

KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS

SOLVENTA KRAKAUSKAITĖ

**NEINVAZINĖS SMEGENŲ AUTOREGULIACIJOS
STEBĖSENOS ELEKTRONINĖS SISTEMOS ĮVERTINIMAS**

Daktaro disertacijos santrauka
Technologijos mokslai, elektros ir elektronikos inžinerija (01T)

2017, Kaunas

Disertacija rengta 2013–2017 Kauno technologijos universitete, Sveikatos telematikos mokslo institute. Daktaro disertaciją rėmė Lietuvos Mokslo Taryba, skiriant stipendiją už akademinus pasiekimus.

Mokslinis vadovas:

Prof. dr. Arminas RAGAUSKAS (Kauno technologijos universitetas, technologijos mokslai, elektros ir elektronikos inžinerija – 01T).

Medicinos konsultantas:

Teodoro Forcht DAGI, MD, DMedSc (Harvardo universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B).

Kalbos redaktorė:

Lietuvių kalbos redaktorė: Rozita Znamenskaitė
Leidykla „Technologija“

Elektros ir elektronikos inžinerijos mokslo krypties disertacijos gynimo taryba:

Prof. dr. Algimantas VALINEVIČIUS (Kauno technologijos universitetas, technologijos mokslai, elektros ir elektronikos inžinerija – 01T) – pirmininkas;

Prof. dr. Inga BUMBLYTĖ (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B);

Prof. dr. Vaidotas MAROZAS (Kauno technologijos universitetas, technologijos mokslai, elektros ir elektronikos inžinerija – 01T);

Prof. dr. Liudas MAŽEIKA (Kauno technologijos universitetas, technologijos mokslai, elektros ir elektronikos inžinerija – 01T);

Dr. Ian PIPER (Glazgo universitetas, Škotija, biomedicinos mokslai, biofizika – 02B);

Disertacija bus ginama viešame elektros ir elektronikos inžinerijos mokslo krypties disertacijos gynimo tarybos posėdyje 2017 m. spalio 2 d. 13 val. Kauno technologijos universiteto Rektorato salėje.

Adresas: K. Donelaičio g. 73-402 44249 Kaunas, Lietuva.

Tel. (370) 37 300 042; faks. (370) 37 324 144; el. paštas doktorantura@ktu.lt.

Disertacijos santrauka išsiųsta 2017 m. rugsėjo 1 d. Su disertacija galima susipažinti internetinėje svetainėje <http://ktu.edu> ir Kauno technologijos universiteto bibliotekoje (K. Donelaičio g. 20, 44239 Kaunas).

IVADAS

Problemos svarba

Smegenys turi didelį metabolinį poreikį, ir todėl joms reikalingas adekvatus mitybos aprūpinimas. Kad būtų palaikomas stabilus smegenų kraujotakos srautas (angl. trumpinys CBF), smegenų kraujagyslių sistema privalo reaguoti į arterinio kraujospūdžio (angl. trumpinys ABP) arba intrakranijinio slėgio (angl. trumpinys ICP) pokyčius. Todėl smegenų kraujotakos indai turi būdingą savybę palaikyti CBF pastovų, turint omenyje miogeninius, neurogeninius arba metabolinius mechanizmus, kintant ABP (Paulson ir kt., 1990; Chillon ir Baumbach, 2002). Mechanizmas, kuris išlaiko smegenų kraujotaką stabilia, nepaisant perfuzijos slėgio svyravimų, yra vadinamas smegenų kraujotakos autoreguliacija (angl. trumpinys CA).

Šio tyrimo svarba negali būti pervertinta. Galvos smegenų trauminiai sužeidimai (angl. trumpinys TBI) yra trečioji mirties priežastis Jungtinėse Amerikos Valstijose (Faul ir kt., 2010). Europos Sąjungoje TBI yra pagrindinė sveikatos problema tarp žmonių iki 40 metų amžiaus (TBICare project, 2014). Daugiau nei 1000 galvos smegenų ir nervų sistemos sutrikimų lemia daugiau hospitalizacijų nei bet kuri kita ligos grupė, įskaitant širdies ligas ir vėžį. Neurologiniai susirgimai turi įtakos daugiau nei 50 mln. amerikiečių, ir jų gydymas kasmet kainuoja daugiau nei 500 mlrd. JAV dolerių. Be to, mentaliniai sutrikimai pasireiškia 44 mln. suaugusiųjų per metus, ir tai siekia 148 mlrd. JAV dolerių. Mokslinių tyrimų pažanga gali sumažinti šias išlaidas. Pavyzdžiui, atrandant, kaip sutaupyti 50 mlrd. JAV dolerių metinių sveikatos priežiūros išlaidų (Brain Facts, 2017).

Deja, CA sutrikimas turi didelį poveikį pacientų išėigai (Sviri ir Newell, 2010; Czosnyka ir kt., 2007). Šių pacientų CA statuso stebėseną leidžia gydytojui nustatyti optimalų, individualizuotą CA gydymą, kuris yra susijęs su geresne išėiga ir didesniu išgyvenimu. Optimalus smegenų perfuzijos slėgis (angl. truminys optCPP) yra reguliuojamas parametras, skirtas stabilizuoti CA būklę konkrečiam pacientui (Aries ir kt., 2012; Steiner ir kt., 2002). Tai gi labai svarbu žinoti tikrą laikį CA statusą, ir individualizuotas gydymas turėtų būti reguliariai iš naujo įvertintas per CA stebėseną (Rasulo ir kt., 2012; Andrews ir kt., 2008). Pasak sveikatos priežiūros specialistų iš *Neurocritical Care Society* ir *European Society of Intensive Care Medicine*, nuolatinė CA stebėseną šiuo metu yra įvykdoma ir turėtų būti kompleksinio monitoringo dalis (Brain Trauma Foundation, 2007). Optimalaus smegenų perfuzijos slėgio gydymo strategija taip pat yra siūloma kaip individualizuotas pacientų gydymas remiantis *Consensus Summary Statement of the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring in Neurocritical Care in 2014* (Le Roux ir kt., 2014). Gydymas paremtas optimalios CPP vertės nustatymu, kai smegenų reaktyvumas veikia geriausiai

(Aries ir kt., 2012; Steiner ir kt., 2002; Rasulo ir kt., 2012; Andrews ir kt., 2008) ir išlaikant smegenų perfuzijos slėgį (angl. trumpinys CPP) artimą optimaliam CPP stebėjimo laikotarpiu.

CA monitoringas už klinikinių neurologijos ribų nebuvo praktikuojamas tol, kol neinvaziniai CBF matavimai, naudojant transkranijinį doplerį (angl. trumpinys TCD) ir/arba taikant infraraudonųjų spindulių spektroskopiją nebuvo pritaikyti individualiems atvejams (Czosnyka ir kt., 1996; Brady ir kt., 2007). Toks individualizuotas pritaikymas leidžia palaikyti ABP, užtikrinant CBF tiekimą pagal smegenų metaboles sąnaudas.

Keli CA statuso apskaičiavimo būdai yra žinomi remiantis CPP matavimu ir analize, smegenų bei smegenų kraujo srauto lėtais svyravimais (Czosnyka ir kt., 1996; Eames ir kt., 2002; Czosnyka ir kt., 2012), ir smegenų kraujagyslių varžos matavimu, susijusiu su CPP kaita (Czosnyka ir kt., 1997). Tačiau kliniškai praktiškesnis metodas nuolatiniam CA statuso įvertinimui įgyvendinamas apskaičiuojant spaudimo reaktyvumo indeksą (PRx), pasiūlytą prof. Marek Czosnyka (Kembrižo universitetas, Jungtinė Karalystė).

Šio tyrimo motyvacija – prisidėti prie mūsų supratimo apie smegenų kraujotakos autoreguliaciją, kokie procesai vyksta ir kodėl; atrasti technologinius sprendimus, kad užkirstume kelią smegenų sutrikimams; taip pat suprasti smegenų autoreguliacijos veikimo mechanizmą.

Darbo objektas – visiškai neinvazinė smegenų autoreguliacijos stebėsenos sistema, pasiūlyta prof. dr. Armino Ragauskio ir dr. Vytauto Petkaus. Idėja paremta CA stebėjimo technologija, atliekant neinvazinius intrakranijinio kraujo tūrio svyravimų matavimus, ir taikant juos PRx skaičiavimui vietoj ICP ar CBF bangų (Czosnyka ir kt., 1996; Reinhard ir kt., 2003) kartu stebint lėtas ABP bangas (Eames ir kt., 2002). Prospektyvinių klinikinių tyrimų rezultatai, taikant anksčiau minėtą skaičiavimo derinį, koreliuoja su pacientų rezultatais. Tačiau CA monitoringo technologijos pritaikymas klinikinėje praktikoje vis dar negalimas dėl nežinomo santykio tarp technologinio sprendimo ir diagnostinės vertės; ir etalono neegzistavimas neleidžia palyginti rezultatų. Vienas iš galimų sprendimų – šioje santraukoje siūlomos neinvazinės CA stebėsenos sistemos tyrimas, kuriam reikia naujų mokslinių žinių sukaupimo ir technologijos plėtros.

Mokslinė-technologinė problema ir darbinė hipotezė

Šiame darbe sprendžiama mokslinė-technologinė problema: *Ar gali neinvazinė smegenų kraujotakos stebėjimo sistema, paremta intrakranijiniu kraujo tūrio matavimu, teikti pridėtinę vertę klinikinėje praktikoje?*

Iš problemos suformuluojama darbinė hipotezė, kad *yra galimybė gauti pridėtinę vertę klinikinėje praktikoje siekiant diagnozuoti smegenų autoreguliacijos sutrikimus ir išmatuoti sutrikimų trukmę, taikant ultragarsinio signalo sklidimo laiko metodą ir naudojant elektroninę sistemą,*

kurios akustinė trajektorija kerta smegenų parenchimą, kurioje yra kapiliarai ir arteriolės, atsakingi už smegenų autoreguliaciją.

Norint ištestuoti šią hipotezę ir ultragarsinio CA monitoriaus įvertinimui ar validacijai metodologiškai būtina turėti CA monitoriaus etaloną. Vis dėlto CA monitoriaus etalonas neegzistuoja, todėl šiame darbe siūloma įvertinti ultragarsinį CA stebėjimo metodą prospektyviai kaupiant CA būklės stebėsenos duomenis iš dviejų ekstremalių pacientų grupių: nuo sunkias galvos traumas patyrusių subjektų (tai yra didelė tikimybė, kad CA bus sutrikusi dėl sunkios galvos smegenų traumas) iki sveikų smegenų prieš širdies operaciją su dirbtine kraujotaka (tai yra daug mažesnė tikimybė, kad CA bus sutrikusi).

Darbo tikslas ir uždaviniai

Tikslas – nustatyti neinvazinės CA stebėsenos sistemos klinikinį pritaikomumą ir diagnostinę vertę, atliekant eksperimentinius tyrimus ir analizuojant eksperimentiškai surinktus naujus empirinius duomenis.

Tiksliui pasiekti suformuluoti 5 uždaviniai:

1. Išanalizuoti smegenų kraujotakos ir intrakranijinio slėgio, arterinio kraujospūdžio matavimo metodų egzistuojančią literatūrą, įtraukiant paskutinius patentinius šaltinius. Analizuojant smegenų autoreguliacijos procesų teorinę metodologiją pateikti koncepciją smegenų autoreguliacijos fiziologijos supratimui. Suteikti naujų žinių kompleksinių netiesinių smegenų funkcijų supratimui per kruopščiai parengtą teoriją, modeliavimą ir statistiką, kai žmogaus intuicija nepasiteisina. Nustatyti CA stebėsenos poreikį skirtingose pritaikymo srityse.
2. Siekiant suprasti smegenų autoreguliaciją ir gydyti sutrikimus, ištirti novatorišką neinvazinę CA stebėsenos technologiją, pasiūlytą A. Ragauskio ir V. Petkaus. Pasiūlyti naujus mechanizmus, siekiant padidinti empirinės informacijos kiekį.
3. Atlikti prospektyvią palyginamąją CA įverčio indeksų studiją (PRx vs vPRx1 ir vPRx2), išvestus iš neinvaziškai monitoruotų IBV bangų, naudojant ištirtą CA stebėsenos elektroninę sistemą su pacientais, kurie yra patyrę trauminius sužeidimus. Plėtojant ir taikant patobulintą neinvazinę smegenų autoreguliacijos stebėsenos metodą, atvaizduoti smegenų autoreguliacijos mechanizmo dinaminį procesą.
4. Atlikti pacientų, patyrusių trauminius sužeidimus, išėigų studiją. Susieti pacientų, patyrusių galvos traumas, išėigas su CA stebėsenos technologijos veikimu.
5. Atlikti stebimąją studiją su pacientais, kuriems yra atliekama širdies operacija su dirbtine kraujotaka. Surinkti empirinius duomenis. Įvertinti

sąlygas, sukeliančias CA sutrikimą ir kognityvinių gebėjimų pablogėjimą pacientams, kuriems yra atliekama širdies operacija su dirbtine kraujotaka.

Integruoti naujas mokslines-technologines žinias ir koncepcijas, pateiktas 1–5 uždaviniuose. Paaiškinti, kodėl ir kaip dinaminė smegenų autoreguliacija veikia, atsakant į keturis pagrindinius klausimus, iškeltus Donelly ir kt. (2015):

- 1) Kas tai yra?
- 2) Kaip tai išmatuoti?
- 3) Kodėl tai svarbu?
- 4) Ar galima tai pritaikyti terapijai?

Mokslinis naujumas

Pirmą kartą neinvazinės CA vertės matavimo sistemos įvertinimas buvo nustatytas atlikus neinvazinius CA matavimus su skirtingais smegenų traumos lygiais – nuo sveikų smegenų iki patyrusių sunkius trauminius smegenų pažeidimus (1.2 pav.).

Diagnostinis spaudimo reaktyvumo indeksas (PR_x), taikomas įvertinti CA, buvo apskaičiuojamas įprastu būdu ir naudojant šiame darbe tiriamą neinvazinę stebėjimo sistemą buvo statistiškai reikšmingas atlikus prospektyvines klinikines neinvazines CA stebėsenos sesijas su pacientais, patyrusiais trauminius smegenų pažeidimus, ir su pacientais, kuriems atliekama širdies operacija su dirbtine kraujotaka.

Nauji moksliniai duomenys, kurie buvo naudojami įvertinti technologiją, reikalingą neinvaziniam CA apskaičiavimo metodui, remiantis intrakranijinio kraujo tūrio signalu, buvo gauti.

Tyrimo metodai ir įrankiai

Neinvazinė CA stebėjimo sistema, sukurta Sveikatos telematikos mokslo institute, Kauno technologijos universitete, buvo panaudota atlikti prospektyvines klinikines studijas su sunkius galvos smegenų pažeidimus patyrusiais asmenimis ir pacientais, kuriems atliekama širdies operacija su dirbtine kraujotaka, taip pat su sveikais savanoriais. Buvo taikoma *in vivo* ir *in situ* eksperimentinių tyrimų metodika.

Tyrimas su sveikais savanoriais buvo atliktas Kauno technologijos universiteto Sveikatos telematikos mokslo institute. Sunkius galvos smegenų pažeidimus patyrusių pacientų studija buvo atlikta Respublikinės Vilniaus universitetinės ligoninės Intensyviosios terapijos skyriuje. Pacientų, kuriems atliekama širdies operacija, studija buvo atlikta Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno klinikoje.

MATLAB programinė įranga ir ICM+ buvo naudojama apdoroti studijų metu įrašytiems duomenims.

MATLAB programinė įranga buvo naudojama įgyvendinant statistinę duomenų analizę.

Praktinė darbo rezultatų reikšmė

Įvertinta ir eksperimentiškai patikrinta neinvazinė CA stebėsenos sistema.

Įrodyta, kad neinvazinės CA stebėjimo sistemos atitiktis su įprastiniu invaziniu metodu (klinikinėje praktikoje dominuojančių CPP reikšmių ribose) ir procedūros matavimo trukmė atitinka klinikinėje praktikoje taikomus reikalavimus.

Rezultatai taikomi projektų įgyvendinimo procese ir technologijos plėtrai.

Gynimui teikiami teiginiai

Pasiūlyto smegenų autoreguliacijos būklės indekso veiksmingumo studija su 20 sveikų savanorių parodė priklausomybę tarp ultragarso bangos sklidimo laiko pulsinės bangos pokyčio ir kūno pozicijos.

