RICARDO DE CARVALHO NOGUEIRA

Autorregulação encefálica durante manobra de preensão
manual avaliada pela técnica de autorregressão de
médias móveis através do Doppler transcraniano

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Neurologia
Orientador: Dr. Edson Bor-Seng-Shu

São Paulo
2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Nogueira, Ricardo de Carvalho

Autorregulação encefálica durante manobra de apreensão manual avaliada pela
técnica de autorregressão de médias móveis através do Doppler transcraniano /
Ricardo de Carvalho Nogueira. -- São Paulo, 2012.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.

Orientador: Edson Bor-Seng-Shu.

Descritores: 1.Encéfalo 2.Autorregulação 3.Fluxo sanguíneo
4.Ultrassonografia Doppler transcraniana

USP/FM/DBD-207/12

DEDICATÓRIA

À minha amada esposa Viviane, razão da minha vida; uma pessoa que abnegou tudo para tornar este momento possível. Obrigado pelo apoio e paciência.

À minha amada e esperada filha Lívia. Espero ensinar-lhe muitas coisas boas e, acima de tudo, aprender com você.

Aos meus amados pais Daisi e Marcos, que sempre serão a base do meu caráter. Agradeço pelo amor incondicional dispensado a mim.

À minha família, que sempre estiveram ao meu lado.

Aos meus mestres Dr. Edson Shu e Prof. Ronney Panerai. Obrigado pelo tempo dedicado a mim e por despertarem o meu interesse científico. Agradeço por terem mostrado a mim que, na vida acadêmica, devemos ser humildes e respeitar o próximo.

AGRADECIMENTOS

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal do Ensino Superior (CAPES) pelo apoio financeiro.

Aos integrantes do Departamento de Física em Medicina da Universidade de Leicester, Inglaterra.

À secretaria da Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pelo auxílio e amizade.

Ao Grupo de Neurosonologia da Divisão de Clínica Neurológica e Neurocirúrgica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pelo apoio dispensado a mim.

Aos colegas do Hospital e Maternidade Santa Catarina, que contribuíram para o meu enriquecimento profissional.

Normalização adotada

Esta tese está em conformidade com as normas em vigor no momento da publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	1
OBJETIVOS	6
REVISÃO DA LITERATURA	8
Autorregulação encefálica: conceitos	9
Regulação do FSE: mecanismos	9
Regulação do FSE: avaliação com DTC	10
PA, FSE, PCrF, PAR	11
AE: estática versus dinâmica	12
AE: modelagem matemática	14
CASUÍSTICA E MÉTODO	20
Técnica de mensuração das variáveis fisiológicas	21
Manobra de preensão manual	22
Experimento	23
Obtenção dos dados	23
Análise estatística	24
RESULTADOS	25
DISCUSSÃO	33
CONCLUSÕES	38
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
APÊNDICE	49

LISTA DE ABREVIATURAS

AE	Autorregulação encefálica
DTC	Doppler transcraniano
EP	Erro padrão
FSE	Fluxo sanguíneo encefálico
IAE	Índice de autorregulação encefálica
Min	Minutos
PA	Pressão sanguínea arterial
PAR	Produto área-resistência
PCO ₂	Pressão parcial de CO ₂
PCrF	Pressão crítica de fechamento
PM	Preensão manual
VFSE	Velocidade de fluxo sanguíneo encefálico

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 Comportamento da pressão arterial e da velocidade do fluxo sanguíneo encefálico em função do tempo.
- Figura 2 Média e desvio-padrão da pressão parcial de CO₂ do ar expirado durante a manobra de preensão manual.
- Figura 3 Comportamento das variáveis hemodinâmicas em um indivíduo durante o repouso, manobra de preensão manual e recuperação.
- Figura 4 Média coerente das variáveis calculadas e derivadas durante a preensão manual.
- Figura 5 Média $\pm$ EP dos valores do índice de autorregulação encefálica em função do tempo nas cinco fases distintas da manobra de preensão manual.
- Figura 6 Média coerente das variáveis mensuradas e derivadas durante o repouso.

RESUMO

Nogueira RC. *Autorregulação encefálica durante manobra de preensão manual avaliada pela técnica de autorregressão de médias móveis através do Doppler transcraniano* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.

Foram analisados os efeitos da manobra de preensão manual (PM) na autorregulação encefálica (AE) dinâmica, através de um método não estacionário que utiliza o modelo de autorregressão de médias móveis. Doze indivíduos saudáveis foram orientados a realizar a manobra de PM durante 11 minutos com contração muscular constante e carga de 30% da força máxima. Registraram-se continuamente as medidas da velocidade do fluxo sanguíneo nas artérias cerebrais médias, pressão parcial de CO₂ (PCO₂) no ar expirado e pressão arterial (PA) não invasiva, durante o repouso (5 min), PM (3 min) e recuperação (3 min). A pressão crítica de fechamento (PCrF) e o produto área-resistência (PAR) foram obtidos empregando-se o método do primeiro harmônico. O índice de autorregulação encefálica (IAE) variável no tempo foi calculado através do modelo da autorregressão de médias móveis. As variáveis foram expressas em porcentagem de variação em relação aos valores obtidos no repouso (30 s previamente ao início da manobra de PM). Não houve alteração significativa da PCO₂ do ar expirado durante MP. A PA aumentou continuamente durante a manobra (27% dos valores basais), enquanto que a velocidade do fluxo sanguíneo encefálico elevou-se inicialmente e alcançou um platô (15% dos valores basais). A elevação da PA aumentou o PAR, possivelmente devido à vasoconstrição arteriolar encefálica, o que refletiria a atuação do componente miogênico na regulação do fluxo sanguíneo encefálico; por outro lado, a PCrF reduziu-se, o que representa a ação do mecanismo metabólico. O IAE apresentou diminuição tanto no início quanto ao fim da manobra de PM; este achado pode estar relacionado à reação de alerta e/ou à diferença no tempo de resposta dos mecanismos envolvidos na adaptação neurovascular (mecanismos miogênico, metabólico e neurogênico). Conclui-se que o estudo da AE dinâmica com o modelo da autorregressão de médias móveis, durante a manobra de PM, pode ampliar os conhecimentos acerca das modificações hemodinâmicas encefálicas durante o exercício e elucidar aspectos ainda pouco conhecidos da resposta fisiológica do organismo.

SUMMARY

Nogueira RC. *Cerebral hemodynamic changes assessed by transcranial Doppler ultrasonography during handgrip maneuver* [thesis]. Faculty of Medicine, University of Sao Paulo, SP (Brazil); 2012.

