

KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS

YASIN HAMARAT

TRANSORBITALINĖS DOPLERINĖS
TECHNOLOGIJOS SKIRTOS
NEINVAZINIAM GALVOSPŪDŽIO IR
SMEGENŲ KRAUJOTAKOS
AUTOREGULIACIJOS
MONITORINGUI TYRIMAI

Daktaro disertacijos santrauka

Technologijos mokslai, Matavimų inžinerija (T 010)

2020, Kaunas

Visas tiriamasis darbas buvo įvykdytas 2015 – 2019 metais Kauno technologijos universitete, Sveikatos telematikos mokslo institute.

Doktoranto disertacijos moksliniai tyrimai dalinai buvo finansuoti Lietuvos mokslo tarybos bei mokslo, inovacijų ir technologijos agentūros.

Mokslinis vadovas:

Prof. DSc, FBC, FLSD, Arminas RAGAUSKAS, (Kauno technologijos universitetas, technologijos mokslai, matavimų inžinerija – T 010).

Redagavo: Armandas RUMŠAS (Leidykla “Technologija”)

Matavimų inžinerijos mokslo krypties disertacijos gynimo taryba:

Prof. Dr. Renaldas RAIŠUTIS (Kauno technologijos universitetas, technologijos mokslai, matavimų inžinerija – T 010) – **pirmininkas**;

Prof. Dr. Kęstutis RUČINSKAS (Vilniaus universitetas, Medicinos ir sveikatos mokslai, Medicina - M 001),

Prof. Dr. Vaidotas MAROZAS (Kauno technologijos universitetas, technologijos mokslai, matavimų inžinerija – T 010),

Prof. Dr. Bayram YILMAZ (Yeditepe universitetas, Turkija, Medicinos ir sveikatos mokslai, Medicina - M 001),

Assoc. Prof. Dr. Reimondas ŠLITERIS (Kauno technologijos universitetas, technologijos mokslai, matavimų inžinerija – T 010).

Disertacija bus ginama viešame matavimų inžinerijos mokslo krypties disertacijos gynimo tarybos posėdyje 2020 m. rugsėjo 4 d. 13 val. Kauno technologijos universiteto disertacijų gynimo salėje.

Adresas: K. Donelaičio g. 73-403, 44249 Kaunas, Lietuva.

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

Disertacijos santrauka išsiųsta 2020 m. rugpjūčio 4 d.

Su disertacija galima susipažinti internetinėje svetainėje <http://ktu.edu> ir Kauno technologijos universiteto bibliotekoje (K. Donelaičio g. 20, 44239 Kaunas).

IVADAS

Problemos aktualumas

Žmogaus galva susideda iš viršutinės ir apatinės (žandikaulio) kaukolės dalių. Viršutinė kaukolės dalis yra griežtos formos struktūra, kuri susideda iš trijų dalių: smegenys, likvoras (smegenų skystis) ir kraujas. Taigi, jeigu vienas iš šių padidėja savo tūriu, vadinasi sekančių tūriai turi sumažėti (Mokri, 2001; Popovic, Khoo, Lee, 2009). Galvospūdis (ICP) yra smegenų slėgis kaukolės viduje ir jo matavimo vienetai yra mmHg (milimetrai pagal gyvsidabrio stulpelį). Plačiau apibrėžiant šią sąvoką, galvospūdis – slėgis, kuris apgaubia galvos smegenis. O tas slėgis, sveiko žmogaus atveju, yra sudarytas iš likvoro ir kraujo. Tokie faktoriai kaip amžius, kūno padėtis (horizontali, vertikali, ar kt.) daro įtaką galvospūdžio intervalui. Pavyzdžiui, suaugusiems žmonėms gulint galvospūdis gali būti nuo 5 iki 15 mmHg, o vaikams nuo 3 iki 7 mmHg. Na o kūdikiams nuo 1,5 iki 6 mmHg (Raboel, Bartek, Andresen, Bellander, Romner, 2012; Smith, 2008).

Smegenų autoreguliacija (CA) yra mechanizmas, reguliuojantis ir palaikantis smegenų kraujotaką pastoviai esant įvairiems kraujo spaudimams. Tai vyksta plečiantis ar susitraukinėjant arterijolėms (Yang ir Liu, 2017). Lasenas aprašė smegenų kraujotakos autoreguliacijos kilmę. Kreivė susideda iš trijų dedamųjų: apatinės ribos, plokštumos ir viršutinės ribos. Suaugusiems smegenų perfuzinio slėgio ribos yra nuo 50 iki 150 mmHg, arba kitaip tariant, vidutinis arterinis kraujospūdis yra nuo 60 iki 160 mmHg (Lassen, 1959).

$$CPP = MAP - ICP \quad (1)$$

čia: CPP – smegenų perfuzinis slėgis, MAP – vidutinis arterinis spaudimas, ICP – galvospūdis.

Galvospūdis yra kliniškai aktualus galvos parametras neurologijoje ir neurochirurgijoje. Netgi antriniai galvos smegenų pažeidimai įvyksta dėl kelioms minutėms padidėjusio galvospūdžio. Padidėjęs galvospūdis yra tiesiogiai susijęs su prasta pacientų išeiga. Todėl patikimi greitos reakcijos realaus laiko galvospūdžio pastovios stebėsenos prietaisai ar sistemos yra būtinos galvos traumas patiriančių pacientų geresnei išeigai. Remiantis Pasaulio Sveikatos Organizacijos duomenimis, daugiau nei 5 milijonai žmonių pasaulyje miršta nuo patirtų galvos traumų. Apie 2,8 milijono žmonių JAV kasmet patiria galvos smegenų traumas. Vidutiniškai kas 15 sekundžių JAV įvyksta galvos smegenų trauma. Virš 60 milijardų JAV dolerių Amerikoje yra

išleidžiama tiesioginėms ir netiesioginėms išlaidoms gydyti pacientus nuo patirtų galvos traumų (BrainFacts, 2018). Europoje kasmet apie 2,5 milijonų žmonių patiria galvos smegenų traumas, o tam gydyti pradinėms išlaidoms išleidžiama virš 100 milijonų eurų. Pasaulyje kasmet 69 milijonai asmenų patiria galvos smegenų traumas (Hutchinson ir kt., 2019). Galvos smegenų trauma yra pirma ir svarbiausia jaunų ir suaugusių mirties ir nuolatinės negalios priežastis.

Galvospūdžio monitoringas reikalingas norint diagnozuoti galvospūdžio padidėjimą. Todėl galvospūdžio monitoringas yra rekomenduojamas tiems pacientams, kuriems yra padidėjusi rizika hipertenzijai (Brain Trauma Foundation, 2007). Agresyvus galvos smegenų traumas patyrusių pacientų gydymas įtraukiant galvospūdžio monitoringą gali pagerinti pacientų išėigą (Alali ir kt., 2013; Farahvar ir kt., 2012; Gerber, Chiu, Carney, Hartl, Ghajar, 2013; Stein, Georgoff, Meghan, Mirza, El Falaky, 2010; Talving ir kt., 2013), be to, tai būtų santykinai nebrangu garbingo amžiaus pacientams (Whitmore ir kt., 2012).

Egzistuoja keletas būdų, kaip būtų galima monitoruoti galvospūdį, bet geriausi rezultatai būtų gauti klinikinėje praktikoje jeigu klinikiniai tyrimai, smegenų būsenos atvaizdavimo bei galvospūdžio matavimo technologijos būtų naudojamos kompleksiskai kartu (Le Roux, 2016). Klinikinėje praktikoje naudojami pagrįdę du metodai matuoti galvospūdį invaziniu būdu: tai intraparenhiminis ir intraventrikuliarinis. Galvospūdžio monitoringui intraventrikuliarinis metodas kartu su ventrikulostominiu likvoro nutekėjimu (EVD) yra laikomas „auksiniu standartu“. Taip pat ši technologija gali būti taikoma ir gydymui. Praktiškai egzistuoja keletas pagrindinių faktorių, kurie lemia galvospūdžio monitoringo pasirinkimo metodą. Tai: patologija, koagulopatijos būsenos, matavimo prietaiso ir metodo tikslumas, invazinio matavimo sensoriaus implantavimas į galvos smegenis, kaina, patikimumas, paciento kūno padėtis.

Šiai dienai galvospūdžio padidėjimas gydomas dėl dviejų priežasčių: apsaugoti nuo antracilių pažeidimų (arba pasekmių) ir išsaugoti (arba išlaikyti tinkamą) galvos smegenų kraujotaką (Le Roux, 2016). Klinikinėje praktikoje yra naudojamos kelios galvospūdžio slenkstinės vertės: 14,7 mmHg (Nourallah ir kt., 2018), 15 mmHg (Marshall, Smith, Shapiro, 1979; Saul Ducker, 1982), 20 mmHg (Marmarou, Saad, Aygok, Rigsbee, 2005; Miller ir kt., 1977), 25 mmHg (Ratanalert ir kt., 2004) ir 35mmHg (Chambers,

Treadwell, Mendelow, 2001). Individualizuotas slenkstinės vertės parinkimas konkrečiam pacientui priklauso nuo jo patologinių bei fiziologinių parametrų. Multimodalinis parametrų monitoringas, įtraukiant galvospūdį bei smegenų kraujotakos autoreguliaciją, gali būti panaudotas nustatyti minėtą lygį (Le Roux, 2016).

Pasaulyje yra kalbama ir siūloma keletas metodologijų, skirtų neinvaziniam galvospūdžio monitoringui, tačiau nei viena iki šios dienos nėra klinikinėje praktikoje naudojama dėl savo matavimo tikslumo. Todėl galvospūdžio monitoringas šiai dienai atliekamas tik invaziniu būdu, kuomet gręžiama skylutė kaukolėje ir įvedamas zondas į smegenų parenchimą arba į smegenų skilvelius. Visi invaziniai galvospūdžio monitoringo metodai yra sudėtingi, brangūs ir rizikingi sveikatai infekcijos požiūriu. Neskaitant minėtų faktų, invaziniai galvospūdžio monitoringo metodai yra naudingi parenkant pacientus, kurie skirstomi į turinčius galvos navikus, hidrocefaliją, idiopatinę intrakranijinę hipertenziją, sunkią galvos smegenų traumą ir kt.

Reikalingas naujas inovatyvus neinvazinis galvospūdžio monitoringo metodas! Šis neinvazinis metodas turėtų būti taikomas plačiai ir platesnei pacientų grupei nei invazinis galvospūdžio matavimo metodas. Neinvazinis inovatyvus galvospūdžio matavimo absoliutiniais vienetais metodas jau egzistuoja (Arminas Ragauskas, Gediminas Daubaris, 1995; Arminas Ragauskas, Gediminas Daubaris, Algis Džiugys, 1999) ir turi pakankamai aukštus galvospūdžio matavimo metrologinius parametrus (Solventa Krakauskaitė ir kt., 2016). Šis metodas gali būti pritaikytas neinvaziniam galvospūdžio monitoringams, tačiau šiai dienai dar reikia išspręsti kai kuriuos pacientų saugumo ir technologinius klausimus tam, kad būtų pilnai naudojamas klinikinėje praktikoje. Taigi, šis disertacinis darbas yra sufokusuotas pradėti spręsti šias problemas.

Mokslinė – technologinė problema ir tyrimų hipotezė

Mokslinė – technologinė problema: *kokiu būdu ir kokiomis priemonėmis yra įmanoma neinvaziškai monitoruoti galvospūdį naudojant neinvazinį absoliutinės vertės ICP momentinio matavimo prietaisą, ar gali šie neinvaziškai monitoruoti duomenys būti naudojami tai pat neinvaziniam smegenų kraujotakos autoreguliacijos įvertinimui?*

Remiantis mokslinė – technologine problema, buvo iškelta mokslinė hipotezė: *neinvaziškai monitoruoti galvospūdį bei smegenų kraujotakos autoreguliaciją*

sunkias galvos traumas patyrusiems pacientams yra įmanoma tam pritaikius neinvazinę absoliutinės vertės ICP momentinio matavimo prietaisą, kuris turi klinicinei praktikai priimtina matavimo tikslumą ir preciziškumą bei išsprendus saugos problemas.

Tyrimo tikslas ir uždaviniai

Tyrimo tikslas – įvertinti neinvazinės ICP absoliutinės vertės momentinio matavimo sistemos galimybę pritaikyti šią sistemą neinvaziniam ICP ir CA monitoringui atliekant prospektyvines ir retrospektyvines tyrimų studijas. Taip pat išspręsti technines ir saugos problemas, kurios gali kilti atliekant neinvazinį galvospūdžio monitoringą.

Tyrimo tikslui pasiekti buvo suformuluoti tokie uždaviniai:

1. Išanalizuoti ir apžvelgti esamą literatūrą susijusią su galvospūdžio monitoringo metodais; ištirti galvospūdžio monitoringo galimybes.
2. Atlikti prospektyvinę ir retrospektyvinę pacientų, sergančių aukšto akispūdžio glaukoma ir sveikų savanorių tyrimų studijas; išanalizuoti vidinės miego arterijos ir akies arterijos suradimą bei identifikavimą kaip techninę transkranijinio Doplerio operatoriaus problemą.
3. Atlikti neurologinių, sunkias galvos traumas patyrusių, oftalmologinių (glaukoma sergančių) pacientų bei sveikų savanorių retrospektyvinę tyrimų studiją; išanalizuoti okulokardinio reflekso kaip saugumo problemą pacientams ir sveikiems savanoriams galvospūdžio monitoringo metu.
4. Atlikti prospektyvinę palyginamąją pacientų, patyrusių galvos traumas, klinikinę studiją; palyginti realaus laiko invazinius ir neinvazinius smegenų kraujotakos autoreguliacijos indeksus, apskaičiuotus pagal invazines galvospūdžio, arterinio kraujospūdžio bei neinvazines intrakranijinio kraujo tūrio monitoringo vertes.
5. Atlikti prospektyvinę neinvazinio galvospūdžio monitoringo klinikinę studiją pacientams, patyrusiems sunkias galvos traumas; palyginti gautus duomenis su invazinės galvospūdžio monitoringo sistemos duomenimis remiantis tokiais parametrais kaip tikslumas, preciziškumas, diagnostinis jautrumas ir specifiskumas.

Mokslinis naujumas

Pirmą kartą atlikta neinvazinio galvospūdžio momentinio matavimo, naudojant išorinį laipsniškai pridedamą slėgį iki 48 mmHg, okulokardinio reflekso analizė. Dėl to buvo nustatytas labai retas okulokardinio reflekso dažnis.

Pasiūlyta nauja metodologija kaip galima būtų monitoruoti neinvaziškai galvospūdį. Metodologija paremta literatūros analize bei sukauptų prospektyvinių klinikinių studijų, kurios atliktos su sergančiais glaukoma pacientais bei sveikais savanoriais, duomenimis. Pagal šią metodiką kaip atraminis akies arterijos segmentų gylis bus naudojamas vidinės miego arterijos kraštas. Tuomet intrakranijinis akies arterijos segmentas gali būti surastas tuo pačiu metu kaip ir ekstrakranijinis akies arterijos segmentas. Remiantis literatūros analize, nauja metodologija taip pat siūlo arterijų vietos nustatymo algoritmą. Kitas šio tyrimo rezultatas yra tai, kad ultragarsinio keitiklio kampas, norint surasti vidinės miego arterijos kraštą, skiriasi nuo bendro intrakranijinio ir ekstrakranijinio akies arterijos segmentų kampo.

