

ИЗМЕНЕНИЕ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ РЕЗИСТИВНОСТИ У ПОСТРАДАВШИХ С ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОКАЗАТЕЛЬ СОСТОЯНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ

DOI: 10.17691/stm2016.8.3.12
УДК 616.16:616.833.1–001.1–06
Поступила 21.04.2015 г.

© **А.О. Трофимов**, к.м.н., ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики¹;
Г.В. Калентьев, врач-анестезиолог²;
О.В. Военнов, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии¹;
Д.С. Мартынов, к.т.н., старший преподаватель кафедры вычислительной математики³;
Д.И. Агаркова, ассистент кафедры глазных болезней¹;
В.Н. Григорьева, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики¹

¹Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005,
пл. Минина и Пожарского, 10/1;

²Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко, Н. Новгород, 603126,
ул. Родионова, 190;

³Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева, 603950, Н. Новгород,
ул. Минина, 24

Цель исследования — оценить изменения цереброваскулярной резистивности (ЦВР) при тяжелой сочетанной черепно-мозговой травме (СЧМТ) на фоне развития оболочечных внутричерепных гематом и ее роль в диагностике состояния церебральной гемодинамики.

Материалы и методы. Изучены результаты лечения 70 пациентов с тяжелой СЧМТ, из них 42 мужчины и 28 женщин. Средний возраст — 35,5±14,8 года (от 15 до 73 лет). В зависимости от наличия внутричерепных кровоизлияний пациенты были разделены на две группы: 1-я группа — без гематом, 2-я — с гематомами. Тяжесть состояния по шкале ком Глазго в 1-й группе — 10,4±2,6, во 2-й — 10,6±2,8 балла. Тяжесть повреждений по шкале ISS — 32±8 и 31±11 баллов соответственно. Эпидуральные гематомы во 2-й группе были выявлены у 6 человек, субдуральные — у 26, множественные — у 4. Все пострадавшие были оперированы в течение первых трех суток, в течение первых суток по поводу гематом — 30 пациентов (83,3%).

Всем больным проводили перфузионное КТ-исследование головного мозга, транскраниальную доплерографию обеих средних мозговых артерий и оценивали среднее АД. На основании данных рассчитывали церебральное перфузионное давление и ЦВР (церебральное сосудистое сопротивление).

Результаты. Средние значения ЦВР в каждой из групп (как с гематомами, так и без них) оказались статистически значимо выше средненормативной величины этого показателя. Межгрупповое сравнение значений ЦВР показало статистически значимое повышение ее уровня во 2-й группе на стороне удаленной гематомы ($p=0,037$). Церебральное сосудистое сопротивление в перифокальной зоне удаленной оболочечной гематомы оставалось значимо выше, чем в симметричной зоне противоположного полушария ($p=0,0009$).

Заключение. Церебральное сосудистое сопротивление у пациентов с сочетанной черепно-мозговой травмой значимо увеличивается по сравнению с нормой и после удаления оболочечной гематомы в перифокальной зоне остается значимо повышенным по сравнению с симметричной зоной противоположного полушария. Это свидетельствует о несомненной взаимосвязи между механизмами ауторегуляции мозгового кровотока и поддержания ЦВР.

Ключевые слова: сочетанная черепно-мозговая травма; внутричерепные гематомы; цереброваскулярная резистивность.

Как цитировать: Trofimov A.O., Kalentiev G.V., Voennov O.V., Martynov D.S., Agarkova D.I., Grigorieva V.N. Change in cerebrovascular resistance as diagnostic index of cerebral hemodynamics in patients with severe combined traumatic brain injury. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016; 8(3): 105–111, <http://dx.doi.org/10.17691/stm2016.8.3.12>

Для контактов: Трофимов Алексей Олегович, e-mail: xtro7@mail.ru

Change in Cerebrovascular Resistance as Diagnostic Index of Cerebral Hemodynamics in Patients with Severe Combined Traumatic Brain Injury

A.O. Trofimov, MD, PhD, Tutor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics¹;

G.V. Kalentiev, Anesthesiologist²;

O.V. Voennov, MD, DSc, Professor, Department of Anesthesiology and Reanimatology¹;

D.S. Martynov, PhD, Senior Lecturer, Department of Computational Mathematics³;

D.I. Agarkova, Tutor, Department of Eye Diseases¹;

V.N. Grigorieva, MD, DSc, Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics¹

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation;

²N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, 190 Rodionova St., Nizhny Novgorod, 603126, Russian Federation;

³Nizhny Novgorod State Technical University named after R.E. Alekseev, 24 Minin St., Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation

The aim of the investigation was to evaluate changes in cerebrovascular resistance (CVR) in severe combined traumatic brain injury (CTBI) against the background of intracranial hematoma development and its role in diagnosing the state of cerebral hemodynamics.