Lyginamoji klinikinė studija, atlikta su 39 trauminius smegenų pažeidimus patyrusiais subjektais, rodo stiprią koreliaciją tarp dviejų skirtingų CA vertės skaičiavimo metodų – su (vPRx1) ir be (vPRx2) arterinio kraujospūdžio atraminio signalo.

Išėigos studija su 39 trauminius smegenų pažeidimus patyrusiais subjektais rodo reikšmingą koreliaciją tarp apskaičiuotos CA vertės ir subjektų išėigos.

Prospektyvinė klinikinė studija su 65 pacientais, kuriems atlikta širdies operacija su dirbtine kraujotaka, rodo CA monitoringo svarbą ir, remiantis CA apskaičiuotomis vertėmis, reguliuojant kintamus fiziologinius parametrus, pagerina pooperacinę išėigą.

Neinvazinis CA monitorius suteikia patikimą CA būklės įvertį, tenkinant klinikiškus reikalavimus.

Darbo rezultatų aprobavimas ir publikavimas

- 4 publikacijos su IF, susijusios su disertacijos tema (žr. Mokslinių publikacijų daktaro disertacijos tema sąrašą 37 psl).
- 3 publikacijos recenzuojamose duomenų bazėse (žr. Mokslinių publikacijų daktaro disertacijos tema sąrašą 38 psl).
- Tarptautinės konferencijos: Sidnėjus (Australija), Niujorkas (JAV), Roma (Italija), Los Andželas (JAV), Jaju sala (Pietų Korėja), Pietų Hamptonas (Anglija), Haga (Olandija), Majamis (JAV), Budapeštas (Vengrija), Kembridžas (JAV), Varšuva (Lenkija), Berlynas (Vokietija). Nacionalinė konferencija Vilniuje (Lietuva) (žr. Mokslinių publikacijų daktaro disertacijos tema sąrašą 38-40 psl).

Disertacijos struktūra

Disertaciją sudaro įvadas, penkios pagrindinės dalys, išvados, literatūros sąrašas, mokslinių publikacijų sąrašas bei priedai.

Pirmajame disertacijos skyriuje analizuojami smegenų autoreguliacijos matavimo ir PRx bei Mx indekso skaičiavimo metodai, šiuo metu naudojami klinikinėje praktikoje, taip pat klinikinių tyrimų bandymai. Neinvazinės CA įverčio sistemos įvertinimo galimybės ir tyrimo būtinybės yra pabrėžtos. Išanalizuotos neinvazinės CA vertės matavimo sistemos įvertinimo problemos. Suformuluoti reikalavimai sėkmingam problemų sprendimui.

Antrajame skyriuje neinvazinis CA stebėjimo sistemos technologinis derinys pasiūlytas ir paaiškintas. Pateiktas išsamus matematinis duomenų apdorojimas su pavyzdžiais iš sveikų savanorių.

Trečiajame skyriuje pristatoma lyginamoji klinikinė subjektų, patyrusių sunkius galvos smegenų pažeidimus, studija, naudojant neinvazinę CA įverčio matavimo sistemą.

Ketvirtajame skyriuje pristatomi subjektų, patyrusių sunkius galvos smegenų pažeidimus, išeiigos studijos rezultatai, įskaitant GOS įvertį, amžių, optCPP, sutrikusios CA trukmę.

Penktajame skyriuje pristatomi rezultatai perspektyvinės klinikinės studijos su pacientais, kuriems atliekama širdies operacija su dirbtine kraujotaka.

Bendras puslapių skaičius yra 126. 40 paveikslų, 12 lentelių ir 221 nuoroda tekste.

1. SMEGENŲ AUTOREGULIACIJA: METODOLOGIŠKAI SKIRTINGI MATAVIMO BŪDAI, (NE)TURINTYS ĮTAKOS REZULTATAMS IR KLINIKINIAM PRITAIKOMUMUI

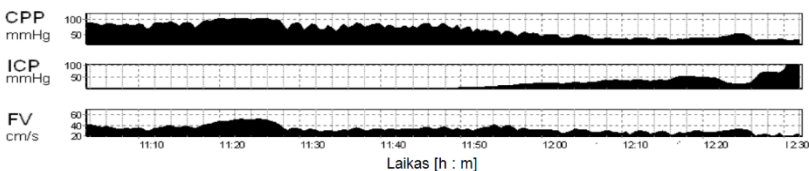
1926 metais amerikiečių neurochirurgas Harvey Cushing suformulavo šių dienų doktriną (Cushing, 1926), teigiančią, kad nepažeistoje kaukolėje smegenų tūris, kraujo tūris ir smegenų skystis yra pastovūs. Vieno iš komponentų padidėjimas sąlygoja kito ar abiejų kitų komponentų sumažėjimą. Šis tarpusavyje susijęs santykis duoda kompensuojamąjį rezervą, žinomą kaip erdvinė kompensacija. Jauniems žmonėms tai 60–80 ml, vyresniems dėl smegenų atrofijos 100–140 ml (Gjerris and Brennum, 2004).

Esant normaliai fiziologinei būsenai smegenų autoreguliacija palaiko pastovų kraujo srauto tiekimą smegenims, plečiant arba siaurinant arterioles (1.1 pav.). Vis dėlto autoreguliacija yra efektyvi, kai vidutinis arterinis spaudimas (iš angl. trumpinys MAP) yra nuo 60 iki 160 mmHg – tai yra teorinės sveiko žmogaus ribos. ICP yra palyginus žemas (7–15 mmHg). CPP teorinės ribos yra nuo 50 iki 150 mmHg, ir jis daugiausia priklauso nuo MAP. Visgi individualiais atvejais šios ribos kinta (1.1 pav., b)). Spaudimas aukščiau

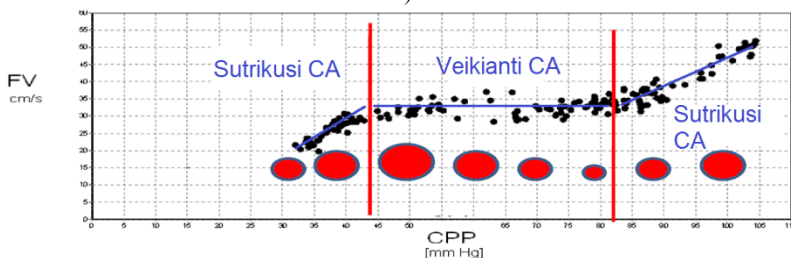
viršutinės autoreguliacijos ribos gali sukelti smegenų edemą arba hiperemiją. Spaudimas žemiau minimalaus slenksčio sukelia kraujotakos tiekimo sutrikimus ir smegenų išemiją, todėl sąlygojamas edemos formavimasis, kuris galiausiai lemia blogą paciento būklę. Smegenų trauma gali sukelti vazomotorinį paralyžių, kai smegenų autoreguliacija neturi įtakos ir smegenų kraujotaka visiškai priklauso nuo CPP (Gjerris ir Brennum, 2004; Smith, 2008; Czosnyka ir kt., 2007; Bratton ir kt., 2007; Akopian ir kt., 2007; Knudsen ir kt., 2004).

Padidėjus intrakranijiniam spaudimui (ang. trumpinys ICP) ar esant kraujo srauto hipotenzijai, CPP sumažėja. CPP yra apskaičiuojamas taip:

$$CPP = ABP - ICP. \quad (1)$$



a)



b)

1.1 pav. Smegenų autoreguliacijos praktinis pavyzdys: a) paveikslas rodo CPP, ICP ir FV priklausomybę; b) smegenų autoreguliacijos ribos šiuo atveju: CPP žemutinė riba 44 mmHg ir viršutinė riba 82 mmHg. CPP – angl. trumpinys iš *Cerebral Perfusion Pressure*, reiškiantis smegenų perfuzijos slėgį; ICP – angl. trumpinys iš *Intracranial Blood Pressure*, reiškiantis intrakranijinį slėgį; FV – angl. trumpinys iš *Flow Velocity*, reiškiantis srauto greitį. Adaptuota iš Lazardis ir kt, 2013

Neužtenka stebėti vien tik ICP, ABP ir CPP, siekiant optimizuoti gydymo sprendimus būtina žinoti tikrąją CA įvertį.

Per širdies operaciją, kai nėra smegenų pažeidimo arba po trauminio smegenų pažeidimo (1.2 pav.), smegenų kraujo srautas ir jo reguliavimo funkcijos yra greitai sutrikdomos, ICP pakyla, ir audiniai pradeda tinti. Pagrindinis klinikinis tikslas – apsaugoti smegenis nuo antrinių sužeidimų, nuo padidėjusio intrakranijinio slėgio ir sutrikusios smegenų autoreguliacijos sveikoms bei pažeistoms smegenims. Šioje disertacijos santraukoje šių

procesų reguliavimas yra sprendžiamas. Reguluojamų parametru, tokių kaip CA, stebėseną gali gerokai sumažinti paciento pooperacinę negalią arba netgi mirties riziką. Tolesniuose skyriuose bus plačiau aprašyti minėtų parametru matavimo būdai ir technikos.



1.2 pav. Smegenų pažeidimų lygiai. TBI – angl. trumpinys iš *Traumatic Brain Injury*, reiškiantis trauminį galvos smegenų pažeidimą. GCS – angl. trumpinys iš *Glasgow Coma Scale*, tai yra neurologinė skalė, kuri nusako sąmoningo žmogaus būsenos registravimą pradiniam ir vėlesniam įvertinimui (smegenų pažeidimai klasifikuojami taip: sunkus smegenų pažeidimas GCS 3–8, vidutinis smegenų pažeidimas GCS 9–12, lengvas smegenų pažeidimas GCS 13–15)

1.1. Kiekybinis dinaminės smegenų autoreguliacijos įvertinimas

Norint įvertinti CA dinamiką svarbu stebėti cerebrinės perfuzijos atsaką į kraujospūdžio (angl. trumpinys BP) pakitimus. Po BP pakitimų, santykis tarp CBF ir BP turi būti kiekybiškai įvertintas. Šiame poskyryje aptarsiu metodus, kurie dažniausiai taikomi klinikinėje aplinkoje.

1. *Goslingo pulsavimo indeksas* (angl. trumpinys PI)

PI yra taikomas atspindėti smegenų kraujotakos varžai (angl. trumpinys CVR) (Gosling ir kt., 1971). Šis indeksas yra apibrėžiamas kaip skirtumas tarp smegenų kraujotakos greičio (angl. trumpinys CBFV) sistolinio ir diastolinio ekstremumas, padalytų iš vidutinio CBFV [mmHg per cm/s]:

$$PI = \frac{CBFV_S - CBFV_D}{CBFV_{mean}}. \quad (2)$$

2. *Smegenų kraujotakos varža*

Linijinės sistemos analizė palengvina BP svyravimų perdavimo įtakos CBF tyrimą kaip autoreguliacijos įvertį. Šiuo būdu kiekybiškai

įvertinama, koku mastu BP įvesties signalas atsispindi CBFV išėjimo signale. Regulatorius tarp įvesties ir išvesties yra mažųjų smegenų indų varža. Pagal Omo dėsnį, ši varža yra apibrėžiama kaip vidutinis (angl. *mean*) BP/CBF. Taigi smegenų kraujotakos reaktyvumas yra aprašomas [mmHg per ml/min]:

$$CVR = \frac{BP_{mean}}{CBF_{mean}}. \quad (3)$$

3. Kritinis uždarymo slėgis

Kitas vazomotorinės varžos įvertis yra kritinis uždarymo slėgis, nustatomas iš sistolinio bei diastolinio slėgio ir srauto santykio kiekvieno širdies dūžio metu. Smegenų cirkuliacijos kritinis uždarymo slėgis nurodo BP vertę, kuriai esant CBF turėtų pasiekti nulį (Panerai, 2003). Ši vertė gaunama tiesiškai ekstrapoliuojant BP ir CBFV vertes nuo sistolinio iki diastolinio intervalo, kurios buvo gautos kiekvieno širdies ciklo metu.

4. Atsigavimo rodiklis

CBFV atsigavimo laikas (angl. *rate of recovery*) po presorinio ar depresorinio stimulo yra fiksuojamas kaip įvertis, nusakantis CA efektyvumą. Atsigavimo rodiklis yra apibrėžiamas kaip normalizuotas pokytis CVRi per sekundę per BP sumažėjimą (Aaslid ir kt., 1989) [CBFV/sec]:

$$Rate\ of\ recovery = \frac{\Delta CVRi / \Delta T}{\Delta BP}. \quad (4)$$

5. Autoreguliacijos indeksas

Tiecks ir kt. (1995) pristatė autoreguliacijos indeksą, panaudojant svyravimų CVRi santykį su pokyčiais BP, atliekant angl. *thigh cuff* testą (sukeliamas ir staigiai atleidžiamas slėgis panaudojant manžetę ant šlaunies). Hipotetinė CBFV kreivė be autoreguliacijos yra apskaičiuojama sumažėjus BP. Aštuoni kiti galimi srauto–greičio kreivių kompiuteriniai modeliai yra apskaičiuojami laikant, kad kiekvienas yra CA aukštesnio laipsnio. Autoreguliacijos indeksas 0 nurodo, kad CBFV pasyviai seka BP, vertė 9 nurodo, kad CBFV atsigauja kur kas greičiau nei BP.

6. Koreliacijos indeksas

Pacientams, patyrusiems galvos smegenų pažeidimus, Czosnyka ir kt. (1996) apskaičiavo Pearson koreliacijos koeficientą tarp suvidurkinto CPP ir srauto greičio nuosekliųjų mėginių kas 3 minutes, nustatant koreliacijos indeksą, žinomą kaip Mx. Lang ir kt. (2003) parodė, kad šitas indeksas galioja ir tada, kai ABP signalas panaudojamas vietoj CPP galvos smegenų traumas patyrusiems pacientams. Ir tai pašalina invazinio ICP matavimo poreikį, skaičiuojant koreliacijos indeksą.

Visgi Mx nebuvo validuotas su netrauminiiais pacientais, ir pasiūlytos ribinės vertės negalioja sveikiems subjektams (Yam ir kt., 2005).

Šioje disertacijos santraukoje bus vartojamas koreliacijos indeksas kaip CA įvertinimo įrankis. Siekiant įvertinti CA dinامينius procesus, ABP, ICP ir CBF vertinimas su aukšta laikine rezoliucija yra būtinas. 1.1 lentelėje pateiktos egzistuojančios CA indeksų Mx arba PRx skaičiavimo kombinacijos, panaudojant skirtingus jėjimo signalus. Daugiau apie invazines ir neinvazines technologijas, taikomas apskaičiuoti šiems parametrams (CBF, ABP, ICP) – kitoje šio skyriaus dalyje.

1.1 lentelė. Parametrai, naudojami Mx ir PRx skaičiavimui

$$PRx = r\{ICP_{SW}(t \dots \Delta t); ABP_{SW}(t \dots \Delta t)\},$$

$$Mx = r\{CBF_{SW}(t \dots \Delta t); ABP_{SW}(t \dots \Delta t)\};$$

čia SW – lėtosios bangos; r – Pearson koreliacijos koeficientas; t – laiko momentas; Δt = 120–600 s – koreliacijos koeficiento skaičiavimo laiko langas.

1.2. Smegenų kraujotakos ir arterinio kraujospūdžio matavimo metodai

1.2 lentelėje pateikiamos invazinės ir neinvazinės smegenų kraujotakos matavimo technikos.

1.2 lentelė. Invaziniai ir neinvaziniai CBF matavimo metodai

Invaziniai metodai	Neinvaziniai metodai
Tiesioginis intravaskulinių indikatorių kraujyje matavimas:	Rentgeno būdai:
<ul style="list-style-type: none"> • Kety–Schmidt arterioveninio skirtumo metodas • Jungo venos termodilucija 	<ul style="list-style-type: none"> • Ksenono sukelta kompiuterinė tomografija • Perfuzijos kompiuterinė tomografija
Branduoliniai metodai:	Magnetinio rezonanso tomografija (MRI):
<ul style="list-style-type: none"> • Radioaktyviųjų inertinių dujų intraarterinė injekcija (¹³³Xe or ⁸⁵Kr) • Vieno fotono emisijos kompiuterinė tomografija • Pozitronų emisijos tomografija 	<ul style="list-style-type: none"> • Dinaminis jautrumas kontrastui/perfuzijos MRI • Arterinis nugarkaulio ženklėjimas
Terminės difuzijos srauto matavimas	Optiniai būdai:
	<ul style="list-style-type: none"> • Difuzinės koreliacijos spektroskopija • Infraraudonųjų spindulių spektroskopija
Ultragarsu technika	

1.3 lentelėje pateikiami invaziniai ir neinvaziniai arterinio kraujospūdžio matavimo metodai.

