

# Ciśnienie śródczaszkowe a mózgowy przepływ krwi

Karol Wiśniewski, Maciej Bryl, Ernest J. Bobeff, Rafał Wójcik, Dariusz J. Jaskólski

Klinika Neurochirurgii i Onkologii Ośrodkowego Układu Nerwowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 im. Norberta Barlickiego

## STRESZCZENIE

Ciśnienie śródczaszkowe i mózgowy przepływ krwi to jedne z podstawowych pojęć neurofizjologicznych. Znajomość związanych z nimi zagadnień jest warunkiem zrozumienia ważnych procesów patologicznych zachodzących w ośrodkowym układzie nerwowym. W pracy omówiono fizjologię i patofizjologię ciśnienia śródczaszkowego, przepływu mózgowego oraz ich wzajemne relacje, w tym koncepcję krytycznego ciśnienia zamykającego naczyń mózgowych.

*Polski Przegląd Neurologiczny 2017; 14 (2): 57–62*

**Słowa kluczowe:** ciśnienie śródczaszkowe, mózgowy przepływ krwi, krytyczne ciśnienie zamykające naczynia mózgowie, ciśnienie perfuzyjne mózgu, średnie ciśnienie tętnicze

## Ciśnienie śródczaszkowe

Ciśnienie śródczaszkowe (ICP, *intracranial pressure*), czyli ciśnienie panujące wewnątrz czaszki, jest mierzone zazwyczaj w układzie komorowym lub w mózgu. Do oceny ICP stosuje się pomiar manometryczny, który informuje, o ile bezwzględne ciśnienie śródczaszkowe przewyższa ciśnienie atmosferyczne. Należy jednak pamiętać, że ciśnienie atmosferyczne wpływa na bezwzględne ICP przez zewnątrzczaszkowe naczynia krwionośne i dlatego bezwzględna wartość ICP jest większa na przykład u nurka niż u pasażera samolotu, choć u obu ICP w sensie manometrycznym pozostaje takie samo [1]. Drugim czynnikiem wpływającym na ICP jest ciśnienie hydrostatyczne, którego wartość

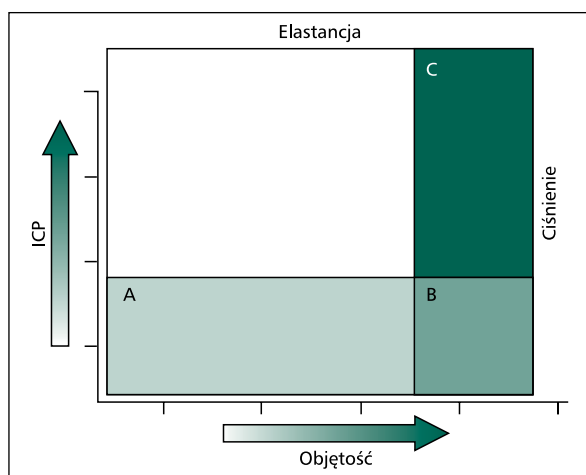
zależy od rozkładu płynu mózgowo-rdzeniowego w przestrzeni podpajęczynówkowej i układzie komorowym oraz od miejsca pomiaru. Stąd też wynikają różnice wartości ICP w różnych pozycjach ciała (siedzącej, leżącej czy w przypadku ustawienia głowy w dół) [2].

Norma ICP jest nieznana, a określenie granicy, powyżej której ICP jest patologiczne, pozostaje kwestią umowną. Dzięki retrospektywnej analizie przypadków klinicznych ustalono, że u chorych po urazie głowy za nieprawidłowe należy uznać ICP przewyższające 20 mm Hg. Uważa się, że ICP mierzone u człowieka dorosłego w pozycji leżącej na wysokości otworu Monroe wynosi 5–15 mm Hg, u dziecka zaś — około 7 mm Hg [3]. Autorzy najnowszych publikacji sugerują jednak, że w warunkach fizjologicznych wartości ICP są bardzo niskie, a nawet mogą być ujemne [4].

Z klinicznego punktu widzenia najważniejszym czynnikiem kształtującym ICP jest stosunek objętości elementów zawartych w czaszce do jej pojemności. Zgodnie z teorią stworzoną przez Alexandra Monro II i George'a Kelliego objętość przestrzeni wewnątrzczaszkowej jest wielkością stałą i stanowi sumę trzech składników pozostających w stanie równowagi dynamicznej — są to: mózgowie (ok. 80%), krew wewnątrznaczyniowa (CBV, *cerebral blood volume*) (ok. 12%) i płyn mózgowo-rdzeniowy (CSF, *cerebral spinal fluid*) (ok. 8%). Niewyrównany przyrost objętości jednego z elementów prowadzi do wzrostu ICP [5]. Zależność między objętością a ICP nie jest jednak liniowa i ma związek ze stanem rezerwy wewnątrzczaszkowej. Wraz ze wzrostem ICP zwiększa się sztywność układu, określana jako elastancja (ryc. 1). Jej odwrotnością jest podatność wewnątrzczaszkowa — mała podatność świadczy