We investigated the effect of handgrip (HG) maneuver on time-varying estimates of dynamic cerebral autoregulation (CA), using the autoregressive moving average (ARMA) technique. Twelve healthy subjects were recruited to perform HG maneuver during 3 minutes with 30% of maximum contraction force. Cerebral blood flow velocity, end-tidal CO₂ pressure (PETCO₂), and noninvasive arterial blood pressure (ABP) were continuously recorded during baseline, HG and recovery. Critical closing pressure (CrCP), resistance area-product (RAP), and time-varying autoregulation index (ARI) were obtained. PETCO₂ did not show significant changes during HG maneuver. Whilst ABP increased continuously during the maneuver, to reach 27% of its baseline value, CBFV raised to a plateau approximately 15% above baseline. This was sustained by a parallel increase in RAP, suggestive of myogenic vasoconstriction, and a reduction in CrCP that could be associated with metabolic vasodilation. The time-varying ARI index dropped at the beginning and end of the maneuver ($p < 0.005$), which could be related to corresponding alert reactions or to different time constants of the myogenic, metabolic and/or neurogenic mechanisms. Changes in dynamic CA during HG suggest a complex interplay of regulatory mechanisms during static exercise that should be considered when assessing the determinants of cerebral blood flow and metabolism.

INTRODUÇÃO

O acidente vascular encefálico isquêmico, a hemorragia subaracnóidea e o traumatismo cranioencefálico constituem causas comuns de anormalidades das funções circulatórias e motoras encefálicas. Estudos recentes têm revelado comprometimento da regulação do fluxo sanguíneo encefálico (FSE) na fase aguda destas condições. Pesquisas concernentes à regulação microvascular encefálica pode potencialmente abrir horizontes para o refinamento dos protocolos de tratamento destas condições no tocante ao controle da pressão arterial e da circulação encefálica na fase aguda destas doenças, mobilização dos doentes e reabilitação precoce, além de desenvolvimento de indicadores de predição de evolução neurológica (Aries et al, 2010).

Apesar da evolução crescente dos conhecimentos sobre autorregulação encefálica (AE) e da noção de que sua avaliação possa ser valiosa no tratamento destes doentes (Panerai, 1998a), trata-se de um assunto ainda controverso e de pouca aplicação na prática clínica, devido à heterogeneidade dos protocolos de avaliação da AE, ausência de um método padrão-ouro e falta de informações acerca da reprodutibilidade das numerosas técnicas disponíveis.

Contudo, estudos têm demonstrado que a capacidade da AE pode estar comprometida em diversas situações médicas e que a gravidade do comprometimento da AE se correlaciona com o desfecho neurológico desfavorável, incluindo aspectos da função motora.

Poucas publicações referem-se à investigação da relação entre o comportamento da AE, FSE e atividade motora dos indivíduos saudáveis. A

manobra de preensão manual (PM), considerado um exercício físico estático, consiste na contração dos músculos do antebraço e mão e pode ser utilizada na avaliação da resposta autonômica ao exercício, que se caracteriza por aumento da frequência cardíaca, da pressão sanguínea arterial (PA) e do débito cardíaco (Krzemiński et al., 2011; Petrofsky et al., 1975). Apesar de anteriormente se acreditar que essas modificações fisiológicas fossem decorrentes de respostas reflexas à estimulação muscular (Jorgensen et al., 1992; Shepherd, 1981), existem evidências de que outros fatores participam deste processo, tais como as modificações metabólicas (Rasmussen et al., 2006) e a ativação encefálica (Goodwin, 1972; Sander et al., 2010). Demonstrou-se que, durante a manobra de PM, são ativadas bilateralmente áreas corticais encefálicas implicadas na contração dos músculos do antebraço e mão e, também, na regulação autonômica do indivíduo (Potts et al., 2010); conseqüentemente, ocorre aumento do fluxo sanguíneo nas áreas encefálicas ativadas. Conforme a teoria vigente a respeito do controle vasomotor encefálico, a regulação do FSE é também resultante da interação de três mecanismos básicos de resposta vascular, a saber, mecanismos miogênico, metabólico e neurogênico (Busija et al., 1984; Mchedlishvili, 1980; Paulson et al., 1990). Deste modo, a manobra de PM torna-se uma alternativa interessante para o estudo da fisiologia da regulação do FSE, pois resulta em estímulo pressórico (ativação do mecanismo miogênico) e ativação encefálica (ativação dos mecanismos metabólico e neurogênico).

As modificações hemodinâmicas encefálicas associadas à manobra de PM vêm sendo pesquisadas em alguns trabalhos, os quais mostraram resultados variáveis, com aumentos tanto unilaterais (Immis et al., 1998; Jorgensen et al., 1993; Ogoh et al., 2009) quanto bilaterais da VFSE (Giller et al., 2000). Além disso, constatou-se que a AE dinâmica mantém-se preservada durante a manobra de PM, com contrações musculares constantes ou intermitentes (Dawson et al., 2000; Panerai et al., 2001; Eames et al., 2003; Kim et al., 2007; Ogoh et al., 2010). Os métodos de avaliação da AE dinâmica foram baseadas na análise por função de transferência (Kim et al., 2007) ou por técnica do manguito femoral (Ogoh et al., 2010); tais métodos fornecem valores médios do IAE durante um determinado período, no qual se pressupõe que esta variável se mantém constante. Uma vez que a capacidade de AE pode ser explicada pelos mecanismos citados anteriormente, que atuam de forma dinâmica e simultânea para suprir as necessidades metabólicas encefálicas, a influência da manobra de PM na autorregulação cerebrovascular poderia ser explorada com métodos que permitam detectar variações temporais da AE dinâmica, com a utilização da técnica de autorregressão de médias móveis, ao invés de analisá-la através de cálculos de sua média. Além disso, a interação dos mecanismos de regulação microcirculatória encefálica ainda não foi estudada no contexto da manobra de PM e esta questão poderia ser contemplada analisando-se o produto área-resistência (PAR) e a pressão crítica de fechamento (PCrF), variáveis hemodinâmicas que podem

representar, respectivamente, os mecanismos miogênico e metabólico da regulação do FSE (Panerai et al., 2001).

Estas, entre outras razões, justificam a relevância do desenvolvimento desta tese de doutorado.