1.3 lentelė. Invaziniai ir neinvaziniai ABP matavimo metodai

Arterinė linija
Piršto pletismografija
Sfigmomanometrija
Tonometrija

1.3. Intrakranijinio slėgio matavimo metodai ir būdai

1.3.1. Invaziniai ICP matavimo metodai

Egzistuoja keletas skirtingų ICP matavimo invazinių būdų. ICP matavimas gali būti vykdomas skirtingose intrakranijinėse anatomicinėse vietose: intraskilvelinis, intraparenchiminis, epidurinis, subdurinis ir subarachnoidinis.

- Išorinis skilvelio drenažas: invazinė stebėseną, taikant išorinio širdies skilvelio drenažo techniką, kai kateteris yra įvedamas į vieną iš skilvelių per išgręžtą skylę. Šis metodas yra laikomas ICP stebėsenos etalonu.
- Mikrokeitiklio principu paremti ICP stebėjimo prietaisai: šios grupės prietaisai gali būti suskirstyti į šviesolaidinius prietaisus, tenzorezistorius ir pneumatinius jutiklius.

Šviesolaidiniai prietaisai, kaip *Camino* ICP monitorius, perduoda šviesą per šviesolaidžio kabelį link slenkamojo veidrodžio. Pokyčiai ICP pajudins veidrodį, o atspindėtos šviesos intensyvumo skirtumai yra perskaičiuojami į ICP vertę. *Codman MicroSensor*, *Raumedic Neurovent-P* ICP jutiklis ir *Pressio* jutiklis priklauso pjezoelektrinių tenzorezistorių prietaisų grupei. Kai relė yra sulenkta dėl ICP, jos varža pasikeičia, ir galima apskaičiuoti ICP. Pneumatiniai jutikliai (*Spiegelberg*) naudoja mažą balioną, esantį kateterio distaliniaame gale, užregistruoti slėgio pokyčiams. Papildomai tokiu būdu galima kiekybiškai išmatuoti ICP. Pagal techniką stebėseną gali būti atliekama intraskilvelinėje, intraparenchiminėje, epidurinėje, subdurinėje arba subarachnoidinėje dalyje.

1.3.2. Neinvaziniai ICP matavimo būdai

Ankstysiausi bandymai išmatuoti ICP neinvaziškai pasirodė prieš trisdešimt septynerius metus. Nuo tada daugelis tyrėjų grupių sukūrė didelę įvairovę ICP matavimo neinvazinių būdų (1.4 lentelė). Kai kurie iš šių būdų yra sudėtingi, paremti matematinio modeliavimu. Kiti paremti idėja, kad objektas X , arba charakteristika žmogaus galvoje, koreliuoja su ICP.

1.4 lentelė. Neinvazinių ICP matavimo būdų patentai, surūšiuoti pagal būdo tipą

N r.	Būdo tipas	Patento informacija	
		Metai	Pirmojo išradėjo pavardė
1	Koreliacija paremti matavimo būdai	1980	John A. Allocca
2		1986	John G. Rosenfeld ir kt.
3		1989	Robert J. Marchbanks
4		1990	Naoki Kageyama ir kt.
5		1994	Naoki Kageyama ir kt.
6		1994	Naoki Kageyama ir kt.
7		1995	Arminas Ragauskas ir kt.
8		1997	William T. Yost ir kt.
9		1999	Keith Bridger ir kt.
10		2002	David Michaeli
11		2001	Royce Johnson ir kt.
12		2002	William T. Yost ir kt.
13		2004	William T. Yost ir kt.
14		2010	Chung-Yuo Wu ir kt.
15		2012	Martin M. Lenhardt ir kt.
16		1991	Edwin C. Mick
17		1992	Edwin C. Mick
18		1993	Edwin C. Mick
19		2000	Dipen N. Sinha
20		2004	William T. Yost ir kt.
21		2011	Karla Mossi
22		2013	Sérgio Mascarenhas Oliveira ir kt.
23		2013	Guy Weinberg ir kt.
24		2000	Joseph R. Madsen ir kt.
25		2000	Klaus Paulat
26		2003	Joseph R. Madsen ir kt.
27		2005	Kevin E. Crutchfield ir kt.
28		2004	Klaus Paulat
29		2005	Pierre D. Mourad ir kt.
30		2006	Kevin Crutchfield ir kt.
31		2009	Pierre D. Mourad ir kt.
32		2010	Marek Swoboda ir kt.
33		2006	Pierre D. Mourad ir kt.
34		2000	Mark S. Borchert ir kt.
35		2001	Kurt R. Denninghoff
36		2002	Kurt R. Denninghoff
37		2006	Ernest Braxton
38		2006	Henry W. Querfurth
39		2017	Terry A. Fuller ir kt.
40		2003	Scott C. Meyerson ir kt.
41		1999	Noam Alperin

42		2005	Noam Alperin
43		2011	Anthony Bellezza ir kt.
44		2012	Ben Zion Poupko ir kt.
45		2013	Shlomi Ben-Ari ir kt.
46		2014	Shannon E. Campbell ir kt.
47		1997	Bernhard Schmidt
48	Matematinio modeliavimo paremti matavimo būdai	2014	Xiao Hu ir kt.
49		2012	Gregory Zlatko Grudic ir kt.
50		2013	Faisal Mahmood Kashif ir kt.
51		2013	Gregory Zlatko Grudic ir kt.
52		2014	Zhong Ji ir kt.
53		2014	Xiao Hu ir kt.
54		2014	Faisal Mahmood Kashif ir kt.
55	Slėgių balansu paremti matavimo būdai	1999	Arminas Ragauskas ir kt.
56		2009	Arminas Ragauskas ir kt.
57		2015	Arminas Ragauskas ir kt.
58		2013	Arminas Ragauskas ir kt.
59		2004	Arminas Ragauskas
60		2006	Arminas Ragauskas
61		2012	Osvaldas Pranevičius ir kt.

1. Neinvazinis CA būklės vertinimo įgyvendinimas šiuo metu yra įmanomas, matuojant smegenų kraujotakos greičio svyravimus, kai taikoma transkranijinė Doplerio technologija, ir taikant šiuos svyravimus PRx skaičiuoti vietoj ICP bangų (Czosnyka ir kt., 1996; Reinhard ir kt., 2003). CBF ir (ne)invazinė ABP lėtų bangų stebėjimo technologija (Mx) buvo pasiūlyta kartu su PRx (ICP ir ABP lėtų bangų stebėjimo technologija) skaičiavimu nuolatinei CA stebėsenai (Czosnyka ir kt., 1996; Panerai, 1998; Reinhard ir kt., 2003).
2. Labai svarbu įvertinti neinvazines CA stebėsenos technologijas siekiant įsitikinti, kad visais klinikiniais atvejais metodai ir įranga gali būti taikomi stebėti smegenų fiziologinei būklei, taip pat smegenų autoregulacijai. 1.5 lentelėje pateikti nauji invaziniai ir neinvaziniai išvestiniai CA indekso skaičiavimo deriniai. Daugiau informacijos apie skirtingas skaičiavimo technologijas – kitame skyriuje.

1.5 lentelė. CA indeksui skaičiuoti taikomi skirtingi įvesties parametrai

$$vPRx1 = r\{IBV_{SW}(t \dots \Delta t); ABP_{SW}(t \dots \Delta t)\},$$

$$vPRx2 = r\{IBV_{SW}(t \dots \Delta t); IBV_{PW}(t \dots \Delta t)\},$$

$$PRx = r\{ICP_{SW}(t \dots \Delta t); ABP_{SW}(t \dots \Delta t)\},$$

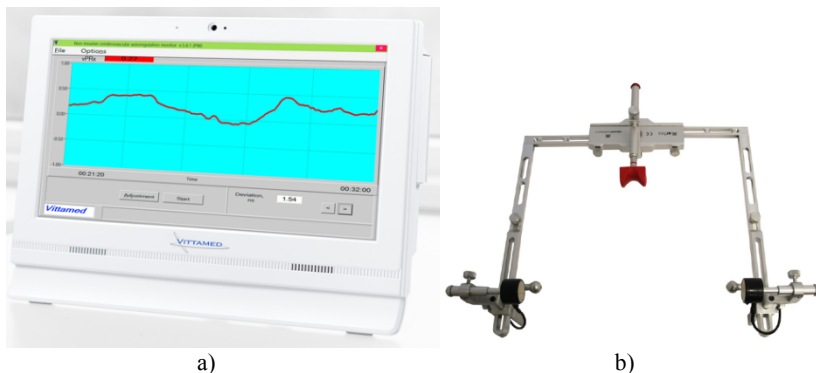
$$Mx = r\{CBF_{SW}(t \dots \Delta t); ABP_{SW}(t \dots \Delta t)\},$$

SW – lėtosios bangos; r – Pearson koreliacijos koeficientas; t – laiko momentas; $\Delta t = 120\text{--}600$ s – koreliacijos koeficiento skaičiavimo laiko langas PRx ir Mx indeksams; $\Delta t = 30\text{--}120$ s – koreliacijos koeficiento skaičiavimo laiko langas su $vPRx1$, $vPRx2$ ir $PRx3$ indeksais.

2. NEINVAZINĖS SMEGENŲ AUTOREGULIACIJOS STEBĖSENOS TECHNOLOGIJOS TYRIMAS

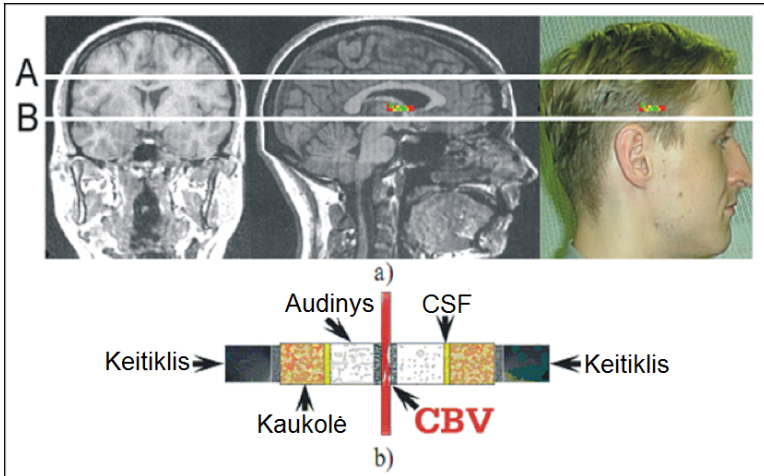
Galimybė įvertinti CA statusą neinvaziškai – taikant naują ultragarsinio signalo sklidimo laiko techniką (Ragauskas ir kt., 2011; Ragauskas ir kt., 2008), kuri leidžia atlikti nuolatinę neinvazinę intrakranijinių lėtųjų ir pulsinių bangų stebėseną. Neinvazinio ultragarsinio signalo sklidimo laiko metodo pritaikymas intrakranijinio kraujo tūrio matavimui paremtas trumpų ultragarso impulsų perdavimu iš vienos kaukolės pusės į kitą ir ultragarso impulsų sklidimo laiko matavimu (Ragauskas ir kt., 2011). Sklidimo laikas priklauso nuo intrakranijinio kraujo, smegenų audinių ir smegenų skysčio akustinių savybių. Vieno iš šių komponentų tūrio pokyčiai turės įtakos sklidimo laikui.

Visiškai neinvazinis ultragarsinis CA monitorius buvo sukurtas Sveikatos telematikos mokslo institute, Kauno technologijos universitete, Lietuvoje (2.1 pav.).



2.1 pav.: a) neinvazinis CA monitorius; b) CA stebėsenos sistemos galvos rėmas. Autorystė priklauso *Vittamed, Inc.* Adaptuota iš *Vittamed, Inc.*

Lengvas ir patogus galvos rėmas (2.1 pav., b) yra montuojamas ant subjekto galvos, kad būtų galima nustatyti ultragarsinius keitiklius į tinkamą poziciją ultragarso impulsų perdavimui per smegenų parenchimą (2.2 pav.).



2.2 pav.: a) schematinis ultragarso akustinio kelio pavaizdavimas: *A* – intraskilvelinė; *B* – smulkiųjų kraujagyslių. Akustinis kelias susideda iš išorinių audinių, kaukolės kaulų ir transintrakranijinės parenchimos akustinio kelio, kuris susideda iš kraujo, parenchimos (arba smegenų) audinio ir galvos bei stuburo smegenų skysčio; b) schematinis intrakranijinių skyrių atvaizdavimas: CBV – angl. trumpinys, reiškiantis *Cerebral Blood Volume* – smegenų kraujo tūris; CSF – angl. trumpinys, reiškiantis *Cerebrospinal Fluid* – smegenų skystis. Adaptuota iš Ragauskas ir kt., 2000

Kai ultragarso bangos skverbiasi į skirtingų akustinių varžų smegenų audinius išilgai perdavimo kelio, kai kurios jų atsispindi (aido signalai), kai kurios įsiskverbia giliau, o dalis transformuojasi į šilumą. Norint išmatuoti greičio skirtumą visame parenchimos akustinio kelio diapazone, išsiunčiamas plačiajuostis ultragarsinis signalas ir matuojamas sklidimo laikas. Nuoseklūs impulsai yra apdorojami bei sujungiami gauti IBV signalui ir galiausiai – CA įverčiui.

2.2. Naujo smegenų autoreguliacijos įverčio skaičiavimo metodo įgyvendinimas – vPRx1 ir vPRx2

Eksperimentiškai parodyta (Ragauskas ir kt., 2003), kad lėtosios ir pulsinės ICP bangos yra intrakranijinio kraujo tūrio kitimo pasekmės. Taigi visos IBV bangos gali būti nuolatos stebimos neinvaziškai ir taikant tikrą laiką ultragarsinio signalo sklidimo laiko techniką (Petkus ir kt., 2014). Naudojant šią techniką, invazinis lėtųjų ir pulsinių ICP bangų monitorius gali būti pakeičiamas ultragarso, einančio per smegenų parenchimos tūrį, kuris taip pat atspindi intrakranijinio kraujo tūrio variacijas, santykinio greičio $\Delta C/C_0$ neinvazine stebėseną.

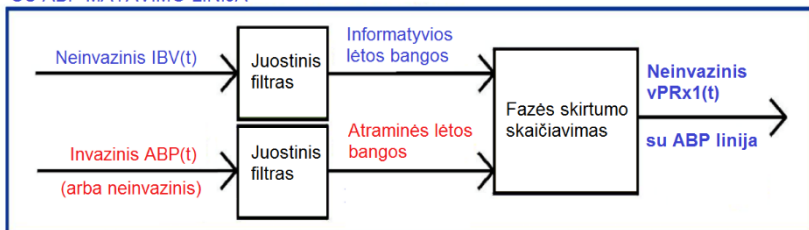
Lėtos ir pulsinės IBV bangos yra fiziologinių ABP signalo (atraminis signalas) svyravimų pasekmė, atitinkanti šių bangų dažnius. Lėtų ir pulsinių

IBV bangų latencijos dėl šių atraminio ABP signalo bangų yra skirtingos ir gali atspindėti informaciją apie CA statusą.

Nesutrikusios CA atveju, lėtosios IBV bangos (informacinis signalas) ir lėtosios ABP bangos (atraminis signalas) turi beveik priešingą fazę dėl esamos latencijos esant žemajam dažniui (0,008–0,033 Hz). Šiuo atveju fazės poslinkis tarp šių bangų yra apie 180 laipsnių dėl smegenų kraujagyslių autoreguliacinių savybių. Fazės poslinkis tarp šių bangų mažėja sutrinkant CA ir yra artimas nuliui, kai CA visiškai sutrikusi. Latencija tarp greitų pulsinių (0,5–2 Hz) IBV ir ABP bangų maža, nes žmogaus smegenų kraujotakos autoreguliacijos laiko konstanta τ yra paprastai 3–7 s, t. y. kelis kartus didesnė nei įprastas pulsinės bangos periodas. Dėl šios priežasties latencija tarp pulsinių IBV ir ABP bangų yra nereikšmingai maža, be to, neturi įtakos CA statusui.

