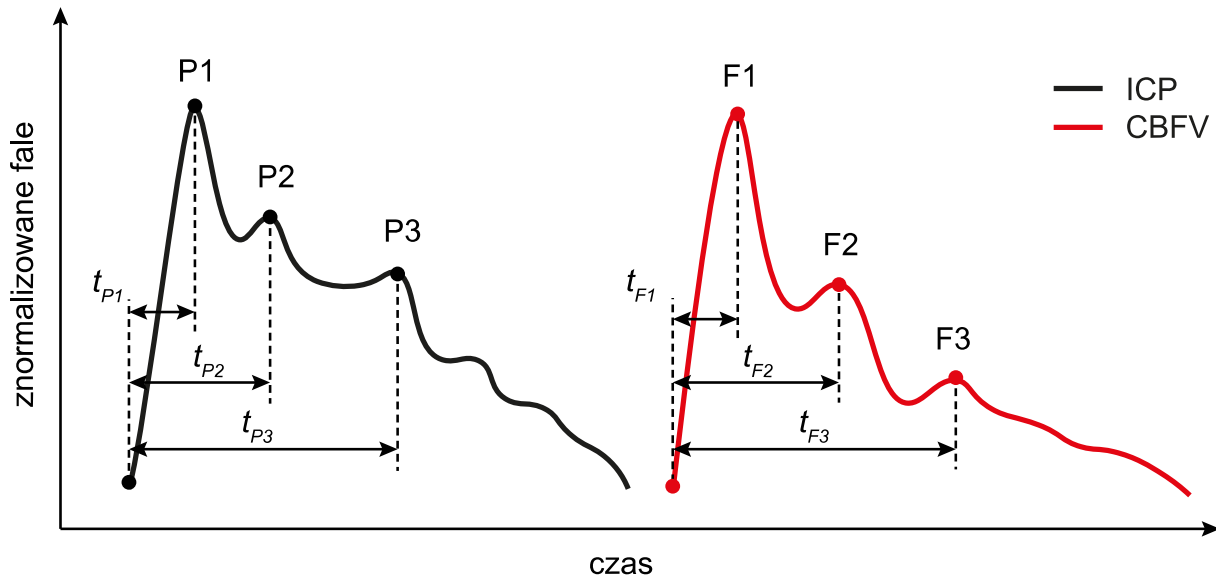
u których dokonano kontrolowanej hipokapnii oraz 8 pacjentów (mediana wieku: 29 lat, zakres: 20–44 lata, mediana GCS: 5, zakres: 3–12), u których wystąpiły epizody fali plateau ICP. U wszystkich pacjentów przeprowadzono jednoczesną rejestrację sygnałów ICP oraz CBFV. Warunkiem koniecznym akceptacji rejestracji do dalszych analiz były widoczne przez cały czas zapisu trzy ekstrema lokalne fal tętniczopochodnych ICP oraz CBFV. Wartości sygnałów fizjologicznych w spoczynku oraz podczas zmian hemodynamicznych zostały przedstawione w tabeli 3.1. Pomiary zostały przeprowadzone za zgodą interdyscyplinarnego Oddziału Intensywnej Terapii Neurologicznej oraz lokalnej Komisji Bioetycznej w Cambridge (nr: 30 REC 97/291).

Tabela 3.1. Wartości sygnałów fizjologicznych podczas pomiaru w spoczynku i zmian hemodynamicznych. Wyniki przedstawiono jako mediany oraz pierwsze ($Q1$) i trzecie ($Q3$) kwartyle.

Parametr	Baseline hipokapnii	Hipokapnia
ICP (mm Hg)	14,6 ($Q1$: 9,1; $Q3$: 16,4)	9,9 ($Q1$: 4,3; $Q3$: 12,1)
	$p = 0,003$	
ABP (mm Hg)	76,7 ($Q1$: 71,8; $Q3$: 82,2)	81,8 ($Q1$: 74,7; $Q3$: 84,2)
	ns	
CBFV (cm/s)	57,8 ($Q1$: 52,0; $Q3$: 69,7)	51,1 ($Q1$: 44,5; $Q3$: 55,3)
	$p = 0,003$	
HR (1/min)	74,7 ($Q1$: 69,8; $Q3$: 78,0)	76,7 ($Q1$: 73,0; $Q3$: 80,4)
	ns	
Parametr	Baseline fali plateau ICP	Fala plateau ICP
ICP (mm Hg)	19,9 ($Q1$: 17,8; $Q3$: 24,2)	44,1 ($Q1$: 40,5; $Q3$: 46,9)
	$p = 0,012$	
ABP (mm Hg)	76,6 ($Q1$: 73,2; $Q3$: 84,9)	75,8 ($Q1$: 72,5; $Q3$: 80,9)
	ns	
CBFV (cm/s)	51,2 ($Q1$: 35,5; $Q3$: 59,0)	39,5 ($Q1$: 29,3; $Q3$: 56,7)
	$p = 0,025$	
HR (1/min)	69,1 ($Q1$: 62,7; $Q3$: 79,1)	69,8 ($Q1$: 60,4; $Q3$: 81,0)
	ns	

ICP – ciśnienie wewnątrzczaszkowe, ABP – ciśnienie tętnicze krwi, CBFV – prędkość przepływu krwi mózgowej, HR – częstotliwość pracy serca, p – wartość prawdopodobieństwa testowego dla testu Wilcozona dla par obserwacji, ns – brak istotności statystycznej.

Czas pojawiania się lokalnych ekstremów Za pomocą zmodyfikowanego algorytmu Sholkmana (Bishop and Ercole, 2018) dokonano identyfikacji pojedynczych fal tętniczopochodnych sygnałów ICP oraz CBFV o zwiększonej częstotliwości próbkowania za pomocą interpolacji liniowej do 200 Hz. Następnie manualnie oznaczono trzy lokalne ekstrema dla każdej wykrytej fali. Czas wystąpienia ekstremum lokalnego został policzony względem początku wzrostu fali tętniczopochodnej. Czasy wystąpienia kolejnych ekstremów fali ICP oznaczono odpowiednio jako t_{P1} , t_{P2} oraz t_{P3} , natomiast fali CBFV jako t_{F1} , t_{F2} oraz t_{F3} . Przykładowe oznaczenia PAT zwizualizowano na rysunku 3.1.



Rysunek 3.1. Schematyczna reprezentacja czasów występowania lokalnych ekstremów fal tętniczopochodnych ciśnienia wewnątrzczaszkowego (ICP) oraz prędkości przepływu krwi mózgowej (CBFV). P1, P2, P3 oznaczają kolejne ekstrema lokalne, natomiast t_{P1} , t_{P2} , t_{P3} oznaczają czasy występień lokalnych ekstremów tętniczopochodnej fali ICP. Analogicznie, F1, F2, F3 oznaczają kolejne ekstrema lokalne, natomiast t_{F1} , t_{F2} , t_{F3} oznaczają czasy występień lokalnych ekstremów tętniczopochodnej fali CBFV.

Wyniki przeprowadzonych analiz pozwoliły zaobserwować zmiany w czasach występowania lokalnych ekstremów fal w trakcie zmian hemodynamicznych.

Podczas hipokapnii:

- a) czasy występowania pierwszych ekstremów fal ICP oraz CBFV uległy skróceniu,
- b) skróceniu uległ czas występowania ekstremum drugiego fali ICP.

Podczas fal plateau ICP:

- a) czasy pierwszych ekstremów lokalnych fal ICP oraz CBFV uległy wydłużeniu,
- b) ekstremum P3 pojawiło się wcześniej niż na baseline fali plateau, podczas gdy ekstremum F3 pojawiło się później (na granicy istotności statystycznej).

Wartości omówionych czasów zostały przedstawione w tabeli 3.2.

Tabela 3.2. Czasy wystąpienia kolejnych ekstremów lokalnych fal tętniczopochodnych ciśnienia wewnątrzczaszkowego oraz prędkości przepływu krwi mózgowej. Wyniki przedstawiono jako mediany i dolne ($Q1$) oraz górne ($Q3$) kwartyle.

Parametr	Baseline hipokapnii	Hipokapnia
t_{P1} (ms)	110 ($Q1$: 96; $Q3$: 121)	100 ($Q1$: 92; $Q3$: 109)
	$p = 0,004$	
t_{F1} (ms)	97 ($Q1$: 87; $Q3$: 101)	90 ($Q1$: 88; $Q3$: 98)
	$p = 0,026$	
t_{P2} (ms)	239 ($Q1$: 227; $Q3$: 249)	229 ($Q1$: 223; $Q3$: 236)
	$p = 0.016$	
Parametr	Baseline fali plateau	Fala plateau
t_{P1} (ms)	105 ($Q1$: 98; $Q3$: 110)	109 ($Q1$: 100; $Q3$: 119)
	$p = 0,036$	
t_{F1} (ms)	98 ($Q1$: 89, $Q3$: 99)	109 ($Q1$: 96; $Q3$: 119)
	$p = 0,012$	
t_{P3} (ms)	393 ($Q1$: 375; $Q3$: 396)	357 ($Q1$: 347; $Q3$: 369)
	$p = 0.050$	
t_{F3} (ms)	378 ($Q1$: 347; $Q3$: 409)	401 ($Q1$: 364; $Q3$: 431)
	$p = 0.012$	

t_{Fn} – czas wystąpienia n-tego maksimum lokalnego fali tętniczopochodnej prędkości przepływu krwi mózgowej, t_{Pn} – czas wystąpienia n-tego maksimum lokalnego fali tętniczopochodnej ciśnienia wewnątrzczaszkowego, p – wartość prawdopodobieństwa testowego dla testu Wilcoxon dla par obserwacji

W ramach przeprowadzonych badań analizowano również indywidualne (policzone dla pojedynczej rejestracji) korelacje czasu wystąpienia każdego ekstremum z wartością średnią ICP. Zaobserwowano, że PAT wszystkich trzech lokalnych ekstremów CBFV był dodatnio skorelowany z ICP (zakres median współczynników korelacji Spearmana (r_S) dla wszystkich ekstremów CBFV: 0,32–0,79), gdzie korelacje były najsilniejsze dla t_{F1} : mediana r_S podczas hipokpanii: 0,56 ($Q1$: 0,38; $Q3$: 0,69), oraz podczas fal plateau ICP: 0,79 ($Q1$: 0,61; $Q3$: 0,88). Korelacje PAT fali tętniczopochodnej ICP z wartością średnią ICP były dodatnie dla t_{P1} podczas hiperkapnii (mediana r_S : 0,70; $Q1$: 0,25; $Q3$: 0,79) oraz fal plateau ICP (mediana r_S : 0,77; $Q1$: 0,62; $Q3$: 0,83). Korelacje t_{P2} oraz t_{P3} z wartością średnią ICP nie miały jednoznacznego kierunku – były w większości dodatnie podczas hipokpanii i ujemne podczas fal plateau ICP.

Odniesienie wyników do istniejących badań

Badania dotyczące PAT fali ICP Wyniki niniejszych analiz można odnieść do rezultatów badań wykonanych z wykorzystaniem algorytmu MOCAIP (Hu et al., 2010a), w których zauważono, że w warunkach podwyższonego ICP czas pomiędzy pierwszym i trzecim ekstremum fali ICP się skraca. Obserwacja ta została potwierdzona w niniejszych badaniach i dotyczyła wzrostu t_{P1} oraz spadku t_{P3} podczas epizodów fal plateau ICP.

Zaobserwowane zmiany są również zgodne ze znanym zjawiskiem deformacji kształtu tętniczopochodnej fali ICP podczas wzrostów ICP (Cardoso et al., 1983; Contant et al., 1995) – prawidłowy kształt fali ICP występujący podczas niskiej wartości średniej ICP oraz wysokiej podatności (dużych rezerw kompensacyjnych) składa się z trzech lokalnych ekstremów, gdzie pierwsze ekstremum jest najwyższe a ostatnie najniższe. Wzrost ICP prowadzi do powstania zaokrąglonego kształtu fali z widocznym tylko jednym ekstremum globalnym fali. Zaobserwowane skracanie t_{P3} podczas fal plateau ICP świadczy również o procesie zbliżania się P3 do P2 prowadząc do zaokrąglania kształtu fali.

Badania dotyczące PAT fali CBFV Niniejsze badania są pierwszymi badaniami, w których przeprowadzono analizę czasów występowania maksimów lokalnych fal tętniczopochodnych CBFV podczas zmian wartości średniej ICP. Wcześniejsze badania analizowały zmiany czasów występowania ekstremów fali CBFV w zależności od wieku (Kurji et al., 2006). Badano również czasy występowania maksimów lokalnych fali CBFV w sposób pośredni – traktując czasy jako parametry bardziej złożonych indeksów. Indeksy te były analizowane u pacjentów z TBI i SAH (Kim et al., 2011) oraz podczas hipo- i hiperkapnii u osób zdrowych i cierpiących na przewlekłe bóle głowy (Asgari et al., 2011). Ze względu na brak bezpośredniego pomiaru czasów wystąpienia ekstremów lokalnych we wcześniejszych pracach wyniki uzyskane w ramach pracy doktorskiej nie mogą zostać porównane. Analizy przeprowadzone w ramach niniejszej pracy uzupełniają stan wiedzy o morfologii fal tętniczopochodnych CBFV.

Ograniczenia W niniejszych badaniach włączono do analizy zapisy sygnałów ICP i CBFV zarejestrowane u 11 pacjentów z TBI poddanych hipokpanii i 8 pacjentów, u których wy-

stąpiły epizody fal plateau ICP. Występowanie fal plateau ICP nie jest częste dlatego ich zarejestrowanie jednocześnie z pomiarem CBFV stanowi duże wyzwanie. Ponadto, w celu porównania zmian w PAT dla wszystkich ekstremów lokalnych jednocześnie, do badań włączono jedynie zapisy, w których fale tętniczopochodne CBFV oraz ICP posiadały widoczne trzy lokalne ekstrema. Te czynniki wpłynęły na małą liczebność grupy badawczej. W celu potwierdzenia uzyskanych wyników należy przeprowadzić badania na większej grupie pacjentów.

Wnioski Zaobserwowano zmiany czasów występowania ekstremów lokalnych fal tętniczopochodnych ICP oraz CBFV podczas hipokapnii, oraz podczas epizodów fal plateau ICP. Obserwacje te stanowią potwierdzenie hipotezy pierwszej 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*. Wykazano również, że ekstrema lokalne fali CBFV opóźniają się podczas wzrostów ICP i pojawiają się wcześniej podczas spadków ICP. Uzyskane wyniki mogą potencjalnie posłużyć jako nieinwazyjne markery do detekcji zmian ICP.

3.2 Ocena mechanizmów kompensacyjnych na podstawie analizy kształtu tętniczopochodnych fal prędkości przepływu krwi mózgowej i ciśnienia wewnątrzczaszkowego

Szczegółowy opis badań podsumowanych w niniejszym rozdziale przedstawiono w:

Ziółkowski, A., Pudelko, A., Kazimierska, A., Czosnyka, M., Czosnyka, Z., and Kasprówicz, M. (2021). Analysis of relative changes in pulse shapes of intracranial pressure and cerebral blood flow velocity. *Physiological Measurement*, 42(12):1250042, doi: 10.1088/1361-6579/ac38bf, IF 2021: 3.2, punkty MNiSW: 100.

Treść publikacji dostępna jest w Załączniku A do niniejszej pracy.

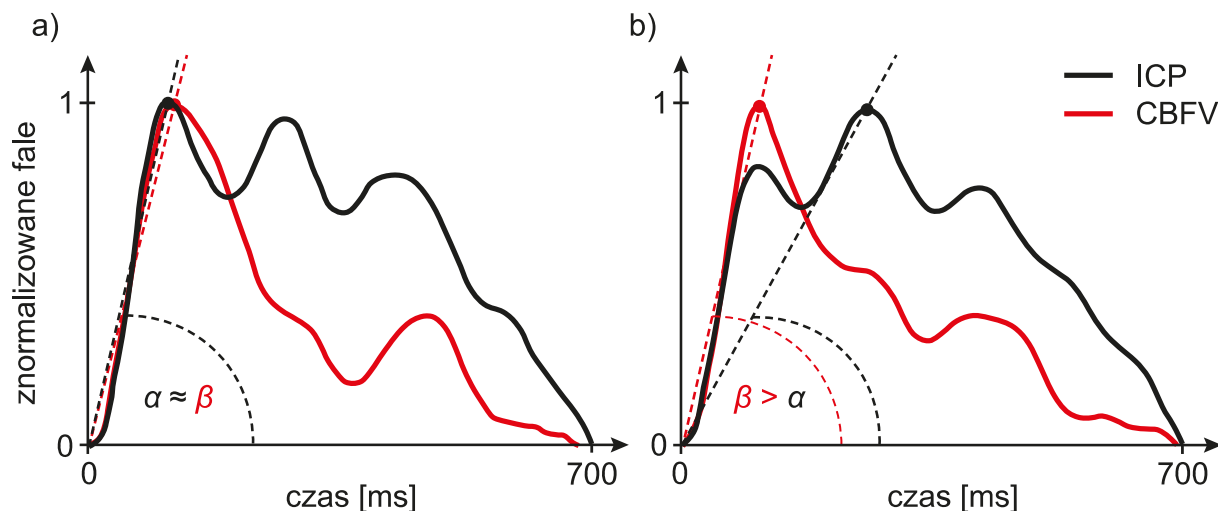
Motywacja i cel badań W klasycznym podejściu, ilościowa ocena stanu ciśnieniowo-objętościowych mechanizmów kompensacyjnych wymaga zastosowania inwazyjnej procedury polegającej na manipulacji objętością czaszkowo-rdzeniową i obserwacji odpowiedzi układu na ten bodziec w postaci zmiany ICP (Heldt et al., 2019). U pacjentów, u których podatność mózgowo-rdzeniowa (C_i) jest niska, każda dodatkowa zmiana objętościowa może doprowadzić do niebezpiecznego dla życia wzrostu ICP. Obecnie poszukuje się metod estymacji C_i , które nie wymagają wywoływania zmian objętościowych. Zmiany tętniczopochodne ICP występują w wyniku naturalnych zmian objętości krwi mózgowej wywołanych pracą serca, dlatego mogą być one przydatne w ocenie C_i . Początkowo proponowano analizę zmiany w amplitudzie fali tętniczopochodnej ICP jako miarę C_i (Szewczykowski et al., 1977). Ze względu na nieznaną wartość objętości wyrzutowej serca docierającej do mózgu

(zakładano jej stałość, co nie jest do końca poprawne) parametr ten nie odzwierciedla jednoznacznie zmian C_i . W późniejszym czasie przeprowadzono wiele badań poświęconych morfologii fali tętniczopochodnej ICP. Na ich podstawie zaobserwowano zależności między C_i a stosunkiem dwóch pierwszych ekstremów lokalnych fali ICP (Cardoso et al., 1983; Germon, 1988; Robertson et al., 1989; Berdyga et al., 1993; Fan et al., 2008; Hu et al., 2008; Kazimierska et al., 2021). Trudnością w stosowaniu tej metody jest konieczność identyfikacji lokalnych ekstremów fali, co nie zostało jeszcze zautomatyzowane ze względu na dużą zmienność morfologii fali zarówno w czasie jak i pomiędzy pacjentami. Dokonano próby klasyfikacji kształtów fal tętniczopochodnych ICP i wykazano ich zależność z C_i (Nucci et al., 2016; Kazimierska et al., 2021). W tym podejściu wyróżniono jedynie cztery klasy fali tętniczopochodnej ICP co implikuje niską czułość na zmiany C_i . Próba odpowiedzi na ograniczenia opisanych metod estymacji C_i była analiza przesunięcia fazowego pomiędzy falami tętniczopochodnymi ICP oraz CBFV podczas kontrolowanych wzrostów ICP (Kim et al., 2015). Wyniki badań potwierdziły współbieżność między przesunięciem fazowym a C_i . Niemniej jednak to podejście wykorzystuje metody spektralne, które są obciążone dodatkowymi błędami wynikającymi z braku spełniania założenia o stacjonarności przez sygnały fizjologiczne. Na brak stacjonarności sygnałów ICP i CBFV wpływają między innymi: zmienność częstotliwości pracy serca, występowanie fal wolnych i oddechowych oraz inne zmiany hemodynamiczne wpływające na wartość średnią i wariancję sygnałów. W związku z tym postanowiono przeprowadzić analizę zależności morfologicznej fal tętniczopochodnych ICP oraz CBFV w dziedzinie czasu, w kontekście jej przydatności do oceny stanu rezerw kompensacyjnych. Analiza w dziedzinie czasu może być stosowana dla sygnałów niespełniających kryteriów stacjonarności i dzięki temu jest pozbawiona błędów występujących w metodach spektralnych.

Materiał kliniczny i parametry kompensacyjne przestrzeni czaszkowo-rdzeniowej Przeprowadzono retrospektywną analizę rejestracji ICP i CBFV dokonanych u 30 pacjentów hospitalizowanych w Addenbrooke's Hospital w Cambridge, Wielka Brytania (16 mężczyzn i 14 kobiet, mediana wieku: 58 lat, $Q1$: 36; $Q3$: 67 lat) z objawami klinicznymi NPH. W ramach diagnostyki NPH u tych pacjentów przeprowadzono test infuzyjny rozszerzony o pomiar CBFV za zgodą Komisji Bioetycznej nr 8/H0306/103. Na podstawie przeprowadzonych testów infuzyjnych wyznaczono parametry kompensacyjne przestrzeni czaszkowo-rdzeniowej: E oraz R_{out} wynoszące odpowiednio 0,17 ($Q1$: 0,13; $Q3$: 0,25) ml^{-1} oraz 12,2 ($Q1$: 9,0; $Q3$: 14,4) $mm\ Hg\ ml^{-1}\ min^{-1}$.

Parametr RPS Zaproponowano nowy parametr RPS (ang. ratio of pulse slopes) będący stosunkiem kosinusów kątów nachylenia fal tętniczopochodnych CBFV i ICP w trakcie jednego cyklu pracy serca. Parametr RPS jest obliczany automatycznie – fale tętniczopochodne w sygnałach ICP i CBFV są wykrywane za pomocą zmodyfikowanego algorytmu Scholkmanna (Bishop and Ercole, 2018), następnie w zidentyfikowanych falach wykrywane są ich maksima, wyznaczane są kąty nachylenia fal (rysunek 3.2) i obliczana jest wartość RPS. Metoda ta nie wymaga wykrywania poszczególnych lokalnych ekstremów fal, gdyż skupia się wyłącznie na identyfikacji maksimum fali. RPS jest prosty w interpretacji – wartość bliska 1 oznacza wysoką podatność (maksima fali ICP i CABV znajdują się blisko

siebie, rysunek 3.2 a), natomiast wartość poniżej 1 oznacza obniżoną podatność (maksimum ICP jest przesunięte w prawo, a maksimum CBFV pozostaje niezmiennie, rysunek 3.2 b)).



Rysunek 3.2. Metoda wyznaczania i interpretacja parametru RPS. Kąt nachylenia fali tętniczopochodnej wyznaczany jest pomiędzy linią poziomą a prostą łączącą punkt początkowy fali z jej maksimum. a) maksima znormalizowanych fal ciśnienia wewnątrzczaszkowego (ICP) i prędkości przepływu krwi mózgowej (CBFV) są zbliżone pod względem lokalizacji, kąty są podobne, RPS jest bliskie 1, co oznacza wysokie rezerwy kompensacyjne, oraz b) maksimum fali ICP jest przesunięte w prawo, co prowadzi do zmniejszenia kąta nachylenia fali i w efekcie obniżenia wartości parametru RPS, podatność mózgowo-rdzeniowa jest obniżona.

Porównanie RPS z istniejącymi parametrami kompensacyjnymi Aby określić efektywność parametru RPS w ocenie stanu mechanizmów kompensacyjnych przestrzeni czaszkowo-rdzeniowej zbadano związek RPS oraz innych parametrów znanych z literatury (P1/P2, dominująca klasa kształtu fali ICP oraz RAP, opisanych w rozdziale 1.4.3) z elastycznością (E). Wartości parametrów policzonych na podczas monitorowania w spoczynku, przed rozpoczęciem testu infuzyjnego zostały przedstawione w tabeli 3.3. Spośród policzonych parametrów najsilniejszą korelację z E wykazał RPS ($R_{Speaman} = -0,55$; $p = 0,002$), nieco słabszą korelację wykazał RAP ($R_{Speaman} = 0,50$; $p = 0,004$), w dalszej kolejności dominująca klasa kształtu fali ICP ($R_{Speaman} = 0,43$; $p = 0,018$) oraz stosunek P1/P2 ($R_{Speaman} = 0,42$; $p = 0,018$).

Odniesienie wyników do istniejących badań Jedynymi znanymi badaniami dotyczącymi współbieżnej analizy fal tętniczopochodnych ICP oraz CBFV u osób z objawami klinicznymi NPH są badania opisane w pracy (Kim et al., 2015). W tej pracy analizowano przesunięcie fazowe pomiędzy falami tętniczopochodnymi ICP oraz CBFV w dziedzinie częstotliwości, oraz jego związek z elastycznością mózgowo-rdzeniową. Wyniki niniejszych badań są zgodne z wynikami opisanymi we wcześniejszej pracy Kima i współautorów. Zaproponowany parametr RPS został wyznaczony w dziedzinie czasu na podstawie kątów nachylenia fal tętniczopochodnych ICP oraz CBFV i wykazał silną korelację z elastycznością mózgowo-rdzeniową. Ponadto RPS: (1) jest odporny na błędy związane z nie-

Tabela 3.3. Parametry kompensacyjne przestrzeni czaszkowo-rdzeniowej policzone podczas monitorowania w spoczynku, przed rozpoczęciem testu infuzyjnego. Mediany i kwartyle zostały policzone dla 30 pacjentów zakwalifikowanych do badania.

Parametr	Mediana	Dolny kwartył	Górny kwartył
RPS (a.u)	0,80	0,56	0,92
P1/P2 (a.u)	0,58	0,50	0,91
klasa fali ICP (a.u)	3	2	3
RAP (a.u)	0,62	0,39	0,75

RPS – stosunek kosinusów kątów nachylenia fal tętniczopochodnych prędkości przepływu krwi mózgowej oraz ciśnienia wewnątrzczaszkowego, P1/P2 – stosunek lokalnych ekstremów tętniczopochodnej fali ciśnienia wewnątrzczaszkowego, klasa fali ICP – dominująca klasa kształtu tętniczopochodnej fali ICP, RAP – parametr mózgowo-rdzeniowych rezerw kompensacyjnych

stacjonarnością sygnałów fizjologicznych wynikającą ze zmienności częstotliwości pracy serca, obecnością fal wolnych i oddechowych, oraz innymi zmianami hemodynamicznymi przejawiającymi się wahaniami wartości średniej i wariancji sygnałów; (2) charakteryzuje się lepszą reprezentacją (rozdzielczością) czasową zmian – RPS liczony jest dla fal tętniczopochodnych związanych z pojedynczym cyklem pracy serca, z kolei metody spektralne uśredniają pomiar dla kilku cykli pracy serca, tracąc informacje o krótkookresowej zmienności; (3) jest niezależny od przesunięć fazowych powstających między sygnałami na etapie rejestracji. Najistotniejszą zaletą parametru RPS jest brak konieczności indukowania dodatkowych zmian objętościowych systemu czaszkowo-rdzeniowego.

Badania zostały przeprowadzone na niewielkiej grupie liczącej 30 pacjentów z objawami klinicznymi NPH. Konieczne jest kontynuowanie badań na większej próbie pacjentów, włączając osoby z różnymi schorzeniami wewnątrzczaszkowymi, takimi jak TBI czy SAH, w celu potwierdzenia przydatności zaproponowanego parametru w warunkach klinicznych.

Wnioski Wyniki badań wykazały istotną zależność między zaproponowanym, nowym parametrem RPS wyznaczonym z pomiarów ICP oraz CBFV w spoczynku a elastycznością mózgowo-rdzeniową, do której estymacji wymagane jest przeprowadzenie testu infuzyjnego. Stanowi to potwierdzenie hipotezy drugiej 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.* Zaproponowany parametr RPS może być wyznaczany w czasie rzeczywistym podczas monitorowania pacjenta i ma prostą interpretację, co czyni go obiecującym narzędziem klinicznym do monitorowania stanu ciśnieniowo-objętościowych mechanizmów kompensacyjnych bez konieczności manipulowania objętością czaszkowo-rdzeniową.

3.3 Analiza fali tętniczopochodnej prędkości przepływu krwi mózgowej w diagnostyce wodogłowia normotensyjnego

Szczegółowy opis badań podsumowanych w niniejszym rozdziale przedstawiono w:

Ziółkowski, A., Kasprowicz, M., Czosnyka, M., and Czosnyka, Z. (2023). Brain blood flow pulse analysis may help to recognize individuals who suffer from hydrocephalus. *Acta Neurochirurgica*, 165(10):4045–4054, doi: 10.1007/s00701-023-05839-5, IF 2023: 2.4, punkty MNiSW: 100.

Treść publikacji dostępna jest w Załączniku A do niniejszej pracy.

Motywacja i cel badań NPH objawia się nie tylko zaburzeniami w krążeniu płynu mózgowo-rdzeniowego, ale również zmianami w hemodynamice przepływu mózgowego krwi (Czosnyka et al., 2005; Owler and Pickard, 2001). Badania z zastosowaniem prototypowej metody pomiaru zmian objętości krwi mózgowej (Petkus et al., 2002; Ragauskas et al., 2003) wykazały, że amplitudy drugiego i trzeciego lokalnego ekstremum tętniczopochodnych fal CBV są wyższe u osób z NPH niż u zdrowych ochotników (Chambers et al., 2005). Użyta przez autorów badań metoda pomiaru CBV nie jest ogólnodostępna. W związku z tym w ramach niniejszych badań postanowiono analizować morfologię tętniczopochodnych zmian objętości krwi mózgowej (C_aBV) estymowanych na podstawie nieinwazyjnych zapisów CBFV zarejestrowanych za pomocą powszechnie dostępnej techniki TCD i przy użyciu modelu matematycznego krążenia krwi mózgowej (Kim et al., 2010). Model ten został szczegółowo opisany w rozdziale 1.3.2.

Celem badań było przeprowadzenie analizy kształtu fali tętniczopochodnej C_aBV oraz zaproponowanie ilościowych parametrów kształtu fali C_aBV , które różnicują osoby zdrowe i pacjentów z NPH.

Materiał kliniczny Z retrospektywnej bazy pacjentów Addebroke’s Hospital, Cambridge zakwalifikowano do grupy NPH 31 pacjentów (14 kobiet) z objawami klinicznymi NPH (wiek: 59 lat, Q_1 : 47; Q_3 : 67 lat): minimum dwa spośród trzech objawów triady Hakima (Nakajima et al., 2021) oraz podwyższony indeks Evansa (powyżej 0,3 (Ishii et al., 2008; Yamada et al., 2015)), obliczony na podstawie obrazowania komputerowego. Dodatkowymi kryteriami kwalifikacji do badania było przeprowadzenie testu infuzyjnego, podczas którego zarejestrowano sygnały ICP oraz CBFV. Monitorowanie podczas testów infuzyjnych zostało przeprowadzone za zgodą Komisji Bioetycznej w Cambridge nr: 08/H0306/103.

Do grupy zdrowych ochotników zakwalifikowano 18 kobiet i 5 mężczyzn w wieku 54 lata (Q_1 : 43; Q_3 : 61 lat). U ochotników przeprowadzone było monitorowanie CBFV w spoczynku, podczas swobodnego oddychania. Monitorowanie było prowadzone w Politechnice Wrocławskiej, w latach 2014–2015 (zgodą Komisji Bioetycznej nr: KB–170/2014). Kryteriami klasyfikacji do badania było: wiek powyżej 35 lat, osoby niepalące wyrobów

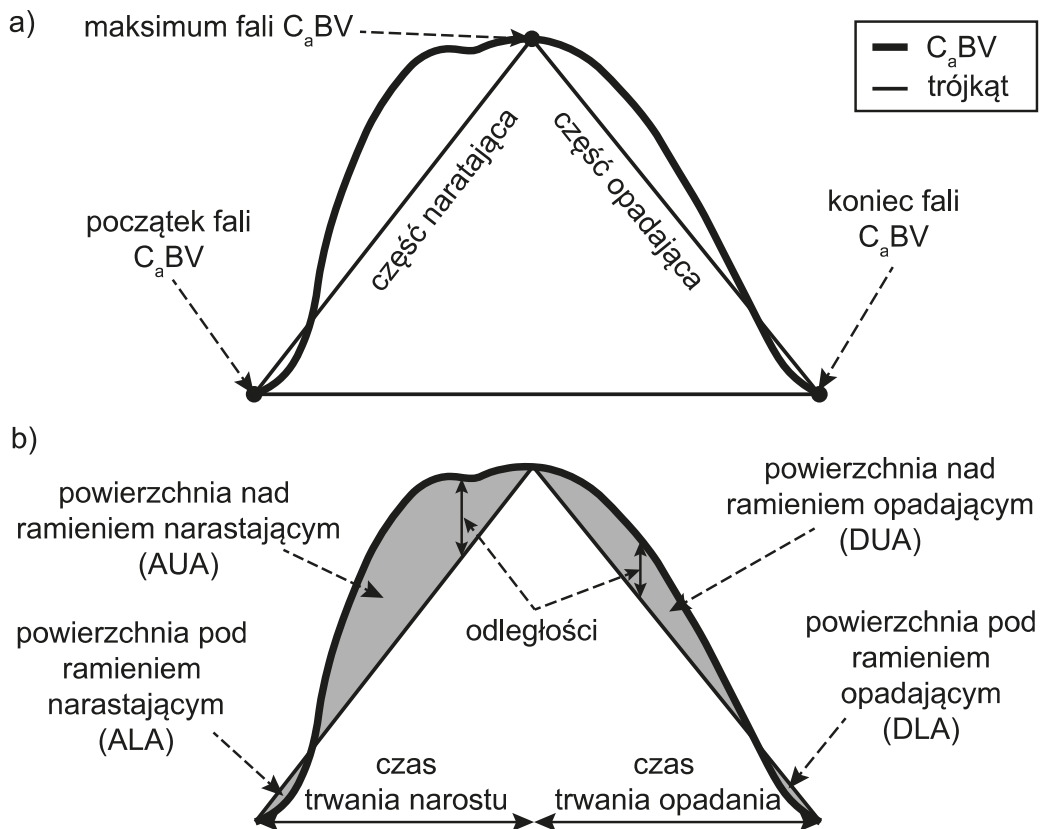
tytoniowych, brak chorób systemu nerwowego i krwionośnego oraz nieprzyjmowanie leków wpływających na układ sercowo-naczyniowy lub CBF.

Nie było istotnie statystycznej różnicy wieku między zdrowymi ochotnikami a pacjentami z podejrzeniem NPH (Mann-Whitney U test $p = 0,100$). U pacjentów z podejrzeniem NPH wykonano test infuzyjny, podczas którego monitorowano ICP oraz CBFV w tętnicy środkowej mózgu. ICP mierzone w spoczynku przed rozpoczęciem infuzji wynosiło 7,2 mm Hg (mediana), ($Q1: 4,4; Q3: 9,5$ mm Hg). CBFV mierzona w spoczynku była wyższa u zdrowych ochotników niż u pacjentów podczas pomiaru dokonanego przed rozpoczęciem infuzji: (59,5 cm/s, $Q1: 50,1; Q3: 68,3$ cm/s vs. 52,9 cm/s $Q1: 42,4; Q3: 62,0$ cm/s, Mann-Whitney U test $p = 0,036$). Rezystancja odpływu płynu mózgowo-rdzeniowego R_{CSF} wyznaczona na podstawie testu u pacjentów z podejrzeniem NPH wyniosła 13,9 mm Hg/ml/min ($Q1: 11,7; Q3: 19,7$ mm Hg/ml/min). Do dalszych analiz korzystano wyłącznie z sygnału CBFV zarejestrowanego w spoczynku.

Estymacja fal tętniczopochodnych C_aBV Początki fal tętniczopochodnych w sygnale CBFV zostały wykryte za pomocą zmodyfikowanego algorytmu Scholkmanna (Bishop and Ercole, 2018). Na podstawie wykrytych fal CBFV oraz z zastosowaniem modelu matematycznego krążenia krwi mózgowej (Kim et al., 2010) policzone zostały fale C_aBV . Opis estymacji fal tętniczopochodnych C_aBV za pomocą wspomnianego modelu znajduje się w rozdziale 1.3.2.

Analiza kształtu fali tętniczopochodnej C_aBV W celu opisu ilościowego kształtu tętniczopochodnej fali C_aBV przeprowadzono analizę podobieństwa fali do trójkąta i wyznaczono parametry opisujące to podobieństwo. W pierwszym kroku fala została znormalizowana w osiach X i Y do zakresu wartości 0–1. Następnie w falę został wpisany trójkąt utworzony przez trzy charakterystyczne punkty: początek fali, maksimum fali i koniec fali (początek kolejnej fali). Powstały trójkąt dzieli falę na część narastającą i opadającą (rysunek 3.3 a). Zdefiniowano trzy podstawowe miary: 1) odległości między ramionami trójkąta a krzywą fali, 2) powierzchnie pomiędzy ramionami trójkąta i krzywą fali, oraz 3) czasy trwania narostu i opadania fali. Wykorzystując charakterystyczne punkty fali (takie jak: przecięcia fali z ramionami trójkąta czy podział na zbocze narastające i opadające) zdefiniowano łącznie 27 parametrów opisujących podobieństwo fali do trójkąta w postaci: 1) średnich i maksymalnych odległości między ramionami trójkąta a krzywą fali, 2) pól powierzchni wydzielonych obszarów, 3) sum pól powierzchni wybranych obszarów (na przykład suma pól powierzchni obszarów znajdujących się nad obydwooma ramionami trójkąta), oraz 4) czasów trwania narostu i opadania fali. Opis każdego parametru znajduje się w tabeli 1. znajdującej się w materiałach uzupełniających do publikacji dotyczącej niniejszych badań (Załącznik A). Wybrane parametry podobieństwa zostały przedstawione na rysunku 3.3 b).

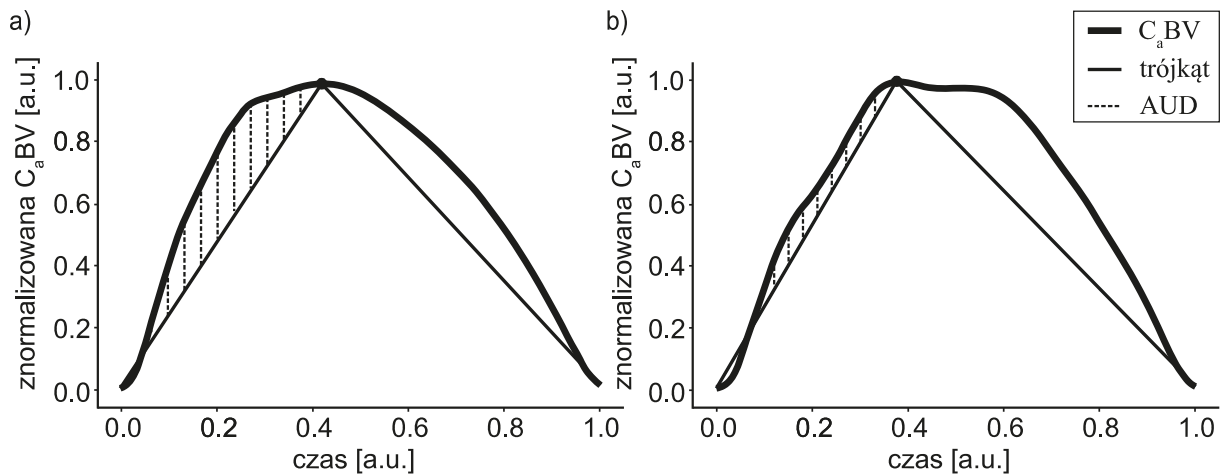
Wartości wszystkich zdefiniowanych parametrów policzono dla zapisów CBFV u zdrowych ochotników w spoczynku oraz u pacjentów z podejrzeniem NPH również w spoczynku przed rozpoczęciem infuzji. Analiza statystyczna wykazała, że 18 spośród 27 zdefiniowanych parametrów różni się u osób zdrowych i pacjentów diagnozowanych w kierunku NPH. Wartości wszystkich parametrów wraz z wartościami parametru p zostały



Rysunek 3.3. Wizualizacja a) trójkąta wpisanego w tętniczopochodną falę zmian objętości krwi mózgowej (C_aBV) oraz b) wybranych parametrów podobieństwa fali do trójkąta. ALA – powierzchnia pod ramieniem narastającym (ang. ascending lower area), AUA – powierzchnia nad ramieniem narastającym (ang. ascending upper area), DUA – powierzchnia nad ramieniem opadającym (ang. descending upper area), DLA – powierzchnia pod ramieniem opadającym (ang. descending lower area).

przedstawione w materiałach uzupełniających do publikacji opisującej niniejsze badania (Załącznik A).

Dokonano identyfikacji najbardziej znaczącego (różnicującego) parametru za pomocą uczenia maszynowego w postaci klasyfikatora drzewa decyzyjnego (opisanego w (Chen and Guestrin, 2016)) o głębokości 1 i entropii przyjętej jako parametr będący celem optymalizacji. Klasyfikator wskazał, że parametr mAUD – średnia odległość między ramieniem narastającym trójkąta a krzywą fali C_aBV w obszarze, gdzie krzywa fali znajduje się ponad ramieniem trójkąta (ang. mean ascending upper distance) jest najbardziej istotną cechą różnicującą pomiędzy zdrowymi ochotnikami a pacjentami diagnozowanymi w kierunku NPH. Pole powierzchni pod krzywą ROC dla mAUD wyniosło 0,87 (95% przedział ufności: 0,77–0,97; $p < 0,001$). mAUD było mniejsze u pacjentów diagnozowanych w kierunku NPH (0,114, $Q1$: 0,097; $Q3$: 0,130) niż u zdrowych ochotników (0,153, $Q1$: 0,141; $Q3$: 0,170). Oznacza to, że zbocze narastające fali tętniczopochodnej C_aBV jest mniej zaokrąglone (bardziej przypomina linię prostą) i wzrost początku fali jest wolniejszy niż u zdrowych ochotników. Wizualizacja kształtów fal zaobserwowanych u zdrowych ochotników oraz pacjentów z podejrzeniem NPH została przedstawiona na rysunku 3.4



Rysunek 3.4. Kształty tętniczopochodnych fal objętości tętniczej krwi mózgowej (C_aBV) obserwowane u a) zdrowych ochotników oraz b) pacjentów z podejrzeniem wodogłównia normotensyjnego. Pionowymi liniami przerywanymi oznaczono odległości między narastającym ramieniem trójkąta a krzywą fali C_aBV (AUD, ang. ascending upper distance).

Odniesienie wyników do istniejących badań Wyniki przeprowadzonych badań potwierdziły, że u pacjentów z objawami klinicznymi NPH występują zaburzenia hemodynamiki mózgowej, manifestujące się zmianami w kształcie C_aBV . Potencjalny mechanizm odpowiedzialny za zmiany w kształcie fali tętniczopochodnej C_aBV u osób z NPH związany jest z zaburzonym odpływem żylnym krwi mózgowej, co prowadzi do obniżenia CBF, mniejszej podatności naczyń mózgowych i większego oporu naczyniowego, co jest zgodne z wynikami wcześniejszych badań (Brooks et al., 1986; Chang et al., 1999; Graff-Radford et al., 1987; Klinge et al., 2002; Klinge-Xhemajli et al., 1998; Larsson et al., 1994; Mamo et al., 1987; Owler et al., 2004; Tanaka et al., 1997; Tuniz et al., 2017). Zaburzenia te ograniczają zdolność naczyń mózgowych do reagowania na zmiany objętości napływającej krwi i są obserwowane jako mniej zaokrąglone zbcze narastające fali C_aBV . U osób zdrowych naczynia mózgowe szybko dostosowują się do zmian objętości napływającej krwi, co prowadzi do bardziej wyraźnego wypuklenia kształtu fali C_aBV w części narastającej. Niemniej jednak przeprowadzona analiza przeprowadzona na niewielkiej grupie badawczej. Dlatego w celu potwierdzenia wyników oraz określenia optymalnych parametrów analizy fal tętniczopochodnych C_aBV w diagnostyce NPH konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań.

Wnioski Wyniki przeprowadzonej analizy sugerują, że kształt fali tętniczopochodnej C_aBV różni się między zdrowymi ochotnikami a pacjentami z objawami klinicznymi NPH. Obserwacje te stanowią potwierdzenie hipotezy trzeciej 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 wodogłówniem normotensyjnym*. Potencjalne zalety wynikające z tej metodyki pod względem kosztów, dostępności i bezpieczeństwa sprawiają, że korzystnym wydaje się zastosowanie zaproponowanego narzędzia w praktyce klinicznej.

3.4 Analiza podobieństwa fali tętniczopochodnych objętości tętniczej krwi mózgowej oraz ciśnienia wewnątrzczaszkowego podczas fal plateau ciśnienia wewnątrzczaszkowego

Szczegółowy opis badań podsumowanych w niniejszym rozdziale przedstawiono w:

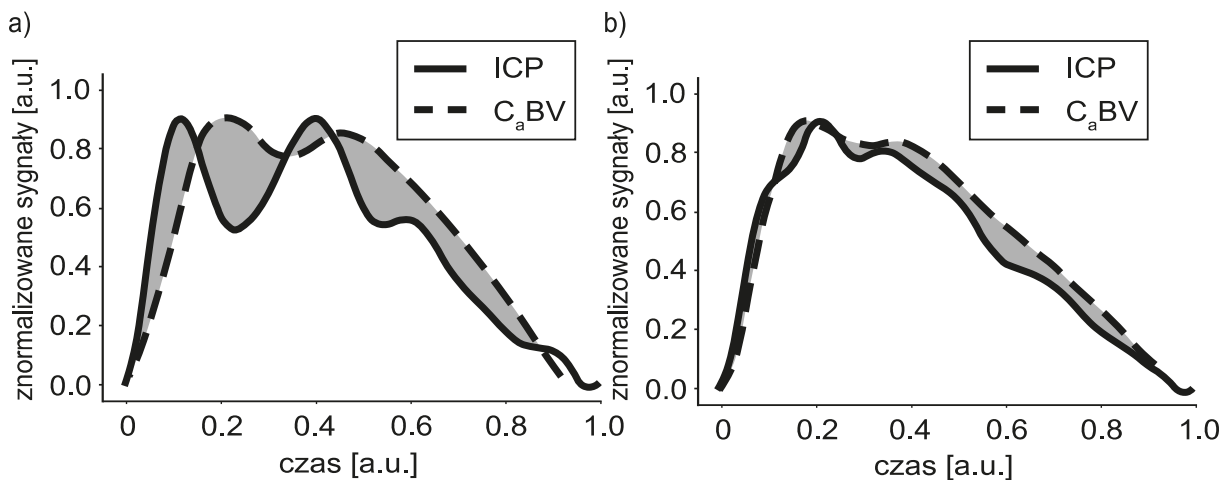
Ziółkowski, A., Kasprowicz, M., Kazimierska, A., and Czosnyka, M. (2024). Quantitative Analysis of Similarity Between Cerebral Arterial Blood Volume and Intracranial Pressure Pulse Waveforms during Intracranial Pressure Plateau Waves *Brain and Spine, special issue The XVIII International Symposium on Intracranial Pressure and Brain Monitoring (ICP 2022)*, 102832, doi: 10.1016/j.bas.2024.102832, IF zostanie podany prawdopodobnie pod koniec 2024 roku, czasopismo nieuwzględnione na liście MNiSW.

Treść publikacji dostępna jest w Załączniku A do niniejszej pracy.

Motywacja i cel badań Zgodnie z kaskadą Rosnera (kaskadą naczyniowo-rozszerzającą i naczyniowo-kurczącą) (Rosner and Becker, 1984), wzrosty ICP podczas fal plateau ICP są najprawdopodobniej związane ze wzrostem CBV (Risberg et al., 1969; Hayashi et al., 1985) (mechanizm ten opisano w rozdziale 1.4.3). Ponadto, w trakcie fali plateau ICP dochodzi do obniżenia podatności mózgowo-rdzeniowej i deformacji kształtu fali tętniczopochodnej ICP (Kim et al., 2009a; Ziółkowski et al., 2023b) manifestującej się zanikiem lokalnych ekstremów fali ICP i w efekcie końcowym zaokrągleniem kształtu fali. Nie wiadomo było jednak, czy zmiany w kształcie fali tętniczopochodnej ICP w wyniku pojawienia się fali plateau są również modulowane pulsacyjnymi zmianami CBV. Dlatego postanowiono zbadać czy tętniczopochodne zmiany CBV są dominującym czynnikiem determinującym kształt fali tętniczopochodnej ICP podczas epizodów fal plateau, poprzez analizę podobieństwa pomiędzy kształtami fal tętniczopochodnych ICP oraz C_aBV estymowanej na podstawie sygnału CBFV z wykorzystaniem modelu krążenia krwi mózgowej (opis modelu znajduje się w rozdziale 1.3.2).

Grupa badawcza Z bazy pacjentów Addenbrooke's Hospital w Cambridge zakwalifikowano do badania 15 pacjentów z TBI (mediana wieku: 23 lata, $Q1$: 17; $Q3$: 28 lat), u których zarejestrowano sygnały ICP oraz CBFV podczas epizodów fal plateau ICP. Pomiarzy zostały przeprowadzone za zgodą interdyscyplinarnego Oddziału Intensywnej Terapii Neurologicznej oraz lokalnej Komisji Bioetycznej w Cambridge (nr: 30 REC 97/291). Podczas fal plateau, ICP wzrosło względem okresu poprzedzającego falę plateau (mediana: 19,4 mm Hg, $Q1$: 18,2; $Q3$: 23,4 mm Hg vs. 42,7 mm Hg, $Q1$: 36,5; $Q3$: 45,1 mm Hg, $p < 0,001$), CBFV zmalało (mediana: 44,2 cm/s, $Q1$: 34,8; $Q3$: 69,5 cm/s vs. 32,9 cm/s, $Q1$: 24,7; $Q3$: 68,2 cm/s, $p = 0,002$), ABP się nie zmieniło (mediana: 93,9 mm Hg, $Q1$: 89,2; $Q3$: 102,8 mm Hg vs. 90,6 mm Hg, $Q1$: 90,6; $Q3$: 101,0 mm Hg, $p > 0,05$).