### Adres do korespondencji:

lek. Karol Wiśniewski  
Klinika Neurochirurgii i Onkologii Ośrodkowego Układu Nerwowego  
ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź  
e-mail: karol.lek@poczta.fm  
Polski Przegląd Neurologiczny 2017; 13 (2): 57–62  
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.  
Copyright © 2017 Via Medica



**Rycina 1.** Wykres zależności ciśnienia śródczaszkowego (ICP, *intracranial pressure*) od objętości i elastancja układu zamkniętego, jakim jest przestrzeń wewnątrzczaszkowa

o tym, że niewielki przyrost objętości prowadzi do znacznego wzrostu ciśnienia i dekompensacji.

Wartości ICP są przedstawiane przez większość urządzeń pomiarowych w postaci numerycznej jako średnia wartość ICP w danym czasie. Tylko nieliczne urządzenia umożliwiają wizualizację graficzną pulsacji ICP. Wyróżnia się trzy fizjologiczne fluktuacje ICP — tętniczopochodną, oddechową i wolną. Fale te nakładają się na siebie, powodując zmiany ICP obserwowane w ciągu dnia. Ich obecność świadczy o działaniu mechanizmów regulacyjnych i przystosowywaniu elementów przestrzeni wewnątrzczaszkowej do zmiany stosunków objętościowo-ciśnieniowych.

Fale wolne ICP najprawdopodobniej powstają wskutek zmian CBV w wyniku działania aktywnej regulacji przepływu mózgowego krwi. Dowodem na to może być występowanie wolnych fluktuacji prędkości przepływu krwi, zarejestrowanych za pomocą przezczaszkowej ultrasonografii doplewskiej o takim samym zakresie częstotliwości, jak fale wolne ICP [6]. Analiza fal wolnych ICP znalazła zastosowanie w diagnostyce wodogłowia normotensyjnego (NPH, *normal pressure hydrocephalus*). Wykazano, że wzmożone występowanie fal wolnych o amplitudzie powyżej 5 mm Hg i czasie trwania nie krótszym niż 50% monitorowanego czasu u chorych z NPH w całonocnym zapisie ICP pozytywnie koreluje z wynikami leczenia operacyjnego (wszczepieniem zastawki komorowo-otrzewnowej) [7–9].

Oscylacje tętniczopochodne są związane z pracą serca, wynoszą około 2–3 mm Hg i wynikają z prze-

niesienia fali tętna przez sploty naczyniówkowe, a także tętnice i żyły. Każdemu skurczowi serca towarzyszy fala ICP o trzech charakterystycznych maksimach:  $P_1$  (fala uderzeniowa), które powstaje w wyniku tętnienia splotu naczyniówkowego i dużych naczyń wewnątrzczaszkowych;  $P_2$  (fala przepływu) wiążące się z elastancją mózgowia; oraz  $P_3$  (fala dykrotyczna) odpowiadające tętnicznej fali dykrotycznej [10]. Oscylacje tętniczopochodne mogą być wykorzystywane jako czynniki prognostyczne w NPH, urazach czaszkowo-mózgowych i krwotoku podpajeczynówkowym, zwiastując rozpoczynające się wtórne niedokrwienie [11–13].

Fluktuacje oddechowe ICP są wywołane zmianami objętości krwi żylnej i ciśnienia w zatokach mózgu, które z kolei są związane z częstością oddychania. Podczas wdechu dochodzi do zmniejszania się ciśnienia w klatce piersiowej, co obniża ośrodkowe ciśnienia żylne i krew żylna jest szybciej odprowadzana z czaszki. Dodatkowo ruchy oddechowe powodują niewielkie wahania ciśnienia tętniczego, podnosząc jego wartości podczas wydechu. Prowadzi to do wzrostu przepływu mózgowego (CBF, *cerebral blood flow*) i tym samym — ICP [14]. Wahania ICP związane z ruchami oddechowymi nie przekraczają 4 mm Hg. Wyjątki od tej reguły stanowią kaszel i próba Valsalvy, które podnoszą wartości ICP nawet do 100 mm Hg, co u ludzi zdrowych jest dobrze tolerowane.

Ponieważ czas uruchomienia mechanizmów autoregulacji u chorych z uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (np. po urazach czaszkowo-mózgowych) wydłuża się, podczas gdy u osób zdrowych wynosi kilka sekund, do monitorowania autoregulacji mózgowej powinno się wykorzystywać fale wolne i fale oddechowe. Oscylacje te są wystarczająco „wolne”, aby aktywować odpowiedź autoregulacyjną, w przeciwieństwie do zbyt szybkich pulsacji tętniczopochodnych.

