

Przemysław Kowiański^{1,3},
Grażyna Lietzau¹,
Zbigniew Karwacki²,
Aleksandra Steliga³,
Janusz Moryś¹

¹Zakład Anatomii i Neurobiologii,
Gdański Uniwersytet Medyczny,

²Zakład Neuroanestezjologii,
Gdański Uniwersytet Medyczny,

³Institut Nauk o Zdrowiu, Akademia Pomorska
w Słupsku

Uwarunkowania morfologiczne i czynnościowe regulacji mózgowego przepływu krwi

Morphological and functional circumstances of the cerebral blood flow regulation

STRESZCZENIE

Choroby naczyniowe ośrodkowego układu nerwowego (OUN) stanowią jedną z najczęstszych przyczyn niepełnosprawności oraz śmierci wśród rozwiniętych społeczeństw krajów europejskich. Pomimo intensywnych badań nad patogenezą tej grupy chorób wyniki ich leczenia nie są zadowalające. Uzasadnia to konieczność dalszego dokładniejszego poznawania mechanizmów regulacji mózgowego przepływu krwi. W pracy dokonano syntetycznego przeglądu współczesnych poglądów na temat podstaw morfologicznych i czynnościowych regulacji tego procesu w warunkach zdrowia i choroby. Omówiono aktualne poglądy na temat roli mechanizmów metabolicznych, miogennych, neurogennych oraz fizycznych. Podkreślono istotne znaczenie czynnościowej integracji struktur naczyniowych, komórek nerwowych oraz neurogleju, wchodzących w skład tak zwanej jednostki nerwowo-naczyniowej w skoordynowanej kontroli mózgowego przepływu krwi. Ponadto, przedyskutowano konsekwencje zmian wynikających z uszkodzenia wymienionych mechanizmów w warunkach patologicznych. W podsumowaniu autorzy podkreślają, iż dla pełniejszego zrozumienia mechanizmów regulacyjnych mózgowego krążenia krwi konieczne jest uwzględnienie ścisłego współdziałania wielu, często nawet słabiej poznanych lub uważanych za mniej istotne elementów morfologicznych (jak np. komórek glejowych czy części kapilarnej i żyłnej układu naczyniowego) z czynnikami metabolicznymi, miogennymi i neurogennymi.

Forum Medycyny Rodzinnej 2013, tom 7, nr 6, 316–327

słowa kluczowe: autoregulacja, choroby naczyniowe mózgowia, jednostka nerwowo-naczyniowa, mózgowy przepływ krwi, naczynia mózgowe

ABSTRACT

Vascular diseases of the central nervous system (CNS) and especially cerebral stroke consist one of the most frequent cause of disability and death among developed European communities. Despite of the intensive studies on their pathogenesis, the therapeutic results still remain unsatisfactory. This justifies further intensive studies on regulatory mecha-

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Przemysław Kowiański
Zakład Anatomii i Neurobiologii,
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 1
80–211 Gdańsk
tel.: (58) 349 14 01
faks: (58) 349 14 21
e-mail: kowiansk@gumed.edu.pl

nisms of the cerebral blood flow. The synthetic review of the current concepts concerning morphological and functional basis of this process is presented. The role of metabolic, myogenic, neurogenic and physical mechanisms of blood flow regulation are discussed. Functional integration of the neuronal, vascular and neuroglial elements in the process of neurovascular coupling is stressed by the authors. Finally, the pathophysiology and consequences of the cerebral blood flow disturbances are underscored.

In summary, the close functional cooperation between morphological structures previously regarded as less relevant for cerebral blood flow regulation (like neuroglia or capillary and venous parts of cerebral vasculature) with metabolic, myogenic and neurogenic factors must be taken into account for better understanding of brain circulation.

Forum Medycyny Rodzinnej 2013, vol 7, no 6, 316–327

keywords: autoregulation, cerebral vessels, cerebral blood flow, cerebrovascular diseases, neurovascular unit

UKŁAD NACZYNIOWY MÓZGOWIA

■ Układ naczyń tętniczych

Mózgowie człowieka jest narządem charakteryzującym się wysokim poziomem przemiany materii, niezbędnym do zabezpieczenia jego aktywności w zróżnicowanych warunkach fizjologicznych. Odpowiedni dopływ krwi do mózgowia zapewniają dwa charakterystycznie ukształtowane układy naczyniowe: tętnic szyjnych wewnętrznych oraz tętnic kręgowych. Jednak udział obu układów w dostarczaniu krwi do mózgowia jest zdecydowanie nierównomierny, bowiem pierwszy z nich zapewnia dopływ około 80% objętości minutowej krwi [1, 2, 3].

Odpowiedni i wydajny dopływ krwi jest możliwy dzięki obecności połączeń pomiędzy gałęziami tętniczymi należącymi do obu wymienionych wyżej układów naczyniowych (ryc. 1 A i B). Największe znaczenie spośród tych połączeń ma heksagonalny układ koła tętniczego mózgu [2, 4]. Należy jednak podkreślić, iż najczęściej jest on nierównomiernie ukształtowany, a w pełni zrównoważona jego postać spotykana jest zaledwie w około 20% przypadków.

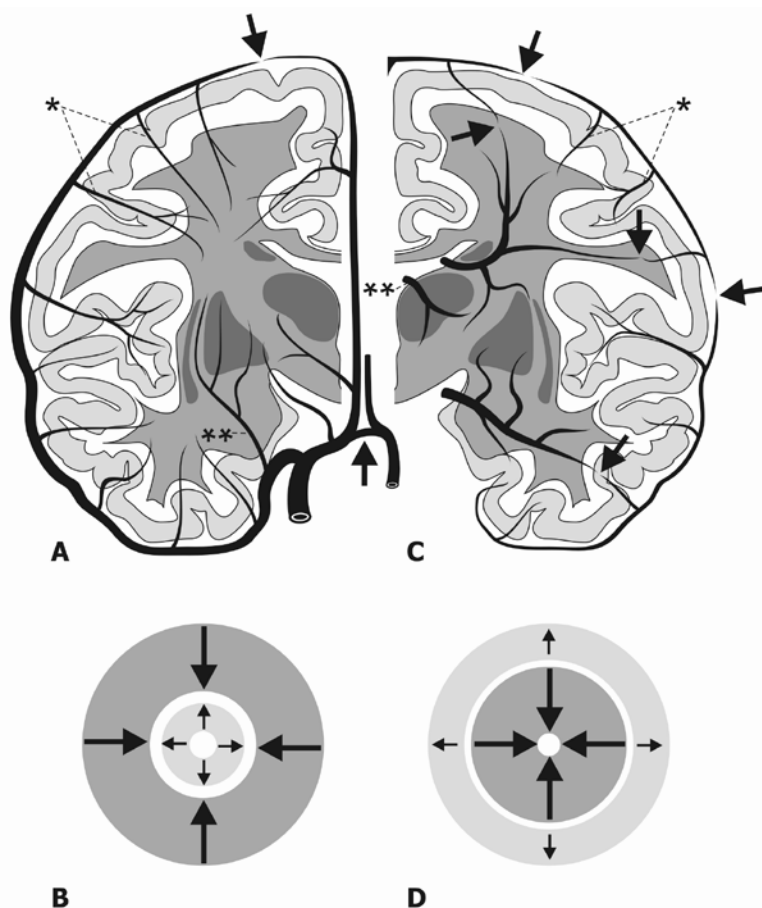
Drugą ważną grupę zespoleń wytwarzają tętnice korowe, nazywane też nieprecyzyjnie naczyniami opony miękkiej (*leptomeningeal vessels*). Pełnią one istotną rolę fizjologiczną, zabezpieczając przed wystąpieniem nie-