Nauji mokslinių duomenų rezultatai, gauti atliekant prospektyvines kliniškes studijas su galvos traumą patyrusiais pacientais, įrodo, kad neinvazinis galvospūdžio monitoringas yra įmanomas naudojant neinvazinį absoliutinės vertės galvospūdžio matavimo prietaisą. Atlikus šį tyrimą buvo nustatyta stipri koreliacija tarp neinvazinio ir invazinio galvospūdžio monitoringų. Neinvazinio galvospūdžio monitoringo tikslumas **0,99** (95 % CI = 0,90 to 0,91), preciziškumas **0,91** (95 % CI = 0,90 to 0,91), diagnostinis jautrumas **0,87** (95 % CI = 0,85 iki 0,89) ir specifiškumas **0,91** (95 % CI = 0,90 iki 0,93).

Disertacijos struktūra

Disertacija susideda iš įvado, penkių pagrindinių skyrių, išvadų, literatūros sąrašo, mokslinių publikacijų sąrašo.

Pirmame skyriuje aptarti invazinio ir neinvazinio galvospūdžio stebėjimai bei išryškinti dabartinės kliniškes metodologijos pranašumai ir trūkumai. Šiame skyriuje taip pat aprašytas naujojo neinvazinio galvospūdžio monitoringo metodas su savo metrologiniais parametrais tokiais kaip tikslumas ir preciziškumas.

Antrame disertacijos skyriuje pateikti prospektyvinės ir retrospektyvinės klinikinių studijų rezultatai atskleidė naujo galvospūdžio monitoringo metodo galimybę. Su šia metodologija patikimi galvospūdžio monitoringo ir momentiniai matavimai yra galimi.

Trečiame disertacijos skyriuje buvo išanalizuota okulokardinio reflekso galimybė neurologiniams ir sergantiems glaukoma pacientams bei sveikiems savanoriams.

Ketvirtame disertacijos skyriuje aprašyta atlikta prospektyvinė palyginamoji klinikinė studija tikslu palyginti neinvazinės ir invazinės smegenų kraujotakos autoreguliacijos rezultatus. Neinvazinis ultragarsinių tūrinių bangų reaktyvumo indeksas parodė stiprią koreliaciją su slėgio reaktyvumo indeksu.

Penktame disertacijos skyriuje aprašyta atlikta prospektyvinė klinikinė studija tikslu palyginti neinvazinius ir invazinius galvospūdžio monitoringo rezultatus. Ši studija atlikta galvos traumas patyrusiems pacientams. Šiame skyriuje pateikiamos neinvazinio galvospūdžio monitoringo metodo išvados su tikslumo, preciziškumo, jautrumo ir specifiškumo parametrų reikšmėmis.

Bendra disertacijos apimtis yra 121 puslapis. Disertacijoje yra 54 paveikslėliai, 13 lentelių ir 188 nuorodos į literatūros šaltinius.

Mokslinių tyrimų finansavimas

Prospektyvinė klinikinė vidinės miego arterijos ir akies arterijos segmentų paieškos studija „Įrodymais pagrįstų glaukomos diagnostikos ir gydymo metodų įdiegimas, taikant novatorišką neinvazinį intrakranijinio spaudimo bei akių kraujotakos rodiklių matavimą“ (VP1-3.1-ŠMM-07-K-03-080) buvo finansuota Europos socialinių fondų.

Prospektyvinės studijos, kurių duomenys buvo panaudoti okulokardinio reflekso analizei, gavo finansavimą iš Europos 7-osios bendrosios programos fondo: tai „BrainSafe“ (sutarties Nr. 232545), Lietuvos-Šveicarijos bendradarbiavimo programos projekto „BrainCare (sutarties Nr. CH-3SMM-01/06), Europos struktūrinių fondų (sutarties Nr. VP1-3.1-ŠMM-07-K-03-080), iš NASA Nacionalinės kosmoso biomedicininų tyrimų institucijos fondo (NASA NCC9-58) ir iš Kosmoso medicinos centro, priklausančio Baylor medicinos koledžui.

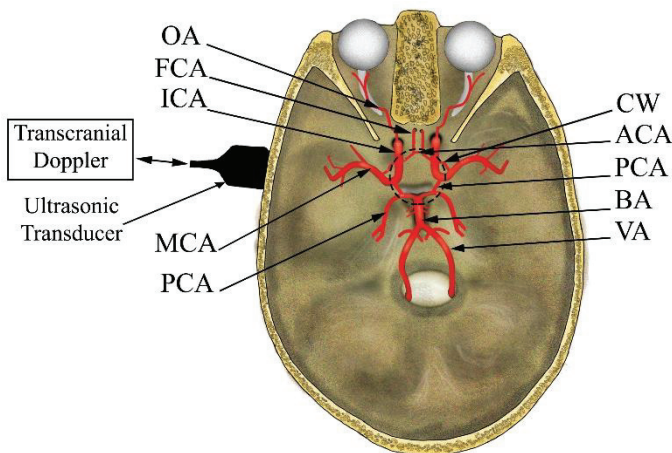
1. NEINVAZINIAI GALVOSPŪDŽIO MONITORINGO METODAI

Jau seniai ir ne vienas egzistuoja skirtingas invazinis galvospūdžio matavimo metodas. Visi jie reikalauja kaukolės atidarymo ar gręžimo, visi sukelia rizikas tokias kaip kraujavimas, infekcija, smegenų audinių pažeidimas. Taigi, pasaulinėje klinikinėje praktikoje yra reikalinga neinvazinė galvospūdžio monitoringo sistema, kuri matuotų/monitoruotų galvospūdį su kliniškai priimtina matavimo/monitoravimo paklaida. Galvospūdžio monitoringo metodas turi būti sukurtas ir išvystytas dėl keleto priežasčių: pirma, tai nėra rizikos komplikacijoms tokioms kaip: momentinis pakraujavimas, kraujavimas, infekcija. Antra, nereiktų monitoringo metu keisti daviklių kaip yra daroma invaziniuose monitoringuose. Trečia, nereikalauja neurochirurgo arba intensyvios terapijos skyriaus darbuotojo kvalifikacijos ir pačio darbo.

Yra sukurtas ultragarsinis transkranialinis „time-of-flight“ (liet. „sklidimo-laiko“) metodas, skirtas galvos smegenų fiziologiniams monitoringams (Ragauskas ir Daubaris, 1995). Metodas paremtas ultragarsinių bangų siuntimu ir signalo arba echo signalo priėmimu (Petkus, Ragauskas, Jurkonis, 2002; Popovic ir kt., 2009; X. Zhang ir kt., 2017). Tas pats metodas gali būti panaudotas dirbant tiek su vienu ultragarsiniu keitikliu arba tiek su dviem (Popovic ir kt., 2009; X. Zhang ir kt., 2017). Tačiau tokiu būdu pamatuoti galvospūdį absoliutiniais matavimo vienetais yra neįmanoma, kadangi galvospūdžio pokyčiai vidinėje kaukolės dalyje yra santykinai per maži lyginant su visu ultragarso sklaidimo keliu nuo vienos kaukolės pusės iki kitos (Petkus ir kt., 2002). Neinvazinis galvospūdžio monitoringas paremtas „time-of-flight“ metodu buvo išbandytas gan nedidelėje klinikinėje studijoje, tačiau matavimo tikslumas šiai dienai yra nepriimtinas klinikinėje praktikoje. Be to, šis metodas yra nepatikimas, kadangi ultragarsinių keitiklių kampai ir padėtys ant kaukolės turi įtakos galvospūdžio matavimui.

1982 metais Aaslid su komanda pirmą kartą pasaulyje pristatė transkranialinį Doplerį (TCD) su tikslu monitoruoti galvos smegenų hemodinamiką (Pav. 1.1.). Nuo to laiko transkranialinis Dopleris tapo patraukliu įrankiu įvertinti smegenų kraujotaką (Hamarat ir kt., 2017). TCD gali būti naudojamas aptikti vazospazmus ir smegenų embolizaciją, smegenų kraujotaką, smegenų kraujotakos sustojimą, galvos smegenų traumas ir neinvaziniam galvospūdžio monitoringui. TCD matuoja raudonųjų kraujo kūnelių tėkmės greitį realiu laiku ir taip yra įvertinamas galvospūdis. Tačiau, beveik visi neinvaziniai galvospūdžio įvertinimo metodai, arba teisingiau būtų sakyti priartėjimai,

paremti TCD remiasi koreliacijos arba modeliavimo principais. Todėl galvospūdžio vertės absoliutiniais matavimo vienetais gauti neįmanoma nes reikalingas kiekvienam pacientui specifinis kalibravimas (Hamarat ir kt., 2017).



Pav. 1.1. Transkranialinio Doplerio ultrasonografinis vaizdas su Willis kraujotakos ratu (Adopted from Hemodynamics AG 2018). Čia: OA – akies arterija, FCA – priekinė kraujotakos arterija, ICA – vidinė miego arterija, CW – Willis ratas, ACA – anteriorinė rišančioji arterija, PCA – posteriorinė rišančioji arterija, BA – basilarinė arterija, MCA – vidinė miego arterija, VA – vertebralinė arterija, PCA – posteriorinė miego arterija.

Smegenys ir jų supančios struktūros yra maitinamos krauju. Vilio (angl. *Willis*) ratas yra suformuotas dviejų vidinių miego arterijų su dviem papildomomis vertebralinėmis arterijomis (Pav. 1.1.) . Visos kitos išvardintos paveikslėlyje arterijos yra Vilio rato dalis. Vilio ratas apjungia šešias pagrindines arterijas į vieną pagrindinį baseiną ir taip iš čia yra paskirstomas kraujas į visas galvos kraujagysles, netgi tais atvejais kuomet trys smegenų maitinimo arterijos gali būti pilnai užsidarę arba neišsivystę.

TCD gali būti panaudotas neinvaziniu būdu išmatuoti smegenų kraujotakos tėkmę vidinei, priekinei bei galinei arterijoms bei jų atšakoms ir akies arterijoms. Vidinė miego arterija (MCA) yra pagrindinė arterija naudojama

TCD matavimams. Šie dopleriniai prietaisai dažniausiai veikia 2 MHz dažnio diapazone, o ultragarsinio keitiklio kampas ir padėtis gali būti paderinami siekiant išgauti stipresnį ir kokybiškesnį signalą.

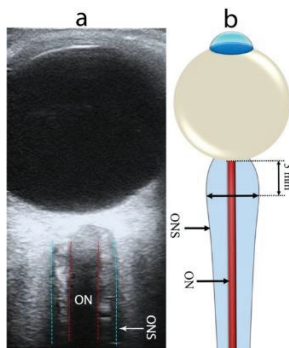
Yra neigiamas ryšys tarp galvos smegenų traumos ir kraujotakos greičio vidinėse smegenų arterijose, t. y. kraujotakos greičių sumažėjimo priežastis yra padidėjęs galvospūdis. Galvospūdžio padidėjimas reiškia pulsacijos indekso (PI) padidėjimą, kuris susijęs su kraujotakos parametru (Bellner ir kt., 2004; Voulgaris ir kt., 2005). Sąryšis yra toks: skirtumas tarp sistolinių ir diastolinių kraujotakos tūrių, padalintas iš vidutinio kraujotakos tūrio.

$$PI = (BFVs - BFVd) / BFVm \quad (2)$$

Čia: PI – pulsacijos indeksas, BFVs – sistolinis kraujotakos greitis, BFVd – diastolinis kraujotakos greitis, BFVm – vidutinis kraujotakos greitis.

Ultragarsinio keitiklio paviršius yra padengiamas signalams laidžiu geliu ir pridedamas prie kaulo. Keičiant keitiklio padėtį ir kampą, yra randamas MCA.

Optinio nervo apvalkalas, kuris yra dalis centrinės nervų sistemos, yra gaubiamas DM apvalkalo ir likvoro (Khan ir kt., 2017; Raboel ir kt., 2012). Dėl to, kuomet padidėja galvospūdis, apvalkalas išsiplečia (Geeraerts, Merceron, Benhamou, Vigue, Duranteau, 2008). Naudojant transokuliarinį ultragarsinį prietaisą, optinio nervo apvalkalo diametro (ONSD) pasikeitimai gali būti atvaizduoti ekrane (Pav. 1.3.). Šis metodas gali būti palygintas su papildomos matavimu naudojant optinės koherencijos tomografijos metodą (OCT), bet ONSD išsiplėtimai įvyksta per sekundes jeigu padidėja galvospūdis (Geeraerts ir kt., 2008).



Pav. 1.3. Optinio nervo apvalkalo diametro (ONSD) matavimas: (a) optinio nervo ir optinio nervo apvalkalo sonografinis vaizdas, (b) vizualinis (edukacinis) optinio nervo ir optinio nervo apvalkalo atvaizdavimas. ON – optinis nervas, ONS – optinio nervo apvalkalas (Pav. 1.3. b yra pritaikytas remiantis Nelson, Mulugeta, Myers, 2014).

Kai galvospūdis padidėja ir tampa daugiau nei 20 mmHg, tada ONSD padidėja ir yra tarp 4,5 ir 5,5 mm (Ballantyne, O'Neill, Hamilton, Hollman, 2002; Geeraerts ir kt., 2007, 2008; Kimberly ir Noble, 2008; Kristiansson ir kt., 2013). Viena iš didžiausių atliktų klinikinių ONSD studijų įrodė, kad kai ONSD diametras > 4,8 mm, tuomet galvospūdis > 20 mmHg. Įrodymai paremti jautrumo ir specifiškumo parametrų skaičiavimais, kurie atitinkamai yra 96 % ir 94 % (Rajajee, Vanaman, Fletcher, Jacobs, 2011).

1.1. Išvados

Neinvaziniai galvospūdžio monitoringo metodai, kurie šiuo metu yra prieinami klinikinėje praktikoje, turi daug privalumų lyginant su invaziniais metodais: nykstamai maža infekcijos rizika arba jos iš viso nėra, ilgalaikis monitoringas. Šiuo metu neinvaziniai galvospūdžio monitoringo metodai yra tyrimų stadijoje, kadangi jie nėra pakankamai tikslūs ir lengvai naudojami (Zhang ir kt., 2017).

2. VIDINĖS MIEGO ARTERIJOS IR AKIES ARTERIJOS SEGMENTŲ PAIEŠKA NORINT IŠMATUOTI IR MONITORUOTI GALVOSPŪDĮ NEINVAZINIU BŪDU

Galvospūdžio monitoringas yra kliniškai svarbus daugumai pacientų, sergančių neurologinėmis ligomis (Hamarat ir kt., 2017) ir kai kurioms neurochirurginėmis situacijomis (Hamarat ir kt., 2017). Galvospūdžio matavimas turi klinikinę reikšmę oftalmologijoje, siekiant įvertinti glaukomos ligos progresą (Hamarat ir kt., 2018), nefrologijoje hemodializės metu ir netgi ginekologijoje laparoskopijos metu.

Transkraniinio Doplerio (TCD) technologija buvo pasiūlyta R. Aaslid 1982 metais, kuri skirta greitam, neinvaziniam realaus laiko smegenų kraujotakos funkcijų tyrimui (Aaslid, Markwalder, Nornes, 1982). TCD yra neinvazinė, nejonizuojanti, nebrangi, lengvai transportuojama ir saugi pacientui ir operatoriui technologija (Hamarat ir kt., 2017). Naujas neinvazinis pagrįstas TCD technologija galvospūdžio matavimo metodas, parodantis matuojamo dydžio vertę mmHg matavimo vienetais ir nereikalaujantis kiekvienam pacientui specifinės kalibravimo procedūros, buvo išvystytas prof. Armino Ragauskos ir jo komandos (A Ragauskas, Daubaris, Dziugys, Azelis, Gedrimas, 2005). Norint teisingai išmatuoti galvospūdžio vertę, TCD operatorius privalo teisingai rankiniu būdu nustatyti vidinį (IOA) ir išorinį (EOA) akies arterijos segmentus. Klinikinės studijos įrodė, kad metodo tikslumas, preciziškumas, diagnostinis jautrumas ir specifiškumas yra priimtinas klinikinėje praktikoje (A Ragauskas ir kt., 2012; Arminas Ragauskas ir kt., 2014).