OBJETIVOS

Os propósitos deste estudo são:

1. Avaliar a viabilidade de se obter estimativas da AE dinâmica, momento a momento, durante a manobra de PM, utilizando o modelo autorregressivo de médias móveis.
2. Verificar se o IAE mantém-se constante durante toda a manobra de PM, conforme demonstrado na literatura científica.
3. Correlacionar o comportamento das variáveis hemodinâmicas PCrF e PAR durante a manobra de PM com base nas teorias miogênica, metabólica e neurogênica.

REVISÃO DE LITERATURA

Autorregulação encefálica: conceitos

O termo AE foi utilizado pela primeira vez por Lassen (1964) para descrever um mecanismo fisiológico que objetiva manter a constância do FSE, apesar de amplas variações da pressão arterial (50 a 150 mmHg). Esse mecanismo protege o encéfalo do hipofluxo sanguíneo decorrente de hipotensão arterial e, também, do excesso de fluxo sanguíneo associado à hipertensão arterial (Lassen, 1964; Heistad et al., 1983; Paulson, 1990). A AE é importante não apenas em condições de anormalidade clínica como o choque hemorrágico e os processos oclusivos das artérias encefálicas, mas também nas atividades diárias como modificação do decúbito do indivíduo (Busija, 1993). A AE fundamenta-se na capacidade de a microcirculação encefálica contrair-se e dilatar-se em resposta às variações da pressão arterial; convém ressaltar que a motricidade microvascular encefálica também contribui no processo de acoplamento entre o metabolismo e o FSE como a elevação do fluxo sanguíneo nas artérias cerebrais posteriores consequente aos estímulos visuais.

Regulação do FSE: mecanismos

Três mecanismos básicos promovem a regulação do FSE: miogênico, metabólico e neurogênico (Mchedlishvili, 1980; Busija, 1984; Paulson et al., 1990). No mecanismo miogênico, postula-se que a parede dos vasos sanguíneos encefálicos (arteríolas pré-capilares), quando submetidos a um estímulo pressórico, reage com contração da musculatura lisa causando

vasoconstrição. No mecanismo metabólico, propõe-se que os produtos derivados do metabolismo endotelial e neuronal são responsáveis tanto pela resposta de vasodilatação quanto de vasoconstrição. No mecanismo neurogênico, a inervação extrínseca e intrínseca dos vasos encefálicos é responsável pelas respostas vasoconstritoras e vasodilatadoras (Johnson, 1986; Peterson et al., 2011). O controle do FSE é resultante do balanço entre estes três mecanismos, influenciados pelas modificações metabólicas encefálicas (acoplamento neurovascular) e modificações da pressão de perfusão encefálica (AE propriamente dita ou autorregulação pressórica) (Kleinfeld et al., 2011). Acredita-se que este balanço é alcançado através da ação simultânea e continuada de respostas vasoconstritoras e vasodilatadoras, as quais, atuando em “conflito”, conseguem manter o FSE adequado às necessidades do organismo (Kleinfeld et al., 2011).

Regulação do FSE: avaliação com DTC

Diversos métodos foram utilizados para estudar a correlação entre PA e FSE, entre eles, a técnica de clareamento do ^{133}Xe (Lassen, 1964), DTC, espectroscopia próxima do infravermelho e angiografia por ressonância magnética (Panerai, 1998a). O DTC revelou-se uma ferramenta valiosa nos estudos da hemodinâmica encefálica devido à sua alta resolução temporal, não invasividade, portabilidade dos equipamentos e capacidade de mensuração, em tempo real, da VFSE durante manobras como a de PM. Para isso, é necessário supor que a VFSE represente indiretamente o FSE,

considerando que a área de secção transversal do vaso se mantenha inalterada frente às oscilações da PA. Existem evidências de que, mesmo com grandes variações da PA, o calibre do vaso não se modifica significativamente (Newell et al., 1994; Serrador et al., 2000), avalizando o método para o uso clínico.

PA, FSE, PCrF e PAR

A constatação da existência de relação linear entre a pressão arterial e o FSE levou a progressos acerca da fisiologia da circulação sanguínea encefálica. Para avaliar o comportamento da hemodinâmica encefálica perante modificações da PA, empregam-se modelos matemáticos capazes de extrair informações relativas à interação entre estas variáveis fisiológicas; nesta análise cumpre salientar duas importantes variáveis derivadas: a PCrF e o PAR. Basicamente, a PCrF é o valor da PA associado à interrupção do FSE, isto é, o valor da PA quando a VFSE é zero, representando a intersecção da extrapolação linear do diagrama de dispersão da VFSE com o eixo da PA (Aaslid et al., 2003). A PCrF é influenciada pela pressão intracraniana e pelo tônus arteriolar da microcirculação encefálica (Panerai et al., 2011). Assim, em indivíduos com pressão intracraniana normal, a PCrF estaria predominantemente sob influência do tônus das arteríolas pré-capilares (Panerai et al., 2003a). Estudos sobre ativação funcional encefálica através do DTC revelaram que a PCrF pode representar o mecanismo metabólico na regulação do FSE. Por conseguinte, a redução da PCrF indica

vasodilatação microvascular encefálica. Por outro lado, a inclinação inversa da regressão linear da PA e da VFSE implica uma importante variável derivada conhecida como PAR (Panerai et al., 2005). Levando em conta que o fluxo sanguíneo é o produto da sua velocidade pela área de secção transversal do vaso, essa variável representaria a resistência que o vaso impõe ao fluxo sanguíneo (resistência vascular) (Panerai et al., 2011); portanto, o aumento do PAR reflete vasoconstricção das arteríolas de resistência. Em suma, a PCrF pode representar o componente metabólico do mecanismo da AE, enquanto que o PAR, o componente miogênico (Panerai et al., 2011). A análise desses mecanismos no contexto da AE parece ser mais apropriada para interpretar a resposta circulatória encefálica.

Além da estimativa da PCrF e PAR, a avaliação circulatória intracraniana compreende ainda a análise qualitativa e quantitativa da resposta autorregulatória encefálica, por meio da abordagem da AE estática e dinâmica.

AE: estática versus dinâmica

A diferença entre a AE estática e dinâmica está no modo de avaliação desse complexo fenômeno regulatório da circulação encefálica (Greenfield et al., 1984; Panerai et al., 1995; Tiecks et al., 1995). A primeira definição sobre AE, idealizada por Lassen (1964), baseou-se no famoso gráfico da curva do FSE em função da PA, no qual a AE foi considerada um fenômeno

estacionário, ou seja, não se considerou a variável tempo na relação entre o FSE e a PA. Após a publicação desse trabalho pioneiro, este enfoque, denominado AE estática, disseminou-se na literatura científica e dominou as pesquisas desta área durante décadas (Lassen, 1964; Paulson et al., 1990).