Lundberg [15] jako pierwszy w 1960 roku dokonał wewnątrzkomorowego pomiaru ICP u 143 chorych z nadciśnieniem wewnątrzczaszkowym. W trakcie badania zaobserwował on 3 patologiczne rodzaje fluktuacji ICP, które nazwał falami A, B i C. Fale A (fale *plateau*) charakteryzują się wzrostem ICP do wartości 50–100 mm Hg trwającym 5–20 minut. Towarzyszy im nasilenie objawów klinicznych nadciśnienia wewnątrzczaszkowego. Fale B (fale wolne) mogą przyjmować różny kształt: symetryczny, asymetryczny (z wolno narastającą częścią wstępującą, po której następuje gwałtowny spadek) lub z tak zwaną fazą

plateau [9]. Oznaczają one wzrost ICP wynoszący nawet do 50 mm Hg, który pojawia się z częstotliwością 0,5–2 razy na minutę. Fale te obserwuje się także u osób z prawidłowym ICP, bez klinicznych objawów nadciśnienia wewnątrzczaszkowego. Fale C (zwane również falami Traubego-Heringa) charakteryzują się wysoką częstotliwością i niską amplitudą. Są to normalne oscylacje występujące także u ludzi zdrowych [15].

Brakuje jednoznacznej teorii tłumaczącej szkodliwy mechanizm działania wysokiego ICP. Często wskazuje się niekorzystny wpływ ciasnoty wewnątrzczaszkowej na krążenie mózgowe.

Wzrost ICP uruchamia mechanizmy kompensacyjne, zmierzające do zmniejszenia CBV i objętości CSF. Płyn mózgowo-rdzeniowy jest przemieszczany do kanału kręgowego (kompensacja szybka) oraz wchłaniany do krwi z ziarnistości pajęczynówki (kompensacja długotrwała). Skuteczność mechanizmów kompensacyjnych w dużej mierze zależy od przyczyny podnoszącej ICP. U pacjentów z krwawieniem do przestrzeni nadtwardówkowej, które zwykle ma tętniczy charakter, dochodzi do zaciśnięcia zbiorników pajęczynówki, uniemożliwiającego wypływ CSF do kanału kręgowego, co potęguje wzrost ICP. Inaczej zachowują się mechanizmy kompensacyjne u pacjentów z przewlekłymi krwawkami podtwardówkowymi czy guzami mózgu, u których procesy patologiczne narastają powoli.

Wydolność mechanizmów kompensacyjnych oraz tempo, z jakim narasta ICP, przekładają się na ciężkość stanu klinicznego pacjenta. W przypadku późno rozpoznanych procesów patologicznych, mimo dobrego stanu chorego, może dojść do gwałtownego pogorszenia, które pozostawia niewiele czasu na skuteczną interwencję [16].

### Mózgowy przepływ krwi

Mózg stanowi około 2% masy ciała, otrzymuje aż 13–15% (900–1000 ml) całkowitej pojemności minutowej serca i zużywa aż 20% tlenu pobieranego przez organizm w spoczynku [17]. W warunkach fizjologicznych CBF wynosi średnio około 50 ml/100 g/minutę [18]. Krew dopływa do OUN przez tętnice szyjne wewnątrz, z których każda dostarcza około 350–400 ml krwi na minutę, oraz tętnicę podstawną, która dostarcza około 200 ml krwi na minutę. Przez istotę szarą przepływa około 80–90 ml/100 g/minutę, czyli 3-krotnie więcej niż przez istotę białą (25–30 ml/100 g/minutę). Wysoka aktywność metaboliczna neuronów wymaga dużego miejscowego przepływu krwi, ponieważ

zużycie tlenu przez istotę szarą jest 5-krotnie większe niż przez istotę białą.

Przepływ krwi przez mózg charakteryzują dwie podstawowe cechy: autoregulacja, która powoduje, że przepływ jest niezależny od zmian ciśnienia tętniczego, oraz precyzyjne dostosowanie miejscowego CBF do aktywności neuronów w taki sposób, że miejscowy przepływ krwi jest wskaźnikiem aktywności neuronalnej. W 1990 roku Ogawa i wsp. [19] wykazali możliwość zastosowania tego parametru w obrazowaniu mózgu, stając się pionierem funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (fMRI, *functional magnetic resonance imaging*), opartego na sekwencji BOLD (*blood oxygenation level dependent*), czyli na określeniu zależności intensywności sygnału rezonansu magnetycznego od poziomu natlenienia krwi. Zaledwie 2 lata później Kwong i wsp. [20] po raz pierwszy zastosowali tę technikę do badań na ludziach.

