



**POLITECHNIKA  
GDAŃSKA**

WYDZIAŁ ELEKTRONIKI,  
TELEKOMUNIKACJI I INFORMATYKI



Imię i nazwisko autora rozprawy: Kamila Mazur  
Dyscyplina naukowa: Biocybernetyka i Inżynieria Biomedyczna

## ROZPRAWA DOKTORSKA

Tytuł rozprawy w języku polskim: Modelowanie wpływu bezdechu na zmiany szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej u zdrowych ochotników

Tytuł rozprawy w języku angielskim: Modelling the influence of apnoea on subarachnoid space width changes in healthy subjects

Promotor	Drugi promotor
dr hab. inż. Mariusz Kaczmarek, prof. nadz. PG	dr hab. n. med. Paweł Winklewski

Gdańsk, rok 2018

#### Podziękowania

Dziękuję swoim promotorom za cierpliwość, opiekę merytoryczną oraz cenne uwagi

Dziękuję pani Anecie, pani Anicie, pani Monice oraz panu Andrzejowi za ogromną życzliwość i pomoc

Dziękuję rodzicom za wieloletnie wsparcie, niezachwianą wiarę we mnie i mecenat moich studiów doktoranckich

Dziękuję Patrykowi za wyrozumiałość i nieustanną gotowość pomocy

Spis oznaczeń.....	5
Streszczenie rozprawy doktorskiej.....	9
The summary of the doctoral dissertation.....	11
1. Wstęp, cel i tezy pracy.....	13
2. Przestrzeń podpajęczynówkowa: cechy fizjologiczne, właściwości fizyczno-mechaniczne, mechanizmy regulujące jej szerokość oraz metody jej opisu .....	16
2.1. Anatomia głowy z elementami układu krążenia.....	16
2.2. Stosunki ciśnieniowo-objętościowe panujące wewnątrz czaszki oraz modele mechanizmów regulacyjnych .....	20
2.3. Wielkości pozwalające na ocenę perfuzji mózgu.....	31
2.4. Metoda diagnostyczna: metoda transluminacji w bliskiej podczerwieni z rozpraszaniem zwrotnym (NIR-T/BSS).....	33
2.5. Bezdech, hiperkapnia i hipoksja.....	35
2.6. Podsumowanie .....	36
3. Metody badawcze zastosowane w rozprawie.....	37
3.1. Podstawowe zadania analizy systemów biomedycznych .....	37
3.2. Modelowanie funkcji regresji .....	38
3.3. Kryteria jakości modeli.....	38
3.4. Wybór zmiennych pomiarowych istotnych do modelowania zjawiska .....	39
3.5. Narzędzia wykorzystywane w rozprawie.....	42
3.5.1 Matlab z pakietem Simulink .....	43
3.5.2 Wolfram Mathematica .....	43
3.5.3 Statistica .....	43
4. Weryfikacja wybranych z literatury modeli regulacyjnych.....	44
4.1. Nowy model krzywej autoregulacji.....	44
4.2. Symulacja zmian przestrzeni podpajęczynówkowej w oparciu o model mechaniczny .....	52
4.3. Poprawiona zależność pomiędzy sygnałem NIR-T/BSS a szerokością przestrzeni podpajęczynówkowej otrzymaną na podstawie wyników MRI .....	56
4.4. Podsumowanie .....	57
5. Analiza otrzymanego materiału badawczego.....	58
5.1. Mierzone sygnały życiowe .....	58

---

5.2.	Opis eksperymentu polegającego na kontrolowanym bezdechu.....	59
5.3.	Materiał badawczy zgromadzony w wyniku przeprowadzenia eksperymentu z kontrolowanym bezdechem .....	61
5.4.	Charakterystyka wyselekcjonowanych grup ochotników.....	78
5.4.1	Charakterystyka grup przypadków podzielonych na dodatnią i ujemną zmianę ccTQ...	79
5.4.2	Charakterystyka grup przypadków podzielonych na dodatnią i ujemną zmianę sasTQ .	86
5.4.3	Charakterystyka grup czterech przypadków .....	93
5.4.4	Podział przypadków za pomocą analizy skupień.....	94
5.4.5	Podsumowanie .....	97
6.	Zaproponowane modele zmian szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej .....	98
6.1.	Model zmian szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej zależny od zmiany wartości sygnału ccTQ .....	98
6.2.	Klasyfikatory pozwalające na pogrupowanie ochotników.....	101
6.3.	Propozycja procedury wspomagającej diagnostykę.....	107
6.4.	Podsumowanie .....	109
7.	Podsumowanie i wnioski końcowe.....	111
	Literatura.....	113

## Spis oznaczeń

A	powierzchnia nacisku siły $N$ (ang. area of the contact surface)
ACA	tętnica przednia mózgu lewa i prawa (ang. anterior cerebral artery)
ACoA	tętnica łączna przednia pojedyncza (ang. anterior communicating artery)
AG	wskaźnik autoregulacji (ang. autoregulation gain)
ARDS	ostry zespół nerwu oddechowego (ang. acute respiratory distress syndrome)
ARI	indeks autoregulacji (ang. autoregulation index)
a.u.	jednostki umowne (ang. arbitrary units)
$\alpha$	poziom istotności <i>ex ante</i> (ang. statistical significance)
BP	ciśnienie krwi (ang. blood pressure)
C	pojemność (ang. capacity)
CA	autoregulacja przepływu mózgowego (ang. cerebral autoregulation)
CBF	mózgowy przepływ krwi (ang. cerebral blood flow)
CBFV	prędkość przepływu krwi mózgowej (ang. cerebral blood flow velocity)
CBFVe	średnie prędkość przepływu krwi mózgowej (ang. mean cerebral blood flow velocity)
CBV	mózgowa objętość krwi (ang. cerebral blood volume)
CMRO <sub>2</sub>	mózgowy metabolizm tlenu (ang. cerebral oxygen metabolism)
CO	pojemność minutowa serca (ang. cardiac output)
CO <sub>2</sub>	dwutlenek węgla (ang. carbon dioxide)
CPP	mózgowe ciśnienie perfuzyjne (ang. cerebral perfusion pressure)
CSF	płyn mózgowo-rdzeniowy (ang. cerebrospinal fluid)
CV%	współczynnik zmienności (ang. coefficient of variation)
CVP	ośrodkowe ciśnienie żyłne (ang. central venous pressure)
CVR	opór naczyń mózgowych (ang. cerebral vessel resistance lub cerebrovascular resistance)
ccTQ	składowa serca pulsacji przestrzeni podpajęczynówkowej (ang. changes in the amplitude of pial artery pulsation)
c n.k	numer porządkowy kolejnych ochotników wraz z etapem eksperymentu (ang. volunteers number including sequential time period)
DP	dolne, rozkuczowe ciśnienie krwi (ang. diastoli arterial pressure)
DS	sensor dalszy (ang. distal sensor)

<i>d</i>	średnica tętnicy szyjnej (ang. artery diameter of the internal carotid artery)
<i>E</i>	emiter (ang. emitter-sensor module)
<i>EtCO<sub>2</sub></i>	końcowo-wydechowa ilość dwutlenku węgla w wydychanym powietrzu (ang. the end-tidal CO <sub>2</sub> in expired air)
<i>FC</i>	wariancja residuów (ang. residual variance)
<i>g<sub>1</sub>, g<sub>2</sub>, g<sub>3</sub>, g<sub>4</sub></i>	parametry rozkładu gaussa (ang. gauss distribution parameters)
<i>H<sub>0</sub></i>	hipoteza zerowa (ang. null hypothesis)
<i>HR</i>	puls, częstość skurczów serca (ang. heart rate)
<i>I<sub>a</sub></i>	wchłonięty płyn mózgowo-rdzeniowy (ang. absorption)
<i>I<sub>f</sub></i>	wyprodukowany płyn mózgowo-rdzeniowy (ang. formation)
<i>ICA</i>	tętnica szyjna wewnętrzna lewa i prawa (ang. internal carotid artery)
<i>ICP</i>	ciśnienie śródczaszkowe (ang. intracranial pressure)
<i>i</i>	numer sygnału mierzonego lub wyliczonego (ang. sequential number of measured signal)
<i>ip</i>	ilość parametrów modelu (ang. model parameters number)
<i>ipp</i>	liczba punktów pomiarowych (ang. measuring points number)
<i>j, jξ</i>	numer etapu eksperymentu (ang. sequential number of experiment time point)
<i>K<sub>ccSS</sub></i>	klasyfikator (ang. classifier)
<i>K<sub>SSH</sub></i>	klasyfikator (ang. classifier)
<i>k</i>	oznaczenie długości trwania bezdechu (ang. apnea length symbol)
<i>LLA</i>	dolna granica autoregulacji (ang. lower limit of autoregulation)
<i>l</i>	długość badanego naczynia krwionośnego (ang. length of vessel)
<i>MAP</i>	średnie ciśnienie tętnicze (ang. mean arterial pressure)
<i>MCA</i>	tętnica środkowa mózgu (ang. middle cerebral artery)
<i>N</i>	siła normalna (ang. normal force)
<i>NIR</i>	promieniowanie bliskie podczerwieni (ang. near infrared)
<i>NIR-T/BSS</i>	metoda transluminacji z rozpraszaniem zwrotnym (ang. Near-Infrared Transillumination with Back-Scattering Sounding)
<i>NO</i>	tlenek azotu (ang. nitric oxide)
<i>n</i>	numer porządkowy ochotnika (ang. the volunteer ordinal number)
<i>μ</i>	lepkość dynamiczna (ang. dynamic viscosity)
<i>O<sub>2</sub></i>	tlen (ang. oxygen)
<i>OEF</i>	frakcja ekstrakcji tlenu (ang. oxygen extraction fraction)

PCA	tętnica tylna mózgu lewa i prawa (ang. posterior cerebral artery)
PCoA	tętnica łączna tylna lewa i prawa (ang. posterior communicating artery)
PI	indeks pulsacyjności (ang. pulsatility index)
PP	ciśnienie tętna, amplituda ciśnienia, amplituda tętna (ang. pulse pressure)
PS	sensor bliższy (ang. proximal sensor)
$p$	ciśnienie (ang. pressure)
RI	indeks oporności (ang. resistivity index)
$r$	promień badanego naczynia (ang. vessel radius)
$r_d$	promień większej półkuli (ang. radius of a bigger hemisphere)
$r_m$	promień mniejszej półkuli (ang. radius of a smaller hemisphere)
$r_p$	współczynnik korelacji Pearsona (ang. Pearson correlation coefficient)
$r_s$	współczynnik korelacji rank Spearmana (ang. Spearman's rank correlation coefficient)
$rl$	zakres liniowej części krzywej sigmoidalnej (ang. the range of the linear portion of the sigmoid)
$SaO_2$	saturacja krwi (ang. blood oxygen saturation)
SAS	przestrzeń podpajęczynówkowa (ang. subarachnoid space)
SP	górne, skurczowe ciśnienie tętnicze krwi (ang. systolic arterial pressure)
SVR	całkowity opór obwodowy, całkowity obwodowy opór naczyniowy (ang. total peripheral resistance)
sAR	wskaźnik autoregulacji naczyń mózgowych (ang. cerebrovascular autoregulation)
sasTQ	składowa wolna pulsacji przestrzeni podpajęczynówkowej (ang. changes in the amplitude of the width of SAS)
TCD	przezczaszkowa ultrasonografia dopplerowska (ang. transcranial Doppler ultrasonography)
$t$	czas (ang. time)
$\mathbf{t}$	wektor będący zbiorem wektorów pomiarowych (ang. a vector that is a collection of measurement vectors)
$\mathbf{t369}$	macierz etapów eksperymentu (ang. matrix of experimental stages)
tj.k	kolejne etapy eksperymentu (ang. moments in time, where the measurements were done)
$\rho$	gęstość (ang. density)
ULA	górna granica autoregulacji (ang. upper limit of autoregulation)
$u$	sygnał pobudzenia (ang. excitation signal)

$V_{BB}$	suma objętość mózgu oraz krwi obecnej w naczyniach mózgowych (ang. volume of sum of brain and blood in cerebral vessels in skull)
$V_{blood}$	objętość krwi (ang. blood volume)
$V_{brain}$	objętość mózgu (ang. brain volume)
$V_{CSF}$	objętość płynu mózgowo-rdzeniowego (ang. cerebrospinal fluid volume)
$V_{skull}$	objętość czaszki (ang. skull volume)
$VMR$	reaktywność wazomotoryczna (ang. vasomotor reactivity)
$v$	prędkość (ang. velocity)
$v\%$	zmiana prędkości przepływu krwi w tętnicy środkowej mózgu (ang. change of blood velocity in middle cerebral artery)
$v_{diast}$	rozkurczowa prędkość krwi (ang. diastolic blood velocity)
$v_{max}$	prędkość maksymalna krwi (ang. maximum blood velocity)
$v_{mean}$	średnia prędkość krwi (ang. mean blood velocity)
$v_{min}$	prędkość minimalna krwi (ang. minimum blood velocity)
$v_{syst}$	skurczowa prędkość krwi (ang. systolic blood velocity)
$\mathbf{w}$	wektor sygnałów analizowanych (ang. vector of analyzed signals)
$w_i$	sygnały mierzone lub wyliczone (ang. measurements)
$w_{SAS\_MRI}$	szerokość przestrzeni podpajęczynówkowej zmierzona przy pomocy MRI (ang. subarachnoid space width measured by MRI)
$x$	zmienna (ang. variable)
$\overset{\textit{mediana}}{x}$	mediana zmiennej $x$ (ang. median of $x$ )
$\bar{x}$	średnia wartość zmiennej $x$ (ang. mean value of $x$ )
$y$	zmienna (ang. variable)
$\bar{y}$	średnia wartość arytmetyczna zmiennej $y$ (ang. mean value of $y$ )
$\overset{\textit{mediana}}{y}$	mediana zmiennej $y$ (ang. median value of $y$ )
$y_{model}$	wartość teoretyczna zmiennej $y$ (ang. theoretical value of $y$ )
$y_{pomiar}$	zmierzona wartość zmiennej $y$ (ang. measured value of $y$ )

kursywą zostały zaznaczone zmienne



## **Streszczenie rozprawy doktorskiej**

Diagnostyka głowy oraz stanu mózgu jest jedną z najtrudniejszych w medycynie. Ze względu na skomplikowaną budowę i dużą wrażliwość mózgu na uszkodzenia, ważne jest rozwijanie metod diagnostycznych. Obecnie stosowane metody, takie jak rezonans magnetyczny czy tomograf komputerowy dają znakomite efekty, ale nie pozwalają na ciągły monitorowania zmian, które, na przykład po wypadku bądź po urazie mechanicznym, mogą być kluczowe dla właściwej diagnostyki oraz doboru terapii. Założeniem nowej metody NIR-T/BSS jest diagnostyka w czasie rzeczywistym, w sposób ciągłym na określonym, nawet kilkugodzinnym odcinku czasu. Metoda jest nowa i wymaga jeszcze wielu opracowań, ale dokonane przez zespół lekarzy oraz autorkę rozprawy odkrycia dają ogromną nadzieję na wprowadzenie tej metody do powszechnej diagnostyki.

Metoda transluminacji w bliskiej podczerwieni ze zwrotnym rozpraszaniem (NIR-T/BSS) została użyta w eksperymencie polegającym na świadomym, trwającym określony eksperymentem czas bezdechu. W trakcie bezdechów trwających odpowiednio 30 s, 60 s oraz maksymalnie tyle ile ochotnicy mogli wytrzymać, zostały zmierzone również następujące sygnały życiowe: ciśnienie krwi wraz z pulsem (dokonywany jest z zastosowaniem nieinwazyjnej metody ciągłego pomiaru ciśnienia tętniczego Finapres Medical Systems), średnia prędkość przepływu krwi mózgowej, wskaźnika oporowości i pulsacyjności, szerokość tętnicy szyjnej wewnętrznej (przy użyciu USG Dopplera) oraz saturacja (zmierzona Massimo Oximeter ear-clip sensor) i zawartość dwutlenku węgla we krwi (końcowo-wydechowa ilość dwutlenku węgla w wydychanym powietrzu, zmierzona PNT Digital M.E.C. Group). Dane z rejestracji tych sygnałów w trakcie bezdechu zostały udostępnione na potrzeby realizacji rozprawy doktorskiej dzięki współpracy z zespołem prof. Narkiewicza z Kliniki Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii oraz zespołem prof. Frydrychowskiego z Zakładu Fizjologii Człowieka GUMed.

Rozprawa zawiera przegląd literaturowy znanych mechanizmów regulacyjnych oraz zależności opisujących stosunki ciśnieniowo-objętościowe panujące w czaszce (między innymi krzywa autoregulacji Lassena, doktryna Monro-Kelliego, zależność prędkości krwi od ilości dwutlenku węgla we krwi). Mechanizmy te są zależne od wielu sygnałów życiowych, a ich znajomość i monitoring pozwala na ocenę stanu tych mechanizmów.

Oryginalnym osiągnięciem autorki rozprawy jest opis wpływ bezdechu na zmianę szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej. W wyniku przeprowadzonych badań okazało się, że ludzie reagują na bezdech na co najmniej dwa różne sposoby: zmniejszeniem lub zwiększeniem wartości sygnału NIR-T/BSS, który odzwierciedla zmiany szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej. Autorka dowodzi, że zmiany w tych grupach są pod kontrolą innych mechanizmów, które mają swoje

odzwierciedlenie w sygnałach życiowych (dodatnia zmiana sygnału NIR-T/BSS jest związana za zmianami pulsu oraz średniej prędkości przepływu krwi, natomiast ujemna zmiana sygnału NIR-T/BSS jest związana ze zmianami średniego ciśnienia tętniczego, zmianami pulsu oraz zmianami indeksu pulsacji). Można zatem przypuszczać, że te dwie grupy ludzi mają różne mechanizmy obronne zapobiegające uszkodzeniom mózgu spowodowanym zmianą szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej. Ponadto, autorka rozprawy opracowała metodę pozwalającą na klasyfikację pacjentów. Klasyfikacja ta, przy wykorzystaniu pomiarów spoczynkowych, pozwala na przyporządkowanie pacjenta do jednej z dwóch grup. Klasyfikatory wykorzystane do klasyfikacji są autorskim osiągnięciem. Utworzona również została procedura wspomagająca diagnostykę wykorzystująca klasyfikatory i modele reakcji pacjenta na bezdech.

## **The summary of the doctoral dissertation**

The head and brain condition diagnose is one of the most difficult in medicine. Due to the complex structure and high sensitivity of the brain to damage, it is important to develop diagnostic methods. Current methods, such as magnetic resonance imaging or computed tomography, give excellent results, but do not allow for continuous monitoring (for example after an accident or after mechanical injury) which may be crucial for proper diagnosis and therapy selection. The assumption of the new NIR-T/BSS method is real-time diagnostics, continuously on even a few-hour time segment. The method is new and still requires many studies, but analysis that have made by a team of doctors and the author of the dissertation give great opportunity for the future use this method for common diagnosis.

The Near InfraRed Transillumination with Back-Scattering Sounding (NIR-T/BSS) method was used in an experiment based on a conscious apnoea. Experiment consist of three following apnoeas: 30 s breath-hold, 60 s breath-hold and maximal breath-hold. Apnoeas were separated by 5 min rest intervals. During the experiment the following life signals were also measured: blood pressure with heart rate (measured by using the non-invasive method of continuous blood pressure measurement by Finapres Medical Systems), mean cerebral blood flow velocity, resistivity index and pulsatility index, artery diameter of the internal carotid artery (measured by Doppler ultrasound), saturation (measured by Massimo Oximeter ear-clip sensor) and the amount of carbon dioxide in the blood (the end-tidal CO<sub>2</sub> in expired air by a mouthpiece gas analyzer measured by PNT Digital MEC Group ). Apnoea experimental data has been available for the purposes of the doctoral dissertation thanks to cooperation with the team of prof. Narkiewicz from the Department of Hypertension and Diabetology and team of prof. Frydrychowski from the Department of Human Physiology, GUMed.

The dissertation contains a literature review of known regulatory mechanisms and relationships describing pressure-volume relations prevailing in the skull (inter alia the autoregulation Lassen curve, the Monro-Kelli doctrine, dependences between cerebral blood flow and the amount carbon dioxide in the blood). These mechanisms depend on many life signals, but their study, analysis and monitoring allows to assess the state of these mechanisms.

The author's original achievement is the description the apnoea effect on the subarachnoid space width changes. As a result of the study, it turned out that people respond to apnoea in at least two different ways: a decrease or increase NIR-T/BSS signal value (that signal is similar to the subarachnoid space width changes). The author proves that the subarachnoid space width changes in these groups are under control of other mechanisms. That can be seen in life signals. Group where NIR-T/BSS signal increases, that signal changes are associated with heart rate changes and mean

cerebral blood flow velocity changes. Group where NIR-T/BSS signal decreases, that signal changes are associated with mean arterial pressure changes, heart rate changes and the pulsatility index changes. It can be assumed that these two groups of people have various defensive mechanisms to prevent brain damage caused by the subarachnoid space width changes. In addition, the author of the dissertation has developed a method that allows to classify patients. Dividing patients into two groups can be done without breath-hold experiment. New classifiers allow to do this using baseline measurements (NIR-T/BSS signals and heart rate). These classifiers are an original achievement. A diagnose procedure was also created. The diagnose procedure is based on classifiers and apnoea response models.

## **1. Wstęp, cel i tezy pracy**

Diagnostyka głowy oraz stanu mózgu jest jedną z najtrudniejszych w medycynie [6] [42] [60]. Ze względu na skomplikowaną budowę i dużą wrażliwość mózgu na uszkodzenia, ważne jest rozwijanie nowych metod diagnostycznych. Obecnie stosowane metody, takie jak rezonans magnetyczny czy tomograf komputerowy dają znakomite efekty, ale nie pozwalają na ciągłe monitorowanie zmian, które w przypadku urazu mechanicznego, mogą być kluczowe dla właściwej diagnostyki i doboru terapii. Kluczem dla doboru terapii jest właściwe poznanie mechanizmów regulujących procesy odpowiedzialne za stan mózgu.

Jedną z trudno diagnozowanych dolegliwości współczesnego społeczeństwa jest zespół bezdechu sennego. Szacuje się, że na bezdech może cierpieć od 2 % [78] do 12 % [109] populacji. Jednym z poważniejszych następstw zespołu bezdechu sennego jest zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań mózgowych takich jak: udary, czy zmiany strukturalne w obrębie istoty szarej i istoty białej mózgu. Może również występować nadciśnienie tętnicze. W tej grupie chorych zwiększona jest również częstość występowania stanów lękowych, depresji oraz deficytu funkcji poznawczych. Lepsze poznanie patomechanizmów dotyczących zmian zachodzących w mózgu podczas bezdechu może przyczynić się w przyszłości do stworzenia nowych sposobów postępowania w stosunku do tej grupy chorych.

Bezdech powoduje szereg zmian w organizmie człowieka. Zahamowanie wentylacji płucnej prowadzi do akumulacji we krwi dwutlenku węgla ( $\text{CO}_2$ ) oraz spadku wysycenia hemoglobiny tlenem ( $\text{O}_2$ ). Niedotlenienie powoduje aktywację układu współczulnego z następującym wzrostem ciśnienia tętniczego (BP). Natomiast wzrost stężenia  $\text{CO}_2$  we krwi prowadzi do rozszerzenia naczyń mózgowych oraz upośledzenia mechanizmów autoregulacji przepływu mózgowego. Konsekwencją wzrostu BP połączonego z rozszerzeniem naczyń mózgowych jest zwiększony napływ krwi do mózgu. Jest to mechanizm chroniący mózg przed niedotlenieniem [83] [89] [93] [101].

Mózg jest otoczony nierozciągliwą czaszką (kością), a sam jest w zasadzie nieściśliwy. Skutkiem tego napływ zwiększonej ilości krwi do mózgu musi prowadzić albo do wzrostu ciśnienia śródczaszkowego (ICP), albo do wypchnięcia pewnej ilości płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF) z obszaru mózgu do rdzenia kręgowego. Ze względu na inwazyjność badania ICP istnieje tylko jedna publikacja potwierdzająca wzrost ICP w trakcie bezdechów u chorych z zespołem bezdechu sennego. Natomiast w 2015 roku zespół profesora Narkiewicza z GUMed potwierdził, iż w trakcie eksperymentalnych bezdechów u zdrowych ochotników dochodzi do zmniejszenia szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej, najprawdopodobniej na skutek przemieszczenia się CSF do rdzenia kręgowego [99] [100] [101] [102].

Mierzonymi parametrami w diagnostyce mózgu i pośrednio bezdechu są: zmiany szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej, ciśnienie krwi, wysycenie krwi tlenem i dwutlenkiem węgla. Nieinwazyjny pomiar zmian szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej (SAS) jest możliwy dzięki metodzie transluminacji w bliskiej podczerwieni ze zwrotnym rozpraszaniem (NIR-T/BSS). Pomiar zmian BP dokonywany jest z zastosowaniem nieinwazyjnej metody ciągłego pomiaru ciśnienia tętniczego, ocena przepływu mózgowego odbywa się na podstawie pomiaru zmian szybkości przepływu krwi (skurczowej, rozkurczowej i średniej), wskaźnika oporowości i pulsacyjności, czasu akceleracji oraz szerokości tętnicy szyjnej wewnętrznej z zastosowaniem USG Dopplera. Ocena zmian CO<sub>2</sub> w wydychanym powietrzu jest możliwa dzięki zastosowaniu kapnografu. Dane z rejestracji w/w parametrów w trakcie bezdechu zostały udostępnione na potrzeby realizacji rozprawy doktorskiej dzięki współpracy z zespołem prof. Narkiewicza z Kliniki Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii oraz zespołem prof. Frydrychowskiego z Zakładu Fizjologii Człowieka GUMed.

Stworzenie modelu zmian SAS na podstawie danych uzyskanych od zdrowych ochotników wykonujących serię bezdechów ma na celu lepsze poznanie zmian objętościowych zachodzących w mózgu wskutek zwiększonego napływu krwi. Oprócz zespołu bezdechu sennego stan taki może występować w trakcie nurkowania na bezdechu [12] [99] [101].

**Cel pracy:** Celem rozprawy jest opracowanie matematycznego modelu fizjologicznego zmian szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej na podstawie badań eksperymentalnych. Zostaną wykorzystane dostępne wyniki nieinwazyjnych badań tj. NIR-T/BSS, USG Dopplera, finapres, oksymetrem. Opracowanie modelu pozwoli na lepsze zrozumienie zmian objętościowych zachodzących w mózgu w trakcie bezdechu.

Aby osiągnąć postawiony cel pracy konieczne jest zrealizowanie celów cząstkowych:

- ✓ badanie istotności statystycznej wyników eksperymentów medycznych dla oceny zmian mierzonych parametrów;
- ✓ opracowanie modelu wiążącego sygnał NIR-T/BSS z sygnałami USG Dopplera, ciśnieniem krwi, pulsem, prędkością krwi, zawartością dwutlenku węgla we krwi;
- ✓ zaproponowanie modelu, wykorzystującego wyniki pomiarów.

Model w przyszłości może zostać zastosowany do wspomagania diagnostyki u chorych z zespołem bezdechu sennego.

**Tezy pracy:**

- ✓ możliwe jest opracowanie matematycznego modelu fizjologicznego zmian szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej uwzględniającego wyniki pomiarów NIR-T/BSS, USG

Dopplera, ciśnienia krwi, wartości CO<sub>2</sub> i O<sub>2</sub> przydatnego do oceny stanu regulacji przepływu mózgowego zwłaszcza w stanach bezdechu sennego,

- ✓ możliwe jest wyznaczenie kierunku zmian szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej wynikającego z bezdechu na podstawie pomiarów spoczynkowych,
- ✓ na podstawie opracowanego modelu możliwa jest stratyfikacja pacjentów do różnych grup przypadków klinicznych charakteryzujących się odmienną odpowiedzią układu sercowo-naczyniowego na bezdech.

Prace nad celem i udowodnieniem tez zostały opisane w rozprawie doktorskiej. W rozdziale 2 rozprawy został zawarty opis istniejących modeli i zależności fizjologicznych. Rozdział 3 obejmuje metody badawcze wykorzystane do analizy danych i przygotowania własnych modeli. Kolejne rozdziały obejmują autorskie analizy oraz wzory:

- ✓ rozdział 4 to weryfikacja i próba udoskonalenia istniejących modeli regulacyjnych,
- ✓ rozdział 5 to analiza statystyczna, ilościowa i jakościowa zgromadzonego materiału badawczego oraz jego usystematyzowanie. Rozdział zawiera również propozycję podziału przypadków na grupy przypadków,
- ✓ rozdział 6 to wybór grup przypadków, utworzenie dla danego podziału modeli matematycznych oraz autorskie współczynniki pozwalające na podział przypadków na grupy przypadków. Współczynniki te opierają się wyłącznie na pomiarach spoczynkowych.

## 2. Przestrzeń podpajęczynówkowa: cechy fizjologiczne, właściwości fizyczno-mechaniczne, mechanizmy regulujące jej szerokość oraz metody jej opisu

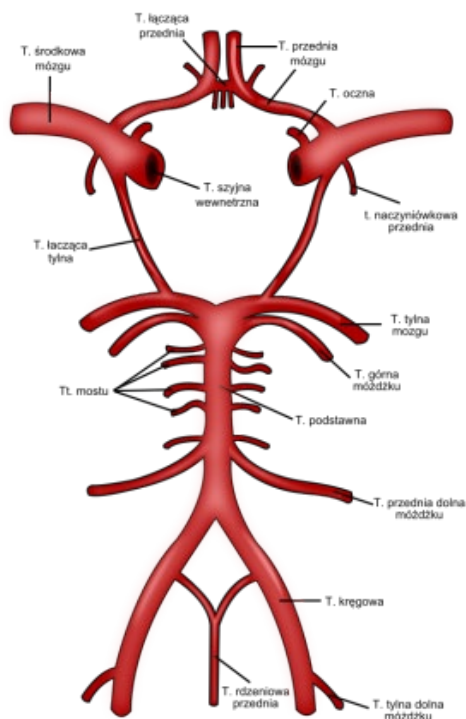
W tym rozdziale zostanie omówiona anatomia głowy oraz elementy układu krwionośnego doprowadzające i odprowadzające krew do mózgu. Przedstawione zostaną znane mechanizmy regulujące przepływ krwi przez naczynia krwionośne w mózgu oraz metody diagnostyczne pozwalające na ocenę zarówno mechanizmów jak i stanu przepływu krwi przez mózg. Rozdział zawiera również zależności matematyczne, które pozwalają na modelowanie zarówno mechanizmów regulacyjnych jak i zmian zachodzących w przestrzeni podpajęczynówkowej, naczyniach krwionośnych oraz w cyrkulacji płynu mózgowo-rdzeniowego.

### 2.1. Anatomia głowy z elementami układu krążenia

Mózg jest najbardziej wrażliwym organem na niedobór tlenu i glukozy. Ich niedobór powoduje nieodwracalne zmiany, a 5 minutowe zatrzymanie przepływu krwi prowadzi do śmierci kory mózgu. Dlatego też, do mózgowia, pomimo że stanowi mniej niż 2 % masy człowieka, dystrybuowane jest ok. 15 % objętości minutowej serca. Cała anatomia unaczynienia mózgu odzwierciedla dążenie ewolucyjne do zapewnienia optymalnej ilości krwi do mózgowia [3] [36].

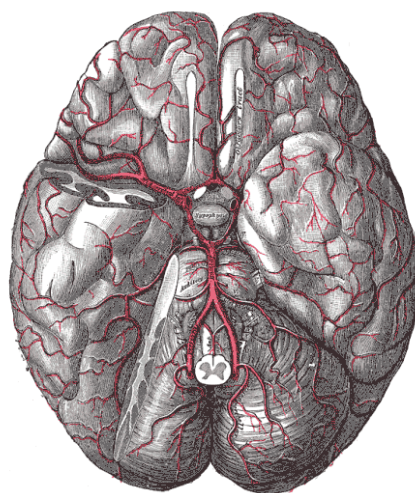
Za unaczynienie mózgu odpowiedzialne są 3 pnie naczyniowe odchodzące kolejno z łuku aorty: pień ramiennie-głowy, lewa tętnica szyjna wspólna oraz lewa tętnica podobojczykowa. Pień ramiennie-głowy po krótkim przebiegu ulega podziałowi na prawą tętnicę szyjną wspólną oraz prawą tętnicę podobojczykową. Dlatego lewa tętnica szyjna wspólna po stronie lewej jest dłuższa i składa się z odcinka piersiowego, zlokalizowanego w śródpierściu przednim, oraz szyjnego. Lewa tętnica szyjna wspólna, na wysokości górnego brzegu chrząstki tarczowatej krtani, dzieli się na tętnicę szyjną wewnętrzną (ICA, ang. *internal carotid artery*) i tętnicę szyjną zewnętrzną. Tętnice szyjne wewnętrzne zaopatrują w krew mózgowie (75 % krwi w mózgowiu) i elementy oka oraz ucha wewnętrznego. Pozostałe 25% krwi do mózgowia dociera przez tętnice kręgowe [8] [36]. Tętnice szyjna wewnętrzna lewa i prawa, tętnica przednia mózgu (ACA, ang. *anterior cerebral artery*) lewa i prawa, tętnica łącząca przednia (ACoA, ang. *anterior communicating artery*) pojedyncza, tętnica łącząca tylna (PCoA, ang. *posterior communicating artery*) lewa i prawa, tętnica tylna mózgu (PCA, ang. *posterior cerebral artery*) lewa i prawa tworzą koło tętnicze mózgu zwane także kołem tętnicznym Willisa (rysunek 2.1) [36] [74].





**Rysunek 2.1 Schemat koła tętniczego [79]**

Umiejscowienie koła Willisa oraz schemat sieci naczyń krwionośnych otaczających mózg przedstawiono na rysunku 2.2. Przyjmuje się, że wszystkie naczynia krwionośne otaczające mózg odchodzą od koła Willisa, które stanowi centralny element systemu unaczynienia mózgu.



**Rysunek 2.2 Unaczynienie tętnicze mózgowia ludzkiego [79]**

Ważnym parametrem w diagnostyce układu krążenia jest ciśnienie krwi. Pomiar tętniczego ciśnienia krwi pozwala na wyznaczenie wartości: ciśnienia tętniczego rozkurczowego (*DP*, ang. *diastolic blood pressure*) oraz ciśnienia tętniczego skurczowego (*SP*, ang. *systolic blood pressure*) [65]. Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego przyjęło klasyfikację nadciśnienia tętniczego zgodną z wytycznymi European Society of Hypertension i European Society of Cardiology (tabela 2.1) [17].

**Tabela 2.1. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego według European Society of Hypertension i European Society of Cardiology [17]**

Kategoria	Ciśnienie skurczowe [mmHg]	Ciśnienie rozkurczowe [mmHg]
Ciśnienie optymalne	<120	<80
Ciśnienie prawidłowe	120-129	80-84
Ciśnienie wysokie prawidłowe	130-139	85-89
Nadciśnienie stopień 1 (łagodne)	140-159	90-99
Nadciśnienie stopień 2 (umiarkowane)	160-179	100-109
Nadciśnienie stopień 3 (ciężkie)	≥180	≥110
Nadciśnienie izolowane skurczowe	≥140	<90

W medycynie wykorzystywane jest również średnie ciśnienie tętnicze (*MAP*, ang. *mean arterial pressure*) [30] [52]. Jest to średnie ciśnienie tętnicze w trakcie pojedynczego cyklu pracy serca [9] [25]:

$$MAP = \frac{2 \cdot DP + SP}{3} . \quad 2.1$$

Za normalną wartość średniego ciśnienia tętniczego uznaje się wartości pomiędzy 75 a 100 mmHg [9]. *MAP* można również zdefiniować jako [9]:

$$MAP = CO \cdot SVR + CVP, \quad 2.2$$

gdzie  $CO$  to pojemność minutowa serca,  $SVR$  to systemowy opór naczyniowy,  $CVP$  to centralne ciśnienie żyłne, najczęściej, o pomijalnie małej wartości.

Jedną z najnowszych reinterpretacji średniego ciśnienia tętniczego jest powiązanie jego wartości z pulsem [72] [53]:

$$MAP = DP + (0,33 + 0,0012 \cdot HR) \cdot PP, \quad 2.3$$

gdzie  $HR$  to puls,  $PP$  to ciśnienie tętna definiowane jako różnicę pomiędzy ciśnieniem skurczowym a rozkurczowym [53]:

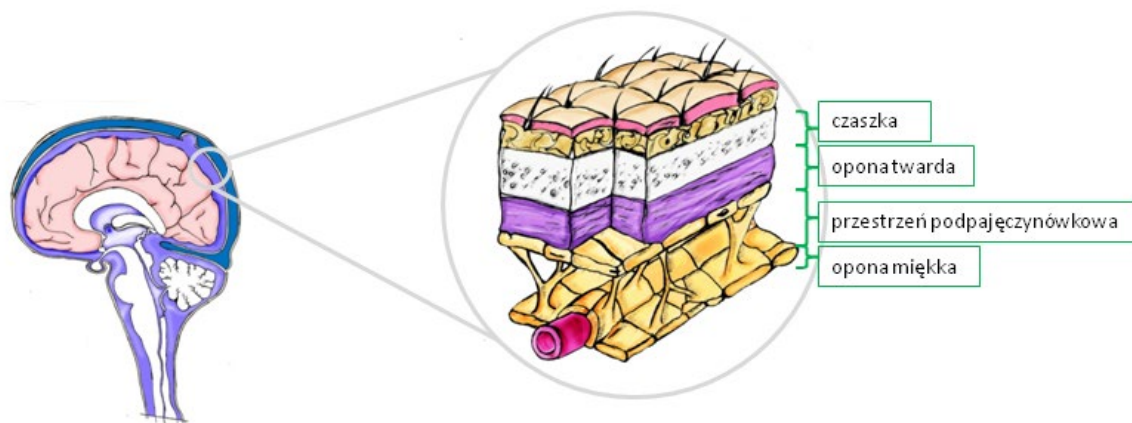
$$PP = SP - DP. \quad 2.4$$

Formuła ta została porównana ze starą definicją (równanie 2.1) oraz ze zmierzoną wartością średniego ciśnienia tętniczego (jako pole pod krzywą ciśnienie-czas). Z przeprowadzonych analiz wynika, że wartości te są do siebie bardzo zbliżone, przykładowo przy pulsie w zakresie 60 a 69 uderzeń/min różnica pomiędzy tradycyjnym wzorem a zmierzoną wartością  $MAP$  wynosi średnio 5 mmHg przy średniej wartości  $MAP$  zmierzonego 119 mmHg, co daje 4,2 % błędu. Natomiast wzór 2.3 daje średnio 1,7 % błędu względem średniego ciśnienia tętniczego zmierzonego [72]. Różnice pomiędzy tradycyjnym wzorem a jego reinterpretacja są oceniane jako pomijalnie małe [58], mogą zależeć od schorzenia [37] lub sygnału mierzonego jaki chcemy wykorzystać [75]. Problem z nową interpretacją średniego ciśnienia tętniczego jest też taki, że nie uniemożliwia ono porównywania wcześniejszych prac z obecnymi.

Kolejnym ważnym aspektem anatomii głowy są trzy opony otaczające mózg:

- ✓ opona twarda, najbardziej zewnętrzna (ang. *dura mater*)
- ✓ opona pajęczynówkowa, środkowa (ang. *arachnoid mater*)
- ✓ opona miękka mózgu, bezpośrednio przylegająca (ang. *pia mater*).

Zadaniem opon jest ochrona mózgowia przed urazami mechanicznymi. Ponadto, przestrzeń podpajęczynówkowa (SAS, ang. *subarachnoid space*), układ komorowy oraz rdzeń kręgowy są wypełnione płynem mózgowo-rdzeniowym (CSF, ang. *cerebrospinal fluid*) (rysunek 2.3) [103].



Rysunek 2.3 Schemat mózgowia z wyszczególnieniem opon mózgowych (na podstawie [3] [9])

Objętość płynu mózgowo-rdzeniowego jest stała i wynosi około 150 ml. Płyn jest nieustannie produkowany (około 500 ml na dobę) i resorbowany. Komórki wyściółki, znajdujące się w splocie naczynówkowym, produkują ponad dwie trzecie płynu mózgowo-rdzeniowego. Splot naczyniówkowy to sieć naczyń krwionośnych wewnątrz komór mózgu (cztery struktury wewnątrz mózgu wypełnione płynem mózgowo-rdzeniowym). Pozostała część płynu mózgowo-rdzeniowego powstaje na powierzchni komór i w tkankach wyścielających przestrzeń podpajęczynówkową [3] [9]. Alternatywna teoria [60] umiejscawia produkcję płynu mózgowo-rdzeniowego nie w splocie naczyniówkowym tylko równomiernie wewnątrz całego układu nim wypełnionego.

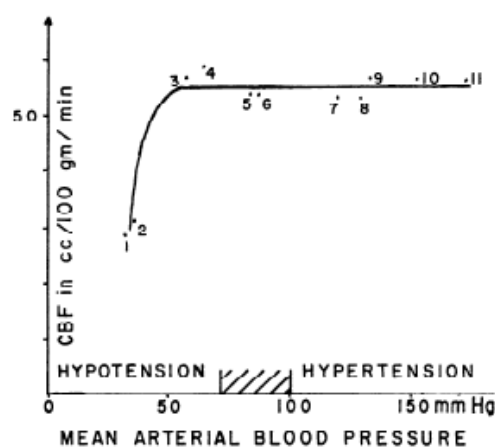
Przez przestrzeń podpajęczynówkową przechodzą naczynia krwionośne, nerwy czaszkowe oraz korzenie nerwów rdzeniowych [9] [79].

## **2.2. Stosunki ciśnieniowo-objętościowe panujące wewnątrz czaszki oraz modele mechanizmów regulacyjnych**

Przepływ krwi w naczyniach mózgowych, zwany też mózgowym przepływem krwi (*CBF*, ang. cerebral blood flow) u dorosłych waha się od 45 do 67 ml/100g/min [79]. Wartość mózgowego przepływu krwi zależy od częstości akcji serca i objętości rzutu serca, stanu funkcjonalnego mięśniówki gładkiej dużych naczyń oraz stopnia ich podatności, jak również oporu naczyniowego zależnego od ilości kolaterali oraz funkcji naczyń oporowych mikrokrążenia [36]. Za utrzymanie stałej wartości przepływu krwi w naczyniach mózgowych, która jest kluczowa dla właściwego funkcjonowania mózgu, odpowiada zbiór różnych mechanizmów, obecnie najczęściej określanych mianem regulacji mózgowego przepływu krwi. Tak duża ilość czynników wpływających na wartość

mózgowego przepływu krwi doprowadziła do powstania wielu definicji i teorii opisujących to zjawisko.

Pierwszy odkryty mechanizm odpowiedzialny za wartość mózgowego przepływu krwi to autoregulacja. Autoregulacja (CA, ang. *cerebral autoregulation*) polega na utrzymaniu stałej wartości mózgowego przepływu krwi niezależnie od zmian wartości średniego ciśnienia tętniczego pod warunkiem, że jego wartość nie przekracza granic działania autoregulacji [41]. Według autora, utrzymanie stałej wartości przepływu krwi (około 50 ml/100g/min) zależy wyłącznie od średniego ciśnienia tętniczego krwi (rysunek 2.4).



