

Современные методы оценки ауторегуляции мозгового кровотока

*Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт
им. проф. А. Л. Поленова, Санкт-Петербург
e-mail: lbcp@mail.ru*

Реферат

Изучение ауторегуляции мозгового кровотока (АРМК) является важным составным компонентом оценки состояния системы церебральной гемодинамики в норме и при патологии. В настоящем обзоре проанализированы результаты применения различных методов оценки АРМК у здоровых добровольцев и нейрохирургических больных, основанные на многоканальной регистрации спонтанных колебаний показателей системной и церебральной гемодинамики с использованием современных программно-аппаратных комплексов для проведения кросс-спектрального, корреляционного анализа и др.

Ключевые слова: ауторегуляция мозгового кровотока, транскраниальная доплерография, спонтанные медленные колебания, кросс-спектральный анализ, корреляционный анализ.

Semenyutin V. B., Aliev V. A.

Modern methods of cerebral autoregulation assessment

*Russian Polenov Neurosurgical Institute, Saint-Petersburg, Russian Federation
e-mail: lbcp@mail.ru*

Abstract

An assessment of cerebral autoregulation (CA) is one of the important part of cerebral hemodynamics evaluation in normal and pathologic states. The results of CA assessment in healthy volunteers and neurosurgical patients with variety of methods applying modern technologies based on the multichannel registration of spontaneous oscillations of parameters of systemic and cerebral hemodynamics for the cross-spectral analysis and correlation coefficient measurement was reviewed.

Keywords: cerebral autoregulation, transcranial Doppler, spontaneous slow oscillations, cross-spectral analysis, correlation coefficient.

Введение

Феномен ауторегуляции мозгового кровотока (АРМК), открытый еще в 30-х гг. прошлого столетия [37], представляет собой уникальное свойство церебральных артерий обеспечивать относительное постоянство мозгового кровотока при изменениях церебрального перфузионного давления (ЦПД) в широких пределах (от 50 до 170 мм рт. ст.) [38, 53, 58, 65, 68, 84, 85, 98]. Несмотря на накопленные знания, интерес исследователей и клиницистов к его изучению по-прежнему велик, а многие вопросы патогенеза и лечения различных патологических состояний, связанных с нарушением АРМК, еще далеки от своего разрешения.

В настоящее время можно постулировать, что АРМК, функционирующая благодаря миогенным, метаболическим и нейрогенным механизмам, включает в себя статический и динамический компоненты [11, 47, 70, 73, 99, 101].

Статическая АРМК отражает состояние мозгового кровотока при устойчивых (низких или высоких) значениях ЦПД, которые в эксперименте и в клинике достигались за счет изменения системного артериального давления (САД) путем введения фармакологических (гипотензивных и гипертензивных) средств [12, 22, 35, 36, 74, 99, 101]. Исследования статической АРМК с помощью инвазивных методов (Кети-Шмидта с ингаляцией закиси азота, водородного клиренса; внутривенного введения недиффундирующих радионуклидов, например, Xe^{133} ; электромагнитной флоуметрии) регистрации локального и регионального объемного мозгового кровотока позволили установить верхний и нижний пределы АРМК, влияние на них pCO_2 , pO_2 , pH крови и др. [22, 43, 52, 77, 99–101]. Однако громоздкость, инвазивность, инертность, а порой и небезопасность указанных методов при определении пределов АРМК у каждого конкретного больного ограничили

ОБЗОРЫ

последующее их широкое применение в нейрохирургической практике.

Оценка динамической АРМК стала возможной благодаря внедрению в нейрохирургическую практику безопасного, неинвазивного метода транскраниальной доплерографии (ТКДГ), позволяющего проводить длительный непрерывный мониторинг показателей церебральной гемодинамики [9, 10, 15, 46, 60, 71, 82]. В отличие от инвазивных методов оценки статической АРМК, методы оценки динамической АРМК на основе применения ТКДГ являются менее трудоемкими и могут осуществляться непосредственно у постели больного.

Термин «динамическая ауторегуляция» был впервые предложен Aaslid R. et al. [11]. Сущность ее заключается в том, что она обеспечивает постоянство мозгового кровотока в ответ на быстрые изменения САД, не выходящие за пределы АРМК. С помощью манжетного теста [11] при проведении билатерального мониторинга линейной скорости кровотока (ЛСК) во внутричерепных артериях методом ТКДГ у здоровых добровольцев было показано быстрое восстановление ЛСК до исходного уровня в ответ на преходящее снижение САД. Для характеристики динамической ауторегуляции был предложен показатель скорости АРМК (RoR), который варьирует от 0 до 100 %/с. В норме скорость АРМК составляет 20–40 %/с. Это означает, что восстановление ЛСК до исходного значения после ее преходящего снижения происходит в течение 3–5 секунд.

На основе значений скорости АРМК, полученных путем расчета изменений цереброваскулярного сопротивления в ответ на ступенчатое снижение САД с помощью манжетного теста, Tiecks F. et al. [101] предложили для количественной характеристики состояния динамической АРМК показатель индекса АРМК (рис. 1).

С помощью математических функций (дифференциальных уравнений второго порядка), впоследствии автоматизированных, были рассчитаны 10 индексов (от 0 до 9) в соответствии с 10 моделями кривых ЛСК, отражающих состояние АРМК [101]. Время восстановления САД от начала ступенчатого его снижения до исходных значений составляет в среднем 30 с. В случае, если индекс АРМК равен 0, кривая ЛСК пассивно повторяет изменения САД за указанный период. Индекс, равный 9, с соответствующей гипотетической кривой максимально раннего восстановления ЛСК на фоне еще сниженного САД, отражает высокую степень ауторегуляторного резерва. Нормальные индексы АРМК варьируют от 5 до 7, что соответствует скорости АРМК от 20 до 70 %/с. При различных патологических состояниях отмечается снижение скорости АРМК вплоть до 0, что соответствует состоянию срыва АРМК.

По результатам исследований Tiecks F. et al. [101], проведенных у здоровых добровольцев, нарушения АРМК, в первую очередь, затрагивают ее динамический компонент в виде замедления скорости АРМК. В этой связи раннее выявление нарушения динамической АРМК при сохранении нормального функционирования статической АРМК является более важной диагностической и прогностической задачей. Это позволило бы проводить своевременную коррекцию нарушений мозгового кровотока на этапах обратимых его изменений при таких острых патологических состояниях, как тяжелая черепно-мозговая травма (ЧМТ), нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние (САК), ишемический инсульт, гидроцефалия и др.

Следует отметить, что в литературе обсуждалась обоснованность использования показателей ЛСК вместо объемной скорости кровотока при оценке АРМК [11, 53, 54, 62, 73]. Оппоненты методов оценки

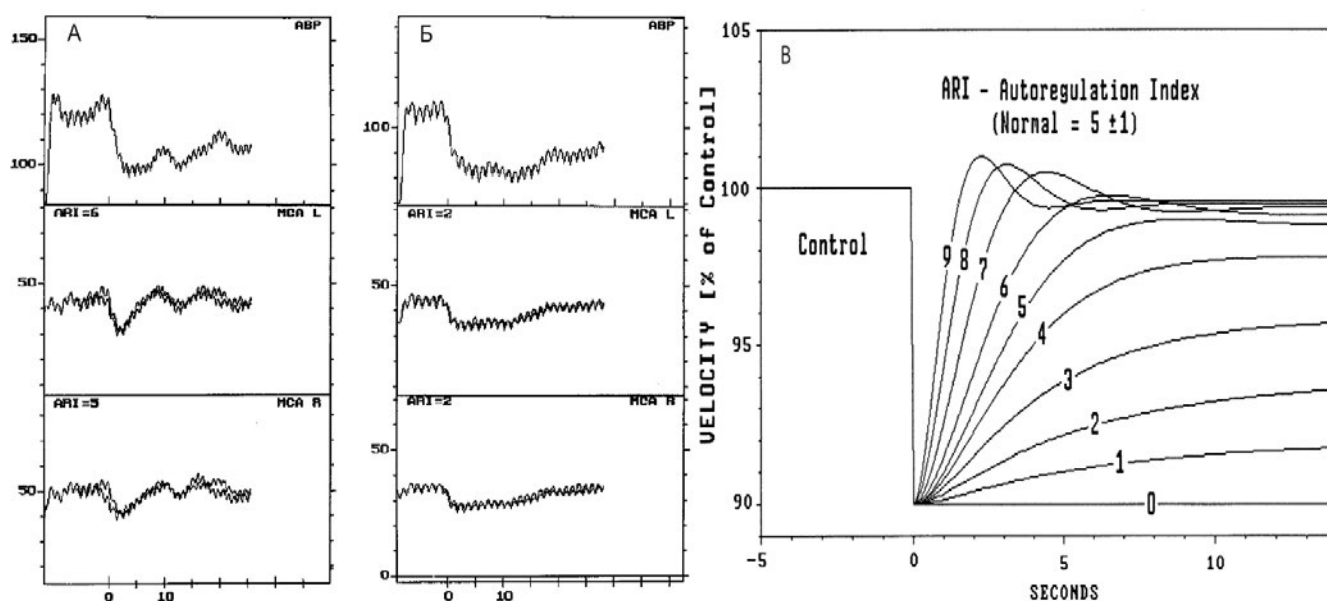


Рис. 1. Динамика изменения САД в мм рт. ст (ABP) и ЛСК в см/с в обеих средних мозговых артериях (MCA R, MCA L) при проведении манжетного теста у здорового испытуемого (А) и больного с тяжелой черепно-мозговой травмой (Б); график расчета индекса АРМК (ARI) на основе применения модели Tiecks F. et al. — (В) [101]

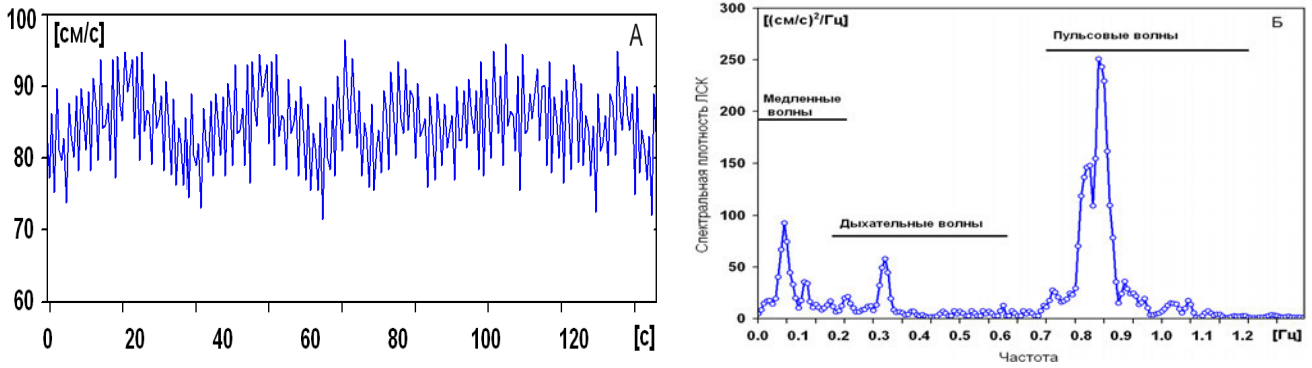


Рис. 2. Мониторинг ЛСК в СМА (А) и спектральная плотность (Б) спонтанных колебаний, рассчитанная с помощью быстрого преобразования Фурье

АРМК с применением ТКДГ сходились во мнении, что данная оценка возможна, если диаметр лоцируемого сосуда (как правило, это артерии основания головного мозга) остается относительно постоянным при изменениях ЦПД. По данным Kontos H. [53, 54], при снижении ЦПД как у животных, так и у человека отмечается небольшое изменение просвета сосуда (не более 5 %). При расчете объемной скорости кровотока полученные значения не будут соответствовать истинным, а результаты оценки АРМК по данным ТКДГ могут оказаться недостоверными.