Analiza podobieństwa Fale tętniczopochodne ICP oraz CBFV zostały wykryte za pomocą zmodyfikowanego algorytmu Sholkmana (Bishop and Ercole, 2018). Następnie fale tętniczopochodne C_aBV zostały policzone na podstawie zidentyfikowanych fal CBFV oraz z wykorzystaniem matematycznego modelu krążenia krwi mózgowej (opisanego w rozdziale 1.3.2). Fale tętniczopochodne ICP oraz C_aBV zostały znormalizowane do zakresu wartości 0–1. Początki fal ICP i C_aBV (identyfikowane jako wartości minimalne przed zboczem narastającym fali) związanych z tym samym cyklem pracy serca zostały zsynchronizowane. Parametr różnicy (DI, ang. difference index) opisujący ilościowo różnicę w kształtach fal został policzony jako suma absolutnych różnic pomiędzy wartościami kolejnych próbek fal ICP oraz C_aBV począwszy od początku zsynchronizowanych pulsacji do końca pulsacji C_aBV . DI może być interpretowany jako pole powierzchni pomiędzy falami (rysunek 3.5). Średnie wartości DI zostały policzone dla każdego pacjenta, w okresie monitorowania poprzedzającym wystąpienie fali plateau oraz w fazie plateau fali plateau. DI był niższy podczas fali plateau w porównaniu z okresem poprzedzającym falę plateau (mediana: 26,3, $Q1$: 24,2; $Q3$: 34,7 vs. 20,4, $Q1$: 15,7; $Q3$: 23,0, test Wilcoxon dla par obserwacji: $p < 0,001$). Oznacza to, że podczas fali plateau fala tętniczopochodna ICP staje się bardziej podobna do fali tętniczopochodnej C_aBV w porównaniu z okresem poprzedzającym falę plateau. Wizualizację różnic kształtów fal ICP oraz C_aBV podczas fali plateau i w okresie poprzedzającym wystąpienie fali plateau przedstawiono na rysunku 3.5.



Rysunek 3.5. Różnice kształtów tętniczopochodnych fal ciśnienia wewnątrzczaszkowego (ICP) oraz objętości tętniczej krwi mózgowej (C_aBV) a) w okresie poprzedzającym falę plateau, b) podczas fali plateau. Kolorem szarym zaznaczono obszar pomiędzy falami ICP oraz C_aBV będący graficzną interpretacją parametru różnicy (DI).

Odniesienie wyników do istniejących badań Wyniki wcześniejszych badań wykazały, że amplituda fali tętniczopochodnej C_aBV wpływa na amplitudę fali tętniczopochodnej ICP u pacjentów z TBI (Carrera et al., 2010). Niniejsze badania rozszerzyły analizę amplitud wykonaną przez Carrerę o ilościową analizę podobieństwa kształtów tych fal, wykazując, że zmiany C_aBV mają dominujący wpływ na kształt fali tętniczopochodnej ICP podczas epizodów fal plateau ICP. W warunkach podwyższonej podatności tętniczego

łoża naczyniowego mózgu (obserwowanej podczas fali plateau (Kim et al., 2009a)) zmiany C_aBV powodują efektywne rozszerzanie i kurczenie się naczyń krwionośnych, co w warunkach obniżonej C_i (obserwowanej podczas fal plateau (Kim et al., 2009a)) powoduje bezpośrednią transmisję zmian C_aBV /średnicy naczyń krwionośnych do ICP. Te obserwacje są zgodne z hipotezą postawioną przez Risberg et al. (1969), mówiącą, że wzrost ICP podczas fal plateau jest wywołany wzrostem CBV.

Metodologia opisana w niniejszej pracy może być przydatna do wykrywania wzrostów ICP lub epizodów fal plateau ICP. Niemniej jednak niniejsze badania zostały przeprowadzone na małej grupie pacjentów, liczącej 15 osób, zatem konieczne jest prowadzenie dalszych badań celem potwierdzenia opisanych wyników i oceny możliwości nieinwazyjnej detekcji zmian ICP za pomocą analizy kształtu fali tętniczopochodnej C_aBV .

Wnioski Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że kształt fali tętniczopochodnej ICP staje się podobny do kształtu fali tętniczopochodnej C_aBV podczas epizodów fal plateau ICP u pacjentów z TBI. Stanowi to potwierdzenie czwartej hipotezy niniejszej pracy: *Zmiany objętości tętniczej krwi mózgowej mają dominujący wpływ na kształt fali tętniczopochodnej ciśnienia wewnątrzczaszkowego podczas fal plateau ciśnienia wewnątrzczaszkowego u pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu.* Ponadto obserwacja ta jest zgodna z hipotezą, że zmiany CBV są głównym czynnikiem powodującym wzrost ICP podczas fal plateau ICP, a opisana metodologia może znaleźć zastosowanie w praktyce klinicznej do nieinwazyjnej detekcji zmian ICP.

Rozdział 4

Podsumowanie i kierunki dalszych badań

W ramach badań przeprowadzono analizę morfologiczną tętniczopochodnych fal sygnałów CBFV i ICP oraz zaproponowano parametry opisujące kształty wyżej wymienionych fal. Zaproponowane parametry mogą znaleźć zastosowanie w praktyce klinicznej do mniej inwazyjnej oceny podatności mózgowo-rdzeniowej, nieinwazyjnego monitorowania zmian ICP oraz diagnostyki i oceny leczenia NPH. Większość dotychczas przeprowadzonych badań skupiała się na analizie morfologicznej ICP, jako źródle dodatkowej wiedzy o stanie mózgowo-rdzeniowych mechanizmów kompensacji ciśnieniowo-objętościowej. Niemniej jednak brak równoległej informacji o zmianach tętniczopochodnych w przepływie mózgowym i współzależności między falami ICP i CBFV ogranicza interpretację wyników i zawęża obraz zmian zachodzących w mózgu w wyniku takich patologii jak: TBI czy NPH. Dlatego w ramach niniejszej pracy przeprowadzono analizy kształtów fal tętniczopochodnych sygnału CBFV i jego pochodnych (C_aBV) oraz zbadano zależności między kształtami fal tętniczopochodnych CBFV i ICP występujących w sygnałach zarejestrowanych podczas zmian hemodynamicznych u zdrowych ochotników, oraz u osób z zburzoną hemodynamiką mózgową (TBI i NPH).

W ramach niniejszej pracy opisano jak zmieniają się czasy występowania lokalnych ekstremów fal tętniczopochodnych CBFV i ICP u pacjentów z TBI podczas zmian hemodynamicznych, takich jak: fale plateau ICP (rozszerzenie mózgowych naczyń krwionośnych, wzrost CBV i w konsekwencji podwyższenie ICP) oraz hipokapnia (zwężenie mózgowych naczyń krwionośnych, spadek CBV i w konsekwencji obniżenie ICP). Zauważono, że czas pojawiania się lokalnych ekstremów fali CBFV wydłużał się wraz ze wzrostem średniej wartości ICP. Dalsze badania na większej grupie pacjentów mogą wykazać czy zależność ta może być wykorzystana do nieinwazyjnego monitorowania zmian wartości średniej ICP. Wyniki przeprowadzonych badań dotyczących analizy zmian czasów występowania ekstremów lokalnych uzupełniają stan wiedzy na temat morfologii fal tętniczopochodnych CBFV oraz ICP.

Dotychczas popularnym podejściem w badaniach morfologii fal tętniczopochodnych są analizy w dziedzinie częstotliwości. Takie analizy wiążą się z przyjęciem założeń o stacjonarności sygnałów. W przypadku sygnałów fizjologicznych założenia te nie są zazwyczaj spełnione ze względu na zmienność częstotliwości pracy serca, występowanie fal wolnych i oddechowych oraz inne zmiany hemodynamiczne wpływające na wartość średnią

i wariancję sygnałów, obarczając otrzymane wyniki dodatkowym błędem. Przykładem takiej analizy jest badanie przesunięcia fazowego pomiędzy sygnałami ICP oraz CBFV w celu oceny mózgowo-rdzeniowych mechanizmów kompensacyjnych. Dzięki rozwojowi metod pomiarowych oraz algorytmów obliczeniowych coraz bardziej popularne stają się analizy w dziedzinie czasu, które są wolne od wad analiz częstotliwościowych. Ponadto badania kształtu fal tętniczopochodnych pozwoliły zaobserwować, że w przypadku niskich rezerw kompensacyjnych maksimum fali tętniczopochodnej ICP znacznie się opóźnia w wyniku zmiany dominującego ekstremum z P1 na P2. Nie zaobserwowano natomiast tak wyraźnej zmiany dla fali CBFV. Obserwacja ta zaowocowała zaproponowaniem nowego parametru RPS będącym stosunkiem kosinusów kątów nachylenia zbczy rosnących fal CBFV oraz ICP i niewymagającego zastosowania zaawansowanych algorytmów do identyfikacji ekstremów lokalnych. Potwierdzono, że RPS umożliwia ocenę stanu mózgowo-rdzeniowych mechanizmów kompensacyjnych bez konieczności manipulacji objętością czaszkowo-rdzeniową, co ma miejsce podczas przeprowadzania testów infuzyjnych u pacjentów diagnozowanych w kierunku NPH. Zastosowanie RPS może być szczególnie uzasadnione u pacjentów z takimi patologiami jak TBI czy SAH, u których manipulacja objętością czaszkowo-rdzeniową wiąże się z ryzykiem wystąpienia niebezpiecznych wzrostów ICP. Niemniej jednak konieczne jest prowadzenie dalszych badań w celu weryfikacji możliwości zastosowania parametru RPS u osób z TBI i SAH.

U pacjentów z NPH poza zaburzeniami krążenia CSF obserwowane są również zaburzenia w CBF oraz CBV. W związku z tym zbadano czy widoczne są również zmiany morfologii fal tętniczopochodnych C_aBV policzonej z wykorzystaniem matematycznego modelu krążenia krwi mózgowej bazującego na nieinwazyjnie zmierzonym sygnale CBFV. Zaproponowano metodologię analizy kształtu fali tętniczopochodnej C_aBV za pomocą podobieństwa fali do trójkąta. Zaobserwowano, że zbcze narastające fali tętniczopochodnej C_aBV jest mniej zaokrąglone (bardziej przypomina linię prostą) i wzrost początku fali jest wolniejszy u osób z NPH niż u zdrowych ochotników. Zmiany te mogą wynikać z ograniczonych możliwości mózgowych naczyń krwionośnych do szybkiego reagowania na zmiany objętości napływającej krwi. Zaproponowana metodyka, ze względu na korzyści w postaci niskich kosztów, wysokiej dostępności oraz bezpieczeństwa, wydaje się atrakcyjna do zastosowania w praktyce klinicznej. Niemniej jednak, aby możliwe było ustalenie optymalnych parametrów analizy fal C_aBV w diagnostyce NPH, konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań na większej grupie pacjentów.

Epizody fal plateau ICP związane są z podwyższoną podatnością tętniczego łoża naczyniowego mózgu oraz obniżoną podatnością mózgowo-rdzeniową. Ponadto obecnie przyjęta hipoteza mówi, że wzrost ICP podczas fali plateau wywołany jest zwiększeniem CBV. Dlatego zbadano podobieństwo fal tętniczopochodnych ICP oraz C_aBV (policzonych na podstawie sygnału CBFV oraz modelu krążenia krwi mózgowej) podczas epizodów fal plateau. Zaproponowano metodologię ilościowego porównania kształtów fal polegającą na liczeniu pola powierzchni pomiędzy znormalizowanymi falami tętniczopochodnymi. Zauważono, że podczas fal plateau ICP kształt fali tętniczopochodnej ICP staje się bardziej podobny do fali tętniczopochodnej C_aBV niż w okresie monitorowania poprzedzającym wystąpienie fali plateau. Implikuje to, że zmiany C_aBV są dominującym czynnikiem kształtującym falę tętniczopochodną ICP podczas fali plateau. Obserwacja ta jest zgodna

z powszechnie akceptowalną hipotezą, że wzrost ICP podczas fal plateau jest związany ze wzrostem CBV. Ponadto metodologia ta może znaleźć zastosowanie kliniczne w nieinwazyjnej detekcji zmian ICP. Należy jednak przeprowadzić dalsze badania na większej grupie badawczej, aby potwierdzić powyższe obserwacje.

Autor ma nadzieję, że wyniki badań wykonanych w ramach niniejszej pracy stanowią wkład w poszerzenie stanu wiedzy na temat morfologii fal tętniczopochodnych CBFV, C_aBV i ICP, oraz mogą przyczynić się do rozwoju metod oceny mechanizmów czaszkowordzeniowych w sposób mniej inwazyjny. Zaproponowane parametry morfologiczne mają szansę być wykorzystane w praktyce klinicznej do monitorowania lub przewidywania zmian ICP, natomiast przedstawiona metodologia oceny kształtu fal tętniczopochodnych C_aBV potwierdziła widoczność zaburzeń hemodynamicznych w kształcie tych fal u pacjentów z NPH i może być wykorzystana w procesie diagnostyki i ocenie efektów leczenia NPH.

Przedstawione wyniki stanowią również potwierdzenie użyteczności modelu krążenia krwi mózgowej do nieinwazyjnej estymacji C_aBV na podstawie pomiaru CBFV. Niemniej jednak model ten wciąż nie został zwalidowany na większej grupie badawczej ani za pomocą innych technik, takich jak badania obrazowe. Szansą na walidację modelu pod kątem zgodności z innymi metodami pomiaru jest rozwój technologii NIRS umożliwiającej nieinwazyjny pomiar sygnału niosącego informacje o zmianach CBV. Tak zmierzony alternatywny sygnał związany jest ze zmianami objętości krwi w mikrokrażeniu mózgowym oraz tkance mózgowej, natomiast estymacja C_aBV za pomocą modelu wiąże się z obserwacją zmian objętości na podstawie pomiarów w dużych naczyniach mózgowych. Bodźce takie jak hipokapnia lub hiperkapnia powodują globalne zmiany hemodynamiczne, które powinny zostać zaobserwowane zarówno w sygnale NIRS, jak i w C_aBV estymowanym za pomocą modelu. Dlatego w ramach dalszych badań planowane jest porównanie tych dwóch metod estymacji zmian CBV. Ponadto fale tętniczopochodne rejestrowane za pomocą NIRS mają zbliżony kształt do fal tętniczopochodnych C_aBV estymowanych za pomocą modelu. Dlatego planowane jest również zastosowanie zaproponowanej w niniejszej pracy metodologii ilościowego opisu kształtu fali tętniczopochodnej C_aBV za pomocą podobieństwa do trójkąta do fal tętniczopochodnych rejestrowanych za pomocą NIRS w celu oceny przydatności takiej analizy do diagnostyki NPH oraz monitorowania pacjentów z TBI. Dodatkowym uzasadnieniem przeprowadzenia takich badań jest fakt, że pomiar NIRS jest prostszy i może być prowadzony w sposób ciągły długoterminowo w porównaniu do pomiaru TCD, który wymaga unieruchomienia sond na głowie pacjenta, które często się przemieszczają w wyniku codziennych czynności pielęgnacyjnych pacjenta oraz interwencji lekarskich powodując pogorszenie jakości sygnału lub całkowitą utratę sygnału.

Bibliografia

- Aaslid, R., Lindegaard, K., Sorteberg, W., and Nornes, H. (1989). Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke*, 20:45–52.
- Afkhami, R., Walker, F., Ramadan, S., et al. (2021). Indexing cerebrovascular health using near-infrared spectroscopy. *Sci Rep*, 11:14812.
- Aggarwal, S., Brooks, D., Kang, Y., Linden, P., and Patzer, J. (2008). Noninvasive monitoring of cerebral perfusion pressure in patients with acute liver failure using transcranial doppler ultrasonography. *Liver Transpl*, 14:1048–1057.
- Alexandrov, A. V., Sloan, M. A., Wong, L. K., Douville, C., Razumovsky, A. Y., Koroshetz, W. J., Kaps, M., Tegeler, C. H., and American Society of Neuroimaging Practice Guidelines Committee (2007). Practice standards for transcranial doppler ultrasound: Part I—test performance. *J Neuroimaging*, 17(1):11–18.
- Alvi, M. A., Brown, D., Yolcu, Y. U., Zreik, J., Javeed, S. S., Bydon, M., Cutsforth-Gregory, J. K., Graff-Radford, J., Jones, D. T., Graff-Radford, N. R., Cogswell, P. M., and Elder, B. D. (2021). Prevalence and trends in management of idiopathic normal pressure hydrocephalus in the united states: insights from the national inpatient sample. *World Neurosurgery*, 145:e38–e52.
- Ambarki, K., Baledent, O., Kongolo, G., Bouzerar, R., Fall, S., and Meyer, M.-E. (2007). A new lumped-parameter model of cerebrospinal hydrodynamics during the cardiac cycle in healthy volunteers. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 54(3):483–491.
- Anile, C., De Bonis, P., Mangiola, A., Mannino, S., and Santini, P. (2014). A new method of estimating intracranial elastance. *Interdiscip. Neurosurg. Adv. Tech. Case Manag.*, 1:26–30.
- Asgari, S., Bergsneider, M., Hamilton, R., Vespa, P., and Hu, X. (2011). Consistent changes in intracranial pressure waveform morphology induced by acute hypercapnic cerebral vasodilatation. *Neurocrit. Care*, 15:55–62.
- Avezaat, C. and Eijndhoven, V. (1984). *Cerebrospinal Fluid Pulse Pressure and Craniospinal Dynamics. A Theoretical, Clinical and Experimental Study*. PhD thesis, Erasmus University Rotterdam.
- Avezaat, C. and van Eijndhoven, J. (1986). The role of the pulsatile pressure variations in intracranial pressure monitoring. *Neurosurg Rev*, 9(1-2):113–120.

- Balestreri, M., Czosnyka, M., Steiner, L. A., Schmidt, E., Smielewski, P., Matta, B., and Pickard, J. D. (2004). Intracranial hypertension: what additional information can be derived from ICP waveform after head injury? *Acta Neurochirurgica*, 146(2):131–141.
- Berdyga, J., Czosnyka, M., Czernicki, Z., and Williamson, M. (1993). Analysis of the intracranial pressure waveform by means of spectral methods. In Avezaat, C. J., van Eijndhoven, J. H. M., Maas, A. I. R., and Tans, J. T. J., editors, *Intracranial Pressure VIII*, pages 372–375, Berlin, Heidelberg. Springer.
- Bishop, S. M. and Ercole, A. (2018). Multi-scale peak and trough detection optimised for periodic and quasi-periodic neuroscience data. *Acta Neurochir. Suppl.*, 126:189–195.
- Bonilla-Mendoza, C., García-Ballestas, E., Pacheco-Hernández, A., Moscote-Salazar, L., Keni, R. R., and Agrawal, A. (2020). Mitochondrial dysfunction in traumatic brain injury: management strategies. *Indian Journal of Neurotrauma*, 17:37–41.
- Boon, A. J., Tans, J. T., Delwel, E. J., Egeler-Peerdeman, S. M., Hanlo, P. W., Wurzer, H. A., Avezaat, C. J., de Jong, D. A., Gooskens, R. H., and Hermans, J. (1997). Dutch normal-pressure hydrocephalus study: prediction of outcome after shunting by resistance to outflow of cerebrospinal fluid. *J Neurosurg*, 87(5):687–693.
- Boon, A. J., Tans, J. T., Delwel, E. J., Egeler-Peerdeman, S. M., Hanlo, P. W., Wurzer, H. A., and Hermans, J. (1999). Dutch normal-pressure hydrocephalus study: the role of cerebrovascular disease. *J Neurosurg*, 90(2):221–226.
- Borchardt, V., Korhonen, V., Helakari, H., et al. (2021). Inverse correlation of fluctuations of cerebral blood and water concentrations in humans. *Eur. Phys. J. Plus*, 136:497.
- Børghesen, S. E., Albeck, M. J., Gjerris, F., Czosnyka, M., and Laniewski, P. (1992). Computerized infusion test compared to steady pressure constant infusion test in measurement of resistance to CSF outflow. *Acta Neurochirurgica*, 119(1-4):12–16.
- Børghesen, S. E. and Gjerris, F. (1982). The predictive value of conductance to outflow of csf in normal pressure hydrocephalus. *Brain*, 105(1):65–86.
- Brean, A. and Eide, P. K. (2008). Prevalence of probable idiopathic normal pressure hydrocephalus in a norwegian population. *Acta Neurol Scand*, 118(1):48–53.
- Brigadoi, S. and Cooper, R. J. (2015). How short is short? Optimum source-detector distance for short-separation channels in functional near-infrared spectroscopy. *Neuro-photonics*, 2(2):025005.
- Brooks, D., Beaney, R., Powell, M., Leenders, K., Crockard, H., Thomas, D., Marshall, J., and Jones, T. (1986). Studies on cerebral oxygen metabolism, blood flow, and blood volume, in patients with hydrocephalus before and after surgical decompression, using positron emission tomography. *Brain*, 109(4):613–628.
- Bush, B., Sam, K., and Rosenblatt, K. (2019). The role of near-infrared spectroscopy in cerebral autoregulation monitoring. *J Neurosurg Anesthesiol*, 31(3):269–270.

-
- Cagnin, A., Simioni, M., Tagliapietra, M., Citton, V., Pompanin, S., Della Puppa, A., Ermani, M., and Manara, R. (2015). A simplified callosal angle measure best differentiates idiopathic-normal pressure hydrocephalus from neurodegenerative dementia. *J Alzheimers Dis*, 46(4):1033–8.
- Calviello, L., Donnelly, J., Cardim, D., Robba, C., Zeiler, F. A., Smielewski, P., and Czosnyka, M. (2018). Compensatory-reserve-weighted intracranial pressure and its association with outcome after traumatic brain injury. *Neurocritical Care*, 28(2):212–220.
- Cardim, D., Schmidt, B., Robba, C., Donnelly, J., Puppo, C., Czosnyka, M., et al. (2017). Transcranial doppler monitoring of intracranial pressure plateau waves. *Neurocrit. Care*, 26:330–338.
- Cardoso, E. R., Rowan, J. O., and Galbraith, S. (1983). Analysis of the cerebrospinal fluid pulse wave in intracranial pressure. *Journal of Neurosurgery*, 59:817–821.
- Carney, N., Totten, A. M., O’Reilly, C., Ullman, J. S., Hawryluk, G., Bell, M. J., Bratton, S. L., Chesnut, R. M., Harris, O. A., Kisson, N., Rubiano, A. M., Shutter, L., Tasker, R. C., Vavilala, M. S., Wilberger, J. E., Wright, D. W., and Ghajar, J. (2016). Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition. *Neurosurgery*, 80:6–15.
- Carrera, E., Kim, D., Castellani, G., Zweifel, C., Czosnyka, Z., Kasparowicz, M., Smielewski, P., Pickard, J., and Czosnyka, M. (2010). What shapes pulse amplitude of intracranial pressure? *J Neurotrauma*, 27(2):317–324.
- Castellani, G., Zweifel, C., Kim, D., Carrera, E., Radolovich, D. K., Smielewski, P., Hutchinson, P. J., Pickard, J. D., and Czosnyka, M. (2009). Plateau waves in head injured patients requiring neurocritical care. *Neurocritical Care*, 11:143–150.
- Chambers, I. R., Daubaris, G., Jarzemskas, E., Fountas, K., Kvascevicus, R., Ragauskas, A., Rocka, S., Robinson, J. S., and Sitkauskas, A. (2005). The clinical application of non-invasive intracranial blood volume pulse wave monitoring. *Physiol Meas*, 26(6):1019–1032. Epub 2005 Oct 31.
- Chang, C.-C., Kuwana, N., Noji, M., Tanabe, Y., Koike, Y., and Ikegami, T. (1999). Cerebral blood flow in patients with normal pressure hydrocephalus. *Nucl Med Commun*, 20(2):167–170.
- Chen, T. and Guestrin, C. (2016). Xgboost: a scalable tree boosting system. In *Proc ACM SIGKDD Int Conf Knowl Discov Data Min*, pages 785–794.
- Cheng, O., Prowse, S., and Strong, A. (2002). Oscillations in the near-infrared signal in patients with severe head injury. *Acta Neurochir Suppl*, 81:135–137.
- Chopp, M. and Portnoy, H. D. (1980). Systems analysis of intracranial pressure. comparison with volume-pressure test and csf-pulse amplitude analysis. *J. Neurosurg.*, 53:516–527.

- Cipolla, M. J. (2009). *The Cerebral Circulation*. Morgan & Claypool Life Sciences, San Rafael, CA.
- Contant, C. F., Robertson, C. S., Crouch, J., Gopinath, S. P., Narayan, R. K., and Grossman, R. G. (1995). Intracranial pressure waveform indices in transient and refractory intracranial hypertension. *J Neurosci Methods*, 57:15–25.
- Cremer, O. L., van Dijk, G. W., Amelink, G. J., de Smet, A.-M. G., Moons, K. G., and Kalkman, C. J. (2004). Cerebral hemodynamic responses to blood pressure manipulation in severely head-injured patients in the presence or absence of intracranial hypertension. *Anesth Analg*, 99(4):1211–1217.
- Cucciolini, G., Motroni, V., and Czosnyka, M. (2023). Intracranial pressure for clinicians: it is not just a number. *J Anesth Analg Crit Care*, 3(1):31. Published 2023 Sep 5.
- Czosnyka, M. and Czosnyka, Z. (2020). Origin of intracranial pressure pulse waveform. *Acta Neurochir (Wien)*, 162(8):1815–1817.
- Czosnyka, M., Czosnyka, Z., and Smielewski, P. (2017). Pressure reactivity index: journey through the past 20 years. *Acta Neurochir (Wien)*, 159(11):2063–2065.
- Czosnyka, M., Guazzo, E., Whitehouse, M., Smielewski, P., Czosnyka, Z., Kirkpatrick, P., Piechnik, S., and Pickard, J. D. (1996a). Significance of intracranial pressure waveform analysis after head injury. *Acta Neurochirurgica*, 138(5):531–542.
- Czosnyka, M. and Pickard, J. D. (2004). Monitoring and interpretation of intracranial pressure. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 75(6):813–821.
- Czosnyka, M., Piechnik, S., Richards, H., Kirkpatrick, P., Śmielewski, P., and Pickard, J. (1997). contribution of mathematical modelling to the interpretation of bedside tests of cerebrovascular autoregulation. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry*, 63:721–731.
- Czosnyka, M., Price, D. J., and Williamson, M. (1994). Monitoring of cerebrospinal dynamics using continuous analysis of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in head injury. *Acta Neurochirurgica*, 126(2-4):113–119.
- Czosnyka, M., Smielewski, P., Kirkpatrick, P., Menon, D., and Pickard, J. (1996b). Monitoring of cerebral autoregulation in head-injured patients. *Stroke*, 27(10):1829–1834.
- Czosnyka, M., Smielewski, P., Timofeev, I., Lavinio, A., Guazzo, E., Hutchinson, P., and Pickard, J. D. (2007). Intracranial pressure: more than a number. *Neurosurgical Focus*, 22(5):E10.
- Czosnyka, M., Wollk-Laniewski, P., Batorski, L., and Zaworski, W. (1988). Analysis of intracranial pressure waveform during infusion test. *Acta Neurochirurgica*, 93(3-4):140–145.

-
- Czosnyka, M., Śmielewski, P., Piechnik, S. K., Schmidt, E., Al-Rawi, P. G., Kirkpatrick, P. J., and Pickard, J. D. (1999). Hemodynamic characterization of intracranial pressure plateau waves in head-injured patients. *Journal of Neurosurgery*, 91:11–19.
- Czosnyka, Z., Keong, N., Kim, D.-J., Radolovich, D., Smielewski, P., Lavinio, A., Schmidt, E. A., Momjian, S., Oowler, B., Pickard, J. D., and Czosnyka, M. (2008). Pulse amplitude of intracranial pressure pulse waveform in hydrocephalus. *Acta Neurochirurgica Supplement*, 102:137–140.
- Czosnyka, Z., Van Den Boogaard, F., Czosnyka, M., Momjian, S., Gelling, L., and Pickard, J. D. (2005). The relationship between csf circulation and cerebrovascular pressure-reactivity in normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir Suppl*, 95:207–211.
- Czosnyka, Z. H., Czosnyka, M., Whitfield, P. C., Donovan, T., and Pickard, J. D. (2002). Cerebral autoregulation among patients with symptoms of hydrocephalus. *Neurosurgery*, 50(3):526–532; discussion 532–3.
- De Riva, N., Budohoski, K. P., Smielewski, P., Kasprowicz, M., Zweifel, C., Steiner, L. A., and et al. (2012). Transcranial doppler pulsatility index: What it is and what it isn't. *Neurocrit. Care*, 17:58–66.
- Deipolyi, A. R., Wu, O., Macklin, E. A., Schaefer, P. W., Schwamm, L. H., González, R., and Copen, W. A. (2012). Reliability of cerebral blood volume maps as a substitute for diffusion-weighted imaging in acute ischemic stroke. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 36:1083–1087.
- Dekaban, A. S. (1978). Changes in brain weights during the span of human life: relation of brain weights to body heights and body weights. *Ann Neurol*, 4(4):345–56.
- Del Bigio, M. R. (1993). Neuropathological changes caused by hydrocephalus. *Acta Neuropathol*, 85(6):573–585.
- Derdeyn, C. P., Videen, T. O., Yundt, K. D., Fritsch, S. M., Carpenter, D. A., Grubb, R. L., and Powers, W. J. (2002). Variability of cerebral blood volume and oxygen extraction: stages of cerebral haemodynamic impairment revisited. *Brain*, 125(3):595–607.
- Dewan, M., Rattani, A., Gupta, S., Baticulon, R., Hung, Y., Punchak, M., Agrawal, A., Adeleye, A., Shrimel, M., Rubiano, A., Rosenfeld, J., and Park, K. (2019). estimating the global incidence of traumatic brain injury. *Journal of Neurosurgery*, 130:1080–1097.
- Dias, C., Maia, I., Cerejo, A., Varsos, G., Smielewski, P., Paiva, J., et al. (2014). Pressures, flow, and brain oxygenation during plateau waves of intracranial pressure. *Neurocrit. Care*, 21:124–132.
- Diehl, R. R., Diehl, B., Sitzler, M., and Hennerici, M. (1991). Spontaneous oscillations in cerebral blood flow velocity in normal humans and in patients with carotid artery disease. *Neurosci Lett*, 127:5–8.
-

- Diehl, R. R., Linden, D., Lucke, D., and Berlitz, P. (1995). Phase relationship between cerebral blood flow velocity and blood pressure. A clinical test of autoregulation. *Stroke*, 26(10):1801–1804.
- Edwards, R. J., Dombrowski, S. M., Luciano, M. G., and Pople, I. K. (2004). Chronic hydrocephalus in adults. *Brain Pathol*, 14(3):325–336.
- Eide, P. K. (2006). A new method for processing of continuous intracranial pressure signals. *Medical Engineering and Physics*, 28(6):579–587.
- Ertl, M., Aigner, R., Krost, M., Karnasová, Z., Müller, K., Naumann, M., and Schlaetzki, F. (2017). Measuring changes in the optic nerve sheath diameter in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a useful diagnostic supplement to spinal tap tests. *Eur J Neurol*, 24:461–467.
- Eskandari, F., Rahmani, Z., and Shafieian, M. (2020). The effect of large deformation on poisson’s ratio of brain white matter: an experimental study. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*, 235:401–407.
- Evensen, K. B. and Eide, P. K. (2020). Measuring intracranial pressure by invasive, less invasive or non-invasive means: limitations and avenues for improvement. *Fluids and Barriers of the CNS*, 17(1):34.
- Fabiani, M., Low, K., Tan, C., Zimmerman, B., Fletcher, M., Schneider-Garces, N., MacLin, E., Chiarelli, A., Sutton, B., and Gratton, G. (2014). Taking the pulse of aging: Mapping pulse pressure and elasticity in cerebral arteries with optical methods. *Psychophysiology*, 51(11):1072–88.
- Factora, R. and Luciano, M. (2006). Normal pressure hydrocephalus: diagnosis and new approaches to treatment. *Clin Geriatr Med*, 22(3):645–657.
- Fan, J.-Y., Kirkness, C., Vicini, P., Burr, R., and Mitchell, P. (2008). Intracranial pressure waveform morphology and intracranial adaptive capacity. *American Journal of Critical Care*, 17:545–554.
- Farhoudi, M., Kermani, S., and Sadeghi-Bazargani, H. (2010). Relatively higher norms of blood flow velocity of major intracranial arteries in north-west iran. *BMC Research Notes*, 3(1):174.
- Flück, D., Beaudin, A. E., Steinback, C. D., Kumarpillai, G., Shobha, N., McCreary, C. R., et al. (2014). Effects of aging on the association between cerebrovascular responses to visual stimulation, hypercapnia and arterial stiffness. *Front. Physiol.*, 5:49.
- Foltz, E. L., Blanks, J. P., and Yonemura, K. (1990). Csf pulsatility in hydrocephalus: respiratory effect on pulse wave slope as an indicator of intracranial compliance. *Neurol Res*, 12(2):67–74.

-
- GBD 2016 Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury Collaborators (2019). Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet Neurol*, 18(1):56–87. Epub 2018 Nov 26. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2021 Dec;20(12):e7.
- Germon, K. (1988). Interpretation of icp pulse waves to determine intracerebral compliance. *Journal of Neuroscience Nursing*, 20:344–351.
- Glaser, N., Bundros, A. M., Anderson, S., Tancredi, D. J., Lo, W., Orgain, M., and O'Donnell, M. E. (2014). Brain cell swelling during hypocapnia increases with hyperglycemia or ketosis. *Pediatric Diabetes*, 15:484–493.
- Goh, D. and Minns, R. A. (1995). Intracranial pressure and cerebral arterial flow velocity indices in childhood hydrocephalus: current review. *Childs Nerv Syst*, 11:392–396.
- Goldberg, J. S. and Hirschi, K. K. (2013). A vascular perspective on neurogenesis. In Bonfanti, L., editor, *Neural Stem Cells*, chapter 8. IntechOpen, Rijeka.
- Graff, B. J., Harrison, S. L., Payne, S. J., and El-Bouri, W. K. (2023). Regional cerebral blood flow changes in healthy ageing and alzheimer's disease: A narrative review. *Cerebrovasc Dis*, 52(1):11–20.
- Graff-Radford, N. R., Rezai, K., Godersky, J. C., Eslinger, P., Damasio, H., and Kirchner, P. T. (1987). Regional cerebral blood flow in normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 50(12):1589–1596.
- Grotta, J., Ackerman, R., Correia, J., Fallick, G., and Chang, J. (1982). Whole blood viscosity parameters and cerebral blood flow. *Stroke*, 13(3):296–301.
- Grubb, R. L. J., Raichle, M. E., Higgins, C. S., and Eichling, J. O. (1978). Measurement of regional cerebral blood volume by emission tomography. *Ann Neurol*, 4(4):322–328.
- Gupta, A. K., Menon, D. K., Czosnyka, M., Smielewski, P., Kirkpatrick, P. J., and Jones, J. G. (1997). Non-invasive measurement of cerebral blood volume in volunteers. *British Journal of Anaesthesia*, 78:39–43.
- Gur, R. C., Mozley, P. D., Resnick, S. M., Gottlieb, G., Kohn, M., Zimmerman, R. A., Herman, G. T., Atlas, S. J., Grossman, R. I., and Berretta, D. (1991). Gender differences in age effect on brain atrophy measured by magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 88:2845–2849.
- Główny Urząd Statystyczny (2023). Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 30 czerwca. Dane opublikowane przez Główny Urząd Statystyczny. Data publikacji: 16.10.2023.
- Hakim, S. and Adams, R. (1965). The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. *J Neurol Sci*, 2(4):307–327.

- Hall, A. and O’Kane, R. (2016). The best marker for guiding the clinical management of patients with raised intracranial pressure—the RAP index or the mean pulse amplitude? *Acta Neurochirurgica*, 158(10):1997–2009.
- Hamilton, R., Fuller, J., Baldwin, K., Vespa, P., Hu, X., and Bergsneider, M. (2016). Relative position of the third characteristic peak of the intracranial pressure pulse waveform morphology differentiates normal-pressure hydrocephalus shunt responders and nonresponders. *Acta Neurochirurgica Supplement*, 122:339–345.
- Hamilton, R., Xu, P., Asgari, S., Kasproicz, M., Vespa, P., Bergsneider, M., and Hu, X. (2009). Forecasting intracranial pressure elevation using pulse waveform morphology. In *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pages 4331–4334, Minneapolis, MN, USA. IEEE.
- Harary, M., Dolmans, R. G. F., and Gormley, W. B. (2018). Intracranial pressure monitoring—review and avenues for development. *Sensors*, 18:465.
- Hartman, A. L. (2009). Normal anatomy of the cerebrospinal fluid compartment. In Irani, D. N., editor, *Cerebrospinal fluid in clinical practice*, chapter 2, pages 5–10. Saunders Elsevier, Philadelphia, PA, USA.
- Hashimoto, M., Ishikawa, M., Mori, E., Kuwana, N., and of INPH on neurological improvement (SINPHONI), S. (2010). Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by mri-based scheme: a prospective cohort study. *Cerebrospinal Fluid Res*, 7:18.
- Hauerberg, J., Xiaodong, M., Willumsen, L., Pedersen, D. B., and Juhler, M. (1998). The upper limit of cerebral blood flow autoregulation in acute intracranial hypertension. *J Neurosurg Anesthesiol*, 10(2):106–112.
- Hawryluk, G. W. J., Aguilera, S., Buki, A., Bulger, E., Citerio, G., Cooper, D. J., Arrastia, R. D., Diringer, M., Figaji, A., Gao, G., Geocadin, R., Ghajar, J., Harris, O., Hoffer, A., Hutchinson, P., Joseph, B., Kitagawa, R., Manley, G., Mayer, S., Menon, D. K., Meyfroidt, G., Michael, D. B., Oddo, M., Okonkwo, D., Patel, M., Robertson, C., Rosenfeld, J. V., Rubiano, A. M., Sahuquillo, J., Servadei, F., Shutter, L., Stein, D., Stocchetti, N., Taccone, F. S., Timmons, S., Tsai, E., Ullman, J. S., Vespa, P., Videtta, W., Wright, D. W., Zammit, C., and Chesnut, R. M. (2019). A management algorithm for patients with intracranial pressure monitoring: the seattle international severe traumatic brain injury consensus conference (sibicc). *Intensive Care Med*, 45:1783–1794.
- Hawthorne, C. and Piper, I. (2014). Monitoring of intracranial pressure in patients with traumatic brain injury. *Frontiers in Neurology*, 5:121.
- Hayashi, M., Handa, Y., Kobayashi, H., Kawano, H., Ishii, H., and Hirose, S. (1991). Plateau-wave phenomenon (i). correlation between the appearance of plateau waves and csf circulation in patients with intracranial hypertension. *Brain*, 114(Pt 6):2681–2691.

-
- Hayashi, M., Ishii, H., Handa, Y., Kobayashi, H., Kawano, H., and Kabuto, M. (1987). Role of the medulla oblongata in plateau-wave development in dogs. *J Neurosurg*, 67:97–101.
- Hayashi, M., Kobayashi, H., Handa, Y., Kawano, H., and Kabuto, M. (1985). Brain blood volume and blood flow in patients with plateau waves. *J Neurosurg*, 63(4):556–561.
- Hayashi, M., Kobayashi, H., Kawano, H., Yamamoto, S., and Maeda, T. (1984). Cerebral blood flow and icp patterns in patients with communicating hydrocephalus after aneurysm rupture. *J Neurosurg*, 61:30–36.
- Heldt, T., Zoerle, T., Teichmann, D., and Stocchetti, N. (2019). Intracranial pressure and intracranial elastance monitoring in neurocritical care. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 21:523–549.
- Holm, S. and Eide, P. K. (2008). The frequency domain versus time domain methods for processing of intracranial pressure (ICP) signals. *Medical Engineering and Physics*, 30(2):164–170.
- Howlett, J. A., Northington, F. J., Gilmore, M. M., Tekes, A., Huisman, T. A., Parkinson, C., Chung, S.-E., Jennings, J. M., Jamrogowicz, J. J., Larson, A. C., Lehmann, C. U., Jackson, E., Brady, K. M., Koehler, R. C., and Lee, J. K. (2013). Cerebrovascular autoregulation and neurologic injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Res*, 74(5):525–535.
- Hu, X., Glenn, T., Scalzo, F., Bergsneider, M., Sarkiss, C., and Martin, Neil, e. a. (2010a). Intracranial pressure pulse morphological features improved detection of decreased cerebral blood flow. *Physiol. Meas.*, 31:679–695.
- Hu, X., Xu, P., Asgari, S., Vespa, P., and Bergsneider, M. (2010b). Forecasting ICP elevation based on prescient changes of intracranial pressure waveform morphology. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 57(5):1070–1078.
- Hu, X., Xu, P., Scalzo, F., Vespa, P., and Bergsneider, M. (2008). Morphological clustering and analysis of continuous intracranial pressure. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 56:696–705.
- Hu, X., Xu, P., Scalzo, F., Vespa, P., and Bergsneider, M. (2009). Morphological clustering and analysis of continuous intracranial pressure. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 56:696–705.
- Imberti, R., Fuardo, M., Bellinzona, G., Pagani, M., and Langer, M. (2005). The use of indomethacin in the treatment of plateau waves: effects on cerebral perfusion and oxygenation. *Journal of Neurosurgery*, 102:455–459.
- Ishii, K., Kanda, T., Harada, A., Miyamoto, N., Kawaguchi, T., Shimada, K., Ohkawa, S., Uemura, T., Yoshikawa, T., and Mori, E. (2008). Clinical impact of the callosal angle in the diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *European Radiology*, 18(11):2678–2683.

- Junger, E., Newell, D. W., Grant, G. A., Avellino, A. M., Ghatan, S., Douville, C., Lam, A. M., Aaslid, R., and Winn, H. R. (1997). Cerebral autoregulation following minor head injury. *Journal of Neurosurgery*, 86:425–432.
- Kasprowicz, M. (2012). *Badania hemodynamiki mózgowej na podstawie analizy pulsacji ciśnienia wewnątrzczaszkowego, ciśnienia tętniczego i przepływu krwi mózgowej*. Oficyna Wydawnicza Politechniki Wrocławskiej, Wrocław.
- Kasprowicz, M., Asgari, S., Bergsneider, M., Czosnyka, M., Hamilton, R., and Hu, X. (2010). Pattern recognition of overnight intracranial pressure slow waves using morphological features of intracranial pressure pulse. *Journal of Neuroscience Methods*, 190(2):310–318.
- Kasprowicz, M., Lalou, D. A., Czosnyka, M., Garnett, M., and Czosnyka, Z. (2016). Intracranial pressure, its components and cerebrospinal fluid pressure–volume compensation. *Acta Neurologica Scandinavica*, 134(3):168–180.
- Katzman, R. and Husey, F. (1970). A simple constant-infusion manometric test for measurement of CSF absorption. I. Rationale and method. *Neurology*, 20(6):534–544.
- 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*, 163:1979–1989.
- Kazui, H., Miyajima, M., Mori, E., Ishikawa, M., and Investigators, S.-. (2015). Lumbo-peritoneal shunt surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus (sinphoni-2): an open-label randomised trial. *Lancet Neurol*, 14(6):585–594.
- Kellie, G. (1824). An account of the appearances observed in the dissection of two of three individuals presumed to have perished in the storm of the 3rd, and whose bodies were discovered in the vicinity of Leith on the morning of the 4th November 1821; with some reflections on the pathology of the brain. *Transactions. Medico-Chirurgical Society of Edinburgh*, 1:84–122.
- Kety, S. S. (1948). Quantitative estimation of cerebral blood flow in man. *Methods Med. Res.*, 1:204–217.
- Kety, S. S. and Schmidt, C. F. (1945). The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentrations. *Am J Physiol*, 143:53.
- Khan, K. S. and Wiersema, U. F. (2020). Transcranial doppler waveform changes due to increased cerebrovascular resistance and raised intracranial pressure in a patient with cirrhosis: A difference in shapes, not in numbers. *J. Clin. Ultrasound*, 48:59–63.
- Kiefer, M. and Steudel, W. I. (2002). Moderne hirndruckmessung grundlagen und praxis. *Der Unfallchirurg*, 105(7):578–586.

-
- Kim, D., Kasprowicz, M., Carrera, E., Castellani, G., Zweifel, C., Lavinio, A., Smielewski, P., Sutcliffe, M., Pickard, J., and Czosnyka, M. (2009a). The monitoring of relative changes in compartmental compliances of brain. *Physiol Meas*, 30(7):647–659.
- Kim, D. J., Carrera, E., Czosnyka, M., Keong, N., Smielewski, P., Balédent, O., Sutcliffe, M. P., Pickard, J. D., and Czosnyka, Z. (2010). Cerebrospinal compensation of pulsating cerebral blood volume in hydrocephalus. *Neurological Research*, 32(6):587–592.
- Kim, D. J., Czosnyka, M., Kim, H., Balédent, O., Smielewski, P., Garnett, M. R., and Czosnyka, Z. (2015). Phase-shift between arterial flow and icp pulse during infusion test. *Acta Neurochirurgica*, 157:633–638.
- Kim, D. J., Kasprowicz, M., Carrera, E., Castellani, G., Zweifel, C., Lavinio, A., Smielewski, P., Sutcliffe, M. P., Pickard, J. D., and Czosnyka, M. (2009b). The monitoring of relative changes in compartmental compliances of brain. *Physiological Measurement*, 30(7):647–659.
- Kim, S., Hamilton, R., Pineles, S., Bergsneider, M., and Hu, X. (2013). Noninvasive intracranial hypertension detection utilizing semisupervised learning. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 60:1126–1133.
- Kim, S., Hu, X., McArthur, D., Hamilton, R., Bergsneider, M., Glenn, T., et al. (2011). Inter-subject correlation exists between morphological metrics of cerebral blood flow velocity and intracranial pressure pulses. *Neurocrit. Care*, 14:229–237.
- Kirkness, C. J., Mitchell, P. H., Burr, R. L., March, K. S., and Newell, D. W. (2000). Intracranial pressure waveform analysis: clinical and research implications. *Journal of Neuroscience Nursing*, 32(5):271–277.
- Klinge, P., Berding, G., Brinker, T., Schuhmann, M., Weckesser, E., Knapp, W. H., and Samii, M. (2002). The role of cerebral blood flow and cerebrovascular reserve capacity in the diagnosis of chronic hydrocephalus—a pet-study on 60 patients. *Acta Neurochir Suppl*, 81:39–41.
- Klinge-Xhemajli, P., Heissler, H.E., Fischer, J., König, K., Zumkeller, M., and Rickels, E. (1998). Cerebral blood flow in chronic hydrocephalus—a parameter indicating shunt failure—new aspects. *Acta Neurochir Suppl*, 71:347–349.
- Knight, S., Laird, E., Williamson, W., O’Connor, J., Newman, L., Carey, D., De Looze, C., Fagan, A., Chappell, M., Meaney, J., and Kenny, R. (2021). Obesity is associated with reduced cerebral blood flow - modified by physical activity. *Neurobiol Aging*, 105:35–47.
- Kohara, K., Tabara, Y., Oshiumi, A., Miyawaki, Y., Kobayashi, T., and Miki, T. (2005). Radial augmentation index: A useful and easily obtainable parameter for vascular aging. *Am. J. Hypertens.*, 18:11S–14S–14S.
- Kontos, H. A. (1985). Oxygen radicals in cerebral vascular injury. *Circulation Research*, 57(4):508–516.
-

- Krejza, J., Szydlik, P., Liebeskind, D. S., Kochanowicz, J., Bronov, O., Mariak, Z., and Melhem, E. R. (2005). Age and sex variability and normal reference values for the $v(mca)/v(ica)$ index. *AJNR Am J Neuroradiol*, 26(4):730–735.
- Kumar, V., Umair, Z., Kumar, S., Goutam, R. S., Park, S., and Kim, J. (2021). The regulatory roles of motile cilia in CSF circulation and hydrocephalus. *Fluids Barriers CNS*, 18(1):31.
- Kuriyama, N., Miyajima, M., Nakajima, M., Kurosawa, M., Fukushima, W., Watanabe, Y., Ozaki, E., Hirota, Y., Tamakoshi, A., Mori, E., Kato, T., Tokuda, T., Urae, A., and Arai, H. (2017). Nationwide hospital-based survey of idiopathic normal pressure hydrocephalus in japan: Epidemiological and clinical characteristics. *Brain Behav*, 7(3):e00635.
- Kurji, A., Debert, C. T., Whitelaw, W. A., Rawling, J. M., Frayne, R., and Poulin, M. J. (2006). Differences between middle cerebral artery blood velocity waveforms of young and postmenopausal women. *Menopause*, 13:303–313.
- Kuschinsky, W. and Wahl, M. (1978). Local chemical and neurogenic regulation of cerebral vascular resistance. *Physiol Rev*, 58(3):656–689.
- Ladurner, M. and Auer, L. M. (1984). Alterations of the cerebral blood volume. In Kapp, J. R. and Schmidek, H. H., editors, *The Cerebral Venous System and Its Disorders*, pages 229–248. Grüne Stratton, Inc.
- Larsson, A., Bergh, A. C., Bilting, M., Arlig, A., Jacobsson, L., Stephensen, H., and Wikkelsö, C. (1994). Regional cerebral blood flow in normal pressure hydrocephalus: diagnostic and prognostic aspects. *Eur J Nucl Med*, 21(2):118–123.
- Lassen, N. A. (1985). Cerebral blood flow tomography with xenon-133. *Semin Nucl Med*, 15(4):347–356.
- Lassen, N. A. and Christensen, M. S. (1976). Physiology of cerebral blood flow. *Br J Anaesth*, 48(8):719–734.
- Lee, J. K., Kibler, K. K., Benni, P. B., Easley, R. B., Czosnyka, M., Smielewski, P., Koehler, R. C., Shaffner, D. H., and Brady, K. M. (2009). Cerebrovascular reactivity measured by near-infrared spectroscopy. *Stroke*, 40(5):1820–1826.
- Leenders, K. L., Perani, D., Lammertsma, A. A., Heather, J. D., Buckingham, P., Healy, M. J., Gibbs, J. M., Wise, R. J., Hatazawa, J., and Herold, S. (1990). Cerebral blood flow, blood volume and oxygen utilization. normal values and effect of age. *Brain*, 113(Pt 1):27–47.
- Lenfeldt, N., Koskinen, L.-O., Bergenheim, A. T., Malm, J., and Eklund, A. (2007). Csf pressure assessed by lumbar puncture agrees with intracranial pressure. *Neurology*, 68(2):155–158.