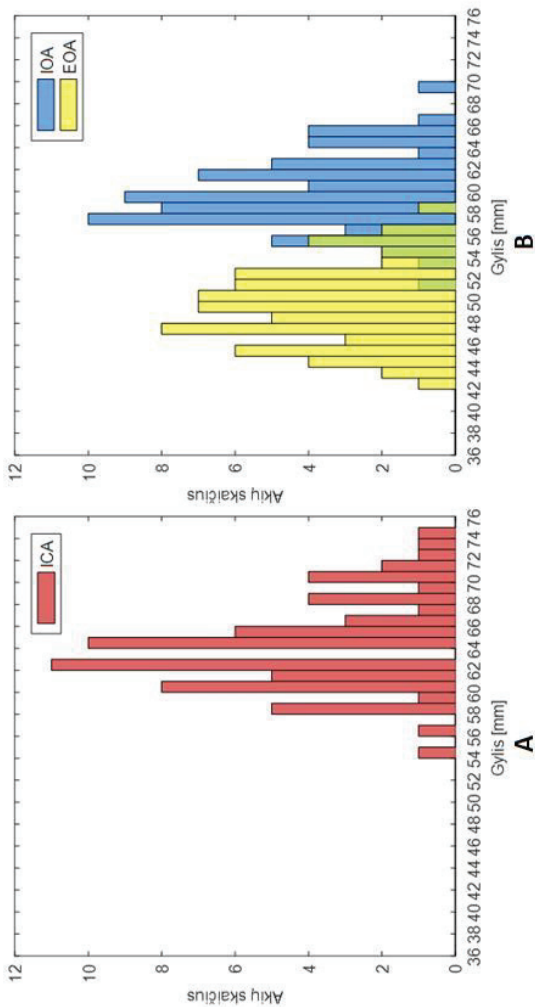
Bendruoju atveju, akies arterija yra pirmoji vidinės miego arterijos atšaka (Hamarat ir kt., 2017). Pulsinių bangų forma vidiniame akies arterijos segmente skiriasi nuo vidinės miego arterijos pulsinių bangų. Todėl yra lengva identifikuoti akies arteriją žinant vidinės miego arterijos pulsinės bangos formą (Hamarat ir kt., 2017). Yra publikuota keletas anatominių akies arterijos studijų rezultatų (Hamarat ir kt., 2017). Žemiau yra pateikta atliktų tokių studijų suvestinė:

1. Atstumas, nuo kur akies arterija kerta *dura matter*, iki ten, kur akies arterija atsišakoja nuo vidinės miego arterijos, yra skirtingas visiems individualiai. Atstumas nuo vidinės miego arterijos iki vidinio akies arterijos segmento gali

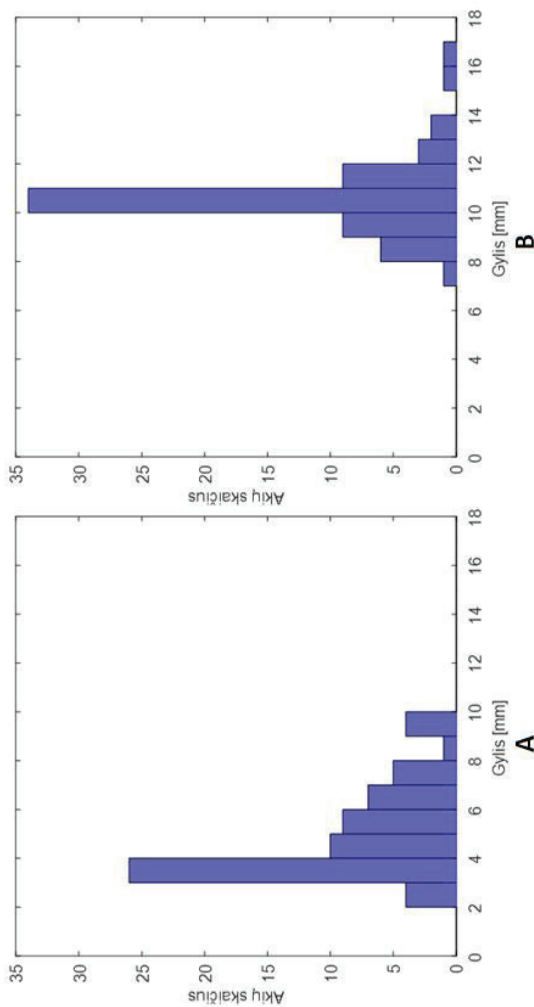
būti nuo 0,5 mm iki 9,5 mm. Atstumas nuo pasirinkto IOA gylio iki ICA krašto įvertinant signalų nepersidengimą turi būti apie 3–5 mm.

2. Akies arterijos diapazonas, kuris tęsiasi nuo orbitos viršūnės iki pat *dura matter* yra 3,9–7,0 mm. EOA segmento gylio nustatymas, įvertinant segmentų galimus persidengimus ir intraorbitalinį kanalą, turi būti tarp 8–12 mm nuo parinkto IOA segmento gylio.

Šios studijos tikslas buvo teisingai aptikti akies arteriją remiantis vidinės miego arterijos kraštu kaip atraminiu gyliu bei nustatyti ultragarsinio keitiklio (UT) padėtį ant akies obuolio tikslu perdengti abiejų akies arterijos segmentų gylius. Šiai studijai atlikti buvo pasirinkta aukšto akispūdžio glaukomos pacientų (HTG) ir sveikų savanorių (HV) tyrimų grupė. Buvo nustatytas vidinės miego arterijos krašto gylis, o ja remiantis, IOA ir EOA segmentų gyliai. Buvo nustatytos UT keitiklio padėties ir kampai ant akies obuolio. Vidutinis ICA atstumas iki kraštinės HTG pacientams buvo 64,3 mm, o sveikiems savanoriams 63,3 mm ($p = 0,21$) (Pav. 2.1.). Vidutinis IOA segmento gylis HTG pacientams buvo 59,2 mm, o sveikiems savanoriams – 59,3 mm ($p = 0,91$). Vidutinis EOA segmento gylis HTG pacientams buvo 48,5 mm, o sveikiems savanoriams – 49,8 mm ($p = 0,14$). Gylių skirtumas tarp tiriamųjų grupių statistiškai nėra žymus (Pav. 2.2.). Tačiau yra didelis ultragarsinio keitiklio kampų padėties skirtumas tarp ICA ir akies arterijos segmentų ($p = 0,0002$). Buvo įrodyta, kad IOA ir EOA segmentų gylių nustatymas gali būti atliktas remiantis atstumu nuo vidinės miego arterijos krašto kaip atraminio atskaitos taško.



Pav. 2.1. Gylių pasiskirstymo grafikai: A – vidinės miego arterijos kraštas; B – vidinio akies arterijos segmento (IOA) bei išorinio akies arterijos segmento (EOA) gyliai. Duomenys surinkti iš 25 aukšto akispūšio glaukoma sergančių pacientų (14 matavimų ant dešinės ir 19 matavimų ant kairės akies) ir iš 23 sveikų savanorių (20 matavimų ant dešinės akies ir 13 matavimų ant kairės akies) (Hamarat ir kt., 2017).



Pav. 2.2. Atstumų pasiskirstymo grafikai: A – skirtumas tarp vidinės miego arterijos (ICA) aptikto krašto gylio ir vidinio akies arterijos (IOA) segmento gylio (ICA-IOA); B – skirtumas tarp vidinio akies arterijos (IOA) segmento gylio ir išorinio akies arterijos (EOA) segmento gylio (IOA-EOA). Duomenys surinkti iš 25 aukšto akispūdzio glaukoma sergančių pacientų (14 matavimų ant dešinės ir 19 matavimų ant kairės akies) ir iš 23 sveikų savanorių (20 matavimų ant dešinės ir 13 matavimų ant kairės akies) (Hamarat ir kt., 2017).

Klinikinėje praktikoje TCD metodologija buvo panaudota nustatyti atstumą nuo užmerktos akies obuolio voko ir reikalingų akies arterijos segmentų. Aukšto akispūdžio glaukoma gali sukelti akies obuolio vidinės struktūros deformacijas. Štai kodėl išmatuoti atstumai aukštą akispūdį turintiems pacientams skyrėsi nuo sveikų savanorių išmatuotų atstumų. Iš tikrųjų, prieš pradedant neinvazinį galvospūdžio matavimą, atstumai tarp vidinės miego arterijos krašto ir pasirinkto IOA segmento gylių, kaip ir, atstumai nuo IOA iki EOA segmentų gylių, turi būti parinkti nepriklausomai nuo akies voko storio ir pacientui būdingų anatominių požymių, kuriems daro įtaką akies obuolys ir jį supanti orbita.

Prospektyviai buvo išbandytas segmentų paieškos metodas. Pirmiausia buvo ieškomas akies arterijos atsišakojimas nuo vidinės miego arterijos, t. y. ieškomas vidinės miego arterijos kraštas. Tuomet 3–5 mm nuo minėto ICA krašto surandamas IOA segmento gylis, o dar 8–12 mm nuo IOA gylio yra surandamas EOA segmento gylis.

Minėtų gylių paieškos buvo atliekamas naudojant daugiagylių TCD prietaisą (BNS ICP 3, Boston Neuroscience, Waltham, MA, JAV), skirtą momentiniam galvospūdžio matavimui. 49 atvejai iš 66 parodė, kad su 74 % tikimybe yra surandamas IOA segmento gylis, kai ne didesnis kaip 5mm atstumas yra išlaikomas iki ICA krašto. 17 atvejų iš 66 parodė, kad IOA segmento gylio parinkimas buvo atliktas nesilaikant pasiūlyto paieškos metodo, t. y. nesilaikant 3–5 mm atstumo nuo ICA krašto. Didžiausias pasirinktas atstumas buvo 9 mm, tačiau vis dar priklauso minėtos anatomicinės studijos gylių diapazonui (0,5–9,5 mm nuo ICA krašto). 61 atvejis iš 66 parodė, kad su 92 % tikimybe yra randamas EOA segmento gylis (8–12 mm nuo IOA segmento gylio). Vis dėl to, EOA segmento gylis, esantis daugiau nei 12 mm nuo IOA segmento gylio, priklauso akies arterijos segmentui, kurį galima patvirtinti stebint TCD spektrogramas. IOA ir EOA segmentų teisingas parinkimas nesiremiant pasiūlytu metodu buvo neįmanomas.

Ultragarso keitiklio pozicionavimas ant akies tikslu surasti vidinę miego arteriją kaip atskaitos pradžios tašką ir surasti vidinį ir išorinį akies arterijos segmentus vienu metu yra sudėtingas uždavinys ir kiekvienam individui skirsis. Todėl tai yra sunki užduotis operatoriui rankiniu būdu surasti minėtus segmentus. Paieškos langas, pritaikytas operatoriui, palengvina minėtų segmentų paiešką.

Ultragarsinio keitiklio padėties kampas ant akies tikslu surasti vidinės miego arterijos kraštą ženkliai skiriasi nuo kampo, kuriuo turi stovėti ultragarsinis keitiklis randant IOA ir EOA segmentus. Studijos metu buvo teigiama, kad, remiantis pasiūlytu metodu, operatorius turi tikėtis skirtingų ultragarsinio keitiklio padėčių ICA ir OA atvejais.

Tačiau ši studija turėjo keletą apribojimų: ribotas tiriamųjų skaičius ir amžius. Gali būti, kad tiriant vaikus, galima gauti kitokius rezultatus. Visi tiriamieji abiejose grupėse buvo europiečiai (baltos rasės žmonės). Todėl negalime teigti, kad tokie patys rezultatai bus gauti atliekant tyrimus su kitos rasės žmonėmis.

Sekančios planuojamos studijos turėtų būti atliekamos panaudojant magnetinio rezonanso vaizdus (MRI). Nestandartinės anatomicinės struktūros aplink vidinę miego arteriją ar aplink akies kraujagyslę gali būti identifikuotos su MRI. Vaizdų atvaizdavimo technologijos turėtų pagerinti IOA ir EOA segmentų paiešką.

Šioje studijoje paminėti metodai gali būti panaudoti kaip gairės tikslu rasti išorinę ir vidinę akies arterijos segmentus ir atlikti patikimą neinvazinį galvospūdžio matavimą. Tai yra svarbu nustatyti diagnozei bei tinkamai gydyti pacientus sergančius glaukoma.

2.1. Išvados

Buvo pristatyta nauja metodologija, kurios esmė buvo surasti vidinės miego arterijos kraštą ir laikyti jį atskaitos tašku ieškant vidinės ir išorinės akies arterijos segmentų tam, kad atlikti patikimą galvospūdžio matavimą.

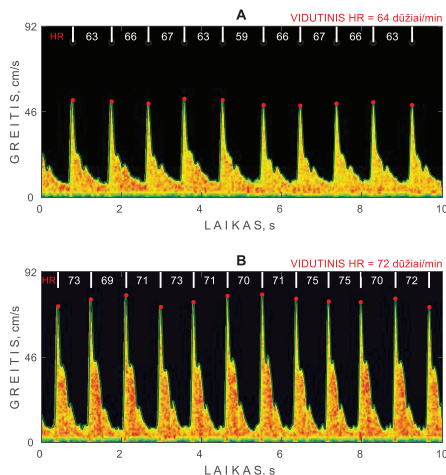
3. GRAFINĖ IR STATISTINĖ OKULOKARDINIO REFLEKSO

ANALIZĖ NEINVAZINIO GALVOSPŪDŽIO MATAVIMO METU

Ašerio refleksas, dar kitaip vadinamas okulokardiniu refleksu (OCR) – tai širdies reiškiny, kuris pasireiškia fiziškai stimuliuojant arba spaudžiant akį (Hamarat ir kt., 2018). 1908 metais Ašeris kartu su Dagnini aprašė šį fenomeną. Šiai dienai, OCR yra trigeminokardijos refleksas porūšis. Kuris geriau žinomas kaip smegenų kamieno refleksas (Hamarat et al., 2018). OCR gali sukelti kai kuriuos fizinius atsakus į širdį, tokius kaip bradikardija, aritmija, arba net širdies sustojimas (Hamarat ir kt., 2018). OCR gali būti iššauktas spaudžiant akių obuolius, traukiant išorinius akių raumenis, darant intraorbitalines injekcijas, hematomų, glaukomos atvejais ar net tempiant vokų

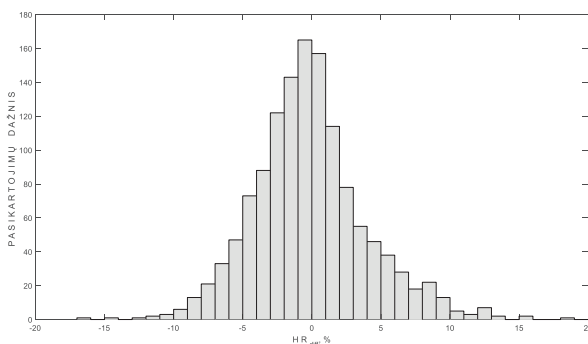
raumenis (Hamarat ir kt., 2018) . Stimulo signalas pirmiausia perduodamas į oftalminį trišakį nervą (V1), kuris po to jungiasi su ciliariniu ganglionu ir visceraliniu motoriniu kaukolės nervo branduoliu. Ilgiausias kaukolės ir pagrindinis parasimpatinis nervas, mago nervas, tiekia parasimpatines skaidulas visiems pagrindiniams organams, įskaitant širdį (Hamarat ir kt., 2018). OCR slenkstis skaičiuojamas kuomet mažėja vidutinis širdies ritmas, palyginti su pradiniu širdies ritmu, užfiksuotu prieš fizinę akies spaudimą ar stimuliavimą. Iššauktam OCR yra kelios slenkstinės ribos (Hamarat ir kt., 2018), tokios kaip 10 % širdies ritmo sumažėjimas (Hamarat ir kt., 2018), 20 % širdies ritmo sumažėjimas (Hamarat ir kt., 2018). Dar vienas slenkstis yra tuomet, kai vidutinis širdies ritmas sumažėja 10 dūžių per minutę (Hamarat ir kt., 2018).