dokrwienia w obszarach kory mózgu, leżącej na pograniczach terytoriów zaopatrywanych przez główne tętnice (w rejonach tzw. pół ostatniej łąki) [2, 3, 5]. Jak się uważa, w warunkach fizjologicznych, ze względu na brak gradientu ciśnień, w niektórych zespoleń tętnic korowych może nie zachodzić efektywny przepływ krwi, a jej ruch ma charakter pulsacyjny. Położenie takich pozornie nieczynnych zespoleń wyznacza granice dorzeczy głównych naczyń tętniczych mózgowia (*equal pressure bondaries*) [4]. W mózgowiu człowieka brak jest wystarczającej ilości zespoleń pomiędzy unaczynieniem tętniczym korowym a głębokim [2, 3].

Jak można podejrzewać, znaczenie fizjologiczne różnego rodzaju zespoleń naczyniowych w obrębie krążenia mózgowego jest odmienne [2, 3, 4]. Stosunkowo duże połączenia występujące w obrębie koła tętniczego mózgu, a także drobne, ale za to liczne zespoleń pomiędzy gałęziami korowymi, odgrywają najprawdopodobniej ważniejszą rolę w krótko trwających procesach wyrównywania deficytów krążenia mózgowego. Zespoleń występujące pomiędzy naczyniami zewnątrz- i wewnątrzczaszkowymi odgrywają, jak należy sądzić, istotniejszą rolę podczas długotrwałych zaburzeń przepływu krwi.



Odpowiedni dopływ krwi do mózgowia zapewniają dwa charakterystycznie ukształtowane układy naczyniowe: tętnic szyjnych wewnętrznych oraz tętnic kręgowych



Rycina. 1 Schemat unaczynienia tętniczego (A i B) oraz żylnego (C i D) mózgowia. (A) Wśród naczyń tętniczych rozróżnia się gałęzie korowe powierzchniowe (*) i środkowe głębokie (**), pomiędzy którymi nie występują w dostatecznej ilości istotne czynnościowo zespolenia. Ważne znaczenie fizjologiczne mają połączenia pomiędzy końcowymi rozgałęzieniami tętnic korowych (→) oraz pomiędzy naczyniami tworzącymi koło tętnicze mózgu (→). (B) W unaczynieniu tętniczym wnętrza półkuli mózgu większą rolę odgrywają końcowe odcinki gałęzi korowych niż gałęzi środkowych. (C) Wśród naczyń żylnych mózgowia rozróżnia się układy żył powierzchniowych (*) i głębokich (**). Istotną różnicą w stosunku do naczyń tętniczych jest obecność licznych zespoliń wśród gałęzi żylnych powierzchniowych (→), a także pomiędzy układem żył powierzchniowych i głębokich (→). (D) Udział żył głębokich w drenażu wnętrza półkuli mózgu jest większy niż układu żył powierzchniowych.

Nawet niewielkie zmiany średnicy naczyń żylnych mogą mieć istotne znaczenie dla zmian wewnątrzczaszkowej objętości krwi

■ Układ naczyń żylnych

Układ żylny mózgowia składa się z żył powierzchniowych i głębokich (ryc. 1 C i D) [6, 7]. Zmienność ukształtowania i przebiegu tych pierwszych jest zdecydowanie większa [8]. Żyły mózgowia charakteryzują się cienkimi ścianami, o słabo rozwiniętej warstwie mięśniowej, niewielką ilością zastawek, licznymi zespoleniami, a także mniejszą gęstością unerwienia przez włókna układu autonomicznego niż naczynia tętnicze. Konsekwencją takiej budowy jest możliwość szybkiej zmiany kierunku przepływu krwi w zależności od gradientu ciśnienia,

występującego na końcach odpowiedniego naczynia. Ma to szczególnie istotne znaczenie w przypadku zamknięcia drogi odpływu w żyłach powierzchniowych. Charakterystyczna budowa naczyń żylnych sprawia, że wzrost ośrodkowego ciśnienia żylnego występujący w klatce piersiowej z łatwością przenosi się na wzrost ciśnienia w żyłach szyjnych i kręgowych, prowadząc do wzrostu ciśnienia śródczaszkowego.

W naczyniach żylnych głębokich mózgowia, do których należą między innymi żyły wewnętrzne mózgu czy żyła wielka mózgu (żyła Galena), w warunkach fizjologicznych krew płynie zawsze w tym samym kierunku, a zamknięcie każdego z tych naczyń prowadzi do dramatycznego w skutkach zastoju żylnego i obrzęku mózgu [9].

Dzięki stosunkowo dużej średnicy naczyń, ich znacznej długości oraz gęstemu rozmieszczeniu, w układzie żylnym gromadzi się duża część mózgowej objętości krwi [3]. Nawet niewielkie zmiany średnicy naczyń żylnych mogą mieć istotne znaczenie dla zmian wewnątrzczaszkowej objętości krwi. Pomimo swego rodzaju anatomicznej predyspozycji do kontroli przepływu krwi, udział układu żylnego w procesie autoregulacji krążenia mózgowego nie jest jednoznacznie wyjaśniony [7]. Wyniki badań doświadczalnych wskazują, że zamknięcie korowych naczyń żylnych może upośledzać miejscową odpowiedź autoregulacyjną. Nie można więc obecnie wykluczyć udziału układu żylnego w procesie autoregulacji za pośrednictwem jednego z trzech mechanizmów: neurogenego, miogenego czy też metabolicznego [10, 11].

■ Układ naczyń włosowatych

Rozmieszczenie naczyń włosowatych jest nierównomierne w różnych częściach mózgowia [12]. Ich gęstość w istocie szarej jest trzykrotnie większa niż w istocie białej. Brakuje przekonujących danych wskazujących, czy w każdych warunkach przepływ krwi zachodzi równomiernie w całym łożysku włosiczkowym mózgowia, czy też w stanie po-

budzenia zachodzi tam zjawisko rekrutacji i uruchomienia połączeń naczyniowych, niewykorzystywanych w okresie spoczynkowym. Zdaniem części autorów zmiany wielkości przepływu krwi na poziomie mikrokrążenia mózgowego polegają w większym stopniu na zmianach szybkości przepływu, a nie na zjawisku stopniowej rekrutacji. Inna hipoteza zakłada występowanie mechanizmu swoistego czynnościowego zwieracza, ograniczającego przepływ krwi w części naczyń włosowatych w warunkach spoczynkowych [4, 13].