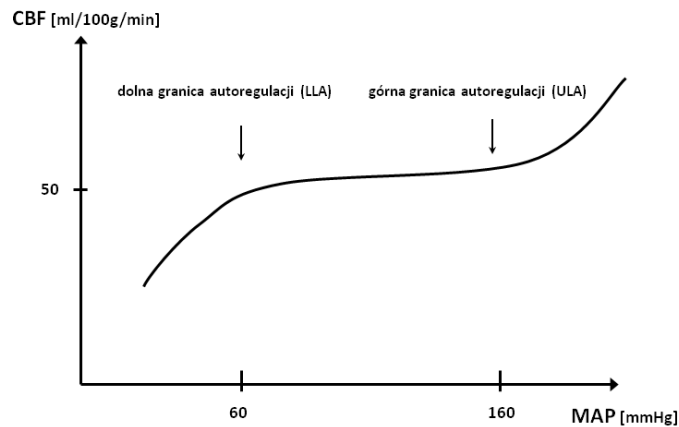
Rysunek 2.4 Krzywa Lassena uzyskana na podstawie uśrednienia pomiarów wartości średniego ciśnienia tętniczego (MAP, mean arterial blood pressure) oraz wartości mózgowego przepływu krwi (CBF) na zróżnicowanej grupie ochotników [41]

Krzywa autoregulacji Lassena (rysunek 2.4) powstała w wyniku obserwacji pacjentów podzielonych na 11 grup schorzeń. W każdej grupie schorzeń badane były wartości mózgowego przepływu krwi (CBF) oraz średniego tętniczego ciśnienia krwi (MAP), oraz wyliczone zostały wartości średnie tych parametrów. Wartości średnie wykorzystano do utworzenia prezentowanej krzywej autoregulacji Lassena. Mózgowy przepływ krwi ma stałą wartość, gdy średnie ciśnienie tętnicze krwi nie jest mniejsze niż 60 mmHg (dolna granica autoregulacji, LLA, ang. *lower limit of autoregulation*) i wyższe niż 160 mmHg (górną granicą autoregulacji, ULA, ang. *upper limit of autoregulation*) [41].

Krzywa autoregulacji Lassena była wielokrotnie modyfikowana, a zakres działania autoregulacji był wielokrotnie przesuwany. Szczególniej krytyce poddawane jest szerokie plateau, które uważane jest za zafałszowane poprzez niejednorodną grupę badaną (osoby chore ze zdrowymi). Zaproponowane przez innych badaczy granice autoregulacji wynoszą LLA=80 mmHg oraz ULA=175 mmHg [16], LLA=70 mmHg oraz ULA=120 mmHg [64] czy LLA=70 mmHg oraz

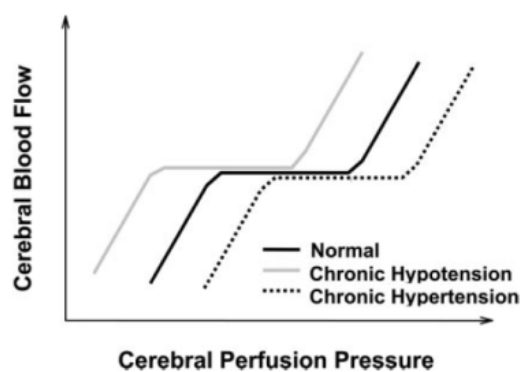
Przestrzeń podpajęczynówkowa: cechy fizjologiczne, właściwości fizyczno-mechaniczne, mechanizmy regulujące jej szerokość oraz metody jej opisu

$ULA=161$  mmHg [85]. Umieszczenie  $LLA$  oraz  $ULA$  na przykładowej krzywej autoregulacji Lassena przedstawiono na rysunek 2.5.



Rysunek 2.5 Zależność wartości mózgowego przepływu krwi (CBF) od średniego ciśnienia krwi (MAP) [36]

Na rozmieszczenie zarówno plateau, dolnej i górnej granicy działania w dużej mierze zależy również od tego czy osoba ma ciśnienie uznawane za normalne (ang. *normal*), przewlekłe nadciśnienie (ang. *chronic hypertension*) lub niedociśnienie (ang. *chronic hypotension*) (rysunek 2.6) [77].



Rysunek 2.6 Przesunięcie krzywej autoregulacji Lassena w przypadku przewlekłe nadciśnienia lub przewlekłego niskiego ciśnienia [77]

Problemem przy opisie krzywej autoregulacji stanowi także jej kształt: czasami jest ona przedstawiana jako wykres wielomianu trzeciego stopnia, a czasami jest to prosta łamana składająca się z trzech odcinków (poniżej plateau, plateau równoległe do osi odpowiadającej za ciśnienie,

powyżej plateau). Cechy charakterystycznej takiej prostej łamanej to nachylenie odcinków powyżej i poniżej plateau (najczęściej różne dla obu) oraz wyraźnie zaznaczony zakres plateau [23].

W przypadku krzywej autoregulacji będącej wielomianem trzeciego stopnia, można spotkać następujące przykłady [23]:

- krzywa Dirnagl i Pulsinelli:

$$CBF = 6,11 \cdot 10^{-5} MAP^3 - 2,37 \cdot 10^{-2} MAP^2 + 3,00MAP - 75,0, \quad 2.5$$

- krzywa Olsen:

$$CBF = 4,79 \cdot 10^{-5} MAP^3 - 1,74 \cdot 10^{-2} MAP^2 + 2,51MAP - 38,8, \quad 2.6$$

Teoria krzywej autoregulacji Lassena, opisująca wyłączny wpływ zmian średniego ciśnienia tętniczego na utrzymanie stałych wartości przepływu mózgowego, bardzo szybko została rozszerzona o wpływ innych czynników [29] [54] [70] [92]. Eksperyment z oddychaniem 5 % [1] i 7 % [44] mieszaną dwutlenku węgla i powietrza dowiódł wpływu stężenia dwutlenku węgla na wartość mózgowego przepływu krwi. Została wyznaczona zależność między zmianą prędkości przepływu krwi w tętnicy środkowej mózgu ( $v\%$ ), a końcowo-wydechową ilością dwutlenku węgla ( $EtCO_2$ ). Na zależność ma wpływ wiek pacjenta [44]:

$$v\% = 22 \cdot e^{0,036 \cdot EtCO_2}, \quad 2.7$$

dla grupy od 5 do 15 lat

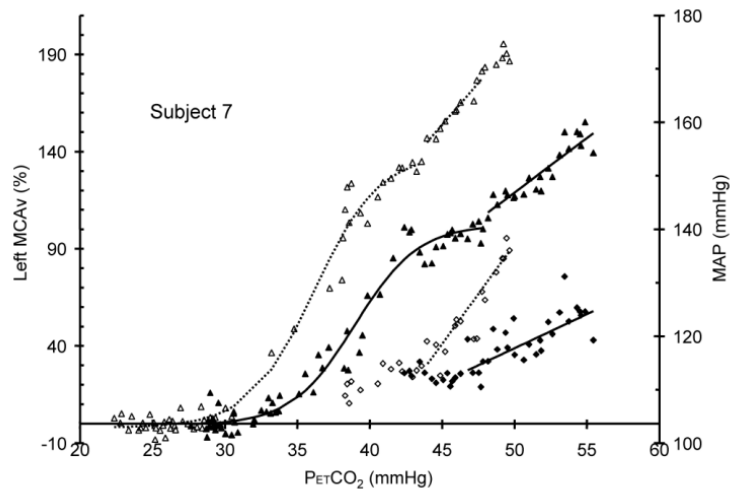
$$v\% = 27 \cdot e^{0,032 \cdot EtCO_2}, \quad 2.8$$

dla grupy od 16 do 40 lat

$$v\% = 28 \cdot e^{0,036 \cdot EtCO_2}, \quad 2.9$$

dla grupy od 41 do 73 lat

Wpływ dwutlenku węgla na ciśnienie i prędkość krwi został dokładnie zdefiniowany i jest opisywany sigmoidalną zależnością (rysunek 2.7) [5].



**Rysunek 2.7.** Przykładowe wyniki eksperymentu uzyskane dla ohotnika nr 7. Trójkąty reprezentują wartość procentowej zmiany prędkości przepływu krwi w tętnicy środkowej mózgu  $MCA_v$  w zależności od wartości  $p_{ETCO_2}$ . Romby to wartość średniego ciśnienia tętniczego  $MAP$  w zależności od wartości  $p_{ETCO_2}$ . Trójkąty i romby pełne zostały uzyskane w wyniku oddychania mieszkanką oddechową wzbogaconą tlenem w warunkach układu zamkniętego zapewniającego dynamiczny oddech zwrotny, a obrysy trójkątów i rombów reprezentują oddychanie mieszkanką oddechową ubogą w tlen w warunkach układu zamkniętego zapewniającego dynamiczny oddech zwrotny [5]

Eksperyment [5] składał się z trzech faz: pierwsza to oddech spoczynkowy powietrzem, następną fazą polegała na samodzielnym hiperwentylowaniu się ohotników (poprzez szybkie oddechy) aż do uzyskania wartości 20÷25 mmHg  $CO_2$  w końcowo-wydechanym powietrzu. Po osiągnięciu drugiej fazy, w trzeciej fazie eksperymentu ohotnicy oddychali wcześniej przygotowaną mieszaniną wzbogaconą lub ubogą w tlen (test Duffin'a). Eksperyment pozwolił na wyznaczenie następującej zależności:

$$MCA_v = \min MCA_v + \frac{\max MCA_v}{1 + \exp \frac{-(p_{ETCO_2} - \text{mid}MCA_v)}{rl}}, \quad 2.10$$

gdzie  $MCA_v$  to procentowa zmiana prędkość przepływu krwi w tętnicy środkowej mózgu,  $p_{ETCO_2}$  jest to wartość końcowo-wydechowa  $CO_2$  [mmHg],  $\min MCA_v$  to najmniejsza procentowa zmiana prędkości przepływu krwi w tętnicy środkowej mózgu liczoną względem średniej



procentowej zmiany  $MCAv$  przy hiperwentylacji (w przybliżeniu 0),  $maxMCAv$  jest to maksymalna wartość procentowej zmiany  $MCAv$ ,  $midMCAv$  jest to średnia procentowa wartość  $MCAv$ ,  $rl$  jest to zakres liniowej części krzywej sigmoidalnej.

Kolejne badania [96] [97] dowiodły wpływu wartości ciśnienia dwutlenku węgla oraz tlenu we krwi na wartość prędkości krwi w tętnicy środkowej mózgu. Na grupie 26 dorosłych ochotników przeprowadzone zostały dwie procedury: tlenowa (stopniowym obniżaniu zawartości tlenu do wartości 35 mmHg) i dwutlenek węgla (oddychania mieszkanką z zawartością dwutlenku węgla na poziomie 40 mmHg). Procedury te doprowadziły to wyznaczenia zależności pomiędzy stężeniami tlenu i dwutlenku węgla we krwi a  $CBF$  u ludzi [96].

Ostatecznie, zjawisko autoregulacji stało się częścią jednego mechanizmu nazwanego regulacją przepływu mózgowego krwi. Doprowadziło to do dwóch nowych definicji zjawiska autoregulacji:

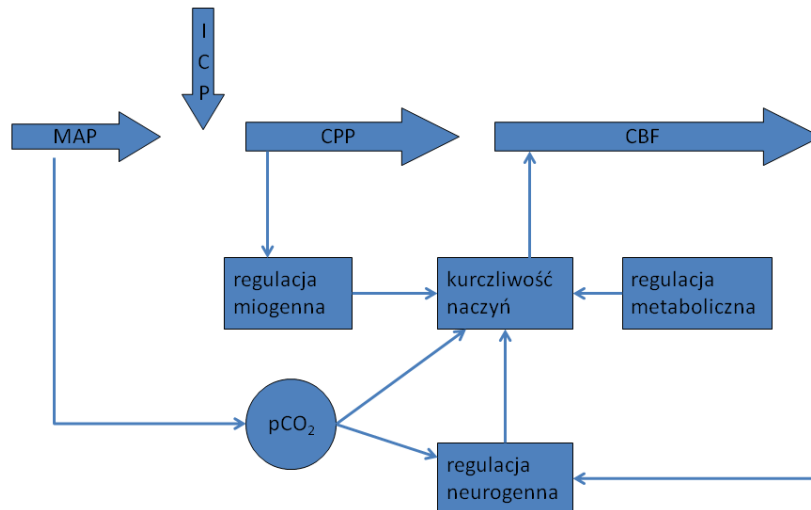
- pierwsza koncepcja definiuje autoregulację przepływu mózgowego krwi jako zdolność organizmu do utrzymywania stabilnych wartości perfuzji mózgowej, niezależnie od zmiany parametrów jej składowych. Za utrzymanie stabilnych wartości przepływu mózgowego krwi mają odpowiadać następujące procesy: regulacja metaboliczna polegająca na dostosowaniu parametrów  $CBF$  do zmian stężenia metabolitów (tlenu  $O_2$ , dwutlenku węgla  $CO_2$ , tlenku azotu II  $NO$ ), regulacja miogenne, będąca reakcją komórek mięśniówki gładkiej naczyń na zmiany ciśnienia transmuralnego oraz regulacja neurogenna wynikająca z kontroli kurczliwości mięśniówki gładkiej naczyń przez ośrodki autonomiczne pnia mózgu [36]
- druga koncepcja definiuje regulację przepływu mózgowego krwi jako zespół współpracujących i zależnych od siebie mechanizmów: mechanizm miogenne, inaczej nazywana autoregulacją (odpowiedzialny za utrzymanie stałych wartości przepływu krwi, niezależnie od zmian ciśnienia tętniczego krwi), mechanizm chemiczny oraz mechanizm metaboliczny

Zarówno opis jak i podział mechanizmów mających wpływ na utrzymanie stałego przepływu krwi, jest umowny i wynika z prac prowadzonych równoległe na całym świecie [11] [54] [62] [63] [70] [86] [87] [91] [98] [102]. Mając na uwadze ogromną wagę teorii Lassena, w swojej pracy mianem autoregulacji będę określać wpływ średniego ciśnienia tętniczego krwi na wartości mózgowego przepływu krwi.

Najbardziej aktualny schemat działania mechanizmu regulacji przepływu mózgowego krwi został przedstawiony na rysunku 2.8. Taka interpretacja mechanizmu regulacji przepływu

Przestrzeń podpajęczynówkowa: cechy fizjologiczne, właściwości fizyczno-mechaniczne, mechanizmy regulujące jej szerokość oraz metody jej opisu

mózgowej krwi zakłada, że dwa główne czynniki wpływające na mechanizm to ciśnienie śródczaszkowe (*ICP*, ang. *intracranial pressure*) oraz średnie ciśnienie tętnicze [71] [73] [83]. Te dwie wielkości z kolei wyznaczają mózgowe ciśnienie perfuzyjne (*CPP*, ang. *cerebral perfusion pressure*), którego wartość jest powiązana z mózgowym przepływem krwi [14].



Rysunek 2.8. Mechanizm regulacji przepływu mózgowego (*CBF*). *ICP* – ciśnienie wewnątrzczaszkowe, *CPP* – mózgowe ciśnienie perfuzji, *MAP* – średnie ciśnienie tętnicze [36]

Na wartość mózgowego przepływu krwi ma wpływ wartość mózgowego ciśnienia perfuzyjnego oraz opór naczyń mózgowych (*CVR*, ang. *cerebral vessel resistance* lub *cerebrovascular resistance*) według następującego wzoru [9]:

$$CBF = \frac{CPP}{CVR} \quad 2.11$$

gdzie wartość mózgowego ciśnienia perfuzyjnego jest zależna od wartości średniego ciśnienia tętniczego (*MAP*) oraz ciśnienia śródczaszkowego [83] [103]:

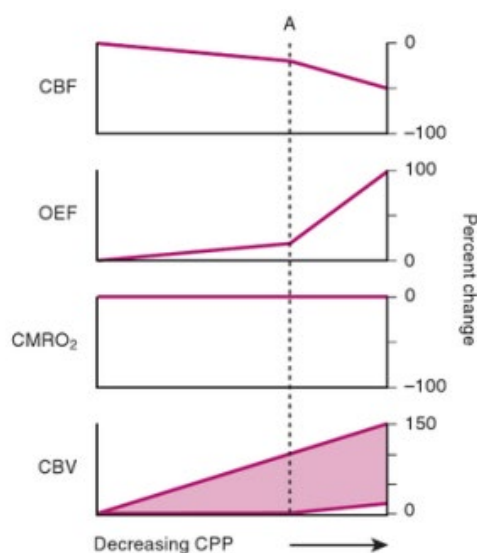
$$CPP = MAP - ICP \quad 2.12$$

Opór naczyń mózgowych jest definiowany jako [76]:

$$CVR = \frac{MAP}{CBFV}, \quad 2.13$$

gdzie wartość  $CBFV$  (ang. *cerebral blood flow velocity*) to prędkość mózgowego przepływu krwi.

Kiedy wartość  $CPP$  spada, rozszerzenie małych naczyń krwionośnych powoduje spadek wartości  $CVR$ , natomiast przy wzroście wartości  $CPP$ , rośnie i wartość  $CVR$ . Rozszerzenie naczyń, które jest powodowane przez zmniejszenie wartości  $CPP$ , można przełożyć bezpośrednio na wzrost  $CBV$ . Zmiana wielkości naczyń krwionośnych jest opóźniona o około 10 s względem zmiany ciśnienia krwi. Dalsze badania nad wpływem autoregulacji na odpowiedź naczyniową, wykazały, że istniejący opis wpływu czynników miogennych i metabolicznych powinien zostać zweryfikowany. Obserwacja *ex vivo* izolowanych tętniczek wykazuje cechy mechanizmu miogennego, w tym obniżenia ciśnienia transmuralnego, które jest spowodowane rozszerzeniem naczyń i zwiększeniem ciśnienia. *In vivo*, dostarczenie tlenu do tkanek odwraca reakcję naczyń krwionośnych na spadek wartości  $CPP$ . Wynika z tego, że rozszerzenie naczyń krwionośnych jest odpowiedzią organizmu na potrzebę utrzymania stałej wartości  $CBF$  oraz natlenowania [28]. Powyżej opisane zależności zostały przedstawione na rysunek 2.9.



Rysunek 2.9. Porównanie odpowiedzi mózgowego przepływu krwi ( $CBF$ ), frakcji ekstrakcji tlenu ( $OEF$ , ang. *oxygen extraction fraction*), mózgowego metabolizmu tlenu ( $CMRO_2$ , ang. *cerebral oxygen metabolism*), mózgowej objętości krwi ( $CBV$ , ang. *cerebral blood volume*) na spadek mózgowego ciśnienia perfuzyjnego ( $CPP$ ) [28]

Wartość mózgowego przepływu krwi podlega prawu Hagen-Poiseuille [86], co pozwala na wyliczenie wartości  $CBF$  z następującej zależności:

$$CBF = \frac{\pi \Delta p r^4}{8 \mu l}, \quad 2.14$$

gdzie  $\Delta p$  jest to gradient ciśnienia, którym może być  $CPP$ ,  $r$  jest to promień badanego naczynia,  $\mu$  lepkość dynamiczna krwi,  $l$  długość badanego naczynia krwionośnego.

Na wartość mózgowego przepływu krwi, oprócz tlenu, ma także wpływ zawartość dwutlenku węgla we krwi. Wpływ dwutlenku węgla na zmianę średnicy naczynia krwionośnego określa się mianem reaktywności wazomotorycznej (VMR, ang. *vasomotor reactivity*).  $CO_2$  wpływa głównie na naczynia mikrokrążenia mózgowego, dlatego też pomiar parametrów przepływu krwi w naczyniach koła Willisa wiernie odzwierciedla zmiany  $CBF$  pod wpływem wahań  $pCO_2$  [36].

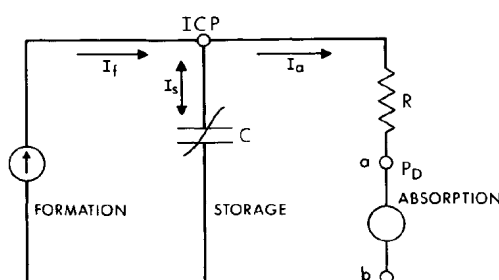
Model Franka Windkessela opisuje hemodynamikę układu tętniczego jako układ oporów i pojemności. Model ten uwzględnia kształt fali ciśnienia tętniczego krwi. Przyrównuje on układ krwionośny do układu hydraulicznego: naczynia krwionośne to kanały, serce to pompa, duże tętnice sprężyste (jak aorta) to element Windkessel, oporowość obwodowa to strumień cieczy. Element Windkessel jest określany jako "komora powietrzna" lub zbiornik elastyczny. Tętnice rozciągają się, gdy ciśnienie krwi wzrasta podczas skurczu serca i powracają do swojego kształtu, gdy ciśnienie krwi spada w czasie rozkurczu. Szybkość krwi wpływającej do tętnic elastycznych przewyższa szybkość krwi pozostającą w układzie z powodu oporu obwodowego. Dzięki przyrównaniu do układu hydraulicznego, możliwe jest zastąpienie elementów hydraulicznych elektrycznymi. Rozszerzenie dużych tętnic elastycznych może być zastąpione kondensatorem, a opór układu rezystorem. W zależności od tego czy rozważany jest dwuelementowy, trzelementowy czy czteroelementowy model Windkessela, do elektrycznego układu zastępczego dochodzi jeszcze impedancja oraz rezystancja [84] [96].

Jedną z obowiązujących doktryn opisujących zależności ciśnieniowo-objętościowe panujące wewnątrz czaszki jest doktryna Monro-Kelliego. Teoria ta dotyczy stałej objętości wewnątrzczaszkowej na którą składa się objętość tkanek mózgowia, objętość krwi oraz objętość płynu mózgowo-rdzeniowego [47] [57]:

$$V_{brain} + V_{CSF} + V_{blood} = V_{skull} = const, \quad 2.15$$

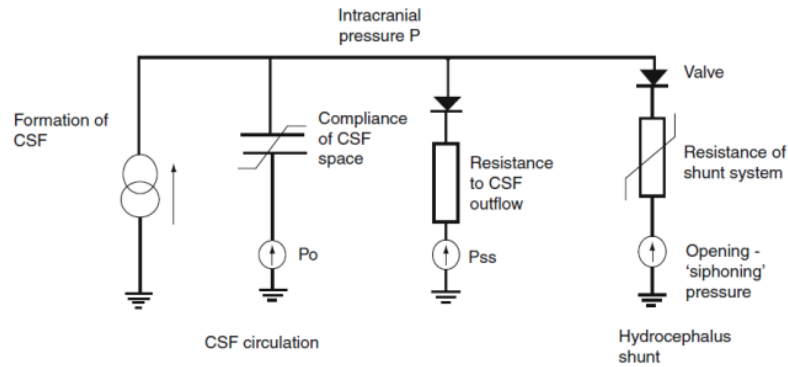
gdzie  $V_{brain}$  to objętość mózgu,  $V_{CSF}$  to objętość płynu mózgowo-rdzeniowego,  $V_{blood}$  to objętość krwi w czaszce (w naczyniach na powierzchni mózgu),  $V_{skull}$  to objętość czaszki.

Na podstawie tego prawa oraz założenia, że każdy element układu biorącego udział w krążeniu płynu mózgowo-rdzeniowego (między innymi tkanka mózgowa, płyn mózgowy, komory, opony otaczające mózg) można przedstawić jako elektryczny analog, powstała seria prac profesora Anthony Marmarou [45] [46] [47], którego badania doprowadziły do utworzenia modelu elektrycznego (rysunek 2.10) [46].



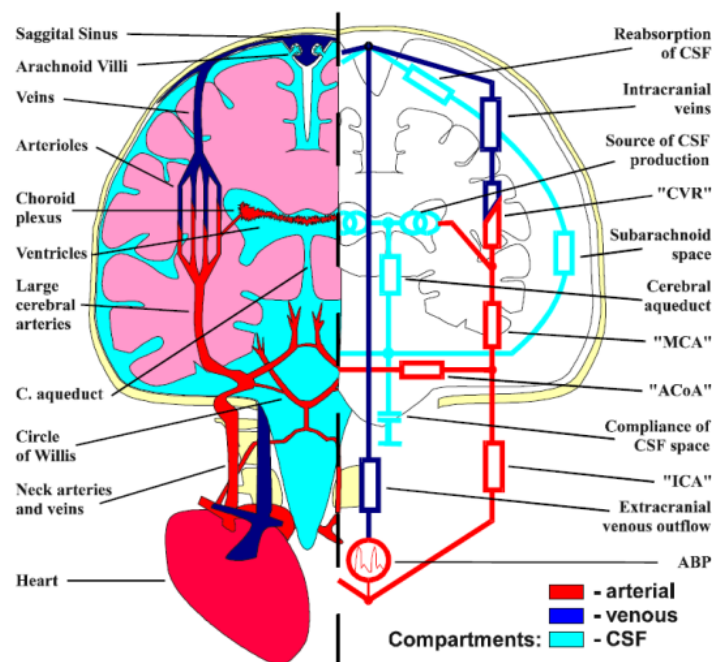
**Rysunek 2.10.** Układ krążenia płynu mózgowo-rdzeniowego przedstawiony w postaci analogu elektrycznego.  $I_f$  - wyprodukowany płyn mózgowo-rdzeniowy (ang. *formation*),  $R$ ,  $I_a$  - wchłonięty płyn mózgowo-rdzeniowy (ang. *absorption*),  $C$  - przechowywany płyn mózgowo-rdzeniowy [46]

Model ten prezentuje krążenie płynu mózgowo-rdzeniowego, który ulega ciągłej, cyklicznej produkcji (ang. *formation*) i wchłanianiu (ang. *absorption*). Nowo wyprodukowany płyn mózgowo-rdzeniowy  $I_f$  [ml/min] bilansuje ilość wchłanianie płynu  $I_a$  [ml/min]. Te ilości są przedstawione jako natężenie prądu, a stosunek zmiany objętości do zmiany ciśnienia panującego w czaszce jako pojemność  $C$ , oporowość  $R$  [46]. Ta idea była dalej rozwijana i doprowadziła do modyfikacji (rysunek 2.11) [13].



Rysunek 2.11. Model elektryczny dynamicznych zmian w krążeniu płynu mózgowo-rdzeniowego z uwzględnieniem przetoki [13]

Kontynuator prac profesor Stefan K. Piechnik uzupełnił model elektryczny o kolejne, nie ujęte wcześniej, elementy obrazujące naczynia krwionośne. Dzięki temu, w sposób bezpośredni, zamodelował związek układu krwionośnego z układem krążenia płynu mózgowo-rdzeniowego oraz z wartością ciśnienia śródczaszkowego [66] [67] [68].



Rysunek 2.12. Konceptualny model układu hydraulicznego (lewa strona) oraz jego uproszczony schemat wykorzystujący elementy elektryczne jako reprezentantów danych elementów [13]

Model przedstawiony na rysunku 2.12 przedstawia nie tylko krążenie płynu mózgowo-rdzeniowego i naczynia krwionośne znajdujące się na mózgu, ale również naczynia krwionośne doprowadzające krew do mózgu (ICA) oraz serce.

### **2.3. Wielkości pozwalające na ocenę perfuzji mózgu**

Przeznaczkowa ultrasonografia dopplerowska (TCD, ang. transcranial Doppler ultrasonography) jest uznaną i stosowaną metodą do oceny stanu przepływu mózgowego krwi [62]. Jej wynikiem jest szereg parametrów pozwalających na ocenę, w sposób pośredni, stanu mózgowego przepływu krwi. Do oceny służy wskaźnik autoregulacji naczyń mózgowych (sAR, ang. cerebrovascular autoregulation), czasami również określany jako statyczny wskaźnik autoregulacji [37], opisany następującym wzorem [76]:

$$sAR = \frac{\% \Delta CVR}{\% \Delta MAP}, \quad 2.16$$

gdzie:

$$\% \Delta CVR = \frac{CVR_2 - CVR_1}{CVR_1}, \quad 2.17$$

oraz:

$$\% \Delta MAP = \frac{MAP_2 - MAP_1}{MAP_1}, \quad 2.18$$

gdzie: indeksem "1" oznaczone są pomiary początkowe (spoczynkowe), a indeksem "2" pomiary wykonane w wybranym etapie eksperymentu lub zaraz po nim.

Zadaniem autoregulacji naczyń mózgowych jest utrzymanie stałej średniej wartości prędkości przepływu mózgowego krwi (poprzez dostosowanie parametrów przepływu krwi) w tętnicach wewnątrzczaszkowych niezależnie od zmian ciśnienia tętniczego krwi. Wzrost lub spadek średniej wartości prędkości przepływu mózgowego krwi świadczy o zaburzeniu działania mechanizmów regulujących [36].

Kolejne dwa parametry służące do oceny stanu organizmu to wskaźnik autoregulacji (*AG*, ang. *autoregulation gain*) oraz indeks autoregulacji (*ARI*, ang. *autoregulation index*). Wskaźnik autoregulacji definiuje się następującym wzorem [61]:

$$AG = \frac{\Delta CBFV}{\Delta MAP}, \quad 2.19$$

gdzie:  $\Delta MAP$  jest to różnica wartości średniego ciśnienia tętniczego powstała w wyniku przeprowadzenia eksperymentu na przykład bezdechu.

Indeks autoregulacji jest definiowany wzorem [36]:

$$ARI = \frac{\frac{\Delta CBFV}{CBFV_1}}{\frac{\Delta MAP}{MAP_1}}. \quad 2.20$$

USG Dopplera pozwala na wyznaczenie wartości takich wielkości jak prędkość krwi, średnica naczyń krwionośnych, współczynnik oporowości i pulsacji. Współczynnik oporowości jest to różnica pomiędzy szczytową skurczową prędkością krwi ( $v_{syst}$ , ang. *systolic blood velocity*) a rozkurczową szczytową prędkością krwi ( $v_{diast}$ , ang. *diastolic blood velocity*) podzieloną przez szczytową skurczową prędkością krwi ( $v_{syst}$ ) [59]:

$$RI = \frac{v_{syst} - v_{diast}}{v_{syst}}. \quad 2.21$$

Standardowa wartość współczynnika oporowości dla dorosłych powinna wynosić około 0,60. Wartość powyżej 0,70 jest uznawana za wykraczającą poza limit zdrowego człowieka [59] [94].

Współczynnik pulsacji jest to różnica pomiędzy szczytową skurczową prędkością krwi ( $v_{syst}$ ) a rozkurczową szczytową prędkością krwi ( $v_{diast}$ ) podzieloną przez średnią wartość prędkości krwi ( $v_{mean}$ , ang. *mean blood velocity*) [7] [10]:

$$PI = \frac{v_{syst} - v_{diast}}{v_{mean}}. \quad 2.22$$

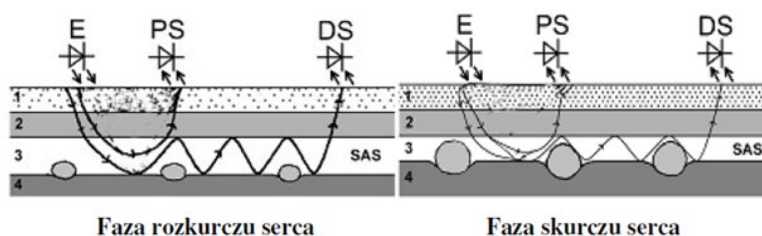


Za normalną wartość współczynnika pulsacji uważa się 0,9. Wartości współczynnika pulsacji dla ludzi zdrowych mieszczą się pomiędzy 0,6 a 1,8 [27].

#### **2.4. Metoda diagnostyczna: metoda transluminacji w bliskiej podczerwieni z rozpraszaniem zwrotnym (NIR-T/BSS)**

Metoda transluminacji z rozpraszaniem zwrotnym (NIR-T/BSS, ang. Near-Infrared Transillumination with Back-Scattering Sounding) powstała w wyniku badań przeprowadzonych w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym we współpracy z Politechniką Gdańską. Zespół pod kierunkiem prof. A. F. Frydrychowskiego (Zakład Fizjologii Człowieka, Gdański Uniwersytet Medyczny) oraz naukowców z Politechniki Gdańskiej (dr inż. M. Rojewski, Katedra Sieci Teleinformatycznych, prof. inż. J. Pluciński, Katedra Metrologii i Optoelektroniki, dr inż. W. Gumiński, Katedra Teleinformatyki) doprowadził do powstania urządzenia oraz całej metodyki badań. Obecnie trwają prace nad interpretacją uzyskiwanych wyników oraz ulepszeniami samej metody.

Badanie metodą transluminacji w bliskiej podczerwieni z rozpraszaniem zwrotnym polega na ocenie i rejestracji natężenia promieniowania przechodzącego, rozproszonego i odbitego od poszczególnych warstw anatomicznych głowy, tj. czaszki, opon mózgowych oraz samego mózgu pokrytego siecią naczyń krwionośnych. Właśnie ze względu na sieć naczyń krwionośnych, które otaczają mózg oraz płyn mózgowo-rdzeniowy, w którym zatopiony jest mózg, szerokość przestrzeni podpajęczynówkowej ulega ciągłym zmianom. Naczynia krwionośne pulsują wraz z rytmem pracy serca. W warunkach stresu lub zmian patologicznych szerokość przestrzeni podpajęczynówkowej ulega znacznej zmianie (może ulegać zarówno zmniejszeniu jak i zwężeniu (rysunek 2.13) [18] [20] [69].

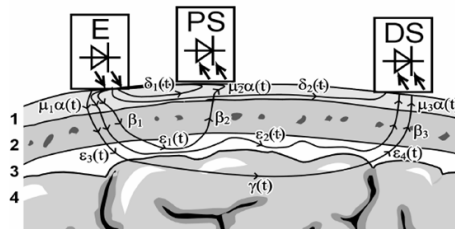


**Rysunek 2.13.** Uproszczony schemat wpływu poszczególnych pracy serca na rozchodzenie się promieniowania NIR w tkankach okolicy czołowej głowy. 1-skóra (gęstość kropek imituje ilość krwi znajdującej się w skórze); 2-kość; 3-SAS (od strony kości znajduje się opona pajęcząca, pod która są zlokalizowane naczynia i płyn mózgowo-rdzeniowy); 4-powierzchnia mózgu pokryta opona miękka.

Przestrzeń podpajęczynówkowa: cechy fizjologiczne, właściwości fizyczno-mechaniczne, mechanizmy regulujące jej szerokość oraz metody jej opisu

Grubość linii przedstawiających drogi propagacji NIR wyrażono względne gęstości mocy NIR propagowanego wzdłuż tych dróg. E – emiter, PS – sensor bliższy, DS – sensor dalszy [19]

Promieniowanie podczerwone (NIR, ang. *Near Infrared*) od źródła (E) dociera do czujników odbiorczych (PS i DS), przechodzących przez ukrwioną skórę, kości czaszki i przestrzeń podpajęczynówkową i ponownie przez kości i ukrwioną skórę (rysunek 2.14) [19][21][69].



Rysunek 2.14. Uproszczony schemat (przekrój horyzontalny) rozchodzenia się promieniowania podczerwonego NIR w tkankach. 1-skóra; 2-kość czaszki; 3-SAS; 4-mózg. E – emiter, PS – sensor bliższy, DS – sensor dalszy. Literami greckimi oznaczono współczynniki przenikania promieniowania podczerwonego w miejscach oznaczonych strzałkami [69]

Źródłem informacji o tętnieniu powierzchni mózgu i zmianach wielkości przestrzeni podpajęczynówkowej jest, pochodzący z diody luminescencyjnej przyłożonej na skórze głowy, strumień promieniowania podczerwonego NIR odbity od powierzchni mózgu. Przenika on przez poszczególne warstwy anatomiczne, zmniejszając swoje natężenie (zgodnie z prawem Lamberta), ponieważ ulega ono pochłanianiu, odbiciu, rozproszeniu oraz załamaniu. Następnie, częściowo odbity od powierzchni mózgu i przejściu przez te same warstwy anatomiczne, ulega rejestracji przez czujnik znajdujący się na skórze głowy [18].

Empiryczna dekompozycja sygnału, będąca metodą czasowo-częstotliwościową, pozwala na podział sygnału na dwie składowe [18]:

- składową sercową (*ccTQ* lub  $s_c(t)$ , ang. *cardiac component*) zwanej dalej składową szybkozmienną ilorazu transluminacji. Składowa sercowa dobrze odwzorowuje pulsacyjne zmiany szerokości SAS wywołane tętnieniem naczyń wewnątrzczaszkowych;
- składową podsercową (*sccTQ* lub  $s_s(t)$  ang. *subcardiac component*) zwaną dalej składową wolnozmienną ilorazu transluminacji. W jej skład wchodzi wszystkie składowe o częstotliwościach poniżej częstości akcji serca, a więc składowe określane dotychczas jako bardzo wolnozmiennie i wolnozmiennie. Składową tę traktujemy jako,

przeniesioną drogą mechaniczną i krążeniową, superpozycję ruchów powierzchni mózgu względem czaszki, spowodowaną oddychaniem, dynamicznymi ruchami głowy i tułowia, perystaltyką jelit itd. W warunkach normalnych, gdy szerokość SAS jest niezerowa,  $sccTQ$  jest funkcja dodatnia, co więcej  $s_s(t) > s_c(t)$ . Zaproponowany tu podział przebiegu szerokości SAS na te dwie składowe można zapisać formalnie jako sumę:

$$s(t) = s_c(t) + s_s(t). \quad 2.23$$

W późniejszym czasie została również wyróżniona trzecia składowa:  $sasTQ$ . Składowa ta jest określana jako stała lub niepulsacyjna. Jej wartość głównie zależy od szerokości przestrzeni wypełnionej płynem mózgowo-rdzeniowym [22].

Wyniki otrzymane metodą NIR-T/BSS porównane zostały z wynikami otrzymanymi metodą MRI [22]. Opisany eksperyment obejmował pomiary wykonane na grupie zdrowych ochotników. Polegał on na pomiarze szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej w okolicach czoła w pozycji leżącej na plecach oraz leżącej na brzuchu. Wartości szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej (w mm) zostały porównane z wartościami sygnału  $sasTQ$ . Dzięki temu otrzymano następującą zależność [22]:

$$w_{SAS\_MRI} = 3,5256 \cdot 10^{-4} \cdot sasTQ - 0,3521, \quad 2.24$$

gdzie  $w_{SAS\_MRI}$  jest to szerokość przestrzeni podpajęczynówkowej.

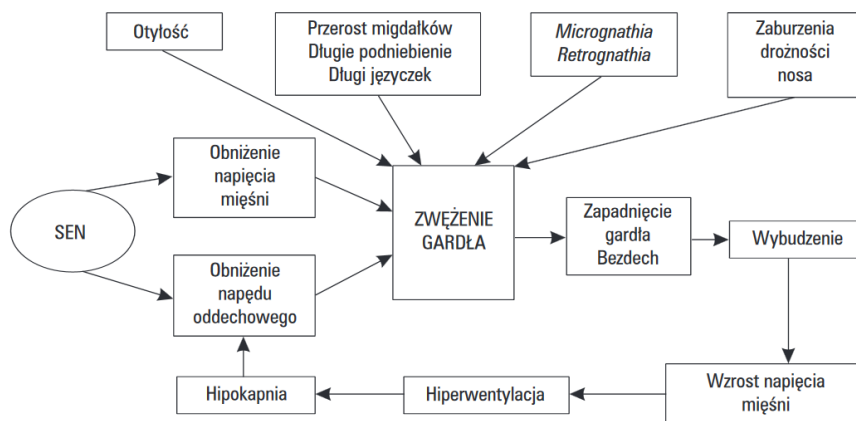
## **2.5. Bezdech, hiperkapnia i hipoksja**

Hiperkapnia to podwyższone ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla ( $pCO_2$ ) we krwi człowieka (powyżej wartości 45 mmHg, tj. 6,0 kPa) [95]. Taki stan może być wywołany obturacyjną chorobą płuc, zespołem Pickwickian, zespołem bezdechu sennego, ostrą niewydolnością oddechową czy też astmą [24] [95]. Osoby z obturacyjną chorobą płuc i innymi przewlekłymi chorobami układu oddechowego są także narażone na ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności oddechowej, której może towarzyszyć hiperkapnia. Hiperkapnia może się również rozwinąć u pacjentów z zespołem ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. *acute respiratory distress syndrome*) i stanem

astmatycznym. Hiperkapnia od dawna jest rozpoznawana jako wskaźnik złego rokowania u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc [2] [24].

Hipoksja jest to niedobór tlenu w tkankach, powstający w wyniku zmniejszonej dyfuzji tlenu w płucach lub zaburzeń transportu tlenu przez krew do tkanek.

Schematyczny wpływ zaburzeń anatomicznych będących czynnikami ryzyka oraz mechanizmy powstawania, przerywania i nawracania bezdechów w zespole bezdechu sennego przedstawia rysunek 2.15 [110].



Rysunek 2.15 Patomechanizm bezdechu sennego [110]

## 2.6. Podsumowanie

Powyższy rozdział przedstawia podstawową wiedzę z zakresu anatomii i fizjologii wykorzystywaną w trakcie badań i analiz przeprowadzanych przez doktorantkę. Opisywane modele do dzisiaj są rozwijane i modyfikowane. Ich powstanie i weryfikacja pozwoliły na lepsze zrozumienie mechanizmów regulacyjnych zachodzących w głowie.

Zarówno teorie opisujące mechanizmy regulacyjne jak i matematyczne zależności opisujące zjawiska zachodzące w głowie były punktem wyjścia dla samodzielnych prac doktorantki.

### 3. Metody badawcze zastosowane w rozprawie

Poniżej przedstawione zostaną podstawowe metody i narzędzia wykorzystane w rozprawie. Metody te obejmują statystyczne analizy danych, modelowanie danych pomiarowych, kryteria oceny jakości modeli oraz programy niezbędne do prowadzenia obliczeń oraz symulacji.

#### 3.1. Podstawowe zadania analizy systemów biomedycznych

Nowoczesna diagnostyka medyczna w coraz większym stopniu korzysta z wyników modelowania matematycznego. Celem takiego podejścia jest wyznaczenie takich parametrów, które mają największy wpływ na dane zjawisko. Problematykę zrozumienia modelu systemu biomedycznego można podzielić na trzy zadania: predykcję, diagnozę oraz identyfikację, tabela 3.1 [34].

**Tabela 3.1. Podstawowe zadania analizy systemów biomedycznych oraz ich charakterystyka [34]**

Zagadnienie	Pobudzenie układu	System/model	Odpowiedź układu
Predykcja (ang. forward problem), zagadnienie proste	znane	znany	nieznana
Diagnoza (ang. inverse problem), zagadnienie odwrotne	nieznane	znany	znana
Identyfikacja	znane	nieznany	znana

Badany system, lub jego model, przedstawia się w postaci np. funkcji przenoszenia lub układu równań różniczkowych o nieznanymi parametrach.

Predykcja, inaczej zagadnienie proste, polega na wyznaczeniu nieznannej odpowiedzi układu z wykorzystaniem znanego pobudzenia i znanego opisu układu. W diagnozie, czyli zagadnieniu odwrotnym, poszukiwany jest sygnał pobudzenia, który sprawił, że znany system odpowiedział w znany sposób. Identyfikacja polega na wyznaczaniu nieznanymi parametrów modelu na podstawie pomiaru pobudzenia i odpowiedzi.