-
- Long, X., Yao, X., Jiang, Q., Yang, Y., He, X., Tian, W., Zhao, K., and Zhang, H. (2020). Astrocyte-derived exosomes enriched with mir-873a-5p inhibit neuroinflammation via microglia phenotype modulation after traumatic brain injury. *J Neuroinflammation*, 17(1):89.
- Lundberg, N. (1960). Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical patients. *Acta Psychiatr Neurol Scand*, 149:158–167.
- Lundberg, N., Troupp, H., and Lorin, H. (1965). Continuous recording of the ventricular-fluid pressure in patients with severe acute traumatic brain injury. A preliminary report. *Journal of Neurosurgery*, 22(6):581–590.
- Mabe, H., Suzuki, K., and Nagai, H. (1990). Cerebral blood flow after ventriculoperitoneal shunt in children with hydrocephalus. *Childs Nerv Syst*, 6:388–391.
- Mamo, H. L., Meric, P. C., Ponsin, J. C., Rey, A. C., Luft, A. G., and Seylaz, J. A. (1987). Cerebral blood flow in normal pressure hydrocephalus. *Stroke*, 18(6):1074–1080.
- Mantovani, P., Albini-Riccioli, L., Giannini, G., Milletti, D., Sorenson, T. J., Stanzani-Maserati, M., Oppi, F., Elder, B. D., Cevoli, S., Cortelli, P., Palandri, G., and BO-LOGNA PRO-HYDRO Study Group (2020). Anterior callosal angle: A new marker of idiopathic normal pressure hydrocephalus? *World Neurosurg*, 139:e548–e552.
- Marhong, J. D. and Fan, E. (2014). Carbon dioxide in the critically ill: too much or too little of a good thing? *Respiratory Care*, 59:1597–1605.
- Marmarou, A., Foda, M. A., Bandoh, K., Yoshihara, M., Yamamoto, T., Tsuji, O., Zasler, N., Ward, J. D., and Young, H. F. (1996). Posttraumatic ventriculomegaly: hydrocephalus or atrophy? a new approach for diagnosis using csf dynamics. *Journal of Neurosurgery*, 85(6):1026–1035.
- Marmarou, A., Shulman, K., and LaMorgese, J. (1975). Compartmental analysis of compliance and outflow resistance of the cerebrospinal fluid system. *Journal of neurosurgery*, 43:523–534.
- Marmarou, A., Shulman, K., and Rosende, R. (1978). A nonlinear analysis of the cerebrospinal fluid system and intracranial pressure dynamics. *Journal of neurosurgery*, 48:332–344.
- Martín-Láez, R., Caballero-Arzapalo, H., Valle-San Román, N., López-Menéndez, L. , Arango-Lasprilla, J. C., and Vázquez-Barquero, A. (2016). Incidence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus in northern Spain. *World Neurosurg*, 87:298–310.
- Mataczynski, C., Kazimierska, A., Uryga, A., Burzynska, M., Rusiecki, A., and Kaspro-wicz, M. (2022). End-to-end automatic morphological classification of intracranial pressure pulse waveforms using deep learning. *IEEE J Biomed Health Inform*, 26(2):494–504.

- Mautner-Huppert, D., Haberl, R., Dirnagl, U., Villringer, A., Schmiedek, P., and Einhäupl, K. (1989). B-waves in healthy persons. *Neurol Res*, 11:194–196.
- Meng, L., Hou, W., Chui, J., Han, R., and Gelb, A. W. (2015). Cardiac output and cerebral blood flow: The integrated regulation of brain perfusion in adult humans. *Anesthesiology*, 123(5):1198–1208.
- Meng, X., Zhang, Y., Li, N., Fan, D., Yang, C., Li, H., Guo, D., and Pan, S. (2016). Effects of hyperbaric oxygen on the nrf2 signaling pathway in secondary injury following traumatic brain injury. *Genetics and Molecular Research*, 15.
- Merck, L. H., Yeatts, S. D., Silbergleit, R., Manley, G. T., Pauls, Q., Palesch, Y., Conwit, R., Le Roux, P., Miller, J., Frankel, M., and Wright, D. W. (2019). The effect of goal-directed therapy on patient morbidity and mortality after traumatic brain injury: Results from the progesterone for the treatment of traumatic brain injury III clinical trial. *Crit Care Med*, 47(5):623–631.
- Messina, Z. and Patrick, H. (2024). Partial pressure of carbon dioxide. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing, Treasure Island, FL. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554497/>.
- Miekisiak, G., Czyz, M., Tykocki, T., Kaczmarczyk, J., Zaluski, R., and Latka, D. (2016). Traumatic brain injury in poland from 2009-2012: A national study on incidence. *Brain Inj*, 30(1):79–82. Epub 2015 Dec 29.
- Mihalj, M., Dolić, K., Kolić, K., and Ledenko, V. (2016). Csf tap test - obsolete or appropriate test for predicting shunt responsiveness? a systemic review. *J Neurol Sci*, 362:78–84.
- Mihye, L., Cho, Y. I., and Jeong, S. (2009). Homocysteine and pulsatility index of cerebral arteries. *Stroke*, 40:3216–3220.
- Miskin, N., Patel, H., Franceschi, A. M., Ades-Aron, B., Le, A., Damadian, B. E., Stanton, C., Serulle, Y., Golomb, J., Gonen, O., Rusinek, H., and George, A. E. (2017). Diagnosis of normal-pressure hydrocephalus: Use of traditional measures in the era of volumetric mr imaging. *Radiology*, 285(1):197–205.
- Mokri, B. (2001). The monro–kellie hypothesis. *Neurology*, 56:1746–1748.
- Mol, A., Meskers, C., Sanders, M., and et al. (2021). Cerebral autoregulation assessed by near-infrared spectroscopy: validation using transcranial doppler in patients with controlled hypertension, cognitive impairment and controls. *Eur J Appl Physiol*, 121:2165–2176.
- Monro, A. (1783). *Observations on the structure and functions of the nervous system*. Creech and Johnson, Edinburgh.
- Mori, K. (2001). Management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a multiinstitutional study conducted in japan. *J Neurosurg*, 95(6):970–973.

-
- Morimoto, A., Nakamura, S., Sugino, M., Koyano, K., Htun, Y., Arioka, M., Fuke, N., Mizuo, A., Yokota, T., Kato, I., et al. (2019). Measurement of the absolute value of cerebral blood volume and optical properties in term neonates immediately after birth using near-infrared time-resolved spectroscopy: A preliminary observation study. *Appl. Sci.*, 9:2172.
- Morrison, B. M. (2009). Physiology of cerebrospinal fluid secretion, recirculation, and resorption. In Irani, D. N., editor, *Cerebrospinal fluid in clinical practice*, chapter 3, pages 11–17. Saunders Elsevier, Philadelphia, PA, USA.
- Müller, S. J., Henkes, E., Gounis, M. J., Felber, S., Ganslandt, O., and Henkes, H. (2023). Non-invasive intracranial pressure monitoring. *J Clin Med*, 12(6):2209.
- Nakada, J., Oka, N., Nagahori, T., Endo, S., and Takaku, A. (1992). Changes in the cerebral vascular bed in experimental hydrocephalus: an angio-architectural and histological study. *Acta Neurochir (Wien)*, 114(1-2):43–50.
- Nakajima, M. et al. (2021). Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus (third edition): endorsed by the japanese society of normal pressure hydrocephalus. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 61(2).
- Newell, D. W., Aaslid, R., Stooss, R., and Reulen, H. J. (1992). The relationship of blood flow velocity fluctuations to intracranial pressure b waves. *J Neurosurg*, 76:415–421.
- Newman, G. C., Delucia-Deranja, E., Tudorica, A., Hospod, F. E., and Patlak, C. S. (2003). Cerebral blood volume measurements by t-weighted mri and contrast infusion. *Magnetic Resonance in Medicine*, 50:844–855.
- Noback, C. L., Strominger, N. L., Demarest, R. J., and Ruggiero, D. A. (2005). *The human nervous system. Structure and function*. Humana Press, Totowa, NJ, USA, 6th edition.
- Nucci, C. G., De Bonis, P., Mangiola, A., Santini, P., Sciandrone, M., Risi, A., and Anile, C. (2016). Intracranial pressure wave morphological classification: automated analysis and clinical validation. *Acta Neurochirurgica*, 158:581–588.
- Obrist, W. D., Thompson, H. K. J., Wang, H. S., and Wilkinson, W. E. (1975). Regional cerebral blood flow estimated by 133-xenon inhalation. *Stroke*, 6(3):245–256.
- Owler, B., Momjian, S., Czosnyka, Z., Czosnyka, M., Péna, A., Harris, N., Smielewski, P., Fryer, T., Donovan, T., Coles, J., Carpenter, A., and Pickard, J. (2004). Normal pressure hydrocephalus and cerebral blood flow: a pet study of baseline values. *J Cereb Blood Flow Metab*, 24(1):17–23.
- Owler, B. K. and Pickard, J. D. (2001). Normal pressure hydrocephalus and cerebral blood flow: a review. *Acta Neurol Scand*, 104(6):325–342.
- Panerai, R. B. (1998). Assessment of cerebral pressure autoregulation in humans—A review of measurement methods. *Physiological Measurement*, 19(3):305–338.

- Park, E., Bell, J. D., and Baker, A. J. (2008). Traumatic brain injury: can the consequences be stopped? *Canadian Medical Association Journal*, 178:1163–1170.
- Park, H. Y., Kim, M., Suh, C. H., Lee, D. H., Shim, W. H., and Kim, S. J. (2021). Diagnostic performance and interobserver agreement of the callosal angle and evans' index in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*, 31(7):5300–5311.
- Patel, H. C., Menon, D., Tebbs, S., Hawker, R., Hutchinson, P. J., and Kirkpatrick, P. J. (2002). Specialist neurocritical care and outcome from head injury. *Intensive Care Medicine*, 28:547–553.
- Petkus, V., Ragauskas, A., and Jurkonis, R. (2002). Investigation of intracranial media ultrasonic monitoring model. *Ultrasonics*, 40(1-8):829–833.
- Phelps, M. E., Huang, S.-C., Hoffman, E. J., and Kuhl, D. E. (1979). Validation of tomographic measurement of cerebral blood volume with ^{11}C -labeled carboxyhemoglobin. *J Nucl Med*, 20(4):328–334.
- Phelps, M. E., Mazziotta, J. C., and Schelbert, H. R. (1986). *Position Emission Tomography and Autoradiography: Principles and Applications for the Brain and Heart*. Raven, New York.
- Proulx, S. T. (2021). Cerebrospinal fluid outflow: a review of the historical and contemporary evidence for arachnoid villi, perineural routes, and dural lymphatics. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 78(6):2429–2457. Epub 2021 Jan 11.
- Quattrone, A., Sarica, A., La Torre, D., Morelli, M., Vescio, B., Nigro, S., Barbagallo, G., Nisticò, R., Salsonè, M., Arcuri, P. P., Novellino, F., Bianco, M. G., Arabia, G., Cascini, G., and Quattrone, A. (2020). Magnetic resonance imaging biomarkers distinguish normal pressure hydrocephalus from progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*, 35(8):1406–1415.
- Raftopoulos, C., Chaskis, C., Delecluse, F., Cantraine, F., Bidaut, L., and Brotchi, J. (1992). Morphological quantitative analysis of intracranial pressure waves in normal pressure hydrocephalus. *Neurol Res*, 14(5):389–96.
- Ragauskas, A., Daubaris, G., Ragaisis, V., and Petkus, V. (2003). Implementation of non-invasive brain physiological monitoring concepts. *Medical Engineering Physics*, 25(8):667–678.
- Reinhard, M., Müller, T., Guschlbauer, B., Timmer, J., and Hetzel, A. (2003). Transfer function analysis for clinical evaluation of dynamic cerebral autoregulation - a comparison between spontaneous and respiratory-induced oscillations. *Physiological Measurement*, 24(1):27–43.
- Reivich, M. and Alavi, A. (1950). *Position Emission Tomography*. Thomas, Springfield. Chapter in book.

-
- Renier, D., Sainte-Rose, C., Marchac, D., and Hirsch, J. (1982). Intracranial pressure in craniostenosis. *J Neurosurg*, 57:370–377.
- Risberg, J., Lundberg, N., and Ingvar, D. H. (1969). Regional cerebral blood volume during acute transient rises of the intracranial pressure (plateau waves). *Journal of neurosurgery*, 31(3):303–310.
- Robertson, C. S., Narayan, R. K., Contant, C. F., Grossman, R. G., Gokaslan, Z. L., Pahwa, R., Caram, P., Bray, R. S., and Sherwood, A. M. (1989). Clinical experience with a continuous monitor of intracranial compliance. *Journal of Neurosurgery*, 71:673–680.
- Rosner, M. J. and Becker, D. P. (1984). Origin and evolution of plateau waves. experimental observations and a theoretical model. *J Neurosurg*, 60:312–324.
- Rubiano, A. M., Carney, N., Chesnut, R., and Puyana, J. C. (2015). Global neurotrauma research challenges and opportunities. *Nature*, 527(7578):S193–S197.
- Ryder, H. W., Espey, F. F., Kimbell, F. D., Penka, E. J., Rosenauer, A., Podolsky, B., and Evans, J. P. (1953). The mechanism of the change in cerebrospinal fluid pressure following an induced change in the volume of the fluid space. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*.
- Ryska, P., Slezak, O., Eklund, A., Malm, J., Salzer, J., and Zizka, J. (2020). Radiological markers of idiopathic normal pressure hydrocephalus: Relative comparison of their diagnostic performance. *J Neurol Sci*, 408:116581.
- Sabatini, U., Celsis, P., Viallard, G., Rascol, O., and Marc-Vergnes, J.-P. (1991). Quantitative assessment of cerebral blood volume by single-photon emission computed tomography. *Stroke*, 22(3):324–330.
- Sahuquillo, J. and Arikian, F. (2006). Decompressive craniectomy for the treatment of refractory high intracranial pressure in traumatic brain injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1):CD003983. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Dec 31;12:CD003983.
- Sahuquillo, J., Munar, F., Báguena, M., Poca, M., Pedraza, S., and Rodríguez-Baeza, A. (1998). Evaluation of cerebrovascular CO₂-reactivity and autoregulation in patients with post-traumatic diffuse brain swelling (diffuse injury iii). *Intracranial Pressure and Neuromonitoring in Brain Injury*, pages 233–236.
- Sainbhi, A. S., Vakitbilir, N., Gomez, A., Stein, K. Y., Froese, L., and Zeiler, F. A. (2023). Non-invasive mapping of cerebral autoregulation using near-infrared spectroscopy: A study protocol. *Methods Protoc*, 6(3):58.
- Sakka, L., Coll, G., and Chazal, J. (2011). Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 128:309–316.

- Simon, M. and Iliff, J. J. (2016). Regulation of cerebrospinal fluid (csf) flow in neurodegenerative, neurovascular and neuroinflammatory disease. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1862:442–451.
- Smielewski, P., Czosnyka, Z., Kasprowicz, M., Pickard, J. D., and Czosnyka, M. (2012). Icm+: a versatile software for assessment of csf dynamics. *Acta Neurochirurgica Supplements*, 114:75–79.
- Smith, M. (2008). Monitoring intracranial pressure in traumatic brain injury. *Anesthesia and Analgesia*, 106(1):240–248.
- Sokoloff, L. (1985). *Brain Imaging and Brain Function*. Raven, New York. Research Publications - Association for Research in Nervous and Mental Disease, Volume 63.
- Spiegelberg, A., Krause, M., Meixensberger, J., Seifert, B., and Kurtcuoglu, V. (2018). Significant association of slow vasogenic icp waves with normal pressure hydrocephalus diagnosis. *Acta Neurochir Suppl*, 126:243–246.
- Steiner, L. A. and Andrews, P. J. D. (2006). Monitoring the injured brain: ICP and CBF. *British Journal of Anaesthesia*, 97(1):26–38.
- Steiner, L. A., Balestreri, M., Johnston, A. J., Coles, J. P., Smielewski, P., Pickard, J. D., Menon, D. K., and Czosnyka, M. (2005). Predicting the response of intracranial pressure to moderate hyperventilation. *Acta Neurochirurgica*, 147(5):477–483.
- Steiner, L. A., Czosnyka, M., Piechnik, S. K., Smielewski, P., Chatfield, D., Menon, D. K., and Pickard, J. D. (2002). Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity allows determination of optimal cerebral perfusion pressure in patients with traumatic brain injury. *Crit Care Med*, 30(4):733–738.
- Stephensen, H., Andersson, N., Eklund, A., Malm, J., Tisell, M., and Wikkelsö, C. (2005). Objective B wave analysis in 55 patients with non-communicating and communicating hydrocephalus. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76(7):965–970.
- Stoquart-Elsankari, S., Lehmann, P., Villette, A., Czosnyka, M., Meyer, M., Deramond, H., and Balédent, O. (2009). A phase-contrast mri study of physiologic cerebral venous flow. *J Cereb Blood Flow Metab*, 29(6):1208–15.
- Sudhakar, S. K. (2023). Are gabaergic drugs beneficial in providing neuroprotection after traumatic brain injuries? a comprehensive literature review of preclinical studies. *Front Neurol*, 14:1109406.
- Szewczykowski, J., Śliwka, S., Kunicki, A., Dytko, P., and Korsak-Śliwka, J. (1977). A fast method of estimating the elastance of the intracranial system. *Journal of Neurosurgery*, 47(1):19–26.
- Tan, C., Wang, X., Wang, Y., Wang, C., Tang, Z., Zhang, Z., Liu, J., and Xiao, G. (2021). The pathogenesis based on the glymphatic system, diagnosis, and treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Clinical Interventions in Aging*, Volume 16:139–153.

-
- Tanaka, A., Kimura, M., Nakayama, Y., Yoshinaga, S., and Tomonaga, M. (1997). Cerebral blood flow and autoregulation in normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*, 40(6):1161–1167.
- Tanaka, N., Yamaguchi, S., Ishikawa, H., Ishii, H., and Meguro, K. (2009). Prevalence of possible idiopathic normal-pressure hydrocephalus in japan: the osaki-tajiri project. *Neuroepidemiology*, 32(3):171–175.
- Tas, J., Beqiri, E., van Kaam, R. C., Czosnyka, M., Donnelly, J., Haeren, R. H., van der Horst, I. C. C., Hutchinson, P. J., van Kuijk, S. M. J., Liberti, A. L., Menon, D. K., Hoedemaekers, C. W. E., Depreitere, B., Smielewski, P., Meyfroidt, G., Ercole, A., and Aries, M. J. H. (2021). Targeting autoregulation-guided cerebral perfusion pressure after traumatic brain injury (cogitate): A feasibility randomized controlled clinical trial. *J Neurotrauma*, 38(20):2790–2800.
- Thomas, D., du Boulay, G., Marshall, J., Pearson, T., Ross Russell, R., Symon, L., Wetherley-Mein, G., and Zilkha, E. (1977). Effect of haematocrit on cerebral blood flow in man. *Lancet*, 2:941–943.
- Thomas, G., McGirt, M. J., Woodworth, G., Heidler, J., Rigamonti, D., Hillis, A. E., and Williams, M. A. (2005). Baseline neuropsychological profile and cognitive response to cerebrospinal fluid shunting for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 20(2-3):163–168.
- Thorpe, S. G., Thibeault, C. M., Canac, N., Jalaaliddini, K., Dorn, A., Wilk, S. J., Devlin, T., Scalzo, F., and Hamilton, R. B. (2020). Toward automated classification of pathological transcranial doppler waveform morphology via spectral clustering. *PLoS One*, 15(2):e0228642.
- Timofeev, I., Czosnyka, M., Nortje, J., Smielewski, P., Kirkpatrick, P., Gupta, A., and Hutchinson, P. (2008). Effect of decompressive craniectomy on intracranial pressure and cerebrospinal compensation following traumatic brain injury. *Journal of Neurosurgery*, 108(1):66–73.
- Tuniz, F., Vescovi, M., Bagatto, D., Drigo, D., De Colle, M., Maieron, M., and Skrap, M. (2017). The role of perfusion and diffusion mri in the assessment of patients affected by probable idiopathic normal pressure hydrocephalus. a cohort-prospective preliminary study. *Fluids Barriers CNS*, 14(1):24.
- Uryga, A., Kasprowicz, M., Calviello, L., Diehl, R. R., Kaczmarska, K., and Czosnyka, M. (2019). Assessment of cerebral hemodynamic parameters using pulsatile versus non-pulsatile cerebral blood outflow models. *J Clin Monit Comput*.
- Vallet, A., Del Campo, N., Hoogendijk, E. O., Lokossou, A., Balédent, O., Czosnyka, Z., Balardy, L., Payoux, P., Swider, P., Lorthois, S., and Schmidt, E. (2020). Biomechanical response of the cns is associated with frailty in NPH-suspected patients. *J Neurol*, 267(5):1389–1400.

- Vaulina, D. D., Butko, D. Y., Karpov, A. A., et al. (2023). Neurogenic regulation of cerebral blood flow. *J Evol Biochem Phys*, 59:2196–2209.
- Vege, K. R., Sebastian, J., and Khalf, W. (2013). Annual scientific meeting of the neuro-anaesthesia society of great britain and ireland, cardiff, wales, united kingdom, may 9 and 10, 2013. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 25:361–369.
- Vogenstahl, J., Parrilla, M., Acker-Palmer, A., and Segarra, M. (2022). Vascular regulation of developmental neurogenesis. *Front Cell Dev Biol*, 10:890852.
- Wagner, B., Ammann, R., and Bachmann, D. e. a. (2011). Rapid assessment of cerebral autoregulation by near-infrared spectroscopy and a single dose of phenylephrine. *Pediatr Res*, 69:436–441.
- Wagshul, M. E., Eide, P. K., and Madsen, J. R. (2011). The pulsating brain: a review of experimental and clinical studies of intracranial pulsatility. *Fluids and Barriers of the CNS*, 8(1):5.
- Weerakkody, R. A., Czosnyka, M., Schuhmann, M. U., Schmidt, E., Keong, N., Santarius, T., Pickard, J. D., and Czosnyka, Z. (2011). Clinical assessment of cerebrospinal fluid dynamics in hydrocephalus. Guide to interpretation based on observational study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 124(2):85–98.
- Weerakkody, R. A., Czosnyka, M., Zweifel, C., Castellani, G., Smielewski, P., Keong, N., Haubrich, C., Pickard, J., and Czosnyka, Z. (2010). Slow vasogenic fluctuations of intracranial pressure and cerebral near infrared spectroscopy—an observational study. *Acta Neurochir (Wien)*, 152(10):1763–1769.
- Wei, E. P. and Kontos, H. A. (1984). Increased venous pressure causes myogenic constriction of cerebral arterioles during local hyperoxia. *Circulation Research*, 55(2):249–252.
- Wilkinson, I. B., Fuchs, S. A., Jansen, I. M., Spratt, J. C., Murray, G. D., and Cockcroft, J. R. (1998). Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J. Hypertens.*, 16:2079–2084.
- Wilson, M. (2016). Monro-kellie 2.0: the dynamic vascular and venous pathophysiological components of intracranial pressure. *Journal of Cerebral Blood Flow Amp; Metabolism*, 36:1338–1350.
- Winn, H. R., Welsh, J. E., Rubio, R., and Berne, R. M. (1980). Brain adenosine production in rat during sustained alteration in systemic blood pressure. *Am J Physiol*, 239(5):H636–641.
- Wolfsberger, C. H., Avian, A., Schwabegger, B., Pichler, G., Wolf, M., and Urlesberger, B. (2024). Precision and normal values of cerebral blood volume in preterm neonates using time-resolved near-infrared spectroscopy. *Acta Paediatr*, 113(4):677–683.

-
- Wong, Y. H., Wu, C., Wu, J. C., Lai, H. Y., Chen, K. Y., Jheng, B. R., Chen, M. C., Chang, T. H., and Chen, B. S. (2016). Temporal genetic modifications after controlled cortical impact—understanding traumatic brain injury through a systematic network approach. *International Journal of Molecular Sciences*, 17:216.
- Wozniak, M., McLone, D. G., and Raimondi, A. J. (1975). Micro- and macrovascular changes as the direct cause of parenchymal destruction in congenital murine hydrocephalus. *J Neurosurg*, 43(5):535–545.
- Wu, C., Honarmand, A. R., Schnell, S., Kuhn, R., Schoeneman, S. E., Ansari, S. A., Carr, J., Markl, M., and Shaibani, A. (2016). Age-related changes of normal cerebral and cardiac blood flow in children and adults aged 7 months to 61 years. *J Am Heart Assoc*, 5(1):e002657.
- Wyatt, J. S., Cope, M., Delpy, D. T., Richardson, C. E., Edwards, A. D., Wray, S., and Reynolds, E. O. (1990). Quantitation of cerebral blood volume in human infants by near-infrared spectroscopy. *J Appl Physiol (1985)*, 68(3):1086–1091.
- Yamada, S., Ishikawa, M., and Yamamoto, K. (2015). Optimal diagnostic indices for idiopathic normal pressure hydrocephalus based on the 3d quantitative volumetric analysis for the cerebral ventricle and subarachnoid space. *AJNR Am J Neuroradiol*, 36(12):2262–2269.
- Yamada, S., Ishikawa, M., and Yamamoto, K. (2016). Comparison of csf distribution between idiopathic normal pressure hydrocephalus and alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol*, (7):1249–55.
- Yamakami, I. and McIntosh, T. K. (1991). Alterations in regional cerebral blood flow following brain injury in the rat. *Journal of Cerebral Blood Flow Amp; Metabolism*, 11:655–660.
- Zeiler, F. A., Aries, M., Czosnyka, M., and Smielewski, P. (2022). Cerebral autoregulation monitoring in traumatic brain injury: An overview of recent advances in personalized medicine. *J Neurotrauma*, 39(21-22):1477–1494.
- Zeiler, F. A., Ercole, A., Cabeleira, M., Beqiri, E., Zoerle, T., Carbonara, M., Stocchetti, N., Menon, D. K., Smielewski, P., Czosnyka, M., and CENTER-TBI High Resolution ICU Sub-Study Participants and Investigators, G. (2019). Compensatory-reserve-weighted intracranial pressure versus intracranial pressure for outcome association in adult traumatic brain injury: a CENTER-TBI validation study. *Acta Neurochirurgica*, 161(7):1275–1284.
- Zhang, Z., Bolz, N., Laures, M., et al. (2017). Cerebral blood volume and oxygen supply uniformly increase following various intrathoracic pressure strains. *Sci Rep*, 7:8344.
- 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.
- Zonneveld, H. I., Loehrer, E. A., Hofman, A., Niessen, W. J., van der Lugt, A., Krestin, G. P., Ikram, M. A., and Vernooij, M. W. (2015). The bidirectional association between reduced cerebral blood flow and brain atrophy in the general population. *J Cereb Blood Flow Metab*, 35(11):1882–7.
- Zweifel, C., Castellani, G., Czosnyka, M., Carrera, E., Brady, K. M., Kirkpatrick, P. J., Pickard, J. D., and Smielewski, P. (2010). Continuous assessment of cerebral autoregulation with near-infrared spectroscopy in adults after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 41(9):1963–1968.

Załącznik A

Poniżej załączona została treść publikacji stanowiących podstawę niniejszej pracy doktorskiej:

1. **Ziółkowski, A.**, Pudelko, A., Kazimierska, A., Czosnyka, M., Czosnyka, Z., and Kasprówicz, M. (2021). Analysis of relative changes in pulse shapes of intracranial pressure and cerebral blood flow velocity. *Physiological Measurement*, 42(12):125004, doi: 10.1088/1361-6579/ac38bf, IF 2021: 3.2, punkty MNiSW: 100.
2. **Ziółkowski, A.**, Pudelko, A., Kazimierska, A., Uryga, A., Czosnyka, Z., Kasprówicz, M., and Czosnyka, M. (2023). Peak appearance time in pulse waveforms of intracranial pressure and cerebral blood flow velocity. *Frontiers in Physiology*, 13(1):1077966, doi: 10.3389/fphys.2022.1077966, IF 2023: 4, punkty MNiSW: 100.
3. **Ziółkowski, A.**, Kasprówicz, M., Czosnyka, M., and Czosnyka, Z. (2023). Brain blood flow pulse analysis may help to recognize individuals who suffer from hydrocephalus. *Acta Neurochirurgica*, 165(10):4045–4054, doi: 10.1007/s00701-023-05839-5, IF 2023: 2.4, punkty MNiSW: 100.
4. **Ziółkowski, A.**, Kasprówicz, 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 and Spine, special issue The XVIII International Symposium on Intracranial Pressure and Brain Monitoring (ICP 2022)*, 102832, doi: 10.1016/j.bas.2024.102832, IF zostanie podany prawdopodobnie pod koniec 2024 roku, czasopismo nieuwzględnione na liście MNiSW.



PAPER

Analysis of relative changes in pulse shapes of intracranial pressure and cerebral blood flow velocity

OPEN ACCESS

RECEIVED

29 June 2021

REVISED

29 October 2021

ACCEPTED FOR PUBLICATION

11 November 2021

PUBLISHED

29 December 2021

Original content from this work may be used under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 licence](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Any further distribution of this work must maintain attribution to the author(s) and the title of the work, journal citation and DOI.



Arkadiusz Ziółkowski^{1,4} , Agata Pudelko^{1,4} , Agnieszka Kazimierska¹ , Zofia Czosnyka², Marek Czosnyka^{2,3,5} and Magdalena Kasprowicz^{1,5} 

¹ Department of Biomedical Engineering, Faculty of Fundamental Problems of Technology, Wrocław University of Science and Technology, Wrocław, Poland

² Division of Neurosurgery, Department of Clinical Neurosciences, Addenbrooke's Hospital University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom

³ Institute of Electronic Systems, Warsaw University of Technology, Poland

⁴ These authors contributed equally to this work and share joint first authorship.

⁵ These authors share joint senior authorship.

E-mail: magdalena.kasprowicz@pwr.edu.pl

Keywords: intracranial compliance, intracranial pressure, transcranial Doppler, cerebral blood flow, hydrocephalus, morphological analysis

Abstract

Objective. Analysis of relative changes in the shapes of pulse waveforms of intracranial pressure (ICP) and transcranial Doppler cerebral blood flow velocity (CBFV) may provide information on intracranial compliance. We tested this hypothesis, introducing an index named the ratio of pulse slopes (RPS) that is based on inclinations of the ascending parts of the ICP and CBFV pulse waveforms. It has hypothetically a simple interpretation: a value of 1 indicates good compliance and a value less than 1, reduced compliance. Here, we investigated the usefulness of RPS for assessment of intracranial compliance. **Approach.** ICP and CBFV signals recorded simultaneously in 30 normal-pressure hydrocephalus patients during infusion tests were retrospectively analysed. CBFV was measured in the middle cerebral artery. Changes in RPS during the test were compared with changes in the height ratio of the first and second peak of the ICP pulse (P1/P2) and the shape of the ICP pulse was classified from normal (1) to pathological (4). Values are medians (lower, upper quartiles). **Main results.** There was a significant correlation between baseline RPS and intracranial elasticity ($R = -0.55$, $p = 0.0018$). During the infusion tests, both RPS and P1/P2 decreased with rising ICP [RPS, 0.80 (0.56, 0.92) versus 0.63 (0.44, 0.80), $p = 0.00015$; P1/P2, 0.58 (0.50, 0.91) versus 0.52 (0.36, 0.71), $p = 0.00009$] while the ICP pulses became more pathological in shape [class: 3 (2, 3) versus 3 (3, 4), $p = 0.04$]. The magnitude of the decrease in RPS during infusion was inversely correlated with baseline P1/P2 ($R = -0.40$, $p < 0.03$). **Significance.** During infusion, the slopes of the ascending parts of ICP and CBFV pulses become increasingly divergent with a shift in opposite directions. RPS seems to be a promising methodological tool for monitoring intracranial compliance with no additional volumetric manipulation required.

1. Introduction

The shape of the intracranial pressure (ICP) pulse waveform is determined by pulsatile cerebral arterial inflow, cerebral venous outflow and the mechanoelastic properties of the cerebrospinal fluid (CSF) space (Balédent *et al* 2004). The ICP pulse generally has three characteristic peaks, referred to as P1 (percussion wave), P2 (tidal wave) and P3 (dicrotic wave), with a valley between P2 and P3 termed the dicrotic notch (denoted N) (Cardoso *et al* 1983). In normal conditions, P1 is higher than both P2 and P3 and the notch is visible. Under pathophysiological conditions, with rise in mean ICP, initially the amplitudes of the first two peaks (P1 and P2) increase, then P2 becomes predominant and the dicrotic notch gradually disappears. Finally, all peaks become indistinguishable and the shape of the ICP pulse becomes rounded or triangular (Fan *et al* 2008).

Rounding of the pulse waveform is often observed at elevated ICP and the morphological changes have been associated with changes in mean ICP for a long time (Chopp and Portnoy 1980, Contant Jr *et al* 1995). However, the results of a recent study demonstrated that the transition to ‘rounded’ morphology varies over time and across patients and is not solely dependent on mean ICP (Ellis *et al* 2006). Decreased intracranial compliance (C_i), i.e. reduced ability of the system to tolerate or compensate for volume increases, has also been reported as a potential cause of the alterations in the shape of the ICP pulse waveform (Heldt *et al* 2019). A decrease in C_i may predate an increase in mean ICP; therefore, monitoring of C_i can often be more clinically useful than monitoring of the ICP level alone.

Traditionally, estimation of C_i requires external volumetric manipulation, such as addition or removal of fluid from the craniospinal space, to assess the pressure response to a given change in volume (Heldt *et al* 2019). As a result, the procedure is additionally invasive and may not be applicable to some clinical scenarios such as brain trauma. To overcome that limitation, many attempts have been made to assess C_i based on analysis and interpretation of ICP pulse morphology (Germon 1988, Robertson *et al* 1989, Berdyga *et al* 1993, Fan *et al* 2008, Hu *et al* 2008). The ratio of the heights of the first and second peaks of the ICP pulse waveform (P1/P2 ratio) was suggested as a measure of C_i in the 1980s (Cardoso *et al* 1983), and its good correlation with the direct method of volumetric manipulation was recently confirmed by Kazimierska *et al* (2021). Morphological classification of ICP pulses using an artificial neural network was shown to be a useful diagnostic tool for identification of patients with altered CSF hydrodynamics prior to volume infusion (Nucci *et al* 2016). Only one study has analysed the relationship between pulse ICP and pulse cerebral blood flow velocity (CBFV) measured in the middle cerebral artery with transcranial Doppler (TCD) ultrasonography using the spectral phase shift between the signals (Kim *et al* 2015). However, the relative changes in ICP and CBFV pulse shapes, in particular during increase in mean ICP, have not yet been investigated in detail and compared with other ICP pulse shape-derived indices of C_i .

Therefore, we aim to further analyse the relationship between pulse ICP and CBFV before and during controlled elevation of mean ICP induced by the infusion test. Our goal is threefold. The first is to introduce an index for intracranial compliance assessment that is calculated in the time domain based on slopes of the ascending parts of the ICP and CBFV pulse waveforms. We named this the ratio of pulse slopes (RPS). The second aim is to compare changes in the RPS before and during the infusion test with changes in other ICP pulse shape-derived indices of C_i such as the morphological class of ICP pulse shape and the P1/P2 ratio. Finally, we aim to compare RPS with conventional indices used clinically for the assessment of the state of intracranial compensatory mechanisms in hydrocephalus patients: intracranial elasticity (E), which is an index inversely related to C_i , and the index of compensatory reserve (RAP).

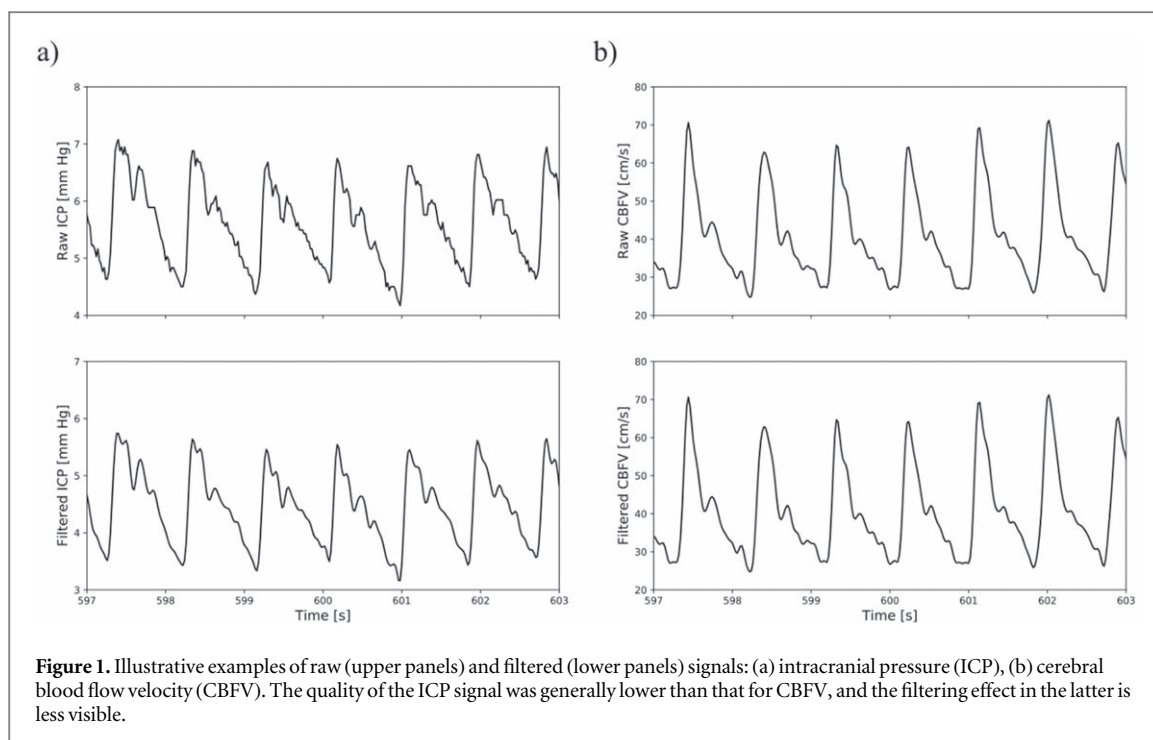
The proposed index may have clinical applicability in continuous intracranial compliance monitoring, which in turn could help predict dangerous increases in ICP. Our goal was to develop a methodology that does not require the manipulation of intracranial volume and therefore can be used in patients in whom changes in intracranial volume could be life-threatening (e.g. in traumatic brain injury or subarachnoid haemorrhage), that is easy to understand, does not require peak identification (unlike the P1/P2 ratio) or complex machine learning algorithms (unlike pulse shape classification) and, due to simultaneous analysis of two physiological signals, may provide additional information about the cerebrospinal dynamics.

2. Materials and methods

2.1. Patient cohort and data acquisition

Recordings from 30 non-shunted normal-pressure hydrocephalus (NPH) patients were selected from a database of 51 patients who underwent constant-rate infusion tests at Addenbrooke’s Hospital (Cambridge, UK) between 1992 and 2000 with simultaneous recording of ICP and CBFV. The primary criterion for selection was good-quality ICP and CBFV signals sufficient to analyse the pulse waveforms in the time domain. The initial dataset was not collected with the explicit purpose of analysing the ICP and CBFV pulse waveform in detail, which led to a relatively high percentage of cases excluded on the basis of low signal quality. Sixteen out of 21 rejected recordings were excluded due to unfeasibility of peak designation in the ICP pulse contour caused by a low signal-to-noise ratio. The next five registrations were rejected due to poor CBFV signal quality. In total, 62 831 pulse waveforms of each signal (78.3% of all pulses recorded in all 30 patients) were included in analysis. The rest of the pulses were excluded due to low quality or local distortions, as described in the sections below.

In all patients the infusion test was performed based on the methodology introduced by Katzman and Hussey (1970). The standard clinical procedure of the infusion test for NPH patients was extended with the CBFV measurement, with the approval from the local ethical committee (no. 08/H0306/103). In short, ICP and CBFV signals were recorded simultaneously during constant-rate infusion of normal saline into the CSF space (1.5 ml min^{-1} in patients with normal baseline pressure or 1.0 ml min^{-1} if the baseline pressure was greater than



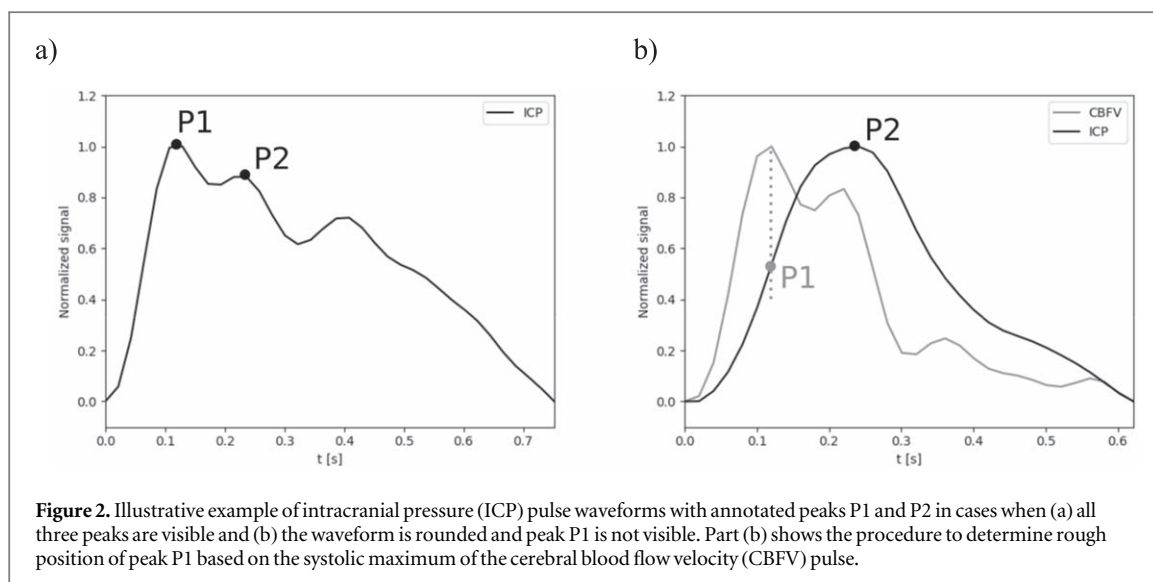
15 mmHg; Czosnyka *et al* 1996). ICP was measured using a hypodermic needle (25 gauge) inserted into a pre-implanted Ommaya reservoir and connected to a pressure transducer via a saline-filled tube. A second needle was used for infusion. CBFV in the middle cerebral artery was monitored using a TCD system (Neuroguard, Medasonics, Fremont, CA, USA) with a 2 MHz probe. The signals were recorded using custom software for waveform collection (WREC, W. Zabolotny, Warsaw University of Technology, Warsaw, Poland). After 10 min of baseline recording, the infusion was started. The constant-rate infusion (1.5 ml min^{-1} or 1.0 ml min^{-1}) was continued until a steady state of ICP was achieved (plateau phase) or stopped when ICP increased above the safety limit of 40 mmHg. The anonymized recordings of ICP and CBFV were retrospectively analysed as part of routine clinical audit. To keep the research procedure consistent, only right-side CBFV was used as all patients had good-quality recordings on that side.

2.2. CSF compensatory parameters

In order to derive indices describing CSF dynamics, infusion test recordings of the ICP signal were processed using specialized software (ICM+, Cambridge Enterprise, Cambridge, UK). Three parameters were calculated: intracranial elasticity (E), resistance to CSF outflow (R_{out}) and the RAP index. E is a parameter which in theory describes the stiffness of the brain in relation to displacement of cerebral blood volume and is inversely related to C_i . Elevation of E above 0.18 ml^{-1} indicates diminished pressure–volume compensatory reserve (Marmarou *et al* 1996). R_{out} represents CSF outflow capacity and is used as a potential predictor of the outcome of shunting in hydrocephalus (Tans and Boon 2002): $R_{\text{out}} > 13 \text{ mmHg ml}^{-1} \text{ min}^{-1}$ in younger adults (Børgesen and Gjerris 1982) or $18 \text{ mmHg ml}^{-1} \text{ min}^{-1}$ in the elderly indicates disturbed CSF outflow (Boon *et al* 1997). Both parameters (E and R_{out}) were calculated based on Marmarou's model of cerebrospinal dynamics (Marmarou *et al* 1978) using the built-in analysis module of ICM+ (Smielewski *et al* 2012). RAP (described in detail in Czosnyka *et al* (1988)) is an index of cerebrospinal compensatory reserve and indicates the degree of correlation between the amplitude of the fundamental component of ICP pulse and mean ICP over short periods of time (calculation window 5 min, shifted every 10 s). A value of RAP close to +1 denotes that the compensatory reserve is low.

2.3. ICP pulse shape-derived indices of intracranial compliance

Prior to pulse shape analysis, both ICP and CBFV signals were processed using a low-pass filter with a cut-off frequency of 10 Hz to remove high-frequency noise, primarily from the ICP signal (a comparison of raw and filtered signals is presented in figure 1). Detection of individual pulses was performed using the modified Scholkmann algorithm (Bishop and Ercole 2018). In addition to the indices described below, each ICP pulse was also characterized by its amplitude (AMP ICP) calculated as the peak-to-peak value between minimum and maximum ICP in the pulse (the same procedure was independently applied to CBFV pulses to obtain AMP CBFV). All analyses were carried out using programs custom-written in Python.