Krążenie mózgowe dostosowuje opór naczyniowy do zmian ciśnienia perfuzyjnego mózgu. W ten sposób utrzymuje CBF na stałym poziomie mimo wahań średniego ciśnienia tętniczego w zakresie od 50–60 mm Hg do 150–170 mm Hg. Dopiero spadek średniego ciśnienia tętniczego do 40 mm Hg — o 25% poniżej dolnego poziomu regulacji — powoduje niedokrwienie mózgu [21, 22]. Spadek CBF prowadzi do niedokrwienia i kwasicy, co powoduje przesunięcie krzywej dysocjacji oksyhemoglobiny w prawo w wyniku zmniejszenia powinowactwa hemoglobiny do tlenu. Objawy niedokrwienia mózgu są widoczne, gdy spadek perfuzji przekroczy zdolność zwiększonej dysocjacji oksyhemoglobiny do zaspokajania potrzeb metabolicznych neuronów [22, 23].

Autoregulację CBF zapewniają 3 uzupełniające się wzajemnie mechanizmy: miogeny — skuteczny, gdy ciśnienie perfuzyjne (CPP, *cerebral perfusion pressure*) jest wysokie, metaboliczny (najskuteczniejszy przy niskich CPP) i neurogeny [24].

Mechanizm miogeny polega na odpowiedzi skurczowej mięśni gładkich na rozciąganie ściany naczyń, prowadzącej do zwiększenia ciśnienia śródściennego (*intramural pressure*). Zwężenie naczyń wpływa na zwiększenie oporu naczyniowego i utrzymanie CBF na stałym poziomie mimo wzrostu ciśnienia tętniczego krwi (BP, *blood pressure*). Obniżenie BP powoduje: rozkurcz miocytów, rozszerzenie naczyń mózgowych i obniżenie oporu obwodowego, co zapewnia utrzymanie niezmiennego poziomu perfuzji. Autoregulacja miogenna zachodzi za pośrednictwem powstającego

w ścianach naczyń kwasu 20-hydroksyeikozate-traeonowego (20-HETE, *20-hydroxyeicosatetraenoic acid*) — hydroksyowanego metabolitu kwasu arachidonowego. W błonie mięśniowej tętnic mózgowych dominują mięśnie gładkie typu trzewnego (jednostkowego). Cechują się one automatyzmem działania i decydują o autoregulacji przepływu. Mięśnie gładkie typu wielojednostkowego, obecne w żyłach oraz błonie zewnętrznej tętnic i arterioli, znajdują się pod kontrolą układu współczulnego, a autoregulacja nie odgrywa istotnej roli w ich aktywności [25–27].

Mechanizm metaboliczny autoregulacji zależy od miejscowych zmian prężności dwutlenku węgla ( $\text{CO}_2$ ), tlenu ( $\text{O}_2$ ) oraz stężenia adenosyny (końcowego produktu rozpadu adenosynotryfosforanu [ATP, *adenosine triphosphate*]). Aktywują one kanały potasowe  $\text{K}_{\text{ATP}}$ , co powoduje wypływ kationów potasowych z komórki, hiperpolaryzację miocytów i rozszerzenie naczyń mózgowych.

Najsilniejszy wpływ na rozszerzenie naczyń ma prężność  $\text{CO}_2$ . Wysokie ciśnienie parcjalne  $\text{CO}_2$  rozszerza tętnice i tętniczki mózgowie, ułatwiając przepływ, a niskie zwęża, ograniczając go. Ponadto wysoka prężność  $\text{CO}_2$  zwiększa CBF, co może prowadzić u ludzi do wzrostu ICP na granicy kompensacji. Dwutlenek węgla gromadzi się podczas snu, dlatego też u chorych z guzami OUN występują poranne wzrosty ICP.

Zależność przepływu mózgowego od  $\text{PaCO}_2$  we krwi tętniczej jest liniowa, a jej wykres ma stałe nachylenie do osi odciętych w zakresie 20–60 mm Hg  $\text{PaCO}_2$  [24, 28–30]. Hipoksja jest drugim czynnikiem rozszerzającym tętnice i tętniczki mózgowie. Na każdy 1 mm Hg spadku  $\text{PaO}_2$ , przepływ mózgowy zwiększa się o 3–6% przepływu spoczynkowego.

W mózgu wyróżnia się cztery okolice zawierające neurony regulujące miejscowy CBF, które prowadzą do czynnościowego przekrwienia [22, 31, 33]. Są to:

- jądro podstawne brzuszne (Meynerta);
- jądro miejsca sinawego;
- jądro wierzchu mózdzku;
- przedni brzuszno-boczny obszar rdzenia przedłużonego (RVLM, *rostral ventrolateral medulla*).

Ciśnienie perfuzyjne jest monitorowane przez baroreceptory tętnicze umiejscowione w tętnicach szyjnych wewnętrznych, przez które dostarczane jest około 80% krwi płynącej do mózgu. Jeżeli średnie ciśnienie tętnicze (MAP, *mean arterial pressure*) spadnie poniżej dolnej granicy autore-

gulacji, dochodzi do pobudzenia obszaru RVLM, ponieważ niski MAP jest również wartością progową dla baroreceptorów tętniczych.