Šio tyrimo tikslas yra ištirti okulokardinio reflekso dažnį atliekant neinvazinį galvosspūdžio matavimą kuomet laipsniškai prie akies obuolio ir jį supančių audinių yra pridodamas slėgis. 101 pacientas ir 56 sveiki savanoriai buvo įtraukti į šią retrospektyvinę studiją. Tiriamųjų amžius – 20–75 metai. Numatyti OCR slenksčiai: 10 % ir 20 % vidutinio širdies ritmo sumažėjimas nuo pradinio ritmo. Nei vienam tiriamajam vidutinis širdies ritmas nebuvo sumažėjęs daugiau nei 20 %. 4 asmenims fiksuotas daugiau nei 10 % vidutinio širdies ritmo sumažėjimas. Vienas iš jų buvo glaukoma sergantis pacientas ir trys buvo sveiki savanoriai. OCR dažnis neinvazinio galvosspūdžio matavimo metu buvo labai žemas ir nesiejamas su jokia kliniškai reikšmingu poveikiu. 10 sekundžių pulsinių bangų kraujotakos spektrogramos užregistruotos neinvazinio ICP matavimo metu prie skirtingų išorinio slėgio žingsnelių pavaizduotos schematiškai 3.1 paveiksle.



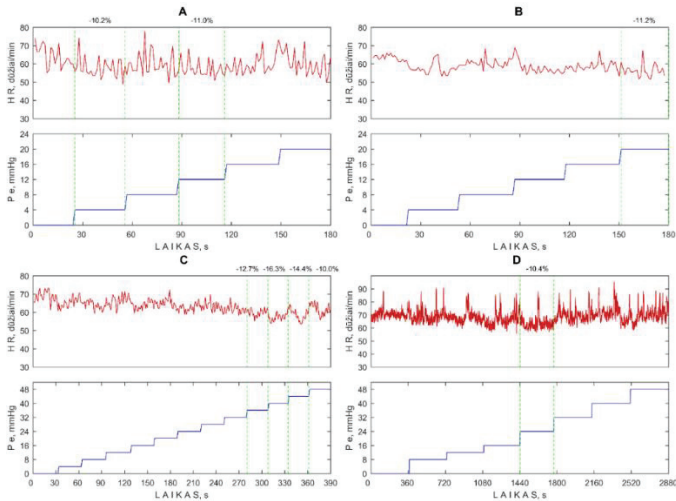
Pav. 3.1. Pateikti akies arterijos pulsinių bangų kraujotakos spektrogramų pavyzdžiai prie skirtingų išoriškai prie akies pridėtų slėgių: (A) 0 mmHg; (B) 48 mmHg. HR – širdies ritmas (Hamarat ir kt., 2018).

Buvo apskaičiuoti skirtumai tarp vidutinio širdies ritmo užregistruoto nesant pridėtam papildomam išoriniam slėgiui ir vidutinio širdies ritmo užregistruoto prie kiekvieno išorinio slėgio žingsnelio. Šie skirtumai buvo išreikšti procentiškai (HR_{diff}) bei naudojami OCR detekcijai. 3.2 paveiksle pateikta HR_{diff} histograma įtraukiant visų grupių pacientus ir sveikus savanorius.



Pav. 3.2. Širdies ritmo pokyčių histograma visų tyrime dalyvavusių tiriamųjų, kuriems buvo išoriškai pridedamas slėgis prie akies akiduobės (Hamarat ir kt., 2018).

Kaip matyti histogramoje, 20 % vidutinio širdies ritmo sumažėjimo riba nebuvo pasiekta per visus 870 slėgių laiptelių. Buvo užfiksuoti tik 8 slėgių laipteliai, prie kurių buvo viršytas 10 % vidutinio širdies ritmo sumažėjimas. Tai buvo užfiksuota tik 4 tiriamiesiems: 3 iš jų sveiki savanoriai, o vienas – glaukoma sergantis pacientas (Pav. 3.3.).



Pav. 3.3. Pateiktos širdies ritmo variacijos prie kiekvieno išoriškai prie akies obuolio pridėto slėgio laiptelio: (A) Sveikas savanoris; (B) Glaukoma sergantis pacientas; (C) Sveikas savanoris ir (D) Sveikas savanoris (Hamarat ir kt., 2018).

3.1. Išvados

Šiame retrospektyviniame tyrime buvo pastebėtas labai mažas sukelto OCR dažnis kuomet buvo pridėdamas išorinis slėgis (nuo 0 mmHg iki 48 mmHg) prie akies obuolio ir jį supančių audinių. Į šį tyrimą buvo įtraukti tik suaugę neurologiniai, glaukoma sergantys ir sunkias galvos traumas patyrę pacientai bei sveiki savanoriai. Sekančios studijos yra reikalingos norint ištirti OCR paplitimą ICP matavimo metu vaikams ir pacientams, sergantiems širdies ir kraujagyslių ligomis.

4. NEINVAZINIS GALVOS SMEGENŲ AUTOREGULIACIJOS

VERTINIMAS REMIANTIS TŪRINIŲ REAKTYVUMO INDEKSU

Galvos smegenims reikia tinkamos maistinės kraujotakos, nes jos turi didžiulę medžiagų apykaitą. Smegenų kraujotakos debitas suaugusiam žmogui yra 750 ml/ min ir tai sudaro 15 % širdies debito. Smegenų kraujotakos sistema turi reaguoti į bet kokius kraujospūdžio ar galvospūdžio pokyčius tikslu išlaikyti stabilų debitą. Stabili smegenų kraujotaka palaikoma smegenų kraujagyslių plačiame kraujospūdžio kitimo intervale dėl miogenų, neurogenų ir metabolinių procesų (Petkus ir kt., 2019). Procesas, gerai žinomas kaip smegenų kraujotakos autoreguliacija (CA), stabilizuoja smegenų kraujotaką nepaisant smegenų perfuzijos slėgio (CPP) svyravimo.

Pacientų, patyrusių galvos traumas, išeiga priklauso nuo sutrikusios smegenų autoreguliacijos (Petkus ir kt., 2019). Atliktos kelios studijos parodė, kad su galvos traumas patyrusių pacientų išeiga buvo palankesnė kai CPP buvo artimas optimaliam CPP (Petkus ir kt., 2019). Taigi, smegenų kraujotakos autoreguliacijos monitoringas yra reikalingas tam, kad būtų įmanoma nustatyti optimalų ir individualų kiekvienam pacientui gydymo planą remiantis optimalaus CPP gydymo strategija (Petkus ir kt., 2019).

Nuolatinis paciento gulimos pozicijos smegenų kraujotakos autoreguliacijos monitoringas naudojant jį optimaliam CPP nustatymui yra daugiamodalinio individualių tikslinių pacientų gydymo strategijų stebėjimo dalis (Petkus ir kt., 2019). Gydymas priklauso nuo identifikavimo optimalaus CPP – CPP vertės, kurioje smegenų kraujotaka veikia geriausiai (V. Petkus ir kt., 2019).

Yra keletas sukurtų metodų, kurie įvertina smegenų kraujotakos autoreguliacijos būklę, matuojant CPP ir CBF svyravimus (Petkus ir kt., 2019) arba smegenų kraujagyslių rezistyvumą CPP arba ABP pokyčiams (Petkus ir kt., 2019). Smegenų kraujotakos autoreguliacijos būsenos įvertinimo metodai priklauso nuo surogatinių fiziologinių parametrų taikymo, kas leidžia pakeisti praktiškai neįgyvendinamą neinvazinį CBF monitoringą. Invaziniam smegenų kraujotakos autoreguliacijos monitoringui yra naudojamas slėgio reaktyvumo indeksas PRx, kuris apskaičiuojamas kaip slenkantis Pearsono koreliacijos koeficientas per keletą minučių tarp lėtųjų ABP(t) ir ICP(t) bangų (Petkus ir kt., 2019):

$$PRx(t) = r(ABPsw(t); ICPsw(t)) \quad (3)$$

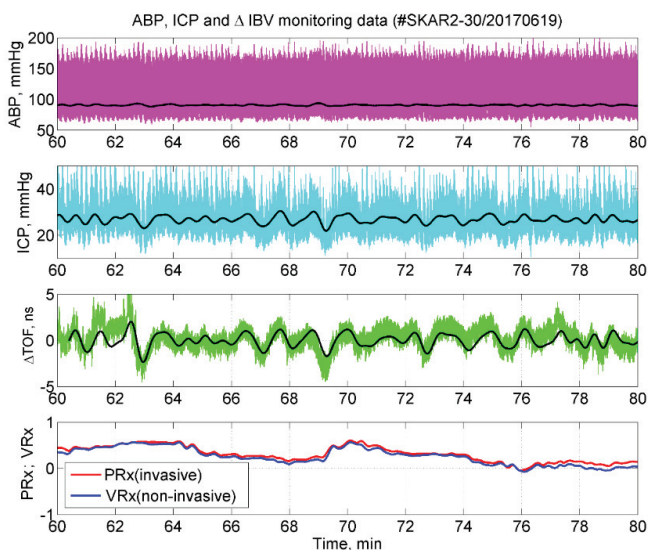
Čia: PRx – slėgio reaktyvumo indeksas; ABPsw – arterinio kraujo spaudimo lėtosios bangos; ICPsw – galvospūdžio lėtosios bangos.

Kraujospūdžio ir galvospūdžio lėtųjų bangų (dar kitaip vadinamų „B bangomis“) dažnis yra nuo 0,5 iki 3 ciklų per minutę, o tai atspindi vazogeninį smegenų kraujotakos autoreguliacijos aktyvumą. Štai todėl minėti du parametrai, t. y. kraujospūdžio ir galvospūdžio lėtosios bangos, yra naudojamos nustatant PRx(t) (Petkus ir kt., 2019). PRx(t) yra bedimensinis dydis ir jo kitimo intervalas yra nuo -1 iki +1. Jis netiesiškai atspindi fazės postūmį tarp kraujospūdžio ABP(t) ir galvospūdžio ICP(t) lėtųjų bangų. Kraujagyslių išsiplėtimas arba susiaurėjimas yra aktyvios smegenų kraujagyslių (kapiliarų ir arteriolių) reakcijos, siekiant palaikyti stabilų CSF esant lėtiems ABP svyravimams. Kraujagyslių diametro pokyčiai sukelia priešingus galvospūdžio ir kraujospūdžio bangų pokyčius. Todėl PRx(t) vertė yra neigiama (Petkus ir kt., 2019). Taigi, smegenų kraujotakos autoreguliacijos būklė gali būti tarp labai teigiamos PRx(t) indekso vertės, kas reiškia sutrikusią autoreguliaciją, arba labai neigiamos PRx(t), kas reiškia pilnai veikiančią autoreguliaciją.

Šiame tyrime ištirtas novatoriškas neinvazinis ultragarsinis smegenų kraujotakos autoreguliacijos (CA) monitoringo metodas, pagrįstas smegenų kraujo tūrio reakcijų realiu laiku matavimais. Tikslas buvo nustatyti šio neinvazinio CA metodo klinikinį pritaikomumą ir atlikti prospektyvinę palyginamąją klinikinę studiją, kurios metu realiu laiku bus palyginami invaziniai ir neinvaziniai smegenų kraujotakos autoreguliacijos monitoringo rezultatai.

Inovatyvus neinvazinio ultragarsinio galvos smegenų kraujotakos autoreguliacijos monitoringo metodo tyrimas yra pagrįstas intrakranijinio kraujo tūrio (IBV) reakcijų realiu laiku metu arterinių kraujospūdžio pokyčių matavimais. Šioje prospektyvinėje studijoje yra siekiama nustatyti neinvazinio galvos smegenų kraujotakos autoreguliacijos metodo klinikinį pritaikomumą atliekant invazinio ir neinvazinio CA metodo rezultatų palyginimą. CA monitoringas buvo atliktas 61 stiprią galvos traumą patyrusiems pacientams skaičiuojant iš invazinių duomenų gautą PRx indeksą ir iš neinvazinių duomenų gautą tūrinį reaktyvumo indeksą VRx. PRx ir VRx tiesinė regresinė

analizė parodė stiprią koreliaciją ($r = 0,843$, $p < 0,001$; 95 % pasikiovimas intervale 0,751 – 0,903). Matuojamų dydžių skirtumo VRx-PRx standartinė deviacija buvo 0,192, o vidutinė vertė 0,065. Ši prospektyvinė klinikinė studija parodė reikšmingą neinvazinio VRx bei invazinio PRx indekso verčių sutapimą. Ultragarsu pagrįstas *time-of-flight* metodas atspindi kraujo tūrio pokyčius akustiniame kelyje, kuris kerta abu smegenų pusrutulius. Todėl VRx gali būti panaudotas kaip neinvazinis smegenų kraujotakos autoreguliacijos indeksas tokiu pat atveju kaip ir PRx indeksas, ir tuo pačiu suteikiantis informaciją apie smegenų kraujotakos autoreguliacijos padėtį, kuri apima visą intrakranijinę hemodinamiką (Pav. 4.1.).



Pav. 4.1. ICP(t), ABP(t) ir IBV(t) monitoringo duomenys: juodos linijos – išfiltruotos lėtosios bangos. Smegenų kraujotakos autoreguliacijos indeksai PRx(t), VRx(t) apskaičiuoti naudojant 20 minučių slenkančiojo vidurkinimo laiko langą. IBV(t) lėtosios bangos yra išreikštos kaip *time-of-flight* signalo pokyčiai ($\Delta TOF(t)$). Abudu indeksai rodo panašią diagnostinę informaciją apie smegenų kraujotakos autoreguliacijos sutrikimą (kai $PRx > 0$, tai $VRx > 0$). Koreliacijos tarp ICP(t) ir IBV(t) lėtųjų bangų koeficientas yra 0,861. Tai įrodo, kad įmanoma panaudoti IBV lėtąsias bangas kaip ICP surogatą tikslu neinvaziniu metodu apskaičiuoti VRx indeksą (Petkus ir kt., 2019).