В эксперименте Busija D. et al. [22] выявили высокую корреляцию между объемной скоростью мозгового кровотока, измеренной с помощью радиоизотопных методов, и объемной скоростью, рассчитанной исходя из данных о диаметре сосуда и ЛСК в нем. Позже, уже в клинических исследованиях, Newell D. et al. [72] при сравнительном анализе цереброваскулярной реактивности по данным измерений ЛСК в средней мозговой артерии (СМА) методом ТКДГ и объемной скорости кровотока в ипсилатеральной внутренней сонной артерии (ВСА) методом электромагнитной флоуметрии не выявили существенных различий результатов. Этими же авторами было показано, что изменения диаметра СМА, измеренного во время открытых операций, составили не более чем 2,5 % в ответ на фармакологическое снижение или повышение САД. Таким образом, было показано, что минимальные изменения диаметра крупных сосудов головного мозга не приводят к существенным погрешностям при расчете объемной скорости кровотока на основании данных ТКДГ, и, следовательно, показатели ЛСК в магистральных внутричерепных артериях могут быть использованы при оценке АРМК.

Внедрение в практику метода ТКДГ ознаменовалось разработкой широкого арсенала способов оценки динамической АРМК, как фармакологических (нитроглицерина), так и физических (компрессионный, манжетный тесты, проба Вальсальвы, ортостатическая нагрузка), которым в литературе посвящено достаточное количество работ [1, 2, 11, 21, 47, 69, 73, 93]. Среди них наибольшее распространение, в силу своей информативности, получили компрессионный и манжетный тесты, которые использовались при лечении различной патологии — церебральных аневризм, артериовенозных мальформаций (АВМ), тяже-

лой ЧМТ, опухолей головного мозга, острых ишемических инсультов. В то же время они не лишены недостатков. Так, пальцевое пережатие общей сонной артерии на шее очень субъективно, нет визуализации полноты окклюзии артерии (а это имеет большое значение для сравнения полученных результатов) и поэтому требует высокой квалификации персонала и четкого соблюдения параметров временной компрессии. Кроме этого, неизбежно привносятся эффекты влияния на *n. vagus*, яремные вены, а также болевые воздействия, имеющие отношение к регуляции системы мозгового кровообращения. Компрессионный тест имеет определенные ограничения у больных с патологией магистральных сосудов шеи.

При проведении манжетного теста прекращение кровотока по нижним конечностям далеко не безразлично для больных, имеющих сопутствующую соматическую патологию, либо больных в критическом состоянии, и тем самым надо признать, что данный тест также имеет определенные ограничения. Кроме того, не всегда удается получить достаточное по величине изменение системного артериального давления из-за анатомических особенностей строения нижних конечностей или выраженных вегетативных реакций, что может потребовать повторения исследования.

Непременным условием, объединяющим все гемодинамические тесты, является необходимость создания значимого возмущения ЦПД (прежде всего, за счет САД), достаточного для оценки ответных изменений ЛСК как проявления функционального состояния АРМК. Однако на практике соблюдение данного условия не всегда осуществимо и безопасно, что снижает клиническую ценность указанных гемодинамических тестов.

В связи с этим все больший интерес вызывает изучение АРМК на основе непрерывного мониторинга медленных спонтанных колебаний параметров системной и церебральной гемодинамики. Такой подход предполагает отсутствие вообще какого-либо стимулирующего внешнего воздействия на ЦПД или САД, т. е. исследование проводится в условиях, максимально приближенных к физиологическим [16–18, 33, 39, 44, 48, 49, 105].

Анализ медленных спонтанных колебаний физиологических показателей стал возможным благодаря быстрому развитию за последние десятилетия тех-

ОБЗОРЫ

нической базы, компьютеризации вычислительных процессов в медицинских приборах, разработке специальных статистических и математических программ [16, 17, 26, 31, 44, 55, 82, 94, 105].

В настоящей работе обобщены современные подходы к изучению АРМК в норме и при различной патологии, а также исследованы возможности практического применения методов оценки АРМК на основе анализа медленных спонтанных колебаний показателей системной и церебральной гемодинамики, который проводится в двух режимах — частотном и временном.

Анализ спонтанных колебаний в частотном режиме (кросс-спектральный анализ)

С физической точки зрения, любой волновой процесс представляет собой сумму колебаний различных частот. Применительно к церебральной и системной гемодинамике важной задачей является выявление диапазона частот колебаний САД, на которых динамическая АРМК как система фильтра является наиболее эффективной. Исследования в частотной области с помощью быстрого преобразования Фурье [29, 33, 45, 47, 91] выявили, что волновые процессы ЛСК, САД и внутричерепного давления (ВЧД) складываются из следующих четырех относительно устойчивых ритмических колебаний (рис. 2):

- сердечных сокращений (0,65–1,4 Гц);
- дыхательных экскурсий (0,15–0,65 Гц);
- системных волн Майера или М-волн (0,05–0,15 Гц);
- внутричерепных В-волн (0,008–0,05 Гц).

Наибольший интерес с точки зрения изучения АРМК представляют периодические спонтанные

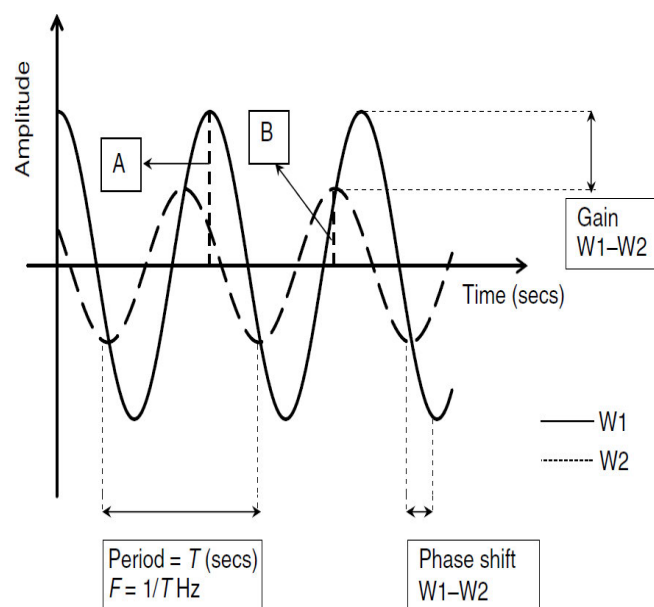


Рис. 3. График взаимосоотношений между колебаниями входного и выходного сигналов и основные параметры, рассчитываемые при проведении кросс-спектрального анализа. Представлены два синусоидальных колебания (W1 — входной сигнал, W2 — выходной сигнал). По оси абсцисс — время регистрации, по оси ординат — амплитуда колебаний; T — период колебаний в секундах; F — частота в Гц; Gain — усиление (разница между амплитудой В входного и амплитудой А выходного сигналов). Phase shift — сдвиг фаз [44]

медленные колебания ЛСК и САД в диапазоне системных М-волн и внутричерепных В-волн.

Период колебаний М-волн варьирует от 6 до 12 с, а, по данным некоторых авторов, — до 20 с. М-волны (или вазомоторные волны) впервые были описаны в 1876 г. Mayer S. [67] при непрерывной регистрации САД. Экспериментальными и клиническими работами показано, что они возникают вследствие синхронных колебаний активности симпатической нервной системы, оказывающей влияние на процессы вазоконстрикции и вазодилатации [51, 66, 83, 86]. Это подтверждается экспериментальными и клиническими работами. Применение альфа-адреноблокаторов приводит к снижению амплитуды М-волн [50].

Период колебаний В-волн составляет от 20 до 120 с. Впервые они были обнаружены Lundberg N. [64] в спектре ВЧД. Auer L., Droste D. [13, 34] установили, что В-волны возникают вследствие спонтанных изменений диаметра пиальных артерий, сопровождающихся ритмичным изменением скорости и объема продукции ликвора. Это приводит к ритмичным медленным колебаниям ЦПД, которые находят свое отражение в показателях системной и церебральной гемодинамики (САД, ЛСК).

Установлено, что так называемые «пусковые генераторы» В- и М-волн расположены в росто-вентролатеральных отделах ствола головного мозга и работают по принципу обратной связи [20, 34, 41, 72, 106]. В них через ядро одиночного пути поступают афферентные импульсы с барорецепторов в ответ на изменения САД/ЦПД.

Эфферентные импульсы из ствола головного мозга проецируются в нейроны промежуточного латерального ядра спинного мозга и через периферические симпатические ганглии поступают к постганглионарным симпатическим волокнам в стенках артериальных сосудов конечных органов, вызывая ритмичную вазоконстрикцию. В отношении мозговых сосудов существуют также альтернативные пути передачи импульсов через лицевой и тригеминальный нервы из ядра дорсального шва и голубого пятна, по-видимому, обуславливающие колебания в диапазоне В-волн [20, 41, 103].

Несмотря на общность локализации «пейсмекеров» медленных колебаний М- и В-волн в стволе головного мозга и эфферентных путей передачи генерируемых импульсов, представительство этих колебаний в тренде САД и ЛСК во внутричерепных артериях далеко не равнозначно. По мнению большинства авторов, В-волны выявляются в тренде ЛСК в значительно большей степени, чем в тренде САД. В то же время отличия спектральных характеристик М-волн в тренде САД и тренде ЛСК в церебральных артериях незначительны [4, 71, 106].

Первые результаты оценки динамической АРМК на основе анализа спонтанных колебаний параметров системной и церебральной гемодинамики были получены в 1990 г. Giller C. [39], который применил модель «входного (САД, ЦПД) и выходного (ЛСК) сигналов» для количественной оценки степени линейной зависимости между колебаниями САД (ЦПД)

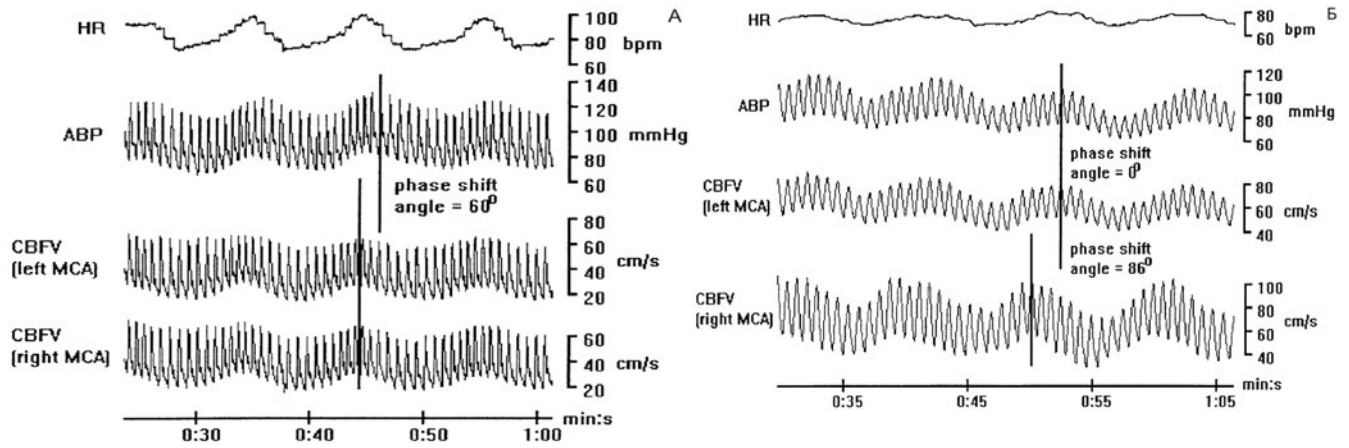


Рис. 4. Результаты оценки сдвига фаз между М-волнами ЛСК в СМА и САД у здорового добровольца (А) и больного со стенозом левой ВСА (Б). HR — частота сердечных сокращений в минуту (bpm); ABP — системное артериальное давление; CBFV — линейная скорость кровотока; Phase shift angle — сдвиг фаз, измеренный в градусах [32]

и ЛСК. На рис. 3 дано графическое изображение взаимоотношений «входного и выходного сигналов» и параметров, рассчитываемых при проведении кросс-спектрального анализа.