### 3.2. Modelowanie funkcji regresji

Jednym ze sposobów modelowania matematycznego jest utworzenie zależności matematycznej pozwalającej na opisanie odpowiedzi modelu tak zwaną funkcją regresji. Takie zależności mogą mieć postać wielomianów, funkcji eksponencjalnej, potęgowej, logarytmicznej, sklejanej lub dowolnej ich kombinacji.

### 3.3. Kryteria jakości modeli

W przypadku większości zjawisk możliwe jest utworzenie więcej niż jednego modelu. W związku z tym faktem, utworzono miary pozwalające na wybór najlepiej dopasowanego modelu do danych pomiarowych (współczynnik determinacji) oraz miary pozwalające na optymalizację złożoności modelu.

Miarą jakości dopasowania modelu jest współczynnik determinacji  $R^2$ . Przyjmuje on wartości z przedziału  $\langle 0;1 \rangle$  i jest wyrażony w następujący sposób [82]:

$$R^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (y_{\text{model}} - \bar{y})^2}{\sum_{i=1}^n (y_{\text{pomiar}} - \bar{y})^2}, \quad 3.1$$

gdzie  $y_{\text{pomiar}}$  to zmierzona wartość zmiennej  $y$ ,  $y_{\text{model}}$  to wartość teoretyczna, zamodelowana zmiennej objaśnianej  $y$ ,  $\bar{y}$  to średnia wartość arytmetyczna zmiennej  $y$ .

Dla  $R^2$  poniżej wartości 0,6 przyjmuje się, że dopasowanie jest słabe. Jeśli wartość współczynnika determinacji jest w przedziale pomiędzy 0,6 a 0,8 dopasowanie jest określane mianem zadowalającego. Dopasowanie dobre przyjmuje się dla  $R^2$  będącego pomiędzy wartościami 0,8 a 0,9. Powyżej wartości  $R^2 > 0,9$ , dopasowanie jest określane jako bardzo dobre.

W przypadku, kiedy modele mają podobną wartość współczynnika determinacji (są podobne jakościowo), a różnią się ilością parametrów właściwe jest użycie kryterium ilościowego Akaike (ang. *Akaike Information Criterion*) lub kryterium Schwarza *SC*, znanego również jako kryterium *MDL* (ang. *Minimum Description Length*) [32].

Najlepszy model według kryterium Akaike to ten, który osiąga minimum wskaźnika AIC [34]:

$$AIC = FC + 2 \cdot ip = \min, \quad 3.2$$

gdzie  $ip$  to ilość parametrów modelu,  $FC$  to wariancja residuów wyrażona wzorem:

$$FC = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{ipp} (y_{\text{model}}(t_i) - y_{\text{pomiar}}(t_i))^2}{ipp - ip}}, \quad 3.3$$

gdzie  $ipp$  to liczba punktów pomiarowych,  $ip$  to liczba estymowanych parametrów funkcji regresji

Analogiczną ocenę można zrealizować stosując alternatywę dla kryterium Akaike czyli kryterium Schwarza. Definicja kryterium Schwarza jest następująca [33] [34]:

$$SC = MDL = FC + ip \cdot \ln ipp = \min, \quad 3.4$$

gdzie  $ip$  to ilość parametrów modelu.

W równaniach definiujących kryterium Akaike (równanie 3.2) oraz kryterium Schwarza (równanie 3.4), pierwszy składnik związany jest z dokładnością dopasowania odpowiedzi modelu do danych pomiarowych, natomiast drugi stanowi funkcję kary za zbyt dużą liczbę parametrów modelu. Natomiast, kryterium Schwarza preferuje te modele, które do uzyskania dobrego dopasowania potrzebują mniejszej liczby punktów pomiarowych.

### **3.4. Wybór zmiennych pomiarowych istotnych do modelowania zjawiska**

W celu oceny przydatności otrzymanych wyników pomiarów do dalszej analizy, należy sprawdzić normalność rozkładu zmierzonych danych. Przyjmuje się, że większość danych medycznych ma rozkład zbliżony do normalnego, ale muszą one spełniać określone warunki. Normalność rozkładu danych można ocenić przy pomocy testu Shapiro-Wilka, testu Kołmogorowa-Smirnowa, testu Kołmogorowa-Smirnowa z poprawką Lilieforsa i innych [80].

Test Kołmogorowa-Smirnowa opiera się na maksymalnej różnicy pomiędzy empiryczną dystrybuantą a hipotetyczną dystrybuantą. W celu przeprowadzenia testu muszą być spełnione następujące warunki [80]:

- ✓ losowości próbki,

- ✓ ciągłości danych,
- ✓ przestrzeń wartości powinna mieć zdefiniowany porządek,
- ✓ muszą być znane wartości średnie i odchylenie standardowe populacji z jakiej pochodzi próbka (nie mogą być estymowane).

W teście Kołmogorowa-Smirnowa sprawdza się następującą hipotezę zerową i alternatywną [80]:

$$H_0 : F(x) = G(x), \quad 3.5$$

$$H_1 : F(x) \neq G(x), \text{ dla przynajmniej jednej wartości } x. \quad 3.6$$

Poprawka Lillieforsa zakłada nieznaną średnią i odchylenie standardowe populacji, a jedynie ich estymowaną wartość. Hipotezy pozostają te same.

Test Shapiro-Wilka bazuje na analizie stopnia dopasowania zbioru danych do hipotetycznego rozkładu normalnego. Założenia, które muszą być spełnione do tego testu są następujące [80]:

- ✓ próbki są losowe,
- ✓ przestrzeń wartości powinna mieć zdefiniowany porządek oraz być ciągła,
- ✓ wartości średnie oraz odchylenie standardowe są estymowane i nie są znane dla całej populacji z której pochodzi próbka.

Dla danych wykazujących normalność rozkładu, do dalszej analizy, wykorzystuje się testy parametryczne. Przy braku normalności rozkładu, do analizy zależności pomiędzy danymi, służą testy nieparametryczne. W celu oceny istotności różnic pomiędzy kolejnymi etapami eksperymentu dla danych posiadających rozkład normalny, stosuje się test t-Studenta (test parametryczny), a dla danych nie posiadających rozkładu normalnego stosuje się test U Manna-Whitneya, test kolejności par Wilcoxon, test znaków (testy nieparametryczne). Ocena istotności danych w kolejnych etapach eksperymentu, pozwoli na zweryfikowanie czy dany eksperyment został przeprowadzony w sposób właściwy, t.j. czy została wywołana odpowiednio duża różnica pomiędzy kolejnymi etapami pomiarowymi. Zarówno testy parametryczne i nieparametryczne opierają się na testowaniu założonych hipotez. Testowane hipotezy zerowe, zarówno w teście t-Studenta jak i teście kolejności par Wilcoxon, zdefiniowane są na tej samej podstawie, tj. dla danych posiadających rozkład normalny (testy parametryczne) porównuje się wartości średnie [34] [80] [81] [82]:



$$H_0 : \bar{x} = \bar{y}, \quad 3.7$$

a dla danych nie posiadających rozkładu normalnego (testy nieparametryczne) porównuje się wartości median badanych zbiorów danych:

$$H_0 : \overset{\text{mediana}}{x} = \overset{\text{mediana}}{y}. \quad 3.8$$

Jeśli nie ma podstaw do odrzucenia hipotezy zerowej, oznacza to, że zbiory danych są zbliżone do siebie. W przypadku kiedy odrzucona zostaje hipoteza zerowa, dla przyjętego wcześniej poziomu istotności  $\alpha$  (najczęściej 0,05, 0,01 albo 0,001) stwierdza się, że występuje istotna różnica pomiędzy badanymi grupami danych.

Oprócz testów statystycznych, dane analizowane są metodami analizy skupień. Pojęciem analizy skupień (ang. *cluster analysis*) zostało objęte kilka różnych algorytmów pozwalających na klasyfikację danych. Algorytmy te, pozwalają na wyodrębnienie podzbiorów nawet z bardzo dużych zbiorów danych. Podzbiory te charakteryzują się wspólnymi cechami. Algorytmy analizy skupień dzielą się na trzy grupy: hierarchiczne, k-średnich (ang. *k-means*) oraz rozmytej analizy skupień (ang. *fuzzy clustering*). Metody hierarchiczne polegają na połączeniu samodzielnych skupień, jakimi są pojedyncze obiekty, w większe skupienia kończąc na tym, że wszystkie obiekty należą do jednego skupienia. Metody hierarchiczne, z kolei, dzielą się na aglomeracyjne lub deglomeracyjne. Do najpopularniejszych algorytmów aglomeracji należą drzewo hierarchiczne, miary odległości, metody łączenia lub wiązań [82].

Miary aglomeracyjny używane do podziału zbioru na podzbiory to odległość Czebyszewa, odległość miejska (inaczej Manhattan) oraz odległość euklidesowa [81] [82].

Odległość Czebyszewa pozwala rozróżnić dwa obiekty  $x$  i  $y$  jako "inne" biorąc pod uwagę dowolny wymiar, którym mogą się różnić. Odległość Czebyszewa jest wyliczana z następującego wzoru [15]:

$$\text{odleglosc Czebyszewa } (x, y) = \max_i |x_i - y_i|. \quad 3.9$$

Odległość Manhattan (ang. *Manhattan distance*), zwana również jako odległość  $L_1$  lub metoda taksówkowa (ang. *taxicab geometry*) jest to odległość pomiędzy dwoma punktami mierzona

wzdłuż osi pod kątem prostym. Odległość Manhattan pomiędzy dwoma obiektami na płaszczyźnie jest sumą bezwzględnych różnic ich współrzędnych kartezjańskich i jest wyrażona jako [39]:

$$\text{odleglosc Manhattan}(x, y) = \sum_{i=1}^n |x_i - y_i|. \quad 3.10$$

Odległość Euklidesowa (ang. *Euclidean distance*) jest odległością między dwoma punktami w przestrzeni euklidesowej [15]:

$$\text{odleglosc Euklidesowa}(x, y) = \sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - y_i)^2}. \quad 3.11$$

Miarą monotoniczności zależności pomiędzy parą danych jest korelacja. Korelacja przyjmuje wartości z zakresu [-1;1], przy czym wartość 0 oznacza brak korelacji. Miarą korelacji liniowej jest współczynnik korelacji  $r_p$  Pearsona. Odmianą współczynnika korelacji  $r_p$  Pearsona jest współczynnik korelacji rang Spearmana  $r_s$ , który jest miarą korelacji monotonicznej, ale nie musi być ona liniowa [80]:

$$r_s = 1 - \frac{6 \cdot \sum_{i=1}^{ip} rr_i^2}{ip \cdot (ip^2 - 1)}, \quad 3.12$$

gdzie  $rr_i$  to różnice między rangami odpowiadających sobie wartości cech.

### 3.5. Narzędzia wykorzystywane w rozprawie

W rozprawie wykorzystano programy pozwalające na dokonanie obliczeń oraz symulacji. Są to: Matlab z pakietem Simulink, Wolfram Mathematica oraz Statistica.

### **3.5.1 Matlab z pakietem Simulink**

Matlab w wersji R2010b oraz R2015b z pakietem Simulink. Pozwala na utworzenie modeli i, dla zadanych sygnałów wejściowych, sprawdzenie poprawności działania modelu [106].

### **3.5.2 Wolfram Mathematica**

Program użyto w wersji 10.4. Narzędzie wykorzystane do obliczeń, symulacji oraz wykonywania wykresów [108].

### **3.5.3 Statistica**

Program w wersji 12. Wykonane zostały analizy statystyczne z wykorzystaniem pakietów "Statystyka" oraz "Data Mining" [107].

## 4. Weryfikacja wybranych z literatury modeli regulacyjnych

Pierwszym etapem prac, była weryfikacja istniejących modeli i zależności. Rewizji zostały poddane nowe interpretacje krzywej Lassena, możliwość połączenia doktryny Monro-Kelliego z prawami fizyki oraz zależność pomiędzy sygnałem MRI a NIR-T/BSS.

Wybór weryfikowanych teorii wynikał z zainteresowań autorki tematyką modelowania oraz analizy danych.

### 4.1. Nowy model krzywej autoregulacji

Krzywa autoregulacji Lassena, z szerokim plateau dotąd była wielokrotnie modyfikowana i przedstawiana w postaci procentowanego nachylenia [85] lub też wielomianu stopnia 2 [23]. Autorka rozprawy doktorskiej w swoim artykule [49] sprawdziła słuszność wykorzystania wielomianu stopnia 3 do odwzorowywania krzywej autoregulacji.

Na podstawie literatury [23] został wybrany następujący przypadek: nachylenie poniżej LLA=70 mmHg to 1,27% zmiany CBF na 1 mmHg, a powyżej ULA=161 mmHg to 3,7% zmiany CBF na 1 mmHg. Dla tego przypadku utworzone zostały wielomiany 3, 4, 5 i 6 stopnia:

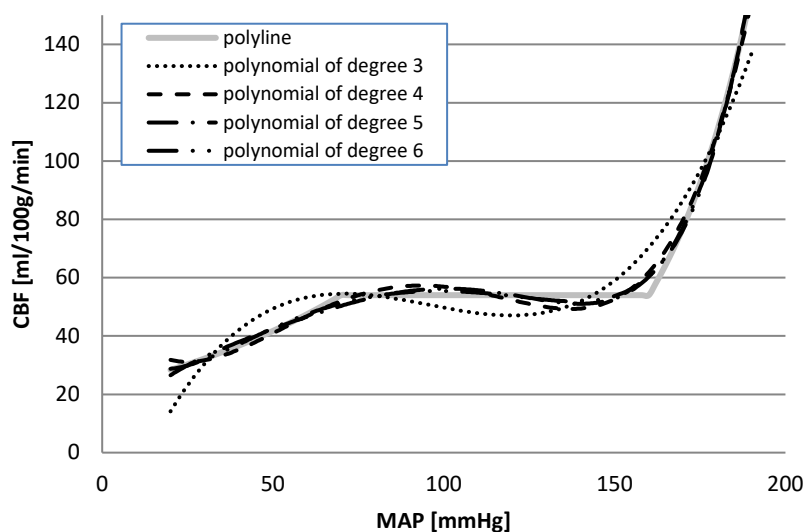
$$CBF_{\text{degree}3} = 1,262 \cdot 10^{-4} \cdot MAP^3 - 3,606 \cdot 10^{-2} \cdot MAP^2 + 3,207 \cdot MAP - 36,570 \quad 4.1$$

$$CBF_{\text{degree}4} = 1,589 \cdot 10^{-6} \cdot MAP^4 - 5,411 \cdot 10^{-4} \cdot MAP^3 + 5,898 \cdot 10^{-2} \cdot MAP^2 - 2,0369 \cdot MAP + 53,019 \quad 4.2$$

$$CBF_{\text{degree}5} = 1,053 \cdot 10^{-8} \cdot MAP^5 - 3,940 \cdot 10^{-6} \cdot MAP^4 + 5,335 \cdot 10^{-4} \cdot MAP^3 - 3,570 \cdot 10^{-2} \cdot MAP^2 + 1,641 \cdot MAP + 4,328 \quad 4.3$$

$$CBF_{\text{degree}6} = 1,005 \cdot 10^{-10} \cdot MAP^6 - 5,276 \cdot 10^{-8} \cdot MAP^5 + 1,166 \cdot 10^{-5} \cdot MAP^4 - 1,367 \cdot 10^{-3} \cdot MAP^3 + 8,302 \cdot 10^{-2} \cdot MAP^2 - 1,890 \cdot MAP + 42,552 \quad 4.4$$

Różnicę pomiędzy wielomianami a krzywą łamaną przedstawia rysunek 4.1.



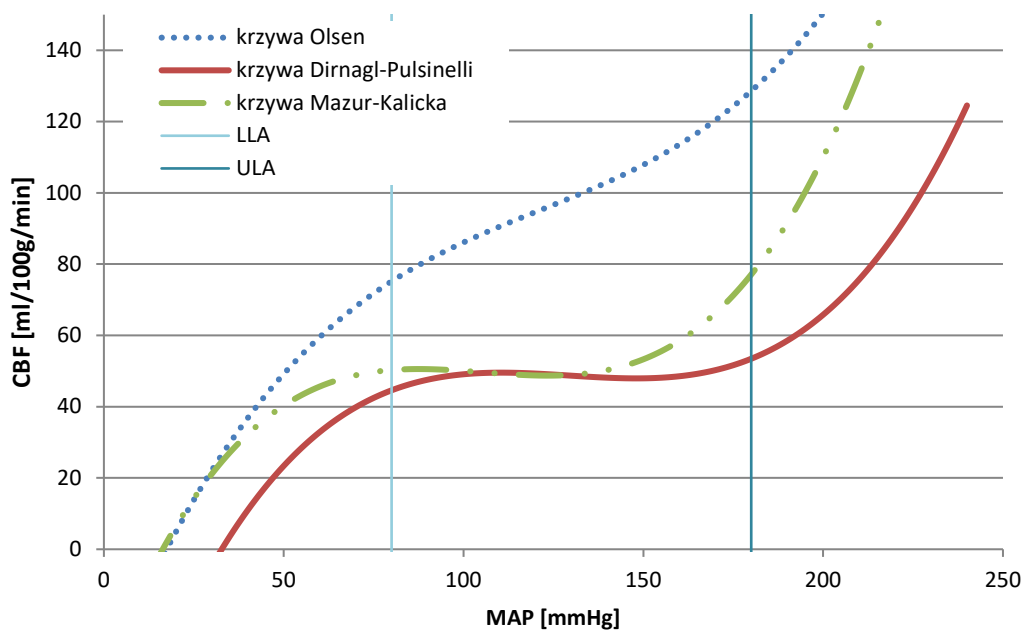
Rysunek 4.1. Krzywa łamana (szara, ciągła linia, ang. polyline) powstała na podstawie [85]: nachylenie poniżej dolnej granicy autoregulacji 1,27 % CBF na 1 mmHg MAP, powyżej górnej granicy autoregulacji 3,7 % CBF na 1 mmHg MAP. Plateau mieści się pomiędzy 70 a 160 mmHg. Krzywe 3, 4, 5 i 6 stopnia (ang. polynomial of degree 3, 4, 5, 6) powstały w wyniku prób dopasowania wielomianów do krzywej łamanej [49]

Przy wykorzystaniu kryterium Akaike (równanie 3.2 oraz 3.3) porównane zostały tak przygotowane zależności 4.1, 4.2, 4.3 oraz 4.4.

Tabela 4.1. Wartości kryterium Akaike dla wielomianów 3, 4, 5 i 6 stopnia

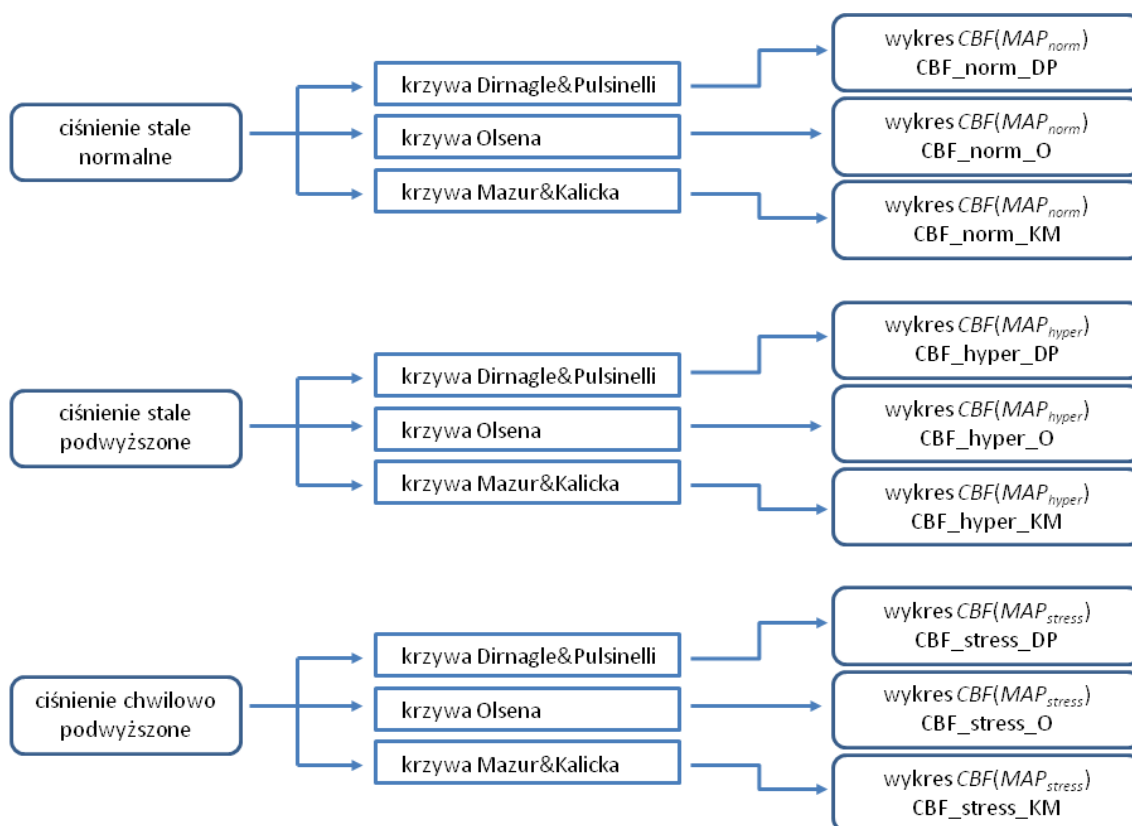
rodzaj wielomianu	wartość kryterium Akaike
wielomian stopnia 3	$7,309+2*4=15,309$
wielomian stopnia 4	$2,776+2*5=12,776$
wielomian stopnia 5	$1,990+2*6=13,990$
wielomian stopnia 6	$1,942+2*7=15,942$

Zależność o najniższej wartości kryterium Akaike jest najlepszą (wielomian stopnia 4). Wielomian ten został nazwany krzywą Mazur&Kalicka. Wielomian ten został porównany z opisanymi w literaturze wielomianami Dirnagl&Pulsinelli oraz Olsen [23].



Rysunek 4.2. Porównanie krzywych Mazur&Kalicka (krzywa kropka-kropka-kreska), z krzywą Dirnagl&Pulsinelli (ciągła) oraz krzywą Olsena (kropki). Pionowe linie oznaczają dolną i górną granicę autoregulacji:  $LLA = 70$  mmHg and  $ULA = 161$  mmHg.

W celu porównania wielomianów została przygotowana symulacja według schematu przedstawione na rysunku 4.3.



**Rysunek 4.3. Schemat systemu wykorzystany do przygotowania modelu służącego do testowania krzywych.**

Do testowania użyto trzech hipotetycznych sytuacji: osoba ze stałym ciśnieniem tzw. normalnym:

$$MAP = \frac{2 \cdot 70 + 120}{3} = 86,67[\text{mmHg}], \quad 4.5$$

osoba ze stałym ciśnieniem tzw. wysokim:

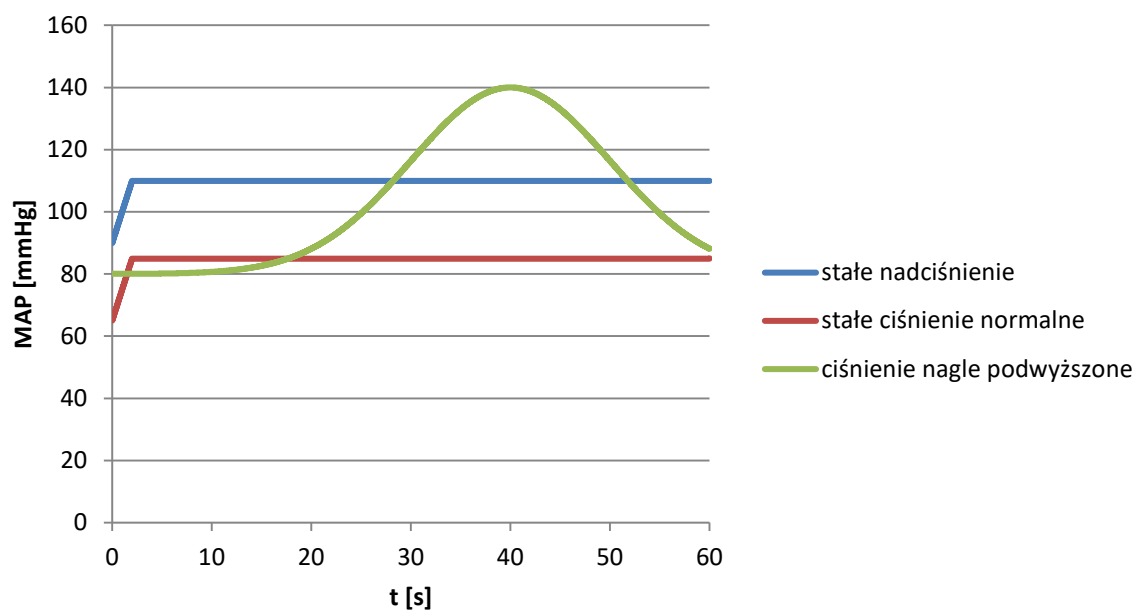
$$MAP = \frac{2 \cdot 90 + 150}{3} = 110,00[\text{mmHg}], \quad 4.6$$

oraz osoba, której w wyniku stresu ciśnienie podniosło się w sposób chwilowy. Wartość tego skoku ciśnienia była zamodelowana krzywą Gaussa:

$$MAP(t) = g_1 \cdot \exp\left(-\frac{(t - g_2)^2}{2 \cdot g_3^2}\right) + g_4, \quad 4.7$$

dla której przyjęto następujące wartości:  $g_1 = 60$ ,  $g_2 = 40$ ,  $g_3 = 10$ ,  $g_4 = 80$ .

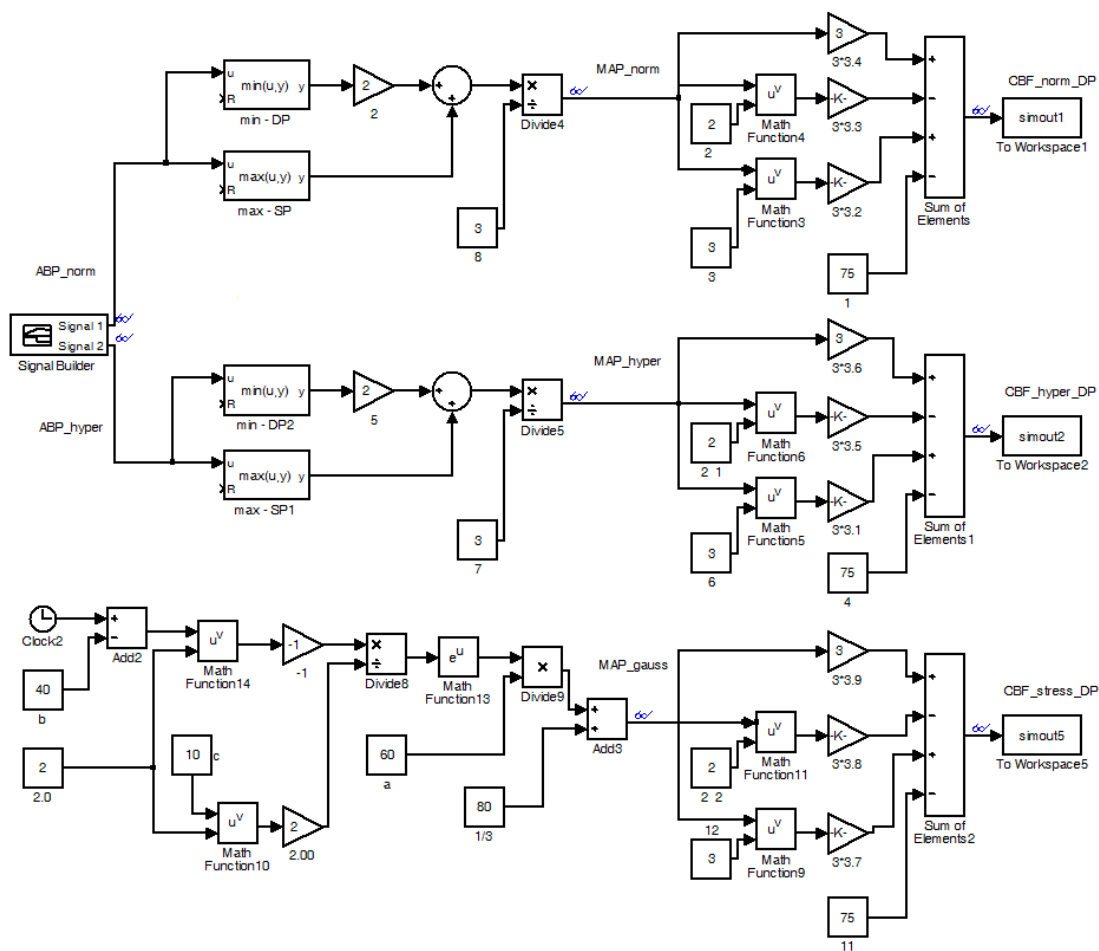
Różne wartości ciśnień tętniczych (rysunek 4.4) były sygnałami pobudzenia w modelu symulacyjnym.



Rysunek 4.4. Różne sygnały pobudzenia wykorzystane do testowania trzech interpretacji krzywej autoregulacji: krzywa Mazur&Kalicka, krzywa Dirnagl&Pulsinelli, krzywa Olsen

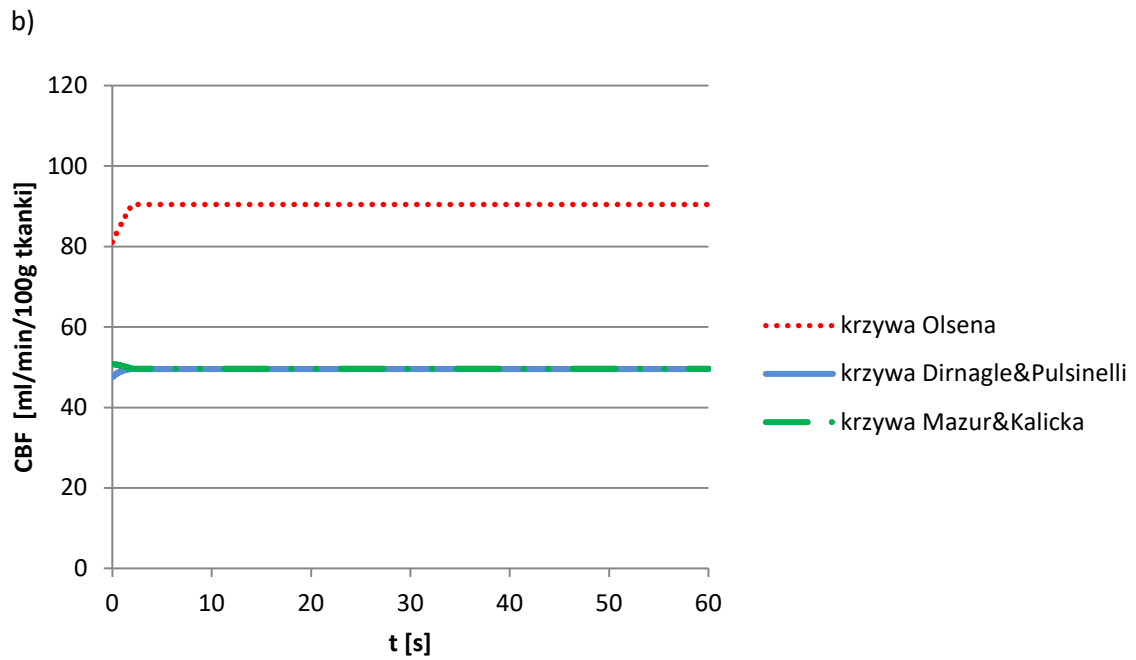
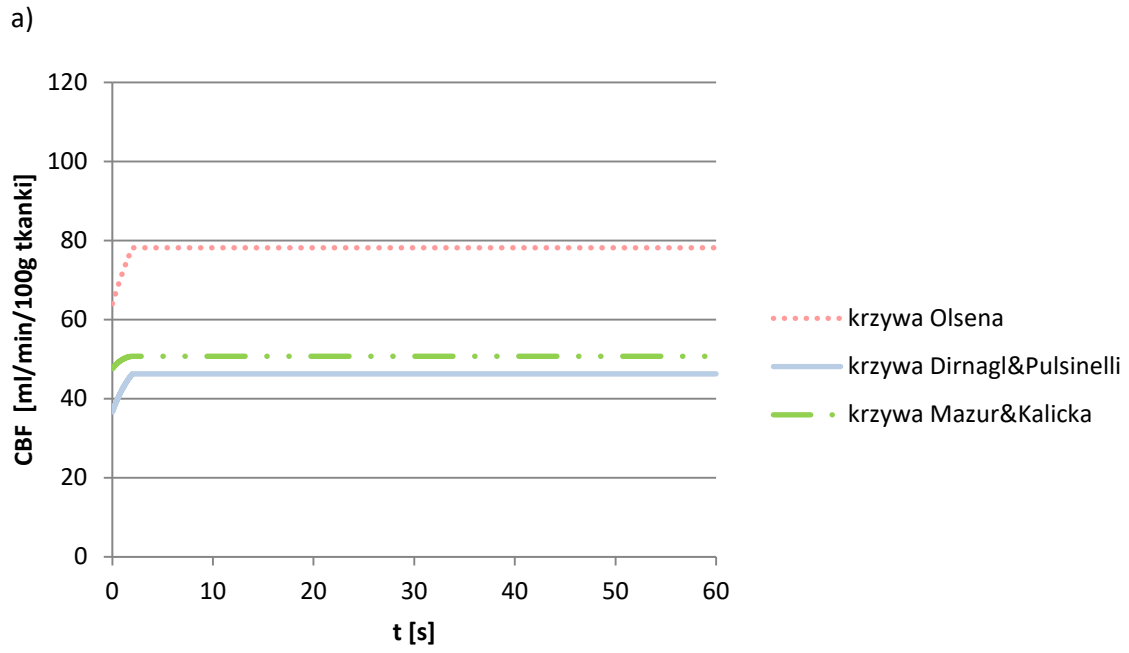
Każda z trzech zależności (krzywa Dirnagl&Pulsinelli, krzywa Olsen oraz krzywa Mazur&Kalicka) została przetestowana przygotowanym modelem. Przykładowa implementacja modelu w środowisku Matlab, wykorzystana w symulacji dla krzywej Dirnagl&Pulsinelli został przedstawiony na rysunku 4.5.

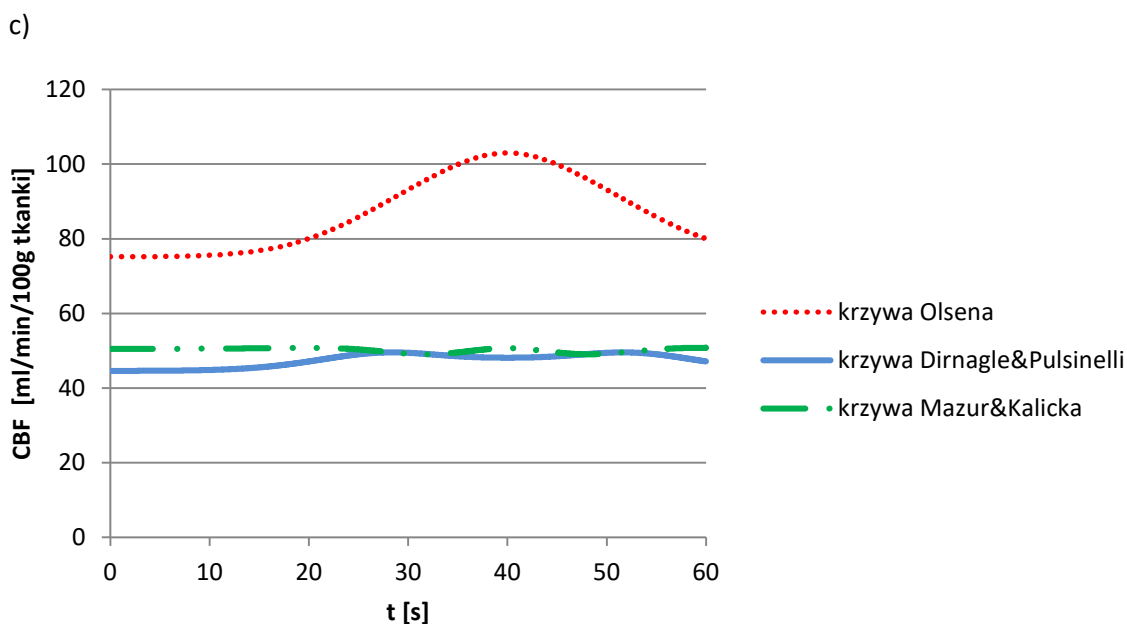




**Rysunek 4.5. Schemat modelu użytego do testowania krzywej Dirnagl&Pulsinelli dla osób z normalnym ciśnieniem tętniczym, stałe podwyższonym ciśnieniem tętniczym oraz ciśnieniem tętniczym podwyższonym chwilowo**

Wyniki testowania trzech krzywych dla trzech hipotetycznych sytuacji zostały przedstawione na rysunku 4.6.





Rysunek 4.6. Wyniki użycia krzywych Dirnagle&Pulsinelli (ciągła linia), Olsen (kropkowana linia), Mazur&Kalicka (kropka-kreska linia) dla osób z a) normalnym ciśnieniem tętniczym, b) podwyższonym ciśnieniem tętniczym oraz c) nagłym wzrostem ciśnienia tętniczego

Normalna wartość mózgowego przepływu krwi wynosi 50÷54 ml/100g/min. Z wykonanych symulacji widać, że krzywa Olsena odbiega znacznie od tych wartości. W przypadku nagłego wzrostu ciśnienia, wartość CBF rośnie, ale we wszystkich analizowanych krzywych wraca do stanu poprzedniego.

Krzywe zostały również przetestowane na danych zmierzonych na pacjentach [31]. Otrzymane wyniki zostały przedstawione w tabeli 4.2. Dane te pochodzą od pacjentów leczonych z powodu miażdżycy metodą endarterektomii tętnicy szyjnej wewnętrznej (pomiar przed zabiegiem oraz po zabiegu) oraz od pacjentów z grupy kontrolnej tzn. bez stwierdzonej miażdżycy.

Tabela 4.2. Porównanie wyników otrzymanych na podstawie krzywych Dirnagle&Pulsinelli, Olsen, Mazur&Kalicka  $CBF_{krzywe}$  z wynikami zmierzonymi  $CBF_{lit}$  [31]. Wyróżniona krzywa była otrzymana dla szczurów

	$MAP_{lit}$ [mmHg] $\pm std dev$	$CBF_{lit}$ [ml/100g/min] $\pm std dev$	$CBF_{krzywe}$ [ml/100g/min]	$\left  \frac{CBF_{krzywe} - CBF_{lit}}{CBF_{lit}} \right $ [%]
grupa miażdżycowa, przed zabiegiem				
Olsen	106±15	46,9±9,6	88,80	89,35
Dirnagle&Pulsinelli	106±15	46,9±9,6	49,48	5,50
Mazur&Kalicka	106±15	46,9±9,6	56,89	21,30

grupa miażdżycowa, po zabiegu				
Olsen	96±15	52,5±7,3	84,18	60,34
Dirnagl&Pulsinelli	96±15	52,5±7,3	48,64	7,36
Mazur&Kalicka	96±15	52,5±7,3	57,23	9,02
grupa kontrolna, pierwszy pomiar				
Olsen	110±14	38,5±6,6	90,51	135,10
Dirnagl&Pulsinelli	110±14	38,5±6,6	49,55	28,71
Mazur&Kalicka	110±14	38,5±6,6	55,01	42,89
grupa kontrolna, drugi pomiar				
Olsen	118±23	35,9±7,3	93,80	161,29
Dirnagl&Pulsinelli	118±23	35,9±7,3	49,39	37,58
Mazur&Kalicka	118±23	35,9±7,3	52,87	47,27

Z analizy przedstawionej w tabeli 4.2 widać, że krzywa Dirnagl&Pulsinelli najlepiej modeluje rzeczywiste dane, ale jest to krzywa otrzymana dla szczurów. Większy błąd od krzywej Dirnagl&Pulsinelli otrzymuje się dla krzywej Mazur&Kalicka, która była otrzymana dla ludzi. Późniejsze prace [38] [40] [87] [88] [90] dowodzą, że zależność  $CBF(MAP)$  bardziej przypomina powierzchnię niż linię, a co za tym idzie celowe jest poszukiwanie co najmniej trzeciego wymiaru dla tej dwuwymiarowej zależności.

#### 4.2. Symulacja zmian przestrzeni podpajęczynówkowej w oparciu o model mechaniczny

W ramach eksperymentu myślowego autorka rozprawy utworzyła prosty model bazujący na podstawowych prawach fizyki, doktrynie Monro-Kelliego oraz założeniu, że mózg jest idealną półkulą w czaszce o kształcie półkuli o większej średnicy. Model ten nie uwzględnia ściśliwości krwi, sztywności naczyń krwionośnych, właściwości reologicznych krwi takich jak jej zmienna gęstość lub brak laminarnego przepływu krwi w naczyniach krwionośnych. W pracy [50] dowiedziono, że jest możliwe utworzenie takiego prostego modelu, który będzie zachowywał się zgodnie ze stanem wiedzy.

Podstawowym założeniem była doktryna Monro-Kelliego (równanie 2.15). Wychodząc z definicji ciśnienia:

$$p = \frac{N}{A}, \quad 4.8$$

gdzie  $p$  jest to ciśnienie [Pa],  $N$  [N] to siła, a  $A$  [m<sup>2</sup>] to powierzchnia nacisku siły  $N$ .

Zgodnie z II Prawem Newtona, równanie 4.8 można przekształcić do postaci:

$$p = \frac{\rho V dv}{A dt}, \quad 4.9$$

gdzie  $\rho$  to gęstość krwi [ $\text{kg/m}^3$ ],  $v$  to prędkość krwi [ $\text{m/s}$ ],  $t$  to czas [ $\text{s}$ ],  $V$  to objętość krwi [ $\text{m}^3$ ]

Zatem, podstawiając pod wartość ciśnienia  $p$  średnie ciśnienie tętnicze  $MAP$  można otrzymać objętość krwi w czaszce:

$$V_{blood} = \frac{MAP \cdot A \cdot dt}{\rho \cdot dv}. \quad 4.10$$

Zakładając, że zarówno czaszka jak i mózg z umieszczonymi na nim naczyniami krwionośnymi (przyjmuję  $V_{BB}$  jako objętość mózgu wraz z naczyniami) to półkule, można przedstawić objętość płynu mózgowo-rdzeniowego jako różnicę pomiędzy dużą półkulą czaszki (o promieniu  $r_d$ ) oraz małą półkulą mózgu z umieszczonymi na nim naczyniami krwionośnymi (o promieniu  $r_m$ ):

$$\begin{aligned} V_{CSF} &= V_{skull} - V_{BB} \\ V_{CSF} &= \frac{1}{2} \cdot \frac{4}{3} \pi r_d^3 - \frac{1}{2} \cdot \frac{4}{3} \pi r_m^3 = \frac{2}{3} \pi (r_d^3 - r_m^3) \end{aligned} \quad 4.11$$

gdzie  $r_d$  to promień półkuli czaszki [ $\text{m}$ ],  $r_m$  to promień półkuli mózgu otoczonego naczyniami krwionośnymi.