4.1. Išvados

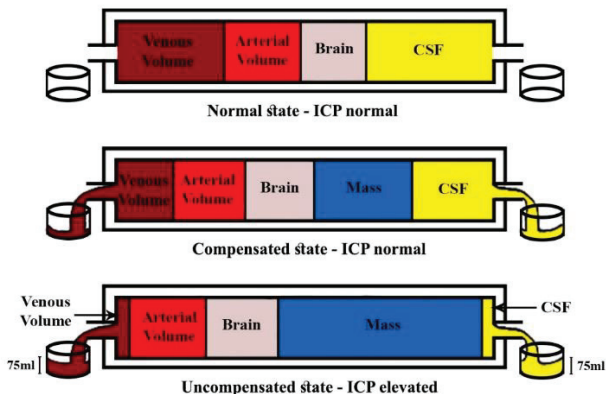
Šioje perspektyvinėje klinikinėje studijoje buvo nustatyta, kad neinvazinis ultragarsinio tūrio reaktyvumo indeksas VR_x, paremtas *time-of-flight* metodu, reikšmingai sutampa su invaziniu PR_x indeksu. Neinvazinis ultragarsinis tūrio reaktyvumo indeksas VR_x, paremtas suminių IBV matavimų, gali būti naudojamas kaip neinvazinis smegenų kraujotakos autoreguliacijos indeksas, parodantis CA padėtį, kaip ir PR_x, visoje galvos smegenų sistemoje. Invazinių ir neinvazinių smegenų kraujotakos autoreguliacijos įvertinimo metodų sutapimas yra geresnis, kai yra didesnės amplitudės IBV ir ICP lėtosios bangos.

5. NUOLATINIS IR NEINVAZINIS GALVOSPŪDŽIO MONITORINGAS

Žmogaus kaukolė yra kietas darinys, turi griežtą struktūrą ir viduje susideda iš trijų pagrindinių komponentų: 80–85 % smegenys, 8–12 % kraujas ir 3–10 % likvoras (smegenų skystis). Pagal Monroe-Kelie doktriną, pasikeitus bet kurio komponento kiekiui, pasikeičia kito komponento kiekis tam, kad būtų išlaikyta pusiausvyra ir smegenų tūrio dinamika. Egzistuoja pradiniai kompensaciniai mechanizmai, kurie užima 150 ml tūrį (Wilson, 2016). Tas pradinis kompensacinis tūris – kaip likvoras – yra nukreipiamas iš subarahnoidinės erdvės į juosmens kanalą, arba – kaip kraujas – padidėja veninis nutekėjimas (Pav. 5.1.). Išnaudojus šiuos kompensacinius slėgio mechanizmus, galvospūdis pradės staigiai didėti (Pav. 5.2.).

$$VIC = V_{\text{blood}} + V_{\text{brain}} + V_{\text{CSF}} + V_{\text{mass}} \quad (5)$$

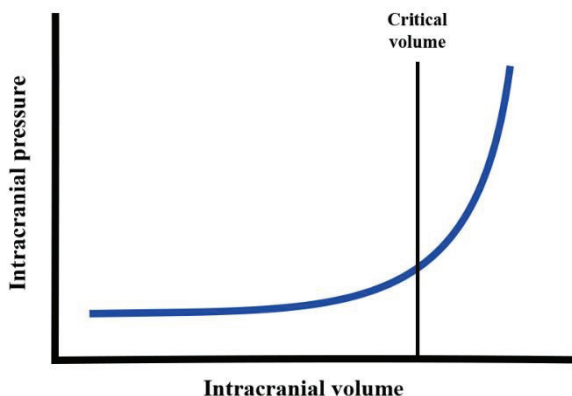
Čia: VIC – intrakranialinis tūris; V_{blood} – kraujo tūris; V_{brain} – smegenų tūris; V_{CSF} – likvoro tūris; V_{mass} – darinio tūris (pvz.: auglio, hematomos ar absceso).



Pav. 5.1. Intrakranialinė kompensacija didėjant darinio masei. Kai viršijama kritinė riba – 150 ml – tuomet staigiai pradeda didėti galvospūdis.

Kai intrakranialinis tūris didėja, tai kraujas ir likvoras yra pagrindiniai smegenų apsaugos veiksniai. Egzistuoja pradinis kompensacinis tūris, kuris susideda iš kraujo ir/arba likvoro, tikslu užkirsti kelią dideliems smegenų slankumo (angl. *compliance*) pokyčiams.

Galvospūdžio monitoringas tam tikrose klinikinėse aplinkose yra nuolat atliekamas, nes gali įvykti staigus patofiziologinis galvospūdžio kitimas. Tokie staigūs patofiziologiniai galvospūdžio kitimai yra būdingi pacientams patyrusiems sunkią galvos traumą (Abdelsadg, Kumar Kanodia, Badran, Abdelsadig, Ballantyne, 2017). Todėl, galvospūdžio monitoringas tokiems pacientams atliekamas dažniausiai (Carney ir kt., 2017).



Pav. 5.2. Galvospūdžio priklausomybė nuo intrakranialinio tūrio. Kol intrakranialinis tūris didėja iki kritinės ribos, tol galvospūdis didėja minimaliai, nes vyksta kompensaciniai procesai. Pasiekus kritinę ribą – 150 ml – galvospūdis pradeda staigiai didėti.

Glasgow Komos Skalė (GCS) yra labiausiai paplitusi balų skaičiavimo sistema, naudojama apibūdinti paciento, patyrusio sunkią galvos traumą, sąmonės lygį (5.1. lentelė).

5.1. Lentelė. Glasgow Komos Skalės vertinami parametrai

Akių reakcija (E)	Kalbos reakcija (V)	Motorinė reakcija (M)
4 = spontaniška	5 = orientuota	6 = paklūsta komandoms
3 = į garsą	4 = sutrikusi	5 = lokali
2 = į slėgį	3 = nėra nuoseklumo	4 = normalūs judesiai
1 = nėra	2 = tik burnos garsai	3 = nenormalūs judesiai
NT = nebandyta	1 = nėra	2 = užsitęsusi
	NT = nebandyta	1 = nėra
		NT = nebandyta

Smegenų traumos klasifikuojamos taip: Sunki – kuomet $GCS \leq 8$; Vidutinė – kuomet $9 < GCS \leq 12$; Lengva – kuomet $13 < GCS \leq 15$. Yra rekomenduojama

monitoruoti galvospūdį sunkią galvos traumą patyrusiems pacientams ($GCS \leq 8$). Glasgow Išeigos Skalė (GOS) nuspręsta naudoti apibūdinant pacientų, patyrusių galvos traumas, išėigos rezultatus (5.2. lentelė).

5.2. Lentelė. Glasgow Išeigos Skalė

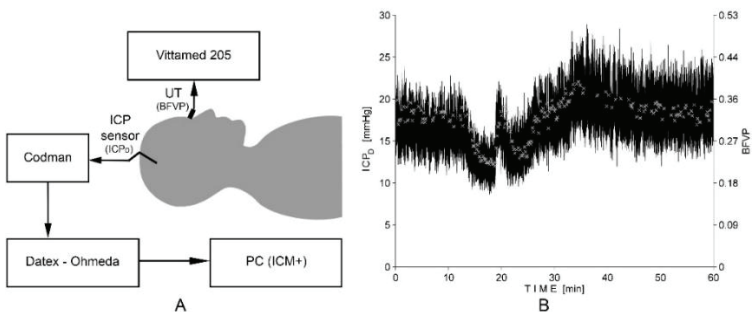
Balai	Įvertinimas	Apibūdinimas
5	Geras atsistatymas	Įprasto gyvenimo atnaujinimas, nepaisant nedidelių trūkumų.
4	Vidutinė negalia	Neįgalus, bet nepriklausomas. Gali dirbti apsaugotoje aplinkoje.
3	Sunkia negalia	Sąmoningas, bet neįgalus. Priklauso nuo kasdienės paramos.
2	Vegetacinė būseną	Minimalus reagavimas.
1	Mirtis	Neišgyvenimas.

Ši pilotinė studija buvo atlikta Vilniaus respublikinėje universitetinėje ligoninėje, Neurochirurgijos skyriuje. Studija paremta 7 sunkią galvos traumą patyrusiais pacientais, kuriems buvo atliktos smegenų operacijos ir implantuoti galvospūdžio matavimo sensoriai. Pacientų demografiniai duomenys ir klinikiniai parametrai pateikti 5.3. lentelėje.

5.3. Lentelė. Pacientų demografiniai duomenys ir klinikiniai parametrai. GCS – Glasgow komos skalė; GOS – Glasgow išieigos skalė; DAI – difuzinis aksonų sužalojimas; SDH – subduralinė hematoma; DBI – difuzinis smegenų sužalojimas; ICP – galvospūdis

Paciento Nr.	Amžius, metai	Lytis	GCS priėmimo	Diagnozė	Galvospūdžio sensoriaus tipas	GOS
1	44	Vyras	3	DAI su kraniaktomija	Intraparenchiminis ICP	1
2	39	Vyras	8	DAI, SDH	Intraparenchiminis ICP	5
3	26	Moteris	7	DAI, SDH	Intraparenchiminis ICP	1
4	19	Vyras	7	DBI	Intraventrikuliarinis ICP	4
5	29	Moteris	5	DAI	Intraparenchiminis ICP	4
6	20	Moteris	4	DAI	Intraparenchiminis ICP	3
7	20	Vyras	7	DAI	Intraparenchiminis ICP	3

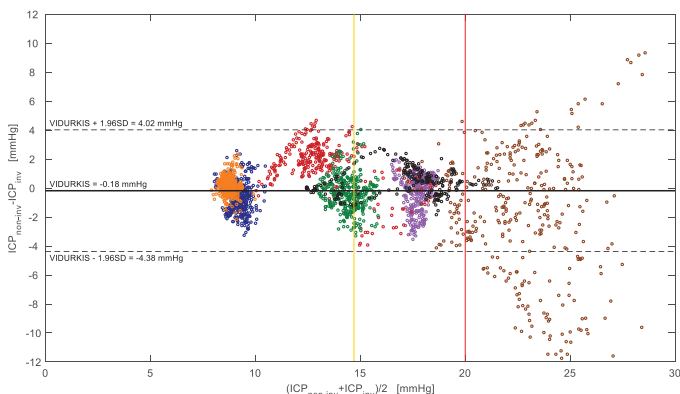
Tyrimų planą patvirtino etikos komisija. Iš kiekvieno paciento gimimaičio buvo gautas informuotas sutikimas. Galvospūdžio monitoringas buvo atliekamas nuo 2016 metų gegužės mėnesio iki 2018 metų sausio mėnesio. 5.3 paveiksle pateikta tuo pačiu metu vykdyto ICP ir kraujo greičio parametro (BFVP) akies arterijoje monitoringo sistema bei užregistruotų duomenų pavyzdys.



Pav. 5.3. (A) Vienalaikė invazinio galvospūdžio (ICP_{inv}) ir kraujo greičio parametro (BFVP) monitoravimo per akies obuolį sistema. (B) Realūs matuojamų parametrų duomenys vienam pacientui.

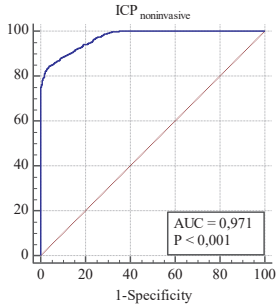
5.4. Išvados

Kiekvienam pacientui buvo naudojama individuali linijinė kalibravimo lygtis, norint transformuoti stebimus kraujo greičių parametrus į slėgio vienetus tikslu palyginti su invazinio galvospūdžio slėgio vienetais. Iš viso buvo surinkti 2268 suporuoti duomenų taškai, skirti galutiniam visų 7 pacientų duomenų palyginimui. Bendra išmatuotų skirtumų tarp tiesiogiai išmatuoto invazinio galvospūdžio ir netiesiogiai išmatuoto neinvazinio dydžio vidutinė vertė yra $-0,18$ mmHg, o standartinis nuokrypis yra $\pm 2,14$ mmHg. Rezultatai yra pateikti Bland-Altman grafiku 5.4 paveiksle. Ekstremumai yra $-11,74$ mmHg ir $9,33$ mmHg, o 95 % visų rezultatų patenka į intervalą nuo $-4,38$ mmHg iki $4,02$ mmHg.



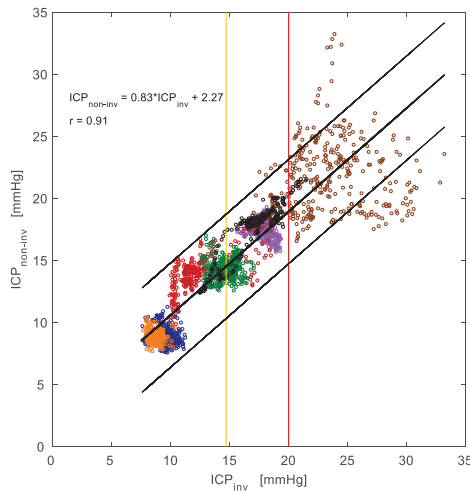
Pav. 5.4. Bland-Altman grafikas. Tiesiogiai išmatuotų invazinių galvospūdžio (ICP_{inv}) ir netiesiogiai įvertintų neinvazinių galvospūdžio ($ICP_{non-inv}$) dydžių vertės apskaičiuotos naudojant 1 minutės slenkančio vidurkinimo langą. Invazinis galvospūdis buvo monitoruotas su Codman firmos prietaisu, o neinvazinis galvospūdis buvo įvertintas su Vittamed 205 prietaisu. Suporuoti duomenys, surinkti iš 7 pacientų, yra pateikti skirtingomis spalvomis: pirmas pacientas – juoda, antras pacientas – violetinė, trečias pacientas – mėlyna, ketvirtas pacientas – ruda, penktas pacientas – raudona, šeštasis pacientas – oranžinė ir septintasis pacientas – žalia. Stora horizontali juoda linija rodo bendrą išmatuotų skirtumų vidurkį, o dvi juodos punktyrinės horizontalios linijos rodo neapibrėžtį ($\pm 1,96$ standartinio nuokrypio). Geltona vertikali linija – 14,7 mmHg – rodo neurologijoje naudojamą leistiną galvospūdžio slenkstį, o raudona – 20 mmHg – neurochirurgijoje naudojamą leistiną galvospūdžio slenkstį.

Kaip parodyta Pav. 5.5., buvo atlikta ROC ir AUC kreivių analizė, kuri parodo bendrą galvospūdžio stebėjimo efektyvumą. ROC analizei atlikti buvo pasirinkta 14,7 mmHg slenkstinė vertė. Galvospūdžio monitoringo tikslumas, preciziškumas, jautrumas ir specifiškumas buvo apskaičiuoti ir gauti: **0,99** (95 % CI = 0,90 to 0,91), **0,9114** (95 % CI = 0,90 to 0,91), **0,87** (95 % CI = 0,85 iki 0,89) ir **0,91** (95 % CI = 0,90 iki 0,93), atitinkamai.



Pav. 5.5. ROC kreivė visiems duomenims. AUC apskaičiuota ir gauta 0,971. ROC analizei atlikti buvo pasirinkta 14,7 mmHg slenkstinė vertė. Reikšmingumo lygmuo $P < 0,001$.

Remiantis visais 2268 suporuotais duomenimis ir atlikus tiesinę regresijos analizę, buvo nustatyta optimali lygtis $y = 0,83 \cdot x + 2,27$. Tiesinė regresinė analizė rodo (Pav. 5.6.), kad yra aiškus teigiamas ryšys tarp monitoringo duomenų, gautų naudojant Vittamed 205 ir Codman ICP. Koreliacijos koeficientas $R = 0,91$.