2.3.1. P1/P2 ratio

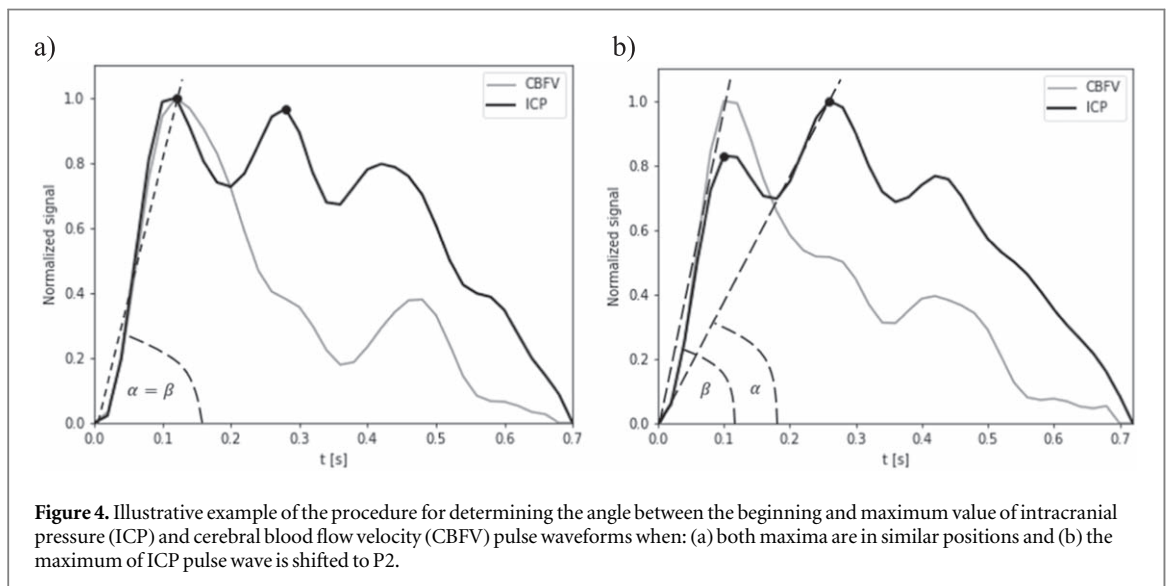
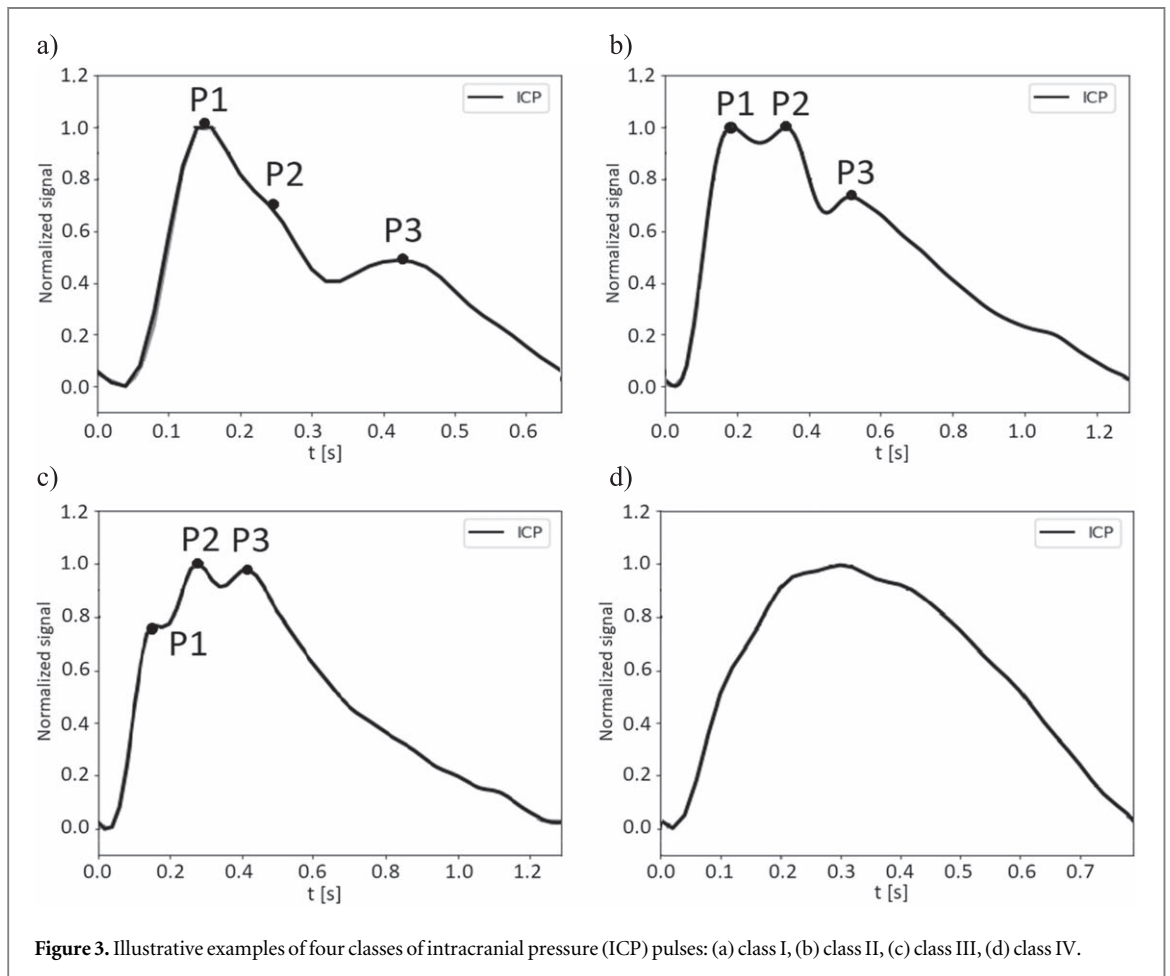
The height ratio of the first and second peak of the ICP pulse waveform was assessed based on manual annotation of P1 and P2 positions performed by an expert researcher in every pulse. First, ICP and CBFV pulses were aligned with regard to the pulse onset point in order to remove the time delay caused by the distance between measurement sites. Pulses with distorted waveforms (e.g. containing short-term disturbances or non-physiological peaks resulting from artefacts at the signal collection stage) were marked based on the researcher's experience and examples of valid and invalid pulses available in the literature (Cardoso *et al* 1983, Carrera *et al* 2010, Meghani *et al* 2019) and excluded from further analysis. Next, peak height was calculated as the vertical distance between the peak and the pulse onset point. An illustrative example of an ICP pulse waveform with peak annotations is presented in figure 2(a). In rounded pulses with indistinguishable P1 the rough P1 position was estimated based on the location of the systolic maximum of the CBFV signal in order to enable comparison between the P1/P2 ratio and other indices in the same number of waveforms (figure 2(b)). The median error of this method of P1 height assessment was estimated as 0.15% [−2.83% to 5.86%] based on comparison between manually annotated P1 and positions derived from the CBFV pulses in 2388 randomly selected pulses where the peaks are normally visible (see figures 3(a)–(c)).

2.3.2. Morphological classification

Classification of ICP pulse shapes was based on the method proposed in Nucci *et al* (2016) which takes into account the overall shape of the waveform in terms of relative height and visibility of characteristic peaks but does not require peak detection. In this work, ICP pulse shapes were classified manually by an expert researcher; however, this task can be automated using machine learning algorithms, as shown in the original paper and more recently in Mataczynski *et al* (2021). The following classes were identified: (a) class I, where all three peaks (P1, P2, P3) are visible and the height of P1 exceeds the heights of P2 and P3; (b) class II, where all three peaks are visible, and the heights of P1 and P2 are similar or P2 dominates over P1, but P1 dominates over P3; (c) class III, where all three peaks are visible and the heights of both P2 and P3 exceed the height of P1; (d) class IV, where the pulse shape is so rounded that it contains only one clear maximum and the three peaks cannot be distinguished. These criteria are visualized in figure 3. Based on the classification of individual pulses, each recording was characterized by its dominant class, defined as the class which describes the majority of pulses in the selected time period (at baseline and during the plateau phase of the test).

2.3.3. Ratio of pulse slopes

The RPS was estimated based on the slopes of the ascending parts of ICP and CBFV pulse waveforms. The ascending part was defined at the portion of the signal from pulse onset point to maximum of the pulse contour. First, the cosine value of the angle between the maximum of each pulse waveform and its beginning was calculated. Note that in this case no additional pre-processing such as alignment of ICP and CBFV pulse onsets was required. Next, RPS was determined as the quotient of the cosine value of CBFV and ICP pulses, described as:



$$RPS = \frac{\cos(\beta_{CBFV})}{\cos(\alpha_{ICP})} \tag{1}$$

The RPS depends strictly on the position of the maximum in each pulse waveform (see figure 4).

If the maximum of the ICP pulse is located on the time axis at a position similar to the maximum of CBFV (i.e. P1 is the dominant peak), the slopes are also similar and RPS is close to 1. As the maximum of the ICP pulse

wave is shifted to P2 or P3 while the location of the systolic peak of the CBFV pulse remains unchanged or is slightly moved towards the onset of the pulse with rising ICP, RPS decreases below 1.

2.4. Statistical analysis

Non-parametric tests were used for statistical analyses (assumption of normality was rejected by the Shapiro–Wilk test for the majority of variables). The relationships between CSF compensatory parameters and the ICP pulse shape-derived indices were assessed using Spearman rank correlation coefficient (R_{Spearman}). The Wilcoxon signed-rank test was used to compare median values of analysed parameters at baseline and during the plateau phase of the infusion test. The level of significance was set at 0.05. All statistical analyses were performed with Statistica 13.1 (Tibco, Palo Alto, CA, USA) software.

3. Results

The subjects comprised 16 men and 14 women with a median age 58 years [interquartile range (IQR) 36–67 years]. Ventricular dilation was diagnosed by a clinician based on the bicaudate index (BCI) and the width of the third ventricle. According to age-dependent thresholds for BCI (Little *et al* 2008) and third ventricle width (Meese *et al* 1980), every patient enrolled in this study had an increased BCI (median 0.28, IQR 0.19–0.34) and width of the third ventricle (median 13.06 mm, IQR 9.98–16.65 mm), which implied ventricular dilatation. Based on the presence of infarcts and deep white matter lesions in cranial imaging, an independent neurologist found evidence of ischaemia in seven patients. No patients presented signs of aqueductal stenosis.

An illustrative example of changes in physiological signals and derived indices over the course of the infusion test is presented in figure 5.

Median values and lower and upper quartiles of compensatory parameters E , R_{out} and RAP are given in table 1. Changes in analysed parameters between baseline and the plateau phase of the test are provided in table 2. The median RAP at baseline was elevated, suggesting reduced CSF compensatory reserve in the study cohort. Baseline ICP pulse waves were pathological in shape, and both the P1/P2 ratio and RPS were reduced at baseline, indicating diminished intracranial compliance.

All shape-derived parameters calculated at baseline (RPS, P1/P2 ratio, and dominant class of ICP pulse shape) were significantly correlated with E , with the strongest correlation observed between RPS and E (see figures 6(a)–(c)). There was also significant correlation between baseline RAP and E (figure 6(d)). Baseline RAP was correlated with the P1/P2 ratio and RPS (see figures 7(a), (b)) but the association with dominant ICP pulse class was on the border of statistical significance ($R_{\text{Spearman}} = 0.34$, $p = 0.064$). No significant correlations were found between any of the ICP pulse shape-related parameters (P1/P2 ratio, ICP pulse class and RPS) and either R_{out} , mean ICP, mean CBFV, pulse amplitude of ICP or pulse amplitude of CBFV at baseline. There were also no statistically significant correlations between median values of shape-derived parameters calculated during plateau phase (P1/P2 ratio, ICP dominant pulse class and RPS) and cerebrospinal compensatory parameters (E and R_{out}).

During the infusion test, both the RPS and the P1/P2 ratio decreased. The median value of the dominant class of pulse ICP shape remained unchanged, but the IQR was shifted towards higher values (see table 2 for detailed results of baseline versus plateau phase analysis). The magnitude of decrease in RPS during infusion was inversely correlated with the P1/P2 ratio at baseline (figure 8). It was also positively correlated with the class of ICP pulse shape at baseline, although this relationship was statistically insignificant ($R_{\text{Spearman}} = 0.33$, $p = 0.075$). The degree of change in RPS between baseline and the plateau phase was not correlated with either baseline ICP, AMP ICP, AMP CBFV, RAP or E .

4. Discussion

In this study we analysed changes in the slopes of the ascending parts of pulse ICP and CBFV waveforms and showed that the ratio of these slopes (or, more precisely, the ratio of the cosines of the slope angle of CBFV and ICP pulse waves) decreases with rising ICP during infusion. The magnitude of this decrease depends on the baseline shape of the ICP pulse, which means that a normal or slightly pathological shape (P1/P2 ratio greater than or a little less than 1) at baseline is associated with larger drop in RPS during infusion. Finally, we found significant correlation between baseline RPS and intracranial elasticity, suggesting usefulness of proposed index for assessment of intracranial compliance without the need for volumetric manipulation.

Analysis of the P1/P2 ratio showed a significant drop during controlled rise of ICP performed in hydrocephalus patients (Kazimierska *et al* 2021). Morphologically classified shapes of pulse ICP waveforms changes towards more pathological patterns during elevation of ICP induced by infusion, as shown in Elixmann *et al* (2012) and Nucci *et al* (2016). As in our study, Kazimierska *et al* (2021) observed the largest changes in

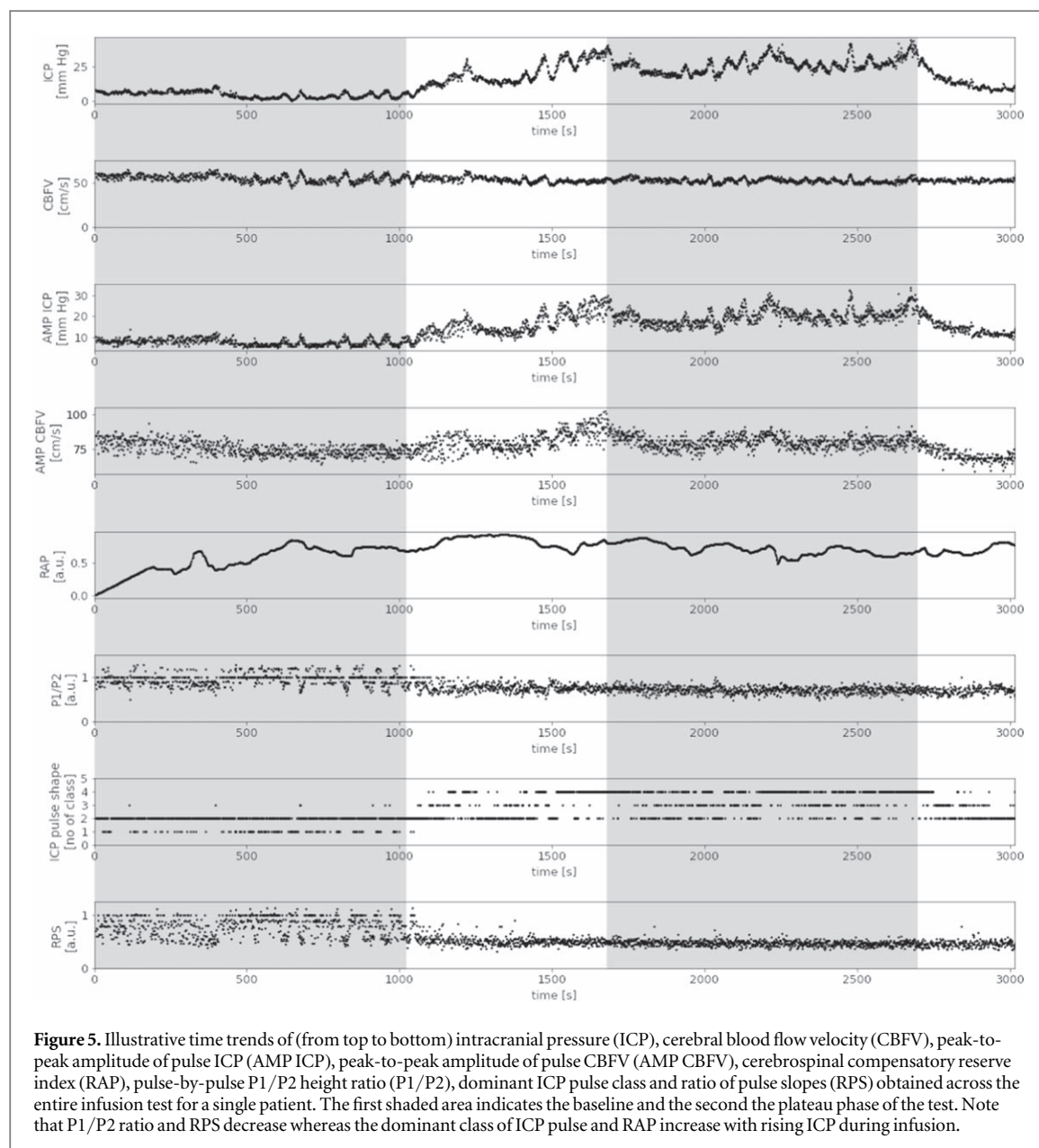


Table 1. Cerebrospinal fluid (CSF) compensatory parameters. Medians and quartiles were calculated from all 30 infusion tests.

Parameters	Median	Low Q	High Q
E (ml^{-1})	0.17	0.13	0.25
R_{out} ($\text{mmHg ml}^{-1} \text{min}^{-1}$)	12.2	9.0	14.4
RAP index at baseline (a.u.)	0.62	0.39	0.75

E , intracranial elasticity; R_{out} , resistance to CSF outflow; RAP, cerebrospinal compensatory reserve index; a.u., arbitrary units. E and R_{out} were calculated from the whole infusion test recording using Marmarou's model (Marmarou *et al* 1978) of CSF dynamics.

P1/P2 ratio during the infusion phase of the test in cases where baseline ICP waveform contained P1 dominating over P2 (which means that the shape of ICP pulse wave was normal). A possible explanation for that observation might be as follows. In patients with a normal shape of the ICP pulse waveform the ability to compensate volumetric changes is likely preserved (the CSF system is highly compliant). Therefore, a wide spectrum of morphological changes in the ICP pulse wave, and consequently in RPS, can be seen during a gradual rise in mean ICP caused by infusion. In contrast, in patients demonstrating a pathological shape of the ICP pulse wave

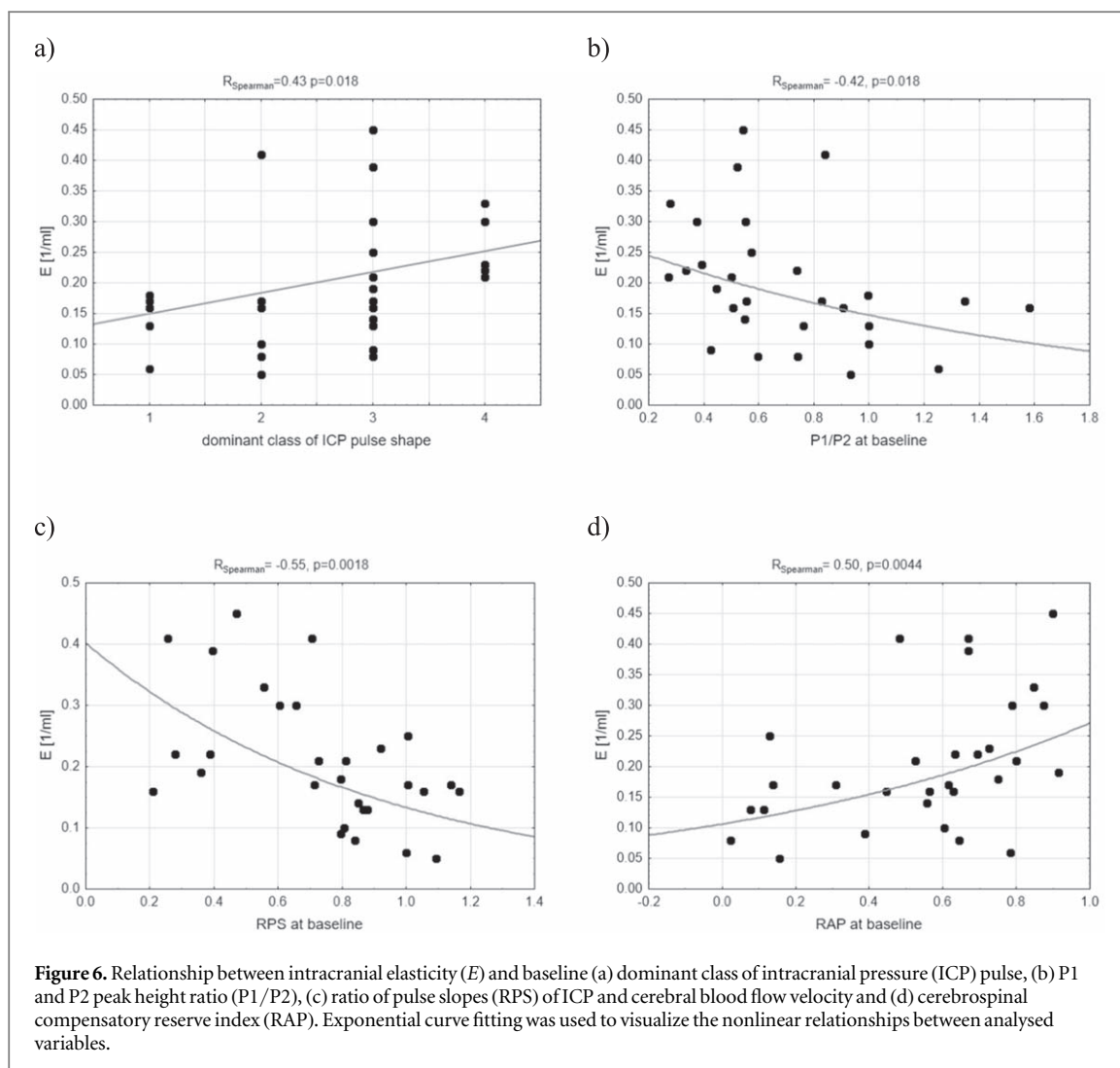


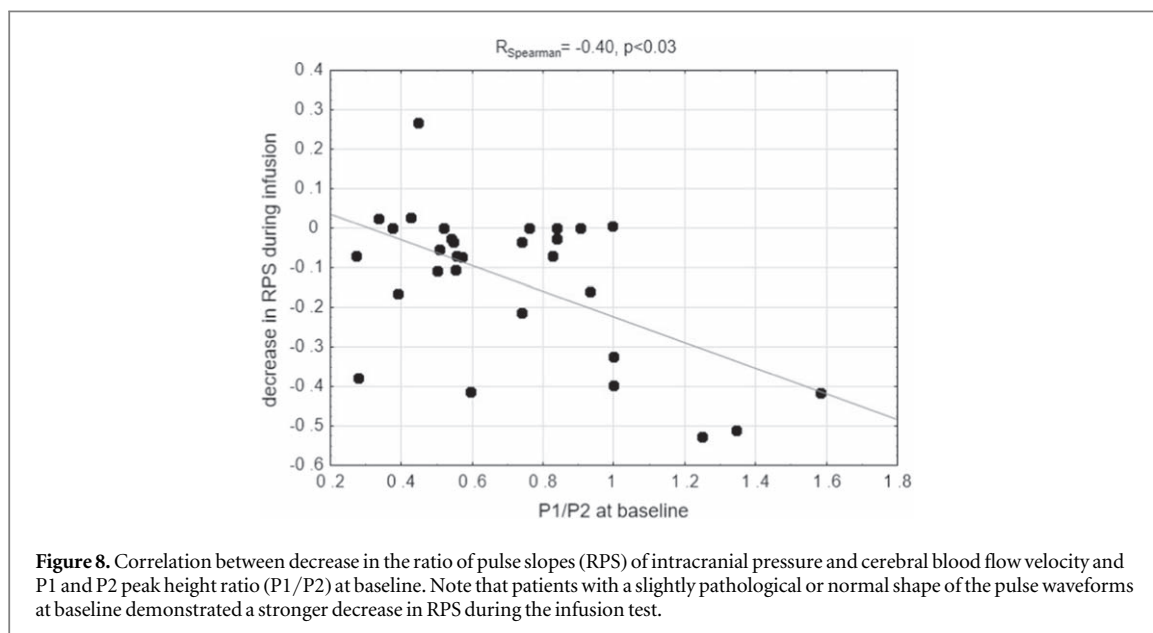
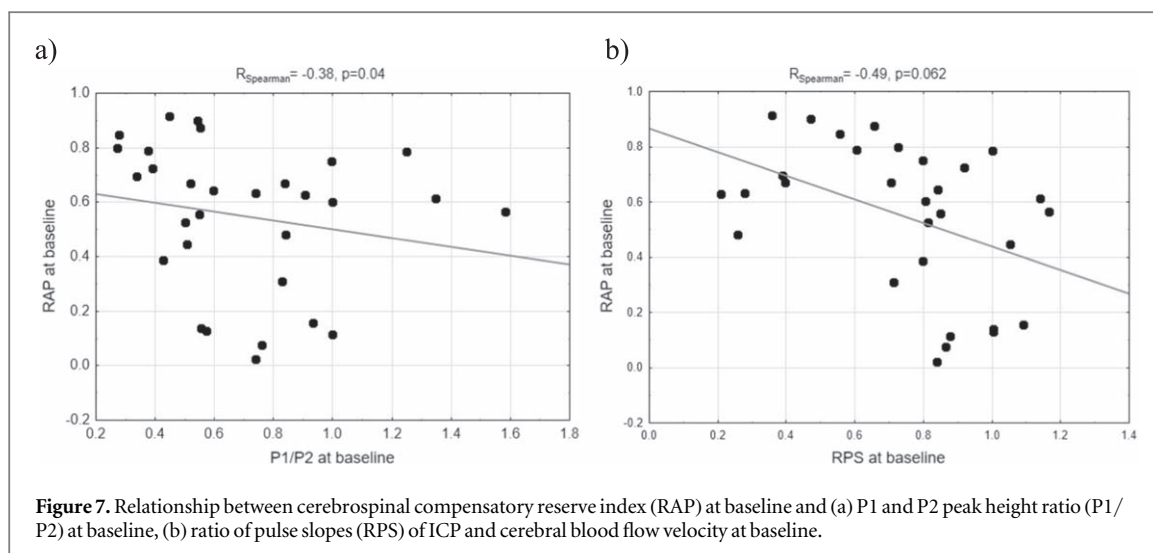
Figure 6. Relationship between intracranial elasticity (E) and baseline (a) dominant class of intracranial pressure (ICP) pulse, (b) P1 and P2 peak height ratio (P1/P2), (c) ratio of pulse slopes (RPS) of ICP and cerebral blood flow velocity and (d) cerebrospinal compensatory reserve index (RAP). Exponential curve fitting was used to visualize the nonlinear relationships between analysed variables.

Table 2. Median values (lower quartile, upper quartile) of physiological signals and calculated variables at baseline and during the plateau phase of the test.

Parameters	Baseline	Plateau	p -value
ICP (mmHg)	9.15 (6.40, 12.34)	21.7(17.6, 26.9)	0.000 002
CBFV (cm s^{-1})	51.5 (40.3, 59.7)	47.7 (36.5, 60.6)	0.000 058
AMP ICP (mmHg)	3.54 (2.31, 4.60)	7.4 (5.8, 11.5)	0.000 002
AMP CBFV (cm s^{-1})	41.31 (35.96, 53.86)	41.68 (35.29, 53.98)	0.011
RAP (a.u.)	0.62 (0.39, 0.75)	0.74 (0.66, 0.82)	0.033
ICP pulse dominant class (a.u.)	3(2, 3)	3 (3, 4)	0.04
P1/P2 (a.u.)	0.58 (0.50, 0.91)	0.52 (0.36, 0.71)	0.000 09
RPS (a.u.)	0.80 (0.56, 0.92)	0.63 (0.44, 0.80)	0.000 15

ICP, intracranial pressure; CBFV, cerebral blood flow velocity; AMP ICP, peak-to-peak amplitude of pulse ICP; AMP CBFV, peak-to-peak amplitude of pulse CBFV; RAP, cerebrospinal compensatory reserve index; P1/P2, pulse-by-pulse P1/P2 height ratio; RPS, ratio of pulse slopes; a.u., arbitrary units; p -value, probability level of Wilcoxon signed-rank test.

at baseline the compensatory mechanisms are diminished and further modification of ICP pulse shape with rising ICP is limited. This is reflected by a small (or absent) decrease or even a slight increase in RPS during infusion. Interestingly, baseline RPS does not correlate with baseline mean ICP. No association with baseline ICP was found for the P1/P2 ratio either (neither in our study nor in Kazimierska *et al* (2021)) or for pulse phase shift (Kim *et al* 2015). This supports the hypothesis that reduction in intracranial compliance may occur independently of the mean ICP level. However, all analysed parameters estimated at baseline (RPS, P1/P2 ratio and morphological class of ICP pulse shape) were associated with intracranial elasticity. It is worth noting that



estimation of E requires the introduction of external volumetric change whereas analysis of RPS and ICP pulse morphology is not additionally invasive.

The accordance of our findings with previously published results confirms the ability of RPS to assess the state of CSF dynamics. The novel aspect introduced in our study is the simple, time-domain index for estimation of intracranial compliance. Previous research (Kim *et al* 2015) focused on the spectral phase shift between ICP and CBFV. Spectral analysis based on the Fourier transform is historically the first signal processing technique that was used to investigate changes in the ICP pulse waveform (Portnoy and Chopp 1981, Czosnyka *et al* 1988, Christensen and Børgesen 1989, Robertson *et al* 1989, Berdyga *et al* 1993). However, under clinical conditions, with frequent sudden changes in pressure or cardiac arrhythmia, the signal stationarity requirements of the Fourier transform are often not met. Moreover, the transmission from CBFV to ICP pulse is most likely nonlinear (the pulse amplitudes of ICP and CBFV signals show a nonlinear relationship during the increase in ICP induced by infusion; based on in-house research results, unpublished data), making spectral analysis imprecise for processing of these signals. Therefore, the spectral approach may lead to unreliable results for pulse phase shift estimation. RPS as a time-domain index is not burdened by this limitation. The proposed methodology provides a relative measure that reflects how the ICP pulse waveform differs from the normal shape without performing advanced morphological analysis. Moreover, examination of the relationship between two signals rather than absolute changes in individual slopes has the advantage of providing reference values and allowing the results to be presented in an easy to interpret linear scale. At normal compliance, with P1 as the dominant peak, the maximum of the ICP pulse contour correlates with the systolic peak of CBFV and the

slopes are similar (RPS is close to 1). As intracranial compliance decreases and P2 starts to rise above P1, the maximum moves towards the latter portion of the ICP waveform. The shape of the CBFV pulse also changes in various haemodynamic conditions (Plougmann *et al* 1994, Aggarwal *et al* 2008, de Riva *et al* 2012, Lawley *et al* 2019, Khan and Wiersema 2020, Thorpe *et al* 2020). With rising ICP during infusion, the slope of CBFV pulse slightly increases (which is due to increase in the CBFV pulse amplitude) while the slope of ICP decreases due to changes in the pulse shape. Therefore, the ascending slopes of ICP and CBFV become increasingly divergent (RPS is lower than 1). Finally, in contrast to the previous study (Kim *et al* 2015), we performed comparative analysis with metrics based solely on the ICP signal, namely the P1/P2 ratio and ICP pulse class, and the results show that RPS exhibits the strongest correlation with intracranial elasticity among the analysed indices.

Analysis of the P1/P2 ratio, although it is a very interesting method for intracranial compliance studies, requires high-quality signals and advanced computational algorithms to precisely identify peaks in the ICP pulse contour. Moreover, this approach fails in the case of invisible P1 or a round-shaped ICP pulse. In our study, when the first peak of the ICP pulse was difficult to designate, P1 was denoted based on the location of the first peak in the CBFV pulse wave. This solution gives only rough information about peak position and was used in our study to enable comparative analysis of the P1/P2 ratio with both RPS and morphological class of ICP pulse shapes on exactly the same number of pulses. Morphological classification of ICP pulse waveform shapes is also based on complex algorithms and machine learning techniques (Elixmann *et al* 2012, Nucci *et al* 2016). Incorporation of new computational methods in medicine is in line with the general advancement in the field of biomedical signal processing and is not a limitation by itself, although the complexity of these methods may restrict their acceptance in the medical community and delay introduction into clinical practice. However, the limitation of the morphological shape classification is its scale narrowed down to 4 (or 5; Elixmann *et al* 2012) general categories. Consequently, many similar shapes of ICP pulse waveform fall within one morphological class. Although the pulses are alike in terms of overall configuration of peaks and notches, the height of their peaks or the slope of the ascending part of the pulse waveform may be slightly different. Such a coarse classification may not be sensitive enough to capture subtle differences. A new, extended classification with additional classes of ICP pulse waveform shapes would probably be required for more accurate assessment of changes in intracranial compliance. A limitation of this method is also reflected in weak or no correlation between baseline dominant class of ICP pulse shape and both E and RAP at baseline.

On the other hand, RPS shows the strongest associations with CSF compensatory indices among the analysed pulse shape-related parameters. It has a simple interpretation (values close to 1 denote good compliance whereas values approaching 0 denote low compliance); its assessment does not require advanced, complex computational methods; it allows for continuous estimation of C_i in real time; and it can be easily implemented in computer-based monitoring systems. RPS represents a method free of any additional risks to the patient as it is not additionally invasive. In most clinical settings, ICP and CBFV are often monitored simultaneously and in a continuous way, especially in patients in whom the assessment of cerebral autoregulation and intracranial compliance is indicated.

5. Limitations

The study was performed with a small number of patients, and the sample size was strictly influenced by case selection requirements. Only adult patients with NPH symptoms and with pre-implanted Ommaya reservoirs were enrolled in the study to ensure that the ICP and CBFV measurement sites were located as close as possible and the time delay between the pulses (resulting from the difference in the place of measurement) was minimal. Moreover, the configuration of peaks in the ICP waveform, and thus its shape and the slope of the ascending part, may differ depending on the site of measurement of the ICP signal. For this reason, we did not analyse patients in whom the infusion test was performed via lumbar puncture. As lumbar puncture is the primary approach in infusion studies, the requirement for a pre-implanted Ommaya reservoir significantly reduced the number of eligible patients. Additionally, TCD measurement is not part of routine clinical investigation in NPH patients, and in some patients CBFV measurement was not feasible due to an insufficient acoustic temporal bone window (Purkayastha and Sorond 2012), which further reduced the number of available recordings. Due to the retrospective nature of the analysis, it was not possible to further increase the sample size. However, the database selected for this study is a unique set of infusion test recordings with simultaneous CBFV recordings, and not using it in favour of a new database could be considered a waste of time, money and resources given the aim of this analysis.

Specifically, the primary aim of our study was to find out if there are relationships between CSF compensatory parameters and the ICP pulse shape-derived indices using the Spearman rank correlation coefficient. Based on our results, we found that there are such relationships, and the value of $|R_{\text{Spearman}}|$ ranged from 0.38 to 0.55 depending on the correlation tested. Our most important conclusion is the existence of a relationship between RPS and E ($R_{\text{Spearman}} = -0.55, p = 0.0018$). A sample of 30 is enough to achieve 80%

power to detect $R_{\text{Spearman}} = 0.5$ using a two-tailed test of $H_0: \rho_s = 0$ with a significance level of 0.05 (May and Looney 2020). In this study we chose to focus on a homogeneous population, therefore a small sample size was sufficient to reflect the correlation. However, in a prospective study, a priori calculated sample size should be larger than 30 to detect R_{Spearman} lower than 0.5, and the results of the study should be regarded as preliminary and repeated on a larger sample size of prospectively collected data.

Another limitation is that we did not routinely monitor potential changes in end-tidal carbon dioxide (EtCO₂) during the infusion study. Change in EtCO₂ would lead to changes in cerebral blood volume and subsequent vasogenic changes in ICP, seen not as vasocycling (B waves) but rather a trend drift of ICP, on top of the response to infusion. This would certainly disturb a monoexponential shape of the pressure–volume curve. Such changes were not present in our recordings. However, alterations in cerebrovascular tone activated by changes in EtCO₂ may have an impact on the results of the infusion test (Czosnyka *et al* 1999), therefore in further study it should be monitored and kept as stable as possible.

Additionally, there is one technical consideration. In order to reduce the divergence in ICP peak annotations, all ICP signals were marked by a single experienced researcher, and the ICP pulse shape classification was performed manually (unlike previous studies using machine learning methods). Such methodology may have introduced operator bias resulting from the annotator's experience.

6. Conclusions

The ratio of the slopes of ascending parts of pulse ICP and CBFV waveforms is related to intracranial elasticity in NPH patients. Results of this study show that RPS may be a promising methodological tool to monitor brain elastic properties with no additional volumetric manipulation required. In addition to hydrocephalus, this technique could also be applicable to other groups where CBFV and ICP are routinely monitored, such as after traumatic brain injury or subarachnoid haemorrhage. Further research is needed to investigate whether RPS is related to treatment outcomes in NPH patients and whether the proposed methodology can be applied to a wider group of neurological disorders.

Acknowledgments

MK was supported by the National Science Centre, Poland (grant no. UMO-2019/35/B/ST7/00500). AK acknowledged the support of the Polish National Agency for Academic Exchange under the International Academic Partnerships program. MC and ZC were supported by Revert Project, Interreg France (Channel Manche) England, funded by ERDF.

Elements of this work were presented at the 13th Annual 2021 Meeting of the Hydrocephalus Society (The International Society for Hydrocephalus and Cerebrospinal Fluid Disorders), 10–13 September 2021, Gothenburg, Sweden (virtual).

Conflict of interest

MC has financial interest in the licensing fee of ICM+ software used for recording and analysis of infusion tests. The other authors have nothing to disclose.

Ethical statement

The data were collected as part of routine clinical investigation following diagnosis of normal-pressure hydrocephalus. Patients gave their consent and anonymized digital recordings of monitored signals were post-processed as part of routine clinical (ID 4012) audit. Additional non-invasive TCD monitoring during the test was approved by the ethics committee (08/H0306/103). The study was conducted in accordance with the principles embodied in the Declaration of Helsinki.

ORCID iDs

Arkadiusz Ziółkowski  <https://orcid.org/0000-0002-2630-514X>

Agata Pudełko  <https://orcid.org/0000-0001-7692-6422>

Agnieszka Kazimierska  <https://orcid.org/0000-0002-6227-9452>

Magdalena Kasprowicz  <https://orcid.org/0000-0002-2271-7737>

References

- Aggarwal S, Brooks D M, Kang Y, Linden P K and Patzer J F 2nd 2008 Noninvasive monitoring of cerebral perfusion pressure in patients with acute liver failure using transcranial Doppler ultrasonography *Liver Transplantation* **14** 1048–57
- Balédent O, Gondry-Jouet C, Meyer M-E, De Marco G, Le Gars D, Henry-Feugeas M-C and Idy-Peretti I 2004 Relationship between cerebrospinal fluid and blood dynamics in healthy volunteers and patients with communicating hydrocephalus *Investigative Radiology* **39** 45–55
- Berdyga J, Czosnyka M, Czernicki Z and Williamson M 1993 Analysis of the intracranial pressure waveform by means of spectral methods *Intracranial Pressure VIII* ed C J J Avezaat, J H M van Eijndhoven, A I R Maas and J T J Tans (Berlin, Heidelberg: Springer) 372–5
- Bishop S M and Ercole A 2018 Multi-scale peak and trough detection optimised for periodic and quasi-periodic neuroscience data *Intracranial Pressure and Neuromonitoring XVI (Acta Neurochirurgica Supplement 126)* ed T Heldt (Cham: Springer) 189–95
- Boon A J, Tans J T, Delwel E J, Egeler-Peerdeman S M, Hanlo P W, Wurzer H A, Avezaat C J, De Jong D A, Gooskens R H and Hermans J 1997 Dutch normal-pressure hydrocephalus study: prediction of outcome after shunting by resistance to outflow of cerebrospinal fluid *Journal of Neurosurgery* **87** 687–93
- Børgesen S E and Gjerris F 1982 The predictive value of conductance to outflow of CSF in normal pressure hydrocephalus *Brain: a Journal of Neurology* **105** 65–86
- Cardoso E R, Rowan J O and Galbraith S 1983 Analysis of the cerebrospinal fluid pulse wave in intracranial pressure *Journal of Neurosurgery* **59** 817–21
- Carrera E, Kim D-J, Castellani G, Zweifel C, Czosnyka Z, Kasprovicz M, Smielewski P, Pickard J D and Czosnyka M 2010 What shapes pulse amplitude of intracranial pressure? *Journal of Neurotrauma* **27** 317–24
- Chopp M and Portnoy H D 1980 Systems analysis of intracranial pressure: comparison with volume-pressure test and CSF-pulse amplitude analysis *Journal of Neurosurgery* **53** 516–27
- Christensen L and Børgesen S E 1989 Single pulse pressure wave analysis by fast Fourier transformation *Neurological Research* **11** 197–200
- Contant C F Jr, Robertson C S, Crouch J, Gopinath S P, Narayan R K and Grossman R G 1995 Intracranial pressure waveform indices in transient and refractory intracranial hypertension *Journal of Neuroscience Methods* **57** 15–25
- Czosnyka M, Richards H K, Czosnyka Z, Piechnik S and Pickard J D 1999 Vascular components of cerebrospinal fluid compensation *Journal of Neurosurgery* **90** 752–9
- Czosnyka M, Whitehouse H, Smielewski P, Simac S and Pickard J D 1996 Testing of cerebrospinal compensatory reserve in shunted and non-shunted patients: a guide to interpretation based on an observational study *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* **60** 549–58
- Czosnyka M, Wollk-Laniewski P, Batorski L and Zaworski W 1988 Analysis of intracranial pressure waveform during infusion test *Acta Neurochirurgica* **93** 140–5
- de Riva N, Budohoski K P, Smielewski P, Kasprovicz M, Zweifel C, Steiner L A, Reinhard M, Fabregas N, Pickard J D and Czosnyka M 2012 Transcranial Doppler pulsatility index: what it is and what it isn't *Neurocritical Care* **17** 58–66
- Elixmann I M, Hansinger J, Goffin C, Antes S, Radermacher K and Leonhardt S 2012 Single pulse analysis of intracranial pressure for a hydrocephalus implant 2012 *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (San Diego, CA, USA)* (IEEE) 3939–42
- Ellis T, McNames J and Goldstein B 2006 Residual pulse morphology visualization and analysis in pressure signals 2005 *IEEE Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference (Shanghai, China)* (IEEE) 3966–9
- Fan J-Y, Kirkness C, Vicini P, Burr R and Mitchell P 2008 Intracranial pressure waveform morphology and intracranial adaptive capacity *American Journal of Critical Care* **17** 545–54
- Germon K 1988 Interpretation of ICP pulse waves to determine intracerebral compliance *The Journal of Neuroscience Nursing: Journal of the American Association of Neuroscience Nurses* **20** 344–51
- Heldt T, Zoerle T, Teichmann D and Stocchetti N 2019 Intracranial pressure and intracranial elastance monitoring in neurocritical care *Annual Review of Biomedical Engineering* **21** 523–49
- Hu X, Xu P, Scalzo F, Vespa P and Bergsneider M 2008 Morphological clustering and analysis of continuous intracranial pressure *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* **56** 696–705
- Katzman R and Hussey F 1970 A simple constant-infusion manometric test for measurement of CSF absorption: I. Rationale and method *Neurology* **20** 534–534
- Kazimierska A, Kasprovicz M, Czosnyka M, Placek M M, Balédent O, Smielewski P and Czosnyka Z 2021 Compliance of the cerebrospinal space: comparison of three methods *Acta Neurochirurgica* **163** 1979–89
- Khan K S and Wiersema U F 2020 Transcranial Doppler waveform changes due to increased cerebrovascular resistance and raised intracranial pressure in a patient with cirrhosis: a difference in shapes, not in numbers *Journal of Clinical Ultrasound* **48** 59–63
- Kim D-J, Czosnyka M, Kim H, Balédent O, Smielewski P, Garnett M R and Czosnyka Z 2015 Phase-shift between arterial flow and ICP pulse during infusion test *Acta Neurochirurgica* **157** 633–8
- Lawley J S et al 2019 Safety, hemodynamic effects, and detection of acute xenon inhalation: rationale for banning xenon from sport *Journal of Applied Physiology* **127** 1511–8
- Little A S, Zabramski J M, Peterson M, Goslar P W, Wait S D, Albuquerque F C, McDougall C G and Spetzler R F 2008 Ventriculoperitoneal shunting after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: analysis of the indications, complications, and outcome with a focus on patients with borderline ventriculomegaly *Neurosurgery* **62** 618–27
- Marmarou A, Foda M A A-E, Bandoh K, Yoshihara M, Yamamoto T, Tsuji O, Zasler N, Ward J D and Young H F 1996 Posttraumatic ventriculomegaly: hydrocephalus or atrophy? A new approach for diagnosis using CSF dynamics *Journal of Neurosurgery* **85** 1026–35
- Marmarou A, Shulman K and Rosende R M 1978 A nonlinear analysis of the cerebrospinal fluid system and intracranial pressure dynamics *Journal of Neurosurgery* **48** 332–44
- Mataczynski C, Kazimierska A, Uryga A, Burzynska M, Rusiecki A and Kasprovicz M 2021 End-to-end automatic morphological classification of intracranial pressure pulse waveforms using deep learning *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics* **In Press** 1–11
- May J O and Looney S W 2020 Sample size charts for Spearman and Kendall coefficients *Journal of Biometrics and Biostatistics* **11** 1–7
- Meese W, Kluge W, Grumme T and Hopfenmuller W 1980 CT evaluation of the CSF spaces of healthy persons *Neuroradiology* **19** 131–6
- Megjhani M et al 2019 An active learning framework for enhancing identification of non-artifactual intracranial pressure waveforms *Physiological Measurement* **40** 015002
- Nucci C G, De Bonis P, Mangiola A, Santini P, Sciandrone M, Risi A and Anile C 2016 Intracranial pressure wave morphological classification: automated analysis and clinical validation *Acta Neurochirurgica* **158** 581–8

- Plougmann J, Astrup J, Pedersen J and Gyldensted C 1994 Effect of stable xenon inhalation on intracranial pressure during measurement of cerebral blood flow in head injury *Journal of Neurosurgery* **81** 822–8
- Portnoy H D and Chopp M 1981 Cerebrospinal fluid pulse wave form analysis during hypercapnia and hypoxia *Neurosurgery* **9** 14–27
- Purkayastha S and Sorond F 2012 Transcranial Doppler ultrasound: technique and application *Seminars in Neurology* **32** 411–20
- Robertson C S, Narayan R K, Contant C F, Grossman R G, Gokaslan Z L, Pahwa R, Caram P, Bray R S and Sherwood A M 1989 Clinical experience with a continuous monitor of intracranial compliance *Journal of Neurosurgery* **71** 673–80
- Smielewski P, Czosnyka Z, Kasprowicz M, Pickard J D and Czosnyka M 2012 ICM+: a versatile software for assessment of CSF dynamics *Intracranial Pressure and Brain Monitoring XIV (Acta Neurochirurgica Supplement 114)* ed M Schuhmann and M Czosnyka (Vienna: Springer) 75–9
- Tans J T J and Boon A J W 2002 How to select patients with normal pressure hydrocephalus for shunting *Intracranial Pressure and Brain Biochemical Monitoring (Acta Neurochirurgica Supplement 81)* ed M Czosnyka, J D Pickard, P J Kirkpatrick, P Smielewski and P Hutchinson (Vienna: Springer) 3–5
- Thorpe S G, Thibeault C M, Canac N, Jalaleddini K, Dorn A, Wilk S J, Devlin T, Scalzo F and Hamilton R B 2020 Toward automated classification of pathological transcranial Doppler waveform morphology via spectral clustering *PLoS One* **15** e0228642



OPEN ACCESS

EDITED BY
Xiuyun Liu,
Tianjin University, China

REVIEWED BY
Alexander Ruesch,
Carnegie Mellon University,
United States
Wendy Ziai,
Johns Hopkins Medicine, United States

*CORRESPONDENCE
Magdalena Kasprowicz,
✉ magdalena.kasprowicz@pwr.edu.pl

†These authors share senior authorship

SPECIALTY SECTION
This article was submitted to
Computational Physiology and
Medicine,
a section of the journal
Frontiers in Physiology

RECEIVED 23 October 2022
ACCEPTED 08 December 2022
PUBLISHED 04 January 2023

CITATION
Ziótkowski A, Pudętko A, Kazimierska A,
Uryga A, Czosnyka Z, Kasprowicz M and
Czosnyka M (2023), Peak appearance
time in pulse waveforms of intracranial
pressure and cerebral blood
flow velocity.
Front. Physiol. 13:1077966.
doi: 10.3389/fphys.2022.1077966

COPYRIGHT
© 2023 Ziótkowski, Pudętko,
Kazimierska, Uryga, Czosnyka,
Kasprowicz and Czosnyka. This is an
open-access article distributed under
the terms of the [Creative Commons
Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use,
distribution or reproduction in other
forums is permitted, provided the
original author(s) and the copyright
owner(s) are credited and that the
original publication in this journal is
cited, in accordance with accepted
academic practice. No use, distribution
or reproduction is permitted which does
not comply with these terms.

Peak appearance time in pulse waveforms of intracranial pressure and cerebral blood flow velocity

Arkadiusz Ziótkowski¹, Agata Pudętko¹, Agnieszka Kazimierska¹,
Agnieszka Uryga¹, Zofia Czosnyka², Magdalena Kasprowicz^{1*†}
and Marek Czosnyka^{2,3†}

¹Department of Biomedical Engineering, Faculty of Fundamental Problems of Technology, Wrocław University of Science and Technology, Wrocław, Poland, ²Brain Physics Laboratory, Division of Neurosurgery, Department of Clinical Neurosciences, Addenbrooke's Hospital, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom, ³Institute of Electronic Systems, Faculty of Electronics and Information Technology, Warsaw University of Technology, Warsaw, Poland

The shape of the pulse waveforms of intracranial pressure (ICP) and cerebral blood flow velocity (CBFV) typically contains three characteristic peaks. It was reported that alterations in cerebral hemodynamics may influence the shape of the pulse waveforms by changing peaks' configuration. However, the changes in peak appearance time (PAT) in ICP and CBFV pulses are only described superficially. We analyzed retrospectively ICP and CBFV signals recorded in traumatic brain injury patients during decrease in ICP induced by hypocapnia ($n = 11$) and rise in ICP during episodes of ICP plateau waves ($n = 8$). All three peaks were manually annotated in over 48 thousand individual pulses. The changes in PAT were compared between periods of vasoconstriction (expected during hypocapnia) and vasodilation (expected during ICP plateau waves) and their corresponding baselines. Correlation coefficient (r_s) analysis between mean ICP and mean PATs was performed in each individual recording. Vasodilation prolonged PAT of the first peaks of ICP and CBFV pulses and the third peak of CBFV pulse. It also accelerated PAT of the third peak of ICP pulse. In contrast, vasoconstriction shortened appearance time of the first peaks of ICP and CBFV pulses and the second peak of ICP pulses. Analysis of individual recordings demonstrated positive association between changes in PAT of all three peaks in the CBFV pulse and mean ICP (r_s range: 0.32–0.79 for significant correlations). Further study is needed to test whether PAT of the CBFV pulse may serve as an indicator of changes in ICP—this may open a perspective for non-invasive monitoring of alterations in mean ICP.

Abbreviations: ABP, arterial blood pressure [mm Hg]; C_a , normalised compliance of cerebral arterial bed [cm/mm Hg]; C_aBV , normalised cerebral arterial blood volume [cm]; CBF, cerebral blood flow [cm³/s]; CBFV, cerebral blood flow velocity [cm/s]; CPP, cerebral perfusion pressure [mm Hg]; F_n , n th peak of CBFV pulse; HR, heart rate [1/min]; t_{F_n} , appearance time of the n th peak of CBFV pulse [ms]; ICP, intracranial pressure [mm Hg]; MOCAIP, morphological clustering and analysis of continuous intracranial pressure; PAT, peak appearance time; P_n , n th peak of ICP pulse; t_{P_n} , appearance time of the n th peak of ICP pulse [ms]; TBI, traumatic brain injury.