Para a avaliação da AE pelo método estático, é necessária a mensuração dos valores basais da PA e da VFSE (ou do FSE). Em seguida, é realizado um estímulo que cause variação da PA. Após estabilização da PA em outro nível, estas variáveis são mensuradas novamente e seus valores comparados aos basais. A elevação da PA pode ser induzida por agentes farmacológicos como a fenilefrina, noradrenalina e angiotensina enquanto que a redução da PA por nitroprussiato e trimetafano (Brown, 1978; McDowall, 1982). As variações da PA podem igualmente ser induzidas por modificação do decúbito do corpo (Wilson et al., 2003), hipotermia corpórea (Panerai et al., 2001), manobra de preensão manual (Panerai et al., 2001), dentre outros.

Com o desenvolvimento de novos métodos de monitoração do FSE, constatou-se que a AE não pode ser analisada somente em termos de fenômeno estacionário, com padrão de resposta “tudo ou nada”. Na realidade, quando há oscilações bruscas da PA, o FSE também se modifica quase que imediatamente, contudo retorna aos níveis basais após um intervalo curto de tempo (Early et al., 1974; Greenfield et al., 1984). Aaslid et al. (1989), em seu trabalho intitulado “Dinâmica da autorregulação cerebral em humanos”, utilizou o termo “resposta transitória” para descrever as modificações súbitas e transitórias do FSE causadas pelas variações da PA

induzidas pelo teste do manguito femoral (*thigh-cuff test*). Desde então, este método de avaliação, conhecido como AE dinâmica, passou a ser mais utilizado que o método da AE estática.

Na análise da AE dinâmica, a modificação da PA pode ser provocada pelo teste do manguito femoral, introduzido por Aaslid et al. (1989), entretanto outras técnicas incluem: flutuações espontâneas da PA (Panerai et al., 1995), manobra de Valsalva (Tiecks et al., 1996), teste de inclinação da mesa (*tilt table test*) (Schondorf et al., 1997), compressão carotídea (Smielewski et al., 1996), métodos da variação do CO₂ (Birch, 1995) e preensão manual (Panerai et al., 2001; Kwan et al., 2004).

AE: modelagem matemática

É possível classificar o comportamento da VFSE às oscilações de PA através da simples visualização dos gráficos, o que não é recomendado, em se tratando de um sistema complexo. Para refinamento da análise, foram criados modelos matemáticos, com o objetivo de (Panerai et al., 1999):

- Reduzir os efeitos dos ruídos acerca dos dados.
- Caracterizar o padrão temporal das alterações de PA e FSE.
- Avaliar o papel dos fatores que influenciam a AE, como a PCO₂ sanguínea.
- Quantificar a capacidade da AE.
- Aumentar a sensibilidade e especificidade da análise.

Os modelos matemáticos permitem processar o sinal (*input*) e prever o comportamento do sistema (*output*). Como nas demais áreas da medicina em que se realiza processamento de sinais, existem dois modelos de análise do sinal gerado pelo *input* – linear e não linear (Panerai et al., 1999, 2001), dos quais o linear é o mais utilizado por ser mais simples e viável e por permitir a descrição das principais características da função autorregulatória (Panerai et al., 2008, 2009).

Inicialmente, a mensuração do FSE era demorada, limitando a análise para uma ou duas aferições da AE estática (Meyer et al., 1973; Lou et al., 1979). Além disso, as tentativas de se reproduzir a curva clássica da AE não foram bem sucedidas, pois a obtenção de uma curva satisfatória depende de um mecanismo de *feedback* sensível, não representativo da fisiologia humana (Heistad, 1983). Assim, grande parte da avaliação da AE estática consistia apenas em determinar se a autorregulação estava preservada e se havia deslocamento de sua curva. O modelo matemático inicial fundamentava-se na regressão linear simples, baseada na inclinação da correlação linear entre FSE e PA. Com a evolução das técnicas, particularmente com o advento do DTC, exame de alta resolução temporal, tornou-se possível calcular um índice para a AE estática (Panerai, 1998a), o qual correlaciona a resistência cerebrovascular à pressão arterial, segundo fórmula a seguir (Tiecks et al., 1995): $\Delta RCV\% / \Delta PPE\%$

(RCV – resistência cerebrovascular, PPE – pressão de perfusão encefálica, PIC – pressão intracraniana; presume-se que $PPE = PA - PIC$, onde a PIC é desprezível e, portanto, a PA substitui a PPE)

Entretanto, o caráter estático das estimativas, a necessidade de procedimentos invasivos para modificar a PA, o risco inerente de expor o doente à exaustão da reserva autorregulatória e o surgimento de novos métodos de estudo da AE dinâmica, reduziu a utilização do método estático na avaliação da AE nos estudos clínicos (Aaslid, 2006; Panerai, 1998a).

O primeiro relato de modelo de AE dinâmica foi publicado por Aaslid et al. (1989). Ao provocar redução brusca e transitória da PA através da técnica do manguito femoral, com consequente diminuição brusca da VFSE, estes autores compararam a taxa de recuperação da VFSE em relação à da PA, com a finalidade de determinar se a AE estava preservada ou comprometida – em condições de integridade funcional da AE, a restauração da VFSE ocorre mais rapidamente que a da PA, enquanto que, em situações de comprometimento da AE, a recuperação da VFSE se equalizaria a da PA (Aaslid et al., 1989). Alguns anos depois, Tiecks et al. (1995) propuseram uma análise mais sofisticada, que consistia de um índice de autorregulação encefálica (IAE). Por meio de uma equação de segunda ordem, foi possível obter a resposta da VFSE em relação à PA e compará-la a outras 10 “curvas-padrão” de resposta, que variavam de zero (ausência de autorregulação) a nove (autorregulação máxima). Assim, a curva que melhor se ajustava à da VFSE mensurada corresponderia ao valor do IAE (0-9). Ulteriormente, este índice passou a ser empregado nas avaliações da AE que utilizam as oscilações espontâneas da PA (Panerai, 1998b), entre outras técnicas (Panerai, 2001) (Figura 1).