Obszar RVLM (neurony przedwspółczulne) wysyła sygnał pobudzający układ współczulny, który prowadzi do zwiększenia się BP. Analogiczny mechanizm przeciwdziała niedokrwieniu mózgu przy podwyższeniu ICP.

Dodatkowo CBF zależy od mechanizmów zewnątrzmożgowych, takich jak czynniki hemoreologiczne (np. hematokryt, lepkości krwi) oraz hemodynamiczne (rzut minutowy serca, ciśnienie skurczowe i opór naczyniowy).

Autoregulację mogą zaburzyć procesy chorobowe, takie jak uraz głowy czy udar, oraz leki rozszerzające tętnice mózgowie (np. triazotan glicerylu). Granice autoregulacji przesuwają się na wyższy poziom w przypadku przewlekłego nadciśnienia tętniczego, natomiast powracają do normy przy właściwej kontroli ciśnienia, o ile nie doszło do utrwalonych zmian strukturalnych w naczyniach, co jest częste u chorych w podeszłym wieku.

U pacjentów po urazach czaszkowo-mózgowych dochodzi od upośledzenia autoregulacji, dlatego też wcześniejsze zalecenia dotyczące zachowania prawidłowego CBF rekomendowały utrzymanie CPP o wartości co najmniej 70 mm Hg w związku ze zwiększonym oporem naczyń mózgowych [34].

Wyniki nowszych badań dowodzą, że podwyższone ICP o co najmniej 20 mm Hg może być bardziej szkodliwe niż zmiany CPP (o ile CPP wynosi > 60 mm Hg). Wyższe wartości CPP nie chronią mózgowia przed konsekwencjami znacznego wzrostu ICP ( $\geq 20$  mm Hg) [35, 36].

### Krytyczne ciśnienie zamykające naczynia mózgowie

Ciśnienie śródczaszkowe pozostaje w stałej zależności od CPP. Korelację tę opisuje równanie:  $\text{CPP} = \text{MCP} - \text{ICP}$ , gdzie wartość średniego BP w tętnicy szyjnej wewnętrznej (MCP, *mean carotid pressure*) w przybliżeniu jest równa wartości MAP, mierzonego na poziomie otworu Monroe i liczonego według wzoru:

$$\text{MAP} = \text{DP} + 1/3(\text{SP} - \text{DP}),$$

w którym DP to wartość ciśnienia rozkurczowego, a SP — ciśnienie skurczowe [37–39].

Jeżeli ICP przewyższy MAP, wówczas ustaje dopływ krwi do mózgu [40]. Warto zwrócić uwagę, że nie u wszystkich pacjentów z rozpoznaną śmiercią pnia mózgu (BD, *brain death*) wartość CPP

jest równa zero [41]. U niektórych chorych z BD, u których badania radiologiczne nie uwidaczniają perfuzji mózgowej, CPP ma wartość powyżej zera. Jedynie zatrzymanie akcji serca prowadzi do zaniku MAP i CPP. Brak perfuzji mózgowej w badaniach obrazowych u pacjentów z BD wyjaśnia model krytycznego ciśnienia zamykającego naczynia mózgowe (CrCP, *critical closing pressure*) [42, 43]. Ciśnienie CrCP jest sumą ICP i napięcia ścian tętnic mózgowych (WT, *wall tension*) i może być określone za pomocą nieliniowego modelu impedancji naczyń mózgowych [42, 44].

Napięcie ścian tętnic mózgowych koreluje dodatkowo z CPP, jeżeli CPP wynosi zero, CrCP jest równe ICP [44]. Jeśli CPP przyjmuje wartość wyższą niż zero, to każdy wzrost ICP doprowadza do wzrostu CrCP do wartości wyższej niż ICP. Dlatego też, gdy ICP zbliża się do poziomu MAP, istnieje zawsze pewna wartość progowa dodatniego CPP, dla której CrCP i MAP będą takie same. Dalszy wzrost ICP prowadzi do wzrostu CrCP i spadku MAP, a kiedy to się stanie, CBF zanika [42, 43]. Ciśnienie CrCP oznacza ciśnienie perfuzyjne, poniżej którego dochodzi do całkowitego zamknięcia naczyń i ustania przepływu. Dlatego też CrCP określane bywa również ciśnieniem zerowego przepływu [45]. Na modelu zwierzęcym udowodniono, że mózgowe naczynia krwionośne zapadają się, gdy ich CPP zbliża się do wartości krytycznej — mniejszej niż 30 mm Hg [46]. W badaniach na ludziach nie udało się ustalić pojedynczego progu CrCP, najprawdopodobniej stanowi go wartość ciśnienia, przy której CBF zaczyna być turbulentny z towarzyszącym odwróceniem kierunku przepływu krwi podczas rozkurczu tętnicy [47, 48].