Исходя из того, что при отсутствии АРМК в условиях полного пареза сосудов микроциркуляторного русла объемный кровоток зависит от САД, было выдвинуто предположение, что при сопоставлении спонтанных колебаний САД и ЛСК на определенных частотах следует ожидать высокой корреляции между ними. Чем более выраженными являются нарушения АРМК, тем более высокой будет корреляция. В качестве параметра корреляции была принята когерентность — математическая величина, рассчитываемая с помощью кросс-спектрального анализа спонтанных колебаний САД и ЛСК. Индекс когерентности варьирует от 0 до 1. Кроме того, поскольку именно спонтанные колебания САД как входной сигнал индуцируют спонтанные колебания ЛСК как выходного сигнала, то по степени усиления колебаний в выходном сигнале также можно судить о состоянии АРМК. Чем более выраженным является усиление передаточных колебаний САД в сигнале ЛСК, тем более выраженными являются нарушения АРМК.

У здоровых добровольцев и больных без церебральной патологии нормальное состояние АРМК, по данным Giller C. [39], характеризовалось достоверно более низкими значениями когерентности и усиления между спонтанными колебаниями САД и ЛСК в низкочастотном диапазоне, чем у больных в геморрагическом периоде аневризматического кровоизлияния.

Позже некоторые методологические аспекты оценки состояния АРМК на основе анализа спонтанных колебаний, предложенного Giller C., были пересмотрены [27, 46, 47, 49, 67, 68]. Это касается определения линейности и стационарности исследуемых волновых процессов, правильного выбора диапазона частот медленных колебаний, а также выбора способа расчета АРМК, что в значительной мере влияет на информативность метода и адекватную интерпретацию полученных данных.

Традиционно, учитывая системный характер М-волн, оценку динамической АРМК на основе анализа спонтанных колебаний в частотном режиме проводили именно в данном диапазоне. Системный характер М-волн был подтвержден результатами исследования гемодинамики в различных органах: с помощью ТКДГ, лазерной доплерографической флоуметрии и др. [106]. М-волна, по мнению большинства авторов, является достаточной по амплитуде и длительности для включения быстрой, динамической фазы ауторегуляторного ответа сосудов головного мозга, в отличие от более короткого периода дыхательных экскурсий и сердечных сокращений с периодом от 0,6 до 6 с, в диапазоне которых динамическая АРМК неэффективна. Колебания САД в диапазоне М-волн, обусловленные периодическим изменением тонуса периферических сосудов, можно рассматривать как своего рода постоянно генерируемые естественные стимулы, вызывающие, в зависимости от состояния АРМК, закономерные реактивные изменения ЛСК. Динамическая АРМК, включаясь как система фильтра, в первую очередь, за счет миогенного контура, препятствует пассивному синфазному повторению медленных колебаний ЛСК вслед за медленными колебаниями САД в диапазоне М-волн.

При оценке состояния АРМК с помощью кросс-спектрального анализа спонтанных колебаний в диапазоне М-волн рассчитываются следующие показатели: фазовый сдвиг, усиление, когерентность [31, 39, 44, 57, 59, 90].

Значения фазового сдвига могут быть рассчитаны в радианах или градусах. Фазовый сдвиг в норме проявляется смещением сигнала ЛСК влево от сигнала САД. При значениях фазового сдвига 0 радиан (или градусов) медленные колебания САД и ЛСК в диапазоне М-волн синфазны, а следовательно, можно констатировать неэффективность АРМК как системного фильтра, пропускная способность которого для М-волн САД повышается. По данным ряда авторов фазовый сдвиг в пределах от 0,8 до 1,4 рад (45–80°) указывают на нормальное состояние АРМК [5, 32, 56].

ОБЗОРЫ

Вторым параметром трансферной функции является усиление, которое характеризует размах амплитуды выходного колебания (ЛСК) в сравнении с амплитудой входного колебания (САД). АРМК как система фильтра выступает в роли гасителя колебаний САД в диапазоне М-волн: при нарушении АРМК усиление возрастает. Усиление между колебаниями САД и ЛСК возрастает при переходе из диапазона М-волн в диапазон более высоких частот.

Обязательным условием адекватного измерения фазового сдвига является наличие линейности и стационарности волновых процессов в выбранном диапазоне. С этой целью рассчитывается третий параметр трансферной функции — индекс когерентности между колебаниями, варьирующий от 0 до 1. Низкая когерентность (менее 0,5) свидетельствует о присутствии в сигнале большого количества шумов, которые могут быть вызваны разнообразными причинами: нестабильной фиксацией ультразвуковых датчиков на голове, кашлем, поворотами головы и др. Это существенно искажает регистрацию ЛСК и САД и обуславливает низкую стационарность и линейность, а значит, и когерентность. Результаты кросс-спектрального анализа следует признать информативными при значениях когерентности более 0,5 [31, 82, 89].

Diehl R. et al. [32, 33] выявили (рис. 4) снижение фазового сдвига между М-волнами ЛСК и САД на стороне патологии у 20 больных с окклюзирующими поражениями сосудов головного мозга ($51,7 \pm 13,5^\circ$) по сравнению с фазовым сдвигом между М-волнами ЛСК и САД у 50 здоровых добровольцев ($70,5 \pm 29,8^\circ$).

У здорового добровольца отмечается положительный сдвиг фаз между М-волнами САД и ЛСК в обеих СМА (60°). У пациента со стенозом левой ВСА сдвиг фаз на стороне патологии был снижен до 0 тогда, когда как на противоположной стороне он оставался в пределах нормальных значений.

Нарушение АРМК по данным оценки сдвига фаз между М-волнами ЛСК в СМА и САД было выявлено у недоношенных новорожденных [78], у больных с окклюзией сонных артерий [87], церебральными аневризмами в геморрагическом периоде САК [4, 39, 94], артериовенозными мальформациями [3, 33], ЧМТ [6, 61], гидроцефалией [28].

Zhang R. et al [105] у здоровых добровольцев применяли кросс-спектральный анализ спонтанных колебаний системной и церебральной гемодинамики для оценки функции импульсного ответа (impulse response function). Данная функция позволяет путем быстрого преобразования Фурье временного ряда САД и ЛСК и последующего обратного преобразования выделить короткое импульсное (одиночное) положительное возмущение САД и отследить реакцию ЛСК на данное возмущение (рис. 5).

Эта реакция проявляется первоначальным подъемом ЛСК и, соответственно, отношения ЛСК к САД до $0,90 \pm 0,12$ см/с/мм рт. ст., которое при сохранной АРМК сменяется его снижением до $0,39 \pm 0,06$ см/с/мм рт. ст. Затем отмечается постепенное восстановление с небольшим овершутом ($0,05 \pm 0,02$ см/с/мм рт. ст.). Полный период ауторегуляторного ответа составляет приблизительно 5 с [105].

Практическое значение оценки АРМК с помощью функции импульсного ответа заключается в том, что, зная реакцию ЛСК на импульсное возмущение САД, можно прогнозировать реакцию ЛСК на изменения САД любого порядка, в том числе при проведении манжетного теста, пробы Вальсальвы, холодной пробы [79]. На основе анализа спонтанных колебаний САД и ЛСК с помощью функции импульсного ответа была разработана математическая модель определения индекса АРМК при гипотетическом ступенчатом изменении САД [81], аналогичная модели Tiecks-Aaslid (рис. 6).

Каждая из 10 моделей, соответствующих индексу АРМК от 0 (отсутствие АРМК) до 9 (наилучшее состояние АРМК), отражает изменения ЛСК в течение первых 10 с в ответ на ступенчатые изменения САД. Однако функция импульсного ответа все же не нашла широкого применения в клинической практике. По-видимому, это связано с громоздкостью и сложностью математических расчетов (прямое и обратное преобразование Фурье) по сравнению с другими методами, а также высокой вероятностью наличия артефактов записи в течение короткого промежутка времени.

Данные кросс-спектрального анализа неоднократно сопоставлялись с результатами оценки динамической АРМК другими способами. У здоровых добровольцев и у больных с различной патологией

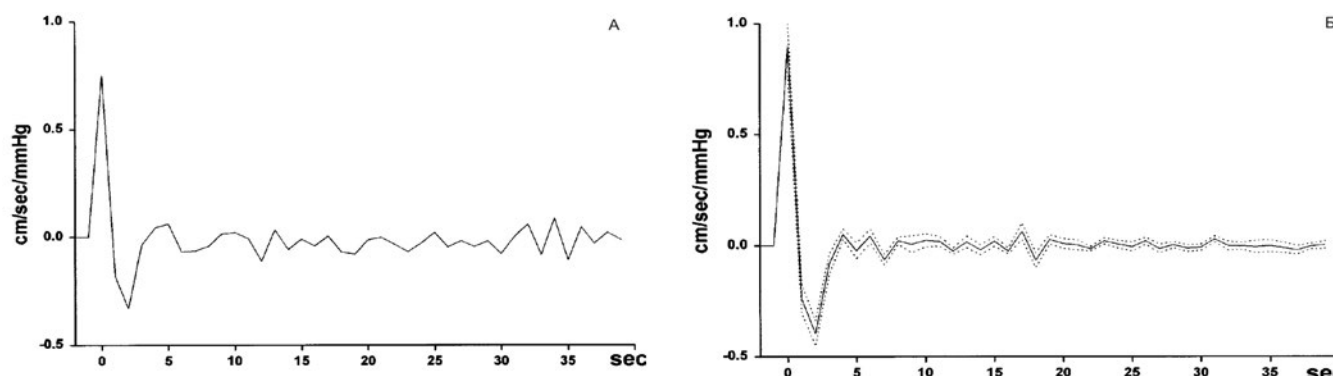


Рис. 5. Функция импульсного ответа ЛСК, полученная путем обратного преобразования Фурье у одного (А) и всей группы (Б) здоровых добровольцев. В группе жирной линией отмечено среднее значение, пунктирной — стандартное отклонение. По шкале абсцисс — время в секундах, по шкале ординат — отношение ЛСК к САД [105]