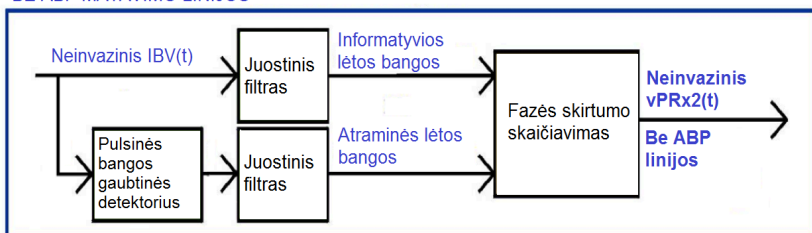
Pulsinės bangos yra ne informacinės bangos. Tačiau jos gali būti pritaikytos atraminio signalo išskyrimui, kuris egzistuoja gaubtinėje be latencijos. Intrakranijinių pulsinių bangų gaubtinė yra moduluojama su lėtosiomis bangomis. Šios bangos gali būti išgaunamos taikant specialiai sukurtus amplitudės demoduliacijos algoritmus. Jos gali būti panaudojamos kaip atraminis signalas vietoj ABP bangų CA būsenos įvertinimo PRx indekso skaičiavimo. Todėl nebereikia naudoti invazinių arba neinvazinių ekstrakranijinių ABP bangų jutiklių atraminiam signalui gauti, vertinant CA statusą (žr. 2.4 pav.).

SU ABP MATAVIMO LINIJA



a)

BE ABP MATAVIMO LINIJOS



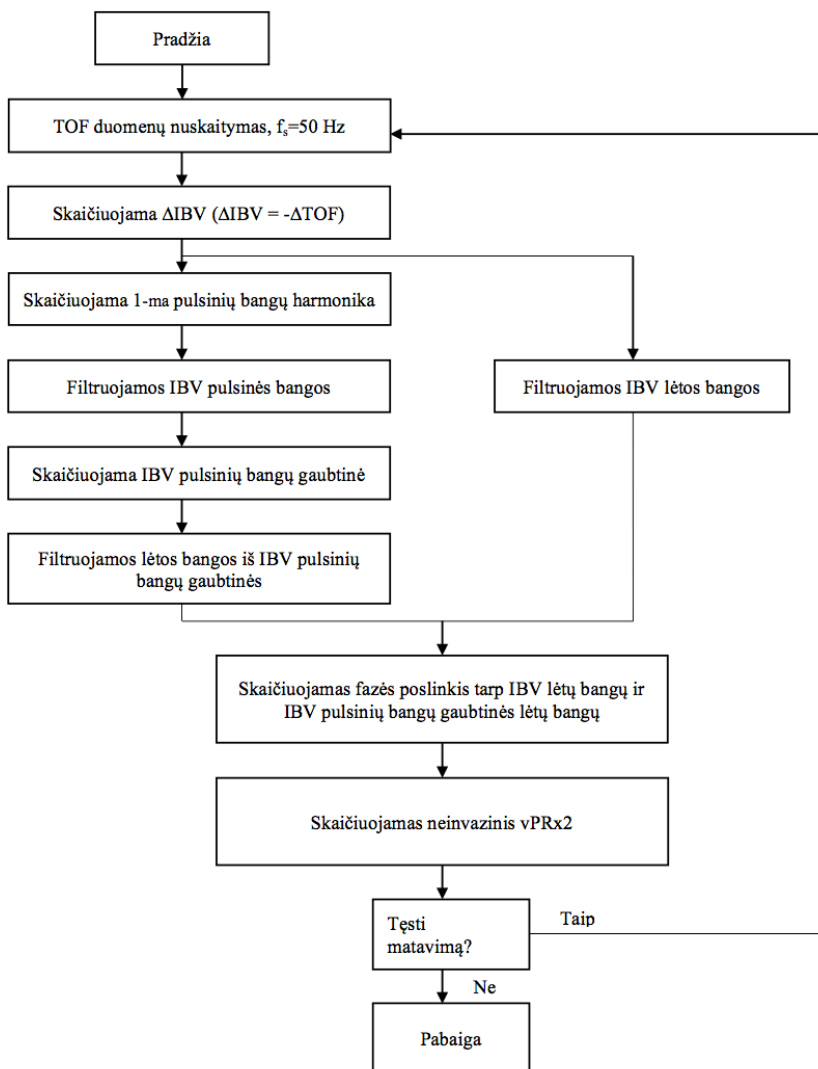
b)

2.4 pav. Struktūrinė neinvazinės CA būklės stebėsenos diagrama: a) naudojant du kanalus; b) naudojant vieną kanalą

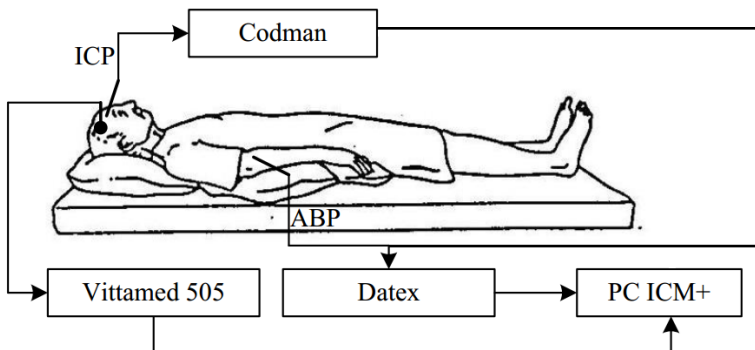
Visiškai neinvazinis CA įvertinimas atliekamas fazės poslinkio tarp atraminių lėtųjų bangų, gautų iš pulsinių bangų, ir informatyvių lėtųjų $\Delta C/C_0$ bangų linijinio skaičiavimo. Neinvazinis vPRx2 indeksas apskaičiuojamas naudojant atitinkamų fazės poslinkių stebėsenos duomenis. Neinvazinio ultragarsinio CA monitoriaus prietaiso struktūrinė diagrama yra parodyta 2.5 pav. Ultragarsinio signalo sklidimo laiko (angl. trumpinys TOF) matavimo vienetas yra naudojamas matuoti TOF(*t*) duomenis su mažesne nei 60 ps rezoliucija. TOF duomenys yra konvertuojami į santykinės ultragarso vertes ir padalijami į lėtąsias bangas SW bei pulsines bangas PW, naudojant atitinkamus juostinius filtras. Gaubtinės demodulatorius naudojamas demoduluoti pulsinių bangų gaubtinei PWE. PWE duomenys filtruojami juostiniais filtrais, siekiant išgauti atramines lėtąsias bangas rSWE.

3. LYGINAMOJI KLINIKINĖ PRx SU vPRx1 IR vPRx2 STUDIJA SU SUBJEKTAIS, PATYRUSIAIS TRAUMINIUS GALVOS SMEGENŲ PAŽEIDIMUS

39 sunkias galvos smegenų traumas patyrę įvairių patofiziologinių būsenų pacientai buvo stebimi vienu metu naudojant invazinį ICP monitorių (*Codman*), ABP monitorių (*Datex*) ir neinvazinę CA stebėsenos sistemą (*Vittamed 505*) Respublikinėje Vilniaus universitetinėje ligoninėje (Lietuva). Etikos komisijos leidimas nr. 158200-06-498-145, 2012-06-12, buvo išduotas klinikinei studijai Respublikinės Vilniaus universitetinės ligoninės Intensyviosios terapijos skyriuje (Lietuva). Iš viso buvo atlikta 39 pacientų 50 valandų stebėseną nuo 2012 iki 2017 metų. Duomenys iš ICP monitoriaus ir ABP monitoriaus buvo surinkti bei apdoroti naudojant programinę įrangą ICM+ (Kembridžas, Jungtinė Karalystė). Ši programinė įranga buvo naudojama tikralaikiam PRx indekso skaičiavimui. Visi duomenys buvo taikomi atlikti *post-hoc* analizei, išgauti informacijai – rasti ryšį tarp invazinių ir neinvazinių metodų; įvertinti koreliacijos koeficientui tarp duomenų ir standartinio nuokrypio (angl. *standard deviation*, SD); ir optimizuoti stebėsenos bei tikralaikį algoritmus.

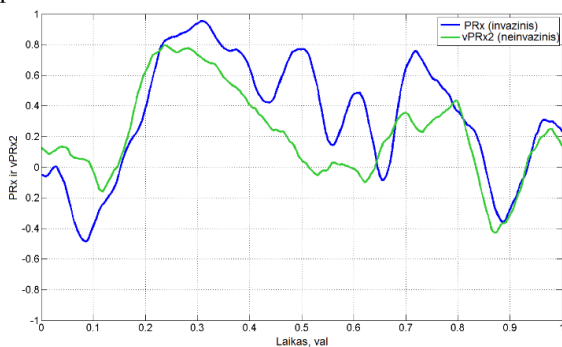


2.5 pav. CA statuso neinvazinio matavimo algoritmas: f_s – diskretizavimo dažnis; IBV – angl. trumpinys iš *Intracranial Blood Volume*, reiškiantis intrakranijinio kraujo tūrį; TOF – angl. trumpinys iš *Time of Flight*, reiškiantis ultragarsinio signalo sklidimo laiką

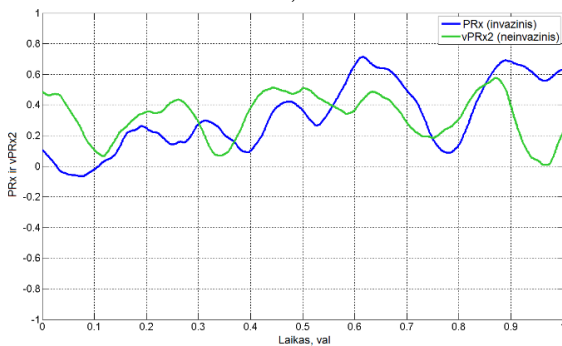


3.1 pav. CA duomenų surinkimo schematinis atvaizdavimas

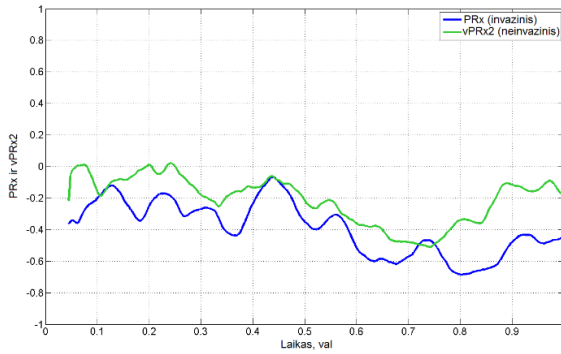
Trauminius galvos smegenų pažeidimus patyrusių pacientų vienu metu skaičiuojamų PRx ir vPRx2 (be ABP kanalo) 1 valandos stebėsenos pavyzdžiai pateikti 3.2 pav.



a)



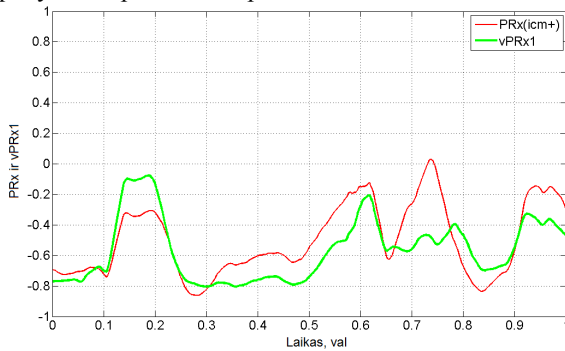
b)



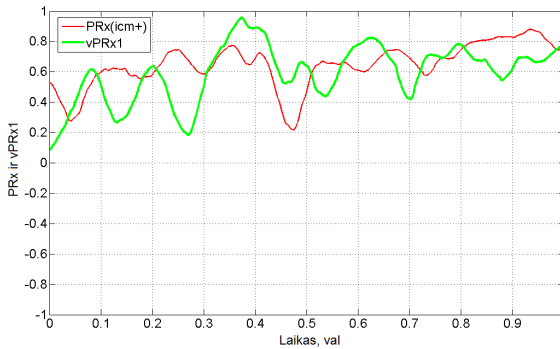
c)

3.2 pav.: a), b) PRx ir vPRx2 kreivės, gautos esant sutrikusiai CA ($PRx > 0$), ir c) esant veikiančiai CA ($PRx < 0$). Klinikinės studijos ir bendrų publikacijų autorystė – kartu su dr. Aidanu Preikšaičiu, dr. prof. Sauliumi Ročka

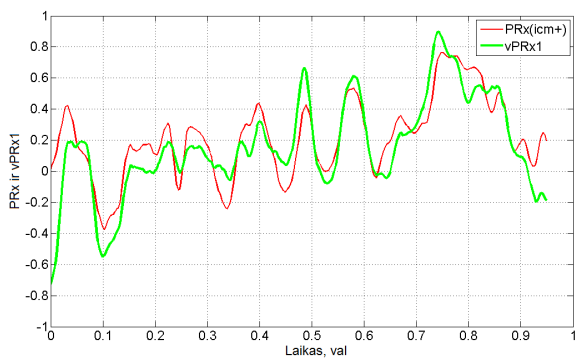
1 valandos vienu metu skaičiuojamų PRx ir vPRx1 (be ABP kanalo) stebėsenos pavyzdžiai pateikti 3.3 pav.



a)



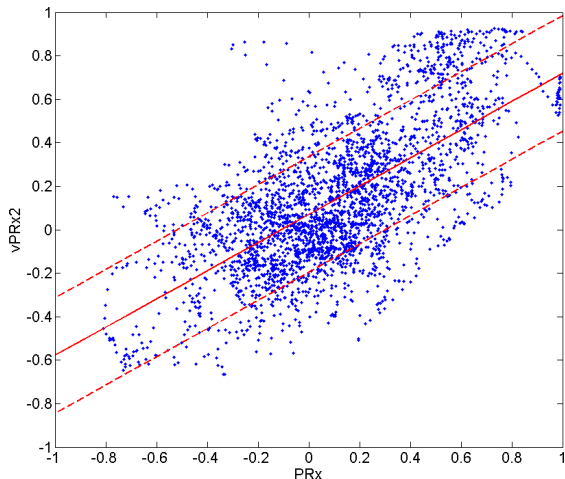
b)



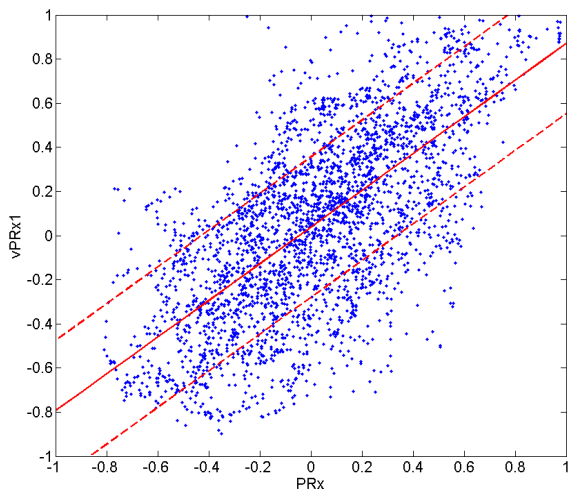
c)

3.3 pav. PRx ir vPRx1 kreivės, gautos: a) veikiančios CA; b) visiškai sutrikusios CA; c) sutrikusos/veikiančios CA atvejais. Klinikinės studijos ir bendrų publikacijų autorystė – kartu su dr. Aidanu Preikšaičiu, dr. prof. Sauliumi Ročka

3.4 pav. vaizduojami PRx su vPRx2 ir PRx su vPRx1 indeksų išsibarstę taškai, kuriais įvertinamas CA statusą. Koreliacijos koeficientas tarp PRx ir vPRx2 $r = 0,673$, įskaitant visus 39 pacientus ir 50 valandų stebėsenos duomenis. Koreliacijos koeficientas tarp PRx ir vPRx1 $r = 0,707$ (SD = 0,254), įskaitant visus 39 pacientus ir 50 valandų stebėsenos duomenis.



a)



b)

3.4 pav. CA statuso įvertinimas palyginant: a) PRx su vPRx2 (be ABP kanalo) ir b) PRx su vPRx1 (su ABP kanalu). Klinikinės studijos ir bendrų publikacijų autorystė – kartu su dr. Aidanu Preikšaičiu, dr. prof. Sauliumi Ročka

4. SUNKIAS GALVOS SMEGENŲ TRAUMAS PATYRUSIŲ SUBJEKTŲ IŠEIGOS STUDIJA

Nors pacientų, patyrusių galvos smegenų traumas, baigtis yra susijusi su smegenų sužalojimo sunkumu bei daugeliu kitų veiksnių (Gerber ir kt., 2013; Firsching ir kt., 2001), ji gali būti pagerinta optimizuojant gydymo strategijas (Schmidt ir kt. 2014; Lang ir kt. 2005; Czosnyka ir kt., 2009; Balestreri ir kt., 2006). Pagrindiniai veiksniai, lemiantys galimybę gydyti pacientą ir vedantys link geresnio rezultato, yra smegenų perfuzijos slėgis, galvos smegenų kraujotakos autoreguliacija, amžius ir galvos smegenų sužalojimo sunkumas. Pradinė TBI paciento būseną yra nustatoma pagal Glasgow komos skalę (angl. trumpinys GCS), kuri kartu su kitais veiksniais, amžiumi, kompiuterinės tomografijos skenavimu ir kt., gali teikti išeigos prognozes (Crach Trial MRC, 2008).