Materials and Methods. Treatment outcomes in 70 patients with severe CTBI (42 males and 28 females) were studied. Mean age was 35.5 ± 14.8 years (from 15 to 73 years). Depending on the presence of intracranial hemorrhage, the patients were divided into two groups: group 1 — without hematomas, group 2 — with hematomas. The severity of condition according to the Glasgow Coma Scale in group 1 averaged 10.4 ± 2.6 scores, in group 2 it was 10.6 ± 2.8 . The severity of injuries according to ISS scale was 32 ± 8 and 31 ± 11 scores, respectively. Epidural hematomas in group 2 were revealed in 6 persons, subdural ones were found in 26, there were multiple hematomas in 4 patients. All the sufferers underwent surgery within the first three days, 30 patients (83.3%) were operated on for hematomas during the first day.

All the patients underwent perfusion CT examination of the brain, transcranial Doppler of both middle cerebral arteries, their mean arterial pressure was measured. Relying on these data, cerebral perfusion pressure and CVR (cerebrovascular resistance) were calculated.

Results. The mean CVR values in each group (both with and without hematomas) appeared to be statistically significantly higher than the mean normal value of this parameter. Intergroup comparison of CVR values showed statistically significant increase in the CVR level in group 2 on the side of removed hematoma ($p=0.037$). Cerebrovascular resistance in the perifocal zone of removed hematoma remained significantly higher compared to the symmetrical zone in the contralateral hemisphere ($p=0.0009$).

Conclusion. Cerebrovascular resistance in patients with combined traumatic brain injury is significantly increased compared to the normal value and remains significantly elevated after evacuation of hematoma in the perifocal zone compared to the symmetrical zone in the contralateral hemisphere. This is indicative of certain correlation between the mechanisms of cerebral blood flow autoregulation and maintaining CVR.

Key words: combined traumatic brain injury; intracranial hematomas; cerebrovascular resistance.

Поддержание оптимальной перфузии и оксигенации головного мозга является одним из ключевых аспектов лечения пострадавших с черепно-мозговой травмой [1, 2]. Этот оптимум может быть выявлен при одновременном использовании нескольких методик оценки церебральной макро- и микроциркуляции с последующим расчетом производных индексов и величин [3–5]. Такой подход широко распространен при исследовании состояния мозгового кровотока [6, 7].

Использование комплексного подхода позволяет неинвазивно оценить непосредственное состояние церебрального микроциркуляторного русла [8–10], рассчитать с высокой степенью точности показате-

ли церебральной гемодинамики, а также определить «суррогатные» вторичные параметры, отражающие состояние церебрального микроциркуляторного русла [11, 12]. Одной из таких величин является цереброваскулярная резистивность (ЦВР) [13–15].

Установлено, что церебральное сосудистое сопротивление (ЦВР) обеспечивает постоянство перфузии мозга при изменениях гидростатического и системного артериального давления (АД), что предупреждает развитие вазогенного отека [16, 17]. Такой эффект ЦВР достигается в том же интервале АД, в котором реализуются механизмы ауторегуляции мозгового кровотока. Это свидетельствует о несомненной взаимосвязи

между механизмами ауторегуляции мозгового кровотока и поддержания ЦВР [18].

Изменение ЦВР происходит в основном за счет изменения тонуса гладкой мускулатуры всего сосудистого русла, а именно прекапиллярных артериол и собственно капилляров, на которые приходится более 50% всего сосудистого сопротивления [19, 20].

Таким образом, ЦВР является отражением состояния всех звеньев сосудистого русла (в большей степени — пиального ложа) и имеет большое значение для понимания генеза сосудистых нарушений при повреждениях головного мозга [21, 22].

Есть сведения, что нарастание ЦВР является «предвестником» развития церебрального вазоспазма и церебральной ишемии [7, 18, 23, 24]. Поэтому знание реакции микроциркуляторного русла, особенно при сочетанной черепно-мозговой травме (СЧМТ) на фоне образования внутричерепных гематом, позволяет делать прогнозы о развитии нарушений мозгового кровообращения.

Цель исследования — оценить изменения цереброваскулярной резистивности при тяжелой сочетанной черепно-мозговой травме на фоне развития оболочечных внутричерепных гематом и ее роль в диагностике состояния церебральной гемодинамики.