■ Unerwienie naczyń mózgowych

Wewnątrzczaszkowe naczynia krwionośne są zaopatrywane przez włókna nerwowe należące do układu autonomicznego, jego części współczulnej, przywspółczulnej oraz przez gałęzie trzewno-czuciowe [5, 11, 13]. Włókna te tworzą położone w przydancie naczyń sploty wegetatywne, których sieć sięga drobnych gałęzi korowych. Nieco rzadsza sieć włókien nerwowych występuje na powierzchni drobnych gałęzi przeszywających. Źródłem unerwienia tych ostatnich mogą być struktury śródmózgowe, jak miejsce sinawe, jądra szwu czy podstawna część przodomózgowia.

Ciała neuronów współczulnych, unerwiających mięśniówkę naczyń mózgowych, położone są w zwojach szyjnych pnia współczulnego. Głównym neuroprzekaźnikiem uwalnianym przez włókna współczulne jest noradrenalina [14]. Rola unerwienia współczulnego naczyń mózgowych jest najprawdopodobniej związana z modulacją procesu autoregulacji. Jednak nawet silne pobudzenie układu współczulnego, powodujące skurcz naczyń tętniczych mózgowia, inicjuje spadek mózgowego przepływu krwi nieprzekraczający 10% wartości wyjściowej. Uważa się, że u osób z nadciśnieniem tętniczym pobudzenie układu współczulnego przesuwają zakres autoregulacji w kierunku wyższych wartości średniego ciśnienia tętniczego.

Unerwienie przywspółczulne naczyń mózgowych jest związane przede wszystkim

z nerwem twarzowym. Nie można jednak wykluczyć udziału nerwu błędnego w unerwieniu naczyń układu kręgowo-podstawnego [5, 13, 14]. Głównym neuroprzekaźnikiem tych włókien jest acetylocholina. Pobudzenie układu przywspółczulnego powoduje jedynie nieznaczne rozszerzenie naczyń wraz z niewielką zmianą mózgowego przepływu krwi.

Do ścian naczyń mózgowia docierają ponadto włókna trzewne czuciowe związane z nerwem trójdzielnym. We włóknach tych wykryto obecność neuropeptydów: substancji P, neurokininy A i peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene related peptide*) [5, 13, 14].

■ Jednostka nerwowo-naczyniowa i jej rola w regulacji mózgowego przepływu krwi

Wyniki badań morfologicznych i czynnościowych prowadzonych w ciągu ostatnich lat wskazują na bardzo istotne znaczenie skoordynowanej i precyzyjnej reakcji trzech zasadniczych elementów: neuronów, neurogleju oraz ściany naczyniowej w procesie utrzymania prawidłowej wielkości mózgowego przepływu krwi, określanej przez wielu autorów mianem tak zwanego sprzężenia nerwowo-naczyniowego [15]. Uzasadniło to potrzebę wprowadzenia pojęcia tak zwanej jednostki nerwowo-naczyniowej. Spełnia ona koordynującą rolę zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i w przebiegu wielu procesów patologicznych ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Wśród składników morfologicznych wspomnianej jednostki na szczególne podkreślenie zasługuje udział komórek gleju gwiaździstego (astrocytów) [16]. Cechy morfologiczne stawiają je niejako w uprzywilejowanej pozycji pod względem możliwości wpływania na regulację mózgowego przepływu krwi [17]. Astrocyty mają możliwość wpływania na tętniczy (oporowy), kapilarny (związany z utrzymaniem szczelności bariery funkcjonalnej krew-mózg) oraz żylny (pojemnościowy) odcinek łożyska naczyniowego.



Rola unerwienia współczulnego naczyń mózgowych jest najprawdopodobniej związana z modulacją procesu autoregulacji



Wyniki badań morfologicznych i czynnościowych wskazują na bardzo istotne znaczenie reakcji trzech elementów: neuronów, neurogleju oraz ściany naczyniowej w procesie utrzymania prawidłowej wielkości mózgowego przepływu krwi



Wielkość CBF pozostaje w znacznym stopniu niezależna od aktualnych wartości ciśnienia tętniczego, a także od objętości wyrzutowej serca

ZARYS FIZJOLOGII KRAŻENIA MÓZGOWEGO

Całkowita pojemność układu naczyniowego, znajdującego się we wnętrzu jamy czaszki dorosłego człowieka, zawiera się w przedziale od około 70 do 100 ml. Jednak przez mózgowie, o masie stanowiącej zaledwie około 2% całkowitej masy ciała, przepływa aż 700–900 ml krwi w ciągu jednej minuty, co stanowi około 15–20% pojemności minutowej serca [13, 18]. Największa część wewnątrzczaszkowej objętości krwi (około 60–70%) przypada na naczynia żyłne i zatoki opony twardej. Jedynie około 30–40% tej objętości wypełniają naczynia włosowate i tętnicze.

Ze względu na zróżnicowany udział w procesie regulacji przepływu krwi wprowadzono podział naczyń mózgowia na naczynia oporowe i pojemnościowe [4, 11]. Do pierwszych należą mniejsze naczynia tętnicze, charakteryzujące się mięśniowym typem budowy ściany naczyniowej, oraz drobne tętniczki (arteriole). Do drugich zalicza się naczynia włosowate oraz żyły. Stanowią one swoistą rezerwę pojemnościową wewnątrzczaszkowego układu naczyniowego, wykorzystywaną w mechanizmach szybkiego kompensowania zmian objętości krwi w przebiegu wielu procesów patologicznych [19].

Respektując przedstawiony wyżej użyteczny podział układu naczyniowego, należy jednak zaznaczyć, iż w świetle aktualnego stanu wiedzy różne mechanizmy regulacyjne opierają się na wykorzystaniu wszystkich typów naczyń do zabezpieczenia wystarczającej wielkości przepływu mózgowego.

■ Równowaga objętościowo-ciśnieniowa we wnętrzu jamy czaszki

Jama czaszki stanowi przestrzeń mieszczącą: mózgowie, naczynia krwionośne wraz z przepływającą krwią oraz płyn mózgowo-rdzeniowy. Ze względu na niezmienną u dorosłego człowieka pojemność jamy czaszki, suma objętości wypełniających ją składników jest wartością stałą. W praktyce oznacza to, że przyrost objętości jednego z nich wpływa na zmniejsze-

nie objętości pozostałych [20, 21]. Uwzględniając zmieniające się dynamicznie objętości wszystkich struktur wewnątrzczaszkowych, należy przyjąć, iż panujące we wnętrzu jamy czaszki tak zwane ciśnienie śródczaszkowe (ICP, *intracranial pressure*) jest wypadkową ciśnień wywieranych przez wszystkie znajdujące się tam składniki (co jest treścią doktryny Monro-Kellie) [20, 22].

Wzrost objętości jednej ze struktur położonych śródczaszkowo, w warunkach patologicznych (np. w konsekwencji wystąpienia obrzęku mózgu, krwiaka śródczaszkowego, guza) po przekroczeniu zakresu kompensacji, prowadzi do wzrostu wartości ICP. Fizjologiczna wartość ICP u dorosłego człowieka zależy od budowy ciała i jego ułożenia [22]. W pozycji leżącej zakres wartości prawidłowych wynosi od 0 do 10 mm Hg.