Do równania opisującego doktrynę Monro-Kellego, za objętość krwi zostanie podstawione równanie 4.10 (za zmienną prędkość krwi ( $dv/dt$ ) został podstawiony sygnał pobudzenia  $u(t)$ ), a za objętość płynu mózgowo-rdzeniowego równanie 4.11:

$$V_{brain} + \frac{A \cdot MAP}{\rho} (u(t))^{-1} + \frac{2}{3} \pi (r_d^3 - r_m^3) = V_{skull}, \quad 4.12$$

gdzie  $u(t)$  jest sygnałem pobudzenia o następującej postaci:

$$u(t) = u_0 + u_{ampli} \cdot \sin(\omega t), \quad 4.13$$

gdzie  $u_0$  jest stałą początkową wartością,  $u_{ampli}$  jest amplitudą sygnału.

Przekształcając zależność 4.12 można otrzymać promień małej półkuli:

$$r = \sqrt[3]{\frac{3}{2\pi} \left( V_{brain} + \frac{A \cdot MAP}{\rho} (u(t))^{-1} \right)}, \quad 4.14$$

który służy do uzyskania modelu zmian szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej:

$$w_{SAS} = R - r = \sqrt[3]{\frac{3}{2\pi} V_{skull}} - \sqrt[3]{\frac{3}{2\pi} \left( V_{brain} + \frac{A \cdot MAP}{\rho} (u(t))^{-1} \right)}, \quad 4.15$$

gdzie  $w_{SAS}$  to szerokość przestrzeni podpajęczynówkowej wynikająca z założenia, że jest równa różnicy pomiędzy promieniem dużej półkuli (czaszka) oraz małej półkuli (mózg otoczony naczyniami krwionośnymi).

Stałe, średnie, fizjologiczne wartości, występujące u zdrowych ludzi występujące w modelu [3] [26] [55] [56] [103]:

- średnie ciśnienie tętnicze:

$$MAP = \frac{120 + 2 \cdot 70}{3} \approx 90 \text{ mmHg}, \quad 4.16$$

- średnia gęstość krwi  $\rho = 1,055 \text{ g/cm}^3$ ,
- średnica MCA to około 3 mm, więc powierzchnia kontaktu przeliczona na 1 mm długości naczynia krwionośnego to  $A = 9,425 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2$ ,
- średnia objętość ludzkiej czaszki to 1 700 ml,

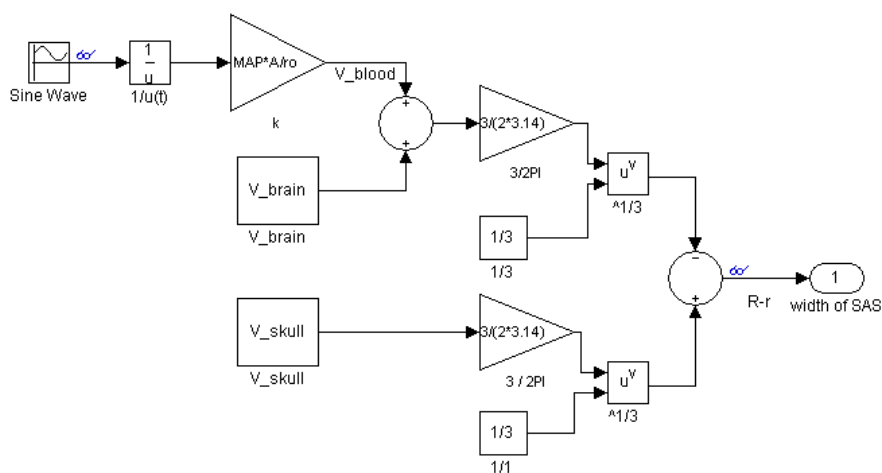
- średnia objętość krwi w czaszce to 150 ml,
- średnia objętość płynu mózgowo-rdzeniowego to 150 ml,
- średnia objętość mózgu 1 400 ml,
- zakres prędkości krwi w tętnicy środkowej mózgu to mieści się pomiędzy minimalną wartością równą 0,54 m/s a maksymalną 1,02 m/s, więc wyliczona na tej podstawie wartość amplitudy wynosi:

$$u_{ampli} = \frac{v_{max} - v_{min}}{2} = 0,24 \frac{m}{s} . \quad 4.17$$

Przyjęto zatem za sygnał pobudzenia dla modelu zmienną wartość prędkości krwi:

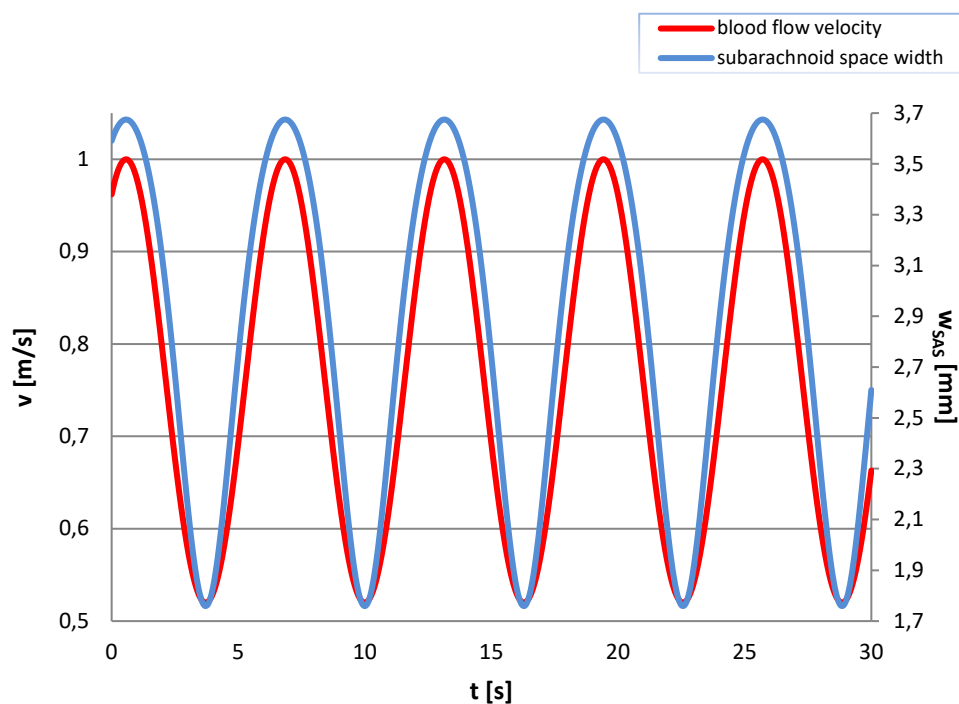
$$u(t) = 0,55 + 0,24 \cdot \sin(\omega t) . \quad 4.18$$

Powyżej opisany model zmian szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej można zasymulować (rysunek 4.7)



**Rysunek 4.7. Simulinkowy schemat przedstawiający model zmian szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej oparty na doktrynie Monro-Kelliego oraz prawach fizyki**

W wyniku przeprowadzonej symulacji, dla zdrowych ludzi, otrzymano następujące wyniki (rysunek 4.7).



**Rysunek 4.8. Zamodelowana zmiana szerokości podpajęczynówkowej w funkcji zmiany prędkości krwi w środkowej tętnicy mózgu [50]**

Model zmian szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej utworzony na podstawie prostych praw fizyki oraz doktryny Monro-Kellego pokazuje, że wartość szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej waha się od około 1,8 mm do około 3,7 mm, zgodnie z literaturą [4] [22] szerokość przestrzeni podpajęczynówkowej, u zdrowych ludzi waha się od 1 mm do 4 mm. Można zatem powiedzieć, że ten prosty model dobrze odzwierciedla zmiany szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej.

#### **4.3. Poprawiona zależność pomiędzy sygnałem NIR-T/BSS a szerokością przestrzeni podpajęczynówkowej otrzymaną na podstawie wyników MRI**

W wyniku prac przeprowadzonych na Gdańskim Uniwersytecie Medycznym, wyznaczono zależność matematyczną pomiędzy sygnałem pochodzącym z NIR-T/BSS, a sygnałem pochodzącym z metody MRI (równanie 2.24) [22]. Stopień pokrycia tej krzywej z wynikami określony poprzez wartość współczynnika determinacji wynosi  $R^2=0,660$ . Zaproponowany przez autora rozprawy wielomian czwartego stopnia:



$$w_{SAS\_MRI\_KM} = -1,529 \cdot 10^{-13} \cdot sasTQ^4 + 1,680 \cdot 10^{-9} \cdot sasTQ^3 - 6,458 \cdot 10^{-6} \cdot sasTQ^2 + 1,048 \cdot 10^{-2} \cdot sasTQ - 5,670 \quad 4.19$$

dopasowany jest do danych z dokładnością równą  $R^2=0,772$ . Korzystając z kryterium Akaike (równanie 3.2) można obliczyć wskaźnik AIC. Dla modelu wcześniejszego (równanie 2.24) wartość AIC wynosi 4,509, natomiast dla nowej propozycji (równanie 4.19) wskaźnik AIC wynosi 10,665. Kryterium wskazuje, że model o mniejszej wartości AIC jest modelem lepszym. Duża wartość w przypadku nowego modelu jest spowodowana większą jego złożonością, ale zgodnie z wskaźnikiem determinacji jest lepiej dopasowany do danych. Pomimo większej złożoności i gorszego wyniku dla kryterium Akaike, warto posługiwać się poprawioną krzywą w przypadku oceny zmian szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej na podstawie sygnału *sasTQ*.

#### **4.4. Podsumowanie**

Rozdział wykazuje dużą rozbieżność w podejściu poszczególnych autorów do mechanizmów regulacyjnych. Mimo niewątpliwie dużych osiągnięć cytowanych autorów, autorka rozprawy wykazała, że możliwe jest alternatywne podejście i inne, oryginalne podejście do wcześniej opisanych modeli. Właśnie te rozbieżności, a także brak jednolitych danych uzasadnia dalsze badania nad mechanizmami regulacji szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej. Wydaje się również, że niezbędne jest rozszerzenie pobieranych sygnałów życiowych, które mogą być pomocne w lepszym zrozumieniu i opisanu mechanizmów regulacyjnych.

## 5. Analiza otrzymanego materiału badawczego

Rozdział zawiera analizę danych otrzymanych dzięki uprzejmości lekarzy z Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego dr hab. n. med. Pawła Winklewskiego (Zakładu Fizjologii Człowieka) oraz zespołu pod kierunkiem prof. dr hab. med. Krzysztofa Narkiewicza (Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii). Dane pomiarowe powstały w wyniku przeprowadzenia eksperymentu z kontrolowanym bezdechem. Procedury badawcze zostały zaakceptowane przez Komisję Etyki Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (numer NKEBN/48/2011).

### 5.1. Mierzone sygnały życiowe

Sygnały były rejestrowane w sposób ciągły. Początek i koniec bezdechu został zaznaczony markerami w trakcie ich nagrywania. Wszystkie urządzenia rejestrujące były zsynchronizowane w czasie. Sygnały były rejestrowane z częstotliwością próbkowania 70 Hz.

W trakcie kontrolowanego bezdechu zmierzone zostały następujące sygnały:

- *ccTQ* [a.u.] składowa sercowa pulsacji przestrzeni podpajęczynówkowej (ang. *cardiac component of SAS oscillations*) z sygnału TQ dla częstotliwości od 0,5 Hz do 5,0 Hz. Pomiar wykonany za pomocą NIR-T/BSS z założoną na głowę (okolice czołową) opaską (NIRTI SA; Wierzbice, Poland);
- *sasTQ* [a.u.] składowa wolna pulsacji przestrzeni podpajęczynówkowej (ang. *slow component of SAS oscillations*) z sygnału TQ dla częstotliwości do 0,5 Hz. Pomiar wykonany za pomocą NIR-T/BSS (NIRTI SA; Wierzbice, Poland);
- *SP* [mmHg] górne, skurczowe ciśnienie tętnicze (ang. *systolic blood pressure*). Pomiar wykonany za pomocą Finometer (Finapres Medical Systems, Arnhem, the Netherlands);
- *DP* [mmHg] dolne, rozkurczowe ciśnienie tętnicze (ang. *diastolic blood pressure*). Pomiar wykonany za pomocą Finometer (Finapres Medical Systems, Arnhem, the Netherlands);
- *HR* [1/min] puls (ang. *heart rate*) mierzony przez Finapres Medical Systems, Arnhem, the Netherlands;
- *CBFVe* [m/s] średnia prędkość przepływu krwi mózgowej (ang. *mean cerebral blood flow velocity*) mierzone na tętnicy szyjnej wewnętrznej przy pomocy Doppler ultrasound (Vivid 7; GE Healthcare; Little Chalfont, UK);

- *RI* [1] indeks oporowości (ang. *resistivity index*) mierzone na tętnicy szyjnej wewnętrznej przy pomocy Doppler ultrasound (Vivid 7; GE Healthcare; Little Chalfont, UK);
- *PI* [1] indeks pulsacji (ang. *pulsatility index*) mierzone na tętnicy szyjnej wewnętrznej przy pomocy Doppler ultrasound (Vivid 7; GE Healthcare; Little Chalfont, UK);
- *d* [cm] średnica (ang. *diameter*) tętnicy szyjnej wewnętrznej mierzona Doppler ultrasound (Vivid 7; GE Healthcare; Little Chalfont, UK);
- *SaO<sub>2</sub>* [%] saturacja krwi (ang. *blood oxygen saturation*) zmierzona Massimo Oximeter ear-clip sensor (Massimo, Milano, Italy);
- *EtCO<sub>2</sub>* [mmHg] końcowo-wydechowa ilość dwutlenku węgla w wydychanym powietrzu (ang. *the end-tidal CO<sub>2</sub> in expired air*) mierzona przez a mouthpiece gas analyser (PNT Digital M.E.C. Group, Brussels, Belgium).

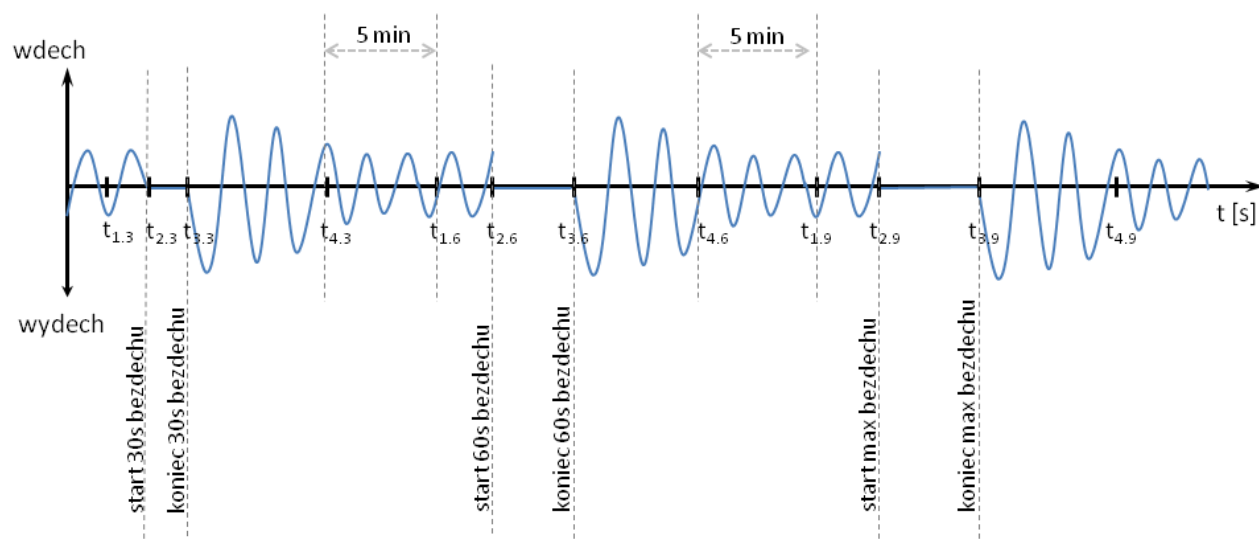
Ponadto, średnie ciśnienie tętnicze *MAP* zostało obliczone z wartości górnego i dolnego ciśnienia tętniczego krwi (równanie 2.1).

## **5.2. Opis eksperymentu polegającego na kontrolowanym bezdechu**

Test kontrolowanego bezdechu został przeprowadzony na grupie 20 zdrowych, niepalących ochotników (jeden został odrzucony z powodów formalnych). Grupa składała się z 9 mężczyzn (średnio 26,3±8,4 lat, średnie BMI 23,2±4,2 kg/m<sup>2</sup>) oraz 10 kobiet (średnio 20,1±2,0 lat, średnie BMI 22,0±3,5 kg/m<sup>2</sup>). Ochotnicy przez 8 godzin przed wykonaniem pomiarów nie pili kawy, herbaty, kakao, ani innych produktów spożywczych i napoi zawierających metyloksantyny. Ponadto, przed każdym badaniem, ochotnicy odpoczywali przez 30 minut w pozycji leżącej.

Eksperyment polegał na kontrolowanych bezdechach o określonej długości. Po 30 minutowym odpoczynku zostały wykonane pomiary sygnałów (pomiar spoczynkowy, t1.3). Następnie, polecono ochotnikom aby wstrzymali oddech na czas 30 sekund. Na początku i na końcu bezdechu zostały dokonane pomiary sygnałów (początek bezdechu, t2.3 i koniec bezdechu, t3.3). Po zakończeniu bezdechu, kiedy parametry życiowe wróciły do pierwotnych wartości, został dokonany ich pomiar (czas powrotu, t4.3). Ochotnicy następnie odpoczywali przez 5 minut, przed kolejnym bezdechem. Ponownie pobrane zostały wartości sygnałów przed bezdechem (pomiar spoczynkowy, t1.6) oraz na początku (t2.6) i na końcu bezdechu (t3.6). Tym razem polecony czas bezdechu wyniósł 60 sekund. Pobrane zostały również sygnały dla czasu powrotu. Po kolejnych 5 minutach odpoczynku, eksperyment z bezdechem powtórzono, tym razem dla maksymalnej wartości bezdechu

jaką ochotnik był w stanie samodzielnie osiągnąć (średnio  $90 \pm 20$  s), otrzymując pomiary w  $t_{1.9}$ ,  $t_{2.9}$ ,  $t_{3.9}$  oraz  $t_{4.9}$ . Schemat eksperymentu został przedstawiony na rysunku 5.1.



**Rysunek 5.1.** Schematyczny przebieg eksperymentu polegającego na kontrolowanym bezdechu.  $t_{1.3}$ ,  $t_{1.6}$ ,  $t_{1.9}$  - pomiar spoczynkowy,  $t_{2.3}$ ,  $t_{2.6}$ ,  $t_{2.9}$  - początek bezdechu,  $t_{3.3}$ ,  $t_{3.6}$ ,  $t_{3.9}$  - koniec bezdechu,  $t_{4.3}$ ,  $t_{4.6}$ ,  $t_{4.9}$  - czas powrotu

Kolejni ochotnicy, ze względu na etap eksperymentu, zostali oznaczeni w następujący sposób:

$$c \ n.k \quad n = 1, 2, \dots, 9, 11, 12, \dots, 20; \quad k = 3, 6, 9, \quad 5.1$$

gdzie  $c$  to symbol ochotnika,  $k$  jest oznaczeniem długości bezdechu:  $k=3$  oznacza eksperyment polegający na bezdechu trwającym 30 s,  $k=6$  oznacza eksperyment polegający na bezdechu trwającym 60 s, a  $k=9$  to eksperyment polegający na maksymalnym bezdechu;  $n$  to numer porządkowy ochotników od 1 do 20, z wyłączeniem 10.

Oznaczenia opisane powyżej zostaną wykorzystane do uporządkowania zmierzonych sygnałów.

### 5.3. Materiał badawczy zgromadzony w wyniku przeprowadzenia eksperymentu z kontrolowanym bezdechem

Wszystkie etapy przeprowadzonego eksperymentu z kontrolowanym bezdechem zostały uporządkowane w postaci następującej macierzy **t369**, będącej zbiorem punktów:

$$\mathbf{t369} = \begin{bmatrix} t1.3, t2.3, t3.3, t4.3 \\ t1.6, t2.6, t3.6, t4.6 \\ t1.9, t2.9, t3.9, t4.9 \end{bmatrix} = [tj.k], \quad j = 1, 2, 3, 4, \quad k = 3, 6, 9, \quad 5.2$$

gdzie  $k$  jest oznaczeniem długości bezdechu, a  $j$  jest oznaczeniem etapu eksperymentu.

Każde z miejsc w macierzy zawiera 19 wektorów (dla każdego ochotnika) wielkości zmierzonych (oraz wyliczony *MAP*) w danym etapie eksperymentu.

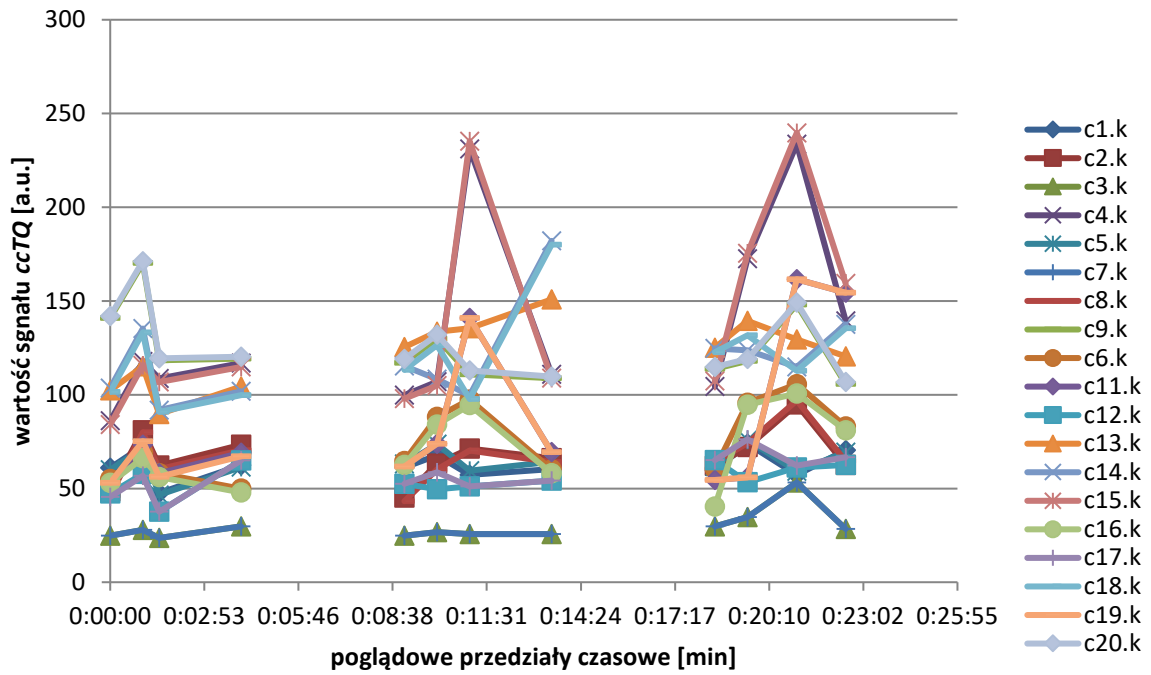
Zarejestrowane zostały następujące sygnały: *ccTQ*, *sasTQ*, *SP*, *DP*, *HR*, *CBFVe*, *RI*, *PI*, *d*, *SaO<sub>2</sub>*, *EtCO<sub>2</sub>*. Sygnały te były mierzone w czterech punktach pomiarowych ( $t1.k$ ,  $t2.k$ ,  $t3.k$ ,  $t4.k$ ), niezależnie od długości trwania bezdechu. Wyjątek stanowiły *EtCO<sub>2</sub>* oraz *d*, które zostały zmierzone w  $t1.k$  oraz  $t3.k$ . Zmierzone sygnały, oraz obliczone wielkości *MAP*, zostały uporządkowane w postaci następującego wektora:

$$\mathbf{w} = [ccTQ, sasTQ, SP, DP, MAP, HR, CBFVe, RI, PI, d, SaO_2, EtCO_2]. \quad 5.3$$

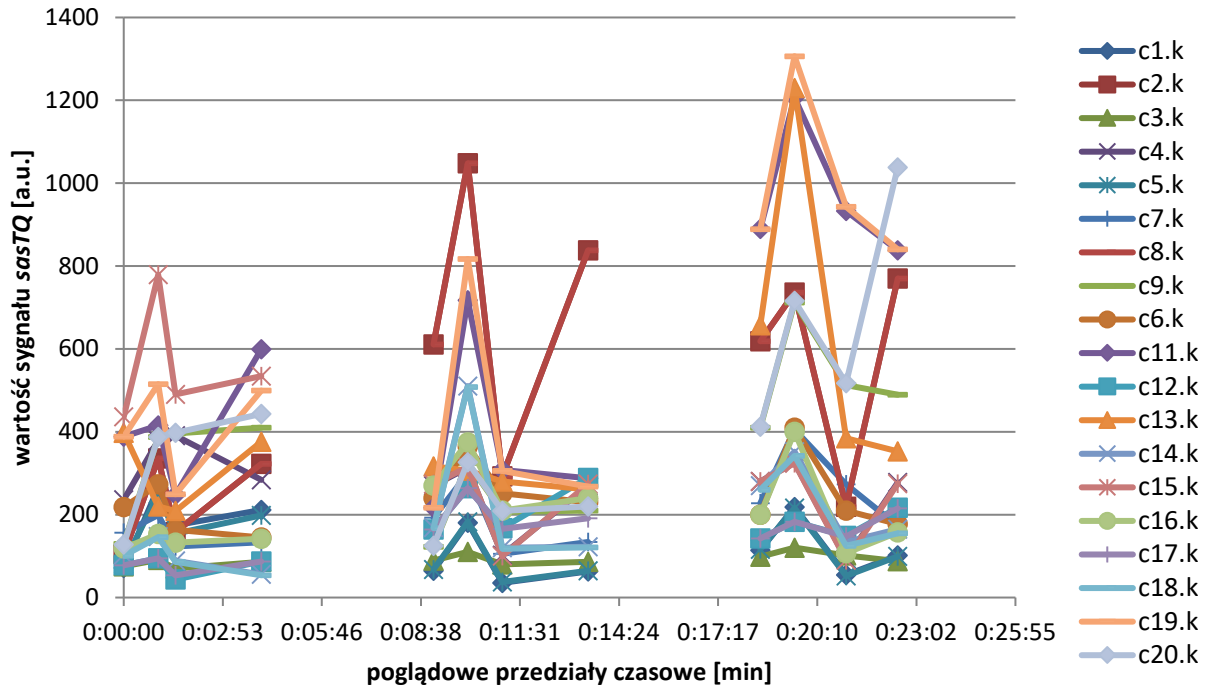
Dla uproszczenia elementom wektora  $\mathbf{w}$  nadano kolejne numery:

$$\mathbf{w} = [w_1, w_2, w_3, w_4, w_5, w_6, w_7, w_8, w_9, w_{10}, w_{11}, w_{12}], \quad i = 1, 2, \dots, 12. \quad 5.4$$

Wartości sygnałów, z uwzględnieniem średniego czasu trwania poszczególnych etapów eksperymentu (dla ostatniego etapu eksperymentu przyjęto średni czas bezdechu równy 90 s), z podziałem na ochotników zostały przedstawione na kolejnych rysunkach:

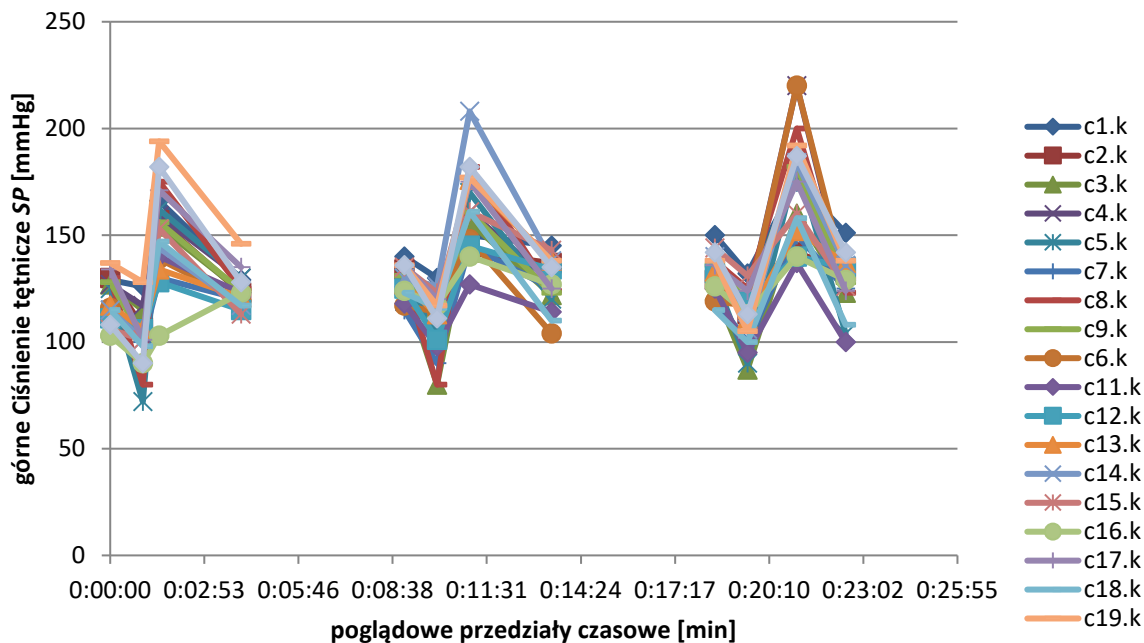


Rysunek 5.2. Wartości sygnału *ccTQ* w czasie trwania całego eksperymentu z podziałem na przypadki

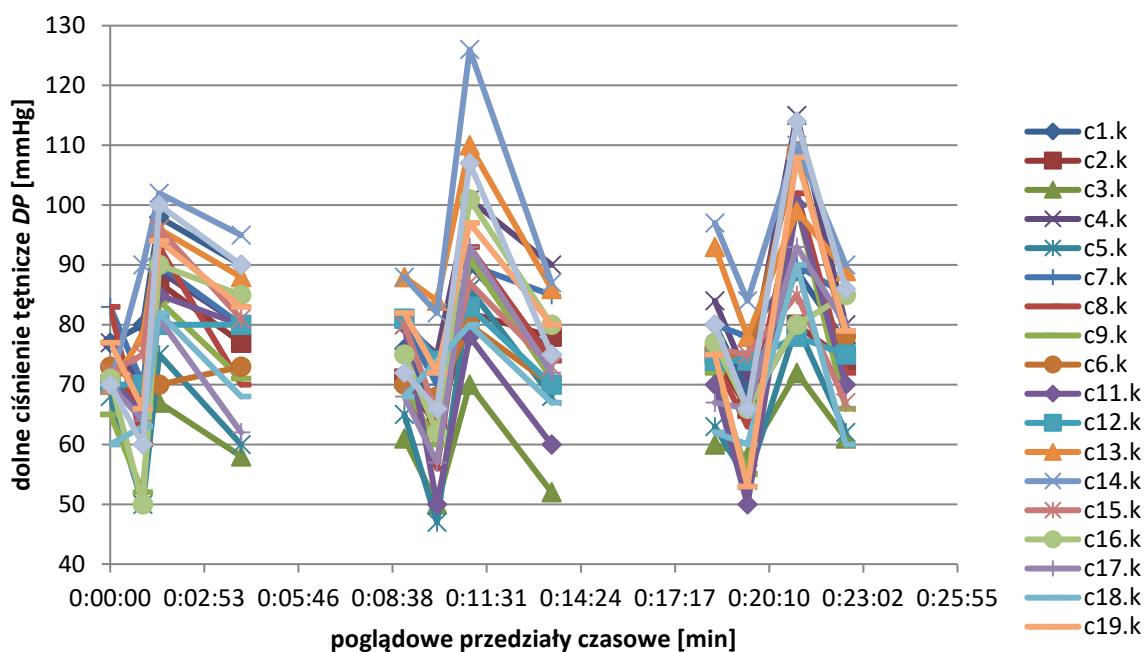


Rysunek 5.3. Wartości sygnału *sasTQ* w czasie trwania całego eksperymentu z podziałem na przypadki

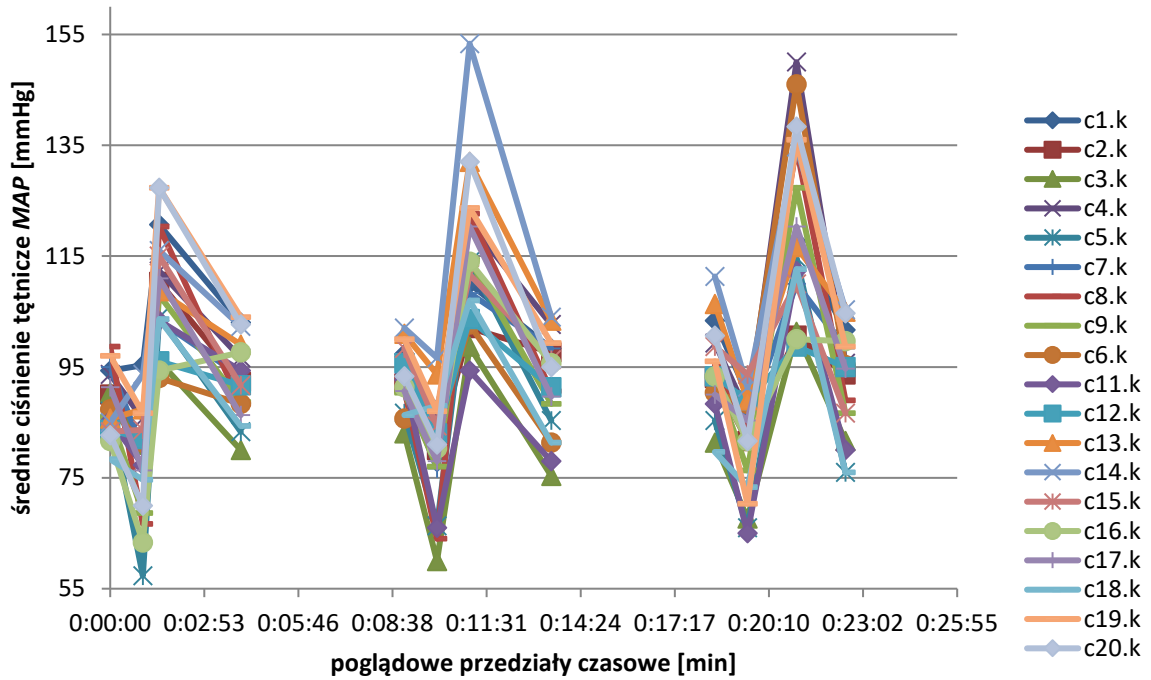
**Modelowanie wpływu bezdechu na zmiany szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej u zdrowych ochotników**



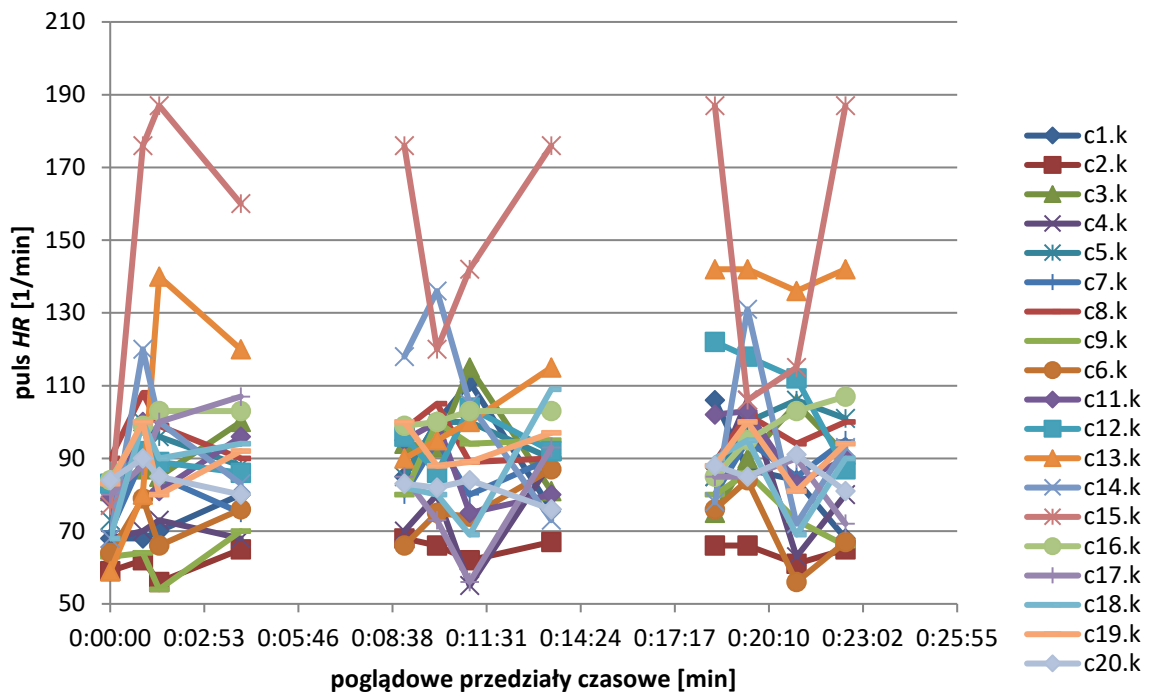
Rysunek 5.4. Wartości sygnału SP w czasie trwania całego eksperymentu z podziałem na przypadki



Rysunek 5.5. Wartości sygnału DP w czasie trwania całego eksperymentu z podziałem na przypadki



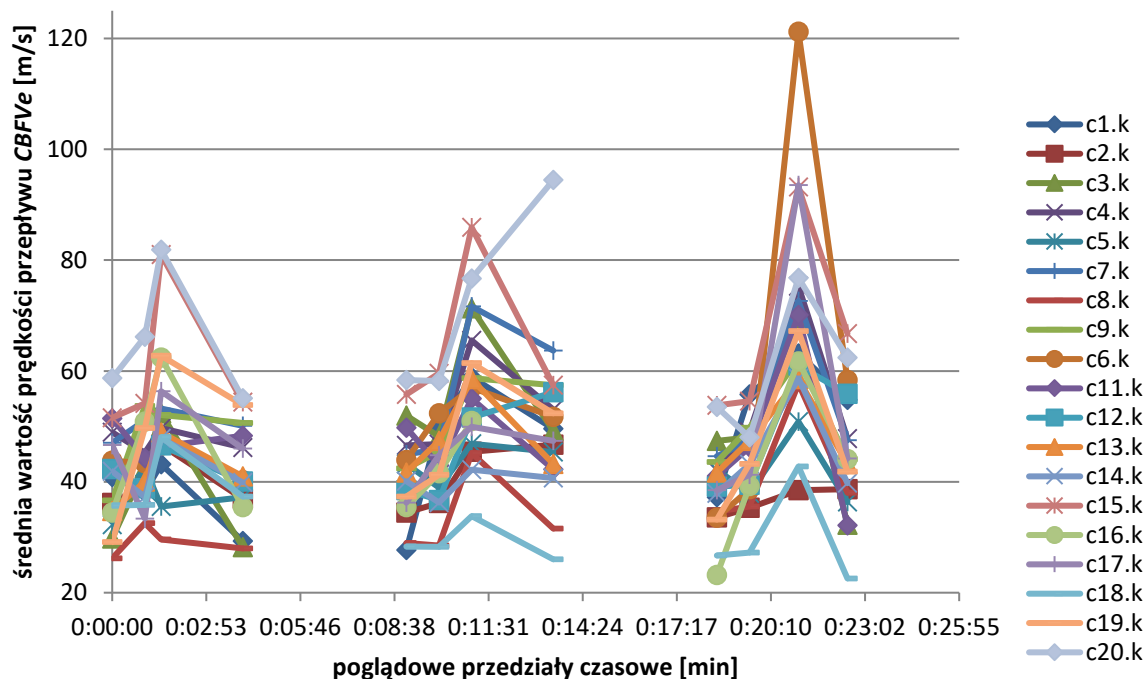
Rysunek 5.6. Wartości obliczone MAP w czasie trwania całego eksperymentu z podziałem na przypadki



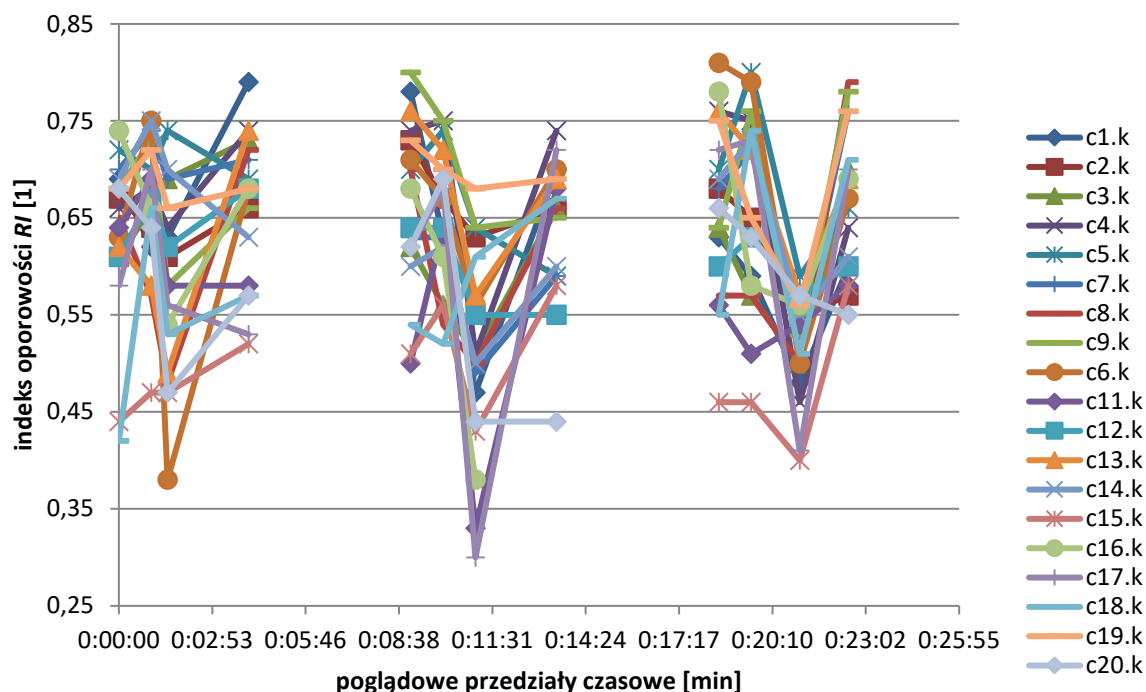
Rysunek 5.7. Wartości sygnału HR w czasie trwania całego eksperymentu z podziałem na przypadki