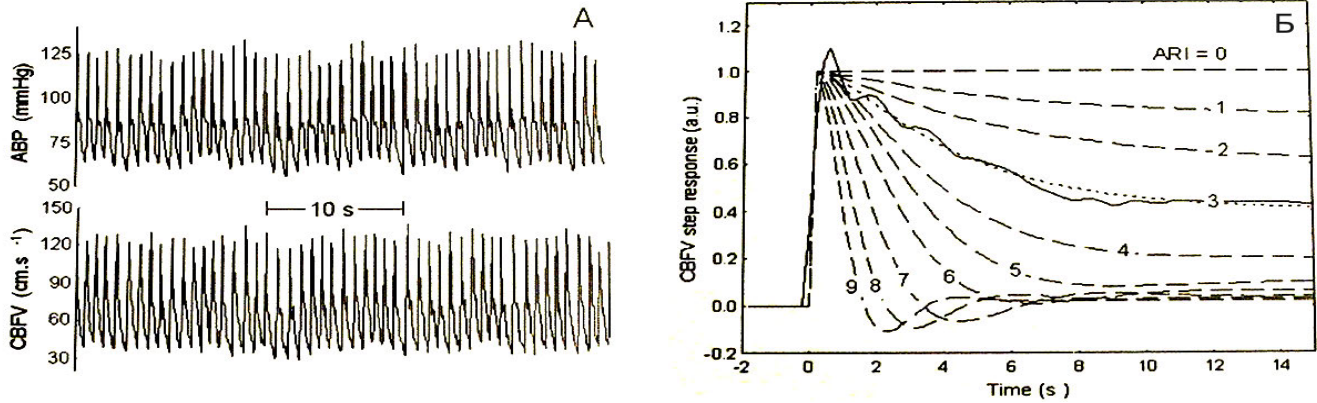


Рис. 6. Мониторинг САД и ЛСК (А) и оценка индекса АРМК на основе функции импульсного ответа (Б) [30]

фазовый сдвиг между М-волнами ЛСК и САД положительно коррелирует с CO_2 -реактивностью, данными манжетного теста [4, 6, 32].

Следует отметить, что в ряде случаев проведение кросс-спектрального анализа становится затруднительным, когда медленные колебания САД в диапазоне М-волн выражены слабо либо нестабильны. При слабой выраженности М-волн в тренде САД используется методика ритмичного сжатия руки (hand-grip test) либо принудительного дыхания, с частотой 6 раз в минуту, но с условием контроля напряжения CO_2 в конце выдоха во время исследования [33, 40].

Говоря об оценке АРМК на основе анализа спонтанных медленных колебаний показателей системной и церебральной гемодинамики в частотном режиме, заслуживают внимания также спектральные характеристики внутричерепных В-волн. Показано, что амплитуда В-волн у здоровых добровольцев существенно ниже, чем у больных в аневризматическом периоде разрыва церебральных аневризм, острой ЧМТ и т. д., сопровождающихся различной степенью вовлечения в патологический процесс стволовых структур головного мозга [92].

Таким образом, исследование динамической АРМК на основе анализа спонтанных колебаний в частотном режиме заключается в последовательном выделении из общего тренда ЛСК и САД с помощью быстрого преобразования Фурье колебаний В- и М-диапазона, отражающих влияние симпатической нервной системы и стволовых «пейсмейкеров» на процессы вазоконстрикции/вазодилатации, и последующей количественной оценке амплитуды В-волн,

фазового сдвига, когерентности и усиления между ЛСК и САД в диапазоне М-волн. Однако на практике не всегда удается должным образом провести четкое выделение из тренда колебаний В- и М-диапазона, что может существенным образом отразиться на конечных выводах о состоянии АРМК. В таких случаях, по мнению ряда авторов, более целесообразным и эффективным представляется исследование В- и М-волн не изолированно, а как единого низкочастотного процесса (менее 0,15 Гц) во временном режиме с помощью корреляционного анализа [26].

Анализ спонтанных колебаний во временном режиме (корреляционный анализ)

Количественные характеристики системы входного и выходного сигнала могут быть исследованы также и во временном режиме, т. е. по отношению к шкале времени. При этом взаимоотношения между спонтанными колебаниями САД (ЦПД) и ЛСК в магистральных артериях оцениваются на основании расчета индекса корреляции Пирсона. Впервые метод оценки АРМК с применением корреляционного анализа спонтанных колебаний был предложен М. Czosnyka et al. [26]. Рассчитывался скользящий корреляционный индекс между САД и средней ЛСК (Mx), САД и систолической ЛСК (Sx), САД и диастолической ЛСК (Dx). Эти показатели характеризуют степень корреляции между средними значениями САД и ЛСК в магистральных внутричерепных артериях в течение определенного отрезка времени. Сущность анализа заключается в том, что для выделения из тренда медленных колебаний производится

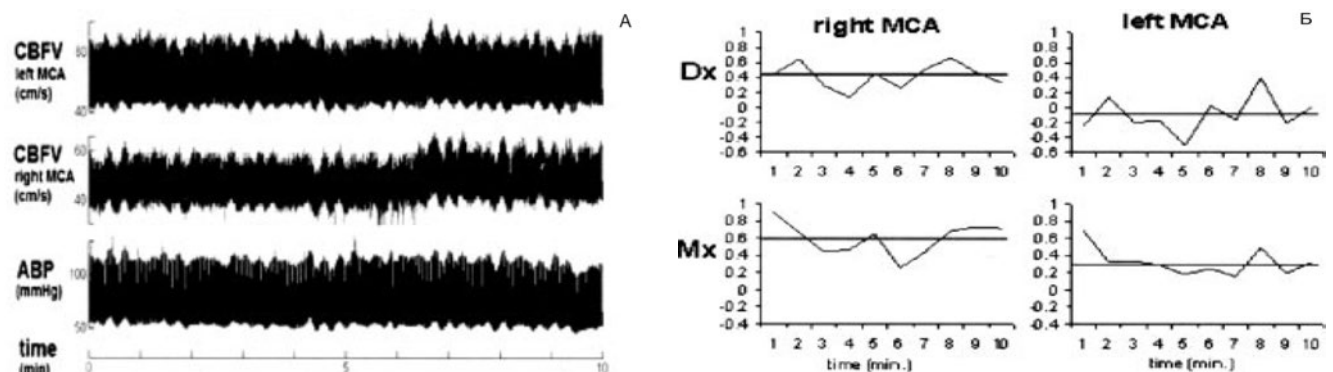


Рис. 7. Мониторинг ЛСК и САД (А) и результаты корреляционного анализа с помощью скользящего среднего диастолической (Dx) и средней (Mx) ЛСК в правой и левой СМА и САД (Б) у больного со стенозом правой ВСА [90]

усреднение значений ЛСК и САД за определенный промежуток времени (4–10 с) при общей продолжительности записи от 5 до 10 мин.

На рис. 7 представлен мониторинг показателей системной и церебральной гемодинамики (А) и результаты корреляционного анализа (В) у больного со стенозом правой ВСА [90]. Индексы корреляции (Dx, Mx) существенно выше на стороне стеноза, чем на противоположной стороне.

Усреднение значений ЛСК и САД за период 4–10 с позволяет исключить из тренда колебания высокочастотного диапазона (сердечных сокращений и дыхательных экскурсий), сохранив колебания с частотой менее 0,15 Гц. Далее по стандартной методике рассчитывается индекс корреляции Пирсона. Положительный индекс корреляции (более 0,3) интерпретируется как показатель нарушенной АРМК. Значения Mx менее 0,3 указывают на отсутствие нарушений АРМК. По мнению авторов, при применении метода оценки АРМК во временной области не требуется исходной стационарности и линейности системы входного и выходного сигналов [23, 79, 80]. Проблема стационарности и линейности сигналов, устранения случайных шумов разрешается путем усреднения по времени исследуемых показателей при условии высокой разрешающей способности регистрирующих приборов и более длительной записи (от 20 мин до нескольких часов) исследуемых показателей.

Czosnyka M. et al. [26] провели анализ корреляционных индексов Mx, Sx, Dx у 82 больных с тяжелой ЧМТ при поступлении, и в зависимости от исходов лечения выделили три типа их сочетания (рис. 8).

У 49 больных с хорошим исходом было выявлено отсутствие нарушения АРМК — все индексы были отрицательными. У 20 больных с выраженными неврологическими нарушениями к концу лечения значения Mx и Dx были положительными, а значения Sx — отрицательными. У 13 больных с неблагоприятным исходом (вегетативный статус либо

летальный исход) значения всех индексов были положительными. Авторами был проведен мониторинг показателей корреляционного анализа в течение 8 дней с момента получения травмы и установлена динамика изменения Mx в зависимости от исходов лечения (рис. 9).

Достоверное различие Mx в обеих группах отмечалось в 1-е сутки после травмы, затем прослеживалась тенденция к улучшению АРМК, однако на 5-е сутки в группе больных с неблагоприятным исходом нарушения АРМК вновь нарастали. Наиболее выраженные нарушения имели место у больных с летальным исходом. Это позволяет, по мнению авторов, использовать показатель Mx для прогнозирования исходов уже в первые сутки после полученной тяжелой ЧМТ.

У больных с тяжелой ЧМТ была показана также асимметрия показателя Mx [91]. На стороне преимущественного поражения полушария головного мозга вследствие формирования гематомы либо контузионного очага Mx был существенно выше, чем на контрлатеральной стороне. Разница Mx составила $0,16 \pm 0,2$ ($p < 0,0035$).

Нарушения АРМК по данным расчета корреляционного индекса Mx были выявлены у 35 пациентов с гидроцефалией [28]. Показана взаимосвязь между изменением сопротивления резорбции ликвора при проведении инфузионного-нагрузочного теста и состоянием АРМК по данным Mx (рис. 10). Высокое сопротивление резорбции коррелировало с сохранной АРМК, а низкое — с нарушенной АРМК. Однако полученные данные, ввиду небольшого количества обследованных, требуют уточнения.

Soehle M. et al. [94] проводили оценку состояния динамической АРМК с помощью корреляционного анализа у больных с нетравматическими САК (рис. 11) и установили, что у больных с вазоспазмом Mx ($0,46 \pm 0,32$) и Sx ($0,22 \pm 0,26$) были существенно ($p < 0,021$) выше, чем у больных без спазма ($Mx = 0,22 \pm 0,24$, $Sx = 0,05 \pm 0,21$). Кроме того,