KEYWORDS

transcranial Doppler, cerebral blood flow velocity, morphological analysis, pulse shape analysis, traumatic brain injury, intracranial pressure, plateau waves, hypocapnia

Introduction

Both intracranial pressure (ICP) and cerebral blood flow velocity (CBFV) signals have a pulsatile character due to pulsations of arterial blood pressure (ABP) and cerebral arterial blood volume (C_aBV) during the cardiac cycle. In normal conditions, the ICP pulse contains three local maxima (called peaks, see Figure 1A). The first peak (P1) is associated with the systolic peak of ABP and CBFV pulses and the second (P2) with the maximum of C_aBV pulse; the origin of the third peak (P3) is not well described (Carrera et al., 2010). However, it is hypothesized that P3 may be related to venous blood outflow (Czosnyka and Czosnyka, 2020). Changes in the shape of the ICP pulse waveform have been linked to rises in mean ICP (Chopp and Portnoy, 1980; Contant et al., 1995) or to reduced ability of the cerebrospinal system to compensate for volume increases (i.e., diminished cerebrospinal compensatory reserve) (Heldt et al., 2019). It is assumed that with higher ICP the buffering capacity of the system is compromised. However, at normal ICP, the compensatory reserve can also be affected due to the cerebrospinal fluid and cerebral blood volume already displaced from the intracranial space or brain lesions secondary to injury. At good compensatory reserve, P1 is usually the highest in comparison to the other two (P2 and P3) (Cardoso et al., 1983). Under pathophysiological conditions, with rise in mean ICP and/or reduction of intracranial compliance, initially the amplitudes of the first two peaks (P1 and P2) increase, then P2 becomes dominant (Germon, 1988). Based on this

observation, the ratio of amplitudes of peaks P1 and P2 (P1/P2) was proposed to reflect intracranial compliance (Cardoso et al., 1988) and its usefulness to assess changes in status of compensatory reserve has been demonstrated (Kazimierska et al., 2021). Moreover, other studies showed that changes in ICP pulse peak configuration may reflect intracranial hypertension (Hamilton et al., 2009; Hu et al., 2010b) and may be associated with impaired cerebral autoregulation (Hu et al., 2010a) and cerebrovascular modulation (Asgari et al., 2011).

A typical CBFV pulse also exhibits three peaks (Kim et al., 2011) (see Figure 1B). The first peak (F1), linked with the ejection of blood from the left ventricle of the heart, is usually dominant. The second (F2) is related to blood pulse wave reflection from closing heart valves, and partially the Windkessel effect (releasing of the energy stored in elastic walls of vessels to the blood flow). The third peak (F3) is associated with diastolic blood flow (Aggarwal et al., 2008; Khan and Wiersema, 2020). The height of peaks F1 and F2 decreases with age and this decline is usually more pronounced for F1, meaning that the second peak may become dominant (Flück et al., 2014). The ratio of the first two peaks (F2/F1) is called the augmentation index (AI) (Wilkinson et al., 1998; Kohara et al., 2005). It was adopted from studies on the radial pressure pulse waveform and is considered an estimator of cerebrovascular stiffness (Kurji et al., 2006; Flück et al., 2014). The shape of the CBFV pulse also changes with alterations in mean ICP. It has been described in patients with acute liver failure that with ICP rise, the amplitude of F1 increases and the peak becomes more spiky, the diastolic flow phase

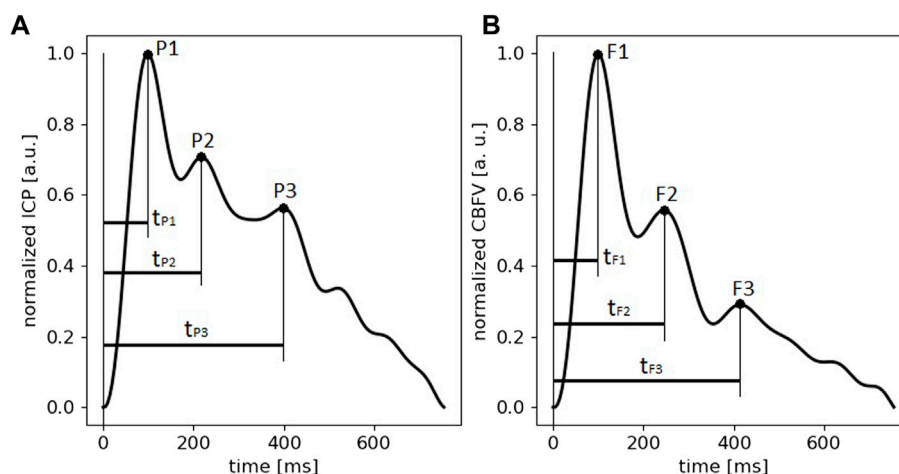


FIGURE 1

An example of normalized pulses of intracranial pressure (ICP) and cerebral blood flow velocity (CBFV) with annotated peaks (P1, P2, P3 for ICP pulse and F1, F2, F3 for CBFV pulse) and peak appearance times (t_{Pn} —peak appearance time of the n th peak of ICP pulse, t_{Fn} —peak appearance time of the n th peak of CBFV pulse).

becomes longer, and end diastolic velocity decreases (Aggarwal et al., 2008). As mean ICP continues to increase, the F2 peak disappears from the CBFV waveform, mainly due to external compression of the vessel wall leading to reduced vascular compliance and resulting in damping of the Windkessel effect (Aggarwal et al., 2008; Khan and Wiersema, 2020). Similar changes in the CBFV waveform were noticed in patients after traumatic brain injury (TBI) during moderate rises in ICP. When mean ICP increases, the amplitude of F3 decreases and the systolic part of the pulse (the F1 region) becomes more dominant (Kim et al., 2013), increasing TCD pulsatility index (De Riva et al., 2012).

While the parameters of ICP and CBFV waveforms related to peak height were investigated in a broad context (Aggarwal et al., 2008; Kim et al., 2013, 2011; Anile et al., 2014; Dias et al., 2014; Cardim et al., 2017; Kazimierska et al., 2021), peak appearance times (PATs; also called peak latency) were seldom studied and always as secondary indices complementing the analysis of peak heights. Nonetheless, in several studies using the Morphological Clustering and Analysis of Continuous Intracranial Pressure (MOCAIP) algorithm (Hu et al., 2009) PATs were suggested to be influenced by changes in cerebral hemodynamics (Hu et al., 2010a; Asgari et al., 2011; Kim et al., 2011). Therefore, in this work, we aimed to extensively analyze how the PATs of the ICP and CBFV pulses change during vasoconstriction (induced by hypocapnia) and vasodilation (accompanying ICP plateau waves) in TBI patients. Additionally, we aimed to investigate the relationship between PAT and changes in ICP during hypocapnia and ICP plateau waves.

Methods

Patient cohort

We analyzed retrospectively high frequency recordings of ICP, CBFV, and ABP signal from a database of 345 adult TBI patients hospitalized at Addenbrooke's Hospital (Cambridge, United Kingdom) between 1992 and 2009. The patients were sedated and mechanically ventilated. Decreases in ABP resulting in reductions of cerebral perfusion pressure (CPP) below 60 mm Hg were managed with fluid loading and dopamine injections ($2\text{--}15\ \mu\text{g kg}^{-1}\ \text{min}^{-1}$), and if required, norepinephrine injections at a rate of $0.5\ \mu\text{g kg}^{-1}\ \text{min}^{-1}$. If ICP rose above 20 mm Hg, boluses of mannitol were administered (200 ml of 20% solution over a period of 20 min or longer) and the ventilation volume was increased in order to achieve mild hypocapnia (partial pressure of arterial CO_2 range: 28–35 mm Hg).

All signals were recorded as part of standard clinical procedures aimed at daily monitoring of cerebral autoregulation (Czosnyka et al., 2001). This form of multimodal brain monitoring was accepted by the multidisciplinary Neurosciences Critical Care Unit (NCCU)

user committee before 1997. After 1997, regional ethical committee approval was obtained (30 REC 97/291) for anonymized data recording. The data was fully anonymized with no risk of any data protection issues and the study was conducted in accordance with the principles embodied in the Declaration of Helsinki.

Data acquisition and monitoring

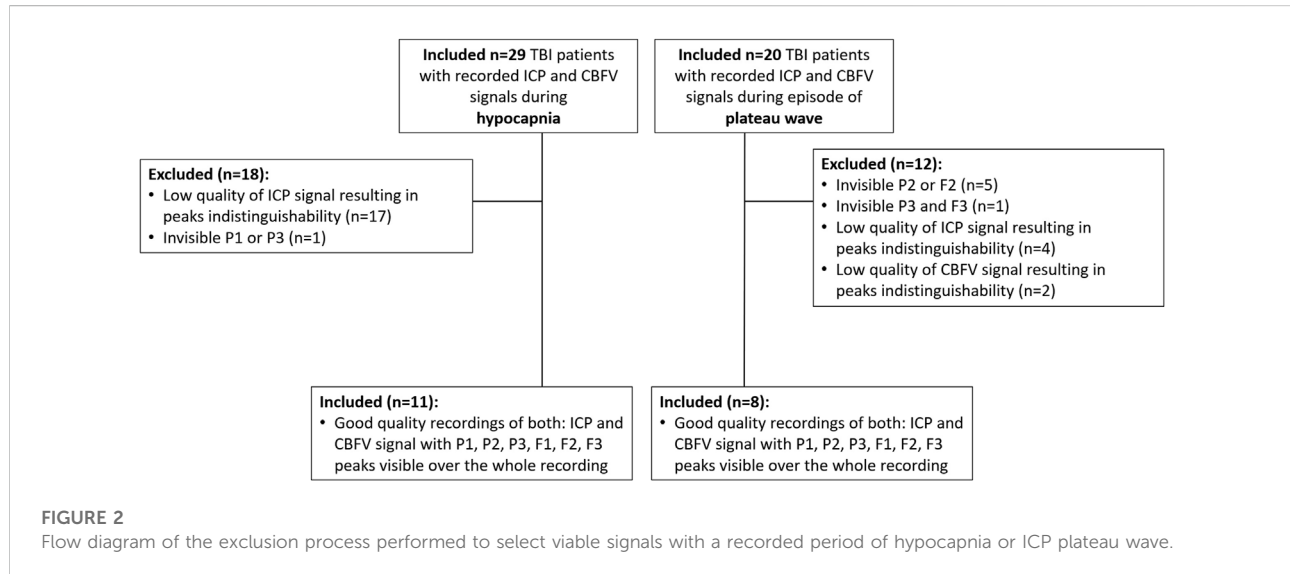
CBFV was monitored in the M1 segment of middle cerebral artery using transcranial Doppler ultrasonography systems Multi Dop X4 (DWL Elektronische Systeme, Sipplingen, Germany) or Neuroguard (Medasonic, CA, United States) with a 2-MHz probe. The side of TCD monitoring was the same as the side of ICP probe insertion, which was chosen individually for every patient. ICP was monitored using intraparenchymal probes (Codman & Shurtleff, MA, United States or Camino Laboratories, CA, United States). ABP was monitored invasively from the radial artery using pressure monitoring kits (Baxter Healthcare CA, United States; Sidcup, United Kingdom). All signals were recorded simultaneously with the sampling rate of 50 Hz using an analog-to-digital converter (DT9801, Data Translation, Marlboro, Mass, United States) and software for waveform recording (WREC, W. Zabolotny, Warsaw University of Technology, Poland) or BioSan (University of Cambridge, United Kingdom) software. The end tidal CO_2 level was controlled but was not monitored continuously.

Plateau waves

A total of 20 TBI patients with recorded ICP plateau waves were selected for the plateau wave group. Initial inclusion criterion was simultaneous recordings of ICP and CBFV signals during an episode of plateau wave. This criterion was the primary reason for the low number of identified patients as CBFV was monitored daily for periods of 10 min to 1 h and therefore, the probability of capturing a plateau wave within the limited time of CBFV monitoring was low. Median age of patients was 29 years (interquartile range (IQR): 20–44 years) and 25% of the group were female. Median Glasgow Coma Scale score at admission was 5 (range: 3–12). Monitoring of the CBFV signal was associated with a daily investigation of cerebral autoregulation (Czosnyka et al., 1999).

Plateau waves were identified post-recording during offline analysis with the following criteria: mean ICP elevation above 40 mm Hg, relative mean ICP increase greater than or equal to 15 mm Hg, and CPP decrease greater than or equal to 10 mm Hg for over 3 min. The definition of plateau wave followed the criteria from experimental work (Rosner and Becker, 1984) as closely as possible but taking into account the clinical management of prolonged ICP increases.

This material was analyzed in (Kim et al., 2009; De Riva et al., 2012; Varsos et al., 2013), however not in the context of peak appearance times.



Hypocapnia

29 TBI patients who underwent (based on clinical indications) a controlled mild decrease in PaCO₂ with a simultaneous recording of ICP and CBFV signals were selected for the hypocapnia group (Puppo et al., 2020). Median age of the patients was 39 years (range: 17–70 years) and 21% were female. Median Glasgow Coma Scale at admission was 6 (range: 3–12). To perform CO₂ change, the ventilator minute volume was increased by 15–20% after acquiring baseline data for 20 min. The lowest allowed PaCO₂ was 26 mm Hg and the lowest allowed jugular bulb saturation was 55%. If these values were reached, hyperventilation was immediately stopped. A 10-min stabilization period was followed by a 50-min stable hyperventilation period during which the ventilator settings remained unchanged. PaCO₂ values were determined by arterial blood gas analysis at the beginning and at the end of the stable hyperventilation period to validate end-tidal carbon dioxide values. The study protocol was presented prospectively to the multidisciplinary NCCU user committee to address ethical issues concerning the publication of these data which were routinely collected as a part of standard clinical monitoring. The same material was previously analyzed in (Steiner et al., 2004; Carrera et al., 2011; Puppo et al., 2020; Ziółkowski et al., 2021a), however not with reference to peak appearance times. We wish to thank Dr L. Steiner for sharing the material recorded as a part of his PhD project in Cambridge.

Data analysis

Pre-processing

Recordings from the preliminarily selected patient groups were visually inspected in ICM + software (Cambridge Enterprise Ltd., Cambridge, United Kingdom) to eliminate signals with insufficient quality or indistinguishable peaks in the ICP or

CBFV pulses over the majority of the recording time. The exclusion process is presented in Figure 2.

Eight recordings with ICP plateau waves and 11 recordings during hypocapnia (each recording was taken from a different patient, with no overlapped data) were included in the final group. Two periods were manually selected from each recording for further analysis: approximately 15 min (or less if any gap in the signals occurred) of good quality signals preceding hypocapnia or ICP plateau wave (baseline period) and a minimum of 10 min of good quality signals during hypocapnia phase or the entire plateau wave (stable period). The baseline period was defined as the part of the recording before the change in ICP associated with hypocapnia or plateau wave occurred. The plateau phase was designated as the period in which mean ICP was greater than or equal to 90% of the maximal ICP value observed during the plateau wave. The hypocapnia period was selected from the recording when mean ICP decreased below 110% of minimal observed ICP value and ended either when mean ICP passed the 110% threshold again or the recording ended or the duration of the selected interval reached 800 s. Duration of selected analysis periods was affected mainly by the availability of non-disrupted recordings and the duration of each plateau waves. The distribution of these times is presented in the Results section.

All signals were up-sampled to the frequency of 200 Hz with simple linear interpolation to increase their temporal resolution and enable precise manual annotation of the peaks. In order to remove high-frequency noise from both ICP and CBFV signals, a low-pass filter with cut-off frequency of 12 Hz was applied. The cut-off frequency was selected based on previous analyses showing that the power of the ICP signal is mostly contained in the range below 8 Hz (Calisto et al., 2010). Individual pulse onset points were detected with modified Scholkmann algorithm (Bishop and Ercole, 2018) and the pulses were normalized to 0–1 range. Heart rate was calculated based on the duration of

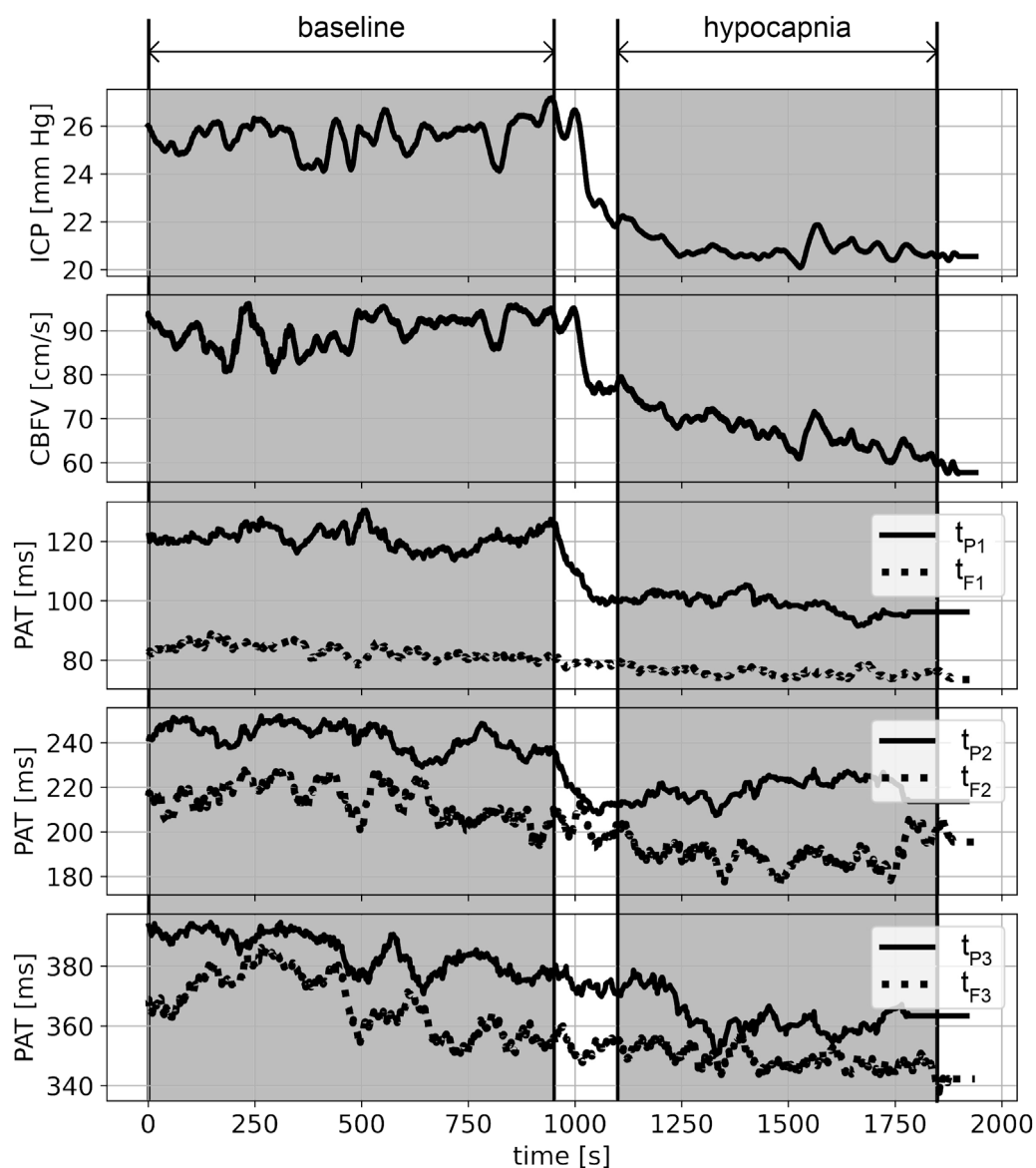


FIGURE 3

An example of smoothed (within the window of 40 pulses) recordings from a single patient during hypocapnia. From top to bottom: intracranial pressure (ICP), cerebral blood flow velocity (CBFV), peak appearance times (PATs) of the first, second, and third ICP peaks (t_{P1} , t_{P2} , t_{P3}) and the first, second and third CBFV peaks (t_{F1} , t_{F2} , t_{F3}). Shaded areas indicate selected periods of baseline and hypocapnia.

individual CBFV pulses: $1/\text{duration}$. Pulse-by-pulse analysis of the ABP signal was not performed as it could be disturbed by the distance between measurement sites (ABP: peripheral measurement; CBFV and ICP: intracranial measurement).

Peak annotation

A single researcher (AP) annotated all three peaks in every reliable pulse of ICP and CBFV (P1, P2, P3 and F1, F2, F3, respectively) or marked the pulse as invalid if any of the three peaks was indistinguishable or the shape of the pulse was distorted. Distorted pulses were identified based on examples shown in

previous studies on ICP and CBFV pulse waveforms (Lee et al., 2019; Megjhani et al., 2019; Ziółkowski et al., 2021b; Mataczynski et al., 2021) to exclude, among others, non-physiological signal values resulting from artifacts at the signal collection stage. The peak appearance times were then calculated for every reliable pulse as the time interval between the local minimum preceding the ascending slope of the pulse and the annotated position of a peak. An example of ICP and CBFV pulses with peak appearance times is visualized in Figure 1. The appearance times of the first, second, and third peak were named t_{P1} , t_{P2} and t_{P3} for ICP pulses (Figure 1A) and t_{F1} , t_{F2} , t_{F3} for CBFV pulses (Figure 1B). The annotation process and

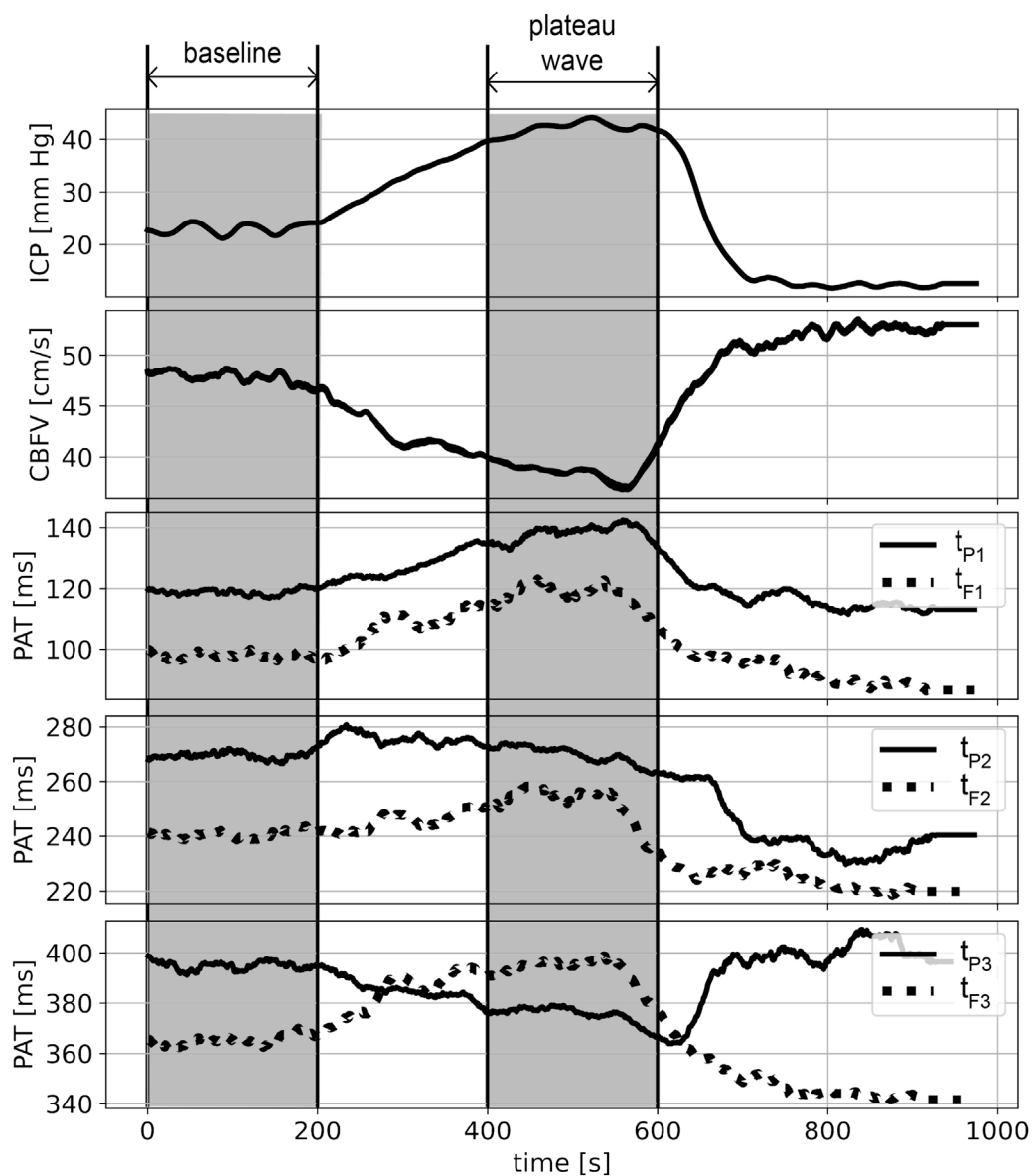


FIGURE 4

An example of smoothed (within the window of 40 pulses) recordings from a single patient during the plateau wave. From top to bottom: intracranial pressure (ICP), cerebral blood flow velocity (CBFV), peak appearance times (PATs) of the first, second, and third ICP peaks (t_{P1} , t_{P2} , t_{P3}) and the first, second and third CBFV peaks (t_{F1} , t_{F2} , t_{F3}). Shaded areas indicate selected periods of baseline and the flat part of the plateau wave.

calculation of all parameters were performed using programs custom-written in Python 3.7.

Analysis of changes in peak appearance times

ICP, CBFV (averaged over every single pulse) and PAT time courses in each recording were smoothed with a moving average filter (window length: 40 pulses, moved every single pulse). All physiological signals and PATs were plotted over time individually for each patient. Examples of such plots are presented in [Figure 3](#) and [Figure 4](#).

In further analysis, the mean values of ICP and CBFV peak appearance times were calculated over every baseline period and the subsequent period of hypocapnia or plateau phase in order to assess the direction of changes in each signal.

Statistical analysis

Non-parametric tests were used for statistical analyses (assumption of normality was rejected by the Shapiro–Wilk test

TABLE 1 Medians, upper quartiles, and lower quartiles (in brackets) of physiological parameters: intracranial pressure (ICP), arterial blood pressure (ABP), cerebral blood flow velocity (CBFV) and heart rate (HR).

Parameter	Pre-hypocapnia baseline	Hypocapnia	Pre-plateau wave baseline	Plateau wave
	<i>n</i> = 11		<i>n</i> = 8	
ICP [mm Hg]	14.63 (9.10; 16.43)	9.94 (4.30; 12.10)	19.86 (17.84; 24.22)	44.14 (40.50; 46.94)
	<i>p</i> = 0.003		<i>p</i> = 0.012	
ABP [mm Hg]	76.67 (71.78; 82.19)	81.80 (74.67; 84.24)	76.56 (73.20; 84.93)	75.76 (72.50; 80.90)
	<i>p</i> = ns		<i>p</i> = ns	
CBFV [cm/s]	57.84 (51.95; 69.70)	51.11 (44.51; 55.25)	51.22 (35.53; 58.98)	39.53 (29.29; 56.73)
	<i>p</i> = 0.003		<i>p</i> = 0.025	
HR [1/min]	74.66 (69.75; 78.04)	76.69 (73.04; 80.42)	69.10 (62.66; 79.08)	69.79 (60.43; 80.97)
	<i>p</i> = ns		<i>p</i> = ns	

n—number of patients in the group; *p*—*p*-value of Wilcoxon signed rank test; ns means *p*-value greater than 0.05.

for the majority of variables). The distributions of calculated values of physiological signals and indices were described with the median and the upper and lower quartiles. The differences in physiological signals and indices between ICP plateau phase or hypocapnia and corresponding baselines were tested with Wilcoxon signed rank test. Spearman's correlation coefficients were calculated individually for each patient between PATs and ICP time series. The significance level was set at 0.05 in all analyses.

Results

Number of peak annotations and duration of selected analysis periods

In the plateau wave group of 8 recordings, all three peaks were annotated in 11,056 ICP pulses and 9 695 CBFV pulses (8 473 common pulses). In 11 hypocapnia recordings, the peaks were annotated in 16,991 ICP pulses and 24,111 CBFV pulses (15,567 common pulses). The differences in number of annotated pulses in ICP and CBFV are mainly due to signal artifacts and indistinguishability of any of three peaks in a pulse. Median length of the hypocapnia period and the baseline preceding hypocapnia were 700 s (IQR: 673–750 s) and 800 s (IQR: 800–900 s), respectively. Median length of the plateau period and the baseline before the plateau wave were 275 s (IQR: 223–470 s) and 330 s (IQR: 275–425 s), respectively.

Changes in physiological signals

ICP decreased during hypocapnia and increased during plateau waves (see Table 1). CBFV decreased in both groups, while ABP remained stable. HR did not change between baseline

and hypocapnia or between baseline and plateau waves. ICP at pre-plateau wave baseline was higher than at pre-hypocapnia baseline (*p* = 0.006).

Changes in peak appearance times

PAT of the first peak of ICP and CBFV got shorter during hypocapnia and longer during plateau waves (see Figure 5). During plateau waves P3 appeared earlier, whereas F3 appeared later. Second peak of ICP appeared earlier with hypocapnia. All other appearance times did not change significantly. The direction of changes (acceleration or delay) in PATs during hypocapnia and plateau waves are schematically presented in selected individual pulses in Figure 6 and Figure 7, respectively.

Association between changes in peak appearance times and changes in mean intracranial pressure

The changes in PAT of all three peaks in the CBFV pulses were positively correlated with changes in ICP in almost all individual recordings—see Table 2. This means that during a decrease in ICP induced by hypocapnia PAT of all three peaks of CBFV pulses got shorter in all individual recordings. Opposite changes took place during an increase in ICP related to episodes of ICP plateau waves (PATs of all three peaks in CBFV pulse got longer in almost all individual recordings except for PAT of the second CBFV peak. PAT of F2 was not correlated with mean ICP in 1 out of 9 recordings (11%) during plateau waves).

Similar behavior was observed for the first peak of ICP pulse—see Table 2. PAT of P1 got longer when ICP increased

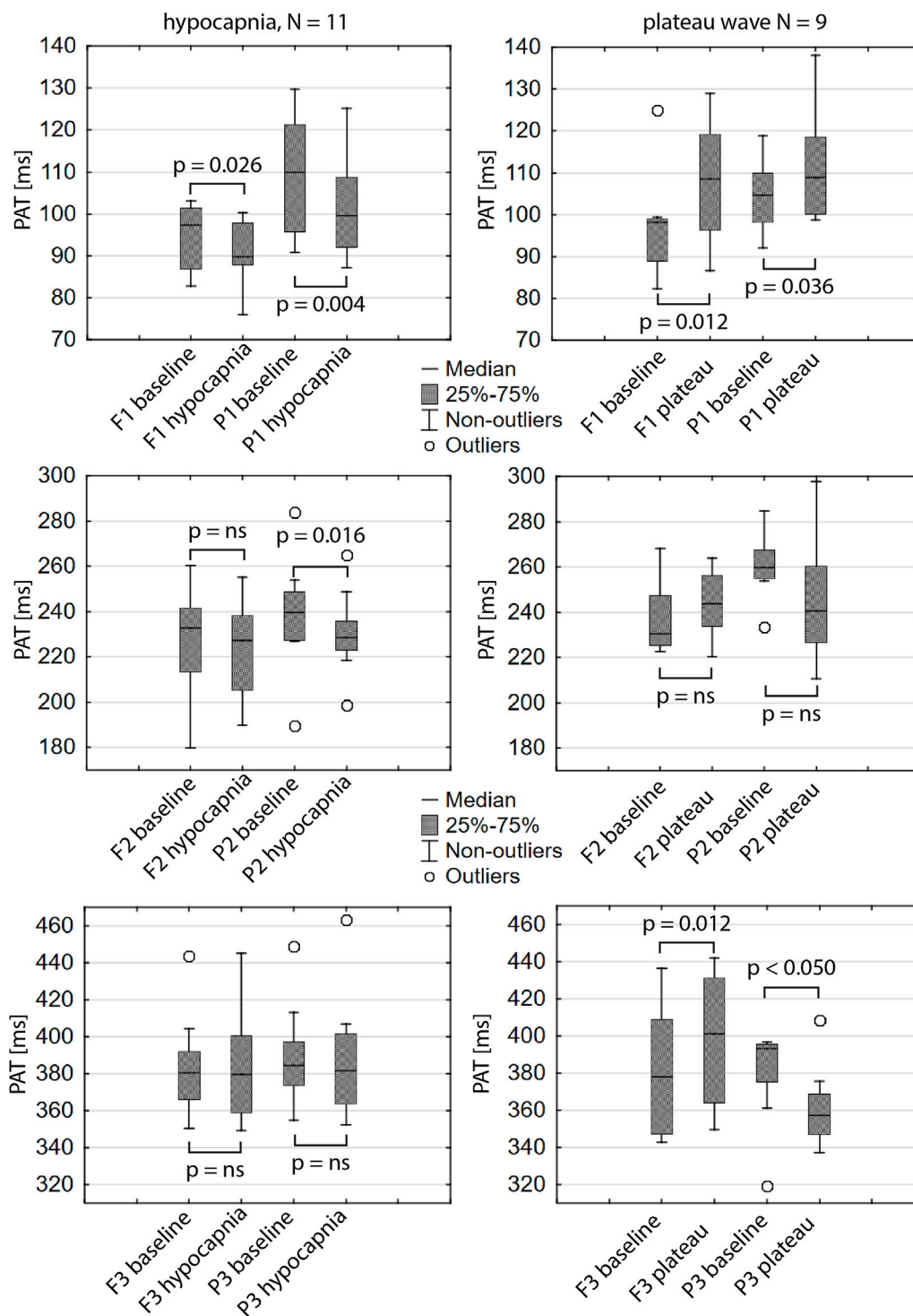


FIGURE 5

Peak appearance times (PATs) of the first, second and third peaks of intracranial pressure (P1, P2, P3) and cerebral arterial blood flow velocity (F1, F2, F3). Box-plots in the left column present PATs during hypocapnia and preceding baseline. Right column shows PATs during ICP plateau waves and corresponding baselines. N—number of patients in the group, p — p -value of Wilcoxon signed rank test, ns— p -values greater than 0.05.

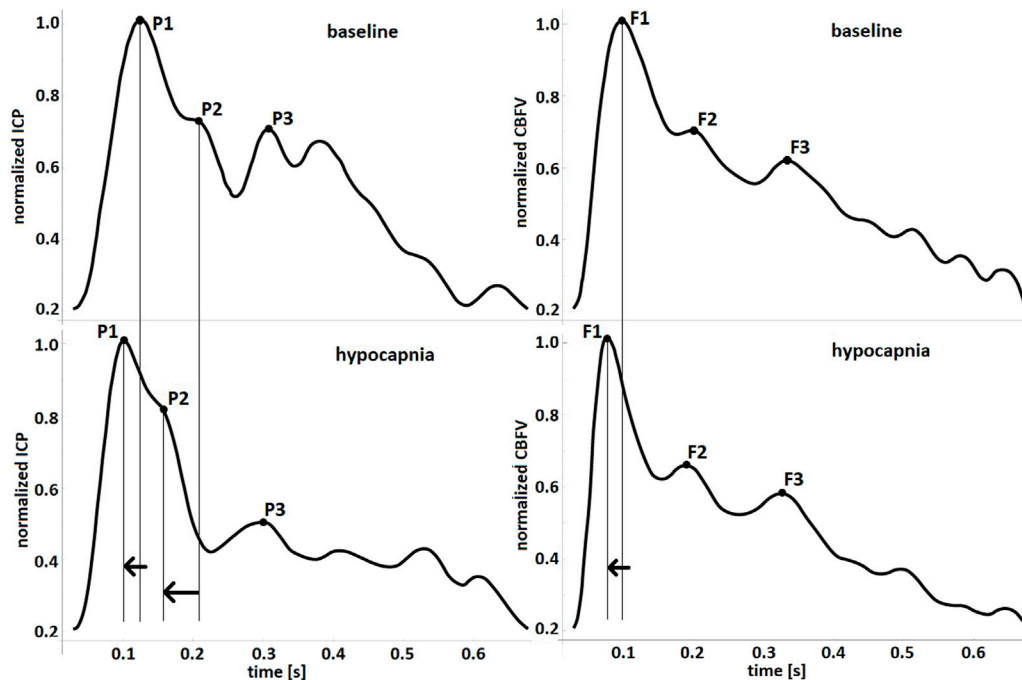


FIGURE 6

Observed changes in peak appearance times during hypocapnia presented in handpicked pulse waveforms of intracranial pressure (ICP, left-hand charts) and pulse cerebral blood flow velocity (CBFV, right-hand charts). The arrows indicate direction of changes in peak appearance times.

during plateau wave and shorter (significant correlations were found for 75% of analyzed recordings) with decreasing ICP during hypocapnia. During plateau waves there were also strong correlations between PAT of the second and third peak of ICP pulse and ICP (PATs of P2 and P3 got shorter with rising ICP). Shortening of PATs of P2 and P3 during a decrease in ICP associated with hypocapnia was less significant.

Discussion

Potential mechanism of changes in PATs of CBFV pulse

We observed that the first peak of CBFV pulse appears earlier during a slight drop in mean ICP induced by hypocapnia and appears later, together with F3, with a rise in mean ICP during plateau wave. As both conditions are associated with cerebral vascular changes, hypocapnia-induced vasoconstriction and plateau wave-induced vasodilation may be the factors affecting PATs of CBFV pulses. During hypocapnia, the vessels become stiffer which causes a decrease in C_a (compliance of the cerebral arterial bed) (Carrera et al., 2011; Ziółkowski et al., 2021a). Under normal conditions, the ABP forward wave causes an elastic expansion of the artery against the surrounding tissue. This expansion is greater if the difference between ABP and ICP is

bigger. After the maximum of the systolic pressure wave passes, the artery returns to its original diameter, returning energy to the flow, which can be observed as acceleration in flow velocity. With stiffening of the vessels (such as induced by hypocapnia), the degree of artery expansion is smaller and the velocity of the forward traveling wave is greater. As a result, the artery wall transfers the energy to the flow faster (Laurent et al., 2006; Aggarwal et al., 2008; Flück et al., 2014), resulting in earlier appearance of F1.

The vascular changes that take place during ICP plateau waves are more complex. Firstly, in response to the initial sudden drop in mean ABP, cerebral vasodilation occurs to sustain cerebral blood flow at a physiological level. Along with an increase in mean ICP, it results in an increase in C_a (Carrera et al., 2011; Ziółkowski et al., 2021a). As the ICP plateau phase is achieved, the vasodilation is sustained until the vasoconstriction process begins (usually for several minutes), which leads to a return to the level of vascular tone preceding the plateau or to a new level of vascular tone (Rosner and Becker, 1984). As mentioned before, the arterial pressure wave propagation velocity depends on vascular stiffness. Due to vasodilation at the beginning of the ICP plateau wave, the vessels become less stiff, resulting in slower propagation of arterial pressure waveform and, as a consequence, later appearance of F1 and F3. Similar observation regarding the latency of CBFV onset was noted during cerebral vasodilation in (Kim et al., 2011).

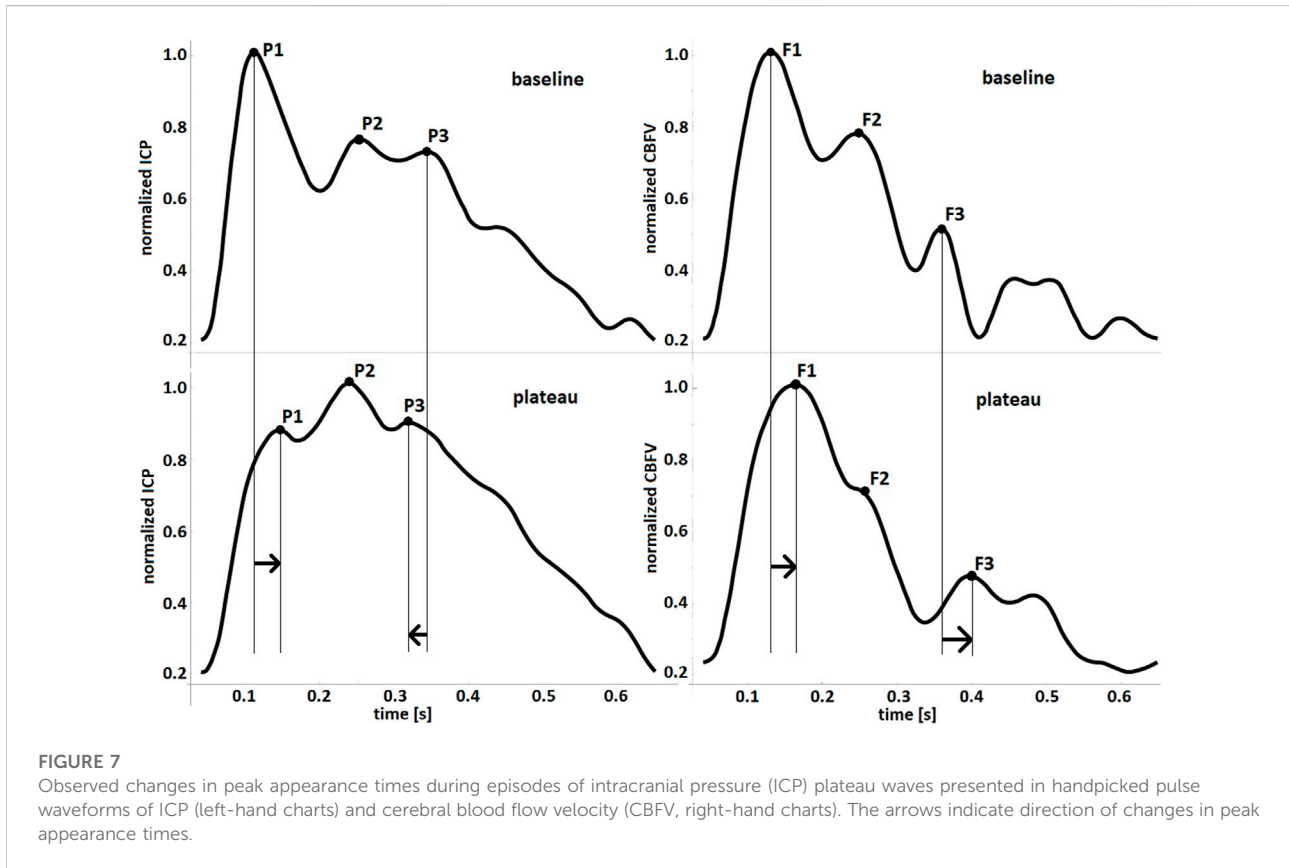


FIGURE 7

Observed changes in peak appearance times during episodes of intracranial pressure (ICP) plateau waves presented in handpicked pulse waveforms of ICP (left-hand charts) and cerebral blood flow velocity (CBFV, right-hand charts). The arrows indicate direction of changes in peak appearance times.

TABLE 2 Correlation analysis of individual ICP recordings (the whole monitoring period—from the beginning of baseline to the end of hypocapnia/plateau wave). Median Spearman’s correlation coefficient (r_s) values between mean intracranial pressure (ICP) and mean peak appearance times calculated from all statistically significant individual correlations with each group.

Group	Hypocapnia ICP ↓		Plateau wave ICP ↑	
	vs	mean ICP [mm Hg]		
t_{P1} [ms]		0.70 (0.25; 0.79) $p_{ss} = 100\%$	0.77 (0.62; 0.83) $p_{ss} = 75\%$	
t_{P2} [ms]		0.65 (0.32; 0.78) $p_{ss} = 100\%$	-0.74 (-0.86; -0.05) $p_{ss} = 100\%$	
t_{P3} [ms]		0.16 (-0.51; 0.32) $p_{ss} = 100\%$	-0.83 (-0.94; -0.73) $p_{ss} = 100\%$	
t_{F1} [ms]		0.56 (0.38; 0.69) $p_{ss} = 100\%$	0.79 (0.61; 0.88) $p_{ss} = 100\%$	
t_{F2} [ms]		0.32 (0.06; 0.60) $p_{ss} = 100\%$	0.53 (0.35; 0.73) $p_{ss} = 89\%$	
t_{F3} [ms]		0.33 (-0.24; 0.56) $p_{ss} = 100\%$	0.65 (0.55; 0.85) $p_{ss} = 100\%$	

t_{pn} appearance time of the n th peak of the ICP, pulse, t_{Fn} —appearance time of the n th peak of the cerebral blood flow velocity (CBFV) pulse. Every cell contains the median of individual r_s values, interquartile range (in brackets) and the percentage of statistically significant correlations (p_{ss}).

Potential mechanism of changes in PATs of pulse ICP

We observed that appearance time of P1 tends to change in the same direction as appearance time of F1 as they appear earlier with hypocapnia and later during plateau wave compared to

baseline. As both P1 and F1 are associated with the systolic peak of the ABP pulse (Carrera et al., 2010), the mechanism of changes in PAT of P1 may also be related to the propagation velocity of the arterial pressure waveform which is modulated by the vascular stiffness—the stiffer the vessel, the higher the pressure waveform velocity and the earlier the appearance of

the first peak. Opposite situation takes place during plateau wave—the vessel becomes less stiff and the pressure waveform velocity decreases resulting in later appearance of P1.

In turn, during hypocapnia PAT of P2 shortens. P2 was suggested to be associated with the maximum of the C_aBV pulse, and the shape of the C_aBV pulse was shown to change with mean ICP level in normal pressure hydrocephalus and in TBI patients (Carrera et al., 2010). However, the changes in C_aBV pulse shape have not yet been well described, therefore it can only be assumed that the changes in PAT of P2 are potentially linked to the changes in C_aBV pulse shape. Further studies are required to answer the question how these shapes of ICP and C_aBV pulses are related to each other and why changes in PAT of P2 are significant during hypocapnia but are not clearly visible during ICP plateau waves.

The origin of P3 is still unknown; however, it was hypothesized to be associated with the shape of the C_aBV pulse (Carrera et al., 2010) or with venous blood outflow (Czosnyka and Czosnyka, 2020). According to our unpublished observations of the relationship between the shapes of C_aBV and ICP waveforms, the association between P3 and the shape of the C_aBV waveform is very likely. Nevertheless, a further study on the shape of C_aBV pulses may help to better understand the mechanism of changes in PAT of P3 and may lead to establish a new methodology for non-invasive estimation of the shape of ICP pulse.

Relation with previous studies

Table S1 provided in the Supplementary Materials contains a synopsis-review of other studies on the morphology of intracerebral pulse waveforms. It is worth noting that most of previous research presented in the table focused on peak magnitudes rather than peak appearance times. Nevertheless, we can refer our results to previous investigations using the MOCAIP algorithm to derive morphological characteristics of ICP pulses (Hu et al., 2010b). It has been shown that under the conditions of increased ICP, the time period between P3 and P1 decreases in comparison with normal ICP levels. Therefore, our observations about the decrease in t_{P3} and increase in t_{P1} during plateau waves are in line with those previous results. It is also known that the shape of the ICP waveform changes with rising mean ICP value (Cardoso et al., 1983; Contant et al., 1995). The normal shape of ICP pulse observed while mean ICP is at a physiological level and cerebrospinal compliance is high resembles a saw-tooth with three distinct peaks whereas during significantly elevated ICP, the pulse is pathologically rounded and the peaks cannot be recognized. In our study, we observed that PAT of P3 decreases whereas PAT of P1 increases during plateau waves. This reflects the pathological deformation of ICP pulse waveform and the transition from the physiological, triphasic waveform to the pathological, rounded shape with only one distinguishable peak (P1 and P3 move toward P2, resulting in rounding of the pulsation).

Such shape transformation, along with observed changes in PATs, may suggest that with increasing ICP, all ICP peaks are getting closer to each other. In recent studies conducted in monkeys, human infants and adults with the use of diffuse correlation spectroscopy (Fischer et al., 2020; Ruesch et al., 2020), the authors pointed out that the appearance time of the third peak of CBF is a relevant feature for the machine learning algorithm to estimate ICP non-invasively. We also observed that PAT of F3 appears later during the increase in ICP which suggest that analysis of the third peaks of both CBFV and CBF pulse waveforms may provide useful information on ICP changes. Furthermore, analysis of relations in individual recording between PATs and mean ICP value showed that PATs of all CBFV peaks and PAT of P1 were significantly correlated with the changes in mean ICP—these PATs changed in opposite directions during hypocapnia and ICP plateau waves. This may suggest that analysis of the appearance times might be sensitive to changes in cerebral hemodynamics and PATs of CBFV pulse may be useful as non-invasive indicators of changes in mean ICP value.

Limitations

It is known that the distal systolic pulse amplification impacts the morphology of ABP pulse waveform (Geddes, 1991; Karamanoglu et al., 1993; Gao et al., 2016; Yao et al., 2017). The peak configuration differs between central and radial arteries and the second peak of pulse ABP may disappear in the distal compartment. Therefore, this study was performed without consideration of potential changes in PATs of ABP pulse waveform to avoid the error in comparing ABP peaks measured in the extracranial (and distant) compartment with single-compartment analysis of CBFV and ICP pulses. This study was performed in a small number of subjects and therefore the results should be treated as preliminary. Furthermore, all signals were up-sampled from 50 Hz to 200 Hz to increase their temporal resolution. The low pass filtering with cut-off frequency of 12 Hz was performed prior to analysis and may have had a minor impact on peak positions and observed changes in their appearance time. However, if this influence exists, it is systematical and fully reproducible. We did not perform the analysis of the influence of HR on PATs because in our groups HR did not change significantly between baselines and corresponding changes (hypocapnia and plateau wave). Nevertheless, in further studies on PATs we plan to investigate their relationships with HR or to perform pulse waveform normalization over time to minimize this influence. In this study we assumed that the analysis of peaks of CBFV and ICP is not affected by the state of cerebral autoregulation as the response time of cerebral autoregulation is about 5s (Zhang et al., 1998) and becomes longer in TBI patients (Czosnyka et al., 2009) while PATs are shorter than the cardiac cycle (below 1s). Moreover, we were not able to measure vasodilation or vasoconstriction directly; we assumed that vasoconstriction

happens during hypocapnia and vasodilation is observed during the plateau phase of ICP plateau wave.