Материалы и методы. Изучены результаты исследования гемодинамики у 70 пациентов с тяжелой СЧМТ, находившихся на лечении в Нижегородской областной клинической больнице им. Н.А. Семашко в 2011–2014 гг. Мужчин было 42, женщин — 28. Возраст пациентов составлял от 15 до 73 лет, в среднем $35,5 \pm 14,8$ года. Все получали лечение по международному протоколу Advanced trauma life support. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия)) и одобрено Этическим комитетом Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко. От каждого пациента получено информированное согласие.

В зависимости от наличия внутричерепных кровоизлияний все больные были разделены на две группы: 1-ю составили 34 пациента с СЧМТ без гематом, а 2-ю — 36 пострадавших с СЧМТ и сдавлением мозга внутричерепными гематомами (ВЧГ). Внутричерепные повреждения головного мозга оценивались согласно классификациям А.А. Потапова с соавт. [25]. Группы были сопоставимы по возрасту,

тяжести черепно-мозговой травмы и сочетанных повреждений (табл. 1).

Тяжесть состояния по шкале ком Глазго в 1-й группе составила $10,4 \pm 2,6$, во 2-й — $10,6 \pm 2,8$ баллов.

Тяжесть повреждений по шкале ISS (Injury Severity Score) в 1-й группе составила 32 ± 8 , во 2-й — 31 ± 11 баллов.

Из 36 пациентов 2-й группы эпидуральные гематомы были выявлены у 6 человек, субдуральные — у 26, а множественные оболочечные — у 4 пострадавших. Все гематомы находились преимущественно в лобно-височной области.

Все пострадавшие были оперированы в течение первых трех суток. В течение первых суток по поводу гематом оперировано 30 пациентов (83,3%).

Исходы лечения оценивали по Шкале исходов Глазго (ШИГ) при выписке (табл. 2).

Всем пациентам проводили однократное перфузионное КТ-исследование головного мозга на 64-срезовом томографе Toshiba Aquilion TSX-101A (Toshiba Medical systems, Нидерланды).

В 1-й группе перфузионное КТ-исследование головного мозга выполняли в сроки от 1 до 14 сут с момента получения травмы (в среднем на (4 ± 3) -е сутки), во 2-й группе — в сроки от 2 до 8 сут после удаления гематом (в среднем на (4 ± 2) -е сутки). Все пациенты находились на спонтанном дыхании, не требовали седации и катехоламиновой поддержки АД.

Перфузионное КТ-исследование головного мозга проводили по следующему протоколу. Выполняли инициальную неконтрастную КТ головного мозга [4, 5], затем — 4 продленных сканирования толщиной 32 мм в течение 55 с на фоне введения контрастного веще-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов групп исследования

Повреждения	1-я группа (СЧМТ без ВЧГ)	2-я группа (СЧМТ+ВЧГ)
Ушиб мозга II степени	11	13
Ушиб мозга III степени	23	23
Переломы длинных трубчатых костей	15	17
Переломы таза	6	4
Всего	34	36

Таблица 2

Распределение пациентов по Шкале исходов Глазго в обследованных группах больных

Группы	I степень — хорошее восстановление	II степень — умеренная инвалидизация	III степень — грубая инвалидизация	IV степень — вегетативный статус	V степень — смерть	Всего
1-я (СЧМТ без ВЧГ)	15	10	6	2	1	34
2-я (СЧМТ+ВЧГ)	16	9	7	2	2	36

ства. Контрастное вещество (Ultravist 370; Shering AG, Германия) вводили автоматическим шприцем-инъектором (Stellant; MEDRAD Inc., США) в периферическую вену через стандартный катетер (20G) со скоростью 5 мл/с в дозе 50 мл на одно исследование или в центральную вену со скоростью 3 мл/с в дозе 35 мл на одно исследование.

После сканирования объем данных передавался и анализировался в компьютерной программе Vitrea 2 (Vital Imaging, Inc., США, v. 4.1.8.0).

«Зоны интереса» устанавливали симметрично субкортикально в височных долях на уровне средней височной извилины, что соответствовало зоне кровоснабжения средней мозговой артерии. У пациентов 2-й группы «зона интереса», расположенная на стороне удаленной гематомы, соответствовала перифокальной зоне микроциркуляторных изменений.

Одновременно с перфузионным КТ-исследованием проводили оценку среднего АД — сАД (Кардекс MAP-03; «Кардекс», Россия), а сразу после окончания КТ — транскраниальную доплерографию обеих средних мозговых артерий (Сономед 300М; «Спектротомед», Россия), что обеспечивало однотипные условия исследования мозгового кровотока.