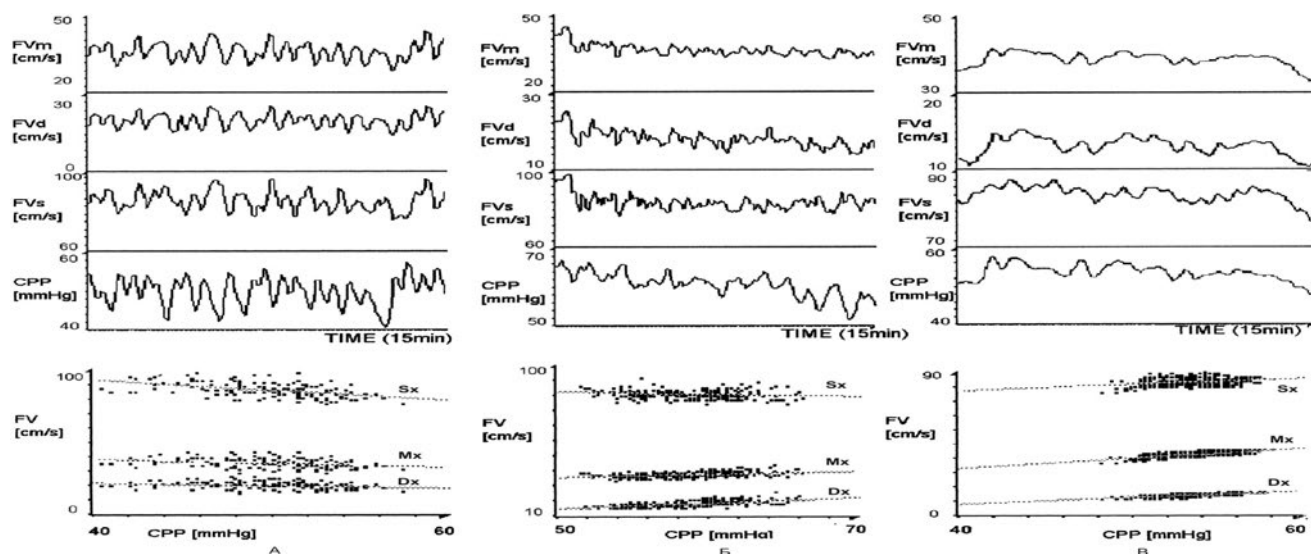


Рис. 8. Мониторинг средней (FVm), диастолической (FVd), систолической (FVs) ЛСК и ЦПД (CPP) и соответствующие индексы корреляции между ЛСК и ЦПД (Mx, Sx, Dx) в зависимости от исходов лечения: А — хороший исход; Б — выраженные неврологические нарушения; В — вегетативный статус/летальный исход [26]

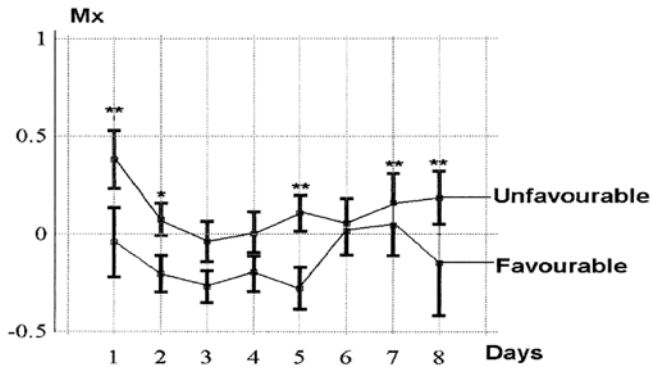


Рис. 9. Динамика изменения Мх в течение восьми дней в зависимости от благоприятного (favourable) и неблагоприятного (unfavourable) исходов ЧМТ (**— $P < 0,05$, *— $P < 0,06$) [26]

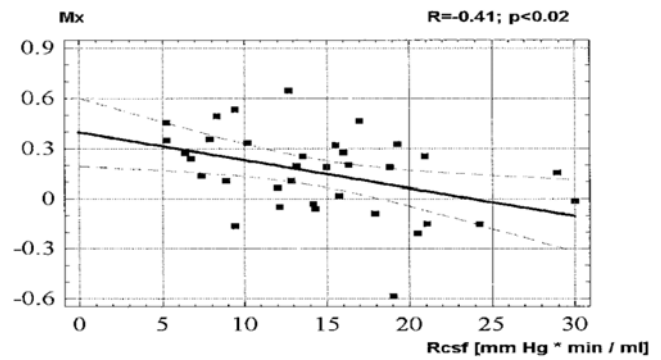


Рис. 10. Взаимосвязь между Мх и сопротивлением резорбции ликвора (Rcsf в мм рт. ст. • мин/мл) у больных с гидроцефалией [28]

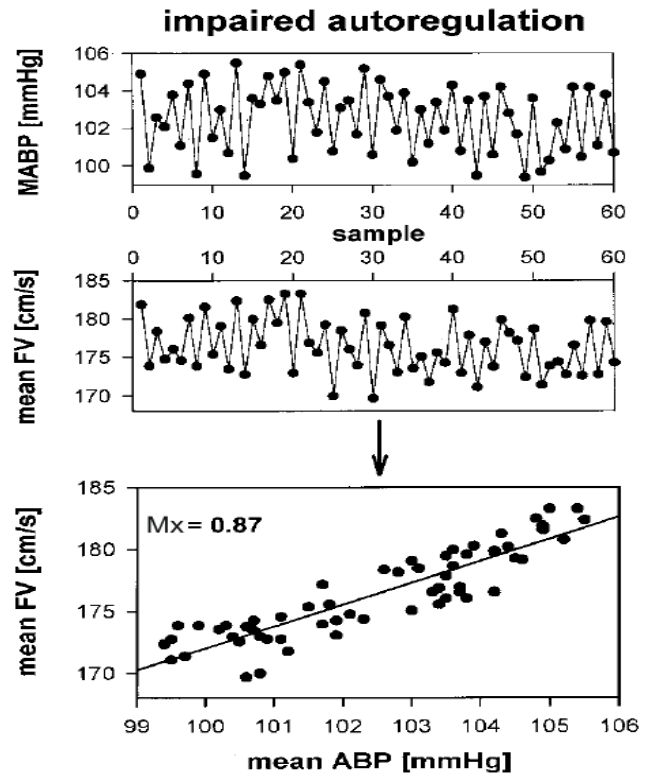
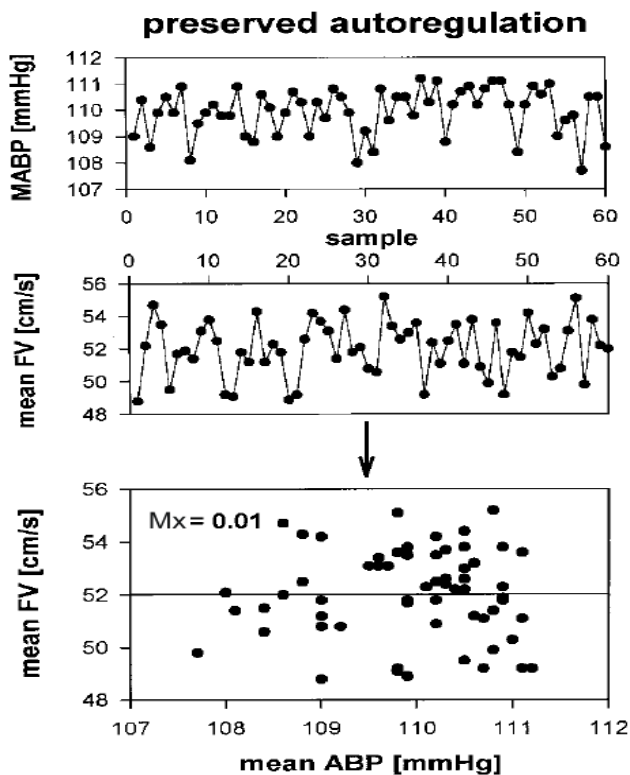


Рис. 11. Результаты мониторинга средних САД (МABP), ЛСК (mean FV) и Мх с помощью корреляционного анализа у больных без вазоспазма (*preserved autoregulation* — А) и с вазоспазмом (*impaired autoregulation* — Б) в геморрагическом периоде аневризматического кровоизлияния [94]

указанные показатели были существенно выше на стороне вазоспазма ($Mx=0,44 \pm 0,27$, $Sx=0,24 \pm 0,23$), чем на контралатеральной стороне ($Mx=0,34 \pm 0,29$, $Sx=0,16 \pm 0,25$).

Reinhard M. et al. [88] оценивали динамическую АРМК у 58 больных со стенозирующими поражениями экстракраниального отдела сонных артерий до и после реканализации (эндартерэктомия или стентирование). Предоперационный Мх на стороне поражения после хирургического восстановления проходимости сонной артерии существенно снижался с $0,47 \pm 0,21$ до $0,24 \pm 0,15$, что свидетельствовало об улучшении АРМК.

Проводя дальнейшие исследования диагностических возможностей оценки АРМК на основе корреляционного анализа спонтанных колебаний, авторами методики был предложен индекс «реактивности

цереброваскулярного давления» (PRx) — индекс корреляции между САД и ВЧД [27]. Исследователи пришли к выводу о допустимости оценки АРМК без измерения собственного мозгового кровотока, его линейной либо объемной скорости. Данное допущение основано на том, что процессы вазоконстрикции/вазодилатации, происходящие в сосудах микроциркуляторного русла в ответ на изменения трансмурального давления [31], находят свое отражение не только в колебаниях ЛСК, но в равной степени и в колебаниях ВЧД.

Отрицательный коэффициент корреляции PRx, так же как и Мх, указывает на нормальную реактивность сосудов микроциркуляторного русла и, следовательно, нормальное состояние АРМК. При нарушенной реактивности изменения САД в условиях полной вазодилатации сопровождаются пассивными

ОБЗОРЫ

изменениями ВЧД, что проявляется положительным индексом PRx [31]. Высокая информативность индекса PRx была показана при оценке статической АРМК с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) у больных с ЧМТ. Положительный индекс PRx, свидетельствующий о нарушении АРМК, сочетался с низкой скоростью статической АРМК [95, 96].

На рис. 12 представлены результаты мультиканального мониторинга показателей САД, ВЧД, ЦПД, ЛСК, Mx и PRx при внутричерепной гипертензии (А) и длительной артериальной гипотензии (Б) у больных с тяжелой ЧМТ [31]. В период возникновения плато волн ВЧД и артериальной гипотензии отмечается существенное повышение индексов Mx и PRx по сравнению с исходными значениями.

В условиях длительного мониторингирования ВЧД и САД при ЧМТ, САК, острых ишемических и геморрагических инсультах оценка АРМК на основе расчета PRx становится крайне актуальной. С одной стороны, технические особенности (низкая ультразвуковая проводимость, смещение положения датчика, трофические нарушения после длительной фиксации) затрудняют длительный мониторинг ЛСК. С другой стороны, мониторинг САД и ВЧД в сочетании с непрерывным мониторингом PRx позволяет проводить более адекватную коррекцию интенсивной терапии больных с данной патологией. В других же случаях применение метода оценки АРМК на основе расчета PRx следует признать ограниченным.

Индексы Mx, PRx сопоставлялись с CO_2 -реактивностью [42], данными оценки динамической АРМК, полученными с помощью манжетного теста [87], а также с данными кросс-спектрального анализа [86, 91]. Положительная корреляция была получена между Mx, PRx и ARI согласно модели Tiecks F. для спонтанных колебаний [30]. В целом корреляция результатов оценки АРМК, основанной на мониторинге спонтанных колебаний гемодинамических показателей, с данными других методов оценки, хотя и носила умеренный характер (от 0,3 до 0,7), все же была достоверной [30].

Таким образом, оценка динамической АРМК во временном режиме с помощью корреляционного анализа скользящего среднего показателей системной и церебральной гемодинамики является более простой и менее трудоемкой по количеству рассчитываемых параметров и в то же время, как отмечают исследователи, не менее информативной, чем оценка АРМК с помощью кросс-спектрального анализа. Однако условное объединение волновых процессов В- и М-диапазона вряд ли можно считать обоснованным, так как, несмотря на общность локализации пусковых механизмов в стволе головного мозга, каждый из них отражает конкретный физиологический процесс, исследование которого при подобном упрощении становится затруднительным и неполноценным. С этих позиций предпочтение, по-видимому, следует отдавать оценке АРМК с помощью кросс-спектрального анализа.