All the peaks of ICP and CBFV pulses were annotated manually by a single researcher, which may influence the accuracy of peaks position and may introduce an experimenter bias. In order to reduce the huge amount of work required to annotate every pulse manually, we plan to develop an artificial intelligence system to peak annotation in further studies. Only pulses with all three peaks visible in both ICP and corresponding CBFV pulses were included for analysis. In further studies, we will focus mainly (but not exclusively) on PATs of F1, F3 and P1 (as they seem to be the most significant based on our results). This will significantly reduce the number of rejected pulsations and will allow the analysis of a much larger amount of data. Furthermore, intensive care unit procedures may also impact the results. All patients were mechanically ventilated, which may influence the configuration of the peaks, especially P3, but its influence on PAT is unknown. Shape of the pulses may also be affected by the respiration phase (Foltz et al., 1990). This influence was minimized by averaging all parameters over baselines and challenges (hypocapnia/plateau waves) for group analyses and averaging over 40 pulses for individual analyses. Moreover, we had no information about the time of administration of medicines and the group was not big enough to assess the impact of medicines on the results. Finally, all subjects were patients with TBI, with TCD measured in the middle cerebral artery. Thus it is possible that presented results are specific to TBI patients and observed changes in PATs of CBFV may be specific to middle cerebral artery. Further research would be required to assess the relationship between PATs of CBFV and measurement site.

Conclusion

Our results show that increase in ICP prolongs PATs of F1 and F3 while decrease in ICP shortens PAT of F1. Similarly, decrease in ICP shortens PATs of P1 and P2 while rising ICP during plateau wave delays the P1 and accelerates the appearance of the P3 in pulse ICP. We have also observed an association in individual recordings between PATs of all CBFV pulses, PAT of P1 and mean ICP. The results suggest that PATs of ICP and CBFV carry additional information about the state of cerebrospinal hemodynamics and PATs of CBFV pulse may potentially be used for non-invasive detection of ICP changes. Further study is needed to confirm these observations.

Data availability statement

The data analyzed in this study is subject to the following licenses/restrictions: The dataset is owned by the Addenbrooke's

Hospital, Cambridge, United Kingdom. Requests to access these datasets should be directed to mc141@medschl.cam.ac.uk.

Ethics statement

The studies involving human participants were reviewed and approved by Local Research Ethical Committee, Cambridge, United Kingdom. Written informed consent for participation was not required for this study in accordance with the national legislation and the institutional requirements.

Author contributions

AZ, AP, AK, MC, and MK conceived and designed the study; MC digitally recorded clinical material used in this study; AP annotated peaks; AZ analyzed data; AZ, AP, AK, AU, ZC, MC, and MK interpreted results; AZ drafted the manuscript; AZ, AP, AK, AU, ZC, MC, and MK edited and revised the manuscript; AZ, AP, AK, AU, ZC, MC, and MK approved the final version of the manuscript.

Funding

This study was supported by the National Science Centre, Poland (grant no. UMO-2019/35/B/ST7/00500). MC is supported by NIHR, Cambridge Centre and Med-Tec MIC cooperative.

Conflict of interest

MC has a financial interest in licensing of ICM+ software (Cambridge Enterprise Ltd).

The remaining authors have declared they have no commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Supplementary material

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2022.1077966/full#supplementary-material>

References

- Aggarwal, S., Brooks, D. M., Kang, Y., Linden, P. K., and Patzer, J. F. (2008). Noninvasive monitoring of cerebral perfusion pressure in patients with acute liver failure using transcranial Doppler ultrasonography. *Liver Transpl.* 14, 1048–1057. doi:10.1002/lt.21499
- Anile, C., De Bonis, P., Mangiola, A., Mannino, S., and Santini, P. (2014). A new method of estimating intracranial elastance. *Interdiscip. Neurosurg. Adv. Tech. Case Manag.* 1, 26–30. doi:10.1016/j.inat.2014.03.002
- Asgari, S., Bergsneider, M., Hamilton, R., Vespa, P., and Hu, X. (2011). Consistent changes in intracranial pressure waveform morphology induced by acute hypercapnic cerebral vasodilatation. *Neurocrit. Care* 15, 55–62. doi:10.1007/s12028-010-9463-x
- Bishop, S. M., and Ercole, A. (2018). Multi-scale peak and trough detection optimised for periodic and quasi-periodic neuroscience data. *Acta Neurochir. Suppl.* 126, 189–195. doi:10.1007/978-3-319-65798-1_39
- Calisto, A., Galeano, M., Bramanti, A., Angileri, F., Campobello, G., Serrano, S., et al. (2010). Analysis of intracranial pressure recordings: Comparison of PCA and Signal Averaging based filtering methods and signal period estimation. *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. EMBC'10* 2010, 3638–3641. doi:10.1109/IEMBS.2010.5627420
- Cardim, D., Schmidt, B., Robba, C., Donnelly, J., Puppo, C., Czosnyka, M., et al. (2017). Transcranial Doppler monitoring of intracranial pressure plateau waves. *Neurocrit. Care* 26, 330–338. doi:10.1007/s12028-016-0356-5
- Cardoso, E. R., Reddy, K., and Bose, D. (1988). Effect of subarachnoid hemorrhage on intracranial pulse waves in cats. *J. Neurosurg.* 69, 712–718. doi:10.3171/jns.1988.69.5.0712
- Cardoso, E. R., Rowan, J. O., and Galbraith, S. (1983). Analysis of the cerebrospinal fluid pulse wave in intracranial pressure. *J. Neurosurg.* 59, 817–821. doi:10.3171/jns.1983.59.5.0817
- Carrera, E., Kim, D. J., Castellani, G., Zweifel, C., Czosnyka, Z., Kasprawicz, M., et al. (2010). What shapes pulse amplitude of intracranial pressure? *J. Neurotrauma* 27, 317–324. doi:10.1089/neu.2009.0951
- Carrera, E., Steiner, L. A., Castellani, G., Smielewski, P., Zweifel, C., Haubrich, C., et al. (2011). Changes in cerebral compartmental compliances during mild hypocapnia in patients with traumatic brain injury. *J. Neurotrauma* 28, 889–896. doi:10.1089/neu.2010.1377
- Chopp, M., and Portnoy, H. D. (1980). Systems analysis of intracranial pressure. Comparison with volume-pressure test and CSF-pulse amplitude analysis. *J. Neurosurg.* 53, 516–527. doi:10.3171/jns.1980.53.4.0516
- Contant, C. F., Robertson, C. S., Crouch, J., Gopinath, S. P., Narayan, R. K., and Grossman, R. G. (1995). Intracranial pressure waveform indices in transient and refractory intracranial hypertension. *J. Neurosci. Methods* 57, 15–25. doi:10.1016/0165-0270(94)00106-Q
- Czosnyka, M., Brady, K., Reinhard, M., Smielewski, P., and Steiner, L. A. (2009). Monitoring of cerebrovascular autoregulation: Facts, myths, and missing links. *Neurocrit. Care* 10, 373–386. doi:10.1007/s12028-008-9175-7
- Czosnyka, M., and Czosnyka, Z. (2020). Origin of intracranial pressure pulse waveform. *Acta Neurochir. (Wien)* 162, 1815–1817. doi:10.1007/s00701-020-04424-4
- Czosnyka, M., Smielewski, P., Piechnik, S., Schmidt, E. A., Al-Rawi, P. G., Kirkpatrick, P. J., et al. (1999). Hemodynamic characterization of intracranial pressure plateau waves in head-injury patients. *J. Neurosurg.* 91, 11–19. doi:10.3171/JNS.1999.91.1.0011
- Czosnyka, M., Smielewski, P., Piechnik, S., Steiner, L. A., and Pickard, J. D. (2001). Cerebral autoregulation following head injury. *J. Neurosurg.* 95, 756–763. doi:10.3171/JNS.2001.95.5.0756
- De Riva, N., Budohoski, K. P., Smielewski, P., Kasprawicz, M., Zweifel, C., Steiner, L. A., et al. (2012). Transcranial Doppler pulsatility index: What it is and what it isn't. *Neurocrit. Care* 17, 58–66. doi:10.1007/s12028-012-9672-6
- Dias, C., Maia, I., Cerejo, A., Varsos, G., Smielewski, P., Paiva, J. A., et al. (2014). Pressures, flow, and brain oxygenation during plateau waves of intracranial pressure. *Neurocrit. Care* 21, 124–132. doi:10.1007/s12028-013-9918-y
- Fischer, J. B., Ghouse, A., Tagliabue, S., Maruccia, F., Rey-Perez, A., Báguena, M., et al. (2020). Non-invasive estimation of intracranial pressure by diffuse optics: A proof-of-concept study. *J. Neurotrauma* 37, 2569–2579. doi:10.1089/NEU.2019.6965
- Flück, D., Beaudin, A. E., Steinback, C. D., Kumarpillai, G., Shobha, N., McCreary, C. R., et al. (2014). Effects of aging on the association between cerebrovascular responses to visual stimulation, hypercapnia and arterial stiffness. *Front. Physiol.* 5 FEB. 5, 49. doi:10.3389/fphys.2014.00049
- Foltz, E. L., Blanks, J. P., and Yonemura, K. (1990). CSF pulsatility in hydrocephalus: Respiratory effect on pulse wave slope as an indicator of intracranial compliance. *Neurol. Res.* 12, 67–74. doi:10.1080/01616412.1990.11739918
- Gao, M., Rose, W. C., Fetcs, B., Kass, D. A., Chen, C. H., and Mukkamala, R. (2016). A simple adaptive transfer function for deriving the central blood pressure waveform from a radial blood pressure waveform. *Sci. Rep.* 6, 33230–33239. doi:10.1038/srep33230
- Geddes, L. A. (1991). *Handbook of blood pressure measurement*. New York, NY: HandbBlood Press. Meas. doi:10.1007/978-1-4684-7170-0
- Germon, K. (1988). Interpretation of ICP pulse waves to determine intracerebral compliance. *J. Neurosci. Nurs.* 20, 344–351. doi:10.1097/01376517-198812000-00004
- Hamilton, R., Xu, P., Asgari, S., Kasprawicz, M., Vespa, P., Bergsneider, M., et al. (2009). Forecasting intracranial pressure elevation using pulse waveform morphology. *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. Annu. Int. Conf.* 2009, 4331–4334. doi:10.1109/IEMBS.2009.5332749
- Heldt, T., Zoerle, T., Teichmann, D., and Stocchetti, N. (2019). Intracranial pressure and intracranial elastance monitoring in neurocritical care. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 21, 523–549. doi:10.1146/annurev-bioeng-060418-052257
- Hu, X., Glenn, T., Scalzo, F., Bergsneider, M., Sarkiss, C., Martin, N., et al. (2010a). Intracranial pressure pulse morphological features improved detection of decreased cerebral blood flow. *Physiol. Meas.* 31, 679–695. doi:10.1088/0967-3334/31/5/006
- Hu, X., Xu, P., Asgari, S., Vespa, P., and Bergsneider, M. (2010b). Forecasting ICP elevation based on prescient changes of intracranial pressure waveform morphology. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 57, 1070–1078. doi:10.1109/TBME.2009.2037607
- Hu, X., Xu, P., Scalzo, F., Vespa, P., and Bergsneider, M. (2009). Morphological clustering and analysis of continuous intracranial pressure. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 56, 696–705. doi:10.1109/TBME.2008.2008636
- Karamanoglu, M., O'Rourke, M. F., Avolio, A. P., and Kelly, R. P. (1993). An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man. *Eur. Heart J.* 14, 160–167. doi:10.1093/eurheartj/14.2.160
- Kazimierska, A., Kasprawicz, M., Czosnyka, M., Placek, M. M., Baledent, O., Smielewski, P., et al. (2021). Compliance of the cerebrospinal space: Comparison of three methods. *Acta Neurochir. (Wien)* 163, 1979–1989. doi:10.1007/s00701-021-04834-y
- Khan, K. S., and Wiersema, U. F. (2020). Transcranial Doppler waveform changes due to increased cerebrovascular resistance and raised intracranial pressure in a patient with cirrhosis: A difference in shapes, not in numbers. *J. Clin. Ultrasound* 48, 59–63. doi:10.1002/jcu.22799
- Kim, D. J., Kasprawicz, M., Carrera, E., Castellani, G., Zweifel, C., Lavinio, A., et al. (2009). The monitoring of relative changes in compartmental compliances of brain. *Physiol. Meas.* 30, 647–659. doi:10.1088/0967-3334/30/7/009
- Kim, S., Hamilton, R., Pineles, S., Bergsneider, M., and Hu, X. (2013). Noninvasive intracranial hypertension detection utilizing semisupervised learning. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 60, 1126–1133. doi:10.1109/TBME.2012.2227477
- Kim, S., Hu, X., McArthur, D., Hamilton, R., Bergsneider, M., Glenn, T., et al. (2011). Inter-subject correlation exists between morphological metrics of cerebral blood flow velocity and intracranial pressure pulses. *Neurocrit. Care* 14, 229–237. doi:10.1007/s12028-010-9471-x
- Kohara, K., Tabara, Y., Oshiumi, A., Miyawaki, Y., Kobayashi, T., and Miki, T. (2005). Radial augmentation index: A useful and easily obtainable parameter for vascular aging. *Am. J. Hypertens.* 18, 11S–14S–14S. doi:10.1016/J.AMJHYPER.2004.10.010
- Kurji, A., Debert, C. T., Whitelaw, W. A., Rawling, J. M., Frayne, R., and Poulin, M. J. (2006). Differences between middle cerebral artery blood velocity waveforms of young and postmenopausal women. *Menopause* 13, 303–313. doi:10.1097/01.gme.0000177905.94515.24
- Laurent, S., Cockcroft, J., Van Bortel, L., Boutouyrie, P., Giannattasio, C., Hayoz, D., et al. (2006). Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications. *Eur. Heart J.* 27, 2588–2605. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHL254
- Lee, S. B., Kim, H., Kim, Y. T., Zeiler, F. A., Smielewski, P., Czosnyka, M., et al. (2019). Artifact removal from neurophysiological signals: Impact on intracranial and arterial pressure monitoring in traumatic brain injury. *J. Neurosurg.* 132, 1952–1960. doi:10.3171/2019.2.JNS182260
- Mataczynski, C., Kazimierska, A., Uryga, A., Burzynska, M., Rusiecki, A., and Kasprawicz, M. (2021). End-to-End automatic morphological classification of

- intracranial pressure pulse waveforms using deep learning. *IEEE J. Biomed. Heal. Inf.* 26, 494–504. doi:10.1109/JBHL.2021.3088629
- Meghani, M., Alkhachroum, A., Terilli, K., Ford, J., Rubinos, C., Kromm, J., et al. (2019). An active learning framework for enhancing identification of non-artifactual intracranial pressure waveforms. *Physiol. Meas.* 40, 015002. doi:10.1088/1361-6579/AAF979
- Puppo, C., Kasprovicz, M., Steiner, L. A., Yelicich, B., Lalou, D. A., Smielewski, P., et al. (2020). Hypocapnia after traumatic brain injury: How does it affect the time constant of the cerebral circulation? *J. Clin. Monit. Comput.* 34, 461–468. doi:10.1007/s10877-019-00331-x
- Rosner, M. J., and Becker, D. P. (1984). Origin and evolution of plateau waves. Experimental observations and a theoretical model. *J. Neurosurg.* 60, 312–324. doi:10.3171/JNS.1984.60.2.0312
- Ruesch, A., Yang, J., Schmitt, S., Acharya, D., Smith, M. A., and Kainerstorfer, J. M. (2020). Estimating intracranial pressure using pulsatile cerebral blood flow measured with diffuse correlation spectroscopy. *Biomed. Opt. Express* 11, 1462–1476. doi:10.1364/BOE.386612
- Steiner, L. A., Balestreri, M., Johnston, A. J., Czosnyka, M., Coles, J. P., Chatfield, D. A., et al. (2004). Sustained moderate reductions in arterial CO₂ after brain trauma Time-course of cerebral blood flow velocity and intracranial pressure. *Intensive Care Med.* 30, 2180–2187. doi:10.1007/s00134-004-2463-6
- Varsos, G. V., De Riva, N., Smielewski, P., Pickard, J. D., Brady, K. M., Reinhard, M., et al. (2013). Critical closing pressure during intracranial pressure plateau waves. *Neurocrit. Care* 18, 341–348. doi:10.1007/s12028-013-9830-5
- Wilkinson, I. B., Fuchs, S. A., Jansen, I. M., Spratt, J. C., Murray, G. D., Cockcroft, J. R., et al. (1998). Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J. Hypertens.* 16, 2079–2084. doi:10.1097/00004872-199816121-00033
- Yao, Y., Xu, L., Sun, Y., Fu, Q., Zhou, S., He, D., et al. (2017). Validation of an adaptive transfer function method to estimate the aortic pressure waveform. *IEEE J. Biomed. Heal. Inf.* 21, 1599–1606. doi:10.1109/JBHL.2016.2636223
- Zhang, R., Zuckerman, J. H., Giller, C. A., and Levine, B. D. (1998). H233–H241. Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation in humans. *Am. J. Physiol.-Hear. Circ. Physiol.* 274. <https://doi.org/10.1152/AJPHEART.1998.274.1.H233/ASSET/IMAGES/LARGE/AHEA4012006.JPEG>
- Ziółkowski, A., Kazimierska, A., Czosnyka, M., and Kasprovicz, M. (2021a). “Analysis of changes in intracranial compliance in patients with craniocerebral trauma during moderate hypocapnia,” in *Zdrowie człowieka - profilaktyka, rozpoznawanie i leczenie chorób* (Scientific Publisher TYGIEL), 234–258.
- Ziółkowski, A., Pudelko, A., Kazimierska, A., Czosnyka, M., Czosnyka, Z., and Kasprovicz, M. (2021b). Analysis of relative changes in pulse shapes of intracranial pressure and cerebral blood flow velocity. *Physiol. Meas.* 42, 125004. doi:10.1088/1361-6579/AC38BF

Supplementary materials

Table S1. Synopsis of previous research on the subject of morphological analysis of intracranial pressure (ICP) and/or cerebral blood flow velocity (CBFV) waveforms with a short summary of observed behaviors of peak appearance times and peak heights. P_n – height of the n-th peak of the ICP pulse in reference to the diastolic value of the pulse, F_n – height of the n-th peak of the CBFV pulse in reference to the diastolic value of the pulse, $|P_n|$ – absolute height of the n-th peak of the ICP pulse, $|F_n|$ – absolute height of the n-th peak of the CBFV pulse, t_{P_n} – the appearance time of the n-th peak of the ICP pulse, t_{F_n} – the appearance time of the n-th peak of the CBFV pulse, V_{XX} – the height of the valley following peak XX, \min_{XXX} – the minimal value of the pulse of XXX. LVO – large vessels occlusion, TBI – traumatic brain injury, SAH – subarachnoid hemorrhage, NPH – normal pressure hydrocephalus.

Publication	Subjects	Experiment / state change	Observations on ICP peak appearance times	Observations on CBFV peak appearance times	Observations on ICP peak heights	Observations on CBFV peak heights
A. Kurji <i>et al.</i> , <i>Menopause</i> , 2006, (Kurji <i>et al.</i> , 2006)	Included no=25 females premenopausal: 12 postmenopausal: 13	pre/post-menopausal	–	- t_{F1} , t_{F2} and t_{VF3} do not change in postmenopausal women, - intersubject variances of t_{F1} , t_{F2} increase after menopause	–	After menopause: - $ F1 $ decreases - $ F2 / F1 $ increases - $ F2 $ does not change
S. Aggarwal <i>et al.</i> , <i>Liver Transplant.</i> , 2008, (Aggarwal <i>et al.</i> , 2008)	Included no=16 patients with acute liver failure	Standard clinical observation, mean ICP groups: <20, 20-30, >30	–	–	–	$F2$ increases with ICP, but with higher ICP decreases rapidly
X. Hu <i>et al.</i> , <i>Physiol. Meas.</i> , 2010, (Hu <i>et al.</i> , 2010a)	Included no=63 SAH: 31 TBI: 26 others: 6	Standard clinical observation, CBF groups: <=20/>20 ml/min/100 g	- t_{P2} , t_{P3} increases with low CBF	–	With low CBF: - $P3/P2$ increases - $P1$ decreases - \min_{ICP} increases - $P1$ slope decreases Elevated $P3$ may be associated with low CBF	–

S. Kim <i>et al.</i> , <i>Neurocrit. Care</i> , 2011, (Kim <i>et al.</i> , 2011)	Included no=45 TBI: 29 SAH: 15 NPH: 1	Standard clinical observation	Correlations between MOCAIP ICP and CBFV indices, e.g.: - P1/P2 vs. t_{F3}/(t_{F3}-t_{VF3}) , correlation coefficient $\gamma=-0.67$		Correlations between MOCAIP ICP and CBFV indices, e.g.: - P1/P2 and F1/F2 , correlation coefficient $\gamma=0.74$	
S. Asgari <i>et al.</i> , <i>Neurocrit. Care</i> , 2011, (Asgari <i>et al.</i> , 2011)	Included no=4 Females with chronic headaches	Hypercapnia	Some not listed peak's time-related indices change with hypercapnia	-	With hypercapnia: - P2, P3, V_{P3} and minICP increases and other 50+ peak's height-related indices change	-
S. Asgari <i>et al.</i> , <i>PLoS One</i> , 2012, (Asgari <i>et al.</i> , 2012)	Included no=19 Chronic headaches: 5 Healthy: 14	CO ₂ challenge test – vasoconstriction/vasodilatation	-	Some of complex peak's time-related indices changes with vasoconstriction/dilatation	-	With vasodilatation - F2, V_{F2}, minCBFV, mean CBFV and peaks height-related indices may increase
S. Kim, <i>et al.</i> , <i>IEEE Trans. Biomed. Eng.</i> , 2013, (Kim <i>et al.</i> , 2013)	Included no=90 TBI: 44 SAH: 36 NPH: 10	Standard clinical observation, mean ICP groups: <15, 15-30, >30	-	-	-	F2/F3 ratio may increase with increasing ICP
C. Dias <i>et al.</i> , <i>Neurocrit. Care</i> , 2014, (Dias <i>et al.</i> , 2014)	Included no=18 multiple trauma patients	Plateau waves	-	-	With plateau wave: - amplitude of ICP increases - P2/P1 increases	-
C. Anile <i>et al.</i> , <i>Interdiscip. Neurosurg. Adv. Tech. Case Manag.</i> , 2014, (Anile <i>et al.</i> , 2014)	Included no=20 NPH patients	Infusion test	-	-	During 11/20 infusion test P2 and P3 peaks increased	-
D. Flück <i>et al.</i> , <i>Front. Physiol.</i> ,	Included: no=29 Young: 10 Older: 19	Age, hypercapnia	-	-	-	With age: - F1 , F2 , minCBFV decrease

2014, (Flück et al., 2014b)						- F2/F1 increases With hypercapnia: - F1 , F2 , minCBFV may increase
D. Cardim <i>et al.</i> , <i>Neurocrit. Care</i> , 2017, (De Riva et al., 2012)	Included no=36 ICP plateau waves	ICP plateau wave	–	–	–	 F1 increases with the plateau wave
M. O. Kim <i>et al.</i> , <i>J. Hypertens.</i> , 2017, (Kim et al., 2017)	Included no=1020 apparently normal patients referred for 24-h blood pressure monitoring	–	Reference values of t_{F1} and t_{F2} in normal subjects were provided	–	–	–
S. G. Thorpe <i>et al.</i> , <i>PLoS One</i> , 2020, (Thorpe et al., 2020)	Included no=106 LVO: 33 in-hospital controls: 33 out of hospital controls: 40	LVO vs. normal volunteers	–	In patients with LVO the diastolic part of flow velocity pulse may be extended	–	In patients with LVO F2 and F3 peaks may be hard to recognize
A. Kazimierska <i>et al.</i> , <i>Acta Neurochir. (Wien)</i> , 2021, (Kazimierska et al., 2021)	Included no=36 NPH patients	Infusion test	–	–	P1/P2 decreases during infusion test	–



Brain blood flow pulse analysis may help to recognize individuals who suffer from hydrocephalus

Arkadiusz Ziółkowski¹ · Magdalena Kasprowicz¹ · Marek Czosnyka^{2,3} · Zofia Czosnyka²

Received: 20 June 2023 / Accepted: 6 October 2023 / Published online: 27 October 2023
© The Author(s) 2023

Abstract

Background Normal pressure hydrocephalus (NPH) is often associated with altered cerebral blood flow. Recent research with the use of the ultrasonic method suggests specific changes in the shape of cardiac-related cerebral arterial blood volume (C_aBV) pulses in NPH patients. Our study aims to provide a quantitative analysis of the shape of C_aBV pulses, estimated based on transcranial Doppler ultrasonography (TCD) in NPH patients and healthy individuals.

Methods The C_aBV pulses were estimated using TCD cerebral blood flow velocity signals recorded from probable NPH adults and age-matched healthy individuals at rest. The shape of the C_aBV pulses was compared to a triangular shape with 27 similarity parameters calculated for every reliable C_aBV pulse and compared between patients and volunteers. The diagnostic accuracy of the most prominent parameter for NPH classification was evaluated using the area under the receiver operating characteristic curve (AUC).

Results The similarity parameters were calculated for 31 probable NPH patients (age: 59 years (IQR: 47, 67 years), 14 females) and 23 healthy volunteers (age: 54 years (IQR: 43, 61 years), 18 females). Eighteen of 27 parameters were different between healthy individuals and NPH patients ($p < 0.05$). The most prominent differences were found for the ascending slope of the C_aBV pulse with the AUC equal to 0.87 (95% confidence interval: 0.77, 0.97, $p < 0.001$).

Conclusions The findings suggest that in NPH, the ascending slope of the C_aBV pulse had a slower rise, was more like a straight line, and generally was less convex than in volunteers. Prospective research is required to verify the clinical utility of these findings.

Keywords Transcranial Doppler · Cerebral blood flow velocity · Morphological analysis · Pulse shape analysis · Infusion test · Brain blood circulation

Introduction

Normal pressure hydrocephalus (NPH) is a neurological disorder primarily affecting older adults, characterized (among other features) by the accumulation of cerebrospinal fluid

(CSF) in the brain's ventricles and associated with progressive cognitive and motor dysfunction. Diagnosis of NPH typically involves a combination of clinical evaluation, brain imaging, and invasive tests such as the lumbar tap test and infusion testing to evaluate CSF dynamics [18, 31, 60]. According to the last guidelines for the management of idiopathic NPH in Japan [52], more than one symptom in Hakim's triad [28] should be observed to suspect NPH. The incidence of the triad syndromes varies across studies: a gait disturbance exhibits 94–100% of NPH patients, cognitive impairment is present in 78–98% of NPH patients, and a urinary dysfunction affects 60–92% of NPH patients [24, 29, 41, 50, 67]. It was reported that a full triad was observed in approximately 60% of NPH-diagnosed patients [24, 35, 67], whereas a large-scale questionnaire study in Japan revealed that a complete triad was exhibited in only 12.1% of NPH patients [41]. The identification of the triad symptoms is an

✉ Arkadiusz Ziółkowski
arkadiusz.ziolkowski@pwr.edu.pl

¹ Department of Biomedical Engineering, Faculty of Fundamental Problems of Technology, Wrocław University of Science and Technology, Wrocław, Poland
² Division of Neurosurgery, Department of Clinical Neurosciences, Addenbrooke's Hospital, University of Cambridge, Cambridge, UK
³ Institute of Electronic Systems, Faculty of Electronics and Information Technology, Warsaw University of Technology, Warsaw, Poland

initial step in the further NPH diagnosis procedure. The next step is usually the assessment of ventriculomegaly based on CT/MRI images which are also not unified. Several parameters related to the ventricle's size or shape are used in NPH diagnosis. The most frequently reported parameters are Evans' index and callosal angle. A recently published meta-analysis revealed that the diagnostic performance expressed as the area under the ROC curve (AUC) was 0.87 (95% CI: 0.84–0.90) for Evans' index and 0.97 (95% CI: 0.95–0.98) for callosal angle [55]. The threshold for both parameters is not unified and has been reported to be 0.3 [30, 71] or 0.32 [49] for Evans' index and 90° [30, 46, 57, 61, 71], 100° [49], and 123° [10] for callosal angle. Another two parameters useful in MRI image evaluation are the brain-to-ventricle ratio and the convexity cistern to ventricle ratio. Their accuracy in differentiation between NPH patients and healthy individuals reported as AUC was equal to 0.97 and 0.96 for the brain-to-ventricle ratio and convexity cistern to ventricle ratio, respectively [72].

If Hakim's triad and CT/MRI scan evaluation suggest the diagnosis of NPH, the CSF tap test or infusion study is often performed in order to assess the dynamics of CSF circulation and the probability of benefit from shunting [18, 31, 52, 60]. The tap test is an invasive procedure in which typically 40–50 ml of CSF is drained from the lumbar space [66]. According to a systematic review [48], the CSF tap test has a sensitivity of 58% (range 26–87%) and a specificity of 75% (range 33–100%). The positive response to the CSF tap test is an improvement in clinical symptoms after the test. However, the test is evaluated using different scores around the world [52]. Alternatively to (or together with) the CSF tap test, the infusion test is performed [18, 31, 52, 60]. The infusion test is more invasive than the tap test because it requires the injection of physiological saline or artificial CSF into the CSF space. During the injection, the intracranial pressure (ICP) is monitored, and the resistance to CSF outflow (R_{CSF}) is calculated based on the pressure response to a controlled volume increase. The threshold for R_{CSF} is reported to be 13–18 mm Hg/ml/min with a positive predictive value between 80 and 92% [52]. It was also reported that analysis of slow waves of ICP, recorded during overnight monitoring [16, 59, 63, 64], and measurement of optic nerve sheath diameter [23] may be helpful additional measures in NPH diagnosis. However, the pathophysiology of hydrocephalus includes not only impaired CSF circulation and poor pressure–volume compensation but also the interference of abnormal CSF with cerebral blood flow (CBF) [19, 54]. A reduction in CBF associated with increased cerebrovascular resistance and decreased cerebrovascular compliance is frequently noted in NPH patients [4, 7, 8, 14, 27, 38, 39, 42, 45, 53, 65, 68]. The decrease in CBF observed in NPH is thought to result from increased CSF pressure and increased ventricular volume [26, 44, 51, 70], leading

to cortical compression and stretching of blood vessels and white matter fibers [20, 22]. Another study also points out the role of parallel changes in cardiac function and systemic blood flow in the decrease of CBF in chronic hydrocephalus [21]. Moreover, underlying cerebrovascular disease is an important predictor of poor outcomes after the implantation of a hydrocephalus shunt [7]. Patients with cerebrovascular disease that prevails over disturbance in CSF circulation and poor pressure–volume compensation may not exhibit clinical improvement after shunting [15, 19].

Positron emission tomography (PET) and magnetic resonance imaging (MRI) can be used to assess alterations in cerebral blood circulation and cerebral blood volume; however, the downsides of these advanced imaging techniques are their high cost and low availability. In contrast, acoustic-based methods provide non-invasive, low-cost, real-time measures of cerebrovascular function. By transmitting short ultrasonic pulses from one side of the skull to another and dynamically measuring the time-of-flight of the pulses [56, 58], altered shapes of the cerebral arterial blood volume ($C_a\text{BV}$) pulses have been observed in NPH-diagnosed patients. Following the successful treatment, the shape of the $C_a\text{BV}$ pulses became similar to those observed in healthy volunteers, suggesting it is a possible indicator of effective NPH treatment [12]. However, this method of measurement is still under development and is not yet available on the global market. We recently proposed an ultrasound-based method for assessing $C_a\text{BV}$ changes based on the cerebral blood flow velocity (CBFV) signal measured with a commonly available transcranial Doppler (TCD) device and modeling global cerebrovascular dynamics [37]. In the current study, we aim to analyze the shape of the pulse changes of $C_a\text{BV}$ in healthy volunteers and probable NPH patients using this methodology. We hypothesize that the shapes of $C_a\text{BV}$ pulses calculated from TCD measurements differ between healthy individuals and NPH patients and that a quantitative measure may help to non-invasively identify patients suffering from hydrocephalus.

Methods

Patient cohort

NPH

Thirty-one non-shunted elderly (age > 35 years) probable NPH patients were selected from a larger database of 42 patients who underwent constant rate infusion tests at Addenbrooke's Hospital (Cambridge, UK) combined with TCD monitoring between 1992 and 2006. All patients had an Ommaya reservoir implanted to facilitate cerebrospinal fluid sampling without the need for repeated lumbar punctures

during the diagnostic process. Additionally, if there was a clinical indication, the reservoir enabled overnight monitoring of ICP. The NPH was diagnosed by a neurosurgeon specializing in hydrocephalus management based on clinical symptoms (gait disturbance, cognitive impairment, and impaired bladder control) and CT/MRI imaging. All the subjects had clinical symptoms (at least two symptoms from Hakim's triad [52]) and an increased Evan's ratio (> 0.3 [30, 71]). Patient characteristics (age and sex) and values of CSF compensatory parameters calculated from the infusion test (mean ICP, R_{CSF} , and brain elasticity (E)) are provided in the "Results" section. The authors of this study did not have access to additional clinical data such as raw CT/MRI images, the exact values of Evan's index, and post-shunt outcomes. The primary selection criterion was a reliable, continuous recording of the CBFV signal at rest prior to the test (see the "Data processing" section for details about the signal inspection and signal reliability). Information on the patient's age was missing in 8 cases; 3 patients were excluded due to the low quality of the CBFV signal, which was insufficient to analyze the CBFV pulse waveform in the time domain.

Healthy volunteers

From a database of 26 healthy volunteers for whom CBFV recordings were performed during spontaneous breathing at rest, 23 people were included in the final analysis. These data were collected at Wrocław University of Science and Technology (Wrocław, Poland) between 2014 and 2015. Inclusion criteria were age over 35 years, no smoking, absence of diseases of the nervous and cardiac systems, and medications known to affect cardiovascular parameters or CBF. The inclusion criteria were validated based on an interview before the recording. Three volunteers were excluded due to missing information on age.

Data acquisition

NPH

In all patients, the infusion test was performed based on the methodology introduced by Katzman and Hussey [33]. The infusion study is a standard clinical investigation for NPH patients; thus, approval from the local ethical committee was waived. Additional non-invasive TCD monitoring during the test was approved by the local Ethics Committee in Cambridge (08/H0306/103). ICP was measured using a hypodermic needle (25 gauge) inserted in a pre-implanted Ommaya reservoir and connected to a pressure transducer via a saline-filled tube. The second needle was used for infusion. CBFV in the middle cerebral artery (segment M1) was monitored through the left or right transtemporal window

using the TCD system (Neuroguard; Medasonics, Fremont, CA, USA) with a 2-MHz probe. The signals were recorded using custom software for waveform collection (WREC; W. Zabołotny, Warsaw University of Technology, Warsaw, Poland) and later by ICM+ (Cambridge Enterprise Ltd., UK). Each recording begins with a 5-min baseline preceding the infusion.

Healthy volunteers

The middle cerebral artery (M1) was insonated with TCD (Doppler BoxX, DWL, Compumedics Germany GmbH, Singen, Germany) through the left or right transtemporal window to capture CBFV. A 2 MHz ultrasound probe was attached to a plastic helmet and immobilized the volunteer's head throughout the measurement. The CBFV signal was recorded with ICM+ software (Cambridge Enterprise Ltd., Cambridge, UK) for at least 5 min. The study was approved by the bioethical committee of Wrocław Medical University (permission no. KB-170/2014).

The recordings for both groups

NPH patients and healthy volunteers were curated by the person who did the measurement. The data curation consisted of reviewing the recording in the ICM+ software and marking artifacts (e.g., movement artifacts or signal interruptions), which reduced the final recording time for a part of the recordings to less than 5 min.

Data processing

Prior to further analysis, all signals were visually inspected in the ICM+ to select good-quality recordings of the CBFV signal. The good-quality signal (sufficient to analyze in the time domain) has visible cardiac-related pulses and distinguishable at least two characteristic peaks: systolic and diastolic for at least half of the recording duration (distorted pulses, if any, were subsequently removed from the recording according to procedure described in supplementary materials). Moreover, the peaks and valleys of the pulses cannot be flattened (signal saturation), and the mean value cannot exceed the range of 30–120 cm/s (the range observed in healthy individuals and NPH patients [2, 3, 32, 40, 43]). In the group of NPH patients, the longest possible baseline periods prior to infusion were manually selected. In healthy volunteers, the whole reliable CBFV recordings were used for analysis. Values of E and R_{CSF} were calculated from infusion studies in probable NPH patients with the use of the ICM+ software [62].

Further, the following operations were performed:

Before pulse shape analysis, CBFV signals were up-sampled to the frequency of 200 Hz with simple cubic

interpolation to increase their temporal resolution and enable precise detection of the beginnings of the pulses. The CBFV signals were then processed with an 8th-order Chebyshev type I digital low-pass filter with a cutoff frequency of 12 Hz to remove high-frequency noise. Individual pulse detection was performed using a modified Scholkmann algorithm [6]. C_aBV pulses were then calculated from the CBFV signal based on the methodology described [1, 34, 36] and briefly presented in supplementary materials. The pulses were then detrended and normalized to values between 0 and 1 on the X and Y axes. To exclude the influence of heart rate on pulse-shape-related parameters, the X-axis was also normalized by linear interpolation to a uniform length of 200 samples. Finally, distorted pulses of C_aBV were removed from the analysis (the exclusion criteria for pulse removal are described in supplementary materials), triangle similarity parameters were calculated for each legitimate C_aBV pulse, and mean values of the parameters were calculated for each recording. Python 3.11 was used for all calculations.

Pulse C_aBV triangle similarity parameters

To quantify how the pulsation resembled a triangle, a virtual triangle was inscribed on the pulse. The triangle was defined by three points in the C_aBV pulse: the beginning of the C_aBV pulse (minimum value before the ascending slope of a pulse), the maximum value of the C_aBV pulse, and the end of a pulse (minimum value after the descending slope of a pulse). By connecting these 3 points, a triangle was formed—see Fig. 1a.

Three basic types of parameters were proposed: (a) distances between the triangle and the C_aBV pulse curve, (b) areas between the triangle and the pulse curve, and (c) durations of ascending and descending slopes. In total, 27 parameters were proposed. A detailed description of these parameters is presented in the Supplementary material. In general, the distance was calculated as the absolute difference between the values of the C_aBV pulse and the triangular contour at a time point t . The area was calculated by summing all the distances contained in a given area. The duration of a slope was expressed as the time difference between

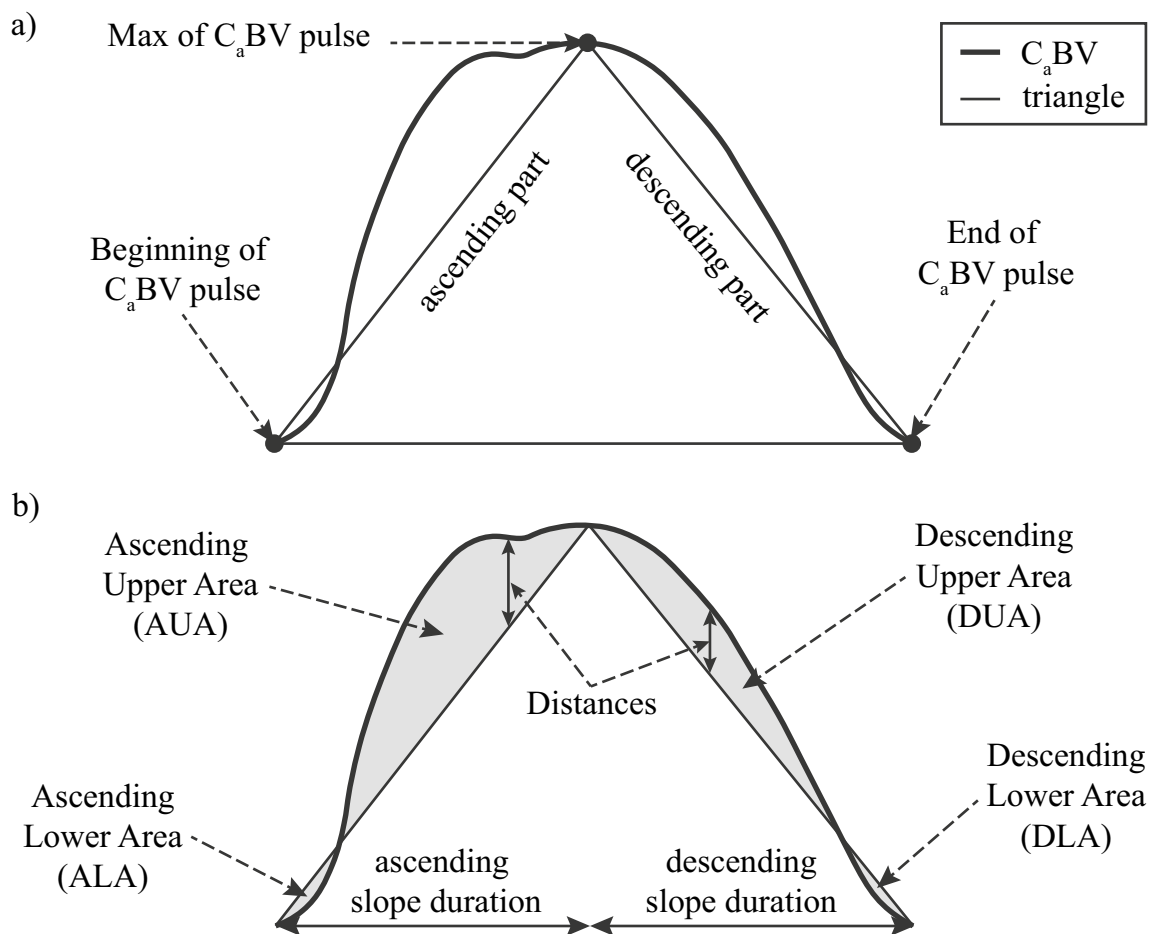


Fig. 1 Visualization of **a** a triangle inscribed in a cerebral arterial blood volume (C_aBV) pulse and **b** primary triangle similarity parameters

the end of the slope and its beginning. The proposed parameters were calculated (a) separately for each area, (b) as the sums of the areas where the pulse contour is above or below the triangle, and (c) as the mean and max of the areas or distances. A visualization of selected triangle similarity parameters is shown in Fig. 1b. The list of all proposed parameters is presented in Table 1 in the Supplementary material.

Statistical analysis

Mean values of ICP (for probable NPH patients) and CBFV (for all subjects) were calculated for each recording from the raw signals. Non-parametric tests were used for statistical analyses (the normality assumption was rejected by the Shapiro–Wilk test for the majority of variables). To eliminate the unequal influence of pulse-related parameter values in the statistics (due to the unequal number of pulses recorded for each patient or volunteer), the values of the parameters from each patient and volunteer were provided as a single mean value (calculated from all pulses belonging to a given patient or volunteer). The distributions of the mean values of physiological signals and other parameters, calculated as presented in the “Methods” section, were provided as the median and the upper and lower quartiles in the “Results” section. Differences in mean triangle-similarity parameters, age, and mean CBFV between probable NPH patients and healthy volunteers were tested with Wilcoxon’s signed rank test. The ROC curve and AUC were computed to evaluate the diagnostic accuracy of the most informative parameter for NPH classification. To select such a parameter, a machine learning predictive model—the decision tree classifier (described in [13]) of depth 1 with entropy as the optimization goal—was used. Spearman’s correlation coefficients were calculated to examine the relationship between the calculated parameters and age, mean ICP, and CSF compensatory parameters. The significance level was set at 0.05 for all analyses.

Results

Group characterization

The group of probable NPH patients included 14 females and 17 males with a median age of 59 years (IQR: 47–67 years). An age-matched group of healthy volunteers (age: 54 years (IQR: 43–61 years)) included 18 females and 5 males. There were no differences in age between these two groups ($p=0.100$). CBFV was higher in healthy volunteers: 59.5 cm/s (IQR: 50.1–68.3 cm/s) than in probable NPH patients: 52.9 cm/s (42.4–62.0 cm/s) ($p=0.036$). The ICP at the baseline prior infusion was 7.2 mm Hg (IQR: 4.4–9.5 mm Hg), R_{CSF} was 13.9 mm Hg/ml/min (IQR: 11.7–19.7

mm Hg/ml/min), and E was 0.18 1/ml (IQR: 0.12–0.30 1/ml).

Lengths of the recordings in NPH and controls

The median length of CBFV recordings was 356 s (IQR: 291–410 s) in healthy volunteers and 331 s (IQR: 232–455 s) in probable NPH patients. The total number of pulses detected in recordings from 23 healthy volunteers and 31 NPH patients was 9666 and 14,923, respectively. Triangle similarity parameters were calculated for 8824 pulses recorded from healthy volunteers and 13,173 pulses from probable NPH patients.

Differences in C_aBV shape between healthy volunteers and probable NPH patients

The analysis of the proposed descriptive parameters (see the “Methods” and “Data processing” sections) for each individual C_aBV pulse waveform, revealed clear differences in values of 18 out of the 27 descriptors. The values of all these parameters are presented in Table 2 in the Supplementary material. Feature selection based on the decision tree classifier demonstrated that the most important parameter for discrimination in our dataset is mean ascending upper distance (mAUD), see Fig. 1—equivalent to mean ascending upper area. The AUC of the mAUD was 0.87 (lower and upper 95% confidence intervals: 0.77, 0.97, $p<0.001$). This indicates that the ascending slope of the C_aBV pulse was less convex, had a slower rise, and was more like a straight line in NPH than in volunteers. These differences are visualized in Fig. 2.

Relationships between triangle similarity parameters and CSF compensatory parameters

C_aBV shape-related parameters did not correlate with either R_{CSF} , E, and mean ICP in NPH patients, or age in any of the group.

Discussion

The results of this study support the hypothesis that the shape of the TCD-based pulse of C_aBV differs between patients with NPH and healthy individuals. Our analysis revealed that the rising slope of the C_aBV pulse in NPH patients was less convex and more like a straight line, resembling a triangle arm, while the pulse in healthy individuals had a more pronounced convexity.

The results are consistent with previous studies that have reported alterations in cerebral hemodynamics in NPH patients, including decreased cerebral blood flow, increased

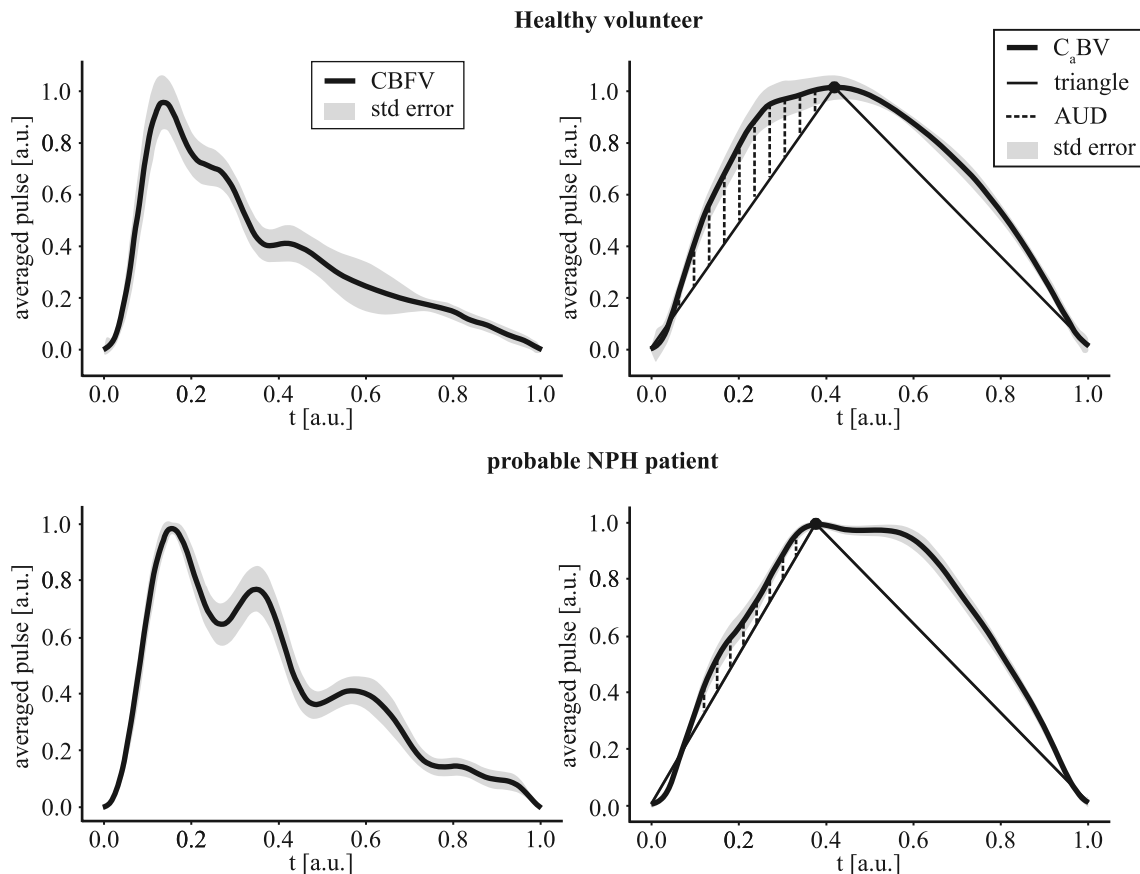


Fig. 2 An example of averaged CBFV (cerebral blood flow velocity) and C_aBV (cerebral arterial blood volume) pulses from recordings performed in a healthy volunteer (upper plots) and a probable NPH patient (normal pressure hydrocephalus, lower plots). Dotted lines

visualize the ascending upper distances (AUD) as the most prominent differences in C_aBV pulse shape between the healthy volunteers and NPH patients were observed for mean AUD

cerebral vascular resistance [8, 14, 27, 38, 39, 42, 45, 53, 65, 68], and decreased vascular compliance [4]. The mechanism underlying these changes is not fully understood, but it has been suggested that impaired drainage of CSF from the brain may result in the compression of small cerebral vessels [5, 25], leading to decreased CBF, which may also influence the shape of the C_aBV pulse. Therefore, the possible mechanism for the observed changes in C_aBV pulse shape can be explained that in healthy individuals, the cerebral vessels are able to rapidly accommodate changes in blood flow demand, resulting in a more pronounced convexity of the C_aBV pulse. In contrast, in NPH patients, impaired cerebral venous drainage may lead to reduced vascular compliance and increased vascular resistance, which may limit the ability of cerebral vessels to rapidly accommodate changes in blood flow demand, resulting in a less convex ascending slope of the C_aBV pulse.