На основании полученных данных рассчитывали церебральное перфузионное давление (ЦПД) по формуле М. Czosnyka [26]:

$$\text{ЦПД} = \text{сАД} \cdot \text{Vd} / \text{Vm} + 14,$$

где *Vd* — диастолическая линейная скорость кровотока в средней мозговой артерии (см/с); *Vm* — систолическая линейная скорость кровотока в средней мозговой артерии (см/с).

В данном исследовании рассчитывали также значения регионарной объемной скорости мозгового кровотока (ОСК) (rCBF — regional cerebral blood flow). Для вычисления ЦВР использовали формулу [27]:

$$\text{ЦВР} = \text{ЦПД} / \text{ОСК},$$

где ЦВР измерялась в мм рт. ст.·100 г·мин/мл; ЦПД — в мм рт. ст., а ОСК — в мл/100 г·мин.

Средненормативное значение ЦВР (условную

норму) оценивали согласно [27] — 1,54±0,24 мм рт. ст.·100 г·мин/мл.

Полученные данные имели нормальное распределение, поэтому были представлены в виде «среднее ± среднее квадратичное отклонение». Сравнения между группами проводили по *t*-критерию Стьюдента. Уровень значимости принимали при *p*<0,05. Для выполнения анализа использовали пакет программ Statistica 7.0.

Результаты. Анализ исследуемых параметров в группах (табл. 3) показал, что средние значения ЦВР в каждой из групп пострадавших с тяжелой СЧМТ (как с гематомами, так и без них) оказались статистически значимо выше средненормативного значения этого показателя (*p*<0,05). Межгрупповое сравнение значений ЦВР показало статистически значимое повышение ее уровня во 2-й группе на стороне удаленной гематомы по сравнению с 1-й группой (*p*=0,037).

Наибольшие различия выявлены у пациентов 2-й группы: средний показатель ЦВР в перифокальной зоне удаленной оболочечной гематомы оставался значимо выше такового в симметричной зоне противоположного полушария (*p*=0,0009).

Кроме того, в указанных зонах достоверно отличались между собой диастолическая и средняя скорость кровотока и ЦПД (*p*=0,005; *p*=0,001 и *p*=0,0000001 соответственно).

В ходе анализа значений ЦВР при различных видах внутричерепных гематом статистически значимых различий не выявлено (*p*>0,05).

Обсуждение. В настоящее время установлено, что мозговой кровоток находится в прямой зависимости от ЦПД и в обратной — от сопротивления сосудистого русла [22, 28, 29].

В то же время динамика ЦВР при патологии головного мозга и, в частности, при тяжелой сочетанной травме остается недостаточно изученной [2]. Однако оценка состояния ЦВР необходима, поскольку может служить предиктором развития посттравматического ангиоспазма и ишемического повреждения головного мозга [7].

В нашем исследовании показано, что ЦВР при

Т а б л и ц а 3

Значения исследуемых показателей в группах

Группы	Среднее АД, мм рт. ст.	Vd, см/с	Vm, см/с	ОСК, мл/100 г·мин	ЦПД, мм рт. ст.	ЦВР, мм рт. ст.·100 г·мин/мл
1-я группа (1)	98,5±15,7	34,0±14,2	46,1±13,8	31,7±10,0	85,3±25,5	2,94±2,20
2-я группа — на стороне удаленной гематомы (2)	99,9±14,7	32,5±11,5	36,8±12,8	32,3±17,7	109,4±36,0	4,06±2,16
2-я группа — на стороне, противоположной удаленной гематоме (3)	99,9±14,7	25,5±9,9	48,7±17,7	28,4±11,1	67,5±17,2	2,7±1,1
<i>p</i> ₁₋₂	0,701	0,631	0,005	0,138	0,002	0,037
<i>p</i> ₁₋₃	0,701	0,004	0,5	0,194	0,001	0,561
<i>p</i> ₂₋₃	1	0,005	0,001	0,247	0,0000001	0,0009

СЧМТ статистически значимо увеличивается по сравнению с нормой. Одной из причин ее нарастания является развитие цитотоксического и вазогенного отека головного мозга [30], ведущего к компрессии пиальных сосудов и нарастанию сосудистого сопротивления. Косвенным подтверждением этой гипотезы является выявление компьютерно-томографических признаков отека головного мозга у всех 70 пациентов (см. рисунок).

Другой причиной может быть локальный микрососудистый вазоспазм вследствие образования большого количества продуктов деградации крови, попавшей в субарахноидальные периваскулярные пространства. Этот эффект реализуется за счет

окисления оксигемоглобина в метгемоглобин с освобождением ионов железа, которые в свою очередь вызывают образование супероксидных радикалов. Супероксиды, как предполагается, изменяют концентрацию оксида азота [23] и перекисного повреждения эндотелия пиальных сосудов [31], что приводит к развитию микроваскулярного вазоспазма [32].