Pav. 5.6. Tiesinės regresijos grafikas. Tiesiogiai išmatuotų invazinių galvospūdžio (ICP_{inv}) ir netiesiogiai įvertintų neinvazinių galvospūdžio ($ICP_{non-inv}$) dydžių vertės apskaičiuotos naudojant 1 minutės slenkančio vidurkinimo langą. Grafikas rodo stiprų teigiamą ryšį ($r = 0,91$). Pateikti suporuoti duomenys 7 pacientų yra išskirti skirtingomis spalvomis: pirmas pacientas – juoda spalva, antras – violetinė, trečias – mėlyna, ketvirtas – ruda, penktas – raudona, šeštas – oranžinė ir septintas pacientas – žalia spalva. Regresinė lygtis parodo ryšį tarp ICP_{inv} ir $ICP_{non-inv}$: $ICP_{non-inv} = 0,83 \cdot ICP_{inv} + 2,27$. Viršutinė ir apatinė juodos linijos parodo neapibrėžtį ($\pm 1,96 \cdot SD$). Geltona vertikali linija – 14,7 mmHg – rodo neurologijoje naudojamą leistiną galvospūdžio slenkstį, o raudona – 20 mmHg – neurochirurgijoje naudojamą leistiną galvospūdžio slenkstį.

PAGRINDINĖS IŠVADOS

1. Galvospūdžio monitoringo metodų literatūros analizė parodė, kad invaziniai ICP monitoringo metodai pasižymi keletu trūkumų; gali sukelti smegenų kraujavimą ar infekciją, gali įvykti techninių gedimų, be to, apžvelgti invaziniai galvospūdžio monitoringo metodai gali būti naudojami tik neurointensyvios terapijos skyriuje prižiūrint gydytojams-ekspertams. Tuo tarpu neinvaziniai ICP monitoravimo metodai turi mažą infekcijos tikimybę, yra santykinai pigūs ir gali būti naudojami net greitosios pagalbos skyriuose. Neinvazinis galvospūdžio monitoravimo metodas, kuris yra paremtas dviejų gylių transkranijinio Doplerio technologija, pasižymi daug žadančiais klinikiniais įrodymais neinvaziniam ICP momentiniam matavimui bei ilgalaikiam monitoravimui.

2. Prospektyvinė ir retrospektyvinė studijos buvo atliktos su pacientais sergančiais aukšto akispūdžio glaukoma bei sveikais savanoriais siekiant išspręsti vieną iš neinvazinio ICP momentinio matavimo prietaiso techninių klausimų (ultragarsinio keitiklio pozicionavimas ir arterijos segmentų lokacija). Šios studijos rezultatas – pasiūlyta pridėtinės vertės metodologija. Pagal šią metodologiją miego arterijos kraštas yra naudojamas kaip atskaitos gyulis nuo kurio yra parenkami akies arterijos vidinis ir išorinis segmentai, kurie yra reikalingi patikimam momentiniam ICP absoliutinės vertės matavimui. Šioje studijoje pasiūlyti akustiniai langai ant akies voko leidžia su didele tikimybe surasti ICA kraštą bei IOA kartu su EOA. Ultragarsinio keitiklio pozicionavimo studijos metu taip pat buvo nustatyta, kad UT padėties ant akies voko kampai identifikuojant ICA bei IOA kartu su EOA skiriasi statistiškai patikimai ($p = 0.0002$). Operatorius, atlikdamas neinvazinį ICP matavimą, bei remdamasis šia pasiūlyta akies arterijos paieškos metodologija, turi žinoti apie šį kampų skirtumą.

3. Buvo atlikta retrospektyvinė studija, naudojant neurologinių, galvos traumas patyrusių, glaukoma sergančių pacientų bei sveikų savanorių duomenis siekiant nustatyti okulokardinio reflekso paplitimą neinvazinių ICP matavimų metu, kai išorinis slėgis ant akies orbitos yra pažingsniui didinamas iki 48 mmHg. OCR gali būti traktuojamas kaip potenciali saugumo problema kylanti pacientams bei savanoriams. Yra keliatas slenksčių, kuriuos viršijus yra traktuojama jog įvyko OCR: tai 10 % bei 20 % širdies ritmo sumažėjimas lyginant nuo pradinio širdies darbo ritmo. Tačiau slenkstis sukeliantis OCR vis dar tebėra diskutuotinas. Šioje studijoje buvo nustatyta, kad pažingsniui

pridėtas išorinis slėgis ant akies orbitos neinvazinio ICP matavimo metu niekam nesukėlė OCR naudojant 20 % slenkstį ir retais atvejais naudojant 10 % slenkstį. Tikrai 3 sveikiems savanoriams ir vienam glaukoma sergančiam pacientui buvo viršytas 10 % okulokardinio reflekso slenkstis, tačiau širdies ritmo sumažėjimas nebuvo staigus matavimo metu pridėdant išorinį slėgį. Normalus širdies ritmo variabilumas svyruoja intervale nuo 8,97 % iki 13,7 % ir yra priklausomas nuo žmogaus amžiaus, todėl šiais atvejais širdies ritmo sumažėjimas galėjo įvykti ir nuo paties širdies ritmo variabilumo o ne dėl OCR.

4. Buvo atlikta prospektyvinė palyginamoji pacientų, patyrusių galvos traumas, klinikinė studija, kurioje buvo palyginti realaus laiko invaziniai ir neinvaziniai smegenų kraujotakos autoreguliacijos indeksų įverčiai, apskaičiuoti pagal galvospūdžio, arterinio kraujospūdžio bei intrakranijinio kraujo tūrio vertes. Nustatytas reikšmingas VRx ir PRx indeksų sutapimas ($r = 0.724$, $p < 0.001$). Todėl VRx indeksas gali būti naudojamas kaip neinvazinis smegenų kraujotakos autoreguliacijos indeksas, atspindintis informaciją apie visos smegenų autoreguliacijos būklę. Didesnė intrakranijinio kraujo tūrio ir galvospūdžio lėtųjų bangų amplitudė lemia geresnį VRx ir PRx sutapimą.

5. Buvo atlikta prospektyvinė klinikinė neinvazinio galvospūdžio monitoringo studija pacientams, patyrusiems sunkias galvos traumas. Buvo apskaičiuotas tiriamo metodo tikslumas, preciziškumas, diagnostinis jautrumas ir specifiškumas lyginant gautus rezultatus su invazinio galvospūdžio monitoringo rezultatais. Iš viso buvo gauti 2268 suporuoti duomenų taškai iš 7 pacientų. Invaziniu ir neinvaziniu metodu gautų ICP įverčių skirtumų vidurkis yra **-0,18 mmHg**, o standartinis nuokrypis yra $\pm$ **2,14 mmHg**. Bland-Altman analizė parodė, kad naudojant vienos minutės slenkančio vidurkio filtrą 95 % visų suporuotų taškų patenka į intervalą nuo **-4,38** iki **4,02 mmHg**, o kraštinės vertės yra **-11.74** ir **9.33 mmHg**. ROC kreivės analizė parodė kreivės plotą $AUC = 0,971$ (95 % CI = 0,964 iki 0,978). ROC analizė parodė, kad plotas po ROC kreive (AUC) siekia **0,971** (95 % CI = 0.964 to 0.978), $P < 0.0001$. Neinvazinio galvospūdžio monitoringo metodo tikslumo, preciziškumo, diagnostinio jautrumo ir specifiškumo vertės atitinkamai buvo gautos tokios: **0,99** (95 % CI = 0,90 iki 0,91), **0,91** (95 % CI = 0,90 iki 0,91), **0,87** (95 % CI = 0,85 iki 0,89) ir **0,91** (95 % CI = 0,90 iki 0,93). Tiesinė regresinė analizė parodė stiprią teigiamą koreliaciją tarp minėtų dviejų metodų, **$R = 0,83$** , $P < 0,0001$.

REFERENCES

- 1) Aaslid, R., Markwalder, T. M., & Nornes, H. (1982). Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *Journal of neurosurgery*, 57(6), 769–774. United States.
- 2) Abdelsadg, M., Kumar Kanodia, A., Badran, K., Abdelsadig, K., & Ballantyne, E. (2017). Intra Cranial Pressure (ICP) Monitoring in Traumatic Brain Injury; What is the Evidence? *Open access Journal of Neurology & Neurosurgery*, 5.
- 3) Ballantyne, S. A., O'Neill, G., Hamilton, R., & Hollman, A. S. (2002). Observer variation in the sonographic measurement of optic nerve sheath diameter in normal adults. *European journal of ultrasound: official journal of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology*, 15(3), 145–149. Ireland.
- 4) Bellner, J., Romner, B., Reinstrup, P., Kristiansson, K.-A., Ryding, E., & Brandt, L. (2004). Transcranial Doppler sonography pulsatility index (PI) reflects intracranial pressure (ICP). *Surgical neurology*, 62(1), 45–51; discussion 51. United States.
- 5) Brain Trauma Foundation. (2007). Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*, 24 Suppl 1, S1-106. United States.
- 6) BrainFacts. (2018). *Brain Facts* (8th ed.). BrainFacts.org.
- 7) Carney, N., Totten, A. M., O'Reilly, C., Ullman, J. S., Hawryluk, G. W. J., Bell, M. J., Bratton, S. L., et al. (2017). Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery*, 80(1), 6–15. United States.
- 8) Chambers, I. R., Treadwell, L., & Mendelow, A. D. (2001). Determination of threshold levels of cerebral perfusion pressure and intracranial pressure in severe head injury by using receiver-operating characteristic curves: an observational study in 291 patients. *Journal of neurosurgery*, 94(3), 412–416. United States.
- 9) Geeraerts, T., Launey, Y., Martin, L., Pottecher, J., Vigue, B., Duranteau, J., & Benhamou, D. (2007). Ultrasonography of the optic nerve sheath may be useful for detecting raised intracranial pressure after severe brain injury. *Intensive care medicine*, 33(10), 1704–1711. United States.
- 10) Geeraerts, T., Merceron, S., Benhamou, D., Vigue, B., & Duranteau, J. (2008). Non-invasive assessment of intracranial pressure using ocular sonography in neurocritical care patients. *Intensive care medicine*, 34(11), 2062–2067. United States.
- 11) Hamarat, Y., Bartusis, L., Deimantavicius, M., Siaudvytyte, L., Januleviciene, I., Ragauskas, A., Bershad, E. M., et al. (2018). Graphical

- and statistical analyses of the oculocardiac reflex during a non-invasive intracranial pressure measurement. *PLoS ONE*, 13(4).
- 12) Hamarat, Y., Deimantavicius, M., Kalvaitis, E., Siaudvytyte, L., Januleviciene, I., Zakelis, R., & Bartusis, L. (2017). Location of the internal carotid artery and ophthalmic artery segments for non-invasive intracranial pressure measurement by multi-depth TCD. *Libyan Journal of Medicine*, 12(1).
 - 13) Hutchinson, P. J., Kolias, A. G., Tajsic, T., Adeleye, A., Aklilu, A. T., Apriawan, T., Bajamal, A. H., et al. (2019). Consensus statement from the International Consensus Meeting on the Role of Decompressive Craniectomy in the Management of Traumatic Brain Injury : Consensus statement. *Acta neurochirurgica*, 161(7), 1261–1274. Austria.
 - 14) Khan, M. N., Shallwani, H., Khan, M. U., & Shamim, M. S. (2017). Noninvasive monitoring intracranial pressure - A review of available modalities. *Surgical neurology international*, 8, 51. India.
 - 15) Kimberly, H. H., & Noble, V. E. (2008). Using MRI of the optic nerve sheath to detect elevated intracranial pressure. *Critical Care*, 12(5), 181. Retrieved from <https://doi.org/10.1186/cc7008>
 - 16) Krakauskaite, S., Ragauskas, A., Zakelis, R., Petkus, V., Chomskis, R., Preiksaitis, A., Matijosaitis, V., et al. (2016). Accuracy, precision, sensitivity, and specificity of noninvasive ICP absolute value measurements. *Acta Neurochirurgica Supplement*, 122, 317–21.
 - 17) Kristiansson, H., Nissborg, E., Bartek, J. J., Andresen, M., Reinstrup, P., & Romner, B. (2013). Measuring elevated intracranial pressure through noninvasive methods: a review of the literature. *Journal of neurosurgical anesthesiology*, 25(4), 372–385. United States.
 - 18) Lassen, N. A. (1959). Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiological reviews*, 39(2), 183–238. United States.
 - 19) Marmarou, A., Saad, A., Aygok, G., & Rigsbee, M. (2005). Contribution of raised ICP and hypotension to CPP reduction in severe brain injury: correlation to outcome. *Acta neurochirurgica. Supplement*, 95, 277–280. Austria.
 - 20) Marshall, L. F., Smith, R. W., & Shapiro, H. M. (1979). The outcome with aggressive treatment in severe head injuries. Part I: the significance of intracranial pressure monitoring. *Journal of neurosurgery*, 50(1), 20–25. United States.
 - 21) Miller, J. D., Becker, D. P., Ward, J. D., Sullivan, H. G., Adams, W. E., & Rosner, M. J. (1977). Significance of intracranial hypertension in severe head injury. *Journal of neurosurgery*, 47(4), 503–516. United States.
 - 22) Mokri, B. (2001). The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology*, 56(12), 1746–1748. United States.

- 23) Nelson, E. S., Mulugeta, L., & Myers, J. G. (2014). Microgravity-induced fluid shift and ophthalmic changes. *Life (Basel, Switzerland)*, 4(4), 621–665. Switzerland.
- 24) Nourallah, B., Zeiler, F. A., Calviello, L., Smielewski, P., Czosnyka, M., & Menon, D. K. (2018). Critical thresholds for intracranial pressure vary over time in non-craniectomised traumatic brain injury patients. *Acta neurochirurgica*, 160(7), 1315–1324. Austria.
- 25) Ohashi, T., Kase, M., & Yokoi, M. (1986). Quantitative analysis of the oculocardiac reflex by traction on human extraocular muscle. *Investigative ophthalmology & visual science*, 27(7), 1160–1164. United States.
- 26) Petkus, V., Preiksaitis, A., Krakauskaitė, S., Bartusis, L., Chomskis, R., Hamarat, Y., Zubaviciute, E., et al. (2019). Non-invasive Cerebrovascular Autoregulation Assessment Using the Volumetric Reactivity Index: Prospective Study. *Neurocritical Care*, 30(1).
- 27) Petkus, Vytautas, Ragauskas, A., & Jurkonis, R. (2002). Investigation of intracranial media ultrasonic monitoring model. *Ultrasonics*, 40(1–8), 829–833. Netherlands.
- 28) Popovic, D., Khoo, M., & Lee, S. (2009). Noninvasive Monitoring of Intracranial Pressure. *Recent Patents on Biomedical Engineering*, 200.
- 29) Raboel, P. H., Bartek, J. J., Andresen, M., Bellander, B. M., & Romner, B. (2012). Intracranial Pressure Monitoring: Invasive versus Non-Invasive Methods-A Review. *Critical care research and practice*, 2012, 950393. Egypt.
- 30) Ragauskas, A., Daubaris, G., Dziugys, A., Azelis, V., & Gedrimas, V. (2005). Innovative non-invasive method for absolute intracranial pressure measurement without calibration. *Acta neurochirurgica. Supplement*, 95, 357–361. Austria.
- 31) Ragauskas, A., Matijosaitis, V., Zakelis, R., Petrikonis, K., Rastenyte, D., Piper, I., & Daubaris, G. (2012). Clinical assessment of noninvasive intracranial pressure absolute value measurement method. *Neurology*, 78(21), 1684–1691. United States.
- 32) Ragauskas, Arminas, Bartusis, L., Piper, I., Zakelis, R., Matijosaitis, V., Petrikonis, K., & Rastenyte, D. (2014). Improved diagnostic value of a TCD-based non-invasive ICP measurement method compared with the sonographic ONSD method for detecting elevated intracranial pressure. *Neurological research*, 36(7), 607–614. England.
- 33) Ragauskas, Arminas, & Daubaris, G. (1995). Method and apparatus for non-invasively deriving and indicating of dynamic characteristics of the human and animal intracranial media. USA: USPTO. Retrieved from <https://patents.google.com/patent/US5388583A/en>
- 34) Ragauskas, Arminas, Daubaris, G., & Dziugys, A. (1999). Method and