Hipotezė yra ta, kad TBI pacientų išeiga neigiamai koreliuoja su ilgiausios trukmės CA sutrikimo epizodu, o ne suvidurkintais visų CA sutrikimų laikų epizodais.

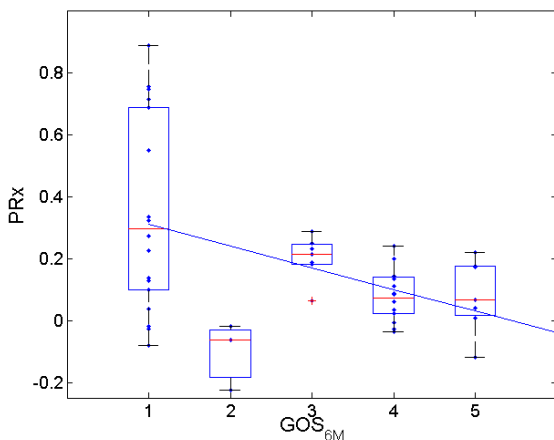
Šio tyrimo tikslas – ištirti CA sutrikimų trukmės epizodų santykį su sunkių TBI pacientų išeigomis, įtraukiant į analizę pacientų amžių kaip papildomą įtakos turintį analizės veiksni. Ilgų CA sutrikimų kritinių trukmių ryšium su TBI pacientų išeigomis identifikavimas buvo įtrauktas į prospektyvinę klinikinę studiją.

Šiame tyrime nuolatinis CA įvertinimas buvo įgyvendintas skaičiuojant slėgio reaktivumo indeksą kaip slenkančią tiesinės koreliacijos koeficientą tarp atraminio ABP ir invaziškai išmatuoto ICP lėtųjų bangų, kaip aprašyta metodologinėje šio darbo dalyje (Czosnyka ir kt., 1997; Kasprovicza ir kt. 2010; Petkus ir kt., 2014; Ragauskas ir kt., 2003).

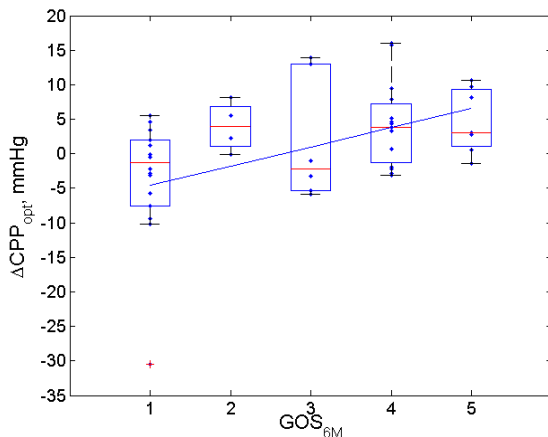
39 sunkias galvos smegenų traumas patyrę įvairių patofiziologinių būsenų pacientai buvo stebimi vienu metu naudojant invazinį ICP monitorių (*Codman*), ABP monitorių (*Datex*) ir neinvazinę CA stebėsenos sistemą (*Vittamed 505*) Respublikinėje Vilniaus universitetinėje ligoninėje (Lietuva). Etikos komisijos leidimas nr. 158200-06-498-145, 2012-06-12, buvo išduotas klinikinei studijai Respublikinės Vilniaus universitetinės ligoninės Intensyviosios terapijos skyriuje (Lietuva). Iš viso buvo atlikta 39 pacientų 50 valandų stebėseną nuo 2012 iki 2017 metų. Duomenys iš ICP monitoriaus ir ABP monitoriaus buvo surinkti bei apdoroti naudojant programinę įrangą ICM+ (Kembridžas, Jungtinė Karalystė). Ši programinė įranga buvo panaudota PRx indekso skaičiavimui ir optimalių CPP (CPPopt) įverčių tikralaikiam nustatymui.

TBI pacientų išėiga vertinama Glasgow išėigos įverčiu. Tai neurologinė skalė, apibrėžianti pacientus, patyrusius smegenų pažeidimus, kuri leidžia padalyti juos į grupes standartizuotam atsigavimo nustatymui: GOS 1 – mirtis, GOS 2 – nuolatinė vegetacinė būseną, GOS 3 – sunkus neveiknumas, GOS 4 – vidutinis neveiknumas, GOS 5 – mažas neveiknumas.

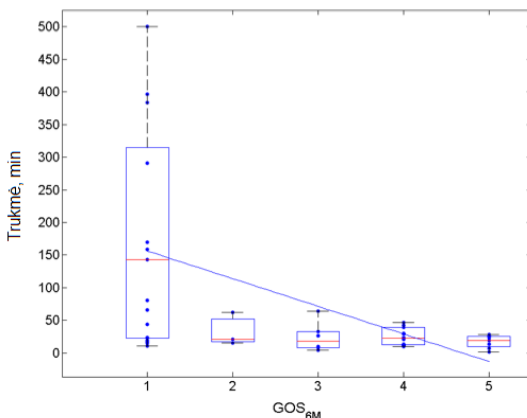
Išėigų indeksai GOS_{6M} pateikiami palyginimui su vidutinėmis PRx indeksų reikšmėmis, CA sutrikimų laiku ir CPPopt parodant asociaciją tarp GOS ir šių veiksnių (4.1–4.4 pav.). Koreliacijos koeficientas tarp PRx ir GOS buvo 0,444 ($p = 0,001$) po 6 mėnesių. CPPopt gerai koreliuoja su GOS po 6 mėnesių ($r = 0,387$, $p = 0,003$). Reikšminga koreliacija tarp GOS ir bendro CA funkcijos sutrikimo laiko po 6 mėnesių ($r = -0,532$, $p = 0,001$ arba $p < 0,001$).



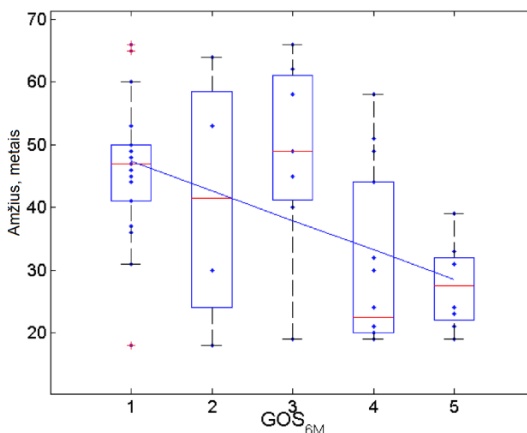
Pav. 4.1. Ryšys tarp GOS ir PRx. GOS po 6 mėnesių koreliuoja neigiamai su PRx ($r = -0.444$, $p = 0,001$). Klinikinės studijos ir bendrų publikacijų autorystė – kartu su dr. Aidanu Preikšaičiu, dr. prof. Sauliumi Ročka



Pav. 4.2. Ryšys tarp GOS ir ΔCPPopt. Koreliacijos koeficientas tarp GOS po 6 mėnesių ir ΔCPPopt yra $r = 0,387$ ($p = 0,003$). Klinikinės studijos ir bendrų publikacijų autorystė – kartu su dr. Aidanu Preikšaičiu, dr. prof. Sauliumi Ročka



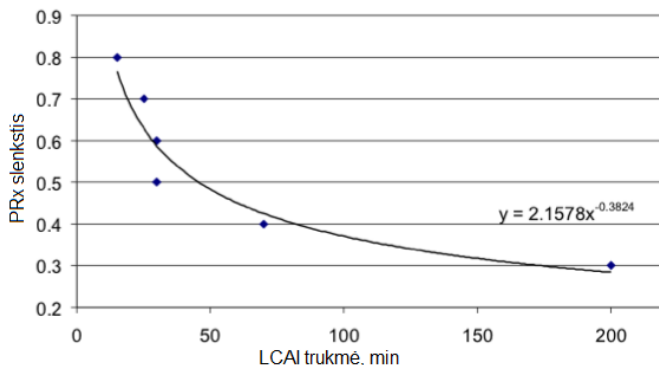
4.3 pav. Ryšys tarp GOS po 6 mėnesių ir ilgiausio CA sutrikimo trukmės, kai PRx > 0,7 ($r = -0,532$, $p = 0,001$ arba $p < 0,001$). CA sutrikimo trukmė > 30 min ($\chi^2 = 7,405$, $p = 0,007$), kai PRx > 0,7, yra susijusi su mirtingumu. Klinikinės studijos ir bendrų publikacijų autorystė – kartu su dr. Aidanu Preikšaičiu, dr. prof. Sauliumi Ročka



4.4 pav. Ryšys tarp GOS po 6 mėnesių ir amžiaus ($r = -0,480$, $P < 0,001$). Amžius > 47 metai ($\chi^2 = 5,71$, $p = 0,017$) susietas su prasta išėiga (GOS 1–3). Klinikinės studijos ir bendrų publikacijų autorystė – kartu su dr. Aidanu Preikšaičiu, dr. prof. Sauliumi Ročka

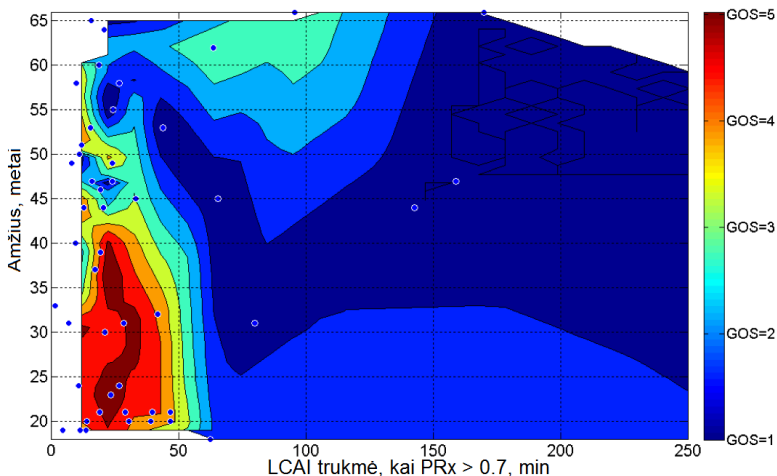
Apskaičiuotas PRx vertės mirties išėigos kritinis slenkstis buvo 0,24 ($\chi^2 = 5,527$, $p = 0,0188$) po 6 mėnesių. PRx vertės slenkstis > 0,24 buvo naudojamas apibrėžti CA sutrikimo sąlygoms ir apskaičiuoti visam CA sutrikimo laikui esant šioms sąlygoms. Apskaičiuota ilgiausio CA sutrikimo

(angl. trumpinys LCAI) slenksčio vertė, kai PRx > 0,7 mirties išeišos atvejais, buvo 40 min ($\chi^2 = 5,991$, $p = 0,014$) po 6 mėnesių.



4.4 pav. Netiesinė priklausomybė tarp kritinio ilgiausio CA sutrikimo įvykio trukmės ir kritinių PRx slenksčių, susijusių su mirtingumu. Koreliacijos koeficientas $r = 0,964$. Klinikinės studijos ir bendrų publikacijų autorystė – kartu su dr. Aidanu Preikšaičiu, dr. prof. Sauliumi Ročka

Norint smulkiau iširti papildomo amžiaus faktoriaus įtaką LCAI trukmei, buvo nubraižyta TBI pacientų išeišos kaip sudėtingos daugiamatės funkcijos, kurią sąlygoja LCAI trukmė ties kritiniu slenksčiu PRx(t) > 0,7 ir amžius, diagrama.



4.5 pav. GOS priklausomybė nuo CA sutrikimo trukmės ties PRx slenksčiu virš 0,7 ir amžiaus kontūriniai plotai. Klinikinės studijos ir bendrų publikacijų autorystė – kartu su dr. Aidanu Preikšaičiu, dr. prof. Sauliumi Ročka

Pateikiama analizė buvo atlikta su ribotu skaičiumi subjektų – 39 TBI pacientais. Tačiau šiame tyrime buvo nustatytas kritinis PRx slenkstis, susijęs su pacientų mirtingumu ($PRx > 0,24$), kuris yra artimas slenkščiams, gautiems atliekant kitas klininkines studijas: $PRx > 0,25$ (Sorrentino ir kt., 2012), $PRx > 0,2$ (Lavinio ir kt., 2008).

Kitas apribojimas taip pat susijęs su optimalios CPP vertės skaičiavimo netikslumu. Ilgesnis laikas (iki 6 val.) reikalingas gauti PRx duomenų *U* formos aproksimaciją, taip pat optimalaus CPP skaičiavimui. Tačiau laiko serijų duomenų ilgesnis apdorojimas optimalaus CPP skaičiavimui yra susijęs su sprendimo gydyti pacientą priėmimo uždelsimu ir su CPP valdymo netikslumu.

Šioje studijoje buvo išanalizuota nepakankamai didelė komą patyrusių pacientų su TBI grupė. Išvados yra taikomos bendrai populiacijai, kuri apima TBI pacientus plačiame amžiaus diapazone. Tačiau norint smulkiau išnagrinėti su CA susijusių parametų konkrečią įtaką ir patvirtinti iškeltą hipotezę, kad LCAI trukmė turi įtakos TBI pacientų išėigai, didesnės apimties pacientų grupės yra reikalingos (sugrupuojant juos į atskiras grupes pagal amžių, lytį, Roterdamo CT įverčius ir t. t.).

5. PACIENTŲ, KURIEMS ATLIEKAMA ŠIRDIES OPERACIJA SU DIRBTINE KRAUJOTAKA, PROSPEKTYVINĖ STUDIJA

Pooperacinė kognityvinė disfunkcija (angl. trumpinys POCD) yra bendra komplikacija po širdies operacijų su dirbtine kraujotaka (angl. trumpinys CPB). Komplikacijos įvyksta per pirmąją pooperacinę savaitę maždaug 33–83 % atvejų; ir 20–60 % atvejų tai gali tęstis keletą mėnesių po operacijos (Gao ir kt., 2005; Rundshagen, 2014; Bruggemans, 2013). Dauguma tyrėjų grupių sutinka, kad POCD nedidina pooperacinio mirtingumo, tačiau pablogina pacientų gyvenimo kokybę ir trukdo jų reabilitacijai, atsigavimui bei grįžimui į kasdienes veiklas. Pažinimo gebėjimų spektras yra įvairus; apima mokymąsi ir atmintį, verbalinius gebėjimus, suvokimą, dėmesį, vykdomąsias funkcijas ir abstraktųjį mąstymą (Deiner ir Silverstein, 2009). POCD priežastys ir rizikos veiksniai šiuo metu neaiškūs. Vienas iš galimų sukėlėjų yra nepakankama smegenų perfuzija dėl sutrikusios smegenų kraujotakos autoreguliacijos.

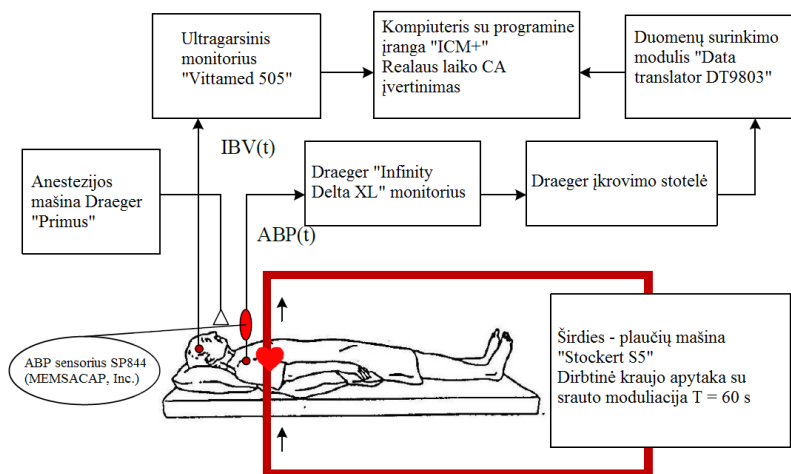
Vidutine arterinio kraujospūdžio (angl. trumpinys MAP) kontrole paprastai siekiama užtikrinti nenutrūkstamą tinkamą smegenų perfuziją ir užkirsti kelią CA sutrikimui (Murphy ir kt., 2009). Daug širdies centrų palaiko MAP 50–60 mmHg širdies operacijų metu su CPB (Murphy ir kt., 2009). Šis diapazonas yra grindžiamas ankstesniais tyrimais ir jų išvadomis, kad MAP 50 mmHg yra statistinė vidutinė CA apatinės ribos vertė (Lassen, 1959). Tačiau CA apatinė riba yra individuali kiekvienam pacientui ir gali skirtis anestezuotiems pacientams su CPB (Murphy ir kt., 2009).