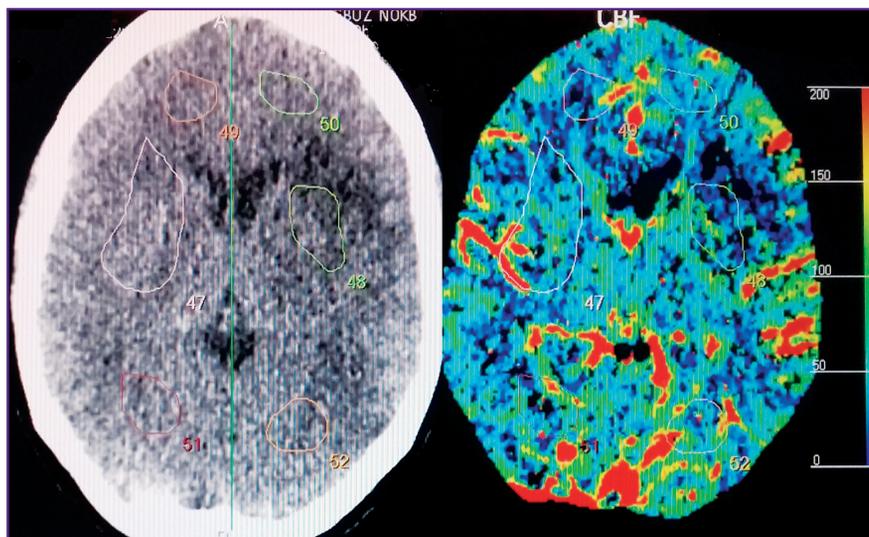
Транскраниальная доплерография в нашем исследовании не выявила признаков ангиоспазма у пострадавших с СЧМТ. Однако этот метод в отличие от лазерной доплеровской флоуметрии не позволяет оценить спазм сосудов, составляющих микроциркуляторное русло, что явилось одним из ограничений нашей работы.

Также сдавление микроваскулярного русла может развиваться вследствие отека концевых отростков астроцитов, непосредственно примыкающих к капиллярной стенке, так называемых *astrocytic endfeet swelling*. Развивающийся в первые часы после травмы, он может сохраняться в течение последующей недели [17, 33].

Наконец, компрессия пиальных сосудов при травме мозга связывается с дисфункцией перицитов — клеток, расположенных в базальной перикапиллярной мембране. Показано, что массовое сужение артериол и капилляров при ЧМТ происходит вследствие нарушения экспрессии эндотелина-1 и перицитарных рецепторов к нему типов А и В, а также миграции из базальной мембраны более чем 40% перицитов [34–38].

Все названные причины, как было показано выше, могут приводить к уменьшению суммарного просвета капиллярного русла и, соответственно, к увеличению ЦВР [6].

Следует отметить, что развитие сдавления головного мозга оболочечными гематомами еще больше изменяет ЦВР [39]. Так, нами установлено, что даже после удаления оболочечной гематомы ЦВР в ее пе-



Выявление компьютерно-томографических признаков отека мозга у пациента с сочетанной черепно-мозговой травмой

рифокальной зоне оставалась значимо выше, чем с противоположной стороны.

Некоторыми исследователями отмечается, что сдавление капиллярной сети в перифокальной к гематоме зоне может достигать значений, при которых в артериолах прекращается кровоток. Величина сдавления является индивидуальной и называется критическим давлением закрытия (*critical closing pressure*) [21]. Подобная ситуация приводит к резкому сокращению количества функционирующих капилляров и к нарастанию ЦВР на стороне сдавления [39].

В таких условиях для поддержания перфузии в перифокальной зоне происходит открытие временных микроваскулярных шунтов и развитие феноменов надкапиллярного и внутрикапиллярного шунтирования [40]. Возможно, именно развитием синдрома капиллярного шунтирования можно объяснить полученный нами парадоксальный результат, когда расчетная величина ЦПД на стороне удаленной гематомы оказалась выше, чем сАД.

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют заключить, что в раннем периоде тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмы наблюдаются выраженные изменения цереброваскулярной резистивности и церебральной микроциркуляции, которые усугубляются при развитии оболочечных гематом.