Wzrost wartości ICP powyżej 40 mm Hg wpływa na zmniejszenie ciśnienia perfuzyjnego, pod jakim krew przepływa w naczyniach mózgowia [13, 23]. Może to doprowadzić do spadku wielkości mózgowego przepływu krwi (CBF, *cerebral blood flow*) wraz ze wszystkimi tego konsekwencjami w postaci charakterystycznych objawów neurologicznych [21, 22, 24]. Dalszy wzrost ciśnienia śródczaszkowego do wartości przekraczającej aktualną wartość ciśnienia perfuzyjnego prowadzi nieuchronnie do zatrzymania mózgowego przepływu krwi.

W warunkach fizjologicznych średnia wartość CBF wynosi około 50 ml/100 g/min. Należy jednak podkreślić, że jest ona zróżnicowana w poszczególnych częściach mózgowia i wynosi ok. 70–90 ml/100 g/min w istocie szarej oraz około 20–30 ml/100 g/min w istocie białej. Wielkość CBF zależy od wartości ciśnienia śródczaszkowego oraz od wielkości oporu naczyniowego.

REGULACJA MÓZGOWEGO PRZEPŁYWU KRWI

Wielkość CBF pozostaje w znacznym stopniu niezależna od aktualnych wartości ciśnienia tętniczego, a także od objętości wyrzutowej serca. Ta istotna cecha jest związana z występ-

powaniem mechanizmu autoregulacji. Autoregulacja CBF polega na zdolności zachowania dostatecznego przepływu krwi, niezależnie od zmian wartości średniego ciśnienia tętniczego. Jest ona ściśle związana z potrzebami metabolicznymi [22, 23, 25]. Kontrola CBF zachodzi w oparciu o mechanizmy miogenne, metaboliczne, neurogenne, a także czynniki fizyczne. Utrzymanie stabilnego przepływu krwi, oprócz mechanizmów autoregulacyjnych, zależy także, choć w mniejszym stopniu, od reakcji odruchowych, jak na przykład odruch wywołany pobudzeniem baroreceptorów.

■ Mechanizm miogeny

W warunkach doświadczalnych znaczne i krótkotrwałe zmiany ciśnienia perfuzyjnego wywołują reakcję w postaci zmiany wielkości CBF w ciągu kilkunastu lub kilkudziesięciu sekund. Można podejrzewać, że mechanizm takiej reakcji ma przede wszystkim podłoże miogenne, a nie metaboliczne. Miogeny mechanizm regulacji przepływu krwi zależy od wartości gradientu ciśnienia transmuralnego, czyli od różnicy pomiędzy wartością ciśnienia panującego na zewnątrz oraz wewnątrz naczynia [22, 26, 27]. Włókna mięśniowe kurczą się, reagując na ich rozciąganie powodowane wzrostem ciśnienia wewnątrznaczyniowego (wzrastający gradient ciśnienia transmuralnego). Te same włókna ulegają rozkurczowi podczas spadku ciśnienia wewnątrznaczyniowego (malejący gradient ciśnienia transmuralnego). Prowadzi to odpowiednio do zmniejszenia lub zwiększenia światła naczynia tętniczego, a w konsekwencji do zmian wielkości przepływu krwi.

Uważa się, że wartość ciśnienia transmuralnego ma decydujące znaczenie w wywołaniu reakcji miogennej. Miogeny mechanizm autoregulacji działa sprawnie w przedziale wartości średniego ciśnienia tętniczego od około 50 do 150 mm Hg [18]. Po przekroczeniu tych wartości wielkość CBF ulega zmianom. Obniżenie średniego ciśnienia tętniczego poniżej dolnej granicy zakresu autoregulacji, mimo

iz prowadzi do maksymalnego rozszerzenia naczyń, nie chroni przed spadkiem perfuzji. Systematyczny wzrost powyżej górnej granicy zakresu autoregulacji, pomimo początkowego maksymalnego skurczu naczyń tętnicznych, prowadzi do dalszego niekontrolowanego zwiększenia przepływu mózgowego na skutek biernego rozszerzenia światła tętniczek przedwłosowatych, a w rezultacie do pokonania ich napięcia mięśniowego. Dalsze zwiększenie przepływu krwi jest zależne w sposób wprost proporcjonalny od wzrastającej wartości średniego ciśnienia tętniczego.

■ Mechanizm metaboliczny

Podstawowym warunkiem zachowania funkcji OUN jest adekwatny do zapotrzebowania poziom przemian metabolicznych. Wiąże się to ściśle z koniecznością zapewnienia dostatecznego przepływu krwi w naczyniach mózgowych. Jak się powszechnie uważa, ważnymi czynnikami, mającymi wpływ na wielkość CBF, są prężność CO_2 (PaCO_2), wartość pH krwi tętniczej oraz prężność O_2 (PaO_2) [10, 27, 28]. Spośród wszystkich czynników metabolicznych zmiany PaCO_2 stanowią prawdopodobnie najważniejszy bodziec wpływający na wielkość CBF. Uważa się, że CO_2 najsilniej oddziałuje na tętniczki kory mózgu, wpływając na zmianę ich średnicy. Pośrednio prowadzi to do zmian wielkości CBF, objętości krwi w naczyniach mózgowia, a w konsekwencji do zmian wartości ICP.

Mechanizm działania CO_2 rozpuszczonego we krwi tętniczej wiąże się z jego łatwą dyfuzją do przestrzeni międzykomórkowej, gdzie uczestniczy w powstawaniu jonów HCO_3^- , zwiększeniu stężenia jonów H^+ i zmianach wartości pH. Jak się uważa, działanie CO_2 na naczynia mózgowie zachodzi za pośrednictwem jonów H^+ oraz zmian wartości pH zarówno w przestrzeni międzykomórkowej, jak i wewnątrz komórek mięśniowych ściany naczyniowej [29].

W pewnym uproszczeniu można powiedzieć, że CO_2 spełnia rolę swoistego łącznika



Miogeny mechanizm regulacji przepływu krwi zależy od wartości gradientu ciśnienia transmuralnego, czyli od różnicy pomiędzy wartością ciśnienia panującego na zewnątrz oraz wewnątrz naczynia



Spośród wszystkich czynników metabolicznych zmiany PaCO_2 stanowią prawdopodobnie najważniejszy bodziec wpływający na wielkość CBF



**Bodźce neurogenne
odgrywają mniejszą rolę
w regulacji przepływu krwi
w naczyniach mózgowych,
niż ma to miejsce
w naczyniach innych
narządów**

pomiędzy procesami metabolicznymi a wielkością przepływu krwi w mózgowiu. Łatwość przechodzenia przez barierę krew-mózg tłumaczy działanie modulujące pH płynu w przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Warto zaznaczyć, że przy zachowanej ciągłości bariery krew-mózg zmiany pH we krwi tętniczej nie wpływają tak bardzo na wartość tego parametru w płynie zewnątrzkomórkowym. Wartość ta ulega zmianie na skutek powstawania jonów H^+ w przebiegu beztlenowych procesów metabolicznych wewnątrz samego mózgowia (np. glikoliza beztlenowa i powstanie kwasu mlekowego).