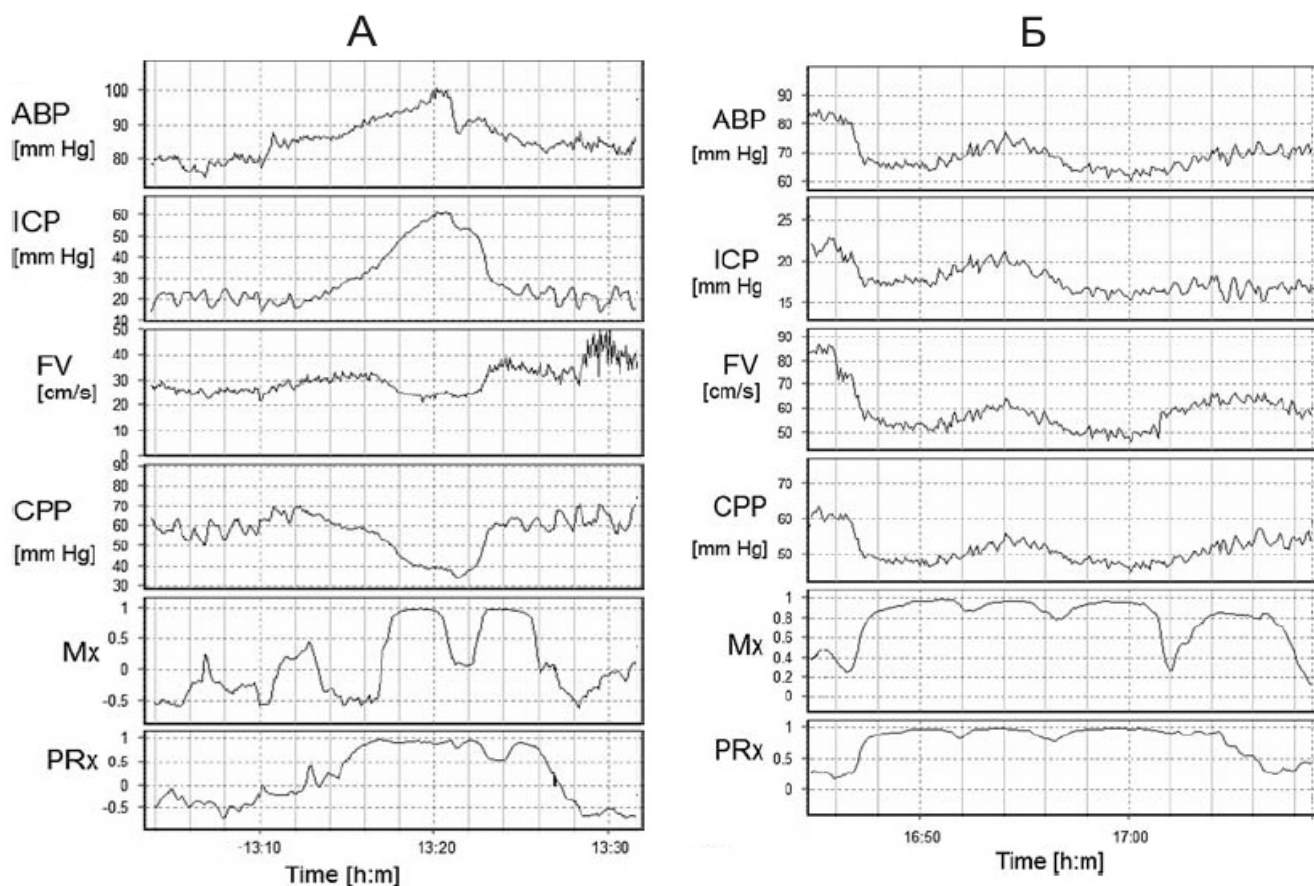


Рис. 12. Результаты мультиканального мониторинга САД (ABP), ВЧД (ICP), ЛСК (FV), ЦПД (CPP), корреляционных индексов Mx и PRx при внутричерепной гипертензии (А) и длительной артериальной гипотензии (Б) у больных с тяжелой ЧМТ [31]

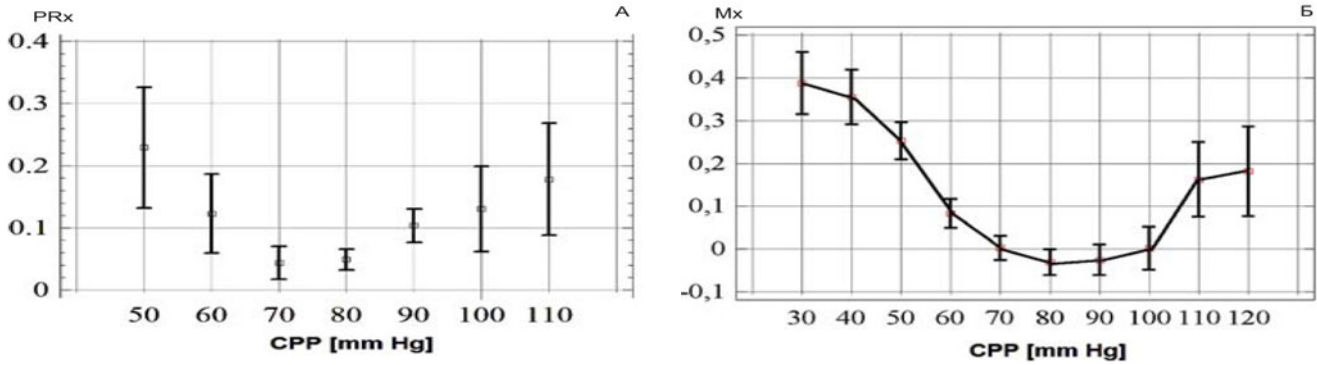


Рис. 13. Зависимость Mx (А), PRx (Б) от ЦПД у больных с тяжелой ЧМТ [31]

Заключение

Обзор литературных данных, представленных в настоящей работе, указывает на то, что основными ориентирами при разработке современных методов оценки АРМК являются экономическая доступность, неинвазивность, высокие чувствительность и специфичность, быстрота получения информации. Это способствует более широкому внедрению и активному применению вышеописанных методов не только в сфере фундаментальных исследований, но и в клинической практике, непосредственно у постели больного. Результаты оценки АРМК используются в качестве прогностических и диагностических критериев при различных патологических состояниях. Данные корреляционного анализа с высокой степенью согласуются с исходами лечения тяжелой ЧМТ — при повышении PRx более 0,3 смертность повышается с 20 до 70 % [14]. Предварительные исследования у пациентов с острыми ишемическими инсультами показали, что повышение Mx в течение первых пяти дней после начала заболевания достоверно коррелирует с неблагоприятным исходом и развитием обширных инфарктов мозга [89]. Методы оценки АРМК на основе анализа спонтанных колебаний показателей системной и церебральной гемодинамики нашли применение при лечении больных с гипертонической болезнью и для отбора группы риска развития инсультов у лиц пожилого возраста [38, 45, 63]. Результаты кросс-спектрального и корреляционного анализа используются для оценки влияния на состояние АРМК основных видов анестезии с применением дипривана, севофлурана, фентанила [24, 76] и подбора оптимального и наиболее безопасного сочетания наркотических средств на этапе индукции и поддержания анестезии. У больных с гипертензионно-гидроцефальным синдромом предоперационная неинвазивная оценка АРМК дополняет данные инфузионно-нагрузочных тестов при определении показаний к проведению шунтирующих операций [28]. На основе данных кросс-спектрального анализа разработаны диагностические критерии функционального значения афферентного сосуда церебральных АВМ, что позволяет прогнозировать риск послеоперационных неврологических осложнений при проведении эндоваскулярных вмешательств [3, 5]. Важную роль оценка АРМК играет у больных в геморрагическом периоде аневризматического кровоизлияния: повышение амплитуды В-волн ЛСК в СМА

более 15 см/с, снижение фазового сдвига между ЛСК и САД в диапазоне М-волн менее 0,5 рад коррелируют с неблагоприятными исходами хирургического лечения данной категории больных [92, 94].

Однако клиническое применение неинвазивных методов оценки АРМК не исчерпывается только их диагностическими и прогностическими возможностями. Переход от дискретной оценки к длительному непрерывному мониторингу состояния АРМК явился основанием для включения его в протокол контроля эффективности интенсивной терапии больных нейрореанимационного профиля, основанной на оптимизации ЦПД [31]. На рис. 13 представлена зависимость Mx, PRx от ЦПД у больных с тяжелой ЧМТ, которая выглядит в виде U-образной кривой.

Согласно данному протоколу, ЦПД необходимо поддерживать на тех значениях, при которых АРМК в соответствии с корреляционными индексами находится в наиболее адекватном состоянии. Оптимальные цифры ЦПД определяются в каждом отдельном случае после проведения мониторинга Mx, PRx в течение не менее трех часов. Было установлено, что при большом расхождении средних значений ЦПД с расчетным АРМК-оптимизированным ЦПД результаты лечения больных с тяжелой ЧМТ достоверно хуже [95]. В настоящее время АРМК-ориентированная терапия одобрена Секцией нейротравмы и интенсивной терапии американской ассоциации нейрохирургов и включена в протокол лечения больных с тяжелой ЧМТ [19].

Наряду с преимуществами методов оценки динамической АРМК на основе анализа спонтанных колебаний показателей церебральной и системной гемодинамики, следует отметить и недостатки. Для проведения исследования необходимо не только иметь в наличии дорогостоящее программное обеспечение для обработки данных, но и располагать возможностью адаптировать его к конкретным приборам, регистрирующим показатели системной и церебральной гемодинамики, что порой становится сложной технической задачей. Несмотря на многочисленность исследований, подробное описание способов обработки регистрируемых сигналов, множество установленных фактов, уже ставших аксиомами, на сегодняшний день отсутствует общепринятый протокол (алгоритм) проведения оценки

АРМК с применением кросс-спектрального и корреляционного анализа. Это приводит к тому, что в приводимых разными авторами результатах нередко имеет место широкий разброс средних значений и стандартных отклонений у добровольцев и больных с идентичной патологией.

Для повышения достоверности и информативности корреляционного и кросс-спектрального анализа спонтанных колебаний ЛСК, ВЧД, САД могут иметь значение такие факторы, как качество записи, соотношение «сигнал/шум», длительность мониторинга, определение линейности, стационарности, когерентности исследуемых временных рядов в интересующем частотном диапазоне. И в этом направлении ведутся конкретные поисковые исследования. Так, с целью повышения точности расчетов рекомендуется проводить мониторинг не менее 30 мин, а в некоторых случаях — в течение нескольких суток [31, 70]. Для обработки сигналов, состоящих из линейных и нелинейных компонентов, используются специальные математические программы, среди которых следует отметить способы Volterra-Wiener, мультимодальной декомпозиции, расчета простой и множественной когерентности [48, 49, 75, 81, 82]. При слабой выраженности М-волн в тренде используется методика ритмичного сжатия

руки (hand-grip test) либо принудительного дыхания, с частотой 6 раз в минуту [32, 40]. Кроме того, эффективным является применение системы фильтров с целью изолированного выделения из тренда волновых колебаний конкретного диапазона. Оценка АРМК с предварительной фильтрацией колебаний представляется физиологически более обоснованной и, следовательно, статистически более достоверной, так как позволяет свести к минимуму математическую погрешность [82], связанную с наложением колебаний различных диапазонов друг на друга, и таким образом маскирующих истинные спектральные характеристики.