Заключение. Цереброваскулярная резистивность у пациентов с сочетанной черепно-мозговой травмой значимо увеличивается по сравнению с нормой. После удаления оболочечной гематомы в перифокальной зоне цереброваскулярная резистивность остается статистически значимо повышенной по сравнению с симметричной зоной противоположного полушария. Исследование состояния ЦВР позволяет выделить группу пациентов с высоким риском развития

церебрального вазоспазма и посттравматических нарушений мозгового кровообращения.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература/References

1. Ошоров А.В., Савин И.А., Горячев А.С., Попугаев К.А., Полупан А.А., Сычев А.А., Гаврилов А.Г., Кравчук А.Д., Захарова Н.Е., Данилов Г.В., Потапов А.А. Плато волны внутричерепного давления у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Анестезиология и реаниматология* 2013; 4: 44–50. Oshorov A.V., Savin I.A., Goryachev A.S., Popugaev K.A., Polupan A.A., Sychev A.A., Gavrilov A.G., Kravchuk A.D., Zakharova N.E., Danilov G.V., Potapov A.A. ICP plateau waves in patients with severe traumatic brain injury. *Anesteziologyiya i reanimatologiya* 2013; 4: 44–50.
2. Furuya Y., Hlatky R., Valadka A., Diaz P., Robertson C.S. Comparison of cerebral blood flow in computed tomographic hypodense areas of the brain in head-injured patients. *Neurosurgery* 2003; 52(2): 340–346, <http://dx.doi.org/10.1227/01.neu.0000043931.83041.aa>.
3. Потапов А.А., Захарова Н.Е., Пронин И.Н., Корниенко В.Н., Гаврилов А.Г., Кравчук А.Д., Ошоров А.В., Сычев А.А., Зайцев О.С., Фадеева Л.М., Такуш С.В. Прогностическое значение мониторинга внутричерепного и церебрального перфузионного давления, показателей регионального кровотока при диффузных и очаговых повреждениях головного мозга. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко* 2011; 75(3): 3–18. Potapov A.A., Zakharova N.E., Pronin I.N., Kornienko V.N., Gavrilov A.G., Kravchuk A.D., Oshorov A.V., Sychev A.A., Zaitsev O.S., Fadeeva L.M., Takush S.V. Prognostic value of ICP, CPP and regional blood flow monitoring in diffuse and focal traumatic cerebral lesions. *Voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko* 2011; 75(3): 3–18.
4. Etminan N., Hänggi D. Perfusion CT imaging as a radiological surrogate for early brain injury — summary of current data on aneurysmal subarachnoid hemorrhage (Part A). In: *Brain Edema 2014. The 16th International Conference on Brain Edema and Cellular Injury. The 3rd International Conference on Preconditioning for Neurological Disorders*. Huntington Beach, California; September 27–30, 2014. URL: http://brainedema2014.com/program_outline.html.
5. Hattingen E., Blasel S., Dumesnil R., Vatter H., Zanella F.E., Weidauer S. MR angiography in patients with subarachnoid hemorrhage: adequate to evaluate vasospasm-induced vascular narrowing? *Neurosurg Rev* 2010; 33(4): 431–439, <http://dx.doi.org/10.1007/s10143-010-0267-4>.
6. Ursino M., Lodi C.A. A simple mathematical model of the interaction between intracranial pressure and cerebral hemodynamics. *J Appl Physiol* 1997; 82(4): 1256–1269.
7. Westermaier T., Pham M., Stetter C., Willner N., Solymosi L., Ernestus R.I., Vince G.H., Kunze E. Value of transcranial Doppler, perfusion-CT and neurological evaluation to forecast secondary ischemia after aneurysmal SAH. *Neurocrit Care* 2014; 20(3): 406–412, <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-013-9896-0>.
8. Aries M. *Cerebral hemodynamics in stroke and*

traumatic brain injury: the interplay between blood pressure, cerebral perfusion, body position and autoregulation. Doctoral Dissertation. Groningen, The Netherlands; 2012.