Although the alterations in the shape of the C_aBV pulse in NPH patients were previously reported by Chambers et al. [12], we cannot provide a direct comparison between their results and ours. Chambers et al. used a method based on the transmission of short ultrasonic pulses from one side of

the skull to another and dynamic measurement of the time-of-flight of the pulses [56, 58]. This technique is not widely available. Whereas we used a global model of cerebral blood circulation and estimated C_aBV pulses based on TCD measurement [36]. The shapes of the C_aBV pulses differ between these two methods—the pulses assessed by Chambers et al. have three clearly distinguishable peaks (see Fig. 1 in [12]), whereas the C_aBV pulses obtained with our method have barely visible peaks (see, for example, Fig. 2 or [11, 17, 34, 36, 69]). Therefore, Chambers et al. analyzed the heights of the detected peaks, and we proposed the quantitative similarity parameters. Nevertheless, our results are consistent with the results obtained by Chambers et al. [12] in the context of alterations in the C_aBV pulse shape in NPH patients.

The proposed C_aBV pulse analysis has several advantages. First, it uses a commonly available TCD device. The method is fully non-invasive and does not require the use of contrast agents or ionizing radiation, making it safe for repeated use. It has the potential to provide an objective and quantitative measure, which can improve the accuracy and reliability of diagnostic tests and may be especially

useful in lower-income countries where the availability of MRI or computer tomography scanners is reduced.

Several limitations should be considered when interpreting the results of the present study. First, the groups of subjects were relatively small. In particular, signals from only 31 probable NPH patients and from 23 healthy individuals were analyzed. Thus, the findings should be interpreted with caution and confirmed in larger database. Second, the brain blood circulation model used in the study for the calculation of cerebral arterial blood volume was not directly compared with imaging modalities. Therefore, it is necessary to conduct further research to validate this model. Third, the custom-written algorithm for distorted pulse removal could exclude parts of reliable pulses from the analysis, but only a small percentage of pulses (10.5%) were rejected from the analysis as distorted. Fourth, the CBFV signals were up-sampled from 50 to 200 Hz to increase their temporal resolution, and a low-pass filtering with a cut-off frequency of 12 Hz was performed prior to analysis. It may have had a minor impact on the pulse shape—pulses became more smoothed (reduction of high-frequency noise), and both the pulse onset and the pulse maximum can be detected with width-augmented precision. It is possible that due to filtering, we lose important information from the high signal component, but both ICP and CBFV pulses are similar to some extent, and it was reported that the power of the ICP signal is mostly contained in the range below 8 Hz [9]. However, if this influence exists, it is systematic and fully reproducible. We have successfully applied the same up-sampling procedure and filter to CBFV recordings in our previous studies related to the shape of CBFV pulses [73, 74]. Fifth, we analyzed the diagnostic accuracy of NPH classification for only one, the most prominent C_aBV shape-related parameter in our dataset. Studies conducted on larger cohorts are required to evaluate the diagnostic accuracy of this parameter and combinations of the proposed parameters. Sixth, we did not define the minimum length of the CBFV signal sufficient to evaluate the C_aBV pulse shape-related parameters, which should be done in prospective studies. Finally, we did not find any significant correlation between the proposed parameters and CSF compensatory parameters. However, NPH is a heterogeneous disease often associated with changes in CBF, and CSF compensatory parameters themselves do not reflect the full picture of this complex disorder [47].

Conclusion

The findings suggest that the shape of the C_aBV pulse waveform differs between healthy individuals and patients with NPH. Further research is needed to validate these findings and to determine the optimal parameters for C_aBV pulse analysis in NPH diagnosis and treatment evaluation. However, the potential

benefits of this methodology in terms of cost, accessibility, and safety makes it a promising avenue for clinical practice.

Abbreviations C_aBV : Cerebral arterial blood volume standardized by cross-sectional area of insonated artery [cm]; CBF : Cerebral blood flow [cm^3/s]; $CBFV$: Cerebral blood flow velocity [cm/s]; CSF : Cerebrospinal fluid; E : Elasticity [1/ml]; ICP : Intracranial pressure [mm Hg]; IQR : Interquartile range; MRI : Magnetic resonance imaging; NPH : Normal pressure hydrocephalus; PET : Positron emission tomography; R_{CSF} : Resistance to cerebrospinal fluid outflow [mm Hg/ml/min]; TCD : Transcranial Doppler

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00701-023-05839-5>.

Author contribution AZ: methodology (lead), formal analysis (equal), software (lead), visualization (lead), and writing—original draft (lead). MK: conceptualization (equal), methodology (supporting), supervision, formal analysis (equal), and writing—original draft (supporting). MC: conceptualization (equal), data collection (equal) and writing—review and editing (equal). ZC: data collection (equal) and writing—review and editing (equal).

Funding This study was supported by the National Science Centre, Poland (grant no. UMO-2019/35/B/ST7/00500). MC and ZC were supported by the ERDF (European Regional Development Fund) via the Interreg France (Channel) England Programme. MC is supported by NIHR, Cambridge Centre, and Med-Tec MIC cooperative.

Data availability The data analyzed in this study are at present not publicly available. The dataset from the group of probable NPH patients is owned by Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK. Requests to access these datasets should be directed to mc141@medschl.cam.ac.uk. The data from the group of healthy volunteers are owed by Wrocław University of Science and Technology, Poland, and are available upon request to magdalena.kasprowicz@pwr.edu.pl.

Declarations

Ethics approval and consent to participate The study with healthy volunteers was approved by the bioethical committee of Wrocław Medical University (permission no. KB-170/2014). Informed consent was obtained from all individual participants included in the research. The investigation with NPH-probable patients was approved by the local Ethics Committee in Cambridge (08/H0306/103).

Competing interests MC has a financial interest in part of the licensing fee of ICM+ software used for signal recording and analysis. All other authors declare no competing interests.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Avezaat CJJ, van Eijndhoven JHM (1986) The role of the pulsatile pressure variations in intracranial pressure monitoring. *Neurosurg Rev* 9(1–2):113–133. <https://doi.org/10.1007/BF01743061>
- Author C, Shafiee K, Sedighi B, Seifaldini R, ad Abdi (2014) Changing cerebral blood flow in normal pressure hydrocephalus after the tap test can predict clinical improvement. *Iran J Neurol* 13(4):245. Accessed: Jan. 16, 2023. [Online]. Available: /pmc/articles/PMC4300802/
- Bakker SLM, Boon AJW, Wijnhoud AD, Dippel DWJ, Delwel EJ, Koudstaal PJ (2002) Cerebral hemodynamics before and after shunting in normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand* 106(3):123–127. <https://doi.org/10.1034/J.1600-0404.2002.01329.X>
- Bateman GA (2000) Vascular compliance in normal pressure hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol* 21(9):1574. Accessed: Mar. 16, 2023. [Online]. Available: /pmc/articles/PMC8174849/
- Bradley WG, Whittemore AR, Watanabe A, Davis SJ, Teresi LM, Homyak M (n.d) Association of deep white matter infarction with chronic communicating hydrocephalus: 31 implications regarding the possible origin of normal-pressure hydrocephalus.
- Bishop SM, Ercole A (2018) “Multi-scale peak and trough detection optimised for periodic and quasi-periodic neuroscience data”, in *Acta Neurochirurgica. Supplementum*. https://doi.org/10.1007/978-3-319-65798-1_39
- Boon AJW et al (1999) Dutch normal-pressure hydrocephalus study: the role of cerebrovascular disease. *J Neurosurg* 90(2):221–226. <https://doi.org/10.3171/JNS.1999.90.2.0221>
- Brooks DJ et al (1986) Studies on cerebral oxygen metabolism, blood flow, and blood volume, in patients with hydrocephalus before and after surgical decompression, using positron emission tomography. *Brain* 109(Pt 4):613–628. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/109.4.613>
- Calisto A et al (2010) Analysis of intracranial pressure recordings: comparison of PCA and signal averaging based filtering methods and signal period estimation. 2010 Annual Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, EMBC’10, 3638–3641. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2010.5627420>
- Cagnin A et al (2015) A simplified callosal angle measure best differentiates idiopathic-normal pressure hydrocephalus from neurodegenerative dementia. *J Alzheimers Dis* 46(4):1033–1038. <https://doi.org/10.3233/JAD-150107>
- Carrera E et al (2010) What shapes pulse amplitude of intracranial pressure? *J Neurotrauma* 27(2):317–324. <https://doi.org/10.1089/neu.2009.0951>
- Chambers IR et al (2005) The clinical application of non-invasive intracranial blood volume pulse wave monitoring. *Physiol Meas* 26(6):1019–1032. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/26/6/011>
- Chen T, Guestrin C (2016) XGBoost: a scalable tree boosting system. *Proc ACM SIGKDD Int Conf Knowl Discov Data Min* 13–17-August-2016:785–794. <https://doi.org/10.1145/2939672.2939785>
- Chang C-C, Kuwana N, Noji M, Tanabe Y, Koike Y, Ikegami T (1999) Cerebral blood flow in patients with normal pressure hydrocephalus. *Nucl Med Commun* 20(2):167–170. <https://doi.org/10.1097/00006231-199902000-00009>
- Czosnyka ZH et al (2002) Cerebral autoregulation among patients with symptoms of hydrocephalus. *Neurosurgery* 50(3):526–533. <https://doi.org/10.1097/00006123-200203000-00018>
- Czosnyka Z, Czosnyka M (2017) Long-term monitoring of intracranial pressure in normal pressure hydrocephalus and other CSF disorders. *Acta Neurochir (Wien)* 159(10):1979–1980. <https://doi.org/10.1007/S00701-017-3282-1/METRICS>
- Czosnyka M, Czosnyka Z (2020) Origin of intracranial pressure pulse waveform. *Acta Neurochir (Wien)* 162(8):1815–1817. <https://doi.org/10.1007/s00701-020-04424-4>
- Czosnyka M, Whitehouse H, Smielewski P, Simac S, Pickard JD (1996) Testing of cerebrospinal compensatory reserve in shunted and non-shunted patients: a guide to interpretation based on an observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60(5):549–558. <https://doi.org/10.1136/JNPN.60.5.549>
- Czosnyka Z, Van Den Boogaard F, Czosnyka M, Momjian S, Gelling L, Pickard JD (2005) The relationship between CSF circulation and cerebrovascular pressure-reactivity in normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir Suppl* 95(95):207–211. https://doi.org/10.1007/3-211-32318-X_43
- Del Bigio MR (1993) Neuropathological changes caused by hydrocephalus. *Acta Neuropathol* 85(6):573–585. <https://doi.org/10.1007/BF00334666>
- Dombrowski SM, Schenk S, Leichter A, Leibson Z, Fukamachi K, Luciano MG (2006) Chronic hydrocephalus-induced changes in cerebral blood flow: mediation through cardiac effects. *J Cereb Blood Flow Metab* 26(10):1298–1310. https://doi.org/10.1038/SJ.JCBFM.9600282/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1038_SJ.JCBFM.9600282-FIG7.JPEG
- Edwards RJ, Dombrowski SM, Luciano MG, Pople IK (2004) Chronic hydrocephalus in adults. *Brain Pathol* 14(3):325–336. <https://doi.org/10.1111/J.1750-3639.2004.TB00072.X>
- Ertl M et al (2017) Measuring changes in the optic nerve sheath diameter in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a useful diagnostic supplement to spinal tap tests. *Eur J Neurol* 24(3):461–467. <https://doi.org/10.1111/ENE.13225>
- Factora R, Luciano M (2006) Normal pressure hydrocephalus: diagnosis and new approaches to treatment. *Clin Geriatr Med* 22(3):645–657. <https://doi.org/10.1016/J.CGER.2006.05.001>
- Franceschi AM, Bangiyev L (2022) Normal pressure hydrocephalus. PET/MR Imaging: A Case-Based Approach 335–336. https://doi.org/10.1007/978-3-319-65106-4_136
- Goh D, Minns RA (1995) Intracranial pressure and cerebral arterial flow velocity indices in childhood hydrocephalus: current review. *Childs Nerv Syst* 11(7):392–396. <https://doi.org/10.1007/BF00717403>
- Graff-Radford NR, Rezaei K, Godersky JC, Eslinger P, Damasio H, Kirchner PT (1987) Regional cerebral blood flow in normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50(12):1589–1596. <https://doi.org/10.1136/JNPN.50.12.1589>
- Hakim S, Adams RD (1965) The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. *J Neurol Sci* 2(4):307–327. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(65\)90016-X](https://doi.org/10.1016/0022-510X(65)90016-X)
- Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E, Kuwana N (2010) Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: a prospective cohort study. *Cerebrospinal Fluid Res* 7. <https://doi.org/10.1186/1743-8454-7-18>
- Ishii K et al (2008) Clinical impact of the callosal angle in the diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Eur Radiol* 18(11):2678–2683. <https://doi.org/10.1007/S00330-008-1044-4>
- Ishikawa M, Hashimoto M, Mori E, Kuwana N, Kazui H (2012) The value of the cerebrospinal fluid tap test for predicting shunt effectiveness in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Fluids Barriers CNS* 9(1). <https://doi.org/10.1186/2045-8118-9-1>
- Jarus-Dziedzic K et al (2005) Transcranial Doppler (TCD) ultrasonography in patients with ventriculomegaly: investigation of additional parameters for qualifying shunt implantation. *Pol J Radiol* 70(1):27–34

33. Katzman R, Hussey F (1970) A simple constant-infusion manometric test for measurement of CSF absorption. I. Rationale and method. *Neurology* 20(6):534–544
34. Kazimierska A et al (2021) Compliance of the cerebrospinal space: comparison of three methods. *Acta Neurochir (Wien)* 163(7):1979–1989. <https://doi.org/10.1007/s00701-021-04834-y>
35. Kazui H et al (2015) Lumboperitoneal shunt surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus (SINPHONI-2): an open-label randomised trial. *Lancet Neurol* 14(6):585–594. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00046-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00046-0)
36. Kim DJ et al (2009) The monitoring of relative changes in compartmental compliances of brain. *Physiol Meas* 30(7):647–659. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/30/7/009>
37. Kim DJ et al (2010) Cerebrospinal compensation of pulsating cerebral blood volume in hydrocephalus. *Neurol Res* 32(6):587–592. <https://doi.org/10.1179/174313209X455673>
38. Klinge P et al (2002) The role of cerebral blood flow and cerebrovascular reserve capacity in the diagnosis of chronic hydrocephalus—a PET-study on 60 patients. *Acta Neurochir Suppl* 81:39–41. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6738-0_10
39. Klinge-Xhemajli P, Heissler HE, Fischer J, König K, Zumkeller M, Rickels E (1998) Cerebral blood flow in chronic hydrocephalus—a parameter indicating shunt failure—new aspects. *Acta Neurochir Suppl* 71(SUPPL. 71):347–349. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6475-4_100
40. Krejza J et al (2005) Age and sex variability and normal reference values for the VMCA/VICA index. *AJNR Am J Neuroradiol* 26(4):730, Accessed: Jan. 16, 2023. [Online]. Available: / [pmc/articles/PMC7977124/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17977124/)
41. Kuriyama N et al (2017) Nationwide hospital-based survey of idiopathic normal pressure hydrocephalus in Japan: epidemiological and clinical characteristics. *Brain Behav* 7(3). <https://doi.org/10.1002/BRB3.635>
42. Larsson A et al (1994) Regional cerebral blood flow in normal pressure hydrocephalus: diagnostic and prognostic aspects. *Eur J Nucl Med* 21(2):118–123. <https://doi.org/10.1007/BF00175758/METRICS>
43. Lee EJ, Hung YC, Chang CH, Pai MC, Chen HH (1998) Cerebral blood flow velocity and vasomotor reactivity before and after shunting surgery in patients with normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)* 140(6):599–605. <https://doi.org/10.1007/S007010050147>
44. Mabe H, Suzuki K, Nagai H (1990) Cerebral blood flow after ventriculoperitoneal shunt in children with hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 6(7):388–391. <https://doi.org/10.1007/BF00302224>
45. Mamo HL, Meric PC, Ponsin JC, Rey AC, Luft AG, Seylaz JA (1987) Cerebral blood flow in normal pressure hydrocephalus. *Stroke* 18(6):1074–1080. <https://doi.org/10.1161/01.STR.18.6.1074>
46. Mantovani P et al (2020) Anterior callosal angle: a new marker of idiopathic normal pressure hydrocephalus? *World Neurosurg* 139:e548–e552. <https://doi.org/10.1016/J.WNEU.2020.04.085>
47. Meese W, Kluge W, Grumme T, Hopfenmüller W (1980) CT evaluation of the CSF spaces of healthy persons. *Neuroradiology* 19(3):131–136. <https://doi.org/10.1007/BF00342387>
48. Mihalj M, Dolić K, Kolić K, Ledenko V (2016) CSF tap test - obsolete or appropriate test for predicting shunt responsiveness? A systemic review. *J Neurol Sci* 362:78–84. <https://doi.org/10.1016/J.JNS.2016.01.028>
49. Miskin N et al (2017) Diagnosis of normal-pressure hydrocephalus: use of traditional measures in the era of volumetric MR imaging. *Radiology* 285(1):197–205. <https://doi.org/10.1148/RADIOL.2017161216>
50. Mori K (2001) Management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a multiinstitutional study conducted in Japan. *J Neurosurg* 95(6):970–973. <https://doi.org/10.3171/JNS.2001.95.6.0970>
51. Nakada J, Oka N, Nagahori T, Endo S, Takaku A (1992) Changes in the cerebral vascular bed in experimental hydrocephalus: an angio-architectural and histological study. *Acta Neurochir (Wien)* 114(1–2):43–50. <https://doi.org/10.1007/BF01401113>
52. Nakajima M et al (2021) Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus (third edition): endorsed by the Japanese society of normal pressure hydrocephalus. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 61(2):63. <https://doi.org/10.2176/NMC.ST.2020-0292>
- 53.owler BK et al (2004) Normal pressure hydrocephalus and cerebral blood flow: a PET study of baseline values. *J Cereb Blood Flow Metab* 24(1):17–23. <https://doi.org/10.1097/01.WCB.0000093326.88757.49>
- 54.owler BK, Pickard JD (2001) Normal pressure hydrocephalus and cerebral blood flow: a review. *Acta Neurol Scand* 104(6):325–342. <https://doi.org/10.1034/J.1600-0404.2001.00092.X>
55. Park HY, Kim M, Suh CH, Lee DH, Shim WH, Kim SJ (2021) Diagnostic performance and interobserver agreement of the callosal angle and Evans' index in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 31(7):5300–5311. <https://doi.org/10.1007/S00330-020-07555-5/FIGURES/6>
56. Petkus V, Ragauskas A, Jurkonis R (2002) Investigation of intracranial media ultrasonic monitoring model. *Ultrasonics* 40(1–8):829–833. [https://doi.org/10.1016/S0041-624X\(02\)00216-0](https://doi.org/10.1016/S0041-624X(02)00216-0)
57. Quattrone A et al (2020) Magnetic resonance imaging biomarkers distinguish normal pressure hydrocephalus from progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 35(8):1406–1415. <https://doi.org/10.1002/MDS.28087>
58. Ragauskas A, Daubaris G, Ragaisis V, Petkus V (2003) Implementation of non-invasive brain physiological monitoring concepts. *Med Eng Phys* 25(8):667–678. [https://doi.org/10.1016/S1350-4533\(03\)00082-1](https://doi.org/10.1016/S1350-4533(03)00082-1)
59. Raftopoulos C, Chaskis C, Delecluse F, Cantraine F, Bidaut L, Brotchi J (2016) Morphological quantitative analysis of intracranial pressure waves in normal pressure hydrocephalus. *14(5):389–396*. <https://doi.org/10.1080/01616412.1992.11740091>
60. Ryding E, Kahlon B, Reinstrup P (2018) Improved lumbar infusion test analysis for normal pressure hydrocephalus diagnosis. *Brain Behav* 8(11). <https://doi.org/10.1002/BRB3.1125>
61. Ryska P, Slezak O, Eklund A, Malm J, Salzer J, Zizka J (2020) Radiological markers of idiopathic normal pressure hydrocephalus: relative comparison of their diagnostic performance. *J Neurol Sci* 408. <https://doi.org/10.1016/J.JNS.2019.116581>
62. Smielewski P, Czosnyka Z, Kasprzowicz M, Pickard JD, Czosnyka M (2012) “ICM+”: a versatile software for assessment of CSF dynamics”, in *Acta Neurochirurgica. Supplementum*. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0956-4_13
63. Spiegelberg A, Krause M, Meixensberger J, Seifert B, Kurtcuoglu V (2018) Significant association of slow vasogenic ICP waves with normal pressure hydrocephalus diagnosis. *Acta Neurochir Suppl* 126:243–246. https://doi.org/10.1007/978-3-319-65798-1_49
64. Stephensen H, Andersson N, Eklund A, Malm J, Tisell M, Wikelsö C (2005) Objective B wave analysis in 55 patients with non-communicating and communicating hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76(7):965. <https://doi.org/10.1136/JNPN.2004.039834>
65. Tanaka A, Kimura M, Nakayama Y, Yoshinaga S, Tomonaga M (1997) Cerebral blood flow and autoregulation in normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 40(6):1161–1167. <https://doi.org/10.1097/00006123-199706000-00009>
66. Thakur SK, Serulle Y, Miskin NP, Rusinek H, Golomb J, George AE (2017) Lumbar puncture test in normal pressure

- hydrocephalus: does the volume of CSF removed affect the response to tap? *AJNR Am J Neuroradiol* 38(7):1456. <https://doi.org/10.3174/AJNR.A5187>
67. Thomas G et al (2005) Baseline neuropsychological profile and cognitive response to cerebrospinal fluid shunting for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord* 20(2–3):163–168. <https://doi.org/10.1159/000087092>
68. Tuniz F et al (2017) The role of perfusion and diffusion MRI in the assessment of patients affected by probable idiopathic normal pressure hydrocephalus. A cohort-prospective preliminary study. *Fluids Barriers CNS* 14(1):1–11. <https://doi.org/10.1186/S12987-017-0072-3/FIGURES/3>
69. Uryga A, Kasprowicz M, Calviello L, Diehl RR, Kaczmarska K, Czosnyka M (2019) Assessment of cerebral hemodynamic parameters using pulsatile versus non-pulsatile cerebral blood outflow models. *J Clin Monit Comput*. <https://doi.org/10.1007/s10877-018-0136-1>
70. Wozniak M, McLone DG, Raimondi AJ (1975) Micro- and macrovascular changes as the direct cause of parenchymal destruction in congenital murine hydrocephalus. *J Neurosurg* 43(5):535–545. <https://doi.org/10.3171/JNS.1975.43.5.0535>
71. Yamada S, Ishikawa M, Yamamoto K (2015) Optimal diagnostic indices for idiopathic normal pressure hydrocephalus based on the 3D quantitative volumetric analysis for the cerebral ventricle and subarachnoid space. *AJNR Am J Neuroradiol* 36(12):2262–2269. <https://doi.org/10.3174/AJNR.A4440>
72. Yamada S, Ishikawa M, Yamamoto K (2016) Comparison of CSF distribution between idiopathic normal pressure hydrocephalus and Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 37(7):1249–1255. <https://doi.org/10.3174/AJNR.A4695>
73. Ziółkowski A et al (2023) Peak appearance time in pulse waveforms of intracranial pressure and cerebral blood flow velocity. *Front Physiol* 13:2670. <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2022.1077966/BIBTEX>
74. Ziółkowski A, Pudełko A, Kazimierska A, Czosnyka M, Czosnyka Z, Kasprowicz M (2021) Analysis of relative changes in pulse shapes of intracranial pressure and cerebral blood flow velocity during infusion test. *Physiol Meas*. <https://doi.org/10.1088/1361-6579/AC38BF>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

SUPPLEMENTARY MATERIALS

Brain blood flow pulse analysis may help to recognize individuals who suffer from hydrocephalus

Acta Neurochirurgica

Arkadiusz Ziolkowski^{1*}, Magdalena Kasprócz¹, Marek Czosnyka^{2,3}, Zofia Czosnyka²

¹ Department of Biomedical Engineering, Faculty of Fundamental Problems of Technology,
Wrocław University of Science and Technology, Wrocław, Poland

² Division of Neurosurgery, Department of Clinical Neurosciences, Addenbrooke's Hospital,
University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom

³ Institute of Electronic Systems, Faculty of Electronics and Information Technology, Warsaw
University of Technology, Warsaw, Poland

* Corresponding author

e-mail: arkadiusz.ziolkowski@pwr.edu.pl

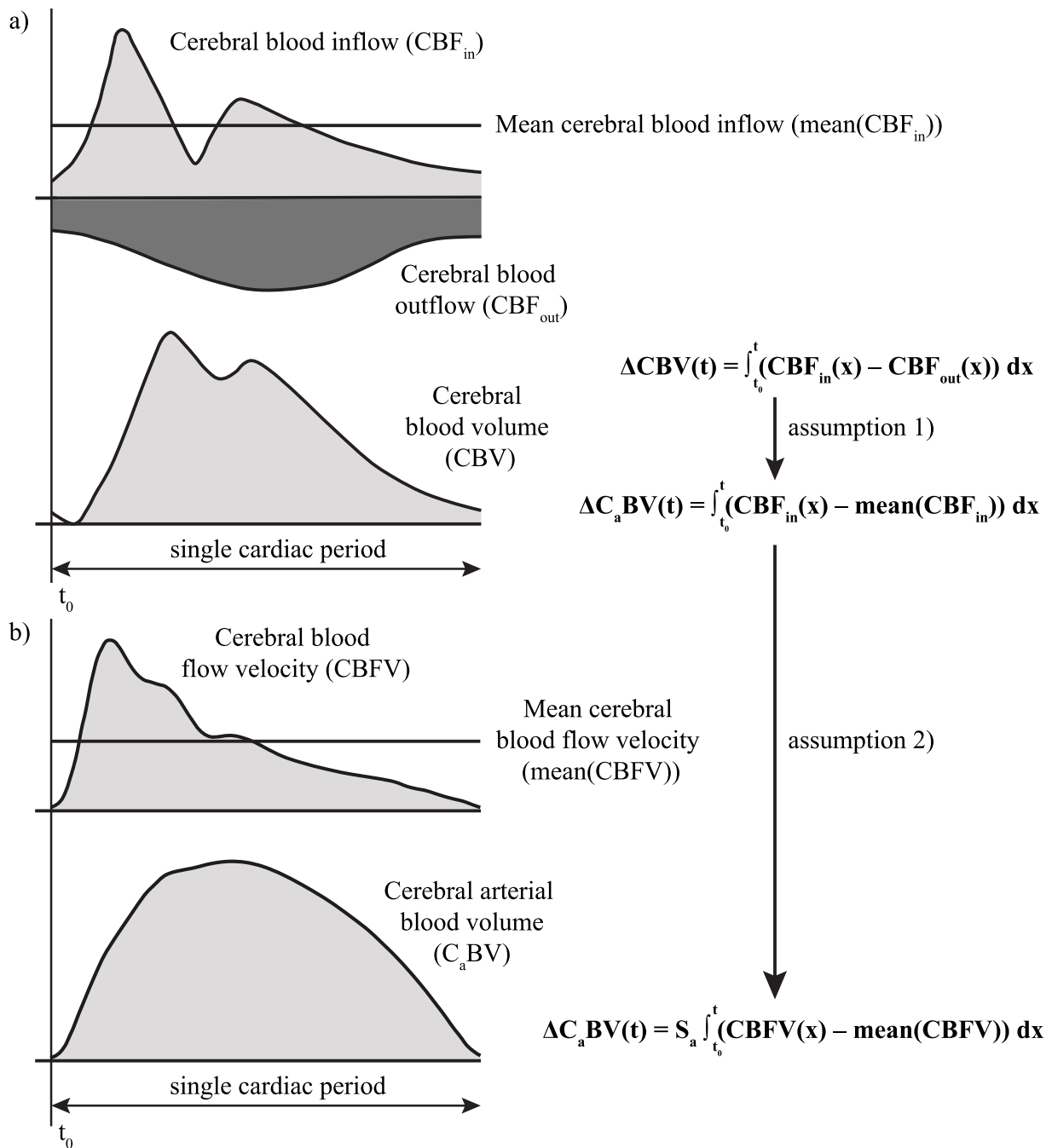
Distorted pulses removing

Based on the visual inspection of all detected pulses, the following criteria were applied to the algorithm written in Python for the automatic removal of distorted pulses: 1) pulse shorter than 0.33 s or longer than 1.5 s (outside the physiological range of pulse length), 2) appearance time of the maximum CBFV pulse greater than 0.35 s (the maximum associated with a first or second peak of the CBFV pulse should appear within 0.3 s from the beginning of the pulse [1]), 3) the last

sample of a detrended and normalized C_aBV pulse greater than 0.15 (the minimum value of the detrended C_aBV pulse is expected at the end of the pulse, otherwise the pulse is detected incorrectly), 4) maximum triangle distance between triangle and C_aBV pulse curve greater than 0.65 (high amplitude of C_aBV oscillation are not expected in the C_aBV pulse, based on the shape of the pulse observed in MRI studies [2]).

C_aBV calculation

To calculate C_aBV pulses from the non-invasively measured CBFV signal the constant flow forward model of cerebral blood circulation was applied [3]. The main assumptions of this model are that: 1) cerebral blood outflow (CBF_{out}) is significantly less pulsatile than cerebral blood inflow (CBF_{in}) [4] and therefore CBF_{out} can be approximated by the mean value of CBF_{in} over a 6 seconds window [3] (see Supplement Figure 1a); 2) cerebral blood inflow can be estimated with CBFV multiplied by cross-sectional area of insonated artery (see equations in Supplement Figure 1a,b).



Supplement Figure 1. a): visualization of cerebral blood volume (CBV) calculated over a single cardiac cycle using invasively measured cerebral blood inflow and cerebral blood outflow (based on [4]). b): visualization of non-invasively estimated cerebral arterial blood volume (C_aBV) using constant flow forward model and TCD cerebral blood flow velocity signal. For the description of the assumptions see the content of Supplementary material. t_0 – beginning of a cardiac cycle, S_a – cross-sectional area of the insonated artery.

It was also assumed that the cross-sectional area of the insonated artery remains constant over a series of cardiac cycles [4], [5]. With these assumptions, the cross-sectional area of the insonated artery can be neglected in the equation in Figure 1b), and changes in C_aBV can be estimated using Equation (1).

$$\Delta C_aBV(t) = \int_{t_0}^t (CBFV(x) - \text{mean}(CBFV)) dx [cm] \quad (1)$$

where ΔC_aBV is the change in cerebral arterial blood volume during a single cardiac cycle, t_0 is the beginning of a single cardiac cycle, $CBFV(x)$ is cerebral blood flow velocity at the moment t [cm/s], $\text{mean}(CBFV)$ is a mean cerebral blood flow velocity calculated over a 6 seconds window [cm/s].

It is important to note that ΔC_aBV calculated in this way is normalized (divided) by the unknown cross-sectional area of the vessel S_a ; therefore, units are not units of volume (cm³) but cm and the value of ΔC_aBV cannot be compared between subjects. This however does not affect the shape of the C_aBV pulse, making the comparison analysis of the pulse shapes between healthy volunteers and NPH patients possible.

Supplement Table 1. List of all triangle similarity parameters that were analyzed.

Parameter name	Acronym	Parameter name	Acronym
Total Area – sum of all areas where the C _a BV pulse contour is above or below the triangle arm on both ascending and descending parts of the pulse	TA	mean Ascending Lower Distance – the average distance calculated from area where the C _a BV contour is below the triangle on ascending part of the pulse	mALD
mean Distance – the average distance calculated from all areas between C _a BV pulse contour and triangle arms	mD	Maximum Ascending Lower Distance – the maximum distance calculated from area where the C _a BV contour is below the triangle on ascending part of the pulse	MALD

Maximum Distance – the maximum distance from all areas between C _a BV pulse contour and triangle arms	MD	Descending Upper Area – the area where the C _a BV contour is above the triangle on descending part of the pulse	DUA
Upper Area – sum of areas where the C _a BV pulse contour is above the triangle arms	UA	mean Descending Upper Distance – the average distance calculated from area where the C _a BV contour is above the triangle on descending part of the pulse	mDUD
mean Upper Distance – the averaged distance calculated from all areas where the C _a BV pulse contour is above the triangle arms	mUD	Maximum Descending Upper Distance – the maximum distance calculated from area where the C _a BV contour is above the triangle on descending part of the pulse	MDUD
Maximum Upper Distance – the maximum distance from all areas where the C _a BV pulse contour is above the triangle arms	MUD	Descending Lower Area – the area where the C _a BV contour is below the triangle on descending part of the pulse	DLA
Lower Area – sum of areas where the C _a BV pulse contour is below the triangle arms	LA	mean Descending Lower Distance – the average distance calculated from area where the C _a BV contour is below the triangle on descending part of the pulse	mDLD
mean Lower Distance – the averaged distance calculated from all areas where the C _a BV pulse contour is below the triangle arms	mLD	Maximum Descending Lower Distance – the maximum distance calculated from area where the C _a BV contour is below the triangle on descending part of the pulse	MDLD
Maximum Lower Distance – the maximum distance from all areas where the C _a BV pulse contour is below the triangle arms	MLD	Ascending Descending Duration Ratio – the ratio of the duration of the ascending and descending part of the C _a BV pulse	ADDR
Lower Upper Area Ratio – the ratio of the sum of the areas where the C _a BV pulse is above the arms of the triangle to the sum of the areas where the	LUAR	Frechet Distance – distance between C _a BV pulse contour and the triangle arms calculated with the use of frechetdist 0.6 Python package, based on [6]	FD

C _a BV pulse contour is below the arms of the triangle.			
Ascending Upper Area – the area where the C _a BV contour is above the triangle on ascending part of the pulse	AUA	Dynamic Time Wrapping Distance – distance between C _a BV pulse contour and the triangle arms calculated with the use of dtw-python 1.3.0 package, based on [7]	DTWD
mean Ascending Upper Distance – the average distance calculated from area where the C _a BV contour is above the triangle on ascending part of the pulse	mAUD	normalized Dynamic Time Wrapping Distance – normalized distance between C _a BV pulse contour and the triangle arms calculated with the use of dtw-python 1.3.0 package, based on [7]	nDTWD
Maximum Ascending Upper Distance – the maximum distance calculated from area where the C _a BV contour is above the triangle on ascending part of the pulse	MAUD	Maximum Appearance Time – the time of appearance of the maximum value of the C _a BV pulse	MAT
Ascending Lower Area – the area where the C _a BV contour is below the triangle on ascending part of the pulse	ALA		

Supplement Table 2. Medians, lower (Q1) and upper (Q3) quartiles of all triangle similarity parameters. P-values are from the Wilcoxon signed rank test. Medians and p-values above 0.05 are bolded. Parameter names are given as acronyms, see Table 1 for full names.

Parameter	Healthy volunteers n=23			NPH patients n=31			p-value
	Median	Q1	Q3	Median	Q1	Q3	
TA	26.45	23.56	27.81	22.47	21.42	27.21	0.025
mD	0.132	0.118	0.139	0.112	0.107	0.136	0.025
MD	0.290	0.251	0.310	0.253	0.215	0.293	0.017
UA	26.13	23.19	27.57	21.82	20.54	27.08	0.017
mUD	0.144	0.129	0.150	0.130	0.122	0.145	0.024
MUD	0.289	0.251	0.308	0.253	0.215	0.293	0.017
LA	0.374	0.265	0.497	0.661	0.344	1.296	0.005
mLD	0.017	0.014	0.021	0.026	0.019	0.032	0.002
MLD	0.033	0.027	0.041	0.050	0.036	0.059	0.003
LUAR	0.017	0.008	0.030	0.031	0.016	0.061	0.048

AUA	10.47	9.775	14.16	6.760	5.497	8.870	<< 0.001
mAUD	0.153	0.141	0.170	0.114	0.097	0.130	<< 0.001
MAUD	0.258	0.237	0.296	0.183	0.152	0.239	<< 0.001
ALA	0.314	0.200	0.452	0.599	0.322	1.241	0.002
mALD	0.021	0.017	0.025	0.031	0.023	0.038	0.003
MALD	0.033	0.026	0.040	0.049	0.035	0.059	0.002
DUA	13.48	12.91	15.08	15.04	12.96	17.21	0.157
mDUD	0.128	0.119	0.135	0.131	0.119	0.143	0.421
MUDD	0.198	0.187	0.213	0.214	0.186	0.230	0.151
DLA	0.043	0.036	0.060	0.046	0.020	0.103	0.958
mDLD	0.005	0.004	0.005	0.004	0.003	0.007	0.875
MDLD	0.008	0.006	0.009	0.007	0.004	0.011	0.875
ADDR	0.802	0.707	0.915	0.688	0.623	0.794	0.002
FD	0.121	0.110	0.140	0.127	0.104	0.155	0.916
DTWD	1.277	1.227	1.341	1.244	1.211	1.443	0.441
nDTWD	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.004	0.441
MAT	431.7	408.6	459.4	398.9	377.6	437.5	0.010

References:

- [1] A. Ziótkowski *et al.*, "Peak appearance time in pulse waveforms of intracranial pressure and cerebral blood flow velocity," *Front Physiol*, vol. 13, p. 2670, Jan. 2023, doi: 10.3389/FPHYS.2022.1077966/BIBTEX.
- [2] A. Vallet *et al.*, "Biomechanical response of the CNS is associated with frailty in NPH-suspected patients," *J Neurol*, vol. 267, no. 5, pp. 1389–1400, 2020, doi: 10.1007/s00415-019-09689-z.
- [3] D. J. Kim *et al.*, "The monitoring of relative changes in compartmental compliances of brain," *Physiol Meas*, vol. 30, no. 7, pp. 647–659, 2009, doi: 10.1088/0967-3334/30/7/009.
- [4] C. J. J. Avezaat and J. H. M. van Eijndhoven, "The role of the pulsatile pressure variations in intracranial pressure monitoring," *Neurosurg Rev*, vol. 9, no. 1–2, pp. 113–33, 1986, doi: 10.1007/BF01743061.
- [5] M. Tóth, G. L. Nádasy, I. Nyáry, T. Kerényi, and E. Monos, "Are there systemic changes in the arterial biomechanics of intracranial aneurysm patients?," *Pflugers Arch*, vol. 439, no. 5, pp. 573–578, Mar. 2000, doi: 10.1007/s004249900154.
- [6] T. Eiter and H. Mannila, "Computing discrete Fréchet distance. Tech. Report CD-TR 94/64," Vienna, 1994.
- [7] T. Giorgino, "Computing and Visualizing Dynamic Time Warping Alignments in R: The dtw Package," *J Stat Softw*, vol. 31, no. 7, pp. 1–24, Aug. 2009, doi: 10.18637/JSS.V031.I07.



Quantitative analysis of similarity between cerebral arterial blood volume and intracranial pressure pulse waveforms during intracranial pressure plateau waves

Arkadiusz Ziółkowski^{a,*}, Magdalena Kasprowicz^{a,**}, Agnieszka Kazimierska^a, Marek Czosnyka^{b,c}

^a Department of Biomedical Engineering, Faculty of Fundamental Problems of Technology, Wrocław University of Science and Technology, Wrocław, Poland

^b Division of Neurosurgery, Department of Clinical Neurosciences, Addenbrooke's Hospital, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom

^c Institute of Electronic Systems, Faculty of Electronics and Information Technology, Warsaw University of Technology, Warsaw, Poland

ARTICLE INFO

Handling Editor: Dr W Peul

Keywords:

Intracranial pressure
Cerebral blood flow velocity
Transcranial Doppler
Morphological analysis
Pulse shape analysis
Brain blood circulation

ABSTRACT

Introduction: Both intracranial pressure (ICP) and cerebral arterial blood volume (C_aBV) have a pulsatile character related to the cardiac cycle. The evolution of the shape of ICP pulses under increasing ICP or decreasing intracranial compliance is well documented. Nevertheless, the exact origin of the alterations in the ICP morphology remains unclear.

Research question: Does ICP pulse waveform become similar to non-invasively estimated C_aBV pulse during ICP plateau waves.

Material and methods: A total of 15 plateau waves recorded in 15 traumatic brain injured patients were analyzed. C_aBV pulse waveforms were calculated using global cerebral blood flow model from transcranial Doppler cerebral blood flow velocity (CBFV) signals. The difference index (DI) was used to quantify the similarity between ICP and C_aBV waveforms. DI was calculated as the sum of absolute sample-by-sample differences between ICP and C_aBV waveforms, representing the area between the pulses.

Results: ICP increased (19.4 mm Hg [Q1–Q3: 18.2–23.4 mm Hg] vs. 42.7 mm Hg [Q1–Q3: 36.5–45.1 mm Hg], $p < 0.001$) while CBFV decreased (44.2 cm/s [Q1–Q3: 34.8–69.5 cm/s] vs. 32.9 cm/s [Q1–Q3: 24.7–68.2 cm/s], $p = 0.002$) during plateau waves. DI was smaller during the plateau waves (20.4 [Q1–Q3: 15.74–23.0]) compared to the baselines (26.3 [Q1–Q3: 24.2–34.7], $p < 0.001$).

Discussion and conclusion: The area between corresponding ICP and C_aBV pulse waveforms decreased during the plateau waves which suggests they became similar in shape. C_aBV may play a significant role in determining the shape of ICP pulses during the plateau waves and might be a driving force in formulating ICP elevation.

1. Introduction

The normal intracranial pressure (ICP) pulse waveform is often characterized by three local maxima known as peaks P1, P2, and P3 (see Fig. 1a) (Cardoso et al., 1983; Dunbar et al., 1966; Germon, 1988). The first peak (P1) is associated with the systolic peak of both arterial blood pressure (ABP) and cerebral blood flow velocity (CBFV) pulses while the second peak is linked with the maximum of cerebral arterial blood

volume pulse (Carrera et al., 2010). The exact origin of the third peak (P3) is not clearly understood; however, it is hypothesized that it may be related to venous blood outflow (Czosnyka and Czosnyka, 2020).

The evolution of the shape of the ICP pulse waveform under the conditions of increasing ICP and/or decreasing compliance is relatively well known (Kazimierska et al., 2021; Mataczynski et al., 2022; Nucci et al., 2016). Normally, P1 dominates the waveform, giving it a saw-tooth appearance (Fig. 1a). However, as mean ICP increases and/or

Abbreviations: ABP, arterial blood pressure [mm Hg]; C_aBV , cerebral arterial blood volume standardized by cross-sectional area of insolated artery [cm]; CBFV, cerebral blood flow velocity [cm/s]; CPP, cerebral perfusion pressure [mm Hg]; ICP, intracranial pressure [mm Hg]; Q1–Q3, first and third quartile; TBI, traumatic brain injury; TCD, transcranial Doppler.

* Corresponding author.

** Corresponding author.

E-mail addresses: arkadiusz.ziolkowski@pwr.edu.pl (A. Ziółkowski), magdalena.kasprowicz@pwr.edu.pl (M. Kasprowicz).

<https://doi.org/10.1016/j.bas.2024.102832>

Received 19 June 2023; Received in revised form 25 April 2024; Accepted 6 May 2024

Available online 7 May 2024

2772-5294/© 2024 The Authors. Published by Elsevier B.V. on behalf of EUROSPINE, the Spine Society of Europe, EANS, the European Association of Neurosurgical Societies. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

compliance decreases, the amplitudes of the characteristic peaks change. First, P2 and P3 exceed P1, and then the waveform gradually becomes rounded or triangular, with undistinguishable P1 and P3 (Fig. 1b) (Cardoso et al., 1983; Chopp and Portnoy, 1980; Contant et al., 1995). This observation led to the idea that the shape of ICP pulse waveform can be grouped into characteristic classes, ranging from a normal triphasic shape (class I) to a pathologically rounded shape (class IV) (Mataczynski et al., 2022; Nucci et al., 2016).

The cerebral arterial blood volume (C_aBV) signal is also pulsatile but there is currently no consensus about the shape of C_aBV pulse waveform. In studies where C_aBV was measured using an experimental ultrasound-based method, the shape of the C_aBV pulse was reported to have a saw-tooth appearance with three identifiable peaks (Chambers et al., 2005). On the other hand, studies using magnetic resonance imaging (Vallet et al., 2020; Yiallourou et al., 2015) or a mathematical model of global cerebral blood flow (Carrera et al., 2010; Czosnyka and Czosnyka, 2020; Kim et al., 2009; Uryga et al., 2019) reported a more rounded shape, either with only two visible peaks or without clearly distinguishable peaks. It has been suggested that during specific vasogenic episodes, such as ICP plateau waves, the ICP pulse amplitude is strongly associated with the amplitude of C_aBV waveform (Carrera et al., 2010). However, quantitative comparison between the shape of C_aBV and ICP pulses during plateau waves has not been performed to date. The ICP plateau wave is associated with a significant increase in mean ICP, often reaching high levels above 40 mm Hg (Rosner and Becker, 1984), increased compliance of the arterial part of the cerebral vascular bed, reduced cerebrospinal compliance, and the occurrence of pathologically altered shapes of the ICP pulse waveform (Kim et al., 2009). The important contributing cause of these changes is the cerebral vasodilatory cascade (Rosner's cascade) in response to a sudden drop in ABP (vasodilatory stimulus). This leads to a rapid increase in cerebral blood volume (Hayashi et al., 1985), resulting in elevated ICP and decreased cerebral perfusion pressure (CPP). Subsequent vasodilation further elevates ICP, continuing this cycle until maximum vasodilation is achieved. A vasoconstrictive stimulus interrupts this process, reversing the cascade, initiating a vasoconstrictive cycle, and restoring normal ICP levels (Rosner and Becker, 1984). Therefore, we hypothesize that the C_aBV pulse may have a dominant impact on the ICP pulse waveform and the ICP pulse becomes similar to the shape of C_aBV pulse waveform during ICP plateau wave.

2. Material and methods

2.1. Patient cohort

We retrospectively analyzed high-resolution recordings of ICP, CBFV, and ABP from a database of 345 adult traumatic brain injured (TBI) patients who were hospitalized at Addenbrooke's Hospital in

Cambridge, United Kingdom between 1992 and 2009. These patients were mechanically ventilated and under sedation. In the event that CPP fell below 60 mm Hg due to a decrease in ABP, fluid loading and dopamine injections ($2\text{--}15 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$) were administered. If necessary, norepinephrine injections were given at a rate of $0.5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$. To manage ICP levels above 20 mm Hg lasting more than 15 min, mannitol boluses were administered (200 ml of 20% solution over 20 min or longer) and ventilation volume was increased to achieve mild hypocapnia, with a partial pressure of arterial CO_2 ranging from 28 to 35 mm Hg.

All signals were recorded in accordance with the routine clinical procedures for monitoring cerebral autoregulation (Czosnyka et al., 2001). This multimodal brain monitoring approach was approved by the user committee of the multidisciplinary Neurosciences Critical Care Unit (NCCU) prior to 1997. Subsequently, regional ethical committee approval (30 REC 97/291) was obtained for the recording of anonymized data. The study adhered to the principles outlined in the Declaration of Helsinki, and the data was fully anonymized to eliminate any risk of data protection issues.

2.2. Data acquisition

The M1 segment of the middle cerebral artery was selected for monitoring CBFV using Multi Dop X4 (DWL Elektronische Systeme, Sipplingen, Germany) or Neuroguard (Medasonic, CA, United States) transcranial Doppler (TCD) ultrasonography system with a 2-MHz probe. TCD monitoring was performed on the same side as the ICP probe insertion which was chosen on an individual basis for each patient. Each TCD recording was done by a single, experienced operator. ICP was monitored using intraparenchymal probes (Codman & Shurtleff, MA, United States or Camino Laboratories, CA, United States) while ABP was invasively monitored from the radial artery using pressure monitoring kits (Baxter Healthcare, CA, United States or Sidcup, United Kingdom). All signals were recorded concurrently at a 50 Hz sampling rate using an analog-to-digital converter (DT9801, Data Translation, Marlboro, Mass, United States) and waveform recording software WREC (W. Zabolotny, Warsaw University of Technology, Poland) or BioSan (P. Smielewski, University of Cambridge, United Kingdom). ICP and ABP were monitored continuously over days, whereas CBFV was assessed at specific timepoints chosen by a clinician. Although the end-tidal CO_2 level was controlled, it was not continuously monitored.