Hipokapnia prowadzi do zwężenia światła naczyń mózgowych oraz zmniejszenia przepływu krwi [29, 30]. Występujące w jej przebiegu zmniejszenie objętości krwi w naczyniach mózgowych oraz wartości ICP zostało wykorzystane w metodzie kontrolowanej hiperwentylacji. Hiperkapnia powoduje rozszerzenie naczyń mózgowych, zwiększa przepływ krwi oraz całkowitą jej objętość w naczyniach mózgowia, a także powoduje wzrost ICP [22, 29]. Należy podkreślić, iż oddziaływanie CO_2 na naczynia mózgowie jest niezależne od aktualnych wartości ciśnienia tętniczego w jego prawidłowym zakresie.

Spadek PaO_2 we krwi tętniczej prowadzi do rozszerzenia światła naczyń oraz wzrostu przepływu krwi [31]. Zwiększenie zaś zawartości tlenu w naczyniach tętniczych prowadzi do ich zwężenia i zmniejszenia wielkości przepływu. Działanie O_2 na naczynia mózgowie jest w znacznym stopniu niezależne od innych mechanizmów autoregulacyjnych.

Ponieważ w warunkach fizjologicznych ciśnienie parcjalne O_2 w tkance nerwowej nie zmienia się w istotny sposób, jest mało prawdopodobne, aby lokalny spadek prężności tlenu stanowił główny sygnał dostosowujący wielkość przepływu krwi do aktualnego poziomu przemian metabolicznych. Zmiany zawartości tlenu w tkance nerwowej występują powoli i w dużo mniejszym zakresie, niż we krwi przepływającej w tętnicach mózgo-

wych. Wobec tego zawartość tlenu w tkance nerwowej nie może być uważana za czynnik kontrolujący przepływ krwi, jak ma to miejsce w przypadku wartości tkankowego pH. Sugeruje to, że w warunkach fizjologicznych kontrola mózgowego przepływu krwi zależy w większym stopniu od wartości pH w przestrzeni zewnątrzkomórkowej, niż od zawartości O_2 .

■ Mechanizm neurogenny

W mózgowiu człowieka układ naczyniowy odznacza się swoistą autonomią, jeśli chodzi o jego stopień podporządkowania działaniu układu wegetatywnego. Bodźce neurogenne odgrywają mniejszą rolę w regulacji przepływu krwi w naczyniach mózgowych, niż ma to miejsce w naczyniach innych narządów [5, 11, 32]. Istotnym czynnikiem jest bowiem brak tonicznego pobudzenia współczulnego, powodującego stałe napięcie mięśniówki naczyń mózgowia. Odpowiednie reakcje naczyń mózgowych, między innymi wywoływane pobudzeniem baroreceptorów, są stosunkowo słabo zintegrowane z reakcjami układu krążenia w innych okolicach ciała [33]. Fizjologiczne znaczenie unerwienia naczyń mózgowia przez stosunkowo liczne włókna układu autonomicznego w dalszym ciągu wymaga szczegółowego wyjaśnienia. Nowsze badania wskazują na możliwość udziału pobudzenia współczulnego w przesunięciu zakresu autoregulacji w stronę wyższych wartości. Dotyczy to zarówno dolnej, jak i górnej wartości średniego ciśnienia tętniczego, wyznaczających zakres autoregulacji.

Podobnie, udział układu przywspółczulnego w autoregulacji mózgowego przepływu krwi jest ograniczony i nie potrafimy precyzyjnie określić jego funkcji [32]. Pobudzenie tego układu w reakcji na niedokrwienie powoduje rozszerzenie naczyń, a przecięcie gałęzi przywspółczulnych u zwierząt doświadczalnych po wywołaniu niedokrwienia przez zamknięcie tętnicy środkowej mózgu prowadzi do zwiększenia obszaru zawałowego.

Podsumowując, w warunkach fizjologicznych kontrola neurogenna wielkości przepływu mózgowego krwi ma najprawdopodobniej ograniczone znaczenie, ustępując miejsca działaniu czynników miogennych i metabolicznych.

■ Wpływ czynników fizycznych

Lepkość krwi

Lepkość krwi determinuje w znacznym stopniu wielkość oporu naczyniowego [34]. Zmniejszenie lepkości prowadzi do wzrostu wielkości mózgowego przepływu krwi, zaś jej zwiększenie — ma działanie przeciwne. Do najważniejszych czynników wpływających na zmiany lepkości krwi należą zmiany wartości hematokrytu, zmiany zdolności agregacji krwinek czerwonych, ich podatność na odkształcenia, a także zmiany lepkości osocza. Z praktycznego punktu widzenia najistotniejsze znaczenie mają zmiany wartości hematokrytu [35]. Jego wzrost prowadzi do zmniejszenia przepływu krwi, zaś spadek — przyczynia się do jego zwiększenia. Ponadto, zmiany wartości hematokrytu mogą wpływać pośrednio na wielkość przepływu krwi, zmieniając jej zdolność do przenoszenia tlenu (zmiany PaO_2). Ten pośredni wpływ zmian hematokrytu na wartość CBF może w określonych warunkach mieć większe znaczenie niż zmiany innych parametrów lepkości.

Temperatura

Intensywność i szybkość przemiany materii jest zależna od temperatury i zmniejsza się wraz z jej obniżeniem. Umiarkowana hipotermia wpływa na obniżenie poziomu przemian metabolicznych, uwalnianie neuroprzekazników i wolnych rodników tlenowych, utrzymanie szczelności bariery krew-mózg, a także na wielkość CBF [36, 37].

■ Wpływ innych czynników na wielkość mózgowego przepływu krwi

Czynnikami mającymi wpływ na zmianę wielkości przepływu krwi są między innymi: adenozyno-5'-trifosforan (ATP) i adenozyna,

jonu K^+ oraz Ca^{2+} , tlenek azotu, neuropeptydy, a także prostacyklina i prostaglandyny.

Adenozyna

Pochodzi ona z rozkładu hydrolitycznego ATP, który odbywa się przede wszystkim w astrocytach [38, 39]. Wykazano wpływ adenozyiny na rozszerzanie naczyń tętniczych mózgowia. Jednak stężenie adenozyiny, niezbędne do wywołania zmian wielkości mózgowego przepływu krwi, przewyższa jej stężenie w płynie zewnątrzkomórkowym, występujące w warunkach fizjologicznych. Trudno więc uważać adenozyinę za czynnik mający zasadnicze znaczenie w procesie regulacji przepływu krwi w mózgowiu w warunkach fizjologicznych, a jej rola w tym procesie wymaga dalszych intensywnych badań.

Jony potasowe

W warunkach doświadczalnych wykazano udział jonów K^+ zarówno w procesie wzrostu, jak i spadku napięcia ściany naczyń mózgowych, a ostateczny charakter reakcji zależy od stężenia tych jonów w przestrzeni międzykomórkowej [40, 41]. Warto jednak zauważyć, że w warunkach fizjologicznych, pomimo zmian stężenia tych jonów, wynikającej z różnej aktywności metabolicznej określonych okolic mózgowia, ich stężenie utrzymywane jest w wąskich granicach i nie ulega na tyle istotnym zmianom, aby można było przypisać im wiodącą rolę w procesie autoregulacji przepływu mózgowego krwi.