Buvo iškelta hipotezė, kad pacientai, kuriems prijungiamą CPB, patiria CA sutrikimo epizodus. Šis sutrikimas yra susijęs su pažinimo pablogėjimu (angl. trumpinys DC) ir POCD.

Šio tyrimo tikslai – apibūdinti CA sutrikimo epizodus, ištirti ryšį tarp CA sutrikimų bei kognityvinių funkcijų ir atrasti MAP poveikį pacientams, kuriems atliekama širdies operacija su CPB.

Prospektyvinė stebimoji studija buvo atlikta Kauno klinikose, Lietuvos sveikatos mokslų universitete (LSMU) nuo 2014 iki 2016 metų. Tyrimas buvo patvirtintas LSMU Kauno apygardos etikos komiteto ir buvo gauti raštiški sutikimai iš visų pacientų. Tyrime dalyvavo 65 pacientai (6 atsisakė dalyvauti tolimesniame tyrime) be ikioperacinių neurologinių sutrikimų, kuriems buvo atlikta planinė širdies vainikinių arterijų šuntavimo (angl. trumpinys CABG) operacija CPB. Visi pacientai gavo standartizuotus anestetikus ir CPB valdymą.

Visiems pacientams buvo atliktas neuropsichologinių testų rinkinys dieną prieš ir 10 dienų po operacijos. Rezultatai buvo analizuojami pagal ISPOCD (ilgalaikio pooperacinio pažinimo disfunkcijos tarptautinis daugiacentris tyrimas) tyrimo rekomendacijas (Rasmussen ir kt., 2001). Po operacijos pacientai buvo suskirstyti į 2 grupes pagal jų kognityvinių funkcijų pokyčius: I grupei nepasireiškė pažinimo funkcijos pablogėjimas, II grupė turėjo DC ir POCD.



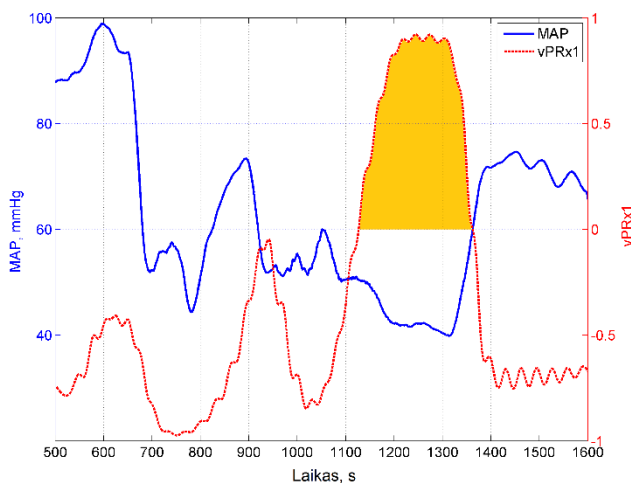
5.1 pav. Neinvazinio CA statuso stebėjimo ir invazinio ABP stebėjimo širdies operacijos metu su CPB struktūrinė schema

CA statuso stebėjimas buvo atliktas naudojant naują diagnostikos įrankį *Vittamed 505*, kuris gali teikti tikrą laikę informaciją apie intrakranijinio kraujo tūrio svyravimus mažuosiuose parenchiminiuose induose ir arteriolėse, nuo

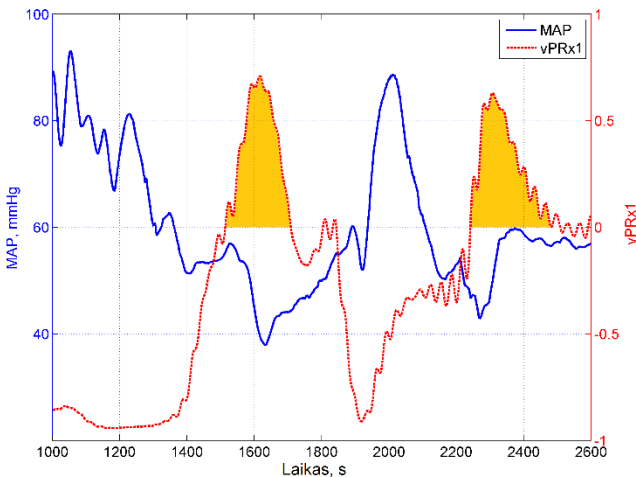
kurių priklauso smegenų autoreguliacija. Normaliai veikiant CA, šie indai reguliuoja savo pačių skersmenį, išlaikydami palyginti stabilią smegenų kraujotaką ir tiekia nuolatinį kraujo pritekėjimą į smegenų ląsteles fiziologinėse ABP ribose. CA statusas buvo įvertintas nenutrūkstamai operacijos metu, skaičiuojant laiko (t) priklausomybę nuo neinvaziškai stebėto slėgio reaktyvumo indekso ($vPRx1(t)$) kaip slenkantis koreliacijos koeficientas tarp lėtų IBV(t) ir MAP(t) bangų 2 minučių laiko vidurkinimo lange. Lėtos MAP bangos su stabiliu periodu $T = 60$ s buvo sugeneruotos, keičiant kraujotakos rodiklį CPB mašinoje, naudojant specializuotą kraujotakos moduliacijos įrangą. Neigiamieji slėgio reaktyvumo indekso įverčiai ($vPRx1(t) < 0$) atitinka veikiančią CA būseną, o teigiamieji įverčiai ($vPRx1(t) > 0$) rodo sutrikusią CA. Panašios PRx reikšmės taikomos galvos smegenų traumas patyrusių pacientų CA įvertinimui (Czosnyka ir kt., 2009).

CA sutrikimo epizodai aptikti ir ilgiausio CA sutrikimo epizodo trukmė apskaičiuota kiekvienam pacientui, siekiant rasti santykį tarp CA sutrikimo epizodų ir kognityvinių funkcijų pablogėjimo.

Vidutinė CPB trukmė buvo 87 minutės, vidutinis aortos fiksavimo laikas – 44 minutės. Operacijos metu visi pacientai turėjo sutrikusios CA epizodus (kai $vPRx > 0$). CA sutrikimo ilgiausias epizodas buvo 12,4 minutės; trumpiausias epizodas truko 1 minutę.



a)



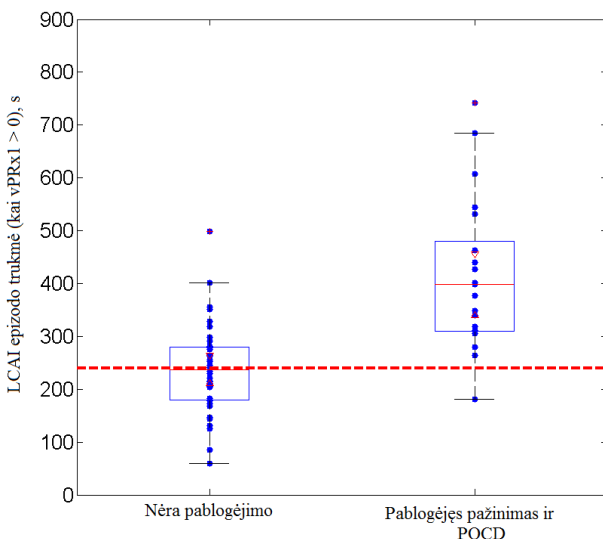
b)

5.2 pav. a), b) Vienu metu stebėtų MAP ir vPRx1 širdies operacijos metu su CPB pavyzdžiai, kai CA buvo sutrikusi. Klinikinės studijos ir bendros publikacijos autorystė – kartu su dr. Birute Kumpaitiene, dr. Milda Švagždienė, dr. prof. Edmundu Širvinsku, dr. Virginija Adomaitienė, dr. prof. Rimantu Benečiu

Po operacijos 22 ligoniai (37 %) parodė DC ir patyrė POCD (II grupė). Kiti 37 pacientai (63 %) neparodė jokio pažinimo pablogėjimo (I grupė). Niekas iš tyrime dalyvavusių pacientų nepatyrė didelių neurologinių komplikacijų (insultas, koma, stuporas ir t. t.).

Plotas po kreive (angl. trumpinys AUC) buvo apskaičiuotas kiekviename LCAI epizode (kai vPRx1 > 0) kaip parametras, kuriuo apibūdinama tokių epizodų „CA sutrikimo dozė“ (5.2 pav. geltonos spalvos plotai).

Aiškūs skirtumai tarp I grupės ir II grupės buvo rasti lyginant grupes pagal LCAI epizodų charakteristikas (trukmė, kai vPRx1 > 0; ir AUC, kai vPRx1 > 0) (5.3 pav.).



5.3 pav. Santykis tarp ilgiausio CA sutrikimo epizodo, kai $vPRx1(t) > 0$, ir POCD. Ilgiausio CA sutrikimo trukmė virš kritinio 240 sekundžių slenkščio (raudona linija), kai $vPRx1 > 0$, yra susijusi su pablogėjusiais protiniais gebėjimais ir pooperacine kognityvine disfunkcija ($\chi^2 = 4,11, p = 0,042$). Dviejų mėginių t testas (dviejų grupių – su pablogėjimu ir be pablogėjimo palyginimas) rodo statistiškai skirtingus dviejų grupių vidurkius ($p < 0,001$). Klinikinės studijos ir bendros publikacijos autorystė – kartu su dr. Birute Kumpaitiene, dr. Milda Švagždienė, dr. prof. Edmundu Širvinsku, dr. Virginija Adomaitienė, dr. prof. Rimantu Benečiu

Dviejų mėginių t testai parodė, kad stebėtoji trukmė ir šių epizodų AUC buvo statistiškai didesnė ($p < 0,05$) II grupei nei I grupei (5.1 lentelė). Apskaičiuotas LCAI epizodo trukmės kritinis slenkstis, kai $vPRx1 > 0$, kuris susietas su pablogėjusiomis kognityvinėmis funkcijomis, buvo 240 sekundžių ($\chi^2 = 4,11, p = 0,04$) (5.3 pav.).

5.1 lentelė. Smegenų autoreguliacijos sutrikimo charakteristikų pasiskirstymas tarp pacientų grupių

Charakteristika	I grupė be DC ($n = 37$)	II grupė su DC ir POCD ($n = 22$)	p
Ilgiausio epizodo trukmė, kai $vPRx1 > 0$, s	243 (88)	413 (66)	$p = 4e-7 < 0,001$

Ilgiausio epizodo AUC, kai $vPRx1 > 0, s$	98 (50)	188 (87)	$p = 7e-6 < 0,001$
Bendra trukmė $vPRx1 > 0, s$	1013 (512)	1571 (600)	$p = 2e-4 < 0,001$
Visų epizodų bendra AUC, kai $vPRx1 > 0, s$	325 (222)	560 (235)	$p = 4e-4 < 0,001$

Hipotezė, kad pacientų, kuriems atliekama širdies šuntavimo operacija, pooperacinis protinių sugebėjimų pablogėjimas ir pooperacinė kognityvinė disfunkcija yra susijusi su ilgiausio smegenų autoreguliacijos praradimo epizodo trukme. Tai įrodo prospektyvinės klinikinės 59 pacientų, kuriems atlikta širdies šuntavimo operacija, rezultatai (37 pacientai – be pooperacinio pablogėjimo, 22 pacientai – su pablogėjusiu pažinimu ir pooperacinio pažinimo disfunkcija).

Prospektyvinio tyrimo rezultatai rodo, kad viena iš pagrindinių pooperacinio protinių sugebėjimų ir pažinimo disfunkcijos pablogėjimo priežasčių yra pacientui individualus smegenų autoreguliacijos sutrikimo epizodas, kurio trukmė yra virš kritinio 240 sekundžių slenksčio, kai $vPRx1(t) > 0$.

Viena iš galimų sutrikusios CA priežasčių yra perfuzijos slėgis, mažesnis nei paciento CA žemutinė riba. Neinvazinė tikralaikė CA stebėseną ir perfuzijos slėgio individualizavimas gali būti naudingi siekiant užkirsti kelią POCD. Tačiau papildomos studijos su didesne duomenų imtimi ir galimų rizikos veiksnių vertinimas yra reikalingi, norint rasti CA sutrikimo priežastis.

IŠVADOS

1. Buvo atlikta išsami parametų, tinkamų apibrėžti žmogaus smegenų autoreguliacijos būklei ir jos matavimo problemoms, analizė. Nuodugnai išanalizuota esama smegenų kraujotakos, intrakranijinio slėgio, arterinio kraujospūdžio literatūra, apibrėžiant visas įmanomas CA matavimo indeksų PRx ir Mx technologijas. Invazinių technologijų trūkumai (tik nedidelė dalis pacientų gali gauti stebėseną, negali būti taikoma įprastinėms procedūroms, patikimumas ir kt.) gali būti pašalinti taikant neinvazines technologijas, kurios buvo šio tyrimo objektas. Tačiau nėra CA monitoriaus etalono ir paklaidos, atsirandančios naudojant kiekvieną įrenginį, prastai suprantamos. Pateiktas smegenų autoreguliacijos būklės įvertinimo analizės metodų fundamentinis supratimas įrodyti konvergencijos klinikinę naudą šitaip motyvuojant šio darbo aktualumą.
2. Ištirta novatoriška neinvazinė CA būklės stebėsenos technologija įvertinti smegenų autoreguliacijai. CBF matavimo priemonės apribotos tik vienos kraujagyslės matavimu dėl poreikio insonuoti kraujagyslę. Šis pagrindinis

apribojimas vertinant CA, kadangi jis nepateikia erdvinės informacijos ir yra nedidelės klinikinės vertės, buvo išspręstas pasiūlant CA būklės įvertinimo metodą, kuris nėra lokalus. Visgi neinvazinio CA būklės stebėsenos metodo, grindžiamo lėtųjų bangų taikymu, įgyvendinimui yra keletas apribojimų. Pirmia, lėtųjų bangų slenkančios koreliacijos stebėsenos metodas nėra nepertraukiamas stebėsenos metodas dėl lėtųjų bangų kintančio pobūdžio. Antrasis apribojimas – lėtųjų bangų pagrindu pagrįsto CA būklės stebėsenos metodo būtinybė taikyti invazinį ar neinvazinį ABP(t) atraminio signalo stebėsenos jutiklį.

3. Lyginamoji invazinė ir neinvazinė CA būklės stebėsenos studija, atlikta su TBI pacientais parodė, kad neinvazinė CA statuso stebėsenos technologija suteikia panašią diagnostinę informaciją lyginant su invazine technologija. Gautas koreliacijos koeficientas tarp invazinės ir neinvazinės CA stebėsenos technologijų ($r = 0,707$, kai atraminis ABP(t) signalas buvo naudojamas CA būsenai skaičiuoti (39 pacientai, 50 valandų stebėsenos)) rodo sutapimą tarp abiejų metodų. Apribojimas čia tas, kad invazinė technologija nėra etaloniškos technologija, nes etalonas šiuo atveju neegzistuoja. Mažesnė koreliacija gauta, kai CA statusas neinvaziškai buvo įvertintas be atraminio ABP(t) signalo ($r = 0,673$). Taip pat apribojimas šiame tyrime tai, kad kai kurių pacientų duomenys turėjo artefaktus, ypač ABP signale. Šie artefaktai buvo ištaisyti arba išmesti iš stebėsenos duomenų atliekant retrospektyvinę duomenų analizę. Tačiau, įvertinant CA sutrikimų epizodų trukmę, jie gali sukelti paklaidų. Metodologinis apribojimas yra suvidurkintų su CA susijusių parametru reikšmių taikymas, kuris neatspindi smegenų autoreguliacijos statuso kitimo ir gali slėpti kai kuriuos svarbius įvykius.
4. Atlikta CA stebėjimo studijos analizė su sunkiais TBI pacientais parodė, kad CA sutrikimo epizodų trukmė yra labai susijusi su TBI pacientų išveiga. Nenutrūkstamas TBI pacientų CA statuso įvertinimas gali padėti parinkti optimalų ir pacientui individualų valdymą siekiant išvengti uždelstų CA sutrikimų epizodų, taip pat potencialiai pagerintų pacientų išveigą. Šios studijos apribojimas yra tai, kad pateikta analizė buvo atlikta su ribotu pacientų skaičiumi – 39 TBI pacientais. Pasiūlytas kritinis parametras pacientų gydymui – LCAI trukmė ir jos kiekybinis įvertinimas rodo, kad kliniškai įvertinta elektroninė sistema potencialiai prideda vertės klinikinėje praktikoje. Papildomi tyrimai reikalingi siekiant sumažinti LCAI identifikavimo dinamines klaidas ir siekiant įrodyti, kad LCAI valdymas žemiau paciento individualaus kritinio slenksčio gali būti smegenų apsaugos nuo nepalankios pacientų išveigos taikyns.
5. Neinvazinio CA statuso stebėsenos technologijos taikymo atliktas tyrimas CA įvertinimui su pacientais, kuriems buvo atliekama širdies operacija su

CPB, parodė, kad vieno ilgiausio CA sutrikimo epizodo trukmė yra patikimai susijusi su pooperacinio pažinimo pablogėjimu, kai kritinė ilgiausio CA sutrikimo epizodo trukmė buvo 240 sekundžių ($\chi^2 = 4,11, p = 0,04$). Viena iš CA sutrikimo priežasčių yra vidutinio arterinio kraujospūdžio nukritimas žemiau individualios žemutinės CA ribos. Tačiau reikalingi galimų rizikos veiksnių įvertinimai siekiant rasti ilgų CA sutrikimų priežastis.