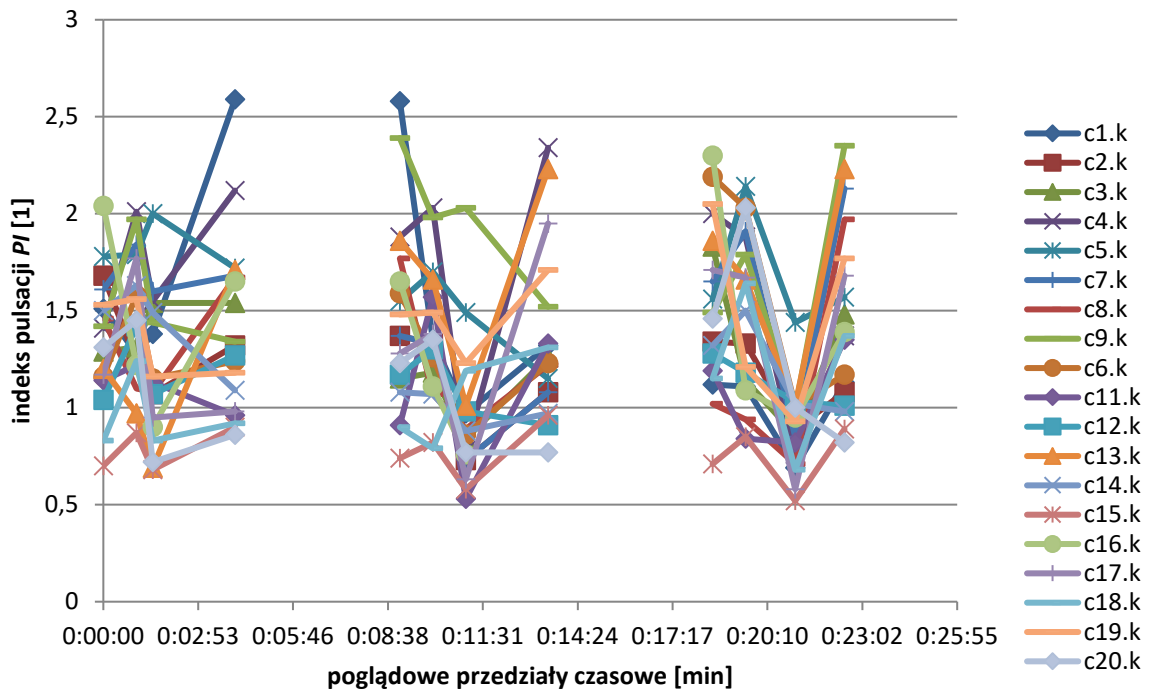
**Modelowanie wpływu bezdechu na zmiany szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej u zdrowych ochotników**



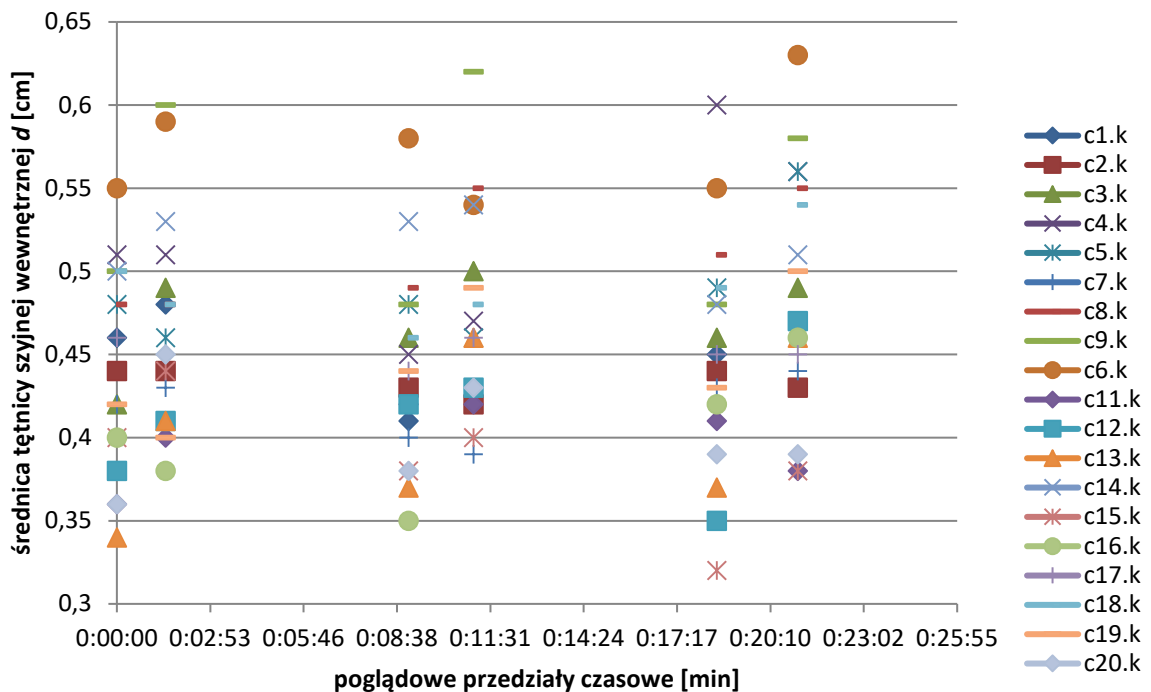
Rysunek 5.8. Wartości sygnału CBFVe w czasie trwania całego eksperymentu z podziałem na przypadki



Rysunek 5.9. Wartości sygnału RI w czasie trwania całego eksperymentu z podziałem na przypadki

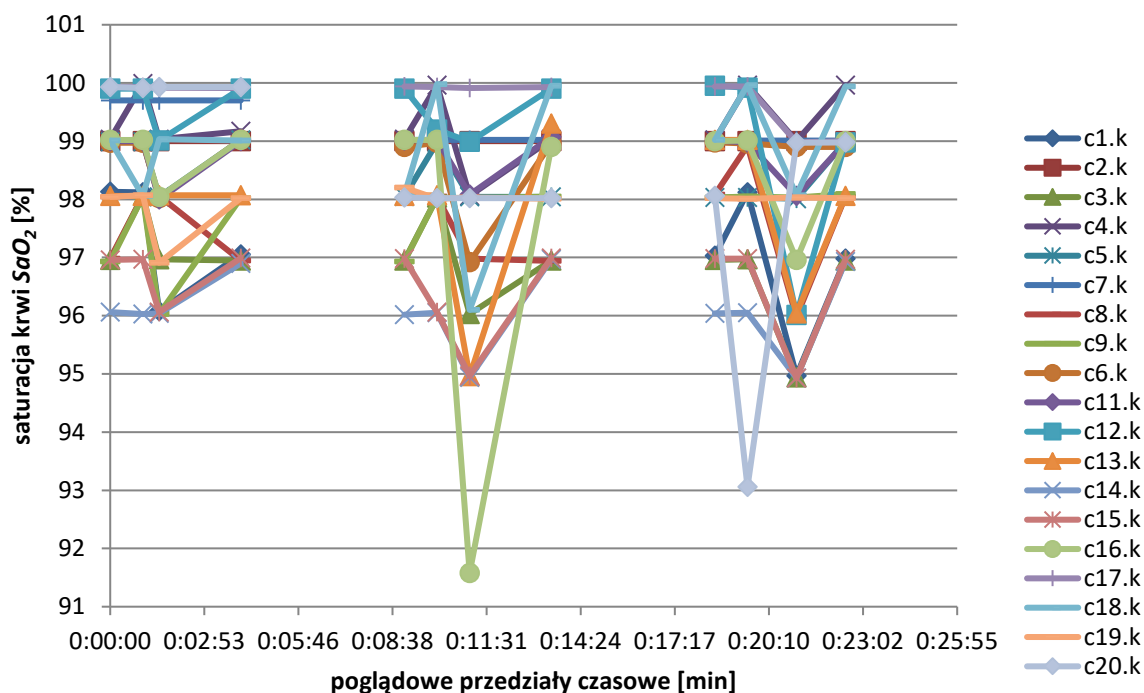


Rysunek 5.10. Wartości sygnału  $PI$  w czasie trwania całego eksperymentu z podziałem na przypadki

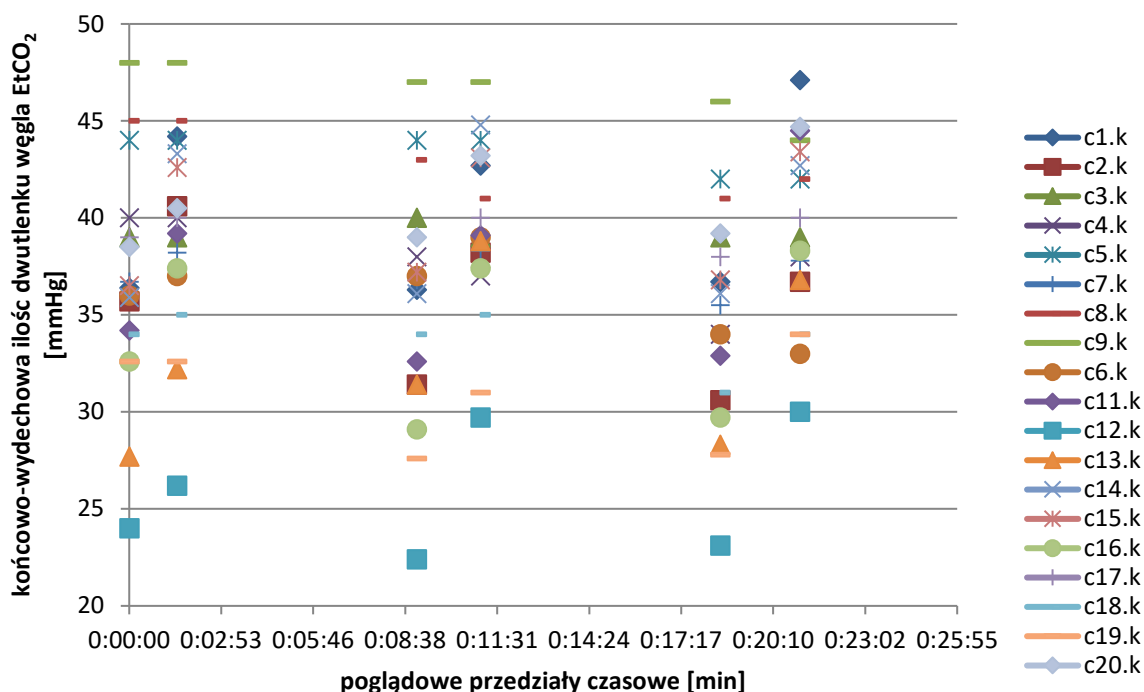


Rysunek 5.11. Wartości sygnału  $d$  w czasie trwania całego eksperymentu z podziałem na przypadki

**Modelowanie wpływu bezdechu na zmiany szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej u zdrowych ochotników**



Rysunek 5.12. Wartości sygnału SaO<sub>2</sub> w czasie trwania całego eksperymentu z podziałem na przypadki



Rysunek 5.13. Wartości sygnału EtCO<sub>2</sub> w czasie trwania całego eksperymentu z podziałem na przypadki

Z przedstawionych powyżej wykresów widać, że występują duża różnorodność sygnałów w badanej grupie. Widać, że wartości sygnałów *ccTQ* oraz *sasTQ* zwiększają się wraz ze wzrostem długości trwania bezdechu. Takiej tendencji nie widać w przypadku górnego, dolnego i średniego ciśnienia tętniczego oraz pulsu. Dodatkowo, wartości pulsu wykazują dużą zmienność pomiędzy ochotnikami. Tendencja rosnąca w t3.k widać na wykresie przedstawiającym zmiany *CBFVe*, przy czym trudno stwierdzić czy wpływ długości trwania bezdechu ma znaczący wpływ na wartość *CBFVe*. Duży rozrzut danych jest również w przypadku sygnałów *RI* i *PI*, z tendencją malejącą dla sygnałów w punkcie t3.9. Trudno zauważyć wyraźną tendencję w przypadku sygnałów *d* oraz *EtCO<sub>2</sub>*, ponieważ były one pobierane tylko w t1.k oraz t3.k.

Pierwszym etapem w analizie danych jest sprawdzenie normalności rozkładu dla grup danych. Jest to niezbędne dla późniejszego wyboru testów. Normalność rozkładu danych została sprawdzona testem Shapiro-Wilka, przyjęto poziom istotności  $\alpha=0,05$ . Wyniki tego testu zostały umieszczone w tabelach z wartościami średnimi oraz medianami.

Wartości średnie  $w_i$  średnie z odchylenia standardowe *std dev* (dla sygnałów zmierzonych posiadających rozkład normalny) oraz wartości median  $w_i$  mediana z rozkładami kwartylnymi *QD* (dla sygnałów zmierzonych nieposiadających rozkładów normalnych) zostały przedstawione w Tabela 4.1 (30 s bezdech), Tabela 4.2 (60 s bezdech) oraz Tabela 4.3 (maksymalny bezdech). Tabela zawiera również współczynnik zmienności policzony według następujących wzorów, dla  $w_i^{tj,k}$  posiadających rozkład normalny:

$$CV\% = \frac{std\ dev}{w_i\ srednia} \cdot 100\% \quad 5.5$$

oraz dla  $w_i^{tj}$  nie posiadających rozkładu normalnego:

$$CV\% = \frac{QD}{w_i\ mediana} \cdot 100\% \quad 5.6$$

**Modelowanie wpływu bezdechu na zmiany szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej u zdrowych ochotników**

Tabela 5.1. Dla bezdechu trwającego 30 s policzone zostały: wartości średnie z odchyleniem standardowym (dla  $w_i^{tj,k}$ , które mają rozkład normalny, zakreskowane, szare komórki) oraz mediany z odchyleniem kwartylnym (dla  $w_i^{tj,k}$ , które nie mają rozkładu normalnego) dla  $t_j, j=1, 2, 3, 4$  oraz  $k=3$ . Współczynniki zmienności (CV%) zostały policzone dla  $w_i^{tj,k}$  w zależności od posiadania lub nie przez dane rozkładu normalnego

	t1.3 (pomiar spoczynkowy)	t2.3 (początek bezdechu)	t3.3 (koniec bezdechu)	t4.3 (czas powrotu)
$w_1$ (ccTQ)	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 55,074±27,030 CV%=49,079	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 90,391±41,638 CV%=46,064	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 168,059±30,859 CV%=18,362	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 77,265±29,408 CV%=38,061
$w_2$ (sasTQ)	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 118,704±77,335 CV%=65,149	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 265,092±120,195 CV%=45,341	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 158,403±80,254 CV%=50,664	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 262,637±174,667 CV%=66,505
$w_3$ (SP)	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 120,579±9,912 CV%=8,220	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 102,421±13,741 CV%=13,416	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 152,316±21,253 CV%=13,953	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 124,316±7,710 CV%=6,202
$w_4$ (DP)	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 72,053±5,542 CV%=7,692	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 66,579±10,156 CV%=15,254	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 87,316±9,827 CV%=11,254	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 77,421±10,511 CV%=13,576
$w_5$ (MAP)	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 88,228±5,603 CV%=6,351	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 78,526±9,941 CV%=12,659	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 108,982±10,452 CV%=9,591	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 93,053±7,161 CV%=7,696
$w_6$ (HR)	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 73,737±9,332 CV%=12,656	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 90,000±10,500 CV%=11,667	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 85,000±13,500 CV%=15,882	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 88,000±12,000 CV%=13,636
$w_7$ (CBFVe)	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 40,438±8,773 CV%=21,695	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 44,156±8,434 CV%=19,100	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 48,900±4,895 CV%=10,010	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 42,011±8,659 CV%=20,611
$w_8$ (RI)	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 0,637±0,083 CV%=13,030	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 0,665±0,070 CV%=10,526	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 0,582±0,096 CV%=16,495	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 0,661±0,076 CV%=11,498
$w_9$ (PI)	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 1,357±0,322 CV%=23,729	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 1,446±0,329 CV%=22,752	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 1,150±0,358 CV%=31,130	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 1,407±0,454 CV%=32,267
$w_{10}$ (d)	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$		$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$	

	0,441±0,059 CV%=13,379		0,465±0,060 CV%=12,903	
$w_{11}$ ( $SaO_2$ )	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 98,453±1,184 CV%=1,203	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 98,626±0,820 CV%=0,831	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 97,997±1,331 CV%=1,358	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 98,507±1,060 CV%=1,076
$w_{12}$ ( $EtCO_2$ )	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 36,621±5,608 CV%=15,314		$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 39,210±5,168 CV%=13,180	

Tabela 5.1 zawiera wartości średnie lub mediany dla czterech etapów eksperymentu, który polegał na bezdechu trwającym 30 s. Więcej niż połowa badanych sygnałów wykazuje normalność (dla 6 sygnałów normalność jest niezależna od etapu eksperymentu). Największa zmienność pomiędzy etapami eksperymentu występuje w przypadku sygnałów  $w_1$  ( $ccTQ$ ) oraz  $w_2$  ( $sasTQ$ ). Najmniejsza zmienność jest dla  $w_{11}$  ( $SaO_2$ ). W wyniku 30 s bezdechu wartości  $ccTQ$  oraz  $sasTQ$  wzrosły. Wartości ciśnienia, zarówno dolnego jak i górnego w etapie t2.3 zmalały w stosunku do t1.3 po czym w t3.3 wzrosły ponad poziom t1.3. Inaczej stało się z pulsem, który w t2.3 zanotował wzrost, po czym w chwili t3.3 spadł, ale nie do wartości w t1.3.

**Tabela 5.2. Dla bezdechu trwającego 60 s policzone zostały wartości średnie z odchyleniem standardowym (dla  $w_i^{tj,k}$ , które mają rozkład normalny, zakreskowane, szare komórki) oraz mediany z odchyleniem kwartylnym (dla  $w_i^{tj,k}$ , które nie mają rozkładu normalnego) dla  $t_j$ ,  $j=1, 2, 3, 4$  oraz  $k=6$ . Współczynniki zmienności (CV%) zostały policzone dla  $w_i^{tj,k}$  w zależności od posiadania lub nie przez dane rozkładu normalnego**

	t1.6 (pomiar spoczynkowy)	t2.6 (początek bezdechu)	t3.6 (koniec bezdechu)	t4.6 (czas powrotu)
$w_1$ ( $ccTQ$ )	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 62,520±30,418 CV%=48,653	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 83,602±33,519 CV%=40,093	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 97,449±39,088 CV%=40,111	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 66,070±25,792 CV%=39,037
$w_2$ ( $sasTQ$ )	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 192,977±72,661 CV%=37,653	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 324,709±123,101 CV%=37,911	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 178,294±91,872 CV%=51,528	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 230,200±75,787 CV%=32,922
$w_3$ (SP)	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 128,474±7,027 CV%=5,470	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 109,263±14,027 CV%=12,838	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 161,421±19,193 CV%=11,890	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 127,895±11,145 CV%=8,714
$w_4$ (DP)	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$

**Modelowanie wpływu bezdechu na zmiany szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej u zdrowych ochotników**

	75,053±7,487 CV%=9,976	65,316±10,414 CV%=15,944	91,842±13,150 CV%=14,318	74,368±9,394 CV%=12,632
$w_5$ (MAP)	$w_i$ srednia ± std dev 92,860±5,344 CV%=5,755	$w_i$ srednia ± std dev 79,965±9,940 CV%=12,430	$w_i$ srednia ± std dev 115,035±14,016 CV%=12,184	$w_i$ srednia ± std dev 92,210±8,691 CV%=9,425
$w_6$ (HR)	$w_i$ mediana ± QD 85,000±9,000 CV%=10,588	$w_i$ srednia ± std dev 93,368±16,597 CV%=17,776	$w_i$ srednia ± std dev 89,842±22,111 CV%=24,611	$w_i$ mediana ± QD 90,000±8,500 CV%=9,444
$w_7$ (CBFVe)	$w_i$ srednia ± std dev 41,356±8,743 CV%=21,141	$w_i$ srednia ± std dev 43,633±8,464 CV%=19,398	$w_i$ srednia ± std dev 57,192±12,897 CV%=22,550	$w_i$ mediana ± QD 49,385±6,490 CV%=13,142
$w_8$ (RI)	$w_i$ srednia ± std dev 0,664±0,088 CV%=13,253	$w_i$ srednia ± std dev 0,648±0,070 CV%=10,802	$w_i$ srednia ± std dev 0,513±0,106 CV%=20,663	$w_i$ mediana ± QD 0,660±0,050 CV%=7,576
$w_9$ (PI)	$w_i$ srednia ± std dev 1,471±0,481 CV%=32,699	$w_i$ srednia ± std dev 1,356±0,333 CV%=24,557	$w_i$ mediana ± QD 0,860±0,140 CV%=16,279	$w_i$ mediana ± QD 1,245±0,220 CV%=17,671
$w_{10}$ (d)	$w_i$ srednia ± std dev 0,440±0,057 CV%=12,954		$w_i$ srednia ± std dev 0,474±0,061 CV%=12,869	
$w_{11}$ ( $SaO_2$ )	$w_i$ srednia ± std dev 98,286±1,061 CV%=1,079	$w_i$ mediana ± QD 98,975±0,495 CV%=0,500	$w_i$ mediana ± QD 98,020±1,025 CV%=1,046	$w_i$ mediana ± QD 98,930±0,530 CV%=0,536
$w_{12}$ ( $EtCO_2$ )	$w_i$ srednia ± std dev 35,889±5,944 CV%=16,562		$w_i$ srednia ± std dev 39,384±4,392 CV%=11,152	

Tabela 5.2 zawiera wartości średnie lub mediany dla czterech etapów eksperymentu, który polegał na bezdechu trwającym 60 s. Więcej niż połowa zmierzonych sygnałów wykazuje normalność rozkładu (dla 5 sygnałów jest to niezależne od etapu eksperymentu). Największa zmienność pomiędzy etapami eksperymentu występuje w przypadku sygnałów  $w_1$  ( $ccTQ$ ) oraz  $w_2$  ( $sasTQ$ ). Najmniejsza zmienność jest dla  $w_{11}$  ( $SaO_2$ ).

Tabela 5.3. Dla bezdechu trwającego maksymalnie policzone zostały wartości średnie z odchyleniem standardowym (dla  $w_i^{j,k}$ , które mają rozkład normalny, zakresowane, szare komórki) oraz mediany z



odchyleniem kwartylnym (dla  $w_{i,t_j,k}$ , które nie mają rozkładu normalnego) dla  $t_j$ ,  $j=1, 2, 3, 4$  oraz  $k=9$ . Współczynniki zmienności (CV%) zostały policzone dla  $w_{i,t_j,k}$  w zależności od posiadania lub nie przez dane rozkładu normalnego

	t1.9 (pomiar spoczynkowy)	t2.9 (początek bezdechu)	t3.9 (koniec bezdechu)	t4.9 (czas powrotu)
$w_1$ (ccTQ)	$w_{i,mediana} \pm QD$ 64,018±29,610 CV%=46,253	$w_{i,srednia} \pm std dev$ 93,529±42,085 CV%=44,997	$w_{i,mediana} \pm QD$ 105,626±43,954 CV%=41,613	$w_{i,srednia} \pm std dev$ 96,340±42,028 CV%=43,625
$w_2$ (sasTQ)	$w_{i,mediana} \pm QD$ 270,293±238,037 CV%=88,066	$w_{i,mediana} \pm QD$ 400,231±258,825 CV%=64,669	$w_{i,mediana} \pm QD$ 148,447±141,545 CV%=95,350	$w_{i,mediana} \pm QD$ 379,033±306,280 CV%=80,806
$w_3$ (SP)	$w_{i,srednia} \pm std dev$ 131,947±9,144 CV%=6,930	$w_{i,srednia} \pm std dev$ 111,474±12,916 CV%=11,587	$w_{i,srednia} \pm std dev$ 171,474±25,775 CV%=15,031	$w_{i,srednia} \pm std dev$ 127,316±12,649 CV%=9,935
$w_4$ (DP)	$w_{i,srednia} \pm std dev$ 75,526±9,436 CV%=12,494	$w_{i,srednia} \pm std dev$ 66,316±9,580 CV%=14,446	$w_{i,srednia} \pm std dev$ 94,421±13,213 CV%=13,994	$w_{i,srednia} \pm std dev$ 75,579±9,383 CV%=12,415
$w_5$ (MAP)	$w_{i,srednia} \pm std dev$ 94,333±7,970 CV%=8,449	$w_{i,srednia} \pm std dev$ 81,368±9,002 CV%=11,063	$w_{i,srednia} \pm std dev$ 120,105±15,963 CV%=13,291	$w_{i,srednia} \pm std dev$ 92,825±9,437 CV%=10,166
$w_6$ (HR)	$w_{i,mediana} \pm QD$ 85,000±11,000 CV%=12,941	$w_{i,srednia} \pm std dev$ 98,737±17,489 CV%=17,713	$w_{i,srednia} \pm std dev$ 88,368±20,833 CV%=23,575	$w_{i,mediana} \pm QD$ 90,000±14,000 CV%=15,556
$w_7$ (CBFVe)	$w_{i,srednia} \pm std dev$ 39,334±7,815 CV%=19,868	$w_{i,srednia} \pm std dev$ 43,536±7,102 CV%=16,313	$w_{i,srednia} \pm std dev$ 68,143±19,007 CV%=27,893	$w_{i,srednia} \pm std dev$ 44,772±11,105 CV%=24,803
$w_8$ (RI)	$w_{i,srednia} \pm std dev$ 0,665±0,090 CV%=13,534	$w_{i,srednia} \pm std dev$ 0,662±0,097 CV%=14,653	$w_{i,srednia} \pm std dev$ 0,520±0,053 CV%=10,192	$w_{i,srednia} \pm std dev$ 0,665±0,075 CV%=11,278
$w_9$ (PI)	$w_{i,srednia} \pm std dev$ 1,538±0,426 CV%=27,698	$w_{i,srednia} \pm std dev$ 1,470±0,426 CV%=28,980	$w_{i,srednia} \pm std dev$ 0,881±0,206 CV%=23,382	$w_{i,srednia} \pm std dev$ 1,460±0,459 CV%=31,438
$w_{10}$ (d)	$w_{i,srednia} \pm std dev$ 0,448±0,067 CV%=14,955		$w_{i,srednia} \pm std dev$ 0,488±0,072 CV%=14,754	





**Modelowanie wpływu bezdechu na zmiany szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej u zdrowych ochotników**

$w_{11}$ ( $SaO_2$ )	$w_i$ średnia $\pm$ std dev 98,378 $\pm$ 1,051 CV%=1,068	$w_i$ mediana $\pm$ QD 98,960 $\pm$ 0,505 CV%=0,510	$w_i$ mediana $\pm$ QD 98,030 $\pm$ 1,495 CV%=1,525	$w_i$ mediana $\pm$ QD 98,980 $\pm$ 0,490 CV%=0,495
$w_{12}$ ( $EtCO_2$ )	$w_i$ średnia $\pm$ std dev 34,826 $\pm$ 5,597 CV%=16,071		$w_i$ średnia $\pm$ std dev 39,368 $\pm$ 4,612 CV%=11,715	

Tabela 5.3 zawiera wartości średnie lub mediany dla czterech etapów eksperymentu, który polegał na bezdechu trwającym maksymalnie tyle, ile ochotnik mógł wstrzymać oddech (średnio 90 s). Więcej niż połowa zmierzonych sygnałów wykazuje normalność rozkładu (dla 7 sygnałów jest to niezależne od etapu eksperymentu). Największa zmienność pomiędzy etapami eksperymentu występuje w przypadku sygnałów  $w_1$  ( $ccTQ$ ) oraz  $w_2$  ( $sasTQ$ ). Najmniejsza zmienność jest dla  $w_{11}$  ( $SaO_2$ ).

W założeniach eksperymentu, pomiary w t1.k oraz t4.k dla poszczególnych sygnałów powinny mieć taką samą wartość. Po wykonaniu kompletu pomiarów okazało się, że nie mają takiej samej wartości, co oznacza, że czas pomiędzy pomiarami t3.k a t4.k powinien być wydłużony. Największą różnicę pomiędzy t1.k a t4.k widać w przypadku sygnałów NIR-T/BSS. Może to oznaczać, że czas powrotu szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej po bezdechu jest znacznie dłuższy niż czas ustabilizowanie się na przykład ciśnienia krwi.

Sygnały, niezależnie od długości trwania bezdechu zostały pogrupowane na cztery grupy: pomiar spoczynkowy t1, początek bezdechu t2, koniec bezdechu t3 oraz czas powrotu. t4. Taki opis przeprowadzonego eksperymentu z kontrolowanym bezdechem pozwolił na wyznaczenie wektora  $\mathbf{t}$  będącego zbiorem następujących punktów pomiarowych:

$$\mathbf{t} = [t_1, t_2, t_3, t_4] = [t_j], \quad j = 1, 2, 3, 4. \quad 5.7$$

Wartości średnie oraz mediany dla takiego pogrupowania danych przedstawiono w tabeli 5.4.

**Tabela 5.4. Wartości średnie z odchyleniem standardowym (dla  $w_i^{t_j}$ , które mają rozkład normalny, zakreskowane, szare komórki) oraz mediany z odchyleniem kwartylnym (dla  $w_i^{t_j}$ , które nie mają rozkładu normalnego) dla  $t_j$ ,  $j=1, 2, 3, 4$ . Współczynniki zmienności (CV%) zostały policzone dla  $w_i^{t_j}$  w zależności od posiadania lub nie przez dane rozkładu normalnego**

	t1 (pomiar spoczynkowy)	t2 (początek bezdechu)	t3 (koniec bezdechu)	t4 (czas powrotu)
--	-------------------------	------------------------	----------------------	-------------------

$w_1$ (ccTQ)	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 61,702±25,502 CV%=41,331	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 75,896±27,450 CV%=36,168	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 91,831±28,766 CV%=31,325	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 69,393±24,202 CV%=34,877
$w_2$ (sasTQ)	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 200,142±81,722 CV%=40,832	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 326,709±145,058 CV%=44,400	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 163,779±85,420 CV%=52,156	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 220,005±109,306 CV%=49,683
$w_3$ (SP)	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ 127,000±9,867 CV%=7,769	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ 107,719±13,881 CV%=12,886	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ 161,737±23,226 CV%=14,360	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ 126,509±10,629 CV%=8,402
$w_4$ (DP)	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ 74,210±7,676 CV%=10,344	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ 66,070±9,890 CV%=14,969	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ 91,193±12,309 CV%=13,498	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ 75,789±9,684 CV%=12,778
$w_5$ (MAP)	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ 91,807±6,825 CV%=7,434	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 81,667±6,000 CV%=7,347	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 112,333±8,667 CV%=7,715	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 94,333±6,000 CV%=6,360
$w_6$ (HR)	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 83,000±7,500 CV%=9,036	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 95,000±7,500 CV%=7,895	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 89,000±15,000 CV%=16,854	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 90,000±8,500 CV%=9,444
$w_7$ (CBFVe)	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ 40,376±8,345 CV%=20,668	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ 43,775±7,885 CV%=18,013	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 57,710±9,680 CV%=16,773	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 44,795±7,185 CV%=16,040
$w_8$ (RI)	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ 0,655±0,087 CV%=13,282	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ 0,658±0,079 CV%=12,006	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ 0,538±0,092 CV%=17,100	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ 0,657±0,074 CV%=11,263
$w_9$ (PI)	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ 1,455±0,415 CV%=28,522	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ 1,424±0,362 CV%=25,421	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 0,950±0,185 CV%=19,474	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 1,320±0,300 CV%=22,727
$w_{10}$ (d)	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ 0,443±0,060 CV%=13,544		$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 0,460±0,040 CV%=8,696	
$w_{11}$ (SaO <sub>2</sub> )	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 98,935±0,497 CV%=0,502	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 98,970±0,490 CV%=0,495	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 98,030±1,467 CV%=1,496	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 98,980±0,520 CV%=0,525
$w_{12}$ (EtCO <sub>2</sub> )	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ 35,779±5,665		$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ 39,321±4,651	

CV%=15,833

CV%=11,828

Tabela 5.4 zawiera wartości średnie lub mediany sygnałów mierzonych w czterech etapach eksperymentu. Dane zostały zanalizowane jako jednolity zbiór, bez uwzględnienia długości trwania bezdechu. Taka analiza spowodowała, że większość badanych grup sygnałów nie wykazuje normalności rozkładu (jedynie 3 sygnały wykazują normalność rozkładu). Współczynnik zmienności dla  $w_1$  oraz  $w_2$  jest wyraźnie większy niż dla pozostałych  $w_i$ . Oznacza to, że dwie pierwsze wielkości mierzone różnią się znacznie między przypadkami. Najmniejsza wartość współczynnika zmienności dla  $w_{11}$  (saturacja) sugeruje, że w badanej populacji, wartości saturacji jest praktycznie stała.

Średnie wartości i mediany sygnałów mierzonych w kolejnych punktach czasu  $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$  i  $t_4$  różnią się. Istotność statystyczna różnic pomiędzy badanymi wielkościami sprawdzona została za pomocą t-testu (dla zmiennych o rozkładzie normalnym) oraz testu Wilcoxon (dla zmiennych nie wykazujących rozkładu normalnego). Przyjęto założenie, że hipoteza zerowa  $H_0$  zakłada, że wartości średnie (lub mediany) danego parametru w dwóch punktach czasowych doświadczenia są takie same. Badana hipoteza zerowa  $H_0$  dla t-testu przedstawia się następująco:

$$H_0 : \overset{\text{średnia}}{w_i^{t_j}} = \overset{\text{średnia}}{w_i^{t_\xi}}, j = 1,2,3,4 \wedge \xi = 2,3,4 \wedge \xi > j, \quad 5.8$$

a dla testu Wilcoxon hipoteza zerowa  $H_0$  ma postać:

$$H_0 : \overset{\text{mediana}}{w_i^{t_j}} = \overset{\text{mediana}}{w_i^{t_\xi}}, j = 1,2,3,4 \wedge \xi = 2,3,4 \wedge \xi > j. \quad 5.9$$

Łącznie, zostały przetestowane 72 hipotezy zerowe. Obliczony *ex post* poziom istotności  $p$  jest porównany z poziomem istotności *ex ante*  $\alpha$  (założona wartość  $\alpha=0,05$ ). Jeśli istotność statystyczna *ex post*  $p$  jest mniejsza niż  $\alpha$ , hipoteza zerowa jest odrzucana; alternatywnie, nie ma podstaw do odrzucenia tej hipotezy [32] [80] [82]. Wyniki testowania  $H_0$  zostały przedstawione w tabeli 5.5.

**Tabela 5.5.**  $w_i^{tj}$ , które zmieniły się w sposób istotny statystycznie (dla  $\alpha=0,05$ ). Wyniki te otrzymano poprzez testowania hipotezy zerowej  $H_0$  (hipoteza o równości średnich/median). Dla wymienionych w tabeli  $w_i^{tj}$ , nie było podstaw do odrzucenia  $H_0$

t1→t2	t1→t3	t1→t4	t2→t3	t2→t4	t3→t4
$w_1 \div w_7$	$w_1, w_3 \div w_{12}$	$w_1, w_7$	$w_2 \div w_5, w_7 \div w_9, w_{11}$	$w_1 \div w_5$	$w_2 \div w_6,$ $w_7 \div w_9, w_{11}$

Wykonane testy istotności statystycznej pomiędzy parametrami wykazały, że największe zmiany można zauważyć pomiędzy etapami t1 (pomiar spoczynkowy) a t3 (koniec bezdechu). Na tej podstawie wyliczone zostały różnice wartości danych mierzonych według następującego schematu:

$$\Delta_{j\xi} w_i = w_i^{t\xi} - w_i^{tj} \quad 5.10$$

Zatem w dalszych analizach przyjęto konwencję, że jeśli jest moa o różnicy sygnału to jest to różnica pomiędzy pomiarami t1 i t3:

$$\Delta_{13} w_i = w_i^{t3} - w_i^{t1} \quad 5.11$$

Charakterystyka otrzymanych różnic została przedstawiona w tabeli 5.6.

**Tabela 5.6.** Wartości średnie z odchyleniem standardowym (dla  $\Delta_{13,k} w_i$ , które mają rozkład normalny, zakreskowane, szare komórki) oraz mediany z odchyleniem kwartylnym (dla  $\Delta_{13,k} w_i$ , które nie mają rozkładu normalnego) dla otrzymanych  $\Delta_{13,k} w_i$ . Współczynniki zmienności (CV%) zostały policzone dla  $\Delta_{13} w_i$  w zależności od posiadania lub nie przez dane rozkładu normalnego. W dolnych wierszach umieszczono ilość przypadków dodatnich ( $\Delta_{13,k} w_i^+$ ) oraz ujemnych ( $\Delta_{13,k} w_i^-$ )

	30 s bezdech t13.3	60 s bezdech t13.6	maksymalny bezdech t13.9	wszystkie przypadki t13
$\Delta_{13} w_1$ ( $\Delta_{13CC} TQ$ )	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$	$w_i \text{ mediana} \pm QD$	$w_i \text{ mediana} \pm QD$	$w_i \text{ mediana} \pm QD$
	-2,030±13,644	0,943±18,413	32,847±31,381	2,997±19,502
	CV%=-672,118	CV%=1952,598	CV%=95,537	CV%=650,717
	ilość $\Delta_{13,3} w_i^+$ : 8 ilość $\Delta_{13,3} w_i^-$ : 11	ilość $\Delta_{13,6} w_i^+$ : 11 ilość $\Delta_{13,6} w_i^-$ : 8	ilość $\Delta_{13,9} w_i^+$ : 13 ilość $\Delta_{13,9} w_i^-$ : 6	ilość $\Delta_{13} w_i^+$ : 32 ilość $\Delta_{13} w_i^-$ : 25
$\Delta_{13} w_2$	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$	$w_i \text{ mediana} \pm QD$	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$	$w_i \text{ mediana} \pm QD$

**Modelowanie wpływu bezdechu na zmiany szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej u zdrowych ochotników**

$(\Delta_{13}SasTQ)$	$20,655 \pm 121,519$ CV%=588,327	$-30,005 \pm 49,442$ CV%=-164,779	$-82,371 \pm 152,400$ CV%=185,017	$-14,857 \pm 73,415$ CV%=-494,144
	ilość $\Delta_{13.3}w_i^+$ : 9 ilość $\Delta_{13.3}w_i^-$ : 10	ilość $\Delta_{13.6}w_i^+$ : 7 ilość $\Delta_{13.6}w_i^-$ : 12	ilość $\Delta_{13.9}w_i^+$ : 9 ilość $\Delta_{13.9}w_i^-$ : 10	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 25 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 32
$\Delta_{13}W_3$ $(\Delta_{13}SP)$	$w_i$ srednia $\pm$ std dev 31,737 $\pm$ 16,606 CV%=52,324	$w_i$ srednia $\pm$ std dev 32,947 $\pm$ 17,041 CV%=51,722	$w_i$ srednia $\pm$ std dev 39,526 $\pm$ 25,550 CV%=64,641	$w_i$ mediana $\pm$ QD 32,000 $\pm$ 12,500 CV%=39,062
	ilość $\Delta_{13.3}w_i^+$ : 18 ilość $\Delta_{13.3}w_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13.6}w_i^+$ : 19 ilość $\Delta_{13.6}w_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13.9}w_i^+$ : 19 ilość $\Delta_{13.9}w_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 56 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 0
$\Delta_{13}W_4$ $(\Delta_{13}DP)$	$w_i$ srednia $\pm$ std dev 15,263 $\pm$ 9,910 CV%=64,928	$w_i$ srednia $\pm$ std dev 16,789 $\pm$ 10,353 CV%=61,665	$w_i$ mediana $\pm$ QD 17,000 $\pm$ 10,500 CV%=61,765	$w_i$ srednia $\pm$ std dev 16,982 $\pm$ 10,533 CV%=62,024
	ilość $\Delta_{13.3}w_i^+$ : 17 ilość $\Delta_{13.3}w_i^-$ : 2	ilość $\Delta_{13.6}w_i^+$ : 18 ilość $\Delta_{13.6}w_i^-$ : 1	ilość $\Delta_{13.9}w_i^+$ : 19 ilość $\Delta_{13.9}w_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 54 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 3
$\Delta_{13}W_5$ $(\Delta_{13}MAP)$	$w_i$ srednia $\pm$ std dev 20,754 $\pm$ 9,776 CV%=47,104	$w_i$ srednia $\pm$ std dev 22,175 $\pm$ 11,621 CV%=52,406	$w_i$ srednia $\pm$ std dev 25,772 $\pm$ 14,922 CV%=57,900	$w_i$ srednia $\pm$ std dev 22,901 $\pm$ 12,257 CV%=53,522
	ilość $\Delta_{13.3}w_i^+$ : 19 ilość $\Delta_{13.3}w_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13.6}w_i^+$ : 19 ilość $\Delta_{13.6}w_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13.9}w_i^+$ : 19 ilość $\Delta_{13.9}w_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 57 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 0
$\Delta_{13}W_6$ $(\Delta_{13}HR)$	$w_i$ mediana $\pm$ QD 6,000 $\pm$ 10,000 CV%=166,667	$w_i$ srednia $\pm$ std dev -2,263 $\pm$ 16,472 CV%=-727,883	$w_i$ mediana $\pm$ QD -6,000 $\pm$ 12,500 CV%=-208,333	$w_i$ mediana $\pm$ QD 2,000 $\pm$ 11,500 CV%=575,000
	ilość $\Delta_{13.3}w_i^+$ : 16 ilość $\Delta_{13.3}w_i^-$ : 3	ilość $\Delta_{13.6}w_i^+$ : 9 ilość $\Delta_{13.6}w_i^-$ : 9	ilość $\Delta_{13.9}w_i^+$ : 7 ilość $\Delta_{13.9}w_i^-$ : 12	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 32 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 24
$\Delta_{13}W_7$ $(\Delta_{13}CBFVe)$	$w_i$ srednia $\pm$ std dev 11,720 $\pm$ 10,961 CV%=93,524	$w_i$ srednia $\pm$ std dev 15,836 $\pm$ 8,355 CV%=52,759	$w_i$ mediana $\pm$ QD 23,260 $\pm$ 7,670 CV%=32,975	$w_i$ mediana $\pm$ QD 16,850 $\pm$ 8,630 CV%=51,217
	ilość $\Delta_{13.3}w_i^+$ : 18 ilość $\Delta_{13.3}w_i^-$ : 1	ilość $\Delta_{13.6}w_i^+$ : 19 ilość $\Delta_{13.6}w_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13.9}w_i^+$ : 19 ilość $\Delta_{13.9}w_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 56 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 1
$\Delta_{13}W_8$ $(\Delta_{13}RI)$	$w_i$ srednia $\pm$ std dev -0,055 $\pm$ 0,099 CV%=-180,000	$w_i$ srednia $\pm$ std dev -0,151 $\pm$ 0,097 CV%=-64,238	$w_i$ srednia $\pm$ std dev -0,145 $\pm$ 0,090 CV%=-62,069	$w_i$ srednia $\pm$ std dev -0,117 $\pm$ 0,104 CV%=-88,889
	ilość $\Delta_{13.3}w_i^+$ : 6 ilość $\Delta_{13.3}w_i^-$ : 13	ilość $\Delta_{13.6}w_i^+$ : 1 ilość $\Delta_{13.6}w_i^-$ : 18	ilość $\Delta_{13.9}w_i^+$ : 0 ilość $\Delta_{13.9}w_i^-$ : 19	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 7 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 50
$\Delta_{13}W_9$ $(\Delta_{13}PI)$	$w_i$ mediana $\pm$ QD -0,010 $\pm$ 0,200	$w_i$ srednia $\pm$ std dev -0,530 $\pm$ 0,432	$w_i$ mediana $\pm$ QD -0,470 $\pm$ 0,405	$w_i$ srednia $\pm$ std dev -0,455 $\pm$ 0,439

	CV%=-2000,000	CV%=-81,509	CV%=-86,170	CV%=-96,483
	ilość $\Delta_{13.3}w_i^+$ : 5	ilość $\Delta_{13.6}w_i^+$ : 1	ilość $\Delta_{13.9}w_i^+$ : 0	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 6
	ilość $\Delta_{13.3}w_i^-$ : 13	ilość $\Delta_{13.6}w_i^-$ : 18	ilość $\Delta_{13.9}w_i^-$ : 19	ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 50
$\Delta_{13}w_{10}$ ( $\Delta_{13d}$ )	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$
	0,024±0,038	0,026±0,043	0,039±0,045	0,030±0,042
	CV%=158,333	CV%=165,385	CV%=115,385	CV%=140,000
	ilość $\Delta_{13.3}w_i^+$ : 11	ilość $\Delta_{13.6}w_i^+$ : 12	ilość $\Delta_{13.9}w_i^+$ : 13	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 36
	ilość $\Delta_{13.3}w_i^-$ : 5	ilość $\Delta_{13.6}w_i^-$ : 4	ilość $\Delta_{13.9}w_i^-$ : 3	ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 12
$\Delta_{13}w_{11}$ ( $\Delta_{13}SaO_2$ )	$w_i \text{ mediana} \pm QD$	$w_i \text{ mediana} \pm QD$	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$	$w_i \text{ mediana} \pm QD$
	-0,020±0,475	-1,194±0,980	-1,072±1,258	-0,905±0,560
	CV%=-2375,000	CV%=82,077	CV%=-117,351	CV%=61,878
	ilość $\Delta_{13.3}w_i^+$ : 4	ilość $\Delta_{13.6}w_i^+$ : 1	ilość $\Delta_{13.9}w_i^+$ : 2	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 7
	ilość $\Delta_{13.3}w_i^-$ : 11	ilość $\Delta_{13.6}w_i^-$ : 15	ilość $\Delta_{13.9}w_i^-$ : 14	ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 40
$\Delta_{13}w_{12}$ ( $\Delta_{13}EtCO_2$ )	$w_i \text{ mediana} \pm QD$	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$	$w_i \text{ mediana} \pm QD$
	1,500±2,450	3,495±3,561	4,542±3,929	3,000±3,230
	CV%=163,333	CV%=101,888	CV%=85,504	CV%=108,333
	ilość $\Delta_{13.3}w_i^+$ : 13	ilość $\Delta_{13.6}w_i^+$ : 14	ilość $\Delta_{13.9}w_i^+$ : 15	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 42
	ilość $\Delta_{13.3}w_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13.6}w_i^-$ : 3	ilość $\Delta_{13.9}w_i^-$ : 2	ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 5

Tabela 5.6 przedstawia średnie oraz mediany różnic wartości sygnałów mierzonych w dwóch etapach eksperymentu, który polegał na kontrolowanym bezdechu o różnej długości. W przypadku zmiany sygnałów  $\Delta_{13}w_1$  ( $\Delta_{13}ccTQ$ ),  $\Delta_{13}w_2$  ( $\Delta_{13}sasTQ$ ),  $\Delta_{13}w_6$  ( $\Delta_{13}HR$ ),  $\Delta_{13}w_8$  ( $\Delta_{13}RI$ ),  $\Delta_{13}w_9$  ( $\Delta_{13}PI$ ),  $\Delta_{13}w_{10}$  ( $\Delta_{13d}$ ),  $\Delta_{13}w_{11}$  ( $\Delta_{13}SaO_2$ ) oraz  $\Delta_{13}w_{12}$  ( $\Delta_{13}EtCO_2$ ) występują różnice zarówno ujemne jak i dodatnie. Zmienność dla połowy różnic wartości sygnałów o różnym czasie bezdechu wynosi ponad 100%, a dla blisko 2/3 różnic wartości sygnałów o różnym czasie bezdechu zmienność jest powyżej 80%.