Figura 1 – Comportamento da pressão arterial (do inglês, ABP) e da velocidade do fluxo sanguíneo encefálico (do inglês, CBFV) em função do tempo. As oscilações espontâneas destas variáveis podem ser utilizadas para avaliar a resposta autorregulatória encefálica (figura B, linha contínua). A resposta obtida pode ser comparada a dez curvas-padrão (figura B, linhas tracejadas), sendo cada uma correspondente a um valor pré-estabelecido de índice de autorregulação encefálica (do inglês, ARI). No exemplo, a melhor correlação foi com a curva que corresponde ao valor três do índice de autorregulação (cortesia do Prof. Ronney B. Panerai)

Outra maneira de se avaliar a AE dinâmica é através da análise de função de transferência. Quando se processa um sinal (por exemplo, da velocidade de fluxo sanguíneo e pressão arterial), este pode ser analisado em função do tempo ou da frequência. Com a transformada de Fourier, o padrão temporal dos sinais pode ser convertido em curvas sinusoidais, o que permite aferir a diferença de fase entre as duas variáveis e analisar a influência da PA na VFSE. Desta forma, quando a PA tem grande influência sobre a VFSE, a fase tende a ser baixa, o que significa que a AE dinâmica está prejudicada (Diehl et al., 1995).

Se por um lado esses modelos avaliam a AE dinâmica, eles também fornecem um valor médio durante todo o período de análise, isto é, para uma determinada análise existe um valor médio de IAE. Isto pode ser de grande utilidade nas manobras com resposta em nível, como no manguito femoral, cujo objetivo é avaliar a autorregulação em um determinado ponto. Tais manobras, porém, não são adequadas a todos os tipos de doentes, principalmente aqueles mais graves, para quem as flutuações de PA representam maior risco de piora da lesão encefálica. Além disso, existem manobras como a preensão manual, o teste pressor ao frio e a manobra de Valsalva, nas quais a oscilação de PA dura alguns segundos ou minutos. Para essas situações, seria mais interessante analisar o IAE de uma maneira não estacionária, o que poderia esclarecer melhor o comportamento da AE dinâmica. Panerai et al. (2003b) propuseram um método que poderia fornecer os valores do IAE variáveis no tempo. Basicamente o modelo consiste em um cálculo, através de uma complexa equação matemática, de

múltiplos valores de IAE durante toda a manobra com o auxílio de uma janela móvel (Panerai et al., 2003b). Portanto, diferentemente dos outros métodos descritos anteriormente, é possível avaliar a variabilidade que ocorre com o IAE durante um intervalo de tempo. É interessante notar que esse modelo demonstrou ser capaz de abordar melhor as variações fisiológicas que ocorrem durante um paradigma de maior duração como a PM (Panerai et al., 2010).

CASUÍSTICA E MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Todos os participantes desta pesquisa assinaram o termo de consentimento informado a respeito do estudo.

Foram incluídos 12 indivíduos saudáveis, 5 do sexo masculino e 7 do sexo feminino, com idade entre 15 e 88 anos (média: $39,4 \pm 19,5$ anos). Os critérios de exclusão foram quaisquer antecedentes de doença cardiovascular ou neurológica, enxaqueca e ausência da janela óssea temporal para passagem de ondas de ultrassom. Os participantes foram orientados a não consumir álcool, nicotina ou cafeína durante 12 horas que antecedem o experimento.

Técnica de mensuração das variáveis fisiológicas

As medições foram realizadas com os indivíduos em posição supina e cabeça em posição neutra. A PA foi registrada continuamente, de modo não invasivo, através da pletismografia de dedo (Finometer, Finapres Medical Systems BV, Holanda), instalado no membro superior esquerdo, sendo o braço posicionado ao nível do coração. A PCO_2 do ar expirado foi medida com capnógrafo acoplado a uma máscara facial. As velocidades do fluxo sanguíneo de ambas as artérias cerebrais médias foram mensuradas continuamente e simultaneamente, utilizando-se equipamentos específicos de Doppler transcraniano e transdutores de 2 MHz (Doppler-Box, DWL,

Alemanha), posicionados em regiões temporais e mantidos através de um suporte desenvolvido para esse fim. Os sinais de fluxo sanguíneo nestas artérias foram detectados nas profundidades entre 50 e 55 mm da superfície dos transdutores. Dados referentes à PA e à velocidade do fluxo sanguíneo encefálico (VFSE) foram transferidos continuamente a um computador, para análise.

Manobra de preensão manual

A manobra de PM foi realizada com a mão direita através de um dinamômetro. Para calcular a força a ser aplicada pelo indivíduo durante esta manobra, os participantes foram orientados a realizar a PM, por três vezes, com intervalo de dez segundos entre as manobras, utilizando a força máxima de contração muscular. Os valores obtidos foram considerados para o cálculo da média das forças máximas de contração. No experimento, a manobra consistiu na PM, durante 3 minutos, com esforço correspondente a 30% do valor médio das forças máximas de contração, em conformidade com publicações anteriores (Ravits, 1997). Os participantes foram solicitados a não movimentar nenhum outro grupo muscular, além dos envolvidos na PM (músculos do antebraço e da mão) (Ravits, 1997).

Experimento

Cada indivíduo foi submetido ao experimento que compreendeu 5 minutos de repouso, seguido de 3 minutos de manobra de PM e, ulteriormente, 3 minutos de recuperação.

Obtenção dos dados

Os dados da PA e VFSE foram obtidos a uma taxa de amostragem de 200 Hz. Todos os sinais foram visualmente inspecionados para identificar artefatos ou ruídos. As espículas foram eliminadas pelo método de interpolação linear. Utilizou-se frequência de 20 Hz como *cut-off* para filtragem dos sinais. Foram identificados o início e o fim de cada ciclo cardíaco, calculando-se os valores médios da VFSE e PA, batimento a batimento cardíaco. As variáveis resistência vascular encefálica (RVE), PCrF e PAR foram obtidas conforme publicações anteriores (Panerai et al., 2011).

A relação entre PA e a VFSE foi calculada por um modelo de autorregressão de médias móveis descrito por Dineen et al. (2010). Resumidamente, a estimativa do IAE, proposta originalmente por Tiecks et al. (1995), foi obtida como variável em função do tempo, reduzindo-se o intervalo da taxa de amostragem para 0,6 s e translação da janela móvel de 60 s, ao longo dos sinais de PA e VFSE. Usando-se as curvas-modelos propostas por Tiecks et al. (1995), calculou-se o correspondente valor do IAE no intervalo de tempo mencionado. O valor do IAE variou de zero (ausência de autorregulação do FSE) a nove (autorregulação máxima). As

variáveis PA, VFSE e frequência cardíaca (FC) foram expressas em porcentagem de variação em relação ao repouso, nos 30 segundos que antecederam a manobra de PM.