- apparatus for determining the pressure inside the brain. USA: USPTO.
- 35) Rajajee, V., Vanaman, M., Fletcher, J. J., & Jacobs, T. L. (2011). Optic nerve ultrasound for the detection of raised intracranial pressure. *Neurocritical care*, 15(3), 506–515. United States.
 - 36) Ratanalert, S., Phuengpathom, N., Saeheng, S., Oearsakul, T., Sripairojkul, B., & Hirunpat, S. (2004). ICP threshold in CPP management of severe head injury patients. *Surgical neurology*, 61(5), 425–429. United States.
 - 37) Le Roux, P. (2016). Intracranial Pressure Monitoring and Management. In D. Laskowitz & G. Grant (Eds.), . Boca Raton (FL).
 - 38) Saul, T. G., & Ducker, T. B. (1982). Intracranial pressure monitoring in patients with severe head injury. *The American surgeon*, 48(9), 477–480. United States.
 - 39) Smith, M. (2008). Monitoring intracranial pressure in traumatic brain injury. *Anesthesia and analgesia*, 106(1), 240–248. United States.
 - 40) Voulgaris, S. G., Partheni, M., Kaliora, H., Haftouras, N., Pessach, I. S., & Polyzoidis, K. S. (2005). Early cerebral monitoring using the transcranial Doppler pulsatility index in patients with severe brain trauma. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 11(2), CR49-52. United States.
 - 41) Whitmore, R. G., Thawani, J. P., Grady, M. S., Levine, J. M., Sanborn, M. R., & Stein, S. C. (2012). Is aggressive treatment of traumatic brain injury cost-effective? *Journal of neurosurgery*, 116(5), 1106–1113. United States.
 - 42) Wilson, M. H. (2016). Monro-Kellie 2.0: The dynamic vascular and venous pathophysiological components of intracranial pressure. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 36(8), 1338–1350. SAGE Publications Ltd STM. Retrieved from <https://doi.org/10.1177/0271678X16648711>
 - 43) Yang, S. H., & Liu, R. (2017). Cerebral Autoregulation. *Primer on Cerebrovascular Diseases: Second Edition*.
 - 44) Zhang, X., Medow, J. E., Iskandar, B. J., Wang, F., Shokouejinejad, M., Koueik, J., & Webster, J. G. (2017). Invasive and noninvasive means of measuring intracranial pressure: a review. *Physiological measurement*, 38(8), R143–R182. England.

MOKSLINIŲ PUBLIKACIJŲ DISERTACIJOS TEMA SĄRAŠAS

Mokslinės informacijos instituto duomenų bazės „ISI Web of Science“ leidiniuose, turinčiuose citavimo indeksą

1. Petkus, Vytautas; Preiksaitis, Aidanas; Krakauskaite, Solventa; Bartusis, Laimonas; Chomskis, Romanas; **Hamarat, Yasin**; Zubaviciute, Erika; Vosylius, Saulius; Rocka, Saulius; Ragauskas, Arminas. Non-invasive cerebrovascular autoregulation assessment using the volumetric reactivity index: prospective study // Neurocritical care. ISSN 1541-6933. eISSN 1556-0961. 2019, vol. 30, iss. 1, p. 42-50. [IF: **2,857 (2018)**; Q1]
2. **Hamarat, Yasin**; Bartusis, Laimonas; Deimantavicius, Mantas; Siaudvytyte, Lina; Januleviciene, Ingrida; Ragauskas, Arminas; Bershad, Eric M.; Fandino, Javier; Kienzler, Jenny; Remonda, Elke; Matijosaitis, Vaidas; Rastenyte, Daiva; Petrikonis, Kestutis; Berskiene, Kristina; Zakelis, Rolandas. Graphical and statistical analyses of the oculocardiac reflex during a non-invasive intracranial pressure measurement // PLoS One. eISSN 1932-6203. 2018, vol. 13, iss. 4, art. no. e0196155, p. 1-11. [IF: **2,776 (2018)**; Q1]
3. **Hamarat, Yasin**; Deimantavičius, Mantas; Kalvaitis, Evaldas; Šiaudvytė, Lina; Janulevičienė, Ingrida; Žakelis, Rolandas; Bartušis, Laimonas. Location of the internal carotid artery and ophthalmic artery segments for non-invasive intracranial pressure measurement by multi-depth TCD: original article // Libyan journal of medicine. ISSN 1993-2820. eISSN 1819-6357. 2017, vol. 12, iss. 1, art. no. 1384290, p. 1-8. [IF: **1,656 (2017)**; Q2]

Konferencijų žurnaluose indeksuotose „ISI Web of Science“ leidiniuose be citavimo indekso

1. **Hamarat, Yasin**; Petkus, Vytautas; Zakelis, Rolandas; Kumpaitiene, Birute; Svagzdiene, Milda; Sirvinskas, Edmundas; Krakauskaite, Solventa; Ragauskas, Arminas; Benetis, Rimantas. Cerebrovascular autoregulation impairments and postoperative cognitive deterioration after cardiac surgery // Journal of the neurological sciences: abstracts from the World Congress of Neurology (WCN 2019), 15 October 2019, Dubai. . ISSN 0022-510X. eISSN 1878-5883. 2019, vol. 405, suppl., p. 71-72.
2. **Hamarat, Yasin**; Petkus, Vytautas; Deimantavicius, Mantas; Bartusis, Laimonas; Putnynaite, Vilma; Lucinskas, Paulius; Daveckaite, Aakvile;

- Siaudvytyte, Lina; Maciulaityte, Eevelina; Januleviciene, Ingrida; Harris, Alon; Ragauskas, Arminas Glaucoma and cerebral blood flow autoregulation: pilot study // Journal of the neurological sciences: abstracts from the World Congress of Neurology (WCN 2019), 15 October 2019, Dubai. . ISSN 0022-510X. eISSN 1878-5883. 2019, vol. 405, suppl. , p. 99-100.
3. **Hamarat, Yasin**; Preiksaitis, Aidanas; Kalvaitis, Evaldas; Petkus, Vytautas; Lucinskas, Paulius; Putnynaite, Vilma; Krakauskaitė, Solventa; Zubaviciute, Erika; Vosylius, Saulius; Rocka, Saulius; Rastenyte, Daiva; Marcel, J. Aries; Neumann, Jan-Oliver; Ragauskas, Arminas Patient specific TBI patients' treatment: single center study // Journal of the neurological sciences: abstracts from the World Congress of Neurology (WCN 2019), 15 October 2019, Dubai. . ISSN 0022-510X. eISSN 1878-5883. 2019, vol. 405, suppl. , p. 25.
 4. **Hamarat, Yasin**; Deimantavicius, Mantas; Žakelis, Rolandas; Bartusis, Laimonas; Preiksaitis, Aidanas; Ragauskas, Arminas. Comparison of invasive and non-invasive intracranial pressure monitoring // European journal of neurology: 23rd meeting of the ESNCH, Prague, Czech Republic, April 13–16, 2018: book of abstracts. ISSN 1351-5101. eISSN 1468-1331. 2018, vol. 25, iss. S1, P54, p. 60.
 5. Preikšaitis, Aidanas; **Hamarat, Yasin**; Deimantavičius, Mantas; Žakelis, Rolandas; Bartušis, Laimonas; Ragauskas, Arminas. Is non-invasive continuous monitoring of intracranial pressure absolute value possible? // International Journal of Stroke: Abstracts for the 22nd Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics (ESNCH), 19–21 May 2017, Berlin. ISSN 1747-4930. eISSN 1747-4949. 2017, Vol. 12, iss. 1S, p. 29.

Tarptautinių konferencijų pranešimų medžiagoje

1. **Hamarat, Yasin**; Deimantavicius, Mantas; Žakelis, Rolandas; Bartusis, Laimonas; Preikšaitis, Aidanas; Arminas Ragauskas (2018) “A pilot study of non-invasive intracranial pressure monitoring” Bioelectrics 2018: 15th International Bioelectrics Symposium, September 23-26, 2018, Prague, Czech Republic.
2. Petkus, Vytautas; Kumpaitienė, Birute; Krakauskaitė, Solventa; Žakelis, Rolandas; Švagždienė, Milda; Širvinskas, Edmundas; **Hamarat, Yasin**; Chomskis Romanas; Benetis, Rimantas; Ragauskas, Arminas (2017).

- “Continuous non-invasive monitoring of cerebrovascular autoregulation during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in order to protect brain from post-operative cognitive deterioration” E-poster Presentation at XXIII World Congress of Neurology, 16-21 September 2017, Kyoto, Japan.
3. **Hamarat, Yasin**; Žakelis, Rolandas; Petkus, Vytautas; Chomskis Romanas; Kumpaitienė, Birute; Švagždienė, Milda; Širvinskas, Edmundas; Benetis, Rimantas; Ragauskas, Arminas (2017). “Non-invasive Cerebral Autoregulation monitoring during Cardiac Surgery” Oral Presentation at BrainIT meeting, 11-12 September, Heidelberg, Germany.
 4. **Hamarat, Yasin**; Petkus, Vytautas; Žakelis, Rolandas; Kumpaitienė, Birute; Švagždienė, Milda; Krakauskaitė, Solventa; Chomskis Romanas; Širvinskas, Edmundas; Benetis, Rimantas; Ragauskas, Arminas (2017). “System of real-time non-invasive diagnosis of cerebrovascular autoregulation impairments during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and assessment of postoperative deterioration of cognitive functions” Poster Presentation at BrainIT meeting, 11-12 September, Heidelberg, Germany.
 5. Preikšaitis, Aidanas; **Hamarat, Yasin**; Deimantavicius, Mantas; Žakelis, Rolandas; Bartusis, Laimonas; Ragauskas, Arminas (2017). “Is non-invasive continuous monitoring of intracranial pressure absolute value possible?” Poster Presentation at BrainIT meeting, 11-12 September, Heidelberg, Germany.
 6. **Hamarat, Yasin**; Petkus, Vytautas; Žakelis, Rolandas; Bartusis, Laimonas; Krakauskaitė, Solventa; Preikšaitis, Aidanas; Chomskis Romanas; Ročka, Saulius; Ragauskas, Arminas (2017). “Prospective Comparative Clinical Study of Non-Invasive Cerebrovascular Autoregulation Monitor” Poster Presentation at BrainIT meeting, 11-12 September, Heidelberg, Germany.
 7. **Hamarat, Yasin**; Preikšaitis, Aidanas; Petkus, Vytautas; Zubavičiūtė, Erika; Krakauskaitė, Solventa; Ročka, Saulius; Rastenytė, Daiva; Vosylius, Soulius; Ragauskas, Arminas (2017). “Benefit on optimal cerebral perfusion pressure targeted treatment for traumatic brain injury patients” Poster Presentation at BrainIT meeting, 11-12 September, Heidelberg, Germany.

INFORMACIJA APIE AUTORIŲ

Išsilavinimas

- 2015–2019: Kauno technologijos universiteto Prof. K. Baršausko matavimų inžinerijos mokslo krypties doktorantas, Lietuva.
- 2014–2015: Julijaus-Maksimiliano (Julius-Maximiliano) universitetas, Viureburgas, Vokietija. Atlikti eksperimentai ir parašytas magistro darbas. Erasmus programos mainai.
- 2013–2015: molekulinės biologijos ir biotechnologijos magistro kvalifikacinis laipsnis, Vytauto Didžiojo universitetas, Lietuva.
- 2012-2013: Masaryko universitetas, Čekija. Erasmus programos mainai.
- 2009-2013: biologijos bakalauro kvalifikacinis laipsnis, Bulento Ecevit universitetas, Turkija.

Tyrimų kryptys

Neinvazinis galvos smegenų monitoringas. Domisi neurobiologija ir žmogaus genetika.

Darbo patirtis

- 2016–dabar: jaunesnysis mokslo darbuotojas, Kauno technologijos universiteto Sveikatos telematikos mokslo institutas, Lietuva.
- 2014–2015: mokslo darbuotojas, Julijaus-Maksimiliano universiteto Neurobiologijos ir Genetikos katedra, Vokietija.

Pasiekimai

Yasin Hamarat yra 10 mokslinių publikacijų autorius ar bendraautoris. Gautas finansavimas iš MITA, Lietuvos mokslo tarybos. 3 metus iš Turkijos Mokslo fondo buvo gautas finansavimas studijoms Bulento Ecevit universitete.

SUMMARY

Relevance of the research

The skull consists of the cranium and the mandible. The cranium has three contents which are brain, cerebrospinal fluid (CSF), and blood. An increase in one means a decrease in one or both of the remaining two because of the rigid structure of the cranium (Mokri, 2001; Popovic, Khoo, & Lee, 2009). Intracranial pressure (ICP) is the cerebrospinal fluid pressure inside the cranium and is usually expressed in millimeters of mercury. An extended definition of ICP is the pressure around the brain caused by cerebrospinal fluid or blood. Some factors, such as age, body posture, etc., affect the normal range of ICP, and ICP is maintained in a narrow range, specifically, 5–15 mmHg, in healthy supine adults, 3–7 mmHg in children, and 1.5–6 mmHg in term infants (Raboel, Bartek, Andresen, Bellander, & Romner, 2012; Smith, 2008). Cerebral autoregulation (CA) is the mechanism that regulates and maintains the cerebral blood flow (CBF) constant across a range of cerebral perfusion pressures by dilating and constricting arterioles (Yang & Liu, 2017). Lassen described the origin of CA as the triphasic curve consisting of the lower limit, the plateau and the upper limit. In healthy adults, the limits of cerebral autoregulation are between 50 and 150 mmHg for cerebral perfusion pressure (CPP) or 60 and 160 mmHg for mean arterial pressure (MAP) (Lassen, 1959).

$$CPP = MAP - ICP \quad (1)$$

here, CPP is the cerebral perfusion pressure, MAP represents the mean arterial pressure, and ICP stands for intracranial pressure.

ICP is clinically important in neurological and neurosurgical diseases. Even secondary brain injuries that were caused by elevated ICP take place in minutes. For example, a raised ICP is associated with poor outcomes of traumatic brain injuries (TBI). Therefore, reliable and rapid monitoring of ICP is crucial for the patients who have suffered TBI. According to the World Health Organization, more than 5 million people die as a result of trauma yearly. About 2.8 million people sustain TBI each year in the United States. Every 15 seconds, someone suffers TBI in the United States. The direct medical and indirect costs of TBI are calculated as more than \$60 billion a year in the United States (BrainFacts, 2018). In Europe, about 2.5 million people suffer TBI annually. The yearly cost of TBI exceeds €100 million in Europe. 69 million (95% CI 64 to 74 million) individuals suffer TBI each year

worldwide (Hutchinson et al., 2019). TBI is the leading cause of death and permanent disability in young adults.