9. Avezaat C.J.J., Eijndhoven J.H.M. *Cerebrospinal fluid pulse pressure and craniospacial dynamics. A theoretical, clinical and experimental study*. Erasmus University, Rotterdam; 1984.
10. Rhee C., Kibler K., Easley R., Andropulos D., Czosnyka M., Smielewski P., Vorsos G., Brady K., Rusin C., Kaiser J. The ontogeny of cerebral blood flow autoregulation and critical closing pressure. In: *The 15th International Conference on Intracranial Pressure and Brain Monitoring*. Singapore; November 6–10, 2013; p. 66.
11. Heldt T., Noraky J., Verghese G. Noninvasive intracranial pressure determination in patients with subarachnoid hemorrhage. In: *The 15th International Conference on Intracranial Pressure and Brain Monitoring*. Singapore; November 6–10, 2013; p. 40.
12. Kapinos G., Sadoughi A., Narayan R. Intracranial pressure treatment tailored to transcranial Doppler-derived compliance and perfusion. In: *The 15th International Conference on Intracranial Pressure and Brain Monitoring*. Singapore; November 6–10, 2013; p. 44.
13. Dewey R., Pierer H., Hunt W. Experimental cerebral hemodynamics. Vasomotor tone, critical closing pressure, and vascular bed resistance. *J Neurosurg* 1974; 41(5): 597–606, <http://dx.doi.org/10.3171/jns.1974.41.5.0597>.
14. Kasprowicz M. *Badania hemodynamiki mózgowej na podstawie analizy pulsacji ciśnienia wewnątrzczaszkowego, ciśnienia tętniczego i przepływu krwi mózgowej* [Assessment of cerebral hemodynamics based on pulse waveform analysis of intracranial pressure, arterial blood pressure and cerebral blood flow]. Oficyna Wydawnicza Politechniki Wrocławskiej. Wrocław; 2012.
15. Kasprowicz M., Diedler J., Reinhard M., Carrera E., Steiner L.A., Smielewski P., Budohoski K.P., Haubrich C., Pickard J.D., Czosnyka M. Time constant of the cerebral arterial bed in normal subjects. *Ultrasound Med Biol* 2012; 38(7): 1129–1137, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2012.02.014>.
16. Laan ter Mark. *Neuromodulation of cerebral blood flow*. PhD Dissertation. Groningen, The Netherlands; 2014.
17. Narayanan N., Leffler C.W., Czosnyka M., Daley M.L. Assessment of cerebrovascular resistance with model of cerebrovascular pressure transmission. *Acta Neurochir Suppl* 2008; 102: 37–41, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medengphy.2008.07.002>.
18. Sharples P.M., Matthews D.S., Eyre J.A. Cerebral blood flow and metabolism in children with severe head injuries. Part 2: cerebrovascular resistance and its determinants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58(2): 153–159, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.58.2.153>.
19. Daley M., Narayanan N., Leffler C. Model-derived assessment of cerebrovascular resistance and cerebral blood flow following traumatic brain injury. *Exp Biol Med (Maywood)* 2010; 235(4): 539–545, <http://dx.doi.org/10.1258/ebm.2010.009253>.
20. Smirl J.D., Tzeng Y.C., Monteleone B.J., Ainslie P.N. Influence of cerebrovascular resistance on the dynamic relationship between blood pressure and cerebral blood flow in humans. *J Appl Physiol* 2014; 116(12): 1614–1622, <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.01266.2013>.
21. Bragin D.E., Bush R.C., Müller W.S., Nemoto E.M. High