Tlenek azotu

Ten gazowy neuroprzekaznik jest wytwarzany między innymi w komórkach śródbłonka naczyniowego i komórkach nerwowych położonych w bezpośrednim sąsiedztwie naczyń mózgowych [42]. Jest uznawany za istotny mediator napięcia mięśniowego ściany naczyniowej [43]. Charakteryzuje się zdolnością rozszerzania naczyń, szybką dyfuzją do komórek mięśniówki gładkiej ściany naczyniowej, a także krótkim okresem półtrwania.

”
W określonych warunkach zaburzenie mechanizmów regulacji przepływu może dotyczyć jedynie reakcji naczyniowej na zmiany ciśnienia tętniczego przy zachowanej reakcji na PaCO₂

Neuropeptydy

Do neuropeptydów działających na naczynia mózgowe należą między innymi: cholecystokinina, CGRP, neurokinina A, neuropeptyd Y, neurotensyna, serotonina, somatostatyna, substancja P, wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP, *vasoactive intestinal peptide*), endotelina, a także wazopresyna i endorfiny [5, 14, 44]. Wiele z nich współwystępuje w zakończeniach nerwowych włókien autonomicznych zaopatrujących naczynia mózgowe, a ostateczny efekt czynnościowy zależy w znacznym stopniu od charakteru kolokalizacji z innymi neuroprzekaznikami oraz receptorów będących celem ich działania. Wyjaśnienie znaczenia neuropeptydów w regulacji krążenia mózgowego wymaga dalszych badań.

Prostacyklina i prostaglandyny

Funkcja pochodnych kwasu arachidonowego w procesie regulacji przepływu mózgowego, choć wykazana w licznych badaniach doświadczalnych, nie jest jeszcze wystarczająco dokładnie poznana. Prostacyklina wykazuje działanie rozszerzające naczynia mózgowe [45, 46]. Prostaglandyny PGE₂ i PGI₂ wykazują działanie rozszerzające naczynia, a prostaglandyna PGF_{2α} — powoduje ich skurcz [47, 48]. Ponadto, czynnikiem któremu można przypisać działanie skurczowe jest kwas 20-hydroksytetraeicośaenowy (20-HETE), jednak jego udział w regulacji wielkości CBF zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i patologicznych nie został dotychczas powszechnie zaakceptowany i wymaga dalszych badań [49, 50].

SKUTKI ZABURZEŃ AUTOREGULACJI MÓZGOWEGO PRZEPŁYWU KRWI

Wiele procesów patologicznych, jak na przykład krwotok śródmózgowy, krwawienie podpajęczynówkowe czy też udar niedokrwienny, prowadzi do wystąpienia zaburzeń regulacji CBF [21, 51]. Najczęściej prowadzą one do nasilenia skutków pierwotnego uszkodzenia. W określonych warunkach zaburzenie mecha-

nizmów regulacji przepływu może dotyczyć jedynie reakcji naczyniowej na zmiany ciśnienia tętniczego przy zachowanej reakcji na PaCO₂, co określane jest mianem zdysocjowanego porażenia naczyniowego (*dissociated vasoparalysis*) [52]. Utrata wrażliwości naczyń na zmiany zawartości CO₂ we krwi zachodzi dopiero w stanie silnie zaawansowanej niewydolności krążeniowo-oddechowej. Wskazuje to na wyraźne zróżnicowanie podatności poszczególnych składowych mechanizmu autoregulacji na proces patologiczny. W niektórych przypadkach uszkodzenie autoregulacji może pojawić się w rejonie odległym od ogniska zawału, guza czy usuniętej malformacji naczyniowej, a nawet w przeciwległej półkuli (zjawisko diaschizy) [53, 54]. W obszarze uszkodzenia mechanizmów autoregulacji wzrost wartości średniego ciśnienia tętniczego (a więc także ciśnienia perfuzyjnego) może doprowadzić do biernego wzrostu CBF. Jednak występujący lokalnie obrzęk mózgu może ograniczyć lub wręcz uniemożliwić wzrost przepływu krwi pomimo wzrostu ciśnienia systemowego (zjawisko „fałszywej autoregulacji”) [55, 56].

Zmniejszenie mózgowego przepływu krwi

Skutki niedokrwienia mózgowia zależą między innymi od wielkości spadku przepływu krwi, długości czasu w którym on nastąpił, gęstości unaczynienia, a także charakterystycznych cech metabolizmu w określonym obszarze mózgowia. Objawy wynikające ze zmniejszenia CBF w wielu miejscach mózgowia pojawiają się, gdy średnia jego wartość obniży się poniżej poziomu około 20–30 ml/100 g/min. Tętniczki przedwłośnowate, spełniające funkcje naczyń oporowych, rozszerzają się, umożliwiając zabezpieczenie odpowiedniego przepływu [57, 58]. Po wyczerpaniu zdolności rozszerzania naczyń, zmniejszenie wartości mózgowego ciśnienia perfuzyjnego prowadzi do stopniowego spadku przepływu krwi. Jednym z mechanizmów obronnych w tej fazie rozwoju niedokrwienia

jest zwiększone wykorzystanie tlenu w procesach metabolicznych (wzrost ekstrakcji tlenu) oraz uruchomienie szlaków metabolicznych przemian beztlenowych. Po wykorzystaniu tych możliwości dochodzi do stopniowego zmniejszenia intensywności procesów metabolicznych, czego wykładnikiem jest spadek wartości mózgowego zużycia tlenu [22, 59]. Transmisja synaptyczna ulega upośledzeniu po przekroczeniu wartości przepływu mózgowego poniżej około 20 ml/100 g/min. Dalszy spadek przepływu mózgowego prowadzi do zaburzenia aktywności elektrycznej komórek nerwowych, a więc zdolności utrzymania spoczynkowego potencjału błonowego i generowania potencjału czynnościowego. Obniżenie wartości przepływu mózgowego do około 8–10 ml/100 g/min prowadzi do całkowitego wstrzymania procesów metabolicznych. Wkrótce dochodzi do śmierci komórki.

Z praktycznego punktu widzenia istotne znaczenie mają te obszary tkanki nerwowej, w których przepływ krwi utrzymuje się na poziomie uniemożliwiającym co prawda prawidłowe jej funkcjonowanie, lecz niepowodującym śmierci komórek nerwowych [60, 61]. Obszar tej zagrożonej niedokrwieniem tkanki (nazywany także strefą półcienia — *penumbra*) obejmuje komórki, które mogą podjąć swą fizjologiczną rolę, jeśli przepływ krwi zostanie zwiększony w odpowiednio krótkim czasie. Jednak dotychczasowe wysiłki związane z opracowaniem skutecznych metod terapeutycznych, mających na celu ograniczenie rozprzestrzeniania tej strefy, nie przyniosły zadowalających rezultatów [62]. Dla scharakteryzowania obszaru, w którym komórki mają szansę odzyskania swej funkcji, niezależnie

od długości czasu niedokrwienia, a więc bez konieczności wzrostu wielkości przepływu mózgowego, wykorzystywane jest w piśmiennictwie pojęcie *penlucida* [63].