#### 5.4. Charakterystyka wyselekcjonowanych grup ochotników

Ze względu na dużą zmienność badanych sygnałów oraz brak jednoznacznych powiązań pomiędzy wydłużaniem bezdechu, a zmianami parametrów, wszystkie zmierzone sygnały były analizowane jako jednolita grupa (57 przypadków). Grupa ta została podzielona pod różnymi względami: intuicyjnie na dodatnią i ujemną zmianę sygnałów  $ccTQ$  oraz  $sasTQ$ , a także metodami analizy klastrowej.

### 5.4.1 Charakterystyka grup przypadków podzielonych na dodatnią i ujemną zmianę ccTQ

Pierwszy analizowany podział został dokonany intuicyjnie: na grupę przypadków gdzie wartość zmiany sygnału ccTQ jest dodatnia ( $\Delta_{13}ccTQ^+$ ) oraz na grupę przypadków gdzie wartość zmiany sygnału ccTQ jest ujemna ( $\Delta_{13}ccTQ^-$ ). Charakterystyki parametrów dla tak utworzonych dwóch grup znajduje się w tabeli 4.7 (wartości średnie i mediany dla poszczególnych sygnałów po podziale na grupy przypadków), tabeli 4.8 (wartości średnie i mediany dla poszczególnych sygnałów z uwzględnieniem czasu trwania bezdechu w grupie  $\Delta_{13}ccTQ^+$ ) oraz tabeli 4.9 (wartości średnie i mediany dla poszczególnych sygnałów z uwzględnieniem czasu trwania bezdechu w grupie  $\Delta_{13}ccTQ^-$ ).

**Tabela 5.7. Wartości średnie z odchyleniem standardowym (dla  $\Delta_{13}w_i$ , które mają rozkład normalny, zakreskowane, szare komórki) oraz mediany z odchyleniem kwartylnym (dla  $\Delta_{13}w_i$ , które nie mają rozkładu normalnego) dla grupy  $\Delta_{13}ccTQ^+$  oraz  $\Delta_{13}ccTQ^-$ . Współczynniki zmienności (CV%) zostały policzone w zależności od posiadania lub nie przez dane rozkładu normalnego**

	Grupa przypadków $\Delta_{13}ccTQ^+$	Grupa przypadków $\Delta_{13}ccTQ^-$	wszystkie przypadki w grupie
$\Delta_{13}w_1$ ( $\Delta_{13}ccTQ$ )	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 29,459±28,913 CV%=98,147	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ -7,880±4,801 CV%=-60,926	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 2,997±19,502 CV%=650,717
	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 32 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 0 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 25	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 32 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 25
$\Delta_{13}w_2$ ( $\Delta_{13}SaSTQ$ )	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ -22,755±112,429 CV%=-494,085	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ -14,857±27,485 CV%=-184,997	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ -14,857±73,415 CV%=-494,144
	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 15 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 17	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 10 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 15	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 25 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 32
$\Delta_{13}w_3$ ( $\Delta_{13}SP$ )	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 30,500±14,500 CV%=47,541	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 34,400±17,263 CV%=50,183	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 32,000±12,500 CV%=39,062
	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 31 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 25 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 56 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 0
$\Delta_{13}w_4$ ( $\Delta_{13}DP$ )	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 16,344±10,379 CV%=63,503	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 17,800±10,886 CV%=61,157	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 16,982±10,533 CV%=62,024



	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 30 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 2	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 24 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 1	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 54 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 3
$\Delta_{13}W_5$ ( $\Delta_{13}MAP$ )	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ 22,562±12,889 CV%=57,127	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ 23,333±11,647 CV%=49,916	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ 22,901±12,257 CV%=53,522
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 32 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 25 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 57 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0
$\Delta_{13}W_6$ ( $\Delta_{13}HR$ )	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ -1,500±8,250 CV%=-550,000	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 5,000±14,500 CV%=290,000	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 2,000±11,500 CV%=575,000
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 15 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 16	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 17 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 8	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 32 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 24
$\Delta_{13}W_7$ ( $\Delta_{13}CBFVe$ )	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 20,795±8,622 CV%=41,462	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 13,670±7,420 CV%=54,279	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 16,850±8,630 CV%=51,217
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 31 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 1	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 25 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 56 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 1
$\Delta_{13}W_8$ ( $\Delta_{13}RI$ )	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ -0,139±0,087 CV%=-62,590	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ -0,089±0,117 CV%=-131,461	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ -0,117±0,104 CV%=-88,889
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 1 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 31	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 6 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 19	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 7 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 50
$\Delta_{13}W_9$ ( $\Delta_{13}PI$ )	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ -0,594±0,405 CV%=68,182	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ -0,200±0,225 CV%=-112,500	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ -0,455±0,439 CV%=-96,483
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 1 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 31	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 5 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 19	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 6 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 50
$\Delta_{13}W_{10}$ ( $\Delta_{13}d$ )	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ 0,024±0,039 CV%=162,500	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ -0,038±0,045 CV%=-118,421	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ 0,030±0,042 CV%=140,000
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 18 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 8	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 18 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 4	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 36 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 12
$\Delta_{13}W_{11}$ ( $\Delta_{13}SaO_2$ )	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ -0,940±0,997 CV%=106,064	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ -0,460±0,507 CV%=-110,217	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ -0,905±0,560 CV%=61,878
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 3	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 4	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 7



**Modelowanie wpływu bezdechu na zmiany szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej u zdrowych ochotników**

	ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 22	ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 18	ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 40
$\Delta_{13}W_{12}$ ( $\Delta_{13}EtCO_2$ )	$w_i$ <i>srednia</i> $\pm$ <i>std dev</i>	$w_i$ <i>mediana</i> $\pm$ <i>QD</i>	$w_i$ <i>mediana</i> $\pm$ <i>QD</i>
	3,656 $\pm$ 3,640	2,000 $\pm$ 2,800	3,000 $\pm$ 3,230
	CV%=99,562	CV%=140,000	CV%=108,333
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 23	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 19	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 42
	ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 5	ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 5

Tabela 5.7 zawiera wartości średnie i mediany dla dwóch grup powstałych po rozdzieleniu 57 przypadków na przypadki gdzie wartość  $\Delta_{13}W_1$  ( $\Delta_{13}ccTQ$ ) jest większa lub mniejsza od zera (przypadków gdzie wartość  $\Delta_{13}W_1$  jest równa 0 nie zarejestrowano). Szczegółowy opis grupy przypadków  $\Delta_{13}ccTQ^+$ , z uwzględnieniem czasu trwania bezdechu znajduje się w tabeli 5.8.

**Tabela 5.8. Wartości średnie z odchyleniem standardowym (dla  $\Delta_{13}W_i$ , które mają rozkład normalny, zakreskowane, szare komórki) oraz mediany z odchyleniem kwartylnym (dla  $\Delta_{13}W_i$ , które nie mają rozkładu normalnego) dla grupy  $\Delta_{13}ccTQ^+$  z uwzględnieniem długości trwania bezdechu. Współczynniki zmienności (CV%) zostały policzone w zależności od posiadania lub nie przez dane rozkładu normalnego**

	30 s bezdech t13.3	60 s bezdech t13.6	maksymalny bezdech t13.9	wszystkie przypadki w grupie $\Delta_{13}ccTQ^+$
$\Delta_{13}W_1$ ( $\Delta_{13}ccTQ$ )	$\Delta w_i$ <i>srednia</i> $\pm$ <i>std dev</i>	$\Delta w_i$ <i>mediana</i> $\pm$ <i>QD</i>	$\Delta w_i$ <i>mediana</i> $\pm$ <i>QD</i>	$w_i$ <i>mediana</i> $\pm$ <i>QD</i>
	11,063 $\pm$ 8,462	31,929 $\pm$ 34,639	34,314 $\pm$ 37,091	29,459 $\pm$ 28,913
	CV%=76,489	CV%=108,488	CV%=108,093	CV%=98,147
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 8	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 11	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 13	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 32
	ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0
$\Delta_{13}W_2$ ( $\Delta_{13}sasTQ$ )	$\Delta w_i$ <i>srednia</i> $\pm$ <i>std dev</i>	$\Delta w_i$ <i>srednia</i> $\pm$ <i>std dev</i>	$\Delta w_i$ <i>srednia</i> $\pm$ <i>std dev</i>	$\Delta w_i$ <i>mediana</i> $\pm$ <i>QD</i>
	-0,535 $\pm$ 103,675	-89,167 $\pm$ 142,363	-90,726 $\pm$ 181,494	-22,755 $\pm$ 112,429
	CV%=-19378,505	CV%=-159,659	CV%=-200,046	CV%=-494,085
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 5	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 3	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 7	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 15
	ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 3	ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 8	ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 6	ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 17
$\Delta_{13}W_3$ ( $\Delta_{13}SP$ )	$\Delta w_i$ <i>srednia</i> $\pm$ <i>std dev</i>	$\Delta w_i$ <i>srednia</i> $\pm$ <i>std dev</i>	$\Delta w_i$ <i>srednia</i> $\pm$ <i>std dev</i>	$\Delta w_i$ <i>mediana</i> $\pm$ <i>QD</i>
	32,125 $\pm$ 17,667	29,545 $\pm$ 14,439	41,385 $\pm$ 29,239	30,500 $\pm$ 14,500
	CV%=54,994	CV%=48,871	CV%=70,651	CV%=47,541
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 7	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 11	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 13	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 31
	ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0
$\Delta_{13}W_4$ ( $\Delta_{13}DP$ )	$\Delta w_i$ <i>srednia</i> $\pm$ <i>std dev</i>	$\Delta w_i$ <i>srednia</i> $\pm$ <i>std dev</i>	$\Delta w_i$ <i>mediana</i> $\pm$ <i>QD</i>	$\Delta w_i$ <i>srednia</i> $\pm$ <i>std dev</i>
	13,750 $\pm$ 8,031	13,727 $\pm$ 8,320	28,000 $\pm$ 11,000	16,344 $\pm$ 10,379

	CV%=58,407	CV%=60,610	CV%=39,286	CV%=63,503
	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 7	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 10	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 13	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 30
	ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 1	ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 1	ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 2
$\Delta_{13}w_5$ ( $\Delta_{13}MAP$ )	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$
	19,875±8,541	19,000±9,046	27,231±16,684	22,562±12,889
	CV%=42,974	CV%=47,610	CV%=61,268	CV%=57,127
	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 8	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 11	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 13	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 32
	ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 0
$\Delta_{13}w_6$ ( $\Delta_{13}HR$ )	$w_{i \text{ mediana}} \pm QD$	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$	$\Delta w_{i \text{ mediana}} \pm QD$
	3,500±7,250	-4,727±15,473	-7,461±24,405	-1,500±8,250
	CV%=207,143	CV%=-327,332	CV%=-327,101	CV%=-550,000
	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 6	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 4	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 5	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 15
	ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 2	ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 6	ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 8	ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 16
$\Delta_{13}w_7$ ( $\Delta_{13}CBFVe$ )	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$	$\Delta w_{i \text{ mediana}} \pm QD$	$\Delta w_{i \text{ mediana}} \pm QD$
	12,924±15,119	17,917±7,140	28,020±5,895	20,795±8,622
	CV%=116,984	CV%=39,850	CV%=21,038	CV%=41,462
	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 7	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 11	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 13	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 31
	ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 1	ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 1
$\Delta_{13}w_8$ ( $\Delta_{13}RI$ )	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$
	-0,094±0,100	-0,156±0,072	-0,152±0,088	-0,139±0,087
	CV%=-106,383	CV%=-46,154	CV%=-57,895	CV%=-62,590
	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 1	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 0	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 0	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 1
	ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 7	ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 11	ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 13	ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 31
$\Delta_{13}w_9$ ( $\Delta_{13}PI$ )	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$
	-0,300±0,423	-0,621±0,306	-0,753±0,395	-0,594±0,405
	CV%=-141,000	CV%=-49,275	CV%=-52,457	CV%=68,182
	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 1	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 0	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 0	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 1
	ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 7	ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 11	ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 13	ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 31
$\Delta_{13}w_{10}$ ( $\Delta_{13}d$ )	$\Delta w_{i \text{ mediana}} \pm QD$	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$
	0,000±0,025	0,022±0,039	0,034±0,046	0,024±0,039
	CV%=	CV%=177,273	CV%=135,294	CV%=162,500
	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 3	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 6	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 9	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 18
	ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 2	ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 3	ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 3	ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 8
$\Delta_{13}w_{11}$ ( $\Delta_{13}SaO_2$ )	$\Delta w_{i \text{ mediana}} \pm QD$	$\Delta w_{i \text{ mediana}} \pm QD$	$\Delta w_{i \text{ mediana}} \pm QD$	$\Delta w_{i \text{ mediana}} \pm QD$
	-0,925±0,495	-0,970±0,920	-0,080±1,020	-0,940±0,997
	CV%=-53,513	CV%=-94,845	CV%=-1275,000	CV%=106,064

**Modelowanie wpływu bezdechu na zmiany szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej u zdrowych ochotników**

	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 1 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 5	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 0 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 9	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 2 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 8	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 3 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 22
$\Delta_{13}w_{12}$ ( $\Delta_{13}EtCO_2$ )	$\Delta w_i \text{ mediana} \pm QD$ 2,900±2,475 CV%=85,345	$\Delta w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 3,436±3,753 CV%=109,226	$\Delta w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 4,415±4,124 CV%=93,409	$\Delta w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 3,656±3,640 CV%=99,562
	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 5 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 8 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 3	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 10 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 2	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 23 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 5

W grupie przypadków  $\Delta_{13}ccTQ^+$  średnia wartość sygnału  $\Delta_{13}ccTQ$  rośnie wraz ze wzrostem długości bezdechu, natomiast średnia wartość sygnału  $\Delta_{13}sasTQ$  maleje wraz ze wzrostem długości trwania bezdechu. Tendencję wzrostową wykazuje również średnia wartość sygnału  $\Delta_{13}EtCO_2$ .

Charakterystyka grupy przypadków  $\Delta_{13}ccTQ^-$ , z uwzględnieniem czasu trwania bezdechu znajduje się w tabeli 5.9.

**Tabela 5.9. Wartości średnie z odchyleniem standardowym (dla  $\Delta_{13}w_i$ , które mają rozkład normalny, zakreskowane, szare komórki) oraz mediany z odchyleniem kwartylnym (dla  $\Delta_{13}w_i$ , które nie mają rozkładu normalnego) dla grupy  $\Delta_{13}ccTQ^-$  z uwzględnieniem długości trwania bezdechu. Współczynniki zmienności (CV%) zostały policzone w zależności od posiadania lub nie przez dane rozkładu normalnego**

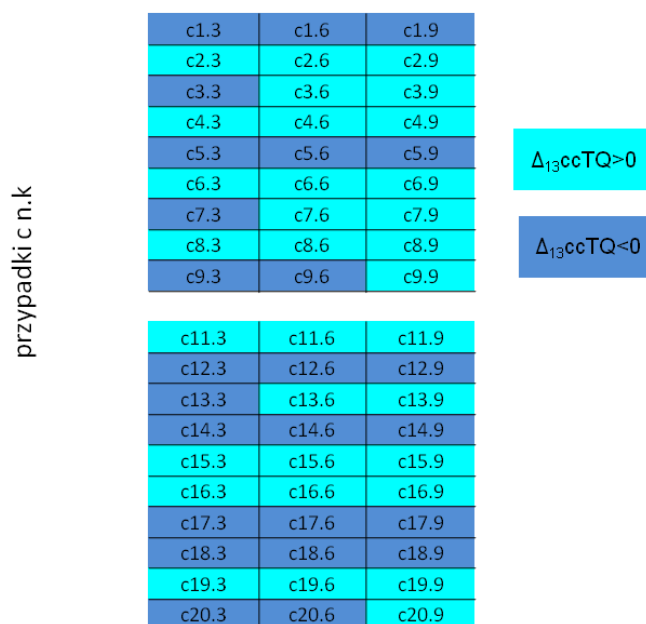
	30 s bezdech t13.3	60 s bezdech t13.6	maksymalny bezdech t13.9	wszystkie przypadki t13
$\Delta_{13}w_1$ ( $\Delta_{13}ccTQ$ )	$\Delta w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ -11,552±6,936 CV%=-60,041	$\Delta w_i \text{ mediana} \pm QD$ -5,027±4,193 CV%=-83,410	$\Delta w_i \text{ mediana} \pm QD$ -3,503±3,732 CV%=-106,537	$\Delta w_i \text{ mediana} \pm QD$ -7,880±4,801 CV%=-60,926
	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 0 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 11	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 0 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 8	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 0 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 6	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 0 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 25
$\Delta_{13}w_2$ ( $\Delta_{13}sasTQ$ )	$\Delta w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 36,065±135,780 CV%=376,487	$\Delta w_i \text{ mediana} \pm QD$ -13,458±41,591 CV%=-309,043	$\Delta w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ -64,271±63,103 CV%=-98,183	$\Delta w_i \text{ mediana} \pm QD$ -14,857±27,485 CV%=-184,997
	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 4 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 7	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 4 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 4	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 2 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 4	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 10 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 15
$\Delta_{13}w_3$ ( $\Delta_{13}SP$ )	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 29,000±10,000 CV%=34,483	$\Delta w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 37,625±20,142 CV%=53,533	$\Delta w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 35,500±16,429 CV%=46,279	$\Delta w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 34,400±17,263 CV%=50,183
	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 11 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 8 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 6 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 25 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 0

$\Delta_{13}W_4$ ( $\Delta_{13}DP$ )	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$ 16,364±11,334 CV%=69,262	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$ 21,000±11,904 CV%=56,686	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$ 16,167±9,453 CV%=58,471	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$ 17,800±10,886 CV%=61,157
	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 10 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 1	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 8 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 6 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 24 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 1
$\Delta_{13}W_5$ ( $\Delta_{13}MAP$ )	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$ 21,394±10,950 CV%=51,183	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$ 26,542±13,884 CV%=52,309	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$ 22,611±10,773 CV%=47,645	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$ 23,333±11,647 CV%=49,916
	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 11 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 8 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 6 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 25 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 0
$\Delta_{13}W_6$ ( $\Delta_{13}HR$ )	$w_{i \text{ mediana}} \pm QD$ 15,000±10,500 CV%=70,000	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$ 1,125±18,248 CV%=1622,044	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$ -5,500±16,404 CV%=-298,254	$w_{i \text{ mediana}} \pm QD$ 5,000±14,500 CV%=290,000
	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 10 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 1	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 5 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 3	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 2 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 4	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 17 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 8
$\Delta_{13}W_7$ ( $\Delta_{13}CBFVe$ )	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$ 10,855±7,366 CV%=67,858	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$ 12,974±9,515 CV%=73,339	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$ 24,717±15,977 CV%=64,721	$w_{i \text{ mediana}} \pm QD$ 13,670±7,420 CV%=54,279
	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 11 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 8 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 6 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 25 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 0
$\Delta_{13}W_8$ ( $\Delta_{13}RI$ )	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$ -0,027±0,093 CV%=-344,444	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$ -0,144±0,130 CV%=-90,278	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$ -0,130±0,101 CV%=-77,692	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$ -0,089±0,117 CV%=-131,461
	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 5 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 6	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 1 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 7	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 0 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 6	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 6 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 19
$\Delta_{13}W_9$ ( $\Delta_{13}PI$ )	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$ -0,086±0,265 CV%=-308,139	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$ -0,405±0,561 CV%=-138,518	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$ -0,450±0,356 CV%=-79,111	$w_{i \text{ mediana}} \pm QD$ -0,200±0,225 CV%=-112,500
	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 4 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 6	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 1 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 7	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 0 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 6	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 5 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 19
$\Delta_{13}W_{10}$ ( $\Delta_{13}d$ )	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$ 0,034±0,043 CV%=126,471	$\Delta w_{i \text{ mediana}} \pm QD$ 0,020±0,020 CV%=100,000	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$ 0,054±0,045 CV%=83,333	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$ -0,038±0,045 CV%=-118,421
	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 8 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 3	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 6 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 1	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 4 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 18 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 4
$\Delta_{13}W_{11}$	$w_{i \text{ mediana}} \pm QD$	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$	$\Delta w_{i \text{ srednia}} \pm std \ dev$	$w_{i \text{ mediana}} \pm QD$

**Modelowanie wpływu bezdechu na zmiany szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej u zdrowych ochotników**

$(\Delta_{13}\text{SaO}_2)$	$-0,010 \pm 0,455$ CV%=-4550,000	$-0,417 \pm 0,987$ CV%=-236,691	$-1,507 \pm 1,357$ CV%=-90,046	$-0,460 \pm 0,507$ CV%=-110,217
	ilość $\Delta_{13}\text{Wi}^+$ : 3 ilość $\Delta_{13}\text{Wi}^-$ : 6	ilość $\Delta_{13}\text{Wi}^+$ : 1 ilość $\Delta_{13}\text{Wi}^-$ : 6	ilość $\Delta_{13}\text{Wi}^+$ : 0 ilość $\Delta_{13}\text{Wi}^-$ : 6	ilość $\Delta_{13}\text{Wi}^+$ : 4 ilość $\Delta_{13}\text{Wi}^-$ : 18
$\Delta_{13}\text{W}_{12}$ $(\Delta_{13}\text{EtCO}_2)$	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ $1,500 \pm 2,250$ CV%=150,000	$\Delta w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ $3,575 \pm 3,532$ CV%=98,797	$\Delta w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ $4,817 \pm 3,357$ CV%=69,691	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ $2,000 \pm 2,800$ CV%=140,000
	ilość $\Delta_{13}\text{Wi}^+$ : 8 ilość $\Delta_{13}\text{Wi}^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}\text{Wi}^+$ : 6 ilość $\Delta_{13}\text{Wi}^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}\text{Wi}^+$ : 5 ilość $\Delta_{13}\text{Wi}^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}\text{Wi}^+$ : 19 ilość $\Delta_{13}\text{Wi}^-$ : 0

Średnia wartość sygnału  $\Delta_{13}\text{ccTQ}$  rośnie w grupie przypadków  $\Delta_{13}\text{ccTQ}^-$  wraz ze wzrostem długości trwania bezdechu. Tak samo jak w grupie przypadków  $\Delta_{13}\text{ccTQ}^+$  średnia wartość sygnału  $\Delta_{13}\text{EtCO}_2$  rośnie a średnia wartość sygnału  $\Delta_{13}\text{sasTQ}$  maleje. Rozkład przypadków w poszczególnych grupach został przedstawiony na rysunku 5.14



**Rysunek 5.14. Podział przypadków na grupę z dodatnią ( $\Delta_{13}\text{ccTQ}^+$ ) i ujemną ( $\Delta_{13}\text{ccTQ}^-$ ) zmianą wartości sygnału ccTQ z uwzględnieniem ochotników**

Z przedstawionej powyżej analizy wynika, że zmiana wartości sygnału ccTQ dla 14 spośród 19 ochotników jest jednoznacznie dodatnia (8 ochotników) lub ujemna (6 ochotników). Ochotnicy z mieszaną reakcją na bezdech, w trakcie najkrótszego bezdechu wykazują ujemną wartość zmiany sygnału ccTQ, przy bezdechu trwającym 60 s 2 ochotników miało odpowiedź ujemną, a 3 dodatnią.

Natomiast przy najdłuższym bezdechu, wszyscy ochotnicy z grupy mieszanej wykazali dodatnią wartość zmiany sygnału  $cCTQ$ .

#### 5.4.2 Charakterystyka grup przypadków podzielonych na dodatnią i ujemną zmianę $sasTQ$

Drugi analizowany intuicyjny podział: na grupę przypadków gdzie wartość zmiany sygnału  $sasTQ$  jest dodatnia ( $\Delta_{13}sasTQ^+$ ) oraz na grupę przypadków gdzie wartość zmiany sygnału  $sasTQ$  jest ujemna ( $\Delta_{13}sasTQ^-$ ). Charakterystyki parametrów dla tak utworzonych dwóch grup znajduje się w tabeli 5.10 (wartości średnie i mediany dla poszczególnych sygnałów po podziale na grupy przypadków), tabeli 5.11 (wartości średnie i mediany dla poszczególnych sygnałów z uwzględnieniem czasu trwania bezdechu w grupie  $\Delta_{13}sasTQ^+$ ) oraz tabeli 5.12 (wartości średnie i mediany dla poszczególnych sygnałów z uwzględnieniem czasu trwania bezdechu w grupie  $\Delta_{13}sasTQ^-$ ).

**Tabela 5.10. Wartości średnie z odchyleniem standardowym (dla  $\Delta_{13}w_i$ , które mają rozkład normalny, zakresowane, szare komórki) oraz mediany z odchyleniem kwartylnym (dla  $\Delta_{13}w_i$ , które nie mają rozkładu normalnego) dla grupy gdzie wartość  $\Delta_{13}sasTQ$  jest większa od zera ( $\Delta_{13}sasTQ^+$ ) oraz mniejsza od zera ( $\Delta_{13}sasTQ^-$ ). Współczynniki zmienności (CV%) zostały policzone w zależności od posiadania lub nie przez dane rozkładu normalnego**

	Grupa ochotników $\Delta_{13}sasTQ^+$	Grupa ochotników $\Delta_{13}sasTQ^-$	wszystkie przypadki
$\Delta_{13}w_1$ ( $\Delta_{13}cCTQ$ )	$\Delta w_i$ mediana $\pm QD$ 13,916 $\pm$ 19,158 CV%=137,669	$\Delta w_i$ mediana $\pm QD$ 0,943 $\pm$ 19,170 CV%=2032,874	$w_i$ mediana $\pm QD$ 2,997 $\pm$ 19,502 CV%=650,717
	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 15 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 10	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 17 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 15	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 32 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 25
$\Delta_{13}w_2$ ( $\Delta_{13}sasTQ$ )	$\Delta w_i$ mediana $\pm QD$ 54,082 $\pm$ 39,668 CV%=73,348	$\Delta w_i$ mediana $\pm QD$ -75,995 $\pm$ 73,767 CV%=-97,068	$w_i$ mediana $\pm QD$ -14,857 $\pm$ 73,415 CV%=-494,144
	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 25 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 0 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 32	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 25 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 32
$\Delta_{13}w_3$ ( $\Delta_{13}SP$ )	$\Delta w_i$ mediana $\pm QD$ 37,000 $\pm$ 8,500 CV%=22,973	$\Delta w_i$ mediana $\pm QD$ 29,000 $\pm$ 13,250 CV%=45,690	$w_i$ mediana $\pm QD$ 32,000 $\pm$ 12,500 CV%=39,062



**Modelowanie wpływu bezdechu na zmiany szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej u zdrowych ochotników**

	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 24 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 32 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 56 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0
$\Delta_{13}W_4$ ( $\Delta_{13}DP$ )	$W_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ 19,000±10,751 CV%=56,584	$W_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ 15,406±10,251 CV%=66,539	$W_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ 16,982±10,533 CV%=62,024
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 24 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 1	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 30 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 2	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 54 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 3
$\Delta_{13}W_5$ ( $\Delta_{13}MAP$ )	$W_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ 24,853±12,511 CV%=50,340	$\Delta W_i \text{ mediana} \pm QD$ 20,167±9,000 CV%=44,627	$W_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ 22,901±12,257 CV%=53,522
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 25 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 32 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 57 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0
$\Delta_{13}W_6$ ( $\Delta_{13}HR$ )	$\Delta W_i \text{ mediana} \pm QD$ 2,000±8,500 CV%=425,000	$\Delta W_i \text{ mediana} \pm QD$ 2,000±13,750 CV%=687,500	$W_i \text{ mediana} \pm QD$ 2,000±11,500 CV%=575,000
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 15 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 10	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 17 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 14	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 32 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 24
$\Delta_{13}W_7$ ( $\Delta_{13}CBFVe$ )	$\Delta W_i \text{ mediana} \pm QD$ 18,690±7,440 CV%=39,807	$W_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ 16,594±11,510 CV%=69,362	$W_i \text{ mediana} \pm QD$ 16,850±8,630 CV%=51,217
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 25 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 31 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 1	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 56 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 1
$\Delta_{13}W_8$ ( $\Delta_{13}RI$ )	$W_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ -0,130±0,097 CV%=-74,615	$W_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ -0,107±0,109 CV%=-101,869	$W_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ -0,117±0,104 CV%=-88,889
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 2 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 23	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 5 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 27	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 7 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 50
$\Delta_{13}W_9$ ( $\Delta_{13}PI$ )	$W_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ -0,492±0,404 CV%=-82,114	$W_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ -0,426±0,468 CV%=-109,859	$W_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ -0,455±0,439 CV%=-96,483
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 3 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 22	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 3 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 28	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 6 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 50
$\Delta_{13}W_{10}$ ( $\Delta_{13}d$ )	$W_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ 0,033±0,049 CV%=148,485	$W_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ 0,027±0,035 CV%=129,630	$W_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$ 0,030±0,042 CV%=140,000
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 15	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 21	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 36

	ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 4	ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 8	ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 12
$\Delta_{13}w_{11}$ ( $\Delta_{13}SaO_2$ )	$\Delta w_i \text{ mediana} \pm QD$ -0,170±0,475 CV%=-279,412	$\Delta w_i \text{ mediana} \pm QD$ -0,950±1,000 CV%=-105,263	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ -0,905±0,560 CV%=61,878
	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 4 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 16	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 3 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 24	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 7 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 40
$\Delta_{13}w_{12}$ ( $\Delta_{13}EtCO_2$ )	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 3,260±3,405 CV%=104,448	$\Delta w_i \text{ mediana} \pm QD$ 3,500±2,850 CV%=81,429	$w_i \text{ mediana} \pm QD$ 3,000±3,230 CV%=108,333
	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 17 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 2	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 25 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 3	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 42 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 5

Tabela 5.10 zawiera wartości średnie i mediany dla dwóch grup powstałych po rozdzieleniu 57 przypadków na przypadki gdzie wartość  $\Delta_{13}w_2$  ( $\Delta_{13}sasTQ$ ) jest większa lub mniejsza od zera (przypadków gdzie wartość  $\Delta_{13}w_2$  jest równa 0 nie zarejestrowano). Szczegółowy opis grupy przypadków gdzie  $\Delta_{13}sasTQ^+$ , oraz grupy przypadków gdzie  $\Delta_{13}sasTQ^-$ , z uwzględnieniem czasu trwania bezdechu znajdują się odpowiednio w tabeli 5.11 oraz w tabeli 5.12.

**Tabela 5.11. Wartości średnie z odchyleniem standardowym (dla  $\Delta_{13}w_i$ , które mają rozkład normalny, zakreskowane, szare komórki) oraz mediany z odchyleniem kwartylnym (dla  $\Delta_{13}w_i$ , które nie mają rozkładu normalnego) dla grupy przypadków gdzie  $\Delta_{13}sasTQ^+$  z uwzględnieniem długości trwania bezdechu. Współczynniki zmienności (CV%) zostały policzone w zależności od posiadania lub nie przez dane rozkładu normalnego**

	30 s bezdech t13.3	60 s bezdech t13.6	maksymalny bezdech t13.9	wszystkie przypadki w grupie $\Delta_{13}sasTQ^+$
$\Delta_{13}w_1$ ( $\Delta_{13}CcTQ$ )	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 0,460±18,704 CV%=4066,087	$\Delta w_i \text{ mediana} \pm QD$ -1,467±42,696 CV%=-2910,429	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 40,854±40,944 CV%=100,220	$\Delta w_i \text{ mediana} \pm QD$ 13,916±19,158 CV%=137,669
	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 5 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 4	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 3 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 4	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 7 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 2	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 15 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 10
$\Delta_{13}w_2$ ( $\Delta_{13}sasTQ$ )	$\Delta w_i \text{ mediana} \pm QD$ 72,808±13,702 CV%=18,819	$\Delta w_i \text{ mediana} \pm QD$ 83,987±42,829 CV%=50,995	$w_i \text{ srednia} \pm std \ dev$ 41,523±40,458 CV%=97,435	$\Delta w_i \text{ mediana} \pm QD$ 54,082±39,668 CV%=73,348
	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 9 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 7 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 9 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 25 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 0



**Modelowanie wpływu bezdechu na zmiany szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej u zdrowych ochotników**

$\Delta_{13}W_3$ ( $\Delta_{13}SP$ )	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ 36,333±19,698 CV%=54,215	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ 30,857±12,877 CV%=41,731	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ 41,222±27,133 CV%=65,822	$\Delta w_{i\text{ mediana}} \pm QD$ 37,000±8,500 CV%=22,973
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 8 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 7 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 9 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 24 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0
$\Delta_{13}W_4$ ( $\Delta_{13}DP$ )	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ 17,667±7,176 CV%=40,618	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ 15,143±13,031 CV%=86,053	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ 23,333±11,478 CV%=49,192	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ 19,000±10,751 CV%=56,584
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 9 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 6 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 1	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 9 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 24 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 1
$\Delta_{13}W_5$ ( $\Delta_{13}MAP$ )	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ 23,889±9,487 CV%=39,713	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ 20,381±12,645 CV%=62,043	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ 29,296±14,796 CV%=50,505	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ 24,853±12,511 CV%=50,340
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 9 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 7 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 9 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 25 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0
$\Delta_{13}W_6$ ( $\Delta_{13}HR$ )	$\Delta w_{i\text{ mediana}} \pm QD$ 5,000±9,000 CV%=180,000	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ -4,143±16,160 CV%=-390,055	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ -2,222±15,303 CV%=-688,704	$\Delta w_{i\text{ mediana}} \pm QD$ 2,000±8,500 CV%=425,000
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 7 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 2	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 4 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 3	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 4 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 5	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 15 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 10
$\Delta_{13}W_7$ ( $\Delta_{13}CBFVe$ )	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ 12,913±11,500 CV%=89,057	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ 14,830±5,761 CV%=38,847	$\Delta w_{i\text{ mediana}} \pm QD$ 35,541±5,895 CV%=16,586	$\Delta w_{i\text{ mediana}} \pm QD$ 18,690±7,440 CV%=39,807
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 9 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 7 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 9 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 25 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0
$\Delta_{13}W_8$ ( $\Delta_{13}RI$ )	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ -0,086±0,091 CV%=-105,814	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ -0,160±0,085 CV%=-53,125	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ -0,150±0,106 CV%=-70,667	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ -0,130±0,097 CV%=-74,615
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 2 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 7	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 0 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 7	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 0 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 9	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 2 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 23
$\Delta_{13}W_9$ ( $\Delta_{13}PI$ )	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ -0,277±0,442 CV%=-159,567	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ -0,431±0,199 CV%=-46,172	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ -0,753±0,364 CV%=-48,340	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ -0,492±0,404 CV%=-82,114
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 3 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 6	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 0 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 7	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 0 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 9	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 3 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 22
$\Delta_{13}W_{10}$	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$

$(\Delta_{13d})$	0,023±0,045 CV%=195,652	0,033±0,056 CV%=169,697	0,042±0,052 CV%=123,809	0,033±0,049 CV%=148,485
	ilość $\Delta_{13W_i^+}$ : 4 ilość $\Delta_{13W_i^-}$ : 2	ilość $\Delta_{13W_i^+}$ : 5 ilość $\Delta_{13W_i^-}$ : 1	ilość $\Delta_{13W_i^+}$ : 6 ilość $\Delta_{13W_i^-}$ : 1	ilość $\Delta_{13W_i^+}$ : 15 ilość $\Delta_{13W_i^-}$ : 4
$\Delta_{13W_{11}}$ $(\Delta_{13SaO_2})$	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ -0,522±0,894 CV%=-171,264	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ -0,420±0,966 CV%=-230,000	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ -0,781±1,448 CV%=-185,403	$\Delta w_{i\text{ mediana}} \pm QD$ -0,170±0,475 CV%=-279,412
	ilość $\Delta_{13W_i^+}$ : 1 ilość $\Delta_{13W_i^-}$ : 5	ilość $\Delta_{13W_i^+}$ : 1 ilość $\Delta_{13W_i^-}$ : 6	ilość $\Delta_{13W_i^+}$ : 2 ilość $\Delta_{13W_i^-}$ : 5	ilość $\Delta_{13W_i^+}$ : 4 ilość $\Delta_{13W_i^-}$ : 16
$\Delta_{13W_{12}}$ $(\Delta_{13EtCO_2})$	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ 2,844±3,088 CV%=108,579	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ 3,486±2,729 CV%=78,285	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ 3,500±4,400 CV%=125,714	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ 3,260±3,405 CV%=104,448
	ilość $\Delta_{13W_i^+}$ : 5 ilość $\Delta_{13W_i^-}$ : 0	ilość $\Delta_{13W_i^+}$ : 6 ilość $\Delta_{13W_i^-}$ : 0	ilość $\Delta_{13W_i^+}$ : 6 ilość $\Delta_{13W_i^-}$ : 2	ilość $\Delta_{13W_i^+}$ : 17 ilość $\Delta_{13W_i^-}$ : 2

Szczegółowy opis grupy przypadków gdzie  $\Delta_{13sasTQ}$ , z uwzględnieniem czasu trwania bezdechu znajdują się w tabeli 5.12.