Особое значение для уточнения достоверности методов оценки динамической АРМК на основе анализа спонтанных медленных колебаний показателей системной и церебральной гемодинамики имело бы проведение многоцентровых рандомизированных исследований по стандартизированному протоколу на большом материале здоровых испытуемых и пациентов с различной патологией. Это способствовало бы более активному переходу от решения задач прогностического характера к решению задач лечебно-профилактической направленности, и в первую очередь, у больных нейрорегимационного профиля.

Литература

1. Гайдар, Б. В. Допплерографическая оценка ауторегуляции кровоснабжения головного мозга при нейрохирургической патологии / Б. В. Гайдар [и др.] // *Нейрохирургия*. — 1998. — № 3. — С. 31–36.
2. Семенютин, В. Б. Ауторегуляция мозгового кровотока у больных с внутримозговыми аневризмами / В. Б. Семенютин [и др.] // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. — 2004 — № 1 (9). — С. 13–20.
3. Семенютин, В. Б. Неинвазивный метод оценки функционального значения афферентного сосуда артериовенозной мальформации / В. Б. Семенютин [и др.] // *Рос. нейрохирургия*. — 2008 — № 2 (21).
4. Семенютин, В. Б. Оценка состояния системы мозгового кровообращения с помощью кросс-спектрального анализа спонтанных колебаний системной и церебральной гемодинамики / В. Б. Семенютин [и др.] // *Нейрохирургия*. — 2008. — № 1. — С. 48–57.
5. Семенютин, В. Б. Неинвазивная оценка ауторегуляции мозгового кровотока / В. Б. Семенютин [и др.] // *Функциональная диагностика*. — № 3. — 2006. — С. 57–63.
6. Семенютин, В. Б. Особенности нарушения ауторегуляции мозгового кровотока в остром периоде черепно-мозговой травмы / В. Б. Семенютин [и др.] // *Рос. нейрохирургия*. — 2009. — № 2 (23).
7. Шемагонов, А. В. Динамическая церебральная ауторегуляция: науч.-метод. пособие / А. В. Шемагонов. — Минск: БелМАПО, 2007. — 40 с.
8. Флейшман, А. Н. Медленные колебания гемодинамики. Теория, практическое применение в клинической медицине и профилактике / А. Н. Флейшман. — Новосибирск: Наука, 1999. — 215 с.
9. Aaslid, R. Accuracy of an ultrasound Doppler servo method for noninvasive determination of instantaneous and mean arterial blood pressure / R. Aaslid, A. Brubakk // *Circulation*. — 1981. — Vol. 64. — P. 753–759.
10. Aaslid, R. Noninvasive transcranial ultrasound recording of flow velocities in basal cerebral arteries / R. Aaslid, T. Markwalder, H. Nornes // *J. Neurosurg.* — 1982. — Vol. 57. — P. 769–774.
11. Aaslid, R. Cerebral autoregulation dynamics in humans / R. Aaslid [et al] // *Stroke*. — 1989 — Vol. 20. — P. 45–52.
12. Agnoli, A. Autoregulation of cerebral blood flow / A. Agnoli [et al] // *Circulation*. — 1968. — Vol. 38. — P. 800–812.
13. Auer, L. Intracranial pressure oscillations (B-waves) caused by oscillations in cerebrovascular volume / L. Auer, I. Sayama // *Acta Neurochir.* — 1983. — Vol. 68. — P. 93–100.
14. Balestreri, M. Impact of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure on severe disability and mortality after head injury / M. Balestreri [et al] // *Neurocrit Care*. — 2006. — Vol. 4. — P. 8–13.
15. Bellapart, J. Transcranial Doppler assessment of cerebral autoregulation / J. Bellapart, J. Fraser // *Ultrasound Med Biol*. — 2009. — Vol. 35(6). — P. 883–893.
16. Birch, A. Assessment of autoregulation by means of periodic changes in blood pressure / A. Birch [et al] // *Stroke*. — 1995. — Vol. 26 (5). — P. 834–837.
17. Blaber, A. Transfer function analysis of cerebral autoregulation dynamics in autonomic failure patients / A. Blaber [et al] // *Stroke*. — 1997. — Vol. 28. — P. 1686–1692.
18. Brady, K. Continuous time-domain analysis of cerebrovascular autoregulation using near-infrared

- spectroscopy / K. Brady [et al] // *Stroke*. — 2007. — Vol. 38. — P. 2818–2825.
19. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons, Joint Section on Neurotrauma and Critical Care, AANS/CNS. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. IX. Cerebral perfusion thresholds // *J. Neurotrauma*. — 2007. — Vol. 24 (Suppl. 1). — S. 59–64.
20. Bonvento, G. Evidence for differing origins of the serotonergic innervation of major cerebral arteries and small pial vessels in the rat / G. Bonvento [et al] // *J. Neurochem*. — 1991. — Vol. 56. — P. 681–689.
21. Brown, C. Assessment of cerebrovascular and cardiovascular responses to lower body negative pressure as a test of cerebral autoregulation / C. Brown [et al] // *J. Neurol. Sci.* — 2003 — Vol. 208. — P. 71–78.
22. Busija, D. Continuous measurements of cerebral blood flow in anesthetized cats and dogs / D. Busija, D. Heistad, M. Marcus // *Am. J. Physiol.* — 1981. — Vol. 241. — P. 228–234.
23. Chillon, J.-M. Autoregulation: arterial and intracranial pressure / J.-M. Chillon // *Cerebral blood flow and metabolism*, (Edvinsson L, Krause DN, eds). — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. — P. 395–412.
24. Conti, A. Cerebral haemodynamic changes during propofol–remifentanyl or sevoflurane anaesthesia: transcranial Doppler study under bispectral index monitoring / A. Conti [et al] // *British Journal of Anaesthesia*. — 2006. — Vol. 97. — P. 333–339.
25. Czosnyka, M. Relationship between transcranial Doppler–determined pulsatility index and cerebrovascular resistance: an experimental study / M. Czosnyka [et al] // *J. Neurosurg.* — 1996. — Vol. 84. — P. 79–84.
26. Czosnyka, M. Monitoring of cerebral autoregulation in head-injured patients / M. Czosnyka [et al] // *Stroke*. — 1996. — Vol. 27. — P. 1829–1834.
27. Czosnyka, M. Continuous assessment of the cerebral vasomotor reactivity in head injury / M. Czosnyka [et al] // *Neurosurgery*. — 1997 — Vol. 41. — P. 11–17.
28. Czosnyka, Z. Cerebral Autoregulation among Patients with Symptoms of Hydrocephalus / Z. Czosnyka [et al] // *Neurosurgery*. — 2002. — Vol. 50. — P. 526–533.
29. Czosnyka, M. Monitoring and interpretation of intracranial pressure / M. Czosnyka [et al] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* — 2004. — Vol. 75. — P. 813–821.
30. Czosnyka, M. An assessment of dynamic autoregulation from spontaneous fluctuations of cerebral blood flow velocity: a comparison of two models, index of autoregulation and mean flow index / M. Czosnyka [et al] // *Anesth. Analg.* — 2008. — Vol. 106. — P. 234–239.
31. Czosnyka, M. Monitoring of Cerebrovascular Autoregulation: Facts, Myths, and Missing Links / M. Czosnyka [et al] // *Neurocrit Care*. — 2009. — Vol. 10(3). — P. 373–386.
32. Diehl, R. Phase relationship between cerebral blood flow velocity and blood pressure. A clinical test of autoregulation / R. Diehl [et al] // *Stroke*. — 1995. — Vol. 26. — P. 1801–1804.
33. Diehl, R. Cerebral autoregulation in clinical practice / R. Diehl // *European Journal of Ultrasound*. — 2002. — V. 16. — P. 31–36.
34. Droste, D. Rhythmic oscillations with a wavelength of 0. 5–2 min in transcranial Doppler recordings / D. Droste [et al] // *Acta Neurol. Scand.* — 1994. — Vol. 90. — P. 99–104.
35. Ekstrom–Jodal, B. Cerebral blood flow autoregulation at high arterial pressures and different levels of carbon dioxide tension in dogs / B. Ekstrom–Jodal [et al] // *EurNeurol.* — 1971. — Vol. 6. — P. 6–10.
36. Enevoldsen, E. Autoregulation and CO2 responses of cerebral blood flow in patients with acute severe head injury / E. Enevoldsen, T. Finn // *Neurosurg.* — 1978. — Vol. 48. — P. 689–703.
37. Fog, M. Cerebral circulation: The reaction of the pial arteries to a fall in blood pressure / M. Fog // *Arch. Neurol. Psychiatry*. — 1937. — Vol. — 37. — P. 351–364.
38. Fu, C. Effects of different classes of antihypertensive drugs on cerebral hemodynamics in elderly hypertensive patients / C. Fu, C. Yang, T. Kuo // *Am. J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 18. — P. 1621–1625.
39. Giller, C. The frequency–dependent behavior of cerebral autoregulation / C. Giller // *Neurosurgery* — 1990. — Vol. 27 — P. 362–368.
40. Giller, C. Evaluation of the cerebral hemodynamic response to rhythmic handgrip / C. Giller [et al] // *Journal of Applied Physiology* — 2000. — Vol. 88. — P. 2205–2213.
41. Goadsby, P. Stimulation of the trigeminal ganglion increases flow in the extracerebral but not the cerebral circulation of the monkey / P. Goadsby, G. Lambert, J. Lance // *Brain Res.* — 1986. — Vol. 381. — P. 63–67.
42. Gooskens, I. Pressure–autoregulation, CO2 reactivity and asymmetry of haemodynamic parameters in patients with carotid artery stenotic disease. A clinical appraisal / I. Gooskens [et al] // *Acta Neurochir (Wien)*. — 2003. — Vol. 145. — P. 527–532.
43. Harper, A. Autoregulation of cerebral blood flow: Influence of the arterial blood pressure on the blood flow through the cerebral cortex / A. Harper // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 1966. — Vol. 29. — P. 398–403.
44. Hea van Beek, A. Cerebral autoregulation: an overview of current concepts and methodology with special focus on the elderly / A. Hea van Beek [et al] // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. — 2008. — Vol. 28. — P. 1071–1085.
45. Heckmann, J. G. Delayed cerebrovascular autoregulatory response to ergometer exercise in normotensive elderly humans / J. G. Heckmann [et al] // *Cerebrovasc. Dis.* — 2003. — Vol. 16. — P. 423–429.
46. Hilz, M. J. Mechanisms of cerebral autoregulation, assessment and interpretation by means of transcranial doppler sonography / M. J. Hilz [et al] // *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* — 2000. — Vol. 68 (9). — P. 398–412.
47. Hlatky, R. Analysis of dynamic autoregulation assessed by the cuff deflation method / R. Hlatky [et al] // *Neurocrit. Care*. — 2006. — Vol. 4. — P. 127–132.
48. Hu, K. Nonlinear assessment of cerebral autoregulation from spontaneous blood pressure and cerebral blood flow fluctuations / K. Hu [et al] // *Cardiovasc. Eng.* — 2008. — Vol. 8. — P. 60–71.
49. Hu, K. Nonlinear pressure–flow relationship is able to detect asymmetry of brain blood circulation associated with midline shift / K. Hu [et al] // *J. Neurotrauma*. — 2009. — Vol. 26 (2). — P. 227–233.
50. Janssen, B. Hemodynamic basis of oscillations in systemic arterial pressure in conscious rats / B. Janssen [et al] // *Am. J. Physiol* — 1995. — P. 269. — P. 62–71.
51. Julien, C. The enigma of Mayer waves: Facts and models / C. Julien // *Cardiovasc Res.* — 2006. — Vol. 70 (1). — P. 12–21.
52. Kety, S. The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: theory, procedure and normal values / S. Kety, C. Schmidt // *J Clin Invest.* — 1948. — Vol. 29. — P. 476–483.
53. Kontos, H. Responses of cerebral arteries and arterioles to acute hypotension and hypertension / H. Kontos [et al] // *Am. J. Physiol.* — 1978. — Vol. 234. — P. H371–