■ Wzrost mózgowego przepływu krwi

Gdy wartość średniego ciśnienia tętniczego krwi przekroczy górną granicę zakresu autoregulacji, wielkość przepływu krwi wzrasta pomimo występowania maksymalnego oporu naczyniowego. Przy dalszym wzroście ciśnienia, w określonym momencie dochodzi do spadku oporu naczyniowego przede wszystkim w drobnych tętniczkach, co umożliwia dalszy bierny wzrost CBF zależny bezpośrednio i wyłącznie od wzrastającego ciśnienia tętniczego (tzw. przełom naczyniowy — *breakthrough of cerebral autoregulation*) [64, 65]. Zwiększająca się wartość CBF w rezultacie wzrastającego ciśnienia perfuzyjnego nieuchronnie prowadzi do obrzęka mózgu (*brain swelling*), uszkodzenia bariery krew-mózg, rozwoju obrzęku naczyniopochodnego, a nawet do pęknięcia naczyń i krwotoku śródmózgowego.

Podsumowując przedstawione powyżej rozważania dotyczące regulacji mózgowego przepływu krwi, należy podkreślić, iż utrzymanie prawidłowej jego wielkości zależy od jednoczesowego współdziałania wielu czynników. Dla pełniejszego zrozumienia mechanizmów regulacyjnych mózgowego krążenia krwi konieczne jest uwzględnienie ścisłego współdziałania wielu, często nawet słabiej poznanych lub uważanych za mniej istotne elementów morfologicznych (jak np. komórek glejowych czy części kapilarnej i żyłnej układu naczyniowego) z czynnikami metabolicznymi, miogennymi i neurogennymi.



Z praktycznego punktu widzenia istotne znaczenie mają te obszary tkanki nerwowej, w których przepływ krwi utrzymuje się na poziomie uniemożliwiającym co prawda prawidłowe jej funkcjonowanie, lecz niepowodującym śmierci komórek nerwowych

PIŚMIENNICTWO

1. Narkiewicz O., Moryś J. Neuroanatomia czynnościowa i kliniczna. PZWL, Warszawa 2013; 175–188.
2. Yasargil M.G. Operative Anatomy. W: Microneurosurgery Vol. I. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1984; 5–168.
3. Yasargil M.G. Hemodynamics. W: Microneurosurgery Vol. IIIA. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1984; 213–239.
4. Iskra T. Unaczynienie mózgowia. W: Szczudlik A., Członkowska A., Kwieciński H., Słowik A. (red). Udar mózgu. WUJ, Kraków 2007; 3–25.
5. Hamel E. Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. J. Appl. Physiol. 2006; 100: 1059–1064.

6. Kędzia A. Układ żylny mózgu człowieka i jego znaczenie kliniczne. Urban & Partner, Wrocław 2004; 79–157.
7. Kowiański P., Lietzau G., Morys J. Budowa i funkcje układu żylnego w ośrodkowym układzie nerwowym. *Udar Mózgu* 2010; 12: 36–41.
8. Rhoton A.L. The cerebral veins. *Neurosurgery* 2002; 51: 159–205.
9. Andeweg J. Consequences of the anatomy of deep venous outflow from the brain. *Neuroradiology* 1999; 41: 233–241.
10. Kulik T., Kusano Y., Aronhime S., Sandler A.L., Winn H.R. Regulation of cerebral vasculature in normal and ischemic brain. *Neuropharmacology* 2008; 55: 281–288.
11. Sándor P. Nervous control of the cerebrovascular system: doubts and facts. *Neurochem. Int.* 1999; 35: 237–259.
12. Cavaglia M., Dombrowski S.M., Drazba J., Vasanji A., Bokesch P.M., Janigro D. Regional variation in brain capillary density and vascular response to ischemia. *Brain Res.* 2001; 910: 81–93.
13. Majka J., Fizjologia krążenia mózgowego. W: Szczudlik A., Członkowska A., Kwieciński H., Słowik A. (red.). *Udar mózgu*. WUJ, Kraków 2007; 26–41.
14. Drake C.T., Iadecola C. The role of neuronal signaling in controlling cerebral blood flow. *Brain Lang.* 2007; 102: 141–152.
15. Lecrux C., Hamel E. The neurovascular unit in brain function and disease. *Acta Physiol. (Oxf.)* 2011; 203: 47–59.
16. Petzold G.C., Murthy V.N. Role of astrocytes in neurovascular coupling. *Neuron* 2011; 71: 782–797.
17. Kowiański P., Lietzau G., Steliga A., Waśkow M., Morys J. The astrocytic contribution to neurovascular coupling — still more questions than answers? *Neurosci. Res.* 2013; 75: 171–183.
18. Bor-Seng-Shu E., Kita W.S., Figueiredo E.G. i wsp. Cerebral hemodynamics: concepts of clinical importance. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2012; 70: 352–356.
19. Girouard H., Iadecola C., Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease. *J. Appl. Physiol.* 2006; 100: 328–335.
20. Czernicki Z. Obrzęk mózgu. W: Strosznajder J.B., Czernicki Z. (red.). *Mózg a niedokrwienie*. Patologia układu nerwowego. Platan, Kraków 2005; 144–152.
21. Lewis P.M., Smielewski P., Rosenfeld J.V., Pickard J.D., Czosnyka M. Monitoring of the association between cerebral blood flow velocity and intracranial pressure. *Acta Neurochir. Suppl.* 2012; 114: 147–151.
22. Karwacki Z. Anestezja w neurochirurgii. W: Mayzner-Zawadzka E. (red.). *Anestezjologia kliniczna z elementami intensywnej terapii i leczenia bólu*. PZWL, Warszawa 2009; 579–620.
23. Larsen R. W: Kübler A. (red.). *Anestezjologia*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2008; 1147–1217.
24. Farahvar A., Huang J.H., Papadakos P.J. Intracranial monitoring in traumatic brain injury. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2011; 24: 209–213.
25. Panerai R.B. Cerebral autoregulation: from models to clinical applications. *Cardiovasc. Eng.* 2008; 8: 42–59.
26. Dora K.A. Does arterial myogenic tone determine blood flow distribution in vivo? *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005; 289: 1323–1325.
27. Joshi S., Ornstein E., Young W.L. Cerebral and spinal cord blood flow. W: Cottrell J.E., Smith D.S. (red.). *Anesthesia and Neurosurgery*. Mosby Inc., St. Louis 2001; 19–68.
28. Ainslie P.N., Ogoh S. Regulation of cerebral blood flow in mammals during chronic hypoxia: a matter of balance. *Exp. Physiol.* 2010; 95: 251–262.
29. Dineen N.E., Brodie F.G., Robinson T.G., Panerai R.B. Continuous estimates of dynamic cerebral autoregulation during transient hypocapnia and hypercapnia. *J. Appl. Physiol.* 2010; 108: 604–613.
30. Curley G., Kavanagh B.P., Laffey J.G. Hypocapnia and the injured brain: more harm than benefit. *Crit. Care Med.* 2010; 35: 1348–1359.
31. Johnston A.J., Steiner L.A., Gupta A.K., Menon D.K. Cerebral oxygen vasoreactivity and cerebral tissue oxygen reactivity. *Br. J. Anaesth.* 2003; 90: 774–786.
32. Amann J.F., Constantinescu G.M. The anatomy of the visceral and autonomic nervous systems. *Semin. Vet. Med. Surg. (Small Anim.)* 1990; 5: 4–11.
33. Paton J.F., Nalivaiko E., Boscan P., Pickering A.E. Reflexly evoked coactivation of cardiac vagal and sympathetic motor outflows: observations and functional implications. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2006; 33: 1245–1250.
34. Tomiyama Y., Brian J.E. Jr, Todd M.M. Plasma viscosity and cerebral blood flow. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2000; 279: 1949–1954.
35. Rebel A., Ulatowski J.A., Kwansa H., Bucci E., Koehler R.C. Cerebrovascular response to decreased hematocrit: effect of cell-free hemoglobin, plasma viscosity, and CO₂. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2003; 285: 1600–1608.
36. Jiang J.Y. Clinical study of mild hypothermia treatment for severe traumatic brain injury. *J. Neurotrauma* 2009; 26: 399–406.
37. Zhi D., Zhang S., Lin X. Study on therapeutic mechanism and clinical effect of mild hypothermia in patients with severe head injury. *Surg. Neurol.* 2003; 59: 381–385.
38. Butt A.M. ATP: a ubiquitous gliotransmitter integrating neuron-glia networks. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2011; 22: 205–213.
39. Pelligrino D.A., Vetri F., Xu H.L. Purinergic mechanisms in gliovascular coupling. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2011; 22: 229–236.
40. Dunn K.M., Nelson M.T. Potassium channels and neurovascular coupling. *Circ. J.* 2010; 74: 608–616.
41. Girouard H., Bonev A.D., Hannah R.M., Meredith A., Aldrich R.W., Nelson M.T. Astrocytic endfoot Ca₂₊ and BK channels determine both arteriolar dilation and constriction. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2010; 107: 3811–3816.
42. Feletou M., Tang E.H., Vanhoutte P.M. Nitric oxide the gatekeeper of endothelial vasomotor control. *Front. Biosci.* 2008; 13: 4198–4217.
43. Pluta R.M. Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide: review, new hypothesis, and proposed treatment. *Pharmacol. Ther.* 2005; 105: 23–56.