U chorych po krwotoku podpajecznikowym powikłanym skurczem naczyniowym nie obserwuje się istotnych zmian ICP i teoretycznie zmiany CPP są głównie związane ze zmianą WT [49]. Zależność między CPP a CBF, będąca podstawą wyliczenia CrCP, jest zaburzona podczas skurczu i prowadzi do znaczącego niedoszacowania CrCP.

Model CrCP pomaga zrozumieć fizjologię hemodynamiki mózgowej, gdyż dobrze opisuje asymetrię krążenia mózgowego u pacjentów po urazie głowy lub ze zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej [50–52].

Zależność między poziomem CBF a wtórnym uszkodzeniem mózgu jest złożona. Choć niskie wartości przepływu wiążą się ze złym rokowaniem, to nie ma prostego związku między stanem klinicznym pacjenta a aktualnym CBF.

## Finansowanie

Praca została wsparta przez grant z Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (działalność statutowa), projekt ID: 502-03/1-121-03/502-14-228.

## PIŚMIENNICTWO

- Pollock LJ, Boshes B. Cerebrospinal fluid pressure. Arch Neurol Psychiatry. 1936; 36(5): 931–974, doi: [10.1001/archneurpsyc.1936.02260110016005](https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1936.02260110016005).
- Weed LH. Some limitations of the Monro–Kellie hypothesis. Arch Surg. 1929; 18(4): 1049–1068, doi: [10.1001/archsurg.1929.01140130137006](https://doi.org/10.1001/archsurg.1929.01140130137006).
- Martin G. Lundberg's B waves as a feature of normal intracranial pressure. Surg Neurol. 1978; 9(6): 347–348, indexed in Pubmed: [675492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/675492/).
- Andresen M, Juhler M. Intracranial pressure following complete removal of a small demarcated brain tumor: a model for normal intracranial pressure in humans. J Neurosurg. 2014; 121(4): 797–801, doi: [10.3171/2014.2.JNS132209](https://doi.org/10.3171/2014.2.JNS132209), indexed in Pubmed: [24702326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24702326/).
- Hamer J, Alberti E, Hoyer S, et al. Influence of systemic and cerebral vascular factors on the cerebrospinal fluid pulse waves. J Neurosurg. 1977; 46(1): 36–45, doi: [10.3171/jns.1977.46.1.0036](https://doi.org/10.3171/jns.1977.46.1.0036), indexed in Pubmed: [830813](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/830813/).
- Droste DW, Krauss JK, Berger W, et al. Rhythmic oscillations with a wavelength of 0.5–2 min in transcranial Doppler recordings. Acta Neurol Scand. 1994; 90(2): 99–104, indexed in Pubmed: [7801746](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7801746/).
- Symon L, Dorsch NW. Use of long-term intracranial pressure measurement to assess hydrocephalic patients prior to shunt surgery. J Neurosurg. 1975; 42(3): 258–273, doi: [10.3171/jns.1975.42.3.0258](https://doi.org/10.3171/jns.1975.42.3.0258), indexed in Pubmed: [1117323](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1117323/).
- Pickard JD, Teasdale G, Matheson M, et al. Intraventricular pressure waves — the best predictive test for shunting in normal pressure hydrocephalus. In: Shulman K, Marmarou A, Miller JD, et al. ed. Intracranial pressure IV. Springer, Berlin 1980: 498–500.
- Raftopoulos C, Chaskis C, Delecluse F, et al. Morphological quantitative analysis of intracranial pressure waves in normal pressure hydrocephalus. Neurol Res. 1992; 14(5): 389–396, indexed in Pubmed: [1362253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1362253/).
- Hamer J, Alberti E, Hoyer S, et al. Influence of systemic and cerebral vascular factors on the cerebrospinal fluid pulse waves. J Neurosurg. 1977; 46(1): 36–45, doi: [10.3171/jns.1977.46.1.0036](https://doi.org/10.3171/jns.1977.46.1.0036), indexed in Pubmed: [830813](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/830813/).
- Eide PK, Brean A. Intracranial pulse pressure amplitude levels determined during preoperative assessment of subjects with possible idiopathic normal pressure hydrocephalus. Acta Neurochir (Wien). 2006; 148(11): 1151–6; discussion 1156, doi: [10.1007/s00701-006-0896-0](https://doi.org/10.1007/s00701-006-0896-0), indexed in Pubmed: [17039303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17039303/).
- Holm S, Eide PK. The frequency domain versus time domain methods for processing of intracranial pressure (ICP) signals. Med Eng Phys. 2008; 30(2): 164–170, doi: [10.1016/j.medengphy.2007.03.003](https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2007.03.003), indexed in Pubmed: [17468029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17468029/).
- Eide PK, Sorteberg W. Intracranial pressure levels and single wave amplitudes, Glasgow Coma Score and Glasgow Outcome Score after subarachnoid haemorrhage. Acta Neurochir (Wien). 2006; 148(12): 1267–1275; discussion 1275, doi: [10.1007/s00701-006-0908-0](https://doi.org/10.1007/s00701-006-0908-0), indexed in Pubmed: [17123038](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17123038/).
- Battro A, Gonzalez Segura R, Elicabe CA, et al. Influence of respiration on blood pressure in man with note on vasomotor waves. Arch Int Med. 1944; 73(1): 29, doi: [10.1001/archinte.1944.00210130037006](https://doi.org/10.1001/archinte.1944.00210130037006).
- Lundberg N. Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. Acta Psychiatr Scand Suppl. 1960; 36(149): 1–193, indexed in Pubmed: [13764297](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13764297/).
- Longfitt TW, Weinstein JD, Kassel NF. Conference proceeding. In: Cavaness WF, Walker AE, ed. Head Injury Conference, 1<sup>st</sup> University of Chicago. Lippincott Co., Philadelphia 1966.
- Clarke DD, Sokoloff L. Circulation and energy metabolism of the brain. Siegel G, Agrano BV, Albers RW, et al. ed. Raven Press, New York 1989: 565–590.
- Faraci FM, Heistad DD. Regulation of large cerebral arteries and cerebral microvascular pressure. Circ Res. 1990; 66(1): 8–17, indexed in Pubmed: [2403863](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2403863/).

19. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, et al. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990; 87(24): 9868–9872, indexed in Pubmed: [2124706](#).
20. Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89(12): 5675–5679, indexed in Pubmed: [1608978](#).
21. Hossmann KA. Pathophysiology and therapy of experimental stroke. *Cell Mol Neurobiol*. 2006; 26(7–8): 1057–1083, doi: [10.1007/s10571-006-9008-1](#), indexed in Pubmed: [16710759](#).
22. Hossmann KA. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol*. 1994; 36(4): 557–565, doi: [10.1002/ana.410360404](#), indexed in Pubmed: [7944288](#).
23. Iadecola C. Cerebral circulatory dysregulation in ischemia. In: Ginsberg MD, Bogousslavsky J. ed. *Cerebrovascular diseases*. Blackwell Science, Cambridge 1998: 319–332.
24. Moss E. The cerebral circulation. *Cont Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2001; 1(3): 67–71, doi: [10.1093/bjacepd/1.3.67](#).
25. Kontos HA, Wei EP, Raper AJ, et al. Role of tissue hypoxia in local regulation of cerebral microcirculation. *Am J Physiol*. 1978; 234(5): H582–H591, indexed in Pubmed: [645924](#).
26. Osol G, Brekke JF, McElroy-Yaggy K, et al. Myogenic tone, reactivity, and forced dilatation: a three-phase model of in vitro arterial myogenic behavior. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002; 283(6): H2260–H2267, doi: [10.1152/ajpheart.00634.2002](#), indexed in Pubmed: [12388265](#).
27. Cipolla MJ, Smith J, Kohlmeier MM, et al. SKCa and IKCa channels, myogenic tone, and vasodilator responses in middle cerebral arteries and parenchymal arterioles: effect of ischemia and reperfusion. *Stroke*. 2009; 40(4): 1451–1457, doi: [10.1161/STROKEAHA.108.535435](#), indexed in Pubmed: [19246694](#).
28. Reivich M. Arterial PCO<sub>2</sub> and cerebral hemodynamics. *Am J Physiol*. 1964; 206: 25–35, indexed in Pubmed: [14117646](#).
29. Kety SS, Schmidt CF. The effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men. *J Clin Invest*. 1948; 27(4): 484–492, doi: [10.1172/JCI101995](#), indexed in Pubmed: [16695569](#).
30. Masamoto K, Tanishita K. Oxygen transport in brain tissue. *J Biomech Eng*. 2009; 131(7): 074002, doi: [10.1115/1.3184694](#), indexed in Pubmed: [19640134](#).
31. Ballabh P, Braun A, Nedergaard M. The blood-brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiol Dis*. 2004; 16(1): 1–13, doi: [10.1016/j.nbd.2003.12.016](#), indexed in Pubmed: [15207256](#).
32. Hamel E. Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. *J Appl Physiol* (1985). 2006; 100(3): 1059–1064, doi: [10.1152/jappphysiol.00954.2005](#), indexed in Pubmed: [16467392](#).
33. Drake CT, Iadecola C. The role of neuronal signaling in controlling cerebral blood flow. *Brain Lang*. 2007; 102(2): 141–152, doi: [10.1016/j.bandl.2006.08.002](#), indexed in Pubmed: [17010421](#).
34. Chesnut RM. Guidelines for the management of severe head injury. *Eur J Anaesth*. 1998; 15(Suppl 17): 39–40, doi: [10.1097/00003643-199801001-00025](#).
35. Unterberg AW, Kiening KL, Härtl R, et al. Multimodal monitoring in patients with head injury: evaluation of the effects of treatment on cerebral oxygenation. *J Trauma*. 1997; 42(5 Suppl): S32–S37, indexed in Pubmed: [9191693](#).
36. Juul N, Morris GF, Marshall SB, et al. Intracranial hypertension and cerebral perfusion pressure: influence on neurological deterioration and outcome in severe head injury. The Executive Committee of the International Selfotel Trial. *J Neurosurg*. 2000; 92(1): 1–6, doi: [10.3171/jns.2000.92.1.0001](#), indexed in Pubmed: [10616075](#).
37. Klabunde RE. Mean arterial aressure. In: *Cardiovascular physiology concepts*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009.