- intracranial pressure effects on cerebral cortical microvascular flow in rats. *J Neurotrauma* 2011; 28(5): 775–785, <http://dx.doi.org/10.1089/neu.2010.1692>.
22. Muizelaar J.P., Marmarou A., DeSalles A.A., Ward J.D., Zimmerman R.S., Li Z., Choi S.C., Young H.F. Cerebral blood flow and metabolism in severely head-injured children. Part 1: relationship with GCS score, outcome, ICP, and PVI. *J Neurosurg* 1989; 71(1): 63–71, <http://dx.doi.org/10.3171/jns.1989.71.1.0063>.
23. Pluta R.M. Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide: review, new hypothesis, and proposed treatment. *Pharmacol Ther* 2005; 105(1): 23–56, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2004.10.002>.
24. Siemkowicz E. Cerebrovascular resistance in ischemia. *Pflügers Archiv* 1980; 388(3): 243–247, <http://dx.doi.org/10.1007/bf00658489>.
25. Потапов А.А., Захарова Н.Е., Корниенко В.Н., Пронин И.Н., Александрова Е.В., Зайцев О.С., Лихтерман Л.Б., Гаврилов А.Г., Данилов Г.В., Ошоров А.В., Сычев А.А., Полупан А.А. Нейроанатомические основы травматической комы: клинические и магнитно-резонансные корреляты. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко 2014; 78(1): 4–13. Potapov A.A., Zakharova N.E., Kornienko V.N., Pronin I.N., Aleksandrova E.V., Zaitsev O.S., Likhterman L.B., Gavrilov A.G., Danilov G.V., Oshorov A.V., Sychev A.A., Polupan A.A. Neuroanatomical basis for traumatic coma: clinical and magnetic resonance correlates. *Voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko* 2014; 78(1): 4–13.
26. Czosnyka M., Smielewski P., Kirkpatrick P., Laing R.J., Menon D., Pickard J.D. Continuous assessment of the cerebral vasomotor reactivity in head injury. *Neurosurgery* 1997; 41(1): 11–19, <http://dx.doi.org/10.1097/00006123-199707000-00005>.
27. Scheinberg P., Stead E. The cerebral blood flow in male subjects as measured by the nitrous oxide technique. Normal values for blood flow, oxygen utilization, glucose utilization, and peripheral resistance, with observations on the effect of tilting and anxiety. *J Clin Invest* 1949; 28(5): 1163–1171, <http://dx.doi.org/10.1172/jci102150>.
28. Lassen N.A. Autoregulation of cerebral blood flow. *Circ Res* 1964; 15(Suppl): 201–204.
29. Marmarou A. A review of progress in understanding the pathophysiology and treatment of brain edema. *Neurosurg Focus* 2007; 22(5): E1, <http://dx.doi.org/10.3171/foc.2007.22.5.2>.
30. Cernak I., Vink R., Zapple D.N., Cruz M.I., Ahmed F., Chang T., Fricke S.T., Faden A.I. The pathobiology of moderate diffuse traumatic brain injury as identified using a new experimental model of injury in rats. *Neurobiol Dis* 2004; 17(1): 29–43, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2004.05.011>.
31. Rey F.E., Li X.C., Carretero O.A., Garvin J.L., Pagano P.J. Perivascular superoxide anion contributes to impairment of endothelium-dependent relaxation: role of gp91(phox). *Circulation* 2002; 106(19): 2497–2502, <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.0000038108.71560.70>.
32. Østergaard L., Engedal T.S., Aamand R., Mikkelsen R., Iversen N.K., Anzabi M., Næss-Schmidt E.T., Drasbek K.R., Bay V., Blicher J.U., Tietze A., Mikkelsen I.K., Hansen B., Jespersen S.N., Juul N., Sørensen J.C., Rasmussen M. Capillary transit time heterogeneity and flow-metabolism coupling after traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 2014; 34(10): 1585–1598, <http://dx.doi.org/10.1038/jcbfm.2014.131>.
33. Bullock R., Maxwell W.L., Graham D.I., Teasdale G.M., Adams J.H. Glial swelling following human cerebral contusion: an ultrastructural study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54(5): 427–434, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.54.5.427>.
34. Armulik A., Genové G., Mäe M., Nisancioglu M.H., Wallgard E., Niaudet C., He L., Norlin J., Lindblom P., Strittmatter K., Johansson B.R., Betsholtz C. Pericytes regulate the blood-brain barrier. *Nature* 2010; 468(7323): 557–561, <http://dx.doi.org/10.1038/nature09522>.
35. Dore-Duffy P., Wang S., Mehedi A., Katyshev V., Cleary K., Tapper A., Reynolds C., Ding Y., Zhan P., Rafols J., Kreipke C.W. Pericyte-mediated vasoconstriction underlies TBI-induced hypoperfusion. *Neurol Res* 2011; 33(2): 176–186, <http://dx.doi.org/10.1179/016164111x12881719352372>.
36. Hall C.N., Reynell C., Gesslein B., Hamilton N.B., Mishra A., Sutherland B.A., O'Farrell F.M., Buchan A.M., Lauritzen M., Attwell D. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease. *Nature* 2014; 508(7494): 55–60, <http://dx.doi.org/10.1038/nature13165>.
37. Kreipke C.W., Schafer P.C., Rossi N.F., Rafols A. Differential effects of endothelin receptor A and B antagonism on cerebral hypoperfusion following traumatic brain injury. *Neurol Res* 2010; 32(2): 209–214, <http://dx.doi.org/10.1179/174313209x414515>.
38. Yemisci M., Gursoy-Ozdemir Y., Vural A., Can A., Topalkara K., Dalkara T. Pericyte contraction induced by oxidative-nitrative stress impairs capillary reflow despite successful opening of an occluded cerebral artery. *Nat Med* 2009; 15(9): 1031–1037, <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2022>.
39. Vollmar B., Westermann S., Menger M.D. Microvascular response to compartment syndrome-like external pressure elevation: an in vivo fluorescence microscopic study in the hamster striated muscle. *J Trauma* 1999; 46(1): 91–96, <http://dx.doi.org/10.1097/00005373-199901000-00015>.
40. Bragin D., Bush R., Nemoto E. Effect of cerebral perfusion pressure on cerebral cortical microvascular shunting at high intracranial pressure in rats. *Stroke* 2013; 44(1): 177–181, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.668293>.