44. Tong X.K., Hamel E. Basal forebrain nitric oxide synthase NOS-containing neurons project to microvessels and NOS neurons in the rat neocortex: cellular basis for cortical blood flow regulation. *Eur. J. Neurosci.* 2000; 12: 2769–2780.
45. Grände P.O., Lundgren A., Bjartmarz H., Cronqvist M. Segmental cerebral vasoconstriction: successful treatment of secondary cerebral ischaemia with intravenous prostacyclin. *Cephalalgia* 2010; 30: 890–895.
46. Rasmussen R., Wetterslev J., Stavngaard T. i wsp. The effects of continuous prostacyclin infusion on regional blood flow and cerebral vasospasm following subarachnoid haemorrhage: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2012; 13: 102.
47. Antonova M., Wienecke T., Olesen J., Ashina M. Pro-inflammatory and vasoconstricting prostanoid PGF2 α causes no headache in man. *Cephalalgia* 2011; 31: 1532–1541.
48. Li D.Y., Hardy P., Abran D. i wsp. Key role for cyclooxygenase-2 in PGE2 and PGF2 α receptor regulation and cerebral blood flow of the newborn. *Am. J. Physiol.* 1997; 273: 1283–1290.
49. Gebremedhin D., Lange A.R., Lowry T.F. i wsp. Production of 20-HETE and its role in autoregulation of cerebral blood flow. *Circ. Res.* 2000; 87: 60–65.
50. Liu X., Li C., Falck J.R., Roman R.J., Harder D.R., Koehler R.C. Interaction of nitric oxide, 20-HETE, and EETs during functional hyperemia in whisker barrel cortex. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2008; 295: 619–631.
51. Jordan J.D., Powers W.J. Cerebral autoregulation and acute ischemic stroke. *Am. J. Hypertens.* 2012; 25: 946–950.
52. Larsen F.S., Adel Hansen B., Pott F. i wsp. Dissociated cerebral vasoparalysis in acute liver failure. A hypothesis of gradual cerebral hyperaemia. *J. Hepatol.* 1996; 25: 145–151.
53. González-Aguado E., Martí-Fàbregas J., Martí-Vilalta J.L. The phenomenon of diaschisis in cerebral vascular disease. *Rev. Neurol.* 2000; 30: 941–945.
54. Paradowski B., Pawlik B. Diaschisis phenomenon in different neurological diseases. *Wiad. Lek.* 2005; 58: 675–677.
55. Enevoldsen E.M., Jensen F.T. "False" autoregulation of cerebral blood flow in patients with acute severe head injury. *Acta Neurol. Scand. Suppl.* 1977; 64: 514–515.
56. Sahuquillo J., Amoros S., Santos A. i wsp. False autoregulation (pseudoautoregulation) in patients with severe head injury. Its importance in CPP management. *Acta Neurochir. Suppl.* 2000; 76: 485–490.
57. Gauberti M., Montagne A., Marcos-Contreras O.A., Le Béhot A., Maubert E., Vivien D. Ultra-sensitive molecular MRI of vascular cell adhesion molecule-1 reveals a dynamic inflammatory penumbra after strokes. *Stroke* 2013; 44: 1988–1996.
58. Østergaard L., Jespersen S.N., Mouridsen K. i wsp. The role of the cerebral capillaries in acute ischemic stroke: the extended penumbra model. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 2013; 33: 635–648.
59. Hossmann K.A. Pathophysiology and therapy of experimental stroke. *Cell Mol. Neurobiol.* 2006; 26: 1057–1083.
60. Fisher M., Bastan B. Identifying and utilizing the ischemic penumbra. *Neurology* 2012; 79: 79–85.
61. Heiss W.D. The ischemic penumbra: how does tissue injury evolve? *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2012; 1268: 26–34.
62. Liu R., Yuan H., Yuan F., Yang S.H. Neuroprotection targeting ischemic penumbra and beyond for the treatment of ischemic stroke. *Neurol. Res.* 2012; 34: 331–337.
63. Boulard G., Ravussin P., Crozat P. Controlled hypertension and cerebral protection. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 1995; 14: 83–89.
64. Georgiadis D., Schwarz S., Cencetti S., Schwab S. Noninvasive monitoring of hypertensive breakthrough of cerebral autoregulation in a patient with acute ischemic stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 2002; 14: 129–132.
65. Gutiérrez-González R., Gil A., Serna C., López-Ibor L., Boto G.R. Normal perfusion pressure breakthrough phenomenon: what still remains unknown. *Br. J. Neurosurg.* 2012; 26: 403–405.