Svarbiausias šios daktaro disertacijos rezultatas – smegenų autoreguliacijos mechanizmo išsamus paaiškinimas, atsirandantis iš sinergetinio naujų technologijų ir konceptualiųjų struktūrų, sukurtų šiame darbe, taikymo. Parodyta, kad pacientų išėiga yra susijusi su ilgiausiu smegenų autoreguliacijos sutrikimo epizodu ir disertacijoje pasiūlytas technologinis būdas išsprendžia etalono neturėjimo problemą.

MOKSLINIŲ PUBLIKACIJŲ DAKTARO DISERTACIJOS TEMA SĄRAŠAS

Straipsniai recenzuojamuose periodiniuose mokslo leidiniuose

Indeksuotuose mokslo leidiniuose

(Web of Science duomenų bazės leidiniuose su citavimo indeksu)

1. Petkus, Vytautas; Preikšaitis, Aidanas; **Krakauskaitė, Solventa**; Zubavičiūtė, Erika; Ročka, Saulius; Rastenytė, Daiva; Vosylius, Saulius; Ragauskas, Arminas. Benefit on optimal cerebral perfusion pressure targeted treatment for traumatic brain injury patients // Journal of critical care. Philadelphia: WB Saunders. ISSN: 0883-9441. 2017, vol. 41, p. 49–55. [MEDLINE; Science Citation Index Expanded (Web of Science)] [IF: 2,445; AIF: 4,389; IF/AIF: 0,557; kvartilis: Q3 (2015, InCites JCR SCIE)] [Indėlis: 0,125].
2. Preikšaitis, Aidanas; **Krakauskaitė, Solventa**; Petkus, Vytautas; Ročka, Saulius; Chomskis, Romanas; Dagi, Teodoro Forcht; Ragauskas, Arminas. Association of severe traumatic brain injury patient outcomes with duration of cerebrovascular autoregulation impairment events // Neurosurgery. Hagerstown, MD: Lippincott Williams & Wilkins. ISSN 0148-396X. 2016, vol. 79, iss. 1, p. 75–82. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); MEDLINE; PubMed; Index medicus]. [IF: 3,780, AIF: 2,715 (E, 2015)]. [M.kr. 02B]. [Indėlis: 0,571; persk. indėlis: 0,571].
3. Petkus, Vytautas; Preikšaitis, Aidanas; **Krakauskaitė, Solventa**; Chomskis, Romanas; Ročka, Saulius; Kalasauskienė, Aurija; Kalvaitis, Evaldas; Ragauskas, Arminas. Novel method and device for fully non-invasive cerebrovascular autoregulation monitoring // Elektronika ir elektrotechnika = Electronics and electrical engineering. Kaunas: KTU. ISSN 1392-1215. 2014, Vol. 20, no. 8, p. 24–29. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); Inspec; Computers & Applied Sciences Complete; Central & Eastern European Academic Source; Scopus]. [IF: 0,561, AIF: 1,798 (E, 2014)]. [M.kr. 01T]. [Indėlis: 0,625; persk. indėlis: 0,625].
4. Petkus, Vytautas; **Krakauskaitė, Solventa**; Preikšaitis, Aidanas; Ročka, Saulius; Chomskis, Romanas; Ragauskas, Arminas. Association between the outcome of traumatic brain injury patients and cerebrovascular autoregulation, cerebral perfusion pressure, age, and injury grades // Medicina. Amsterdam: Elsevier. ISSN 1010-660X. 2016, vol. 52, iss. 1, p. 46–53. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); MEDLINE; Science Direct; IndexCopernicus; Scopus]. [IF: 0,609, AIF: 4,043 (E, 2015)]. [M.kr. 02B]. [Indėlis: 0,667; persk. indėlis: 0,667].

Recenzuojamose tarptautinėse duomenų bazėse

1. **Krakauskaitė, Solventa**; Petkus, Vytautas; Bartušis, Laimonas; Žakelis, Rolandas; Chomskis, Romanas; Preikšaitis, Aidanas; Ragauskas, Arminas; Matijošaitis, Vaidas; Petrikonis, Kęstutis; Rastenytė, Daiva. Accuracy, precision, sensitivity, and specificity of noninvasive ICP absolute value measurements // Acta neurochirurgica supplementum: Intracranial pressure and brain monitoring XV: 15th international conference on intracranial pressure and brain monitoring (ICP), November 6–10, 2013 Singapore, Singapore / edited by Beng-Ti Ang. Cham: Springer. ISSN 0065-1419. 2016, vol. 122, p. 317–321. [M. kr. 02B]. [Indėlis: 0,6; persk. indėlis: 0,6].
2. Petkus, Vytautas; **Krakauskaitė, Solventa**; Žakelis, Rolandas; Bartušis, Laimonas; Chomskis, Romanas; Ragauskas, Arminas; Preikšaitis, Aidanas; Ročka, Saulius. Novel technology of non-invasive cerebrovascular autoregulation monitoring // 2014 IEEE 27th International symposium on computer-based medical systems (CBMS), 27–29 May, 2014, New York / IEEE Computer Society. Piscataway, NJ: IEEE, 2014, ISBN 9781479944354, p. 427–430. [M.kr. 01T]. [Indėlis: 0,75; persk. indėlis: 0,75].
3. **Krakauskaitė, Solventa**; Petkus, Vytautas; Žakelis, Rolandas; Bartušis, Laimonas; Chomskis, Romanas; Ragauskas, Arminas. Innovative computerized non-invasive intracranial pressure measurement technology and its clinical assessment // 2014 IEEE 27th International symposium on computer-based medical systems (CBMS), 27–29 May, 2014, New York / IEEE Computer Society. Piscataway, NJ: IEEE, 2014, ISBN 9781479944354, p. 451–454. [M.kr. 01T]. [Indėlis: 1; persk. indėlis: 1].

Konferencijų pranešimai ir tezės

1. Preikšaitis, Aidanas; Petkus, Vytautas; Zubavičiūtė, Erika; **Krakauskaitė, Solventa**; Ročka, Saulius; Rastenytė, Daiva; Vosylius, Saulius; Ragauskas, Arminas. Benefit of optimal cerebral perfusion pressure targeted treatment for traumatic brain injury patients // Journal of cerebral blood flow & metabolism: Brain & Brain pet 2017: abstract book. Thousands oaks, CA: SAGE. ISSN: 0271-678X, eISSN: 1559-7016. 2017, vol. 37, iss. 1, suppl., p. 441–442. [Indėlis: 0,125].
2. Petkus, Vytautas; Kumpaitienė, Birutė; Žakelis, Rolandas; **Krakauskaitė, Solventa**; Chomskis, Romanas; Švagždienė, Milda; Širvinskas, Edmundas; Benetis, Rimantas; Ragauskas, Arminas. Non-invasive cerebral autoregulation monitoring during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass // Journal of cerebral blood flow & metabolism: Brain & Brain pet 2017: abstract book. Thousands oaks, CA: SAGE. ISSN: 0271-678X,

eISSN: 1559-7016. 2017, vol. 37, iss. 1, suppl., p. 244–245. [Indėlis: 0,111].

3. Źakelis, Rolandas; Ragauskas, Arminas; Ŗirvinskas, Edmundas; Benetis, Rimantas; Kumpaitienė, Birutė; ŖvagŹdienė, Milda; Chomskis, Romanas; **Krakauskaitė, Solventa**; Petkus, Vytautas. Mean arterial pressure and impaired cerebrovascular autoregulation // International journal of stroke: Abstracts for the 22nd Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics (ESNCH), 19–21 May 2017, Berlin. London: SAGE. ISSN: 1747-4930. 2017, vol. 12, iss. 1S, p. 53. [Indėlis: 0,111].
4. Petkus, Vytautas; Źakelis, Rolandas; BartuŖis, Laimonas; **Krakauskaitė, Solventa**; PreikŖaitis, Aidanas; Chomskis, Romanas; Ročka, Saulius; Ragauskas, Arminas. Prospective comparative clinical study of non-invasive cerebrovascular autoregulation monitor // International journal of stroke: Abstracts for the 22nd Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics (ESNCH), 19–21 May 2017, Berlin. London: SAGE. ISSN: 1747-4930. 2017, vol. 12, iss. 1S, p. 54. [Indėlis: 0,125].
5. PreikŖaitis, Aidanas; Petkus, Vytautas; **Krakauskaitė, Solventa**; Chomskis, Romanas; Ročka, Saulius; Vosylius, Saulius; Rastenytė, Daiva; Ragauskas, Arminas. Association of severe traumatic brain injury patients' outcomes with cerebrovascular autoregulation impairment events and optimal cerebral perfusion pressure // 16th International Symposium on Intracranial Pressure & Neuromonitoring (ICP) in conjunction with The 6th Annual Meeting of the Cerebral Autoregulation Research Network, June 28–July 2, 2016, Cambridge, USA. [S. l.]: [s. n.], 2016, p. 81–82. [Indėlis: 0,125].
6. Źakelis, Rolandas; Kumpaitienė, Birutė; **Krakauskaitė, Solventa**; Petkus, Vytautas; Chomskis, Romanas; ŖvagŹdienė, Milda; Ŗirvinskas, Edmundas; Benetis, Rimantas; Ragauskas, Arminas. Non-invasive cerebral autoregulation monitoring during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass // 16th International Symposium on Intracranial Pressure & Neuromonitoring (ICP) in conjunction with the 6th Annual Meeting of the Cerebral Autoregulation Research Network, June 28–July 2, 2016, Cambridge, USA. [S. l.]: [s. n.], 2016, p. 325–326. [Indėlis: 0,111].
7. PreikŖaitis, Aidanas; Petkus, Vytautas; **Krakauskaitė, Solventa**; Chomskis, Romanas; Ročka, Saulius; Rastenytė, Daiva; Ragauskas, Arminas. Association of severe traumatic brain injury patients' outcomes with cerebrovascular autoregulation impairment events // Brain Injury: accepted abstracts from the International Brain Injury Association's Eleventh World Congress on Brain Injury. New York: Taylor & Francis. ISSN: 0269- 9052. 2016, vol. 30, no. 5–6, p. 640, no. 0416. [MEDLINE; Science Citation Index Expanded (Web of Science)] [Indėlis: 0,142].

8. Ragauskas, Arminas; Petkus, Vytautas; **Krakauskaitė, Solventa**; Chomskis, Romanas; Preikšaitis, Aidanas; Ročka, Saulius. Association of the outcome of traumatic brain injury patients with cerebrovascular autoregulation impairment events // IPEM conferences : 5th International Meeting on Cerebral Haemodynamic Regulation 13–14 July 2015, Chilworth Manor, Southampton / Organised by the Cerebral Autoregulation Research Network (CARNet). York: Institute of Physics and Engineering in Medicine, 2015, p. 78–83. [Indėlis: 0,166].
9. Ragauskas, Arminas; Petkus, Vytautas; **Krakauskaitė, Solventa**; Chomskis, Romanas; Preikšaitis, Aidanas. Prospective comparative clinical study of non-invasive cerebrovascular autoregulation monitor // IPEM conferences: 5th International Meeting on Cerebral Haemodynamic Regulation 13–14 July 2015, Chilworth Manor, Southampton / Organised by the Cerebral Autoregulation Research Network (CARNet). York: Institute of Physics and Engineering in Medicine, 2015, p. 102–103. [Indėlis: 0,200].
10. **Krakauskaitė, Solventa**; Źakelis, Rolandas; Petkus, Vytautas; Preikšaitis, Aidanas; Ragauskas, Arminas. Inovatyvus neinvazinis smegenų intrakranijinio slėgio matuoklis // Fizinių ir technologijos mokslų tarpdalykiniai tyrimai: 5-oji jaunųjų mokslininkų konferencija, 2015 m. vasario 10 d.: pranešimų tezės / Lietuvos mokslų akademija [elektroninis išteklius]. [S. l.: s. n.], 2015, p. 58–59. [Indėlis: 0,200].
11. Ragauskas, Arminas; Bartušis, Laimonas; Źakelis, Rolandas; Daubaris, Gediminas; **Krakauskaitė, Solventa**; Matijošaitis, Vaidas; Petrikonis, Kęstutis; Rastenytė, Daiva. Accuracy, precision, sensitivity and specificity of non-invasive absolute intracranial pressure value measurement method // Cerebrovascular diseases. Basel: Karger. ISSN: 1015-9770. 2014, Vol. 37, suppl. 2, p. 52–53. [Indėlis: 0,125].
12. **Krakauskaitė, Solventa**. Accuracy, precision, sensitivity and specificity of non-invasive ICP absolute value measurements // Breaking boundaries of science, technology, medicine, art, and healthcare policy: 11th annual world congress of SBMT, 17–19 March, 2014, Sydney, Australia / Society for Brain Mapping and Therapeutics. [S. l.: s. n.], 2014, p. 86–87. [Indėlis: 1,000].

INFORMATION ABOUT AUTHOR OF DOCTORAL DISSERTATION

SOLVENTA KRAKAUSKAITĖ

K. BARSausko ST. 59 | SUITE #A562 | KAUNAS | LITHUANIA | +370 672 22409

SOLKRAK@KTU.LT | SOLVENTA@MAIL.COM

PROFILE

A Biomedical Engineering PhD candidate focused on developing technologies for monitoring the brain and creating business strategies related to biomedical start-ups.

EDUCATION

Institution	Level of professional skills, scientific degree	Year
Health Telematics Science Institute <i>Kaunas University of Technology</i>	PhD CANDIDATE, PhD	2017 (expected)
Faculty of Telecommunications and Electronics <i>Kaunas University of Technology</i>	MASTER OF BIOMEDICAL ENGINEERING, MSc <i>Graduated Summa Cum Laude</i>	2013
International Studies Centre <i>Kaunas University of Technology</i>	BACHELOR OF MECHANICAL ENGINEERING, BSc <i>Graduated Cum Laude</i>	2011

LEADERSHIP AND AWARDS

Title	Year
Graduate of Leadership Enrichment and Development Program organized by U.S. State of Department	2016
Young Scientist Award from Lithuanian Academy of Sciences for ongoing PhD research	2015
Conducted seminar: 'How to monitor non-invasively intracranial pressure and cerebrovascular autoregulation?' at Massachusetts Institute of Technology (Cambridge, USA)	2014
Award of Lithuanian Academy of Sciences for the master thesis	2014
1st Place (70 participants), Technorama 2013 Exhibition - Contest of young scientists	2013
Recipient, Rector scholarship for exceptional studies and research results (3 times)	2012 - 2013
Recipient, Carol Martin Gruodis fund scholarship (5 times)	2010 - 2013
Recipient, Baltech consortium scholarship	2012

RESEARCH FELLOWSHIPS

Institution	Country	Year	Duration (months)
Harvard Medical School <i>Harvard University</i>	USA	2014 and 2016	2x1
Biomedical Engineering Laboratory <i>Kaunas University of Technology</i>	Lithuania	2013	4
Electronic and Information Technology Department <i>Lund University</i>	Sweden	2012	1
Department of Biomedical Engineering <i>Tallinn University of Technology</i>	Estonia	2011 and 2012	1/2

WORK EXPERIENCE

Employer	Position held / character of activities	Date
Health Telematics Science Institute <i>Kaunas University of Technology</i>	Associate Research I analyse biomedical signals by using an innovative non-invasive electronic cerebrovascular autoregulation monitoring system.	2015 January - 2015 June 2016 March - Present
Neural Analytics, Inc. <i>2440 S Sepulveda Blvd., Suite 115, Los Angeles, CA, 90064</i>	Associate Business Strategist I contributed due diligence to the business and mobilized resources to execute it.	2015 June - 2016 June
Health Telematics Science Centre <i>Kaunas University of Technology</i>	Project Coordinator Oversaw legal, financial and administrative management of the project as well as coordinated R&D and clinical affairs.	2014 January - December
Eye Disease Division <i>Lithuanian University of Health Sciences</i>	Junior Researcher By using innovative non-invasive ICP and ocular blood flow parameters measurement, I analysed biomedical signals.	2013 September - 2015 May

SUMMARY

Relevance of the research

The human brain has a great metabolic demand and requires adequate nutritional flow. The brain's vascular system must respond to changes in arterial blood pressure (ABP) or intracranial pressure (ICP) to sustain constant cerebral blood flow (CBF). By means of myogenic, neurogenic, or metabolic mechanisms cerebral blood vessels have an inherent ability to maintain CBF constant over a range of systemic ABP levels (Paulson et al, 1990; Chillon and Baumbach, 2002). A mechanism which maintains cerebral blood flow stable despite fluctuations of perfusion pressure is called cerebrovascular autoregulation (CA).