Análise estatística

Foi utilizado o teste ANOVA com medidas repetidas para analisar as alterações da PCO_2 no ar expirado no período de repouso, da manobra da PM e de recuperação. Todas as variáveis foram sincronizadas com o início da manobra de PM. As médias (média coerente) e os desvios-padrão (DP) foram calculados em intervalos de 0,6 s. A média coerente foi também obtida no período de repouso, usando como ponto de sincronismo o início da medida. O teste ANOVA com medidas repetidas foi também utilizado com intuito de avaliar o efeito da PM nas variáveis avaliadas em três momentos característicos, a saber: imediatamente antes da manobra de PM (B), imediatamente após a velocidade do FSE alcançar a fase de estabilidade (P1) e no fim da manobra (P2). Os valores médios do IAE para cada sujeito foram extraídos nestes momentos e também em um momento intermediário da manobra que foi determinado como 90 segundos após o seu início. O teste de Scheffè foi utilizado para análise *post-hoc* e o teste t-pareado para análise da diferença entre os lados direito e esquerdo das variáveis mensuradas e derivadas. A significância estatística foi considerada com $p < 0,05$.

RESULTADOS

Os valores (média e DP) das variáveis mensuradas (PA, FC, PCO_2 do ar expirado e VFSE) e de seus derivados (IAE, RVE, PAR e PCrF), no repouso e durante a manobra de PM foram organizados na Tabela 1. Todas as variáveis mensuradas e derivadas, exceto a PCrF, apresentaram modificações significativas com a manobra de PM. Análise *post-hoc* dos valores da PCrF durante a manobra de PM não revelou diferença significativa em relação aos valores basais ($p > 0,05$; teste de Scheffè). Em relação à PCO_2 do ar expirado, notou-se tendência ao aumento nos primeiros 2 minutos da manobra de PM, porém esta elevação não foi significativa (Figura 2).

Tabela 1 – Média e desvio-padrão das variáveis fisiológicas sistêmicas e encefálicas durante o repouso e manobra de preensão manual

Variáveis	Repouso	Platô 1	Platô 2	p
VFSE _E (cm/s)	60,4 (10,7)	68,8 (11,7)	67,7(14,32)	0,003
VFSE _D (cm/s)	65,0 (11,7)	74,0(13,7)	73,0 (14,6)	0,000
PA (mmHg)	98,6 (9,1)	112,9 (9,7)	125,3 (9,5)	0,000
FC (bpm)	70,2 (10,9)	77,8 (9,8)	83,2 (11,5)	0,000
PCrF _E (mmHg)	8,09 (6,56)	4,69 (4,79)	5,65 (5,37)	0,175
PCrF _D (mmHg)	7,19 (6,91)	4,66 (5,26)	6,01 (7,42)	0,593
PAR _E (mmHg.cm ⁻¹ .s ⁻¹)	1,55 (0,36)	1,63 (0,41)	1,83 (0,36)	0,013
PAR _D (mmHg.cm ⁻¹ .s ⁻¹)	1,46 (0,34)	1,50 (0,27)	1,69 (0,33)	0,000
RVE _E	1,68 (0,34)	1,69 (0,38)	1,93 (0,44)	0,003
RVE _D	1,57 (0,35)	1,57 (0,29)	1,77 (0,34)	0,000

VFSE: velocidade do fluxo sanguíneo encefálico; PA: pressão arterial; FC: frequência cardíaca; PCrF: pressão crítica de fechamento; PAR: produto área- resistência; RVE: resistência vascular encefálica; D: lado direito; E: lado esquerdo.

Figura 2 – Média e desvio-padrão da pressão parcial de CO₂ do ar expirado (do inglês, ETCO₂) durante a manobra de preensão manual (p = 0,330)

A manobra de PM levou à elevação da PA e FC (Figuras 3 e 4). Houve elevação progressiva do PAR durante a manobra de PM seguida de redução dos seus valores ao fim da manobra (Figuras 3 e 4), ao contrário da PCrF em que observou-se decréscimo durante PM, seguido de elevação ao fim da manobra (Figura 4).

Figura 3 – Comportamento das variáveis hemodinâmicas em um indivíduo de 19 anos durante o repouso, manobra de prensão manual (barra azul) e recuperação. De cima para baixo: pressão sanguínea arterial (do inglês, ABP), velocidade do fluxo sanguíneo encefálico (do inglês, CBFV), pressão crítica de fechamento (do inglês, CrCP), produto área-resistência (do inglês, RAP) e índice de autorregulação encefálica (do inglês, ARI). Dados concernentes ao hemisfério cerebral esquerdo e direito foram representados, respectivamente, por linha contínua e tracejada

Figura 4 – Média coerente das variáveis avaliadas durante a apreensão manual (barra azul). Frequência cardíaca (do inglês, HR); pressão sanguínea arterial (do inglês, ABP); velocidade do fluxo sanguíneo encefálico (do inglês, CBFV); pressão crítica de fechamento (do inglês, CrCP); produto área-resistência (do inglês, RAP); índice de autorregulação encefálica (do inglês, ARI). As mensurações referentes ao hemisfério cerebral esquerdo e direito foram representadas, respectivamente, por linha contínua e tracejada. Intervalos analisados: barra preta (repouso), branca (P1) e tracejada (P2). Para melhor visualização, o maior valor ± 1 EP foi representado no ponto da ocorrência

A avaliação da capacidade de AE revelou modificações dos IAE durante a PM (ANOVA $p < 0.001$) (Figuras 3, 4 e 5). Os IAE no início e fim da PM foram significativamente diferentes dos índices obtidos nas fases de repouso (pré-PM) e de recuperação (pós-PM) ($p < 0,005$; teste de Scheffè), todavia não foram diferentes entre si (figura 5). Modificações do IAE também foram observadas durante o repouso (pré-PM), apesar de apresentarem amplitude menor em relação às modificações notadas na PM (Figura 6).

Figura 5 – Média $\pm$ EP dos valores do índice de autorregulação encefálica (do inglês, ARI) nas cinco fases distintas da manobra de preensão manual

Figura 6 – Média coerente das variáveis avaliadas durante o repouso. De cima para baixo: pressão sanguínea arterial (em inglês, ABP), velocidade do fluxo sanguíneo encefálico (do inglês, CBFV), índice de autorregulação encefálica (do inglês, ARI). Dados relativos ao hemisfério cerebral esquerdo e direito foram representados, respectivamente, por linha contínua e tracejada. Para melhor visualização, apenas o maior valor $\pm 1EP$ foi representado no ponto de ocorrência

DISCUSSÃO

O presente estudo é o primeiro da literatura científica a avaliar a AE dinâmica durante o exercício estático de PM, utilizando a técnica de autorregressão de médias móveis. Foi possível demonstrar através dessa técnica que a capacidade de AE dinâmica não se mantém constante durante a manobra de PM; houve decréscimos significativos do IAE tanto no início como no fim da manobra de PM. Convém ressaltar que também foram observadas modificações dos valores do IAE durante o repouso, apesar de menos marcantes.