2.3. Data processing

During retrospective analysis performed using ICM+ software (Cambridge Enterprise Ltd., Cambridge, United Kingdom), plateau waves were identified based on the following criteria: an increase in mean ICP above 40 mm Hg, a relative increase in mean ICP equal to or

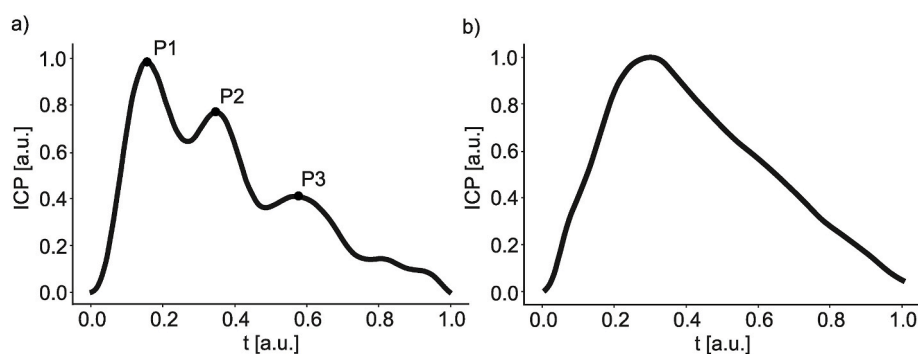


Fig. 1. Illustrative examples of the shapes of intracranial pressure (ICP) pulse waveform: a) normal saw-tooth shape with three visible peaks (P1, P2, P3), b) pathologically rounded shape without indistinguishable peaks P1 and P3. The pulses are presented as normalized in terms of duration and pressure level. a.u. - arbitrary units.

greater than 15 mm Hg, and a decrease in CPP equal to or greater than 10 mm Hg for at least 3 min. The definition of plateau wave adhered as closely as possible to the criteria outlined in experimental research (Rosner and Becker, 1984), but also took into account the clinical approach to managing prolonged increases in ICP which results in smaller magnitude of changes observed in actively treated TBI patients.

A total of 20 recordings with identified plateau waves were then visually inspected in ICM+ software to exclude signals that exhibited poor quality for most of the recording duration. During this process, 3 recordings were rejected due to low quality of the ICP signal and 2 recordings were excluded due to low quality of the CBFV signal. For further analysis, two periods were manually selected from each recording: approximately 4 min of high-quality signals that preceded the onset of an ICP plateau wave (referred to as the baseline period) and the entire duration of the plateau phase of the plateau wave which varied in length. The baseline period was identified as the segment of the recording before the increase in ICP associated with the plateau wave. The plateau period was defined as the part of the signal where the average ICP was equal to or greater than 90% of the maximum ICP value observed throughout the entire wave. An example of a recording with selected baseline and plateau period is presented in Fig. 2.

Prior to pulse shape similarity analysis, the ICP and CBFV signals were up-sampled to a frequency of 200 Hz using linear interpolation to improve their temporal resolution and to facilitate accurate detection of pulse onsets. A low-pass filter with a cutoff frequency of 12 Hz was applied to both signals to eliminate high-frequency noise. The modified Scholkmann algorithm (Bishop and Ercole, 2018) was used for pulse onset detection. All of the detected ICP and CBFV pulses were visually inspected using an application custom-written in Python to remove artifacts and distorted pulses (e.g. containing short-term disturbances or non-physiological values and peaks resulting from artifacts at the signal collection stage) from further analysis.

The C_aBV pulses were calculated from all not rejected CBFV pulses utilizing the constant flow forward (CFF) model of global cerebral circulation described in (Avezaat et al., 1986; Kim et al., 2009; Uryga et al., 2019). The model is based on the assumption that the change in cerebral blood volume during one cardiac cycle corresponds to the difference between arterial inflow and venous outflow (Avezaat and Eijndhoven, 1984). It further assumes that since venous outflow has low pulsatility compared to arterial inflow and exhibits negligible changes over the cardiac cycle (Aaslid et al., 1991), venous outflow can be approximated as the arterial inflow averaged in a longer window (usually 6 s). Finally, to replace direct cerebral blood flow measurement with non-invasively recorded CBFV, the model assumes that the cross-sectional area of the

insonated artery remains constant during the recording. Consequently, changes in C_aBV can be calculated as the time integral of the difference between pulsatile CBFV and mean CBFV (see Fig. 3). In this study, we estimated C_aBV pulse waveforms from discrete digital recordings of CBFV according to equation (1):

$$\Delta C_aBV(n) = \sum_{i=1}^n [CBFV(i) - \text{mean}(CBFV)] \Delta t [cm] \tag{1}$$

where $\Delta C_aBV(n)$ – change in cerebral arterial blood volume; n – the following number of samples from the beginning of one cardiac cycle,

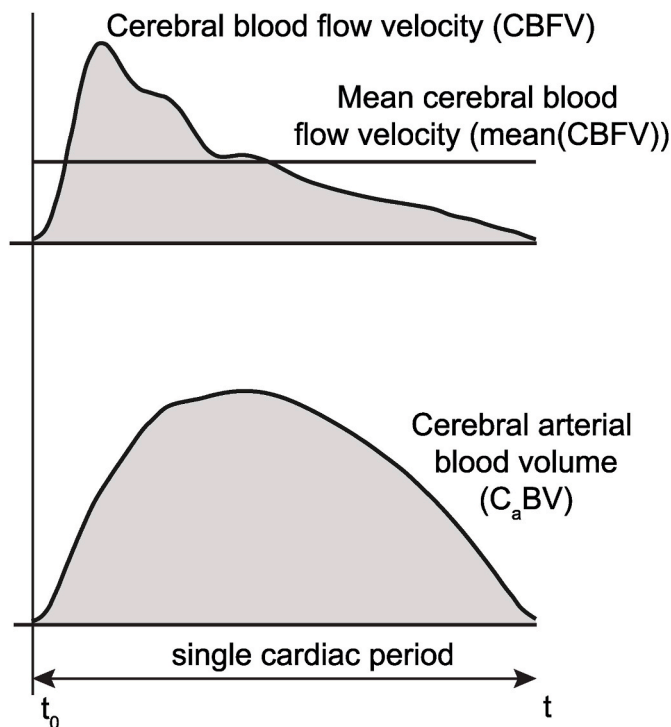


Fig. 3. Visualization of cerebral arterial blood volume (C_aBV) calculated over a single cardiac cycle using the constant flow forward model based on cerebral blood flow velocity (CBFV) signal recorded non-invasively in a healthy human (Kim et al., 2009). t_0 – beginning of the cardiac cycle, t – end of the cardiac cycle.

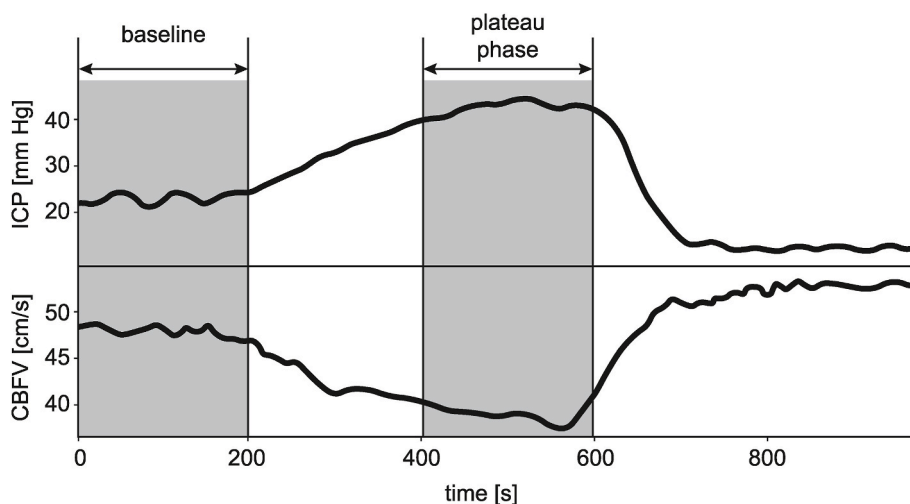


Fig. 2. Illustrative example of mean intracranial pressure (ICP) and mean cerebral blood flow velocity (CBFV) signals recorded in a single patient. Gray areas indicate the periods selected as baseline and plateau phase of the plateau wave.

CBFV(i) – cerebral blood flow velocity at each time instant, mean(CBFV) – cerebral blood flow velocity averaged in a 6-s window, Δt – the time interval between two consecutive samples.

Each pair of reliable (not rejected) ICP and C_aBV pulses were then normalized to values range of 0–1 and synchronized with regard to the beginning of the ascending slopes (the minimum values at the beginning of the pulses). Finally, the difference index (DI) was calculated as the sum of absolute differences between values of ICP and C_aBV at each time instant starting from the pulse onset point to the end of the C_aBV pulse (see Fig. 4). Custom-written Python scripts were used for all signal processing tasks.

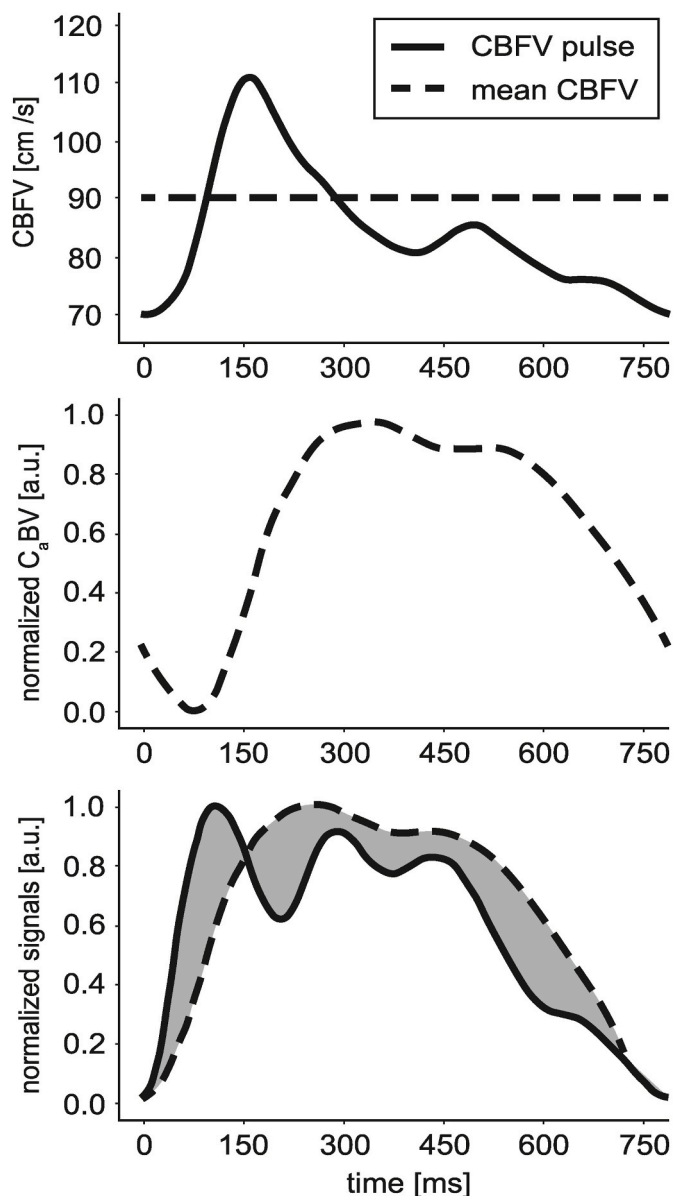


Fig. 4. The top graph shows an example of the cerebral blood flow velocity (CBFV) pulse waveform used to calculate cerebral arterial blood volume (C_aBV) pulse waveform (middle graph) based on a mathematical model of cerebral circulation (Kim et al., 2009). In the lower graph, the beginning of the C_aBV pulse waveform is synchronized with the beginning of the corresponding intracranial pressure (ICP) pulse waveform, and the area representing the calculated difference index (DI) is highlighted in gray. a.u. - arbitrary units.

2.4. Statistical analysis

Non-parametric tests were used for statistical analysis as the majority of variables did not meet the normality assumption tested by the Shapiro–Wilk test. Wilcoxon signed–rank test was used to examine the differences in physiological signals and DI between ICP plateau phase and the corresponding baselines. Significance level of 0.05 was chosen for all analyses. Calculated values of physiological signals and indices are presented using the median and first and third quartiles unless stated otherwise.

3. Results

15 ICP plateau waves recorded in 11 males and 4 females (median age: 23 years [Q1–Q3: 17–28 years]) were studied. The values of physiological signals averaged over the baseline and plateau periods are presented in Table 1.

A total of 8967 pairs of ICP and C_aBV pulses were analyzed (5149 at baseline and 3818 at plateau phase). The DI was lower during plateau phase of the ICP plateau wave than at baseline ($p < 0.001$, see Fig. 5), indicating that the similarity between the waveforms increased. An illustrative example of the change in similarity between individual ICP and C_aBV pulses during the periods of baseline and plateau phase in a single patient is presented in Fig. 6.

4. Discussion

In this study we performed a quantitative analysis to investigate the similarity between the shape of cardiac-related pulses of ICP and C_aBV in TBI patients during episodes of ICP plateau waves. Our findings revealed that the area between the corresponding ICP and C_aBV pulse waveforms decreases during the occurrence of ICP plateau waves. This observation provides support for the hypothesis that during ICP plateau waves the shape of ICP pulses becomes more similar to that of C_aBV pulses. A comparable observation was previously made by Carrera et al. (2010) who noted that changes in the pulsatility of C_aBV predominantly influenced the amplitude of ICP pulses in TBI patients. Our study further advances this research by focusing not on the amplitude of ICP pulses but on their shape and providing a quantitative measure for assessing their similarity to C_aBV .

Pulsatile changes in cerebral blood flow lead to pulse alterations in C_aBV that in turn result in the expansion of cerebral arterial walls. Vessel expansion is then transmitted to the surrounding brain tissue and cerebrospinal fluid, thereby influencing the shape of the ICP pulse waveform. This transmission is likely intensified during ICP plateau waves due to an increase in cerebral blood volume caused by vasodilation in response to a drop in ABP. Moreover, TBI patients often experience disturbances in cerebral autoregulation which can further amplify this phenomenon. Previous studies have also observed alterations in the shape of ICP pulse waveforms toward more pathologically rounded pulses in TBI patients, even at mean ICP levels below 20 mm Hg (Hawthorne and Piper, 2014; Kazimierska et al., 2021; Mataczynski et al., 2022; Uryga et al., 2022), which suggests that cerebrospinal compliance is often reduced in this population. When intracranial

Table 1

Medians, first (Q1) and third (Q3) quartiles of physiological signals during baseline and plateau phase of the plateau wave with Wilcoxon signed–rank test p values. ICP – intracranial pressure, CBFV – cerebral blood flow velocity, ABP – arterial blood pressure. n.s. – result not statistically significant.

Signal	Baseline		Plateau phase		p value
	Median	Q1 – Q3	Median	Q1 – Q3	
ICP [mm Hg]	19.4	18.2–23.4	42.7	36.5–45.1	<0.001
CBFV [cm/s]	44.2	34.8–69.5	32.9	24.7–68.2	0.002
ABP [mm Hg]	93.9	89.2–102.8	93.9	90.6–101.0	n.s.

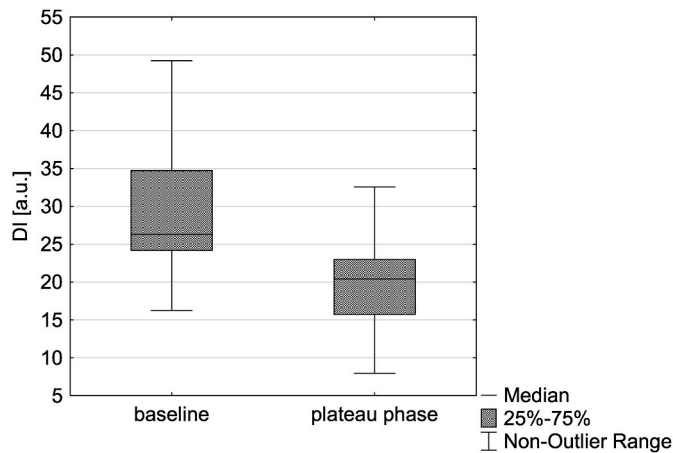


Fig. 5. Comparison of the difference index (DI) between the baseline period and the plateau phase of intracranial pressure plateau wave.

compensatory reserve is depleted (i.e., cerebrospinal compliance is low), pulsatile changes in C_aBV appear to be more directly transmitted to the ICP signal. During the plateau wave, intracranial compliance decreases, thus making this transmission even more effective.

It was previously demonstrated that the compliance of the cerebral arterial bed increases during plateau waves (Kim et al., 2009). The results of this study indicate that the C_aBV pulse is a dominant factor that shapes the ICP pulse during plateau waves. These observations support those made by Risberg, Lundberg, and Ingvar (Risberg et al., 1969), who proposed that the increase in ICP during plateau waves is driven by the increase in C_aBV . Moreover, plateau waves have been observed in various pathophysiological conditions, including craniosynostosis (Renier et al., 1982), benign intracranial hypertension (Hayashi et al., 1991), head injury (Rosner and Becker, 1984), subarachnoid hemorrhage (Hayashi et al., 1984), brain tumors and acute hydrocephalus (Hayashi et al., 1987). These conditions are all related to disturbances in intracranial volume, which leads to a decrease in cerebrospinal compliance. Consequently, we hypothesize the elevated ICP observed during the plateau phase may be associated with an increase in C_aBV under conditions of low cerebrospinal compliance. This implies that in individuals with high cerebrospinal compliance, a comparable change in C_aBV would result in a lower increase in ICP, which may not be classified as a plateau wave.

In recent years, there has been growing interest in non-invasive estimation of ICP, and numerous studies have been conducted in this area. The latest solutions allow for monitoring of surrogates of the ICP signal with pulse waveform analysis (Brasil et al., 2021), which are likely driven by changes in C_aBV . This could potentially be useful in

detecting increases in ICP. Further research is required to confirm these hypotheses.

Certain limitations of this study should be noted. It was performed in a small number of patients due to the low probability of capturing the occurrence of ICP plateau wave during short-term TCD monitoring. Therefore, these results should be treated as preliminary and further research is needed to confirm our observations. Another limitation is that all signals underwent up-sampling from 50 Hz to 200 Hz to enhance their temporal resolution followed by low-pass filtering with a cut-off frequency of 12 Hz. This filtering process might have had a slight effect on the shape of the pulses and resulting similarity measures. Nevertheless, if any such influence did occur, it was consistent across all pulses and can be replicated reliably. The changes in heart rate may also have impacted the results of this study due to either shortening or lengthening of the pulses. We plan to normalize the pulse waveforms along the time axis to exclude this influence in further studies. Finally, the estimation of C_aBV based on TCD measurement relies on the assumptions that: (1) the cerebral blood outflow can be approximated by a mean value of cerebral blood inflow; and (2) cerebral blood flow can be replaced with CBFV, i.e. that the diameter of the insonated artery is constant over a single cardiac period. The equation for C_aBV is normalized by the cross sectional area of the insonated artery and it has cm units instead of cm^3 . Therefore, C_aBV estimated this way can be used to observe relative changes in C_aBV in a single patient over time, but the mean value cannot be compared between patients. Moreover, the constant flow forward model of brain blood circulation has not been validated in large populations and requires further studies to confirm its reliability. However, it has been successfully used in comparable studies, including investigations related to ICP plateau waves in TBI patients (Carrera et al., 2010; Kim et al., 2009).

5. Conclusions

Our study revealed that during ICP plateau waves, there is an increase in the similarity between the waveform shapes of ICP and C_aBV pulses accompanied by a significant reduction in the area between the corresponding pulse contours. These findings strongly indicate that changes in C_aBV pulsatility primarily dictate the shape of ICP pulses during ICP plateau waves. The presented methodology may have clinical applications in quantifying the similarity between ICP and C_aBV waveforms, potentially offering a non-invasive approach to the detection of plateau waves.

Funding

This study was supported by the National Science Centre, Poland (grant no. UMO-2019/35/B/ST7/00500). MC was supported by the ERDF (European Regional Development Fund) via the Interreg France

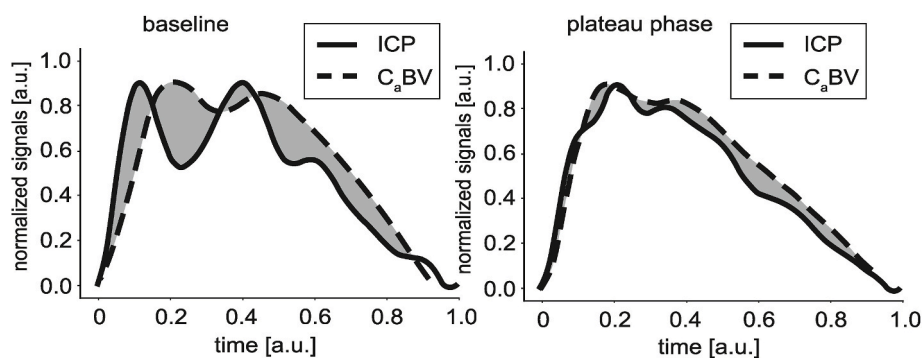


Fig. 6. Illustrative examples of intracranial pressure (ICP) and cerebral arterial blood volume (C_aBV) pulses recorded in a single patient during baseline and plateau period of the plateau wave. The gray area indicates the difference index (DI) between the pulses which is visibly smaller during the plateau phase as the ICP pulse waveform becomes more rounded compared to the baseline triphasic shape. a.u. - arbitrary units.

(Channel) England Programme. MC is supported by NIHR, Cambridge Centre and Med-Tec MIC cooperative.

Disclosures

MC has a financial interest in part of the licensing fee of ICM + software used for signal recording and analysis. The other authors have nothing to disclose.

Author contributions

AZ: methodology (lead); formal analysis (equal); software (supporting); visualization (lead); writing – original draft (lead). **MK:** conceptualization (lead); methodology (supporting); supervision; formal analysis (supporting); writing – original draft (supporting). **AK:** methodology (supporting); software (lead); writing – review & editing (equal). **MC:** data collection, writing – review & editing (equal).

Declaration of competing interest

The authors declare the following financial interests/personal relationships which may be considered as potential competing interests: Arkadiusz Ziolkowski reports financial support was provided by National Science Centre Poland. Magdalena Kasproicz reports financial support was provided by National Science Centre Poland. Agnieszka Kazimierska reports financial support was provided by National Science Centre Poland. Marek Czosnyka reports financial support was provided by European Regional Development Fund. Marek Czosnyka reports support was provided by National Institute for Health and Care Research, Cambridge. Marek Czosnyka has patent licensed to Part of the licensing fee of ICM + software.

References

- Aaslid, R., Newell, D.W., Stooss, R., Sorteberg, W., Lindegaard, K.F., 1991. Assessment of cerebral autoregulation dynamics from simultaneous arterial and venous transcranial Doppler recordings in humans. *Stroke* 22 (9), 1148–1154.
- Avezaat, C.J.J., Eijndhoven, V., 1984. Cerebrospinal fluid pulse pressure and craniospinal dynamics. A Theoretical, Clinical and Experimental Study. Thesis Erasmus University, Rotterdam.
- Avezaat, C.J.J., van Eijndhoven, J.H.M., 1986. The role of the pulsatile pressure variations in intracranial pressure monitoring. *Neurosurg. Rev.* 9 (1–2), 113–133.
- Bishop, S.M., Ercole, A., 2018. Multi-scale peak and trough detection optimised for periodic and quasi-periodic neuroscience data. *Acta Neurochir. Suppl.* https://doi.org/10.1007/978-3-319-65798-1_39.
- Brasil, S., Solla, D.J.F., Nogueira, R. de C., Teixeira, M.J., Malbousson, L.M.S., Paiva, W. da S., 2021. A novel noninvasive technique for intracranial pressure waveform monitoring in critical care. *J. Personalized Med.* 11 (12), 1302.
- Cardoso, E.R., Rowan, J.O., Galbraith, S., 1983. Analysis of the cerebrospinal fluid pulse wave in intracranial pressure. *J. Neurosurg.* <https://doi.org/10.3171/jns.1983.59.5.0817>.
- Carrera, E., Kim, D.J., Castellani, G., Zweifel, C., Czosnyka, Z., Kasparowicz, M., Smielewski, P., Pickard, J.D., Czosnyka, M., 2010. What shapes pulse amplitude of intracranial pressure? *J. Neurotrauma* 27 (2), 317–324.
- Chambers, I.R., Daubaris, G., Jarzemas, E., Fountas, K., Kvascevicius, R., Ragauskas, A., Rocka, S., Robinson, J.S., Sitkauskas, A., 2005. The clinical application of non-invasive intracranial blood volume pulse wave monitoring. *Physiol. Meas.* 26 (6), 1019–1032.
- Chopp, M., Portnoy, H.D., 1980. Systems analysis of intracranial pressure. Comparison with volume-pressure test and CSF-pulse amplitude analysis. *J. Neurosurg.* 53 (4), 516–527.
- Contant, C.F., Robertson, C.S., Crouch, J., Gopinath, S.P., Narayan, R.K., Grossman, R.G., 1995. Intracranial pressure waveform indices in transient and refractory intracranial hypertension. *J. Neurosci. Methods* 57 (1), 15–25.
- Czosnyka, M., Czosnyka, Z., 2020. Origin of intracranial pressure pulse waveform. *Acta Neurochir.* 162 (8), 1815–1817.
- Czosnyka, M., Smielewski, P., Piechnik, S., Steiner, L.A., Pickard, J.D., 2001. Cerebral autoregulation following head injury. *J. Neurosurg.* 95 (5), 756–763.
- Dunbar, H.S., Guthrie, T.C., Karpell, B., 1966. A study of the cerebrospinal fluid pulse wave. *Arch. Neurol.* 14 (6), 624–630.
- Germon, K., 1988. Interpretation of ICP pulse waves to determine intracerebral compliance. *J. Neurosci. Nurs.* 20 (6), 344–351.
- Hawthorne, C., Piper, I., 2014. Monitoring of intracranial pressure in patients with traumatic brain injury. *Front. Neurol.* <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2014.00121>.
- Hayashi, M., Handa, Y., Kobayashi, H., Kawano, H., Ishii, H., Hirose, S., 1991. Plateau-wave phenomenon (I). Correlation between the appearance of plateau waves and CSF circulation in patients with intracranial hypertension. *Brain* 114 (6), 2681–2691.
- Hayashi, M., Ishii, H., Handa, Y., Kobayashi, H., Kawano, H., Kabuto, M., 1987. Role of the medulla oblongata in plateau-wave development in dogs. *J. Neurosurg.* 67 (1), 97–101.
- Hayashi, M., Kobayashi, H., Handa, Y., Kawano, H., Kabuto, M., 1985. Brain blood volume and blood flow in patients with plateau waves. *J. Neurosurg.* 63 (4), 556–561.
- Hayashi, M., Kobayashi, H., Kawano, H., Yamamoto, S., Maeda, T., 1984. Cerebral blood flow and ICP patterns in patients with communicating hydrocephalus after aneurysm rupture. *J. Neurosurg.* 61 (1), 30–36.
- Kazimierska, A., Uryga, A., Mataczynski, C., Burzynska, M., Ziolkowski, A., Rusiecki, A., Kasproicz, M., 2021. Analysis of the shape of intracranial pressure pulse waveform in traumatic brain injury patients. In: Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. EMBS, pp. 546–549.
- Kim, D.J., Kasproicz, M., Carrera, E., Castellani, G., Zweifel, C., Lavinio, A., Smielewski, P., Sutcliffe, M.P.F., Pickard, J.D., Czosnyka, M., 2009. The monitoring of relative changes in compartmental compliances of brain. *Physiol. Meas.* 30 (7), 647–659.
- Mataczynski, C., Kazimierska, A., Uryga, A., Burzynska, M., Rusiecki, A., Kasproicz, M., 2022. End-to-End automatic morphological classification of intracranial pressure pulse waveforms using deep learning. *IEEE J Biomed Health Inform* 26 (2), 494–504.
- Nucci, C.G., De Bonis, P., Mangiola, A., Santini, P., Sciandrone, M., Risi, A., Anile, C., 2016. Intracranial pressure wave morphological classification: automated analysis and clinical validation. *Acta Neurochir.* <https://doi.org/10.1007/s00701-015-2672-5>.
- Renier, D., Sainte-Rose, C., Marchac, D., Hirsch, J.F., 1982. Intracranial pressure in craniostenosis. *J. Neurosurg.* 57 (3), 370–372.
- Risberg, J., Lundberg, N., Ingvar, D.H., 1969. Regional cerebral blood volume during acute transient rises of the intracranial pressure (plateau waves). *J. Neurosurg.* 31 (3), 303–310.
- Rosner, M.J., Becker, D.P., 1984. Origin and evolution of plateau waves. Experimental observations and a theoretical model. *J. Neurosurg.* 60 (2), 312–324.
- Uryga, A., Kasproicz, M., Calviello, L., Diehl, R.R., Kaczmarek, K., Czosnyka, M., 2019. Assessment of cerebral hemodynamic parameters using pulsatile versus non-pulsatile cerebral blood outflow models. *J. Clin. Monit. Comput.* <https://doi.org/10.1007/s10877-018-0136-1>.
- Uryga, A., Ziolkowski, A., Kazimierska, A., et al., 2022. Analysis of intracranial pressure pulse waveform in traumatic brain injury patients: a CENTER-TBI study. *J. Neurosurg.* 1–11.
- Vallet, A., Del Campo, N., Hoogendijk, E.O., et al., 2020. Biomechanical response of the CNS is associated with frailty in NPH-suspected patients. *J. Neurol.* 267 (5), 1389–1400.
- Yiallourou, T.I., Schmid Daners, M., Kurtcuoglu, V., Haba-Rubio, J., Heinzer, R., Fornani, E., Santini, F., Sheffer, D.B., Stergiopoulos, N., Martin, B.A., 2015. Continuous positive airway pressure alters cranial blood flow and cerebrospinal fluid dynamics at the craniovertebral junction. *Interdiscip Neurosurg* 2 (3), 152–159.

Załącznik B

Poniżej przedstawiono wkład autorów w poszczególne publikacje stanowiące podstawę niniejszej pracy doktorskiej. W nawiasach opisano stopień zaangażowania autorów w dane zadania.

- Ziółkowski, A.**, Pudelko, A., Kazimierska, A., Czosnyka, M., Czosnyka, Z., and Kasprówicz, M. (2021). Analysis of relative changes in pulse shapes of intracranial pressure and cerebral blood flow velocity. *Physiological Measurement*, 42(12):125004
AZ: metodologia (równorzędny), analiza danych (równorzędny), analiza wyników (równorzędny), oprogramowanie (równorzędny), wizualizacja (wspierający), pisanie manuskryptu (wiodący), recenzja i edycja manuskryptu (równorzędny), zatwierdzenie ostatecznej wersji manuskryptu (równorzędny)
AP: metodologia (równorzędny), analiza danych (równorzędny), analiza wyników (równorzędny), oprogramowanie (równorzędny), wizualizacja (wiodący), pisanie manuskryptu (wspierający), recenzja i edycja manuskryptu (równorzędny), zatwierdzenie ostatecznej wersji manuskryptu (równorzędny)
AK: analiza wyników (równorzędny), pisanie manuskryptu (wspierający), recenzja i edycja manuskryptu (równorzędny), zatwierdzenie ostatecznej wersji manuskryptu (równorzędny)
MC: konceptualizacja (wspierający), metodologia (wspierający), interpretacja wyników (równorzędny), rejestracja danych klinicznych (równorzędny), recenzja i edycja manuskryptu (równorzędny), zatwierdzenie ostatecznej wersji manuskryptu (równorzędny)
ZC: interpretacja wyników (równorzędny), rejestracja danych klinicznych (równorzędny), recenzja i edycja manuskryptu (równorzędny), zatwierdzenie ostatecznej wersji manuskryptu (równorzędny)
MK: konceptualizacja (wiodący), metodologia (równorzędny), analiza wyników (równorzędny), pisanie manuskryptu (wspierający), zatwierdzenie ostatecznej wersji manuskryptu (równorzędny)
- Ziółkowski, A.**, Pudelko, A., Kazimierska, A., Uryga, A., Czosnyka, Z., Kasprówicz, M., and Czosnyka, M. (2023). Peak appearance time in pulse waveforms of intracranial pressure and cerebral blood flow velocity. *Frontiers in Physiology*, 13(1):1077966

AZ: konceptualizacja i metodologia (wiodący), analiza danych (wiodący), interpretacja wyników (równorzędny), pisanie manuskryptu (wiodący), zatwierdzenie ostatecznej wersji manuskryptu (równorzędny)

AP: konceptualizacja i metodologia (wspierający), manualne oznaczenia ekstremów fal (wiodący), interpretacja wyników (równorzędny), zatwierdzenie ostatecznej wersji manuskryptu (równorzędny)

AK: konceptualizacja i metodologia (wspierający), interpretacja wyników (równorzędny), recenzja i edycja manuskryptu (równorzędny), zatwierdzenie ostatecznej wersji manuskryptu (równorzędny)

AU: interpretacja wyników (równorzędny), recenzja i edycja manuskryptu (równorzędny), zatwierdzenie ostatecznej wersji manuskryptu (równorzędny)

ZC: interpretacja wyników (równorzędny), recenzja i edycja manuskryptu (równorzędny), zatwierdzenie ostatecznej wersji manuskryptu (równorzędny)

MK: konceptualizacja i metodologia (wspierający), interpretacja wyników (równorzędny), recenzja i edycja manuskryptu (równorzędny), zatwierdzenie ostatecznej wersji manuskryptu (równorzędny)

MC: konceptualizacja i metodologia (wspierający), interpretacja wyników (równorzędny), rejestracja danych klinicznych (wiodący), recenzja i edycja manuskryptu (równorzędny), zatwierdzenie ostatecznej wersji manuskryptu (równorzędny)

3. **Ziółkowski, A.**, Kasprowicz, M., Czosnyka, M., and Czosnyka, Z. (2023). Brain blood flow pulse analysis may help to recognize individuals who suffer from hydrocephalus. *Acta Neurochirurgica*, 165(10):4045–4054

AZ: metodologia (wiodący), analiza wyników (równorzędny), oprogramowanie (wiodący), wizualizacja (wiodący), pisanie manuskryptu (wiodący)

MK: konceptualizacja (równorzędny), metodologia (wspierający), nadzór i analiza wyników (równorzędny), pisanie manuskryptu (wspierający).

MC: konceptualizacja (równorzędny), rejestracja danych klinicznych (równorzędny), recenzja i edycja manuskryptu (równorzędny).

ZC: rejestracja danych klinicznych (równorzędny), recenzja i edycja manuskryptu (równorzędny)

4. **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 and Spine, special issue The XVIII International Symposium on Intracranial Pressure and Brain Monitoring (ICP 2022)*, 102832, doi: 10.1016/j.bas.2024.102832

AZ: metodologia (wiodący), analiza wyników (równorzędny), oprogramowanie (wspierający), wizualizacja (wiodący), pisanie manuskryptu (wiodący)

MK: konceptualizacja (wiodący), metodologia (wspierający), nadzór i analiza wyników (wspierający), pisanie manuskryptu (wspierający).

AK: metodologia (wspierający), oprogramowanie (wiodący), recenzja i edycja manuskryptu (równorzędny).

MC: rejestracja danych klinicznych (wiodący), recenzja i edycja manuskryptu (równorzędny)

Załącznik C

CURRICULUM VITAE

WYKSZTAŁCENIE

Studia doktorskie, Inżynieria Biomedyczna październik 2019–obecnie
Politechnika Wroclawska,
Wydział Podstawowych Problemów Techniki

Studia magisterskie, Inżynieria Biomedyczna luty 2017–czerwiec 2019
Politechnika Wroclawska,
Wydział Podstawowych Problemów Techniki

Studia inżynierskie, Automatyka i Robotyka październik 2013–styczeń 2017
Politechnika Wroclawska,
Wydział Elektroniki

PROJEKT NAUKOWY

Wykonawca (Stypendysta) marzec 2023–wrzesień 2023
*Rozwój metod monitorowania podatności mózgowej
na podstawie analizy kształtu fali tętniczopochodnej
ciśnienia wewnątrzczaszkowego
u pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu*
Kierownik: dr hab. inż. Magdalena Kasproicz, prof. PWr
Narodowe Centrum Nauki, Polska
OPUS 18 (UMO-2019/35/B/ST7/00500)

STAŻ NAUKOWY

Staż naukowy

czerwiec 2022–wrzesień 2022

Brain Physics Laboratory

University of Cambridge, Cambridge, Wielka Brytania

Opiekun podczas stażu: prof. Marek Czosnyka

Międzynarodowe Partnerstwa Akademickie

Politechniki Wrocławskiej: fizyka i inżynieria

dla przyszłych technologii elektronicznych, optycznych i medycznych,

Kierownik zadania badawczego: dr hab. inż. Magdalena Kasprowicz, prof. PWR

Narodowa Agencja Wymiany Akademickiej, Polska

WSPÓŁPRACA MIĘDZYNARODOWA

University of Cambridge, Cambridge, Wielka Brytania

Brain Physics Laboratory: prof. Marek Czosnyka z zespołem

Współpraca od 2020 roku przy realizacji wielu projektów badawczych w tematyce dynamiki procesów mózgowych i wspólnej publikacji wyników badań

WSPÓŁPRACA KRAJOWA

4. Wojskowy Szpital Kliniczny we Wrocławiu

dr n. med. Krzysztof Ściborski z zespołem

Współpraca od roku 2023 w ramach prowadzenia wspólnych badań dotyczących wieloparametrowego monitorowania pacjentów ze zwężeniem tętnicy szyjnej w trakcie kardiochirurgicznego zabiegu stentowania tętnicy szyjnej

Wydział Medyczny Politechniki Wrocławskiej

prof. dr hab. Joanna Rymaszewska, Saya Niwa MSc

Współpraca od roku 2023 w projekcie "Differential Autonomic Reactivity and End-Tidal CO₂ Levels in Patients with Persistent Somatic Symptoms versus Healthy Controls". Współpraca polega na wspólnej realizacji badań i przygotowaniu publikacji (w trakcie realizacji)

Klinika Budzik dla Dorosłych w Warszawie

prof. dr hab. n. med. Wojciech Maksymowicz z zespołem

Współpraca od roku 2023 polegająca na wspólnym przygotowaniu stanowiska do wieloparametrowego monitorowania pacjentów w śpiączce w celu przeprowadzenia badań wpływu terapii neurologicznej na dynamikę procesów mózgowych

Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu

dr n. med. Małgorzata Burzyńska, dr n. med. Artur Weiser

Współpraca od roku 2023 przy monitorowaniu pacjentów i tworzeniu bazy sygnałów fizjologicznych u pacjentów po urazach czaszkowo-mózgowych oraz u osób ze zdiagnozowanym wodogłowiem normotensyjnym

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Roleder z zespołem

Współpraca w latach 2019–2020 w ramach realizacji projektu "Wpływ personalizowanej terapii oddechowej na redukcję nadciśnienia tętniczego, przepływu krwi mózgowej, zmienność rytmu serca oraz sztywność tętnic". Projekt ten miał być początkowo tematem pracy doktorskiej. W ramach prac przygotowano procedurę badawczą, zakupiono urządzenia badawcze, napisano aplikację mobilną do prowadzenia badań. Prace ze względu na pandemię COVID-19 zostały przerwane na etapie przygotowywania wniosku do komisji bioetycznej.

ARTYKUŁY W RECENZOWANYCH CZASOPISMACH NAUKOWYCH _

1. **Ziółkowski, A.**, Kasprowicz, M., Czosnyka, M., Czosnyka, Z. (2023). Brain blood flow pulse analysis may help to recognize individuals who suffer from hydrocephalus. *Acta Neurochirurgica*, 165(10):4045–4054, doi: 10.1007/s00701-023-05839-5, IF 2023: 2.4, punkty MNiSW: 100
2. **Ziółkowski, A.**, Pudełko, A., Kazimierska, A., Uryga, A., Czosnyka, Z., Kasprowicz, M., Czosnyka, M. (2023). Peak appearance time in pulse waveforms of intracranial pressure and cerebral blood flow velocity. *Frontiers in Physiology*, 13(1):1077966, doi: 10.3389/fphys.2022.1077966, IF 2023: 4, punkty MNiSW: 100
3. Uryga, A., **Ziółkowski, A.**, Kazimierska, A., Pudełko, A., Mataczynski, C., Lang, E. W., Czosnyka M., Kasprowicz, M., and the CENTER-TBI High-Resolution ICU (HR ICU) Sub-Study Participants and Investigators (2022). Analysis of intracranial pressure pulse waveform in traumatic brain injury patients: a center-tbi study. *Journal of Neurosurgery*, 139(1):201-211, doi: 10.3171/2022.10.JNS221523, IF 2022: 4.1, punkty MNiSW: 140
4. **Ziółkowski, A.**, Pudełko, A., Kazimierska, A., Czosnyka, M., Czosnyka, Z., Kasprowicz, M. (2021). Analysis of relative changes in pulse shapes of intracranial pressure and cerebral blood flow velocity. *Physiological Measurement*, 42(12):125004, doi: 10.1088/1361-6579/ac38bf, IF 2021: 3.2, punkty MNiSW: 100
5. Kazimierska A, **Ziółkowski, A.**, Kasprowicz, M., Lalou, A., Czosnyka. Z., Czosnyka, M. (2021). Mathematical Modelling in Hydrocephalus. *Neurol India*. 69(11-12):275-282, doi: 10.4103/0028-3886.332259, IF 2021: 1.66, punkty MNiSW: 40

RECENZOWANE PUBLIKACJE POKONFERENCYJNE

1. **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 and Spine, special issue The XVIII International Symposium on Intracranial Pressure and Brain Monitoring (ICP 2022)*, 102832, doi: 10.1016/j.bas.2024.102832, IF zostanie podany prawdopodobnie pod koniec 2024 roku, czasopismo nieuwzględnione na liście MNiSW
2. 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, *2021 43rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC)*, Meksyk, pp. 546-549. doi: 10.1109/EMBC46164.2021.9630516, punkty MNiSW: 20
3. **Ziółkowski, A.**, Kazimierska, A., Czosnyka, M., and Kasprowicz, M. (2021). Analiza zmian podatności mózgowej u pacjentów po urazie czaszkowo-mózgowym podczas umiarkowanej hipokapni. w K. Maciąg and M. Maciąg (Red.), *Zdrowie człowieka - profilaktyka, rozpoznawanie i leczenie chorób* (s. 234-258). Lublin: Wydawnictwo Naukowe TYGIEL, punkty MNiSW: 20

PATENT

Ziółkowski, A., Patent. Polska, nr PL 244643, opublikowany 19.02.2024. Zgłoszenie nr P 438553 z 22.07.2021. Czujnik do pomiaru częstotliwości oddychania i sposób pomiaru częstotliwości oddychania / Politechnika Wrocławska, Wrocław, PL; Arkadiusz Ziółkowski. 6 s, punkty MNiSW: 75

PREZENTACJE USTNE NA MIĘDZYNARODOWYCH KONFERENCJACH

1. **Ziółkowski, A.**, Kasprowicz, M., Czosnyka, M., Czosnyka, Z. Analysis of transcranial Doppler pulse waveforms in the diagnosis of hydrocephalus. *Hydrocephalus2023, the 15th Meeting of the Hydrocephalus Society*, Hamburg, Germany, 26–29.08.2023
2. Czosnyka, M., Czosnyka, Z., Lalou, A., Zakrzewska, A., **Ziółkowski, A.**, Kasprowicz, M., Kazimierska, A., Uryga, A., Schmidt, E., Balendent, O. Slow waves of ICP and blood flow velocity in hydrocephalus. *Hydrocephalus2023, The 15th Meeting of the Hydrocephalus Society*, Hamburg, Niemcy, 25–28.08.2023 [zaprezentowane przez Czosnyka M.]
3. **Ziółkowski, A.**, Kasprowicz, M., Kazimierska, A., Czosnyka, M. Analysis of similarity between cerebral arterial blood volume and intracranial pressure pulse waveforms during plateau waves. *18th International Symposium on Intracranial Pressure and Brain Monitoring (ICP2022)*, Kapsztad, Republika Południowej Afryki, 16.11.2022

4. **Ziółkowski, A.**, Pudełko, A., Kasprowicz, M., Kazimierska, A. The frequency-domain vs. time-domain methods for transcranial Doppler pulsatility index calculation. *18th International Symposium on Intracranial Pressure and Brain Monitoring (ICP2022)*, Kapsztad, Republika Południowej Afryki, 16.11.2022
5. Uryga, A., **Ziółkowski, A.**, Kazimierska, A., Pudełko, A., Mataczyński, C., Czosnyka, M., Kasprowicz, M., CENTER-TBI high-resolution sub-study participants and investigators. The frequency-domain vs. time-domain methods for transcranial Doppler pulsatility index calculation. *18th International Symposium on Intracranial Pressure and Brain Monitoring (ICP2022)*, Kapsztad, Republika Południowej Afryki, 16.11.2022 [zaprezentowane przez Kasprowicz M.]
6. Kazimierska, A., Uryga, A., Mataczyński, C., Burzyńska, M., **Ziółkowski, A.**, Rusiecki, A., Kasprowicz, M. Analysis of the shape of intracranial pressure pulse waveform in traumatic brain injury patients. *43rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC 2021)*, online, 1–5.11.2021 [zaprezentowane przez Kazimierska, A.]
7. **Ziółkowski A.**, Pudełko A., Kazimierska A., Czosnyka Z., Czosnyka M., Kasprowicz M., Analysis of intracranial pressure pulse waveforms during infusion tests. *Hydrocephalus2021 The 13th Annual 2021 Meeting of the Hydrocephalus Society*, online, 11.09.2021

PREZENTACJE USTNE NA KRAJOWYCH KONFERENCJACH _____

1. Hendler, M., **Ziółkowski, A.**, Kasprowicz, M. Change in pulse waveform of cerebral blood flow velocity and total hemoglobin concentration in hypercapnia. *International Medical Congress of Silesia SIMC 2024*, Katowice, Polska, 15-17.05.2024 [zaprezentowane przez Hendler M.]
2. Uryga, A., Kazimierska, A., **Ziółkowski, A.**, Kalinowska, K., Popek, M., Czosnyka, M., Kasprowicz, M. Tympanic membrane displacement may non-invasively measure a rise in intracranial pressure. *XXIII Polish Conference on Biocybernetics and Biomedical Engineering (PCBBE)*, Łódź, Polska, 27–29.09.2023 [zaprezentowane przez Uryga A.]
3. **Ziółkowski, A.**, Kazimierska, A., Czosnyka, M., Kasprowicz, M. Analiza zmian podatności mózgowej u pacjentów po urazie czaszkowo-mózgowym podczas umiarkowanej hipokapnii. *VII Ogólnopolskie Sympozjum Biomedyczne ESKULAP*, Lublin (udział zdalny), Polska, 28-29.11.2020

NAGRODY I WYRÓŻNIENIA _____

1. IOP Trusted Reviewer status za wnikliwą i terminową recenzję, 2023
2. Stypendium doktoranckie o zwiększonej wysokości na rok akademicki 2022/2023, 2022

3. Finansowanie podniesienia gotowości wdrożeniowej technologii „Czujnik do pomiaru częstotliwości oddychania i sposób pomiaru częstotliwości oddychania” (12 000 zł), przyznane przez Wrocławskie Centrum Transferu Technologii, 2022
4. Nagroda specjalna Rektora Politechniki Świętokrzyskiej w XII edycji Ogólnopolskiego Konkursu Student-Wynalazca za czujnik do pomiaru częstotliwości oddychania i sposób pomiaru częstotliwości oddychania, 2022

PROJEKTOWANIE I IMPLEMENTACJA APLIKACJI DO PROJEKTÓW BADAWCZYCH

1. Walidacja czujnika oddechowego, *Politechnika Wroclawska, VR Mind Sp. z o.o.*, badania w ramach pracy magisterskiej, 12.2018–06.2019
2. Wirtualna rzeczywistość w redukcji stresu podczas chemoterapii, *Uniwersytet Wroclawski, Takeda Polska Sp. z o.o., VR Mind Sp. z o.o.*, kierownik projektu dr Marcin Czub, 11.2017–09.2018
3. Impact of visual movement on motor function; Respiration entrainment in virtual reality by using a breathing avatar; Tactile and visual distraction from pain, *Uniwersytet Wroclawski*, kierownik projektu dr Marcin Czub, 02.2017–02.2018
4. Exercise in virtual reality with a muscular avatar influences performance on a weightlifting exercise, *Uniwersytet Wroclawski*, kierownik projektu dr Marcin Czub, 12.2016–02.2017
5. Skuteczność redukcji stresu podczas pobierania krwi u dzieci z wykorzystaniem dystrakcji w wirtualnej rzeczywistości, *Uniwersytet Wroclawski, Szpital Kliniczny we Wroclawiu*, 10.2016–02.2017
6. Mental imagery vividnes measurement, *Uniwersytet Wroclawski, University of Bergen*, kierownik projektu dr Marcin Czub, 10.2016–02.2017

UPRAWNIENIA

1. Pełnomocnik i Auditor wewnętrzny systemu zarządzania jakością dla laboratoriów badawczych i wzorcujących zgodnie ze standardem PN-EN ISO 17025:2017, certyfikat URS Polska, 2022
2. Instruktor sportu – Łucznicтво, Polska Akademia Rozwoju i Sportu, 2019
3. Pełnomocnik i Auditor wewnętrzny systemu zarządzania jakością dla wyrobów medycznych zgodnie ze standardem PN-EN ISO 13485:2016, certyfikat URS Polska, 2018

POZOSTAŁE DOŚWIADCZENIE

Członek Scientific Advisory Board w programie Unite!Widening

marzec 2024–obecnie

Politechnika Wroclawska

Specjalista ds. projektów IT

luty 2023–obecnie

Politechnika Wroclawska

Koordynator laboratoriów akredytowanych Politechniki Wroclawskiej

listopad 2021–obecnie

Politechnika Wroclawska

Broker innowacji

grudzień 2019–styczeń 2023

Politechnika Wroclawska

Trener programowania

luty 2019–luty 2021

Software Development Academy (SDA Sp. z o.o.)

Dyrektor technologiczny i pełnomocnik systemu zarządzania jakością

czerwiec 2018–czerwiec 2019

VR Mind Sp. z o.o.

Programista C#, Java, systemy wbudowane

grudzień 2015–maj 2018

VR Mind Sp. z o.o.

Programista aplikacji badawczych (Unity)

listopad 2014–listopad 2015

Fundacja VR4Health