**Tabela 5.12. Wartości średnie z odchyleniem standardowym (dla  $\Delta_{13W_i}$ , które mają rozkład normalny, zakreskowane, szare komórki) oraz mediany z odchyleniem kwartylnym (dla  $\Delta_{13W_i}$ , które nie mają rozkładu normalnego) dla grupy przypadków gdzie  $\Delta_{13sasTQ}$  z uwzględnieniem długości trwania bezdechu. Współczynniki zmienności (CV%) zostały policzone w zależności od posiadania lub nie przez dane rozkładu normalnego**

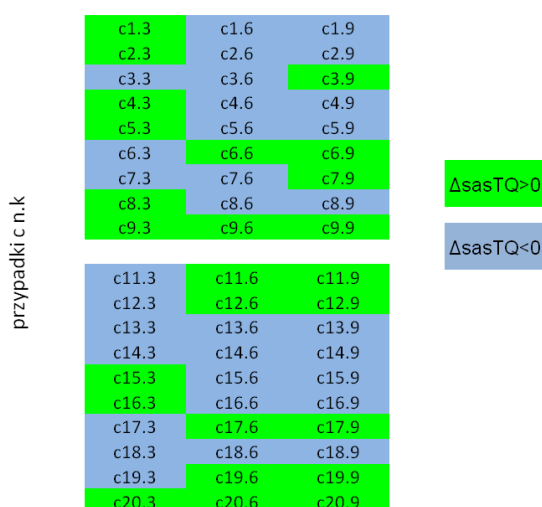
	30 s bezdech t13.3	60 s bezdech t13.6	maksymalny bezdech t13.9	wszystkie przypadki w grupie $\Delta_{13sasTQ}$
$\Delta_{13W_1}$ $(\Delta_{13CCtQ})$	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ -4,271±7,042 CV%=-164,879	$\Delta w_{i\text{ mediana}} \pm QD$ 5,549±16,604 CV%=299,225	$\Delta w_{i\text{ mediana}} \pm QD$ 18,648±31,381 CV%=168,281	$\Delta w_{i\text{ mediana}} \pm QD$ 0,943±19,170 CV%=2032,874
	ilość $\Delta_{13W_i^+}$ : 3 ilość $\Delta_{13W_i^-}$ : 7	ilość $\Delta_{13W_i^+}$ : 8 ilość $\Delta_{13W_i^-}$ : 4	ilość $\Delta_{13W_i^+}$ : 6 ilość $\Delta_{13W_i^-}$ : 4	ilość $\Delta_{13W_i^+}$ : 17 ilość $\Delta_{13W_i^-}$ : 15
$\Delta_{13W_2}$ $(\Delta_{13sasTQ})$	$\Delta w_{i\text{ mediana}} \pm QD$ -33,461±62,437 CV%=-186,596	$\Delta w_{i\text{ mediana}} \pm QD$ -54,687±68,816 CV%=-125,836	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ -193,876±125,825 CV%=-64,900	$\Delta w_{i\text{ mediana}} \pm QD$ -75,995±73,767 CV%=-97,068
	ilość $\Delta_{13W_i^+}$ : 0 ilość $\Delta_{13W_i^-}$ : 10	ilość $\Delta_{13W_i^+}$ : 0 ilość $\Delta_{13W_i^-}$ : 12	ilość $\Delta_{13W_i^+}$ : 0 ilość $\Delta_{13W_i^-}$ : 10	ilość $\Delta_{13W_i^+}$ : 0 ilość $\Delta_{13W_i^-}$ : 32

**Modelowanie wpływu bezdechu na zmiany szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej u zdrowych ochotników**

$\Delta_{13}W_3$ ( $\Delta_{13}SP$ )	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ 27,600±12,903 CV%=46,750	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ 34,167±19,502 CV%=57,078	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ 38,000±25,412 CV%=66,874	$\Delta w_{i\text{ mediana}} \pm QD$ 29,000±13,250 CV%=45,690
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 10 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 12 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 10 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 32 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0
$\Delta_{13}W_4$ ( $\Delta_{13}DP$ )	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ 13,100±11,818 CV%=90,214	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ 17,750±8,945 CV%=50,394	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ 14,900±10,535 CV%=70,705	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ 15,406±10,251 CV%=66,539
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 8 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 2	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 12 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 10 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 30 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 2
$\Delta_{13}W_5$ ( $\Delta_{13}MAP$ )	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ 17,933±9,617 CV%=53,627	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ 23,222±11,425 CV%=49,199	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ 22,600±15,072 CV%=66,690	$\Delta w_{i\text{ mediana}} \pm QD$ 20,167±9,000 CV%=44,627
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 10 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 12 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 10 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 32 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0
$\Delta_{13}W_6$ ( $\Delta_{13}HR$ )	$\Delta w_{i\text{ mediana}} \pm QD$ 10,500±10,000 CV%=95,238	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ -1,167±17,262 CV%=-1479,177	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ -11,000±26,394 CV%=-239,945	$\Delta w_{i\text{ mediana}} \pm QD$ 2,000±13,750 CV%=687,500
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 9 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 1	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 5 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 6	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 3 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 7	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 17 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 14
$\Delta_{13}W_7$ ( $\Delta_{13}CBFVe$ )	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ 10,646±10,955 CV%=102,902	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ 16,422±9,753 CV%=59,390	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ 22,749±11,773 CV%=51,752	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ 16,594±11,510 CV%=69,362
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 9 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 1	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 12 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 10 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 31 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 1
$\Delta_{13}W_8$ ( $\Delta_{13}RI$ )	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ -0,028±0,103 CV%=-367,857	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ -0,146±0,107 CV%=-73,288	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ -0,141±0,079 CV%=-56,028	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ -0,107±0,109 CV%=-101,869
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 4 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 6	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 1 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 11	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 0 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 10	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 5 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 27
$\Delta_{13}W_9$ ( $\Delta_{13}PI$ )	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ -0,086±0,220 CV%=-255,814	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ -0,587±0,524 CV%=-89,267	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ -0,571±0,430 CV%=-75,306	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$ -0,426±0,468 CV%=-109,859
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 2 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 7	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 1 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 11	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 0 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 10	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 3 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 28
$\Delta_{13}W_{10}$	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$	$w_{i\text{ srednia}} \pm std\ dev$

$(\Delta_{13}d)$	0,024±0,033 CV%=137,500	0,022±0,034 CV%=154,545	0,037±0,040 CV%=108,108	0,027±0,035 CV%=129,630
	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 7 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 3	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 7 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 3	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 7 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 2	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 21 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 8
$\Delta_{13}w_{11}$ $(\Delta_{13}SaO_2)$	$\Delta w_{i\ median} \pm QD$ -0,015±0,480 CV%=-3200,000	$\Delta w_{i\ median} \pm QD$ -1,050±1,000 CV%=-95,238	$w_{i\ srednia} \pm std\ dev$ -1,333±1,068 CV%=-80,120	$\Delta w_{i\ median} \pm QD$ -0,950±1,000 CV%=-105,263
	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 3 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 6	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 0 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 9	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 0 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 9	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 3 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 24
$\Delta_{13}w_{12}$ $(\Delta_{13}EtCO_2)$	$w_{i\ srednia} \pm std\ dev$ 2,360±2,459 CV%=104,195	$w_{i\ srednia} \pm std\ dev$ 3,500±4,085 CV%=116,714	$w_{i\ srednia} \pm std\ dev$ 5,480±3,406 CV%=62,153	$\Delta w_{i\ median} \pm QD$ 3,500±2,850 CV%=81,429
	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 8 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 8 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 3	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 9 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}w_i^+$ : 25 ilość $\Delta_{13}w_i^-$ : 3

Rozkład przypadków w poszczególnych grupach został przedstawiony na rysunku 5.15.

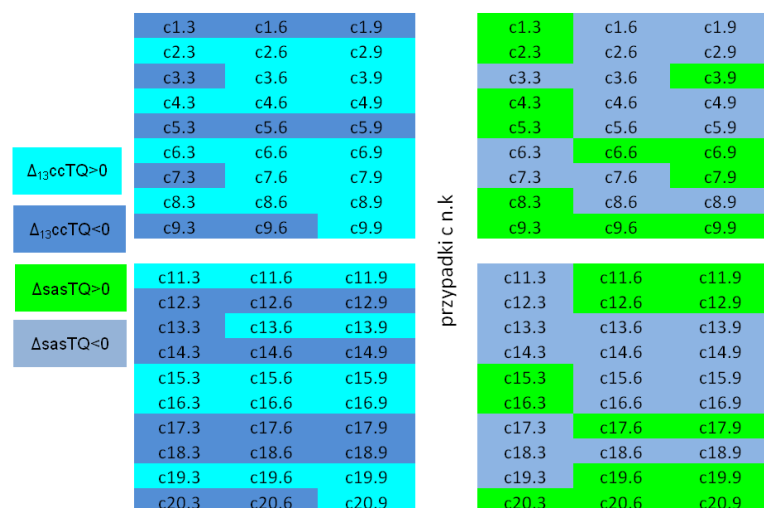


Rysunek 5.15. Podział przypadków na grupę z dodatnią ( $\Delta_{13}sasTQ^+$ ) i ujemną ( $\Delta_{13}sasTQ^-$ ) zmianą wartości sygnału  $sasTQ$  z uwzględnieniem ochotników

Przy intuicyjnym podziale przypadków okazało się, że jedynie 5 z 19 ochotników wykazuje jednoznacznie dodatnią (2 ochotników) lub ujemną (3 ochotników) zmianę sygnału  $sasTQ$ .

### 5.4.3 Charakterystyka grup czterech przypadków

Analiza grup ochotników  $\Delta_{13}sasTQ^+$ ,  $\Delta_{13}sasTQ^-$  oraz grup ochotników  $\Delta_{13}ccTQ^+$ ,  $\Delta_{13}ccTQ^-$  wykazała, że grupy te nie pokrywają się. Ilustruje to rysunek 5.16.



Rysunek 5.16. Porównanie schematów podziału na grupy  $\Delta_{13}ccTQ>0$  i  $\Delta_{13}ccTQ<0$  oraz  $\Delta_{13}sasTQ>0$  i  $\Delta_{13}sasTQ<0$

Przy zestawieniu dwóch podziałów na dodatnią i ujemną grupę  $\Delta_{13}ccTQ$  oraz dodatnią i ujemną grupę  $\Delta_{13}sasTQ$  widać, że grupy nie pokrywają się. Brak im części wspólnych. Dlatego też grupę 57 przypadków podzielono w następujący sposób:

- grupa przypadków gdzie  $\Delta_{13}ccTQ>0$  oraz  $\Delta_{13}sasTQ>0$  (15 przypadków);
- grupa przypadków gdzie  $\Delta_{13}ccTQ<0$  oraz  $\Delta_{13}sasTQ>0$  (10 przypadków);
- grupa przypadków gdzie  $\Delta_{13}ccTQ>0$  oraz  $\Delta_{13}sasTQ<0$  (17 przypadków);
- grupa przypadków gdzie  $\Delta_{13}ccTQ<0$  oraz  $\Delta_{13}sasTQ<0$  (15 przypadków).

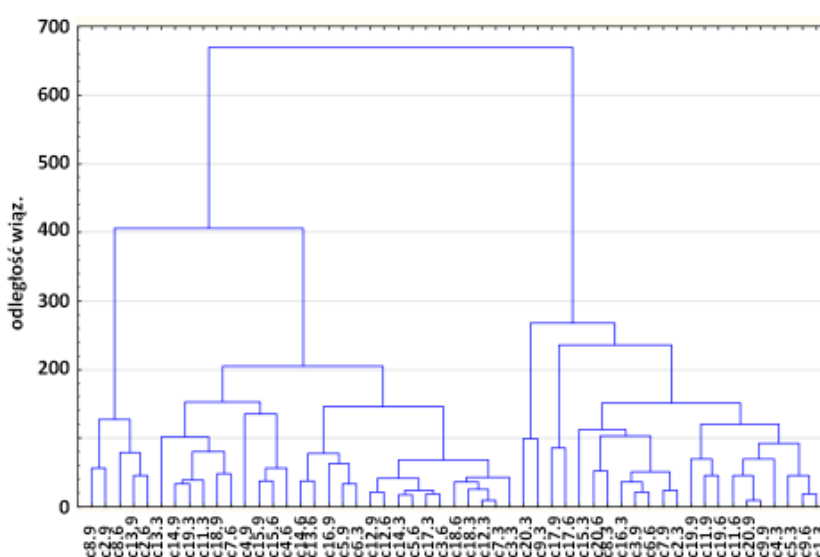
Grupy powstałe z powyższego podziału przypadków poddano analizom statystycznym. Analizy te wykazały, że w każdej z powyższych grup istnieje zależność pomiędzy zmianą sygnału  $ccTQ$  oraz zmianą sygnału  $sasTQ$  a innymi mierzonymi sygnałami. Jednak zależności te nie zostaną omówione w rozprawie ze względu na niską wartość współczynnika determinacji oraz na fakt, że ilość parametrów w tych zależnościach jest zbliżona do ilości przypadków w grupach.

#### 5.4.4 Podział przypadków za pomocą analizy skupień

Dane pochodzące z 57 przypadków zostały poddane analizie klastrowej (skupień) (ang. cluster analysis) [51]. Ze względu na specyfikę danych przetestowane zostały następujące metody aglomeracyjne: pojedyncze wiązanie, pełne wiązanie, średnich połączeń, metoda Warda. Użyte miary odległości to kwadrat odległości euklidesowej, odległość euklidesowa, odległość miejska (Manhattan), odległość Czebyszewa, 1-r Pearsona. Metodą, która dała najlepszy, z punktu widzenia specyfiki danych, podział była metoda aglomeracji z pełnym wiązaniem i miarą odległości Czebyszewa (ang. *complete linkage with Chebyshev distance*). Metoda ta podzieliła dane na dwie grupy (rysunek 5.17):

- lewy klaster, 31 przypadki, które są po lewej stronie. 29 przypadków w tej grupie posiada ujemną wartość zmiany sygnału sasTQ,  $\Delta_{13}\text{sasTQ} < 0$ ;
- prawy klaster, 22 przypadki, które znalazły się po prawej stronie. Wszystkie przypadki w tej grupie posiada dodatnią wartość zmiany sygnału sasTQ,  $\Delta_{13}\text{sasTQ} > 0$ .

W wyniku tak przeprowadzonej aglomeracji 4 przypadki nie zostały przyporządkowane do żadnej grupy.



Rysunek 5.17. Diagram drzewa z wiązaniem pełnym i odległością Czebyszewa dla 53 przypadków (4 przypadki nie zostały sklasyfikowane przez algorytm)

Wartości średnie oraz mediany, dla tak otrzymanych grup zostały przedstawione w tabeli 5.13.



**Modelowanie wpływu bezdechu na zmiany szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej u zdrowych ochotników**

Tabela 5.13. Wartości średnie z odchyleniem standardowym (dla  $\Delta_{13}W_i$ , które mają rozkład normalny, zakreskowane, szare komórki) oraz mediany z odchyleniem kwartylnym (dla  $\Delta_{13}W_i$ , które nie mają rozkładu normalnego) dla grupy przypadków lewy i prawy klaster. Współczynniki zmienności (CV%) zostały policzone w zależności od posiadania lub nie przez dane rozkładu normalnego

	Grupa przypadków lewy klaster	Grupa przypadków prawy klaster
$\Delta_{13}W_1$ ( $\Delta_{13}CC(TQ)$ )	$\Delta w_{i \text{ mediana}} \pm QD$	$\Delta w_{i \text{ mediana}} \pm QD$
	0,943±18,435	18,286±20,235
	CV%=1954,931	CV%=110,658
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 16 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 15	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 14 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 8
$\Delta_{13}W_2$ ( $\Delta_{13}Sas(TQ)$ )	$\Delta w_{i \text{ mediana}} \pm QD$	$\Delta w_{i \text{ mediana}} \pm QD$
	-87,473±79,019	63,706±29,863
	CV%=-90,335	CV%=46,876
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 2 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 29	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 22 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0
$\Delta_{13}W_3$ ( $\Delta_{13}SP$ )	$\Delta w_{i \text{ mediana}} \pm QD$	<i><math>w_i \text{ srednia} \pm std \ dev</math></i>
	29,000±13,5	35,682±15,664
	CV%=46,552	CV%=43,899
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 31 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 21 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0
$\Delta_{13}W_4$ ( $\Delta_{13}DP$ )	<i><math>w_i \text{ srednia} \pm std \ dev</math></i>	<i><math>w_i \text{ srednia} \pm std \ dev</math></i>
	14,516±10,627	19,818±9,878
	CV%=73,209	CV%=49,844
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 29 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 2	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 21 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 1
$\Delta_{13}W_5$ ( $\Delta_{13}MAP$ )	$\Delta w_{i \text{ mediana}} \pm QD$	<i><math>w_i \text{ srednia} \pm std \ dev</math></i>
	19,667±10,167	25,106±10,097
	CV%=51,696	CV%=40,217
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 31 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 22 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0
$\Delta_{13}W_6$ ( $\Delta_{13}HR$ )	$\Delta w_{i \text{ mediana}} \pm QD$	$\Delta w_{i \text{ mediana}} \pm QD$
	2,000±12,500	2,500±8,000
	CV%=625,000	CV%=320,000
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 16 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 14	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 14 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 8

$\Delta_{13}W_7$ ( $\Delta_{13}CBFVe$ )	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$
	15,915±11,300 CV%=71,002	18,966±12,749 CV%=67,220
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 30 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 1	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 22 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 0
$\Delta_{13}W_8$ ( $\Delta_{13}RI$ )	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$
	-0,090±0,098 CV%=-108,889	-0,128±0,093 CV%=-72,656
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 5 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 26	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 2 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 20
$\Delta_{13}W_9$ ( $\Delta_{13}PI$ )	$\Delta w_i \text{ mediana} \pm QD$	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$
	-0,250±0,315 CV%=-126,000	-0,485±0,396 CV%=-81,649
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 3 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 27	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 3 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 19
$\Delta_{13}W_{10}$ ( $\Delta_{13}d$ )	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$
	0,030±0,038 CV%=126,667	0,028±0,047 CV%=167,857
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 23 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 8	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 12 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 4
$\Delta_{13}W_{11}$ ( $\Delta_{13}SaO_2$ )	$\Delta w_i \text{ mediana} \pm QD$	$\Delta w_i \text{ mediana} \pm QD$
	-0,950±0,980 CV%=-103,158	-0,100±0,475 CV%=-475,000
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 3 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 24	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 4 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 13
$\Delta_{13}W_{12}$ ( $\Delta_{13}EtCO_2$ )	$\Delta w_i \text{ mediana} \pm QD$	$w_i \text{ srednia} \pm \text{std dev}$
	3,000±2,900 CV%=96,667	3,104±3,310 CV%=106,637
	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 24 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 3	ilość $\Delta_{13}W_i^+$ : 15 ilość $\Delta_{13}W_i^-$ : 1

Wartości median sygnałów  $\Delta_{13}ccTQ$  oraz  $\Delta_{13}sasTQ$  w lewym i prawym klastrze różnią się w sposób znaczący. Wszystkie sygnały charakteryzują się również dużymi wartościami współczynnika zmienności.



#### **5.4.5 Podsumowanie**

W rozdziale zostały przeanalizowane dane otrzymane z Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Dane pochodzą od 19 ochotników, którzy wstrzymywali oddech na kolejno 30 s, 60 s oraz na maksymalnie długi czas. Z przeprowadzonych analiz wynika, że sygnały otrzymana dla badanej grupy wykazują dużą zmienność oraz częściowo brak rozkładu normalnego. Może to być spowodowane zarówno zbyt małą grupą badawczą jak i specyfiką eksperymentu. Dla rozprawy ważny jest fakt, że dane można analizować zarówno jako dane podzielone na etapy eksperymentu z uwzględnieniem lub bez długości trwania bezdechu jak i jako zmianę wartości sygnałów wywołaną bezdechem.

## 6. Zaproponowane modele zmian szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej

Istniejąca wiedza na temat regulacji przestrzeni podpajęczynówkowej skupia się wyłącznie na obserwacjach medycznych, pozbawionych szczegółowej analizy statystycznej. Skąpe, ale istniejące modele zawierają błędy wynikające zarówno ze złych założeń początkowych jak i zastosowania niepotrzebnie ograniczonych narzędzi matematycznych. Pierwsze prace autorki pokazują alternatywę dla istniejących modeli oraz proponują nowe, oryginalne spojrzenie na interpretacje matematyczne istniejących prac [49] [50].

W wyniku szczegółowej analizy zgromadzonego materiału badawczego powstały dwie grupy o odmiennej reakcji na bezdech. Dla każdej z grup został utworzony model zmian szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej. W toku prac, uzyskane zostały również klasyfikatory, pozwalające na przyporządkowanie pacjenta do danej grupy. Modele te oraz klasyfikatory posłużyły do zaproponowania procedury diagnostycznej.

### 6.1. Model zmian szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej zależny od zmiany wartości sygnału *ccTQ*

Analiza danych otrzymanych w wyniku eksperymentu polegającego na wstrzymywaniu oddechu przez ochotników pozwoliła na otrzymanie modeli zmian sygnału *ccTQ* [35]. Sygnał ten odzwierciedla składową sercową w pulsacji przestrzeni podpajęczynówkowej. Do otrzymania modeli użyto metody linearyzowanej regresji nieliniowej.

W pierwszej kolejności wykonane zostały próby utworzenia modeli dla sygnałów *ccTQ* oraz *sasTQ*. Nie udało się utworzyć modeli (o parametrach znaczących statystycznie oraz z wystarczającą pokrywalnością dla danych) dla tych sygnałów. Kolejnym etapem była próba utworzenia modelu dla zmiany sygnału *ccTQ* lub zmiany sygnału *sasTQ*. Próba ta skończyła się niepowodzeniem. W wyniku dalszej analizy, dane podzielono na grupy i utworzono dwa modele: dla dodatniej zmiany sygnału *ccTQ* ( $\Delta_{13}ccTQ^+$ ) oraz dla ujemnej zmiany sygnału *ccTQ* ( $\Delta_{13}ccTQ^-$ ). Modele te zostały wybrane na podstawie wartości współczynnika determinacji z grupy wszystkich modeli, które mogą być utworzone dla tych sygnałów. Ważnym kryterium wyboru był poziom istotności parametrów tych modeli. Przyjęto poziom istotności parametrów  $\alpha=0,05$ .

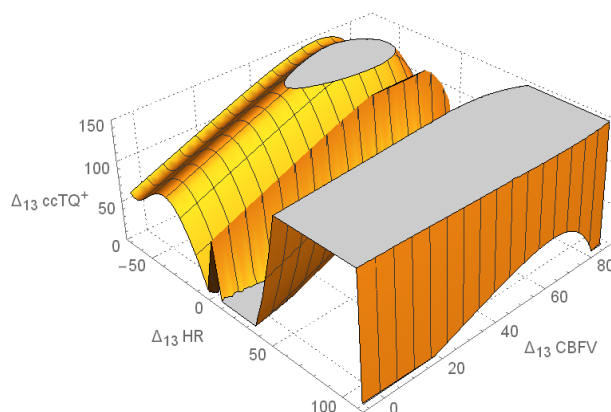
Model  $\Delta_{13}ccTQ^+$  zależy od zmiany pulsu oraz zmiany średniej prędkości przepływu krwi:

$$\Delta_{13}ccTQ^+ = f_{plus}(\Delta_{13}HR, \Delta_{13}CBFVe), \quad 6.1$$

a dokładniej:

$$\begin{aligned} \Delta_{13}ccTQ^+ = & \frac{56,97}{\Delta_{13}HR} - 3,299 \cdot \Delta_{13}HR + 4,629 \cdot 10^{-2} \cdot \Delta_{13}HR^2 \\ & + 2,02 \cdot 10^{-3} \cdot \Delta_{13}HR^3 - 1,81 \cdot 10^{-7} \cdot \Delta_{13}HR^5 \\ & + 1,483 \cdot \Delta_{13}CBFV - 2,42 \cdot 10^{-2} \cdot e^{\frac{\Delta_{13}CBFV}{10}} + 0,430, \\ & \Delta_{13}HR \neq 0 \end{aligned} \quad 6.2$$

Model ten obejmuje 32 przypadki i wyklucza sytuację, kiedy zmiana pulsu jest równa 0 (eksperyment nie wykazał takiego przypadku). Współczynnik determinacji dla tego modelu jest równy  $R^2=0,791$ . Wykres funkcji  $\Delta_{13}ccTQ^+$  został pokazany na rysunku 6.1.



**Rysunek 6.1. Wykres funkcji  $\Delta_{13}ccTQ^+$  [a.u.] względem  $\Delta_{13}HR$  [uderzeń/min] oraz  $\Delta_{13}CBFVe$  [cm/s] ograniczony zakresem fizjologicznym**

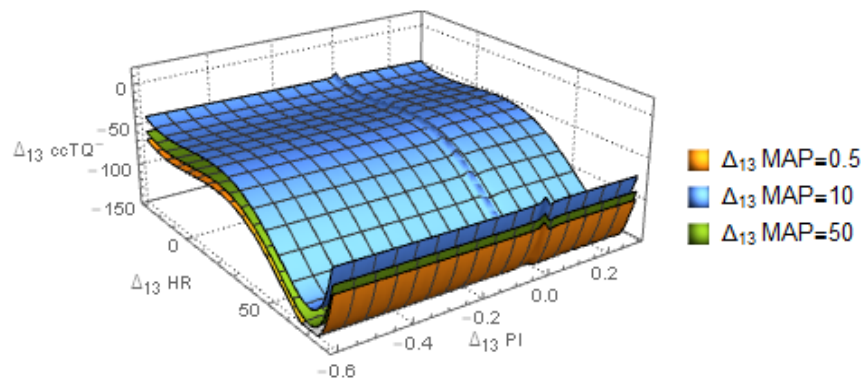
Model  $\Delta_{13}ccTQ^-$  zależy od zmiany średniego ciśnienia tętniczego, zmiany pulsu oraz zmiany indeksu pulsacji:

$$\Delta_{13}ccTQ^- = f_{minus}(\Delta_{13}MAP, \Delta_{13}HR, \Delta_{13}PI) \quad 6.3$$

a dokładniej:

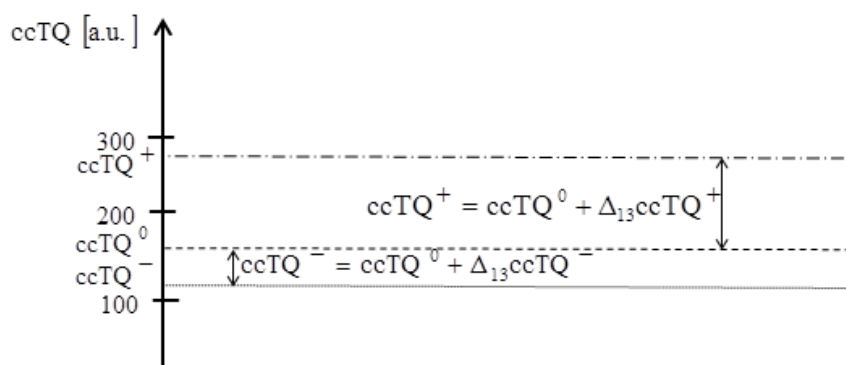
$$\begin{aligned}
\Delta_{13}ccTQ^- &= 0,3319 \cdot \Delta_{13}HR - 5,664 \cdot 10^{-4} \cdot \Delta_{13}HR^3 + 8,194 \cdot 10^{-2} \cdot e^{\frac{\Delta_{13}HR}{10}} \\
&\quad - \frac{22,167}{\Delta_{13}MAP} - 1,476 \cdot \Delta_{13}MAP + 9,564 \cdot 10^{-5} \cdot \Delta_{13}MAP^4 \\
&\quad - 2,163 \cdot 10^{-6} \cdot \Delta_{13}MAP^5 + 1,171 \cdot 10^{-3} \cdot 10^{\frac{\Delta_{13}MAP}{10}} - \frac{3,704 \cdot 10^{-2}}{\Delta_{13}PI} \\
&\quad - 36,19 \cdot 10^{\frac{\Delta_{13}PI}{10}} + 4,553, \\
&\quad \Delta_{13}MAP \neq 0 \wedge \Delta_{13}PI \neq 0
\end{aligned}
\tag{6.4}$$

Model ten obejmuje 25 przypadków i wyklucza sytuację, kiedy zmiana średniego ciśnienia tętniczego oraz zmiana indeksu pulsacji są równe (eksperyment nie wykazał takich przypadków). Współczynnik determinacji dla tego modelu jest równy  $R^2=0,823$ . Wykres funkcji  $\Delta_{13}ccTQ^-$  został pokazany na rysunku 6.2.



**Rysunek 6.2.** Wykres funkcji  $\Delta_{13}ccTQ^-$  [a.u.] względem  $\Delta_{13}HR$  [uderzeń/min] i  $\Delta_{13}PI$  [1] dla 3 różnych wartości  $\Delta_{13}MAP$  [mmHg] ograniczony zakresem fizjologicznym

Porównując te dwa modele, można przypuszczać, że istnieją dwa różne systemy regulacyjne, które w zależności od tego, w której grupie, dodatniej czy ujemnej, znajduje się przypadek, są pod kontrolą innych czynników. Interpretację tych regulacji przedstawia rysunek 6.3.



**Rysunek 6.3.** Zmiana wartości  $ccTQ$  w wyniku bezdechu. Początkowa wartość sygnału  $ccTQ$  oznaczona  $ccTQ^0$ , w wyniku bezdechu, wzrosła do wartości  $ccTQ^+$  (model  $\Delta_{13}ccTQ^+$ ) lub zmalała do wartości  $ccTQ^-$  (model  $\Delta_{13}ccTQ^-$ ), w zależności od przypadku

Przyjmując, wartość początkową sygnału  $ccTQ$  jako  $ccTQ^0$ , może ona wzrosnąć (do wartości  $ccTQ^+$ ) lub zmaleć (do wartości  $ccTQ^-$ ) w zależności od rozważanego przypadku.

Jak dotychczas, brak jest doniesień literaturowych o analizie opierającej się na takim podziale przypadków. Nie ma również doniesień dotyczących mechanizmów opisujących zmniejszenie lub zwiększenie szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej, które to pojawiają się w wyniku tego samego eksperymentu. Przedstawione wyniki są oryginalne na skalę światową. Są to wstępne badania, dlatego też przeprowadzone były na grupie zdrowych ochotników.

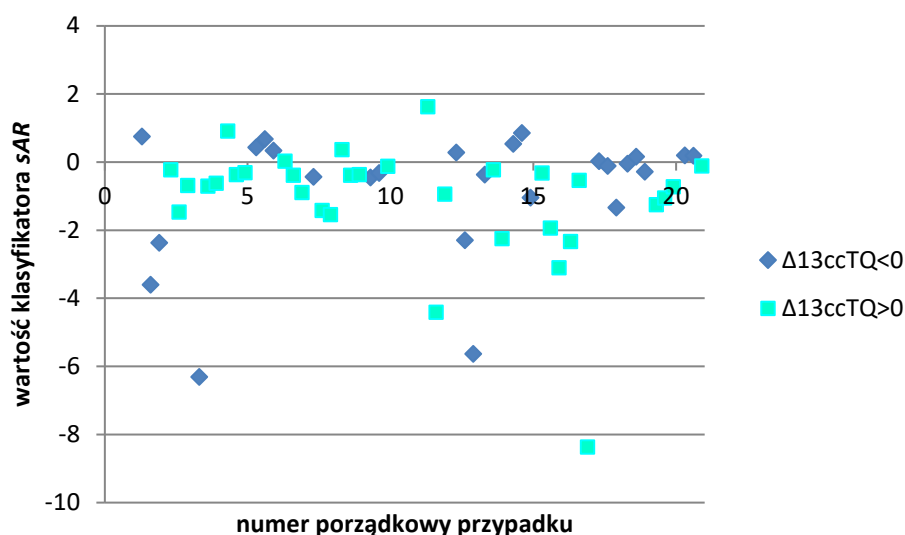
## **6.2. Klasyfikatory pozwalające na pogrupowanie ochotników**

Opisane powyżej modele (zależności 6.1 oraz 6.3) pozwoliły na podział przypadków na dwie grupy. Podział ten został wprowadzony w wyniku analizy różnic pomiędzy etapami eksperymentu, dlatego też celowe jest poszukanie sposobu na przyporządkowanie przypadków do danej grupy tylko na podstawie pomiarów w spoczynku ( $t_1$ ). Do tego celu wykorzystane zostały znane klasyfikatory: wskaźnik autoregulacji naczyń mózgowych (równanie 2.16), indeks autoregulacji (równanie 2.20) oraz wskaźnik autoregulacji (równanie 2.19). Pod wielkości z indeksem "1" zostały podstawione pomiary wykonane w  $t_1$ , natomiast pod wielkości z indeksem "2" zostały podstawione pomiary wykonane w  $t_3$ , niezależnie czy od tego, czy badany w eksperymencie sygnał rósł lub malał. Wyliczone wartości median klasyfikatorów zostały umieszczone w tabeli 5.1. Zarówno parametry  $sAR$ ,  $ARI$  oraz  $AG$  nie wykazują rozkładu normalnego.

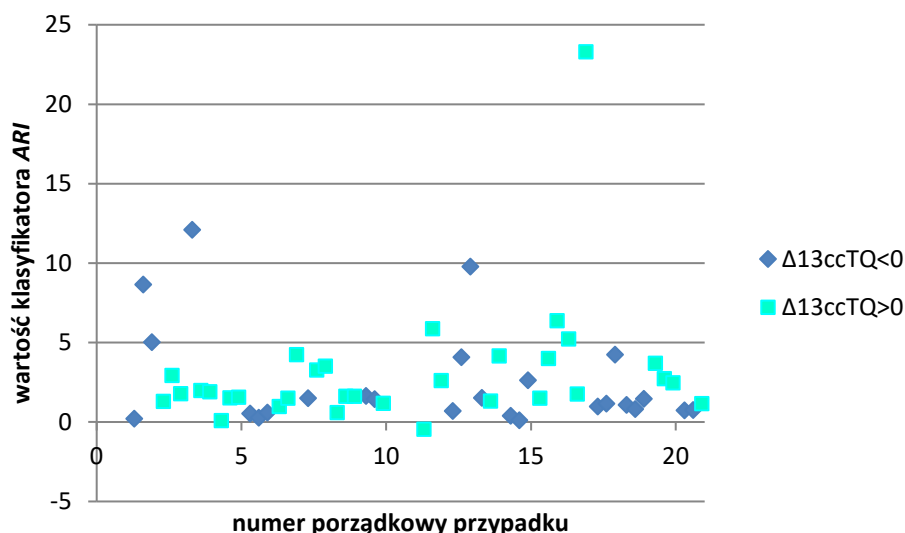
Tabela 6.1. Mediany z rozkładem kwartylnym wartości klasyfikatorów *sAR*, *ARI*, *AG* dla wszystkich przypadków oraz z podziałem na grupę przypadków  $\Delta_{13ccTQ}^+$  oraz grupę przypadków  $\Delta_{13ccTQ}^-$

	wszystkie przypadki	grupa przypadków $\Delta_{13ccTQ}^+$	grupa przypadków $\Delta_{13ccTQ}^-$
wskaźnik autoregulacji naczyń mózgowych <i>sAR</i>	-0,385±0,681	-0,650±0,587	-0,110±0,664
indeks autoregulacji <i>ARI</i>	1,554±1,289	1,845±1,099	1,152±0,965
wskaźnik autoregulacji <i>AG</i>	0,685±0,544	0,890±0,510	0,493±0,298

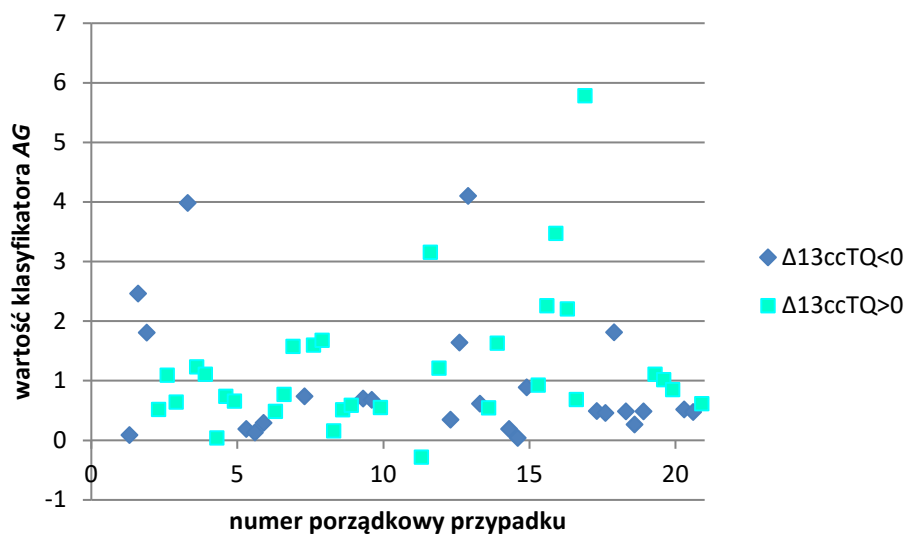
Tabela 6.1 zawiera mediany klasyfikatorów *sAR*, *ARI* oraz *AG* wyliczone dla grup przypadków. Różnice w wartościach median pozwalają sądzić, że jest możliwe określenie przynależności danego przypadku do grupy przypadków. Rozkład przypadków na podstawie wyliczonych klasyfikatorów przedstawiają rysunek 6.4, rysunek 6.5 oraz rysunek 6.6.



Rysunek 6.4. Rozkład wskaźnika autoregulacji naczyń mózgowych *sAR* w grupach przypadków  $\Delta_{13ccTQ}^+$  oraz  $\Delta_{13ccTQ}^-$



Rysunek 6.5. Rozkład indeksu autoregulacji ARI w grupach przypadków  $\Delta_{13ccTQ}^+$  oraz  $\Delta_{13ccTQ}^-$



Rysunek 6.6. Rozkład wskaźnika autoregulacji AG w grupach przypadków  $\Delta_{13ccTQ}^+$  oraz  $\Delta_{13ccTQ}^-$

Porównując mediany klasyfikatorów *sAR*, *ARI* oraz *AG* dla jednolitej grupy oraz z podziałem na grupę przypadków  $\Delta_{13ccTQ}^+$  oraz  $\Delta_{13ccTQ}^-$  można było przypuszczać, że jest możliwość przyporządkowania przypadków do grup przypadków. Dokładna analiza rozkładów wartości klasyfikatorów *sAR*, *ARI* oraz *AG* wykazała, że nie jest możliwe sklasyfikowanie przypadków do grup przypadków wyłącznie przy użyciu tych klasyfikatorów. Zatem celowe jest znalezienie takich klasyfikatorów, które w pomiarze spoczynkowym pozwolą przyporządkować przypadki do jednej z

grup przypadków. Z przeprowadzonych analiz zgromadzonego materiału wyznaczone zostały dwa nowe, autorskie klasyfikatory [48]:

✓  $K_{SSH}$

$$K_{SSH} = \frac{sasTQ^{t1}}{HR^{t1}} [a.u. \cdot \text{min}] \quad 6.5$$

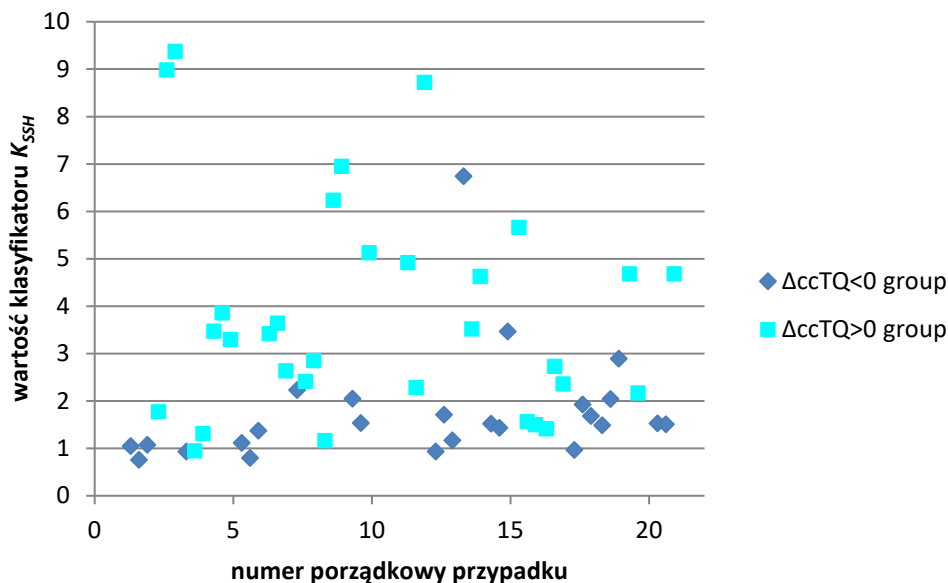
oraz

✓  $K_{ccSS}$

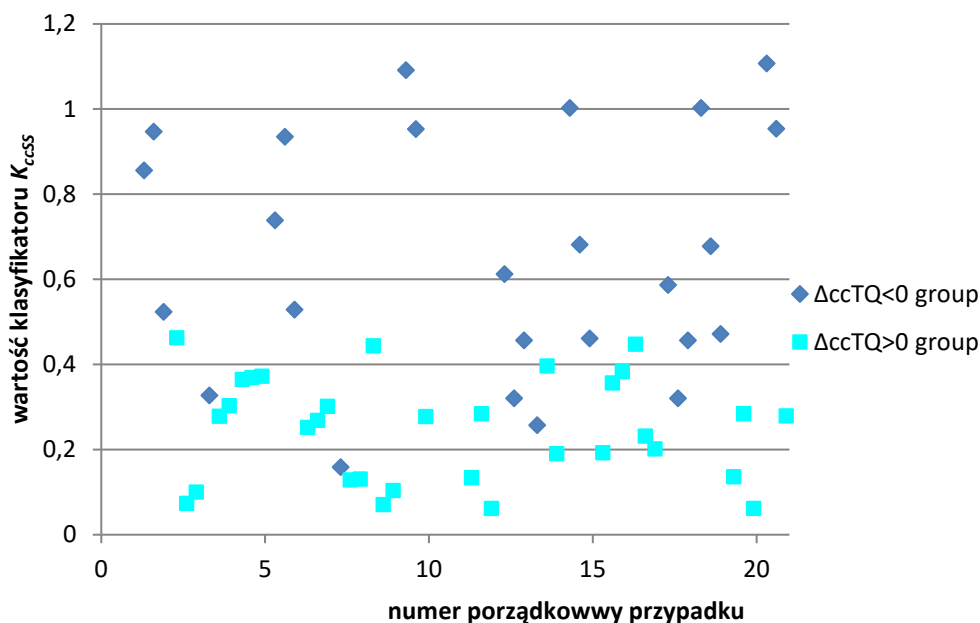
$$K_{ccSS} = \frac{ccTQ^{t1}}{sasTQ^{t1}} [a.u.] \quad 5.6$$

Wartości klasyfikatorów  $K_{SSH}$  oraz  $K_{ccSS}$  zostały policzone dla wszystkich przypadków. Pozwoliło to na wyznaczenie wartości granicznej tych klasyfikatorów pozwalającej na przyporządkowanie przypadków do odpowiedniej grupy przypadków. Rozkład wartości klasyfikatorów  $K_{SSH}$  oraz  $K_{ccSS}$  został pokazany na rysunku 6.7 oraz rysunku 6.8. Klasyfikator  $K_{SSH}$  zarówno w grupie przypadków  $\Delta_{13}ccTQ^+$  jak i w grupie przypadków  $\Delta_{13}ccTQ^-$  nie wykazuje rozkładu normalnego. Klasyfikator  $K_{ccSS}$  w obu grupach przypadków wykazuje rozkład normalny.





Rysunek 6.7. Rozkład klasyfikatora  $K_{SSH}$  z podziałem na grupy przypadków  $\Delta_{13ccTQ}^+$  oraz  $\Delta_{13ccTQ}^-$



Rysunek 6.8. Rozkład klasyfikatora  $K_{ccSS}$  z podziałem na grupy przypadków  $\Delta_{13ccTQ}^+$  oraz  $\Delta_{13ccTQ}^-$

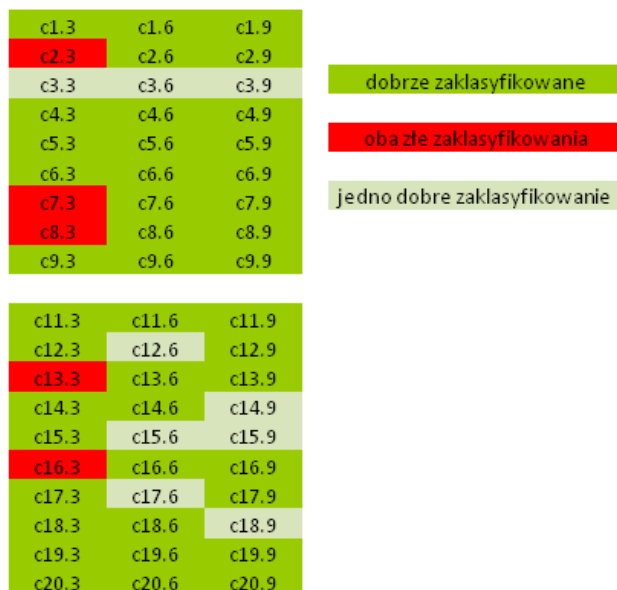
Zatem możliwe jest, aby klasyfikatory  $K_{SSH}$  oraz  $K_{ccSS}$  pozwoliły na przyporządkowanie przypadków do jednej z grup przypadków. Dla klasyfikatora  $K_{SSH}$  wartość graniczna pozwalająca na przyporządkowanie do grupy to 2,150. W przypadku klasyfikatora  $K_{ccSS}$  wartość graniczna wynosi 0,400. Żaden z analizowanych przypadków nie osiągnął wartości granicznych, dlatego też na tym

etapie nie można jednoznacznie powiedzieć do której grupy przypadków wartości graniczne będą należeć. Wartości graniczne klasyfikatorów zostały dobrane tak, aby rozdzielić w sposób prawidłowy jak najwięcej przypadków. Skuteczność takiej klasyfikacji oraz wartości median dla tych klasyfikatorów w poszczególnych grupach zostały przedstawione w tabeli 6.2.