An ICP monitor is needed to diagnose elevated ICP since clinical evaluation alone is not enough to determine raised ICP. Therefore, an ICP monitor is recommended for TBI patients when the risk of intracranial hypertension and abnormal admission head computed tomography (CT) exists (Brain Trauma Foundation, 2007). The aggressive care including an ICP monitor for patients with TBI can improve the outcome of patients (Alali et al., 2013; Farahvar et al., 2012; Gerber, Chiu, Carney, Hartl, & Ghajar, 2013; Stein, Georgoff, Meghan, Mirza, & El Falaky, 2010; Talving et al., 2013), it is also cost-effective even for older patients (Whitmore et al., 2012).

There are several techniques that can be used to monitor ICP, but the best results are obtained when clinical examination, brain imaging and an ICP monitor are used together (Le Roux, 2016). Two invasive techniques – intraparenchymal and intraventricular methods – are common in clinical practice. The intraventricular method with ventriculostomy (EVD) is considered as the gold standard in monitoring ICP. EVD is also preferred since it can be used for treatment. Several factors play a major role when choosing whichever ICP monitoring method is fit for the patient; those factors are pathology, presence of coagulopathy, device accuracy, ease of insertion, cost, reliability, and bedside setting.

Today, elevated ICP is treated mainly for two reasons: to prevent herniation and to preserve CBF (Le Roux, 2016). In clinical practice, several ICP thresholds are used: 14.7 mmHg (Nourallah et al., 2018), 15 mmHg (Marshall, Smith, & Shapiro, 1979; Saul & Ducker, 1982), 20 mmHg (Marmarou, Saad, Aygok, & Rigsbee, 2005; Miller et al., 1977), 25 mmHg (Ratanaalert et al., 2004) and 35 mmHg (Chambers, Treadwell, & Mendelow, 2001). An individualized threshold of ICP can be set based on patient characteristics, pathology and physiological parameters. Multimodal monitoring including ICP monitoring and CA monitoring can be used to determine the ICP threshold based on clinical and CT findings for the favorable outcome (Le Roux, 2016).

Maintaining the optimal patient-specific cerebral blood flow through the brain is essential for a better outcome for TBI patients. Cerebral perfusion needs to be kept within certain limits to protect the brain (including the eye) from functional damage. A normal brain autoregulates the cerebral blood flow

regardless of any changes in the blood pressure or CPP. Homeostatic mechanisms are usually lost in the case of a head trauma; therefore, brain becomes susceptible to blood pressure changes. When cerebral autoregulation is impaired, an increase in the arterial blood pressure leads to an increase in the cerebral blood flow and intracranial hyperperfusion. In this concept, arterial blood pressure (ABP) acts as the input, and intracranial pressure (ICP) acts as the output, i.e., ABP is the action and ICP is the reaction (Fig. I.1).

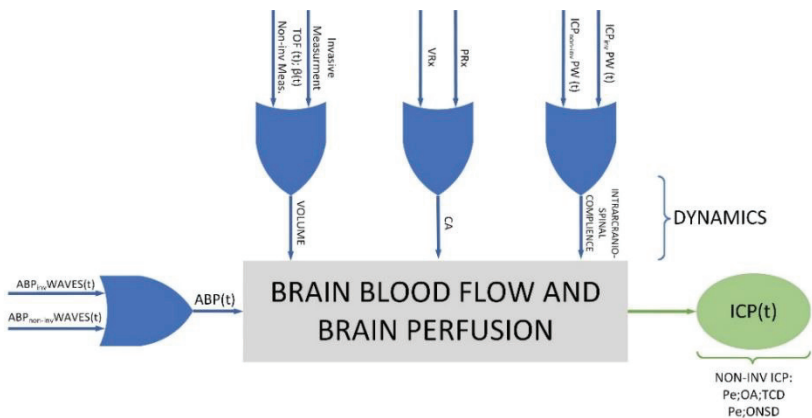


Fig. I.1. Concept of the optimal brain blood flow and brain perfusion. ABP – arterial blood pressure, CA – cerebral autoregulation, ICP – intracranial pressure, Pe – externally applied pressure, OA – ophthalmic artery, TCD – transcranial Doppler, ONSD – optic nerve sheath diameter

Several methodologies have described non-invasive ICP monitoring, yet none of them are denoted by clinically acceptable accuracy. Therefore, ICP monitoring remains an invasive procedure which needs a burr hole to introduce a transducer-coupled probe into the brain parenchyma or ventricles. All the invasive ICP monitoring methods are considerably complex, expensive and suffer from a high risk of misplacement, bleeding, hemorrhage, infection, and injury. Beside these, invasive ICP monitoring methods can be used in specific patients' groups, such as brain tumors, hydrocephalus, idiopathic intracranial hypertension, severe TBI, etc.

A new approach in non-invasive ICP monitoring is needed. This non-invasive ICP monitoring device should be used in a wider group of patients than invasive ICP monitoring. The novel non-invasive absolute value ICP snapshot measurement (Ragauskas & Daubaris, 1995; Ragauskas, Daubaris, & Dziugys, 1999) device has a high level of accuracy and precision (Krakauskaite et al., 2016). Therefore, this methodology can be suitable for long-term monitoring, but there are safety and technological problems which still need to be addressed before using it in the clinical practice. The safety problem is the incidence of the oculocardiac reflex, and the technological problem is the location of IOA and EOA. Thus, this dissertation shall focus on solving those problems and on using the adapted new non-invasive ICP monitoring device in clinical trials.

Scientific-technological problem and research hypothesis

The scientific-technological problem: in which way and by which means is it possible to monitor the intracranial pressure continuously and non-invasively by using a non-invasive absolute value ICP snapshot measurement device; can this non-invasively monitored data be used in the non-invasive cerebrovascular autoregulation assessment?

The research hypothesis was raised after the formulation of the scientific-technological problem: it is possible to monitor ICP continuously and non-invasively by adapting a non-invasive absolute value ICP snapshot measurement device which has clinically acceptable accuracy and precision and to address the problem of safety, if needed, as well as to use the collected non-invasive monitoring data to assess the cerebrovascular autoregulation in patients with TBI.

Aim and tasks of the research

The aim of the research is to assess the possibility of adaption of the non-invasive ICP absolute value snapshot measurement system to continuous ICP and CA monitoring by performing prospective and retrospective studies, to address the technical and safety problems that may occur during non-invasive continuous ICP monitoring.

The following tasks have been formulated to achieve the aim of this research:

1. To analyze and review the existing literature on intracranial pressure monitoring methods; to investigate the possibilities for continuous intracranial pressure monitoring.
2. To carry out a prospective and retrospective study of patients with high tension glaucoma and healthy volunteers: to analyze the location and position of the internal carotid artery and the ophthalmic artery as a technical problem for the operator of a transcranial Doppler.
3. To carry out a retrospective study of neurological and ophthalmological (glaucoma) patients as healthy volunteers: to analyze the oculocardiac reflex as a safety problem for patients and volunteers during continuous ICP monitoring.
4. To carry out the prospective comparative clinical study of patients with a traumatic brain injury; to compare real time invasive and non-invasive cerebrovascular autoregulation indexes calculated from invasive intracranial pressure, invasive arterial blood pressure and non-invasive intracranial blood volume monitoring data.
5. To carry out a prospective clinical study of non-invasive ICP monitoring for patients with a severe traumatic brain injury; to compare the obtained results with the invasive ICP monitoring system by accuracy, precision, diagnostic sensitivity, and specificity.

Scientific novelty

For the first time, the incidence of the oculocardiac reflex was analyzed during non-invasive ICP snapshot measurement which uses external gradual pressure up to 48 mmHg. As a result, a very low incidence of the oculocardiac reflex was found.

The new methodology is suggested for the continuous monitoring of ICP that is based on literature analysis and the accumulated data from a prospective study on glaucoma patients and healthy volunteers. According to this methodology, the edge of the internal carotid artery shall be used as the reference depth. Then, the intracranial segment of the ophthalmic artery can be found simultaneously with the extracranial segment of the ophthalmic artery. The new methodology also suggests the possible location of those arteries

based on literature analysis. Another finding of this study is that the ultrasonic transducer's angle for the edge of the internal carotid artery is different from the angle of the intracranial segment of the ophthalmic artery and the extracranial segment of the ophthalmic artery.

The new scientific data obtained during a prospective study on patients with TBI is that non-invasive ICP monitoring is possible by using a non-invasive absolute value ICP snapshot measurement device. As a result of this study, a strong correlation was found between non-invasive ICP monitoring and invasive ICP monitoring. The accuracy, precision, sensitivity and specificity of non-invasive ICP monitoring were found to be 0.99 (95% CI = 0.90 to 0.91), 0.91 (95% CI = 0.90 to 0.91), 0.87 (95% CI = 0.85 to 0.89) and 0.91 (95% CI = 0.90 to 0.93), respectively.

Structure of the dissertation

This dissertation consists of an introduction, five main chapters, a conclusion, a list of references, and a list of scientific publications.

In Chapter One of the dissertation, invasive intracranial pressure monitoring and non-invasive intracranial pressure monitoring were discussed, and the advantages and disadvantages of the current clinical methodologies were highlighted. The necessity of a novel non-invasive ICP monitoring method with high accuracy and precision is expressed in this chapter.

In Chapter Two of the dissertation, the result of the prospective and retrospective study on a patient with high tension glaucoma and healthy volunteers revealed a new methodology for the monitoring and measurement of ICP. With this methodology, reliable ICP monitoring and snapshot measurement is possible.

In Chapter Three of the dissertation, the incidence of the evoked oculocardiac reflex was analyzed in patients with neurological and ophthalmological (glaucoma) diseases and healthy volunteers.

In Chapter Four of the dissertation, a prospective comparative clinical study was performed in order to compare non-invasive cerebrovascular autoregulation and invasive cerebrovascular autoregulation. The non-invasive ultrasonic volumetric reactivity index showed a strong correlation with the pressure reactivity index.

In Chapter Five of the dissertation, a prospective study was performed on patients with TBI in order to compare non-invasive ICP monitoring with invasive ICP monitoring. This chapter presents such findings as accuracy, precision, sensitivity and specificity of the non-invasive ICP monitoring method.

The total volume of this dissertation is 136 pages. There are 61 figures, 13 tables and 198 references in the text.

Funding of research

This prospective study of the location of the internal carotid artery and the ophthalmic artery segments for non-invasive intracranial pressure measurement and monitoring was supported by the European Social Fund under the Global Grant project Evidence Based Glaucoma Diagnostic and Treatment Methods Employing Innovative Non-Invasive Measurement of Intracranial Pressure and Eye Blood Flow Parameter, Grant number VP1-3.1-SMM-07-K-03-080.

The prospective studies whose data were used for this retrospective OCR analysis received financial support from the European Commission's Seventh Framework Programme project BrainSafe (grant No. 232545), Lithuanian-Swiss Programme project BrainCare (grant No. CH-3SMM-01/06), the European Social Fund under the Global Grant measure (grant No. VP1-3.1-SMM-07-K-03-080), and the National Space Biomedical Research Institute via NASA NCC9-58 and the Center for Space Medicine, Baylor College of Medicine.

GENERAL CONCLUSIONS

1. Literature analysis of ICP monitoring methods showed that invasive ICP monitoring methods have several limitations, including brain hemorrhage, infection, technical failure, and they can be used in neuro-intensive care units under supervision of expert physicians. On the other hand, non-invasive ICP monitoring methods are denoted by a low infection rate, generally low cost, and can be used everywhere outside ICU, even in emergency rooms. The non-invasive ICP monitoring method based on a two-depth transcranial Doppler shows promising clinical evidence for non-invasive ICP snapshot measurement and long-term monitoring.

2. A prospective and retrospective study was performed on patients with high tension glaucoma and healthy volunteers in order to overcome one of the technical problems (the location and position of the ultrasound transducer) of the non-invasive ICP snapshot measurement device. As a result of this study, a value adding methodology was suggested. According to that, the edge of ICA will be used as the reference depth to locate the intracranial and extracranial segments of the ophthalmic artery for a reliable snapshot measurement of the absolute value of ICP. When using the suggested window on the eyelid in this study, there is a high probability to locate the edge of ICA and IOA simultaneously with EOA for the measurement. As a result of this study, the ultrasonic transducer angles beta for the edge of ICA and IOA simultaneously with EOA are statistically significantly different ($p = 0.0002$). The operator measuring the ICP based on newer suggested methodology should be aware of this difference.

3. A retrospective study was performed on patients with a neurological, traumatic brain injury and glaucoma as well as on healthy volunteers in order to analyze the incidence of the evoked OCR during the non-invasive ICP measurement with the gradual external pressure (up to 48 mmHg) on the ocular globe. OCR can be considered as a safety problem for patients and volunteers. There are several thresholds for the evoked OCR including a 10% decrease and a 20% decrease in the baseline heart rate, and the threshold of the evoked OCR remains debatable. This study found out that a gradual external pressure applied to the ocular globe during the non-invasive ICP measurement did not result in OCR at the threshold of a 20% decrease in the HR criterion and rarely reached the threshold of a 10% decrease in the HR criterion. In 3 healthy volunteers and 1 glaucoma patient, the threshold of a 10% decrease was

exceeded. Yet, the heart rate did not rapidly decrease when external pressure was applied for the measurement. The heart rate variability in these cases can be caused by age instead of the oculocardiac reflex, the normal heart rate variability ranges from 8.97% to 13.70%.

4. A prospective comparative clinical study was performed on patients with a traumatic brain injury to compare real time invasive and non-invasive cerebrovascular autoregulation indexes calculated from the intracranial pressure, arterial blood pressure and intracranial blood volume. As a result, significant coincidence between the non-invasive ultrasonic volumetric reactivity index (VRx) monitoring based on ultrasonic time-of-flight measurements of the intracranial blood volume dynamics and the invasive pressure reactivity index (PRx) were found ($r = 0.724$, $p < 0.001$). VRx can be used as a non-invasive cerebrovascular autoregulation index to reflect the integral information of the status of cerebrovascular autoregulation over the entire cranium in the same way as PRx. The higher amplitude of the intracranial blood volume and intracranial pressure slow waves results in better coincidence between VRx and PRx.

5. A prospective clinical study was performed on patients with a traumatic brain injury to compare the non-invasive ICP monitoring method with the invasive ICP monitoring method by means of accuracy, precision, sensitivity, and specificity. A total of 2,268 paired data points were obtained from 7 patients. The total mean and SD of the measured differences between the non-invasive ICP method and the invasive ICP method are -0.18 ± 2.14 mmHg. In Bland Altman analysis with one-minute moving average filtering, 95% of the observations fall in the interval of -4.38 to 4.02 mmHg, the extremes are -11.74 and 9.33 mmHg. ROC curve analysis revealed the area under curve (AUC) 0.971 (95% CI = 0.964 to 0.978), $P < 0.0001$, which means that strong correspondence between the non-invasive ICP method and the invasive ICP method is observed. The accuracy, precision, sensitivity and specificity for non-invasive ICP monitoring were found to be 0.99 (95% CI = 0.90 to 0.91), 0.91 (95% CI = 0.90 to 0.91), 0.87 (95% CI = 0.85 to 0.89) and 0.91 (95% CI = 0.90 to 0.93), respectively. Linear regression analysis showed strong positive relationship between the non-invasive ICP method and the invasive ICP method, with the correlation coefficient being $R = 0.83$, $P < 0.0001$.

UDK 616.831-073(043.3)

SL344. 2020-07-29, 3,5 leidyb. apsk. 1. Tiražas 50 egz. Užsakymas 156.
Išleido Kauno technologijos universitetas, K. Donelaičio g. 73, 44249 Kaunas
Spausdino leidyklos „Technologija“ spaustuvė, Studentų g. 54, 51424 Kaunas