A AE é um mecanismo fisiológico que utiliza a capacidade de dilatação e constrição da microcirculação encefálica para preservar a constância do seu fluxo sanguíneo, quando ocorrem modificações da PA. As diversas técnicas de avaliação da AE dinâmica têm empregado o modelo estacionário, diferentemente da técnica de autorregressão de médias móveis, aplicada no presente estudo, a qual utiliza o modelo não estacionário. Os modelos não estacionários possibilitam descrever o comportamento hemodinâmico encefálico com maior resolução temporal, em relação aos modelos estacionários (Dineen et al., 2010).

Os ajustes cardiovasculares associados ao exercício físico originam-se do sistema nervoso periférico, mediados por fibras não mielinizadas e mielinizadas finas (Kaufman et al., 1983). Por outro lado, estímulos do sistema nervoso central, provenientes do córtex insular e da região anterior do giro do cíngulo, também estão implicados na modulação destes ajustes (Critchley et al., 2000 a, b). Ambos os sistemas geram impulsos nervosos com subsequente liberação de metabólitos que contribuem para produzir

resposta hemodinâmica ao exercício físico, tais como aumento da FC e elevação da PA (Goodwin et al., 1972; Jorgensen et al., 1993). Além disso, existem evidências de que tais sistemas influenciem também o FSE (Nowak et al., 2005; Sato et al., 2009; Williamson et al., 2002), conjuntamente com o mecanismo de acoplamento neurovascular. A elevação do FSE resultante do aumento da demanda metabólica encefálica associada ao exercício físico (acoplamento neurovascular) depende de ajustes dinâmicos e multivariáveis que resultam em dilatação da musculatura lisa arteriolar encefálica. Isto sugere que, durante a execução de um exercício físico, devam ocorrer oscilações do tônus vascular decorrentes da ação dos diferentes mecanismos de regulação do FSE (miogênico, metabólico e neurogênico). A amostra do presente estudo apresentou aumento significativo e bilateral da velocidade do FSE após manobra de PM, o que poderia refletir ativação das áreas corticais encefálicas. Além disso, apesar do aumento da PA, a velocidade do FSE atingiu uma fase de platô, que poderia ser interpretado como funcionamento adequado da AE (Figura 4). Durante a manobra de PM, a elevação da PA foi acompanhada de aumento do PAR, o que poderia sugerir vasoconstrição microcirculatória encefálica (Figura 4). Concomitantemente, a PCrF apresentou comportamento oposto ao do PAR, caracterizado por diminuição de seus valores (da PCrF), indicativa de vasodilatação microvascular associada à ativação de diferentes mecanismos de modulação da resposta neurovascular. Publicações recentes sugerem que o PAR representa o componente miogênico da resposta neurovascular (Panerai et al., 2011), enquanto que a PCrF reflete o componente metabólico

(Panerai et al., 2003a, 2005). A análise da dinâmica de atuação dos mecanismos que compõem a resposta neurovascular autorregulatória é relativamente nova e parece ser relevante para o conhecimento da fisiologia vascular encefálica.

A elevação da PCO_2 sanguínea decorrente de hipoventilação poderia potencialmente provocar as modificações descritas, contudo não houve modificação significativa desta variável no presente estudo (Figura 2).

Os valores do IAE, estimados por meio de uma técnica que apresenta alta resolução temporal (modelo de autorregressão de médias móveis), não permaneceram constantes durante a manobra de PM (Figura 4 e 5), contrariamente aos achados de estudos prévios. A elevação da PA foi acompanhada de redução do IAE nos momentos iniciais da manobra de PM, provavelmente devida à diminuição da reserva autorregulatória da microvasculatura encefálica causada por aumento da PA, fato observado em estudos nos quais a redução da reserva autorregulatória foi provocada por acréscimos da PCO_2 sanguínea (Dineen et al., 2010). É interessante notar que, ao fim da manobra de PM, houve novamente decréscimo do IAE em consonância ao comportamento da PA. Apesar de o funcionamento dos mecanismos de regulação do FSE (miogênico, metabólico e neurogênico) ser continuamente ajustado a cada modificação da PA e ativação cortical encefálica, provavelmente o limiar de ativação e o tempo de resposta destes mecanismos diferem entre si; destarte, quando existe modificação abrupta da PA, pode haver instabilidade transitória do sistema com consequente oscilação dos valores do IAE.

Com referência ao IAE, verificou-se maior variabilidade desta variável durante a manobra de PM do que no período de repouso (Figura 4 e 6), corroborando a hipótese de variabilidade da AE dinâmica ao exercício físico.

As principais limitações deste estudo são: 1) não foi possível determinar o papel do mecanismo neurogênico na regulação do FSE; 2) a VFSE foi considerada como o FSE, o que pode gerar erro de interpretação em casos de variação do calibre do vaso sanguíneo; acredita-se, entretanto, que o calibre das artérias cerebrais médias permanece constante às variações da PA e também da PCO_2 sanguínea (Newell et al., 1994; Serrador et al., 2000); 3) os valores da PA, mensurados através da pletismografia de dedo, foram considerados como representativos da pressão sanguínea das artérias cerebrais médias; embora haja diferenças, a estimativa da PA nos dedos das mãos produz resultados semelhantes aos obtidos com medidas intra-arteriais na aorta ascendente (Panerai et al., 2006); 4) o modelo de autorregressão de médias móveis pode estimar a variação do IAE em função do tempo, contudo não se pode estimar o IAE nos primeiros 30 segundos da avaliação devido aos aspectos técnicos referentes a ajustes nas janelas de filmagem; uma vez que as avaliações incluíam 5 minutos de repouso, a perda de dados dos primeiros 30 segundos não comprometeu os resultados deste trabalho.

CONCLUSÕES

1. O estudo da AE dinâmica durante a manobra de PM, utilizando-se o modelo de autorregressão de médias móveis, é viável para avaliar as modificações da resposta autorregulatória encefálica durante exercícios motores e testes de ativação encefálica de curta duração.
2. O IAE não se mantém constante durante a manobra de PM, em contraste aos resultados de pesquisas prévias.
3. As variáveis PCrF e PAR podem representar, respectivamente, os componentes metabólico e miogênico da regulação do FSE.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aaslid, R. Cerebral autoregulation and vasomotor reactivity. *Front Neurol Neurosci.* 2006;21:216–228.