The importance of this research cannot be overstated. Traumatic brain injury (TBI) is the third most common cause of death in the United States of America (Faul et al, 2010). In the European Union, TBI is a major health problem of people under 40 years old (TBIcare project, 2014). It is important to emphasize that about 1,000 brain and nervous system disorders result in more hospitalizations than any other disease group, including heart disease and cancer. Neurological diseases affect more than 50 million Americans annually and cost \$500 billion. Additionally, mental disorders affect 44 million adults each year at a cost of \$148 billion. The advancement and headway in research and studies could diminish these costs, for example, by discovering how to save \$50 billion in annual health care costs (Brain Facts, 2017).

Unfortunately, the impairment of CA has an impact on patients' outcome (Sviri and Newell, 2010; Czosnyka et al, 2007). CA status monitoring of these patients allows a physician to establish the optimal, individualized CA-targeted treatment, which is associated with better clinical outcomes and higher survival rates. The optimal cerebral perfusion pressure (optCPP) is a criterion for stabilizing the CA status in an individual patient (Aries et al, 2012; Steiner et al, 2002). Thus, it is essential to know the real-time status of CA and the individualized treatment strategy should be re-valuated regularly over the time-course of the CA status (Rasulo et al, 2012; Andrews et al, 2008). According to a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and the European Society of Intensive Care Medicine, continuous bedside monitoring of CA is now accomplishable and should be a part of multimodality monitoring (Brain Trauma Foundation, 2007). The optimal CPP-targeted treatment strategy is also suggested for individualizing patients' treatment by Consensus Summary Statement of the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring in Neurocritical Care in 2014 (Le Roux et al, 2014). The treatment is based on the identification of the optimum CPP value at which cerebrovascular reactivity works best (Aries et

al, 2012; Steiner et al, 2002; Rasulo et al, 2012; Andrews et al, 2008), and maintaining CPP close to optimum over the treatment period.

Studies to support arterial blood pressure of 50 mmHg for the adult lower limit of autoregulation (LLA) based on a publication by Lassen (1959) were performed on different groups of subjects, including one study with pregnant women (McCall, 1953). The lower limit of Lassen's curve originated from this study. This hemodynamic management has been applied for years until, more recently, Drummond (Drummond, 1997) raised some ideas about the applicability of LLA of 50 mmHg by providing findings of ABP ability to manage LLA. It is not sensible to apply a single hemodynamic management strategy for patients with diverse states and physiology. Thus, a paradigm of individualized management by diminution in ABP as a percentage of a patient's baseline ABP has been proposed (Strandgaard, 1976; Finnerty et al, 1954).

CA monitoring outside of the boundaries of clinical neuroscience had not been applied previously until non-invasive measurements of CBF by using transcranial Doppler (TCD) and/or near-infrared spectroscopy were applied (Czosnyka et al, 1996; Brady et al, 2007). This individualized application allows to maintain ABP by ensuring CBF consumption according to cerebral metabolic demand.

Several approaches of the CA status estimation are known based on the measurement and analysis of cerebral perfusion pressure (CPP) and the slow fluctuations of cerebral blood flow velocity (Czosnyka et al, 1996; Eames et al, 2002; Czosnyka et al, 2012), and the measurement of cerebral vascular resistance in relation to the change in CPP (Czosnyka et al, 1997). However, a more clinically practical method for continuous CA assessment is performed by calculating the pressure reactivity index (PRx) proposed by Marek Czosnyka, PhD, Prof. (Cambridge University, UK) as correlation between ICP(t) and ABP(t).

The motivation of this research is to further our understanding of cerebrovascular autoregulation, including what processes are occurring and why; to discover the technological solutions to prevent from many devastating disorders of the brain; and to advance the enduring scientific quest to monitor the cerebrovascular autoregulation.

The object of this thesis is a fully non-invasive cerebrovascular autoregulation monitoring system based on the proposal of Prof. Arminas Ragauskas, DSc, and Vytautas Petkus, DSc. This CA monitoring technology is based on PRx calculation using non-invasively recorded intracranial blood volume fluctuations together with ABP slow waves (Eames et al, 2002) instead of ICP or CBF waves (Czosnyka et al, 1996; Reinhard et al, 2003). The results of prospective clinical trials by using a combination of apparatus showed significant correlation between PRx and outcomes of the patients. However,

the adaptation of a CA monitoring system in clinical practice is still unavailable due to an unknown relationship between the technological solution and the diagnostic value rendered to physicians; and no existence of “Gold Standard” to compare the results with. One of the propositions to this issue would be to investigate the current system dedicated for non-invasive CA monitoring, which requires the accumulation of new scientific knowledge and the technological development of a fully non-invasive CA monitoring system.

Scientific-technological problem and work hypothesis

This thesis tackles a scientific-technological problem: *Can a non-invasive cerebrovascular autoregulation monitoring system based on intracranial blood volume measurement provide added value in clinical practice?*

This problem raised a hypothesis: *it is possible to obtain added value in clinical practice to diagnose impairments of cerebral autoregulation and to measure the duration of impairments by using the ultrasonic “time-of-flight” method and an electronic system, when its acoustic trajectory crosses the cerebral parenchyma where the capillaries and arterioles responsible for cerebrovascular autoregulation are located.*

To test this hypothesis and to assess or validate the ultrasonic “time-of-flight” CA monitor, it is methodologically necessary to have the “Gold Standard” CA monitor. However, such monitor does not exist, thus this thesis proposes to assess the ultrasonic “time-of-flight” CA monitoring method by prospectively accumulating CA status monitoring data from two extreme groups of patients’: from severe TBI (it is highly possible that CA will be impaired due to severe brain injury) to healthy brain before cardiac surgery with CPB (it is much less possible that CA will be impaired).

The aim and objectives of the work

The aim of this research is to assess the clinical applicability and diagnostic value of a non-invasive electronic CA status monitoring system by performing experimental clinical studies and analysing new experimentally collected empirical data.

Tasks to accomplish the aim of this thesis:

1. To analyse the existing literature including latest patents, publications of measurement methods and techniques of cerebral blood flow, intracranial pressure, and arterial blood pressure. To produce conceptual foundations for understanding the physiological basis of cerebrovascular autoregulation processes through the analysis of theoretical approaches. To advance the understanding of complex, non-linear brain functions where human intuition

fails through rigorous theory, modelling, and statistics. To determine the need of CA monitoring in different clinical applications.

2. To investigate innovative non-invasive CA monitoring technology proposed by A. Ragauskas and V. Petkus to understand cerebral autoregulation and treat its disorders. To establish new mechanisms to expand the set of empirical information.

3. To carry out a prospective comparative study of CA status indexes: invasive PRx vs non-invasive vPRx1 and vPRx2 derived from non-invasively monitored IBV waves using the investigated electronic CA monitoring system on traumatic brain injury patients. To produce a dynamic picture of the functioning cerebrovascular autoregulation mechanism by developing and applying an improved non-invasive cerebrovascular autoregulation monitoring method.

4. To carry out an outcomes study of traumatic brain injury patients. Link TBI patients' outcomes with the performance of cerebrovascular autoregulation monitoring technology.

5. To perform an observational study of patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. To collect empirical data and assess the conditions causing CA impairment and deterioration of cognitive abilities for patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.

To integrate new scientific-technological and conceptual approaches produced in tasks 1–5 to explain why and how dynamic cerebrovascular autoregulation works by answering four key questions posed by Donnelly et al. (2015):

- 1) What is it?
- 2) How do we measure it?
- 3) Why is it important?
- 4) Can we use it as a basis for therapy?

Scientific novelty

For the first time, the non-invasive measurement system was assessed which derives parameters describing CA after non-invasive CA monitoring studies in subjects with different trauma levels – from healthy brain to severe TBI (Fig. 1.2.).

The diagnostic pressure reactivity index (PRx) used to assess CA was calculated in a conventional way; and by using in this thesis investigated non-invasive electronic monitoring system was statistically significant after the prospective clinical studies of the non-invasive CA monitoring sessions of severe traumatic brain-injured subjects and patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.

The new scientific data which has been used to assess the technology needed for the method of non-invasive CA calculation from intracranial blood volume (IBV) signal was received.

Research methods and tools

The non-invasive CA monitoring system developed at the Health Telematics Science Institute of Kaunas University of Technology was used to perform the prospective clinical studies of severe traumatic brain-injured subjects and patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass as well as the study of healthy volunteers. The methodology of In Vivo and In Situ prospective experimental research was used.

The study of healthy volunteers was performed at the Health Telematics Science Institute of Kaunas University of Technology. The study of severe traumatic brain-injured patients was carried out at the Intensive Care Unit of the Republican Vilnius University Hospital. The study of patients undergoing cardiac surgery was carried out at the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas Clinics.

MATLAB software and ICM+ were used to process the data recorded during the studies.

MATLAB software was used to implement statistical analysis of the data.

Statements submitted for defence

The study of effectiveness of the proposed cerebral autoregulation state index using the non-linear scale-forming method on 20 healthy volunteers shows dependence between the changes of ultrasonic “time-of-flight” pulse waveform and body position.

A comparative clinical study of 39 traumatic brain injury subjects shows a strong correlation between two different CA value calculation methods – with (vPRx1) and without (vPRx2) an arterial blood pressure reference signal.

The outcomes study of 39 traumatic brain injury subjects shows high a correlation between the calculated CA value and subjects’ outcome.

A prospective clinical study of 65 patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass shows the relevance of monitoring CA, and regulating adjustable physiological parameters during operation according to its values to improve the post-operative outcome.

The non-invasive electronic CA monitor gives a reliable estimate of CA state to satisfy clinical requirements.

Dissemination of findings

- Four publications related to the doctoral thesis and published in the scientific journals with IF (see Publications on page 37).
- Three publications in reviewed journals (see Publications on page 38).
- Results presented at 14 international conferences in 10 countries: Sidney (Australia), New York (USA), Rome (Italy), Los Angeles (USA), Jaju Island (South Korea), Southampton (England), Hague (Netherlands), Miami (USA), Budapest (Hungary), Cambridge (USA), Warsaw (Poland), Berlin (Germany); and at a national conference in Vilnius (Lithuania) (see Publications on pages 38–40).

Structure of the dissertation

The dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusions, a list of references, a list of scientific publications and an appendix.

Chapter one of the dissertation discusses the cerebrovascular autoregulation measurement and CA index calculation methods currently used in clinical practice and clinical research trials. The possibilities of validation and the necessary research of non-invasive CA value measurement system are highlighted. The problems of non-invasive CA value measurement system assessment are analysed and the requirements for successful problem solving are formulated.

Chapter two proposes and explains the technological combination of a non-invasive CA monitoring system. Comprehensive mathematical processing of data with examples on healthy volunteers are provided.

Chapter three presents the results of a comparative clinical study of severe traumatic brain-injured patients using the non-invasive CA monitoring system.

Chapter four introduces the findings of an outcomes study of severe traumatic brain injury subjects including GOS, age, optCPP, and the duration of impaired CA.

Chapter five presents the findings of a prospective clinical study of patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.

The total volume of the thesis is 126 pages. There are 40 figures, 12 tables and 221 references in the text.

Conclusions

1. A detailed analysis of the parameters suitable to define a human brain cerebral autoregulation state and its measurement problems were performed. The existing literature regarding cerebral blood flow, intracranial pressure, arterial blood pressure was analysed in detail defining every possible measurement technology of CA status indexes PRx and Mx. The disadvantages of invasive technologies (remain restricted to a small

proportion of patients, cannot be used for routine procedures, reliability, et al.) may be eliminated by means of non-invasive technologies which was the research object of this work. However, a non-invasive “Gold Standard” CA monitor does not exist and the errors involved in using each device are poorly understood. A fundamental understanding for convergence of analysis methods of cerebrovascular autoregulation status assessment was produced to prove clinical benefit thus laying the grounds for the relevance of this thesis.

2. An innovative non-invasive CA status monitoring technology was researched to assess cerebral autoregulation. Measures of CBF remain confined to a single vessel due to the need to be able to insonate the vessel. This major limitation to assessing CA, since it provides no spatial information and is of limited value in clinical contexts, was solved by the proposed CA status assessment method that is not local. However, for the implementation of the non-invasive CA status monitoring method based on the slow waves application there are a few limitations. First, the slow wave moving correlation monitoring method is non-continuous monitoring because of the intermittent nature of slow waves. The second limitation of the slow wave-based CA status monitoring method is the necessity to apply the invasive or non-invasive ABP(t) reference signal monitoring sensor.
3. A comparative invasive and non-invasive CA status monitoring study performed on TBI patients showed that non-invasive CA status monitoring technology provides similar diagnostic information to the invasive technology. The obtained correlation coefficient between the invasive and non-invasive CA monitoring technologies ($r = 0.707$ when reference ABP(t) signal was used for CA status calculation (39 patients, 50 hours of monitoring)) show high coincidence between both methods. A limitation here is the fact that invasive technology is not a “Gold Standard” technology, because “Gold Standard” does not exist in this case. Less correlation was obtained when CA status was assessed non-invasively without using reference ABP(t) signal ($r = 0.673$). A limitation of this study is also that some patients’ data had artefacts, especially in the ABP channel. These artefacts were corrected or excluded from the monitoring data during retrospective data analysis. However, they might cause errors when evaluating the durations of CA impairment episodes. A methodological limitation is caused by the use of averaged values of CA-related parameters which do not reflect the dynamics of variation of cerebrovascular autoregulation status and might hide some critical events.
4. The analysis of CA monitoring study of severe TBI patients showed that the duration of CA impairment events is highly associated with the outcomes of TBI patients. Continuous CA status assessment in TBI patients

may help to choose the optimal and patient-specific management to avoid prolonged events of CA impairments and to, potentially, improve patients' outcomes. A limitation of this study is that the presented analysis was carried out on a limited number of 39 TBI patients. The proposed critical parameter for targeting a patient's LCAI treatment duration and its quantitative estimation shows that a clinically assessed electronic system potentially adds value to clinical practice. Additional studies are needed in order to minimize the dynamic errors of LCAI identification and to prove that LCAI management below the patient-specific critical threshold can be the target for brain protection from unfavourable patients' outcomes.

5. The study of non-invasive CA status monitoring technology applicability for CA assessment in patients undergoing cardiac surgery with CPB showed that the duration of a single longest CA impairment event during these events are reliably associated with post-operative cognitive deterioration when the critical duration of the longest CA impairment event was 240 s ($\chi^2 = 4.11$, $p = 0.04$). One cause of impaired CA is the drop of mean arterial blood pressure below the individual lower limit of CA. However, future assessments of possible risk factors are needed to find the causes of long CA impairments.

The most important finding of the doctoral dissertation is a comprehensive explanation of cerebrovascular autoregulation mechanism that emerges from a synergistic application of the new technology and conceptual structures developed under this thesis. It has been shown that patient's outcome is related to the longest cerebrovascular autoregulation impairment episode, and the technological approach proposed in the thesis solves the problem of the lack of "Gold Standard".

UDK 616.831-073(043.3)

SL344. 2017-06-28, 3,25 leidyb. apsk. I. Tiražas 50 egz.

Išleido Kauno technologijos universitetas, K. Donelaičio g. 73, 44249 Kaunas
Spausdino leidyklos „Technologija“ spaustuvė, Studentų g. 54, 51424 Kaunas