38. Rosner MJ, Coley IB. Cerebral perfusion pressure, intracranial pressure, and head elevation. *J Neurosurg*. 1986; 65(5): 636–641, doi: [10.3171/jns.1986.65.5.0636](#), indexed in Pubmed: [3772451](#).
39. Rosner MJ. Cerebral perfusion pressure: the link between the cerebral and systemic circulations. In: Wood JH. ed. *Cerebral blood flow: physiologic and clinical aspects*. McGraw Hill, New York 1986.
40. Weyland A, Buhre W, Grund S, et al. Cerebrovascular tone rather than intracranial pressure determines the effective downstream pressure of the cerebral circulation in the absence of intracranial hypertension. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2000; 12(3): 210–216, indexed in Pubmed: [10905568](#).
41. Palmer S, Bader MK. Brain tissue oxygenation in brain death. *Neurocrit Care*. 2005; 2(1): 17–22, doi: [10.1385/NCC:2:1:017](#), indexed in Pubmed: [16174963](#).
42. Varsos GV, Richards H, Kasprovicz M, et al. Critical closing pressure determined with a model of cerebrovascular impedance. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013; 33(2): 235–243, doi: [10.1038/jcbfm.2012.161](#), indexed in Pubmed: [23149558](#).
43. Varsos GV, Richards HK, Kasprovicz M, et al. Cessation of diastolic cerebral blood flow velocity: the role of critical closing pressure. *Neurocrit Care*. 2014; 20(1): 40–48, doi: [10.1007/s12028-013-9913-3](#), indexed in Pubmed: [24248737](#).
44. Varsos GV, Budohoski KP, Koliass AG, et al. Relationship of vascular wall tension and autoregulation following traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2014; 21(2): 266–274, doi: [10.1007/s12028-014-9971-1](#), indexed in Pubmed: [24682849](#).
45. Thees C, Scholz M, Schaller M D C, et al. Relationship between intracranial pressure and critical closing pressure in patients with neurotrauma. *Anesthesiology*. 2002; 96(3): 595–599, indexed in Pubmed: [11873033](#).
46. Purins K, Enblad P, Wiklund L, et al. Brain tissue oxygenation and cerebral perfusion pressure thresholds of ischemia in a standardized pig brain death model. *Neurocrit Care*. 2012; 16(3): 462–469, doi: [10.1007/s12028-012-9675-3](#), indexed in Pubmed: [22302179](#).
47. Zurynski Y, Dorsch N, Pearson I, et al. Transcranial Doppler ultrasound in brain death: experience in 140 patients. *Neurol Res*. 1991; 13(4): 248–252, indexed in Pubmed: [1687335](#).
48. Ducrocq X, Braun M, Debouverie M, et al. Brain death and transcranial Doppler: experience in 130 cases of brain dead patients. *J Neurol Sci*. 1998; 160(1): 41–46, indexed in Pubmed: [9804115](#).
49. Soehle M, Czosnyka M, Pickard JD, et al. Critical closing pressure in subarachnoid hemorrhage: effect of cerebral vasospasm and limitations of a transcranial Doppler-derived estimation. *Stroke*. 2004; 35(6): 1393–1398, doi: [10.1161/01.STR.0000128411.07036.a9](#), indexed in Pubmed: [15118178](#).
50. Kumar A, Schmidt EA, Hiler M, et al. Asymmetry of critical closing pressure following head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76(11): 1570–1573, doi: [10.1136/jnnp.2004.059493](#), indexed in Pubmed: [16227554](#).
51. Gooskens I, Schmidt EA, Czosnyka M, et al. Pressure-autoregulation, CO<sub>2</sub> reactivity and asymmetry of haemodynamic parameters in patients with carotid artery stenotic disease. A clinical appraisal. *Acta Neurochir (Wien)*. 2003; 145(7): 527–32; discussion 532, doi: [10.1007/s00701-003-0045-y](#), indexed in Pubmed: [12910394](#).
52. Panerai RB, White RP, Markus HS, et al. Grading of cerebral dynamic autoregulation from spontaneous fluctuations in arterial blood pressure. *Stroke*. 1998; 29(11): 2341–2346, indexed in Pubmed: [9804645](#).