Aaslid R, Lash SR, Bardy GH, Gild WH, Newell DW. Dynamic pressure-flow velocity relationships in the human cerebral circulation. *Stroke.* 2003;34:1645-1649.

Aaslid R, Lindegaard K F, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke.* 1989;20 45–52.

Aries MJ, Elting JW, De Keyser J, Kremer BP, Vroomen PC. Cerebral Autoregulation in Stroke. A Review of Transcranial Doppler Studies. *Stroke.* 2010;41:2697–2704.

Birch AA, Dirnhuber MJ, Hartley-Davies R, Iannotti F, Neil-Dwyer G. Assessment of autoregulation by means of periodic changes in blood pressure. *Stroke.* 1995;26:834–837.

Brown F, Crockard H, Johns, L, Mullan, S. The effects of sodium nitroprusside and trimethaphan camsylate on cerebral blood flow in rhesus monkeys. *Neurosurgery.* 1978;2:31–34.

Busija DW. Cerebral autoregulation. In: JW Phillis ed. *The Regulation of Cerebral Blood Flow.* Boca Raton, FL: Chemical Rubber Company; 1993.

Busija DW, Heistad DD. Factors involved in the physiological regulation of the cerebral circulation. *Rev Phys Biochem Pharm.* 1984;101:162–211.

Critchley HD, Corfield DR, Chandler MP, Mathias CJ, Dolan RJ. Cerebral correlates of autonomic cardiovascular arousal: a functional neuroimaging investigation in humans. *J Physiol.* 2000a;523:259–270.

Critchley HD, Mathias CJ, Josephs O, O'Doherty J, Zanini S, Dewar BK, Cipolotto L, Shallice T, Dolan RJ. Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidence in humans. *Brain*. 2000b;126:2139–2152.

Dawson SL, Blake MJ, Panerai RB, Potter JF. Dynamic but not static cerebral autoregulation is impaired in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2000;10:126–132.

Diehl RR, Linden D, Lucke D, Berlitz P. Phase relationship between cerebral blood flow velocity and blood pressure. A clinical test of autoregulation. *Stroke*. 1995;26:1801–1814.

Dineen NE, Brodie FG, Robinson TG, Panerai RB. Continuous estimates of dynamic cerebral autoregulation during transient hypocapnia and hypercapnia. *J Appl Physiol*. 2010;108: 604–610.

Eames PJ, Blake MJ, Panerai RB, Potter JF. Cerebral autoregulation indices are unimpaired by hypertension in middle aged and older people. *Am J Hypert*. 2003;16:746–753.

Early CB, Dewey RC, Pieper HP, Hunt WE. Dynamic pressure–flow relationships of brain blood flow in the monkey. *J Neurosurg*. 1974;41 590–596.

Giller CA, Giller AM, Cooper CR, Hatab MR. Evaluation of the cerebral hemodynamic response to rhythmic handgrip. *J Appl Physiol*. 2000;88:2205–2213.

Goodwin GM, McCloskey DI, Mitchell JH. Cardiovascular and respiratory responses to changes in central command during isometric exercise at constant muscle tension. *J Physiol.* 1972;226:173–190.

Greenfield JC, Rembert JC and Tindall GT. Transient changes in cerebral vascular resistance during the Valsalva maneuver in man. *Stroke.* 1984;15:76–79.

Heistad DD, Kontos HA. Cerebral circulation. In: JT Shepherd, FM Abboud ed. *Handbook of physiology.* Bethesda, MD: America Physiological Society, 1983.

Imms FJ, Russo F, Iyawe VI, Segal MB. Cerebral blood flow velocity during and after sustained isometric skeletal muscle contractions in man. *Clinical Science.* 1998;94:353-358.

Johnson PC. Autoregulation of blood flow. *Circulation Research.* 1986; 59:483-495.

Jorgensen LG, Perko M, Hanel B, Schroeder TV & Secher NH. Middle cerebral artery flow velocity and blood flow during exercise and muscle ischemia in humans. *J Appl Physiol.* 1992;72:1123–1132.

Jorgensen LG, Perko G, Payne G, Secher NH. Effect of limb anesthesia on middle cerebral response to handgrip. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1993;264:H553-H559.

Kaufman MP, Longhurst JC, Rybicki KJ, Wallach JH, Mitchell JH. Effects of static muscular contraction on impulse activity of groups III and IV afferents in cats. *J Appl Physiol.* 1983;55:105–112.

Kim Y, Krogh-Madsen R, Rasmussen P, Plomgaard P, Ogoh S, Secher NH, van Lieshout JJ. Effects of hyperglycemia on the cerebrovascular response to rhythmic handgrip exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293:H467–H473.

Kleinfeld D, Blinder P, Drew PJ, Driscoll JD, Muller A, Tsai PS, Shih AY. A guide to delineate the logic of neurovascular signaling in the brain. *Front Neuroenergetics*. 2011;3:1-9.

Krzemijski K, Cybulski G, Ziemia A, Nazar K. Cardiovascular and hormonal response to static handgrip in young and older healthy men. *Eur J Appl Physiol*. 2012;112:1315-1325.

Kwan J, Lunt M, Jenkinson D. Assessing dynamic cerebral autoregulation after stroke using a novel technique of combining transcranial Doppler ultrasonography and rhythmic handgrip. *Blood Pressure Monitoring*. 2004;9:3-8.

Lassen NA. Autoregulation of cerebral blood flow. *Circ Res*. 1964;15(Suppl I):201-204.

Lou HC, Lassen NA, Friis-Hansen B. Impaired autoregulation of cerebral blood flow in the distressed newborn infant. *J Pediatr*. 1979;94:118–121.

McDowall D. Drugs and cerebral autoregulation. *Eur J Clin Invest*. 1982;12:377–388.

Mchedlishvili G. Physiological mechanisms controlling cerebral blood flow. *Stroke*. 1980;11:240–248

Meyer JS, Shimazu K, Fukuuchi Y, Ohuchi T, Okamoto S, Koto A, Ericsson A D. Impaired neurogenic cerebrovascular control and dysautoregulation after stroke. *Stroke*. 1973;4:169–186.

Newell DW, Aaslid R, Lam A, Mayberg TS, Winn HR. Comparison of flow and velocity during dynamic autoregulation test testing in humans. *