**Tabela 6.2. Analiza klasyfikatorów  $K_{SSH}$  oraz  $K_{ccSS}$  : mediana z odchyleniem kwartylnym, wartość graniczna, procentowa skuteczność klasyfikacji dla wyznaczonej wartości granicznej**

	cechy	grupa przypadków $\Delta ccTQ^+$	grupa przypadków $\Delta ccTQ^-$
$K_{SSH}$	mediana z odchyleniem kwartylnym	3,444±1,397	1,504±0,426
	wartość graniczna	>2,150	<2,150
	pozytywna klasyfikacja z limitem granicznym 2,150	84,000%	78,125%
$K_{ccSS}$	średnia wartość z odchyleniem standardowym	0,248±0,123	0,657±0,285
	wartość graniczna	<0,400	>0,400
	pozytywna klasyfikacja z limitem granicznym 0,400	80,000%	90,625%

Tabela 6.2 pokazuje, że przy tak przyjętych wartościach granicznych dla klasyfikatorów  $K_{SSH}$  oraz  $K_{ccSS}$  skuteczność przyporządkowania przypadków do grupy przypadków jest bardzo duża (dla  $K_{SSH}$  to 84,000% w grupie przypadków  $\Delta ccTQ^+$  oraz 78,125% w grupie przypadków  $\Delta ccTQ^-$ , natomiast dla  $K_{ccSS}$  to 80,000% w grupie przypadków  $\Delta ccTQ^+$  oraz 90,625% w grupie przypadków  $\Delta ccTQ^-$ ). Rozkład dobrze i źle przyporządkowanych przypadków został przedstawiony na rysunku 5.16.

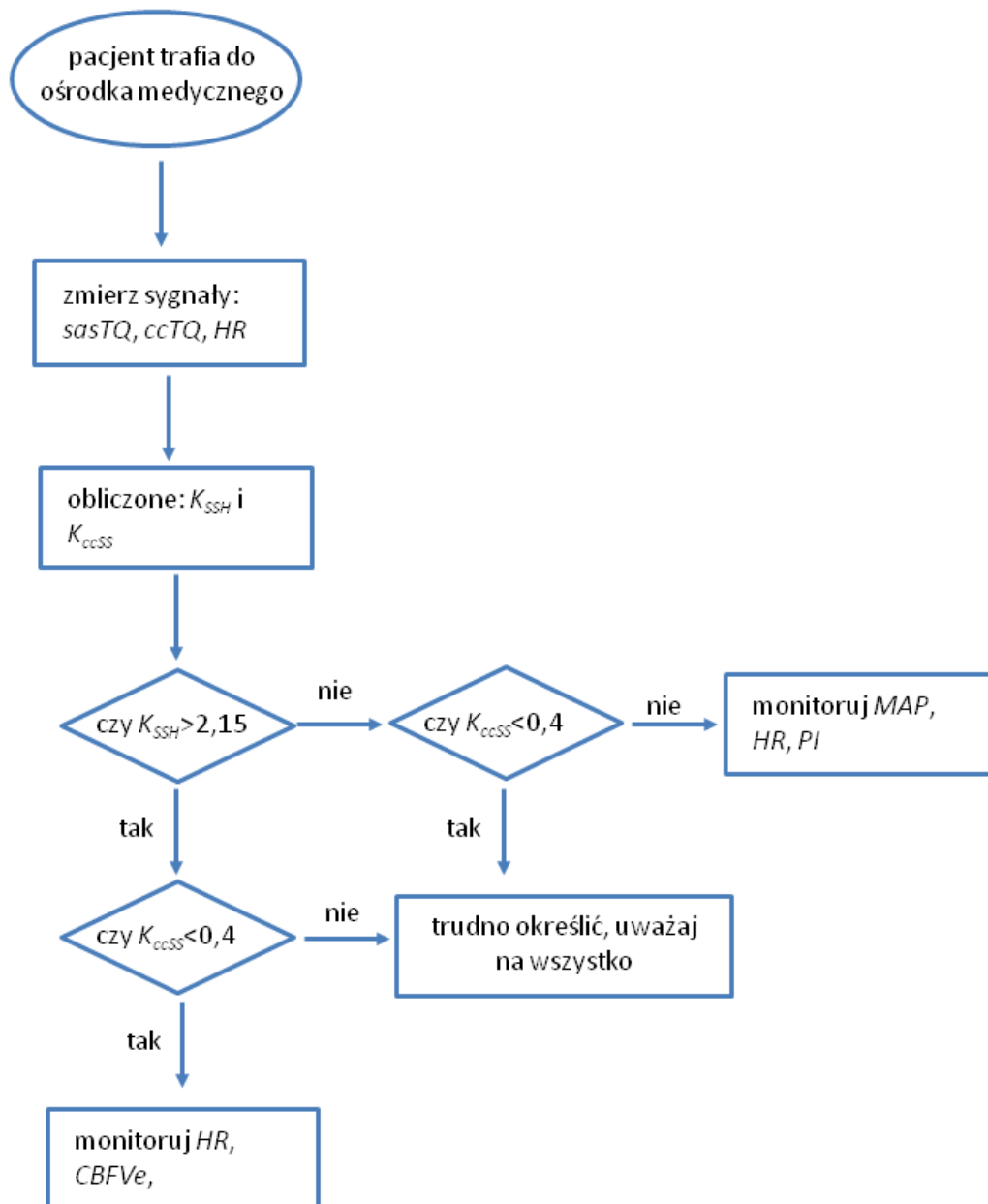


**Rysunek 6.9.** Rozkład przypadków dobrze i źle zaklasyfikowanych dzięki użyciu klasyfikatorów  $K_{SSH}$  oraz  $K_{ccSS}$

Z rysunku 6.9 widać, że tylko 5 przypadków zostało źle sklasyfikowanych. Przynależność 9 przypadków została nierozstrzygnięta (jeden z parametrów źle sklasyfikował przypadek).

### **6.3. Propozycja procedury wspomagającej diagnostykę**

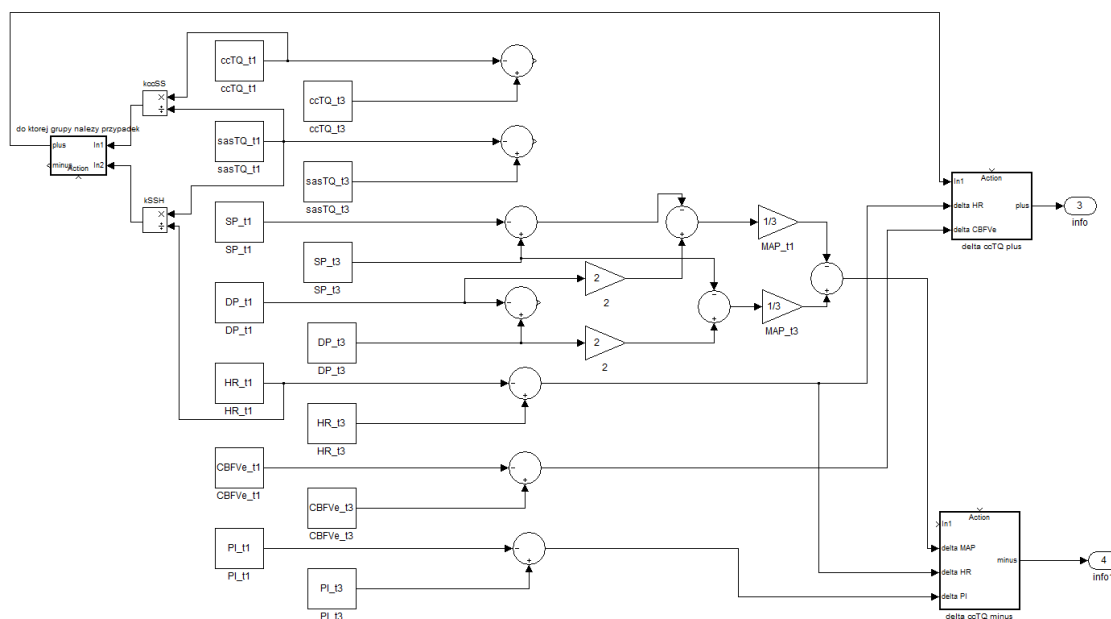
W wyniku podziału przypadków na grupy przypadków oraz opracowania nowych klasyfikatorów wykorzystujących pomiary spoczynkowe  $t_1$ , została utworzona nowa procedura wspomagająca diagnostykę. Schemat procedury został przedstawiony na rysunku 6.10.



**Rysunek 6.10.** Schemat procedury wspomagającej diagnostykę z użyciem autorskich modeli i klasyfikatorów  $K_{SSH}$  oraz  $K_{ccss}$

Procedura opiera się na założeniu, że badane są parametry spoczynkowe  $ccTQ$ ,  $sasTQ$  oraz  $HR$ . Ochotnik, przy pomocy klasyfikatorów, których wartość jest obliczona na podstawie wykonanych pomiarów, jest zaliczany do jednej z dwóch grup: ujemnej lub dodatniej zmiany sygnału  $ccTQ$ . Można wtedy założyć, że monitorowanie i regulacja sygnałów, które są znaczące w tej grupie, pozwoli zapobiec patologicznym zmianom w organizmie.

Tak przygotowana procedura diagnostyczna została zaimplementowana w programie MATLAB (rysunek 6.11).



**Rysunek 6.11. Implementacja proponowanej procedury diagnostycznej w programie MATLAB**

Schemat przedstawiony na rysunku 6.11 obejmuje pomiar spoczynkowy i obliczenie wartości  $K_{SSH}$  i  $K_{ccSS}$  oraz klasyfikację pacjenta na podstawie tych klasyfikatorów. Następnie zaimplementowane jest aproksymacja zmiany sygnału  $ccTQ$  na podstawie zmierzonych parametrów życiowych (specyficznych dla grupy, do której został zaklasyfikowany pacjent). Jako wynik końcowy podawana jest zmiana aproksymowanego sygnału.

#### **6.4. Podsumowanie**

W wyniku przeprowadzonych prac przypadki zostały podzielone na dwie grupy: dodatnią i ujemną zmianę sygnału  $ccTQ$ . Zmiana sygnału  $ccTQ$  jest to różnica w wartości sygnału pomiędzy  $t1$  a  $t3$ . Dla tych dwóch grup zostały wyznaczone dwa modele zmian szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej. Model dla grupy z dodatnią zmianą  $ccTQ$  zależy od zmiany pulsu oraz zmiany średniej prędkości przepływu krwi. Model dla ujemnej zmiany  $ccTQ$  zależy od zmiany pulsu, zmiany średniego ciśnienia tętniczego oraz zmiany indeksu pulsacyjności.

We wcześniejszych pracach pokazano, że  $ccTQ$  odzwierciedla zmiany w naczyniach krwionośnych tętnicy i zwężeniu naczyń. Wykazano, że zwiększenie wartości  $ccTQ$  jest obserwowane w trakcie procedury wazodylatacyjnej oraz w teście z acetyloamidem [19] [22]. Zmniejszenie wartości  $ccTQ$  zostało zaobserwowane w teście hand grip oraz po podaniu adrenaliny. Jest więc

prawdopodobne, że w grupie  $\Delta_{13}ccTQ^-$  zwężenie naczyń występuje głównie w odpowiedzi na podwyższone ciśnienie krwi. Taka interpretacja jest również poparta zależnością  $\Delta_{13}ccTQ$  od indeksu pulsacyjności (jest on związany ze skurczem naczynia) [104] [105]. Dlatego też uzasadnione jest postawienie hipotezy, że grupa  $\Delta_{13}ccTQ^-$  radzi sobie lepiej ze wzrastającą kwasicią podczas bezdechu i utrzymuje odpowiednie mechanizmy autoregulacyjne. Natomiast grupa  $\Delta_{13}ccTQ^+$  jest związana ze zmianę średniej prędkości przepływu krwi, co sugeruje rozszerzenie naczyń i zaburzoną autoregulację.

Zróżnicowana tętnicza pulsacja tętna w odpowiedzi na eksperyment wstrzymania oddechu może częściowo wyjaśnić zmienność w zakresie tolerancji na bezdech, hiperkapnię i niedotlenienie obserwowane u zdrowych osób. Konieczne są dalsze badania w celu sprawdzenia, czy metodologia zastosowana w tym badaniu może zostać rozszerzona od osób zdrowych na pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym lub niewydolnością serca. Obie grupy pacjentów są obarczone większym ryzykiem incydentów mózgowo-naczyniowych, cierpią na zaburzenia strukturalne i funkcjonalne ośrodkowego układu nerwowego i charakteryzują się znaczną zmiennością w zakresie tolerancji na niedotlenienie i hiperkapnię.

W rozdziale zaprezentowane zostały również klasyfikatory, które dzięki wykonaniu pomiarów początkowych  $t_1$  (bazowych) pozwalają na klasyfikację przypadków do danej grupy, bez konieczności wykonywania całego eksperymentu.

W ostatnim podrozdziale została zaproponowana procedura wspomagająca diagnostykę. Procedura ta jest oparta na wcześniej opisanych analizach.

## **7. Podsumowanie i wnioski końcowe**

W pracy przedstawiono przegląd literaturowy, autorskie propozycje na poprawienie niektórych funkcjonujących modeli oraz samodzielnie uzyskane modele oparte na wynikach badań opartych na nowej metodzie NIR-T/BSS.

Celem rozprawy było zaproponowanie nowych modeli opisujących zmiany szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej oraz znalezienie sposobu na wyznaczenie kierunku zmian szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej wynikającego z bezdechu na podstawie pomiarów spoczynkowych.

Wykonane w pracy doktorskiej badania wykazały, że na podstawie eksperymentu z bezdechem można wyróżnić dwie grupy przypadków: grupę z dodatnią zmianą sygnału *ccTQ* oraz grupę z ujemną zmianą sygnału *ccTQ*. Na podstawie przeprowadzonych analiz widać, że regulacja zmiany szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej w tych dwóch grupach jest pod kontrolą innych parametrów. W grupie z dodatnią zmianą sygnału *ccTQ*, zmiana tego sygnału zależy od zmiany pulsu oraz zmiany średniej prędkości przepływu krwi. W przypadku grupy z ujemną zmianą *ccTQ*, zmiana tego sygnału zależy od zmiany pulsu, zmiany średniego ciśnienia tętniczego oraz zmiany indeksu pulsacyjności. Ponadto wykazano, że jest możliwe przyporządkowanie przypadku do grupy przypadków tylko na podstawie pomiarów spoczynkowych (utworzono nowe klasyfikatory). Możliwość stratyfikacji badanych osób do różnych grup może się okazać pomocna w diagnostyce i leczeniu chorych z zespołem bezdechu sennego. Chorzy Ci w różnym stopniu odczuwają dolegliwości związane z chorobą, różnie reagują na leczenie i z tego powodu również ich rokowanie jest trudne do oceny. Wprowadzenie modeli matematycznych wspomagających zrozumienie patomechanizmu choroby może zwiększyć szanse na znalezienie nowych algorytmów postępowania z tą grupą chorych.

Na podstawie wykonanej pracy oraz otrzymanych wyników możliwe było udowodnienie postawionych tez:

- ✓ możliwe jest opracowanie matematycznego modelu fizjologicznego zmian szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej uwzględniającego wyniki pomiarów NIR-T/BSS, USG Dopplera, ciśnienia krwi, wartości CO<sub>2</sub> i O<sub>2</sub> przydatnego do oceny stanu regulacji przepływu mózgowego zwłaszcza w stanach bezdechu sennego;
- ✓ możliwe jest wyznaczenie kierunku zmian szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej wynikającego z bezdechu na podstawie pomiarów spoczynkowych;

- ✓ opracowany model umożliwia stratyfikację ochotników do różnych grup charakteryzujących się odmienną odpowiedzią na bezdech.

Wyniki przedstawione w wymienionych rozdziałach pozwalają stwierdzić, że wszystkie tezy pracy doktorskiej zostały udowodnione.

Na oryginalny dorobek autorki rozprawy składają się następujące osiągnięcia:

- ✓ analiza danych zgromadzonych przez zespół lekarzy z GUMed;
- ✓ ocena statystyczna danych;
- ✓ sformułowanie modeli matematycznych, które pokazują jaki wpływ mają niektóre sygnały życiowe na zmianę szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej;
- ✓ wyznaczenie klasyfikatorów pozwalających z dużą dokładnością określić do której grupy należy przypadek;
- ✓ zaproponowanie procedury diagnostycznej pozwalającej na efektywne wykorzystanie osiągnięć autora rozprawy.

Przedstawione w niniejszej rozprawie osiągnięcia własne oraz wyniki badań były prezentowane podczas wystąpień konferencyjnych i zostały opublikowane w czasopiśmie o zasięgu światowym.

Łączna ilość publikacji naukowych z listy filadelfijskiej dotyczących zagadnień prezentowanych w tej pracy wynosi 3. Ponadto, 1 praca znajduje się na liście cytowanych w Web of Science.

Prace autorki rozprawy były wielokrotnie pozytywnie recenzowane i cytowane, co jednoznacznie wskazuje na dużą wartość prowadzonych badań. Publiczna prezentacja wyników przedstawionych w pracach zawsze wzbudza duże zainteresowanie, a ich ocena jest pozytywna. Warto również nadmienić, że dwie prace są w recenzji, natomiast kolejny artykuł znajduje się w przygotowaniu.

Odkrycia dokonane przez autorkę pracy nie wyczerpują jednak tematu, a są dopiero początkiem. W dalszej pracy nad modelowanie zmian szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej zależnych od parametrów życiowych ważne jest rozszerzenie grupy badawczej zdrowych ochotników oraz przebadanie osób z różnymi jednostkami chorobowymi.



## Literatura

- [1] Aaslid Rune, Lindegaard Karl-Fredrik, Sorteberg Wilhelm, Nornes Helge: *Cerebral autoregulation dynamics in humans*, Stroke. Journal of the American Heart Association 20: 45-52, 1989
- [2] Abdo Wilson F., Heunks Leo M. A.: *Oxygen-induced hypercapnia in COPD: myths and facts*, Critical Care 16 (5), 2012
- [3] Aleksandrowicz Ryszard: *Anatomia kliniczna głowy i szyi*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2007
- [4] Armstrong D. L., C. Bagnall, J. E. Harding and R. L. Teele: *Measurement of the subarachnoid space by ultrasound in preterm infants*, Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal 86, F124-F126, 2002
- [5] Battisti-Charbonney A., Fisher J., Duffin J.: *The cerebrovascular response to carbon dioxide in humans*, The Journal of Physiology 589.12: 3039-3048, 2011
- [6] Bateman, G. A.: *Pulse-wave encephalopathy: a comparative study of the hydrodynamics of leukoaraiosis and normal pressure hydrocephalus*, Neuroradiology 44: 740–748, 2002
- [7] van Beek Arenda HEA, Claassen Jurgen AHR, Olde Rikkert Marcel GM, Jansen René WMM: *Cerebral autoregulation: an overview of current concepts and methodology with special focus on the elderly*, Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism 28: 1071-1085, 2008
- [8] Bochenek Adam, Michał Reicher, Stanisław Hiller, Wiesław Łasiński: *Układ naczyniowy*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2004
- [9] Bullock John, Boyle Joseph, Wang Michael B.: *Physiology*, Elsevier Urban&Partner. Wrocław, 2004
- [10] Chudek Jerzy: *Diagnostyka ultrasonograficzna nadciśnienia naczyniowo-nerkowego*, Choroby Serca i Naczyń 5, 1, 2008
- [11] Cold Georg E., Dahl Bent L.: *Topics in Neuroanaesthesia and Neurointensive Care. Experimental and Clinical Studies upon Cerebral Circulation, Metabolism and Intracranial Pressure*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2002
- [12] Cross Troy J., Kavanagh Justin J., Breskovic Toni, Johnson Bruce D., Dujic Zeljko: *Dynamic cerebral autoregulation is acutely impaired during maximal apnoea in trained divers*, PLoS ONE 9, 2, 2014

- [13] Czosnyka Marek, Czosnyka Zofia, Agarwal-Harding Kiran J., Pickard John D.: *Modeling of CSF Dynamics: Legacy of Professor Anthony Marmarou*, Hydrocephalus, Acta Neurochirurgica Supplementum, Vol. 113, Springer-Verlag/Wien 2012
- [14] Czosnyka Marek, Pickard John D.: *Monitoring and interpretation of intracranial pressure*, Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 75: 813-821, 2004
- [15] Deza Michel, Deza Elena: *Encyclopedia of Distances*, Springer Dordrecht Heidelberg London New York, 2009
- [16] Dirgnal Ulrich, Pulsinelli Willian: *Autoregulation of Cerebral Blood Flow in Experimental Focal Brain Ischemia*, Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 10 (3): 327-336, 1990
- [17] European Society of Hypertension: *European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension*, Journal of Hypertension 21 (6): 1011-1053, 2003
- [18] Frydrychowski Andrzej: *Pomiar transluminacji z rozproszeniem zwrotnym (NIR-T/BSS): nowa, nieinwazyjna metoda badania zmian szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej oraz parametrów tętnienia wewnątrzczaszkowego*, rozprawa habilitacyjna, Katedra i Zakład Fizjologii Akademii Medycznej w Gdańsku, Gdańsk, 2005
- [19] Frydrychowski Andrzej, Gumiński Wojciech, Rojewski Mirosław, Kaczmarek Jacek, Juzwa Witold: *Technical foundations for noninvasive assessment of changes in the width of the subarachnoid space with near-infrared transillumination-backscattering sounding (NIR-TBSS)*, IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 49: 887-904, 2002
- [20] Frydrychowski Andrzej F., Pluciński Jerzy: *New aspects in assessment of changes in width of subarachnoid space with near-infrared transillumination-backscattering sounding, part 2: clinical verification in the patient*, Journal of Biomedical Optics. 12, 044016, 2007
- [21] Frydrychowski Andrzej, Rojewski Mirosław, Gumiński Wojciech.: *Monitoring of subarachnoid space and cerebrovascular pulsation with near-infrared transillumination/back scattering - new aspects of the method*, Opto-electronics review 10 (3):175-183, 2002
- [22] Frydrychowski Andrzej, Szarmach Arkadiusz, Czaplewski Bartosz, Winklewski Paweł J.: *Subarachnoid Space: New Tricks by an Old Dog*, PLoS ONE 7 (5), 2012
- [23] Gao Erzhen, Young William, Pile-Spellman John, Ornstein Eugene, Ma Qiyuan: *Mathematical considerations for modeling cerebral blood flow autoregulation to systemic arterial pressure*, American Journal of Physiology 274: H1023-31, 1998
- [24] Gates Khalilah L., Howell Heather A., Nair Aisha, Vohwinkel Christine U., Welch Lynn C., Beitel Greg J., Hauser Alan R., Sznajder Jacob I., Sporn Peter H. S.: *Hypercapnia Impairs Lung Neutrophil Function and Increases Mortality in Murine Pseudomonas Pneumonia*, American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology 49 (5), 2013

- [25] Gauter O.H.: *Kreislauf des Blutes in Lehbuch der Physiologie des Menchen*. Munich: von Urban und Schwartzenberg; 1960
- [26] Gijzen F. J. H., van de Vosse F. N.: *The influence of the non-Newtonian properties of blood on the flow in large arteries: steady flow in a carotid bifurcation model*, *Journal of Biomechanics* 32, 601-608, 1999
- [27] Gosling R. G., Dunbar G., King D. H., Newman D. L., Side C. D., Woodcock J. P., Fitzgerald D. E., Keates J. S., MacMillan D.: *The quantitative analysis of occlusive peripheral arterial disease by a non-intrusive ultrasonic technique*, *Angiology* 22 (1), 1971
- [28] Grotta James C., Albers Gregory W., Broderick Joseph P., Kasner Scott E., Lo Eng H., Mendelow David A., Sacco Ralph L., Wong Lawrence K. S.: *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis and Management*, Elsevier 2016
- [29] Heistad Donald D., Kontos Hermes A.: *Cerebral circulation*, *Comprehensive Physiology*, 2011
- [30] Jankowski Piotr, Czarnecka Danuta: *Centralne ciśnienie tętnicze. Obecny stan wiedzy, Nadciśnienie tętnicze* 17, 6, 2013
- [31] Jones F. Haven, Dyken Mark L., King Robert: *Cerebral blood flow, metabolism and mean arterial pressure changes following unilateral internal carotid endarterectomy: Cerebral ischemia and Elevated systemic arterial pressure*. *Stork*, vol. 3: 441-445, 1972
- [32] Kalicka Renata: *Podstawy analizy danych*, Gdańsk, Wydawnictwo Politechniki Gdańskiej, 2006
- [33] Kalicka Renata: *Podstawy automatyki i robotyki*, Gdańsk, Wydawnictwo Politechniki Gdańskiej, 2015
- [34] Kalicka Renata: *Modelowanie matematyczne systemów fizjologicznych i farmakokinetycznych dla wspomagania diagnostyki i terapii*, Warszawa, Akademicka Oficyna Wydawnicza Exit, 2013
- [35] Kalicka Renata, Mazur Kamila, Wolf Jacek, Frydrychowski Andrzej F., Narkiewicz Krzysztof, Winklewski Paweł J.: *Modelling of subarachnoid space width changes in apnoea resulting as a function of blood flow parameters*, *Microvascular Research* 113: 16-21, DOI: 10.1016, 2017
- [36] Kaźmierski Radosław: *Podręcznik diagnostyki ultrasonograficznej w neurologii*; Lublin, Wydawnictwo Czelej, 2011
- [37] Kiers H. D., Hofstra J. M., Wetzels J.F.M.: *Oscillometric blood pressure measurements: differences between measured and calculated mean arterial pressure*, *The Netherlands Journal of Medicine* vol. 66, no. 11, 2008

- [38] Koller Akos, Toth Peter: *Contribution of flow-dependent vasomotor mechanisms to the autoregulation of cerebral blood flow*, Journal of Vasular Research 49: 375-389, 2012
- [39] Krause Eugene: *Taxicab Geometry: An Adventure in Non-Euclidean Geometry*, New York, Dover Publications, 1987
- [40] ter Laan Mark, Van Dijk J. Marc C., Elting J. W. J., Staal Michiel J., Absalom Anthony R: *Sympathetic regulation of cerebral blood flow in humans: a review*, British Journal of Anaesthesia 111 (3): 361-367, 2013
- [41] Lassen Niels A.: *Cerebral Blood Flow and oxygen Consumption in Man*, Physiological Reviews 39 (1): 183-238, 1959
- [42] Linninger Andreas A., Tsakiris Cristian, Zhu David C., Xenos Michails, Roycewicz Peter, Danziger Zachary, Penn Richard: *Pulsatile cerebrospinal fluid dynamics in the human brain*. IEEE Transactions on Biomedical Engineering 52: 557–565, 2005
- [43] Marks Wojciech, Frydrychowski Andrzej F., Gwoździewicz Jacek, Lasek Jerzy, Jackiewicz Agnieszka, Deja Włodzimierz, Dawid Sylwester: *Monitorowanie zmian szerokości przestrzeni podpajęczynówkowej oraz tętnienia powierzchni mózgu nowo opracowaną metodą NIRT-BS (Near-Infrared Transillumination-Back Scattering)*, Annales Academiae Medicae Gedanensis 38: 43-50, 2008
- [44] Markwalder Thomas-Marc, Grolimund Peter, Seiler Rolf W., Roth Fritz, Aaslid Rune: *Dependency of Blood Flow Velocity in the Middle Cerebral Artery on End-Tidal Carbon Dioxide Partial Pressure-A Transcranial Ultrasound Doppler Study*, Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 4: 368-372, 1984
- [45] Marmarou Anthony, Maset Angelo L., Ward John D., Choi Sung, Brooks Danny, Lutz Harry A., Moulton Richard J., Muizelaar Paul J., DeSalles Antonio, Young Harold F.: *Contribution of CSF and vascular factors to elevation of ICP in severely head-injured patients*, Journal of Neurosurgery 66, 1987
- [46] Marmarou Anthony, Shulman Kenneth, Rosende Roberto: *A nonlinear analysis of the cerebrospinal fluid system and intracranial pressure dynamics*, Journal of Neurosurgery vol.48, 1978
- [47] Marmarou Anthony, Shulman Kenneth, LaMorges James: *Compartmental analysis of compliance and outflow resistance of the cerebrospinal fluid system*, Journal of Neurosurgery vol. 43, 1975
- [48] Mazur Kamila, Kaczmarek Mariusz, Winklewski Paweł J., Narkiewicz Krzysztof: *Features of Two Mechanisms of Subarachnoid Space Width Regulation. Proposal of Two New  $K_{SSH}$  and  $K_{CCSS}$  Parameters*, praca w recenzji

- [49] Mazur Kamila, Kalicka Renata: Model of dependence between arterial blood pressure and cerebral blood flow. state of art and the new proposal, praca w recenzji
- [50] Mazur Kamila, Kalicka Renata: *Modelling of subarachnoid space width changes caused by blood circulation in brain vessels*, Proceedings of the Twentieth National Conference on Applications of Mathematics in Biology and Medicine, 2014
- [51] Mazur Kamila, Kalicka Renata, Frydrychowski Andrzej F., Winklewski Paweł J.: *Modeling of cardiac component of subarachnoid space changes in apnoea resulting as a function of blood pressure and blood flow parameters*, konferencja BIOSTEC, luty 2017
- [52] McGhee Beate H., Bridges Maj Elizabeth J.: *Monitoring arterial blood pressure: what you may not know*, Critical Care Nurse 22, 2, 2002
- [53] Meaney Eduardo, Alva Felix, Moguel Rafael, Meaney Alejandra, Alva Juan, Webel Richard: *Formula and nomogram for the sphygmomanometric calculation of the mean arterial pressure*, Heart 84: 64, 2000
- [54] Meng Lingzhong, Hou Wugang, Chui Jason, Han Ruquan, Gelb Adrian W.: *Cardiac output and cerebral blood flow. The integrated regulation of brain perfusion in adult humans*, Anesthesiology 123: 1198-1208, 2015
- [55] Merrill Edward W.: *Rheology of blood*, Physiology Reviews 49, 4, 1969
- [56] Mizerski Witold: *Tablice biologiczne*, Wydanie IV, Wydawnictwo Adamantan, Warszawa, 2004
- [57] Mokri Bahram: *The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion*. Neurology 56 (12), 2001
- [58] Moran Daniel, Epstein Yoram, Keren Gad, Laor Arie, Sherez Jack, Shapiro Yair: *Calculation of Mean Arterial Pressure During Exercise as a Function of Heart Rate*, APPLIED HUMAN SCIENCE Journal of Physiological Anthropology, December, 1995
- [59] O'Neill W. Charles: *Renal resistive index. A case of Mistaken Identity*, Hypertension 64: 915-917, 2014
- [60] Orešković Darko, Klarica Marijan: *A new look at cerebrospinal fluid movement*, Fluids Barriers CNS 11, 2014
- [61] Oudegeest-Sander Madelijn H., van Beek Arenda H. E. A., Abbink Karin, Olde Rikkert Marcel G. M., Hopman Maria T. E. Claassen, Jurgen A. H. R.: *Assessment of dynamic cerebral autoregulation and cerebrovascular CO<sub>2</sub> reactivity in ageing by measurements of cerebral blood flow and cortical oxygenation*, Experimental Physiology 99: 586–598, 2014
- [62] Panerai Ronney B.: *Complexity of the human cerebral circulation*, Philosophical Transactions of the Royal Society 367: 1319-1336, 2009

- [63] Paton Julian F. R., Boscan Pedro, Pickering Anthony E., Nalivaiko Eugene: *The yin and yang of cardiac autonomic control: vago-sympathetic interactions revisited*, Brain Research Reviews 49: 555–565, 2005
- [64] Paulson Olaf B., Strandgaard Svend, Edvinsson Lars: *Cerebral autoregulation*, Cerebrovascular and brain metabolism reviews 2 (2): 161–192, 1990
- [65] Pawlak Joanna, Zalewski Paweł, Klawe Jacek J., Tafil-Klawe Małgorzata: *Nowoczesna metoda nieinwazyjnego ciągłego pomiaru ciśnienia krwi za pomocą urządzenia CNAP® Monitor 500 – praca przeglądowa*, Acta Bio-Optica et Informatica Medica 3: 18, 2012
- [66] Piechnik Stefan: *A mathematical and biophysical modeling of cerebral blood flow and cerebrospinal fluid dynamics*, submitted for Ph.D. degree, University of Cambridge, 2000
- [67] Piechnik Stefan K., Czosnyka Marek, Harris Neil G., Minhas Pawan S., Pickard John D.: *A model of the cerebral and cerebrospinal fluid circulations to examine asymmetry in cerebrovascular reactivity*, Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 21: 182-192, 2001
- [68] Piechnik Stefan K., Czosnyka Marek, Richards Hugh K., Whitfield Peter C., Pickard John D.: *Cerebral venous blood outflow: a theoretical model based on laboratory simulation*, Neurosurgery 49 (5), 2001
- [69] Pluciński Jerzy, Frydrychowski Andrzej F., Kaczmarek J., Juzwa Witold: *Theoretical foundations for noninvasive measurement of variations in the width of the subarachnoid space*, Journal of Biomedical Optics 5 (3): 291-299, 2000
- [70] Pires Paulo W., Ramos Carla M. Dams, Martin Nusrat, Dorrance Anne M.: *The effect of hypertension on the cerebral circulation*, American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology 304: H1598-H1614, 2013
- [71] Raichle Marcus E., Plum F.: *Hyperventilation and Cerebral Blood Flow*, Stroke 3: 566-575, 1972
- [72] Razminia Mansour, Trivedi Atul, Molnar Janos, Elbzour Monther, Guerrero Mayra, Salem Yasser, Ahmed Aziz, Khosla Sandeep, Lubell David L.: *Validation of a New Formula for Mean Arterial Pressure Calculation: The New Formula Is Superior to the Standard Formula*, Catheterization and Cardiovascular Interventions 63: 419–425, 2004
- [73] de Riva Nicola's, Budohoski Karol P., Smielewski Peter, Kasproicz Magdalena, Zweifel Christian, Steiner Luzius A., Reinhard Matthias, Fa'breagas Neus, Pickard John D., Czosnyka Marek: *Transcranial Doppler pulsatility Index: What it is and What it isn't*, Neurocritical Care 17 (1): 58-66, 2012
- [74] Saladin Kenneth S.: *Human Anatomy*, McGraw-Hill, New York 2008
- [75] Salvi Paolo: *Pulse Waves. Mean Arterial Pressure*, Verlag Italia, Springer, 2012



- [76] Schramm, P., Klein, K. U., Pape, M., Berres, M., Werner, C., Kochs, E., Engelhard, K.: *Serial Measurement of Static and Dynamic Cerebrovascular Autoregulation After Brain Injury*, Journal of Neurosurgical Anesthesiology, vol. 23, 1, 2011
- [77] Serrador J. M., Wood S J, Picot P A Stein F, Kassam M S, Bondar R L, Rupert A H Schlegel T: *Effect of acute exposure to hypergravity ( $G_x$  vs.  $G_z$ ) on dynamic cerebral autoregulation*, Journal of Applied Physiology 91: 1986-1994, 2001
- [78] Simpson Laila, Hillman David R., Cooper Matthew N.: *High prevalence of undiagnosed obstructive sleep apnoea in the general population and methods for screening for representative controls*, Sleep Breath 17: 967–973, 2013
- [79] Standring Susan: *Gray's Anatomy. 40<sup>th</sup> Edition*, Churchill Livingstone, 2008
- [80] Stanisław Andrzej: *Przystępny kurs statystyki z zastosowaniem STATISTICA PL na przykładach z medycyny. Tom 1. Statystyki podstawowe*, StatSoft Polska. Kraków, 2006
- [81] Stanisław Andrzej: *Przystępny kurs statystyki z zastosowaniem STATISTICA PL na przykładach z medycyny. Tom 2. Modele liniowe i nieliniowe*, StatSoft Polska. Kraków, 2007
- [82] Stanisław Andrzej: *Przystępny kurs statystyki z zastosowaniem STATISTICA PL na przykładach z medycyny. Tom 3. Analizy wielowymiarowe*, StatSoft Polska. Kraków, 2007
- [83] Steiner L.A., Andrews P.J.: *Monitoring the injured brain: ICP and CBF*, British Journal of Anaesthesia 97 (1): 26-38, 2006
- [84] Stergiopoulos Nikos, Berend E. Westerhof, Westerhof Nico: *Total arterial inertance as the fourth element of the windkessel model*, American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology 276 (45): H81–H88, 1999
- [85] Strandgaard S., Olesen J., Skinhoj E., Lassen N. A.: *Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension*, British Medical Journal 1: 507–510, 1973
- [86] Tameen Alifia, Krovvidi Hari: *Cerebral physiology*, Anaesthesia Critical Care and Pain Medicine 13 (4), 2013
- [87] Tan Can Ozan: *Defining the characteristic relationship between arterial pressure and cerebral flow*, the Journal of Applied Physiology 113: 1194-1200, 2012
- [88] Tiecks Frank P., Lam Arthur M., Aaslid Rune, Newell David W.: *Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation measurements*, Stroke 26: 1014-1019, 1995
- [89] Tuteur Peter, Reivich Martin, Goldberg Herbert I., Cooper Edward S., West James W., McHenry Lawrence C., Cherniack Neil: *Transient responses of cerebral blood flow and ventilation to changes in PaCO<sub>2</sub> in normal subjects and patients with cerebrovascular disease*, Stroke 7: 584-590, 1976



- [90] Tzeng Yu-Chieh, Lucas Samuel J. E., Atkinson Greg, Willie Chris K., Ainslie Philip N.: *Fundamental relationship between arterial baroreflex sensitivit and dynamic cerebral autoregulation in humans*, The Journal of Applied Physiology 108: 1162-1168, 2009
- [91] Tzeng Yu-Chieh, MacRae B. A., Ainslie P. N., Chan G. S. H.: *Fundamental relationship between blood pressure and cerebral blood flow in humans*, The Journal of Applied Physiology 117: 1037-1048, 2014
- [92] Ursino Mauro A., ter Minassian C. Aram, Lodi Carlo Alberto, Beydon Laurent: *Cerebral hemodynamics during arterial and CO<sub>2</sub> pressure changes: in vivo predictin by a mathematical model*, American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology 279: H2439-H2455, 2000
- [93] Valdueza José Manuel, Balzer Jörn Oliver, Villringer Arno, Vogl Thomas Josef, Kutter Raphael, Einhäupl Karl Max, *Changes in Blood Flow Velocity and Diameter of the Middle Cerebral Artery during Hyperventilation: Assessment with MR and Transcranial Doppler Sonography*, American Journal of Neuroradiology 18: 1929-1934, 1997
- [94] Viazzi Francesca, Leoncini Giovanna, Derchi Lorenzo E., Pontremoli Roberto: *Ultrasound Doppler renal resistive index: a useful tool for the management of the hypertensive patient*, Journal of Hypertension 32: 149-153, 2014
- [95] West John. B.: *Causes of and compensations for hypoxemia and hypercapnia*, Comprehensive Physiology 1 (3), 2011
- [96] Westerhof Nico, Lankhaar Jan-Willem, Westerhof Berend E.: *The arterial Windkessel*, Medical and Biological Engineering and Computing 47: 131-141, 2009
- [97] Willie Christopher K., Macleod David B., Shaw A. D., Smith Kurt J., Tzeng Yu-Chieh, Eves Neil D., Ikeda Keita, Graham J., Lewis Nia C. S., Day Trevor A., Ainslie Philip N.: *Regional brain blood flow in man during acute changes in arterial blood gases*, Journal of Physiology 590 (14): 3261-3275, 2012
- [98] Willie Christopher K., Tzeng Yu-Chieh, Fisher Joseph A., Ainslie Philip N.: *Integrative regulation of human brain blood flow*, Journal of Physiology 592: 841-859, 2014
- [99] Winklewski Paweł J., Barak Otto, Madden Dennis James, Gruszecka Agnieszka, Gruszecki Marcin, Guminski Wojciech, Kot Jacek, Frydrychowski Andrzej F., Drvis Ivan, Dujic Zeljko, *Effect of Maximal Apnoea Easy-Going and Struggle Phases on Subarachnoid Width and Pial Artery Pulsation in Elite Breath-Hold Divers*, PLoS One 10: e0135429, 2015
- [100] Winklewski Paweł J., Gruszecki Marcin, Wolf Jacek, Świerblewska Ewa, Kunicka Katarzyna, Wszedybyl-Winklewska Magdalena, Guminski Wojciech, Zabulewicz Joanna, Frydrychowski Andrzej F., Bieniaszewski Leszek, Narkiewicz Krzysztof: *Wavelet transform analysis to assess*



*oscillations in pial artery pulsation at the human cardiac frequency*, Microvascular Research 99: 86-91, 2015

- [101] Winklewski Paweł J., Kot Jacek, Frydrychowski Andrzej, Nuckowska Magdalena K., Tkachenko Yurii: *Effects of diving and oxygen on autonomic nervous system and cerebral blood flow*, Diving and Hyperbaric Medicine 43: 148-56, 2013
- [102] Winklewski Paweł J., Tkachenko Yurii, Mazur Kamila, Kot Jacek, Gruszecki Marcin, Gumiński Wojciech, Czuszyński Krzysztof, Wtorek Jerzy, Frydrychowski Andrzej F.: *Sympathetic Activation Does Not Affect the Cardiac and Respiratory Contribution to the Relationship between Blood Pressure and Pial Artery Pulsation Oscillations in Healthy Subjects*, PLoS ONE 10(8), DOI: 10.1371, 2015
- [103] Wright Ben L. C., Lai, James T. F., Sinclair Alexandra J.: *Cerebrospinal fluid and lumbar puncture: a practical review*, Journal of Neurology 259 (8): 1530–1545, 2012
- [104] Wszedybyl-Winklewska Magdalena, Wolf Jacek, Swierblewska Ewa, Kunicka Katarzyna, Gruszecki Marcin, Guminski Wojciech, Winklewski Paweł J., Frydrychowski Andrzej F., Bieniaszewski Leszek, Narkiewicz Krzysztof: *Pial artery and subarachnoid width response to apnoea in normal humans*, Journal of Hypertension 33 (1), 2015
- [105] Wszedybyl-Winklewska Magdalena, Wolf Jacek, Swierblewska Ewa, Kunicka Katarzyna, Mazur Kamila, Gruszecki Marcin, Winklewski Paweł J., Frydrychowski Andrzej F., Bieniaszewski Leszek, Narkiewicz Krzysztof: *Increased inspiratory resistance affects the dynamic relationship between blood pressure changes and subarachnoid space width oscillations*, PLoS ONE 12 (6): e0179503, DOI: 10.1371, 2017
- [106] [www.mathworks.com/products/matlab.html](http://www.mathworks.com/products/matlab.html)
- [107] [www.statsoft.pl](http://www.statsoft.pl)
- [108] [www.wolfram.com/mathematica/](http://www.wolfram.com/mathematica/)
- [109] Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S.: *The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults*, The New England Journal of Medicine 32, 1993
- [110] Zieliński Jan: *Mechanizmy i patofizjologia obturacyjnego bezdechu podczas snu*, Pneumonologia i Alergologia Polska 75 (1), 2007