54. Kontos, H. Validity of cerebral arterial blood flow calculations from velocity measurements / H. Kontos // *Stroke*. — 1989. — Vol. 20. — P. 1–3.
55. Kuo, T. Mechanisms underlying phase lag between systemic arterial blood pressure and cerebral blood flow velocity / T. Kuo [et al] // *Cerebrovasc Dis.* — 2003. — Vol. 16. — P. 402–409.
56. Lang, E. Spontaneous oscillations of arterial blood pressure: Cerebral and peripheral blood flow in healthy and comatose subjects / E. Lang, R. Diehl, L. Timmermann // *Neurological Research*. — 1999. — Vol. 21. — P. 665–669.
57. Lang, E. A review of cerebral autoregulation: assessment and measurements / E. Lang [et al] // *Australasian Anaesthesia* — 2005. — Vol. 20. — P. 161–172.
58. Lassen, N. Autoregulation of cerebral blood flow / N. Lassen // *Circ Res*. — 1964. — Vol. 15. — P. 201–204.
59. Latka, M. Phase dynamics in cerebral autoregulation / M. Latka [et al] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2005. — Vol. 289. — P. H2272–H2779.
60. Lewis, S. Transcranial Doppler identification of changing autoregulatory thresholds after autoregulatory impairment / S. Lewis [et al] // *Neurosurgery*. — 2001. — P. 48. — P. 369–375.
61. Lewis, P. Phase shift and correlation coefficient measurement of cerebral autoregulation during deep breathing in Traumatic Brain Injury (TBI) / P. Lewis [et al] // *Acta Neurochirur (Wien)*. — 2008. — Vol. 150. — P. 139–146.
62. Lindegaard, K. Variations in middle cerebral artery blood flow investigated with noninvasive transcranial Doppler blood flow velocity measurements / K. Lindegaard [et al] // *Stroke*. — 1987. — Vol. 18. — P. 1025–1030.
63. Lipsitz, L. Antihypertensive therapy increases cerebral blood flow and carotid distensibility in hypertensive elderly subjects / L. Lipsitz [et al] // *Hypertension* — 2005 — Vol. 45. — P. 216–221.
64. Lundberg, N. Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice / N. Lundberg // *Acta Psychiatr and Neurol. Scand.* — 1960. — Vol. 149. — P. 1–193.
65. MacKenzie, E. Effects of hemorrhagic hypotension on the cerebral circulation. I. Cerebral blood flow and pial arteriolar caliber / E. MacKenzie, J. Farrar, W. Fitch // *Stroke*. — 1979. — № 10. — P. 711–718.
66. Malpas, S. Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls / S. Malpas // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2002. — Vol. 282. — P. 6–20.
67. Mayer, S. Studien zur physiologie des herens und der blutgefasse / S. Mayer // *Sitz Kaiser Akad. Wiss.* — 1876. — Vol. 76. — P. 281–307.
68. McHenry, L. Cerebral autoregulation in man / L. McHenry [et al] // *Stroke*. — 1974. — Vol. 5(6). — P. 695–706.
69. Mitsis, G. Cerebral hemodynamics during orthostatic stress assessed by nonlinear modeling / G. Mitsis [et al] // *J Appl Physiol*. — 2006. — Vol. 101. — P. 354–366.
70. Myburgh, J. Quantifying cerebral autoregulation in health and disease / J. Myburgh // *Critical care and Resuscitation*. — 2004. — Vol. 6. — P. 59–67.
71. Newell, D. Transcranial Doppler in cerebral vasospasm / D. Newell, H. Winn // *Neurosurg. Clin. North Am.* — 1990. — Vol. 1. — P. 319–328.
72. Newell, D. The relationship of blood flow velocity fluctuations to intracranial pressure B waves / D. Newell [et al] // *J. Neurosurg.* — 1992 — Vol. 76. — P. 415–421.
73. Newell, D. Effect of transient moderate hyperventilation on dynamic cerebral autoregulation after severe head injury / D. Newell [et al] // *Neurosurgery*. — 1996. — Vol. 39. — P. 35–43.
74. Nornes, H. Cerebral arterial blood flow and aneurysm surgery, Part 2 / H. Nornes, H. Knutzen, P. Wikeby // *J. Neurosurg.* — 1977. — Vol. 47. — P. 819–827.
75. Novak, V. Multimodal pressure-flow method to assess dynamics of cerebral autoregulation in stroke and hypertension / V. Novak [et al] // *Biomed. Eng. Online*. — 2004. — Vol. 3 (1). — P. 39–50.
76. Ogawa, Y. The Effect of Sevoflurane on Dynamic Cerebral Blood Flow Autoregulation Assessed by Spectral and Transfer Function Analysis / Y. Ogawa [et al] // *Anesth. Analg.* — 2006. — Vol. 102. — P. 552–559.
77. Obrist, W. Regional cerebral blood flow estimated by 133Xenon inhalation / W. Obrist [et al] // *Stroke*. — 1975. — Vol. 6. — P. 245–256.
78. Panerai, R. Cerebral Autoregulation Dynamics in Premature Newborns / R. Panerai [et al] // *Stroke*. — 1995. — Vol. 26. — P. 74–80.
79. Panerai, R. Grading of cerebral dynamic autoregulation from spontaneous fluctuations in arterial blood pressure / R. Panerai [et al] // *Stroke*. — 1998. — Vol. 29. — P. 341–346.
80. Panerai, R. Association between dynamic cerebral autoregulation and mortality in severe head injury / R. Panerai [et al] // *Br. J. Neurosurg.* — 2004. — Vol. 18. — P. 471–479.
81. Panerai, R. Cerebral autoregulation: from models to clinical applications / R. Panerai // *Cardiovascular Engineering*. — 2008. — Vol. 8 (1). — P. 42–59.
82. Panerai, R. Transcranial Doppler for evaluation of cerebral autoregulation / R. Panerai // *Clin Auton Res*. — 2009. — Vol. 19(4). — P. 197–211.
83. Parati, G. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. A critical appraisal / G. Parati [et al] // *Hypertension*. — 1995. — Vol. 25. — P. 1276–1286.
84. Paulson, O. Cerebral autoregulation / O. Paulson, S. Strandgaard // *Stroke*. — 1984. — Vol. 15. — P. 413–416.
85. Paulson, O. Cerebral autoregulation / O. Paulson, S. Strandgaard, L. Edvinsson // *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. — 1990. — Vol. 2. — P. 161–192.
86. Persson, P. Spectrum analysis of cardiovascular time series / P. Persson // *Am. J. Physiol.* — 1997. — Vol. 273. — P. 1201–1210.
87. Piechnik, S. K. The continuous assessment of cerebrovascular reactivity: a validation of the method in healthy volunteers / S. K. Piechnik [et al] // *Anesth. Analg.* — 1999. — Vol. 89. — P. 944–949.
88. Reinhard, M. Dynamic cerebral autoregulation testing as a diagnostic tool in patients with carotid artery stenosis / M. Reinhard [et al] // *Neurol Res*. — 2001. — Vol. 23. — P. 55–63.
89. Reinhard, M. Cerebral autoregulation in carotid artery occlusive disease assessed from spontaneous blood pressure fluctuations by the correlation coefficient index / M. Reinhard [et al] // *Stroke*. — 2003. — Vol. 34. — P. 2138–2144.
90. Reinhard, M. Effect of Carotid Endarterectomy or Stenting on Impairment of Dynamic Cerebral Autoregulation / M. Reinhard [et al] // *Stroke*. — 2004. — Vol. 35. — P. 1381–1387.
91. Schmidt, E. Asymmetry of pressure autoregulation after traumatic brain injury / E. Schmidt [et al] // *J. Neurosurg.* — 2003. — Vol. 99 (6). — P. 991–998.
92. Semenyutin, V. B. The intracranial B-waves' amplitude as prognostication criterion of neurological complications in

neuroendovascular interventions / V. B. Semenyutin [et al] // *Acta Neurochirurgica*. — 2005. — Suppl. 94. — P. 53–58.

93. Smielewski, P. Assessment of cerebral autoregulation using carotid artery compression / P. Smielewski [et al] // *Stroke*. — 1996. — Vol. 27. — P. 2917–2203.

94. Soehle, M. Continuous assessment of cerebral autoregulation in subarachnoid hemorrhage / M. Soehle [et al] // *Anesth Analg*. — 2004. — Vol. 98. — P. 1133–1139.

95. Steiner, L. Assessment of cerebrovascular autoregulation in head-injured patients: a validation study / L. Steiner [et al] // *Stroke*. — 2003. — Vol. 34. — P. 2404–2409.

96. Steiner, L. A. Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity allows determination of optimal cerebral perfusion pressure in patients with traumatic brain injury / L. A. Steiner [et al] // *Crit. Care Med*. — 2002. — Vol. 30. — P. 733–738.

97. Steinmeier, R. Slow Rhythmic Oscillations of Blood Pressure, Intracranial Pressure, Microcirculation, and Cerebral Oxygenation / R. Steinmeier [et al] // *Stroke*. — 1996. — Vol. 27. — P. 2236–2243.

98. Strandgaard, S. Upper limit of autoregulation of cerebral blood flow in the baboon / S. Strandgaard [et al] // *Circ. Res*. — 1974. — Vol. 34. — P. 435–440.

99. Strebel, S. Dynamic and static cerebral autoregulation during isoflurane, desflurane, and propofol anesthesia / S. Strebel [et al] // *Anesthesiology*. — 1995. — Vol. 83 (1). — P. 66–76.

100. Symon, L. A study of regional autoregulation in the cerebral circulation to increased perfusion pressure in normocapnia and hypercapnia / L. Symon [et al] // *Stroke*. — 1973. — Vol. 4. — P. 139–147.

101. Tiecks, F. Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation measurements / F. Tiecks [et al] // *Stroke*. — 1995. — Vol. 26. — P. 1014–1019.

102. Tiecks, F. Effects of the Valsalva maneuver on cerebral circulation in healthy adults. A transcranial Doppler Study / F. Tiecks [et al] // *Stroke*. — 1995. — Vol. 26. — P. 1386–1392.

103. Tsai, S. Retrograde localization of the innervation of the middle cerebral artery with horseradish peroxidase in cats / S. Tsai [et al] // *Neurosurgery*. — 1985. — Vol. 16. — P. 463–467.

104. Voldby, B. Cerebrovascular reactivity in patients with ruptured intracranial aneurysms / B. Voldby, E. Enevoldsen, F. Jensen // *J. Neurosurg*. — 1985. — Vol. 62 — P. 59–64.

105. Zhang, R. Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation in humans / R. Zhang [et al] // *Am. J. Physiol*. — 1998 — Vol. 274. — P. H233–H241.

106. Zunker, P. Detection of central and peripheral B- and M-waves with transcranial and laser Doppler-sonography / P. Zunker [et al] // Klingelhofer J, Bartels E and Ringelstein EB (eds): *New Trends in Cerebral Hemodynamics and Neurosonology*. — Amsterdam: The Netherlands, Elsevier, 1997. — P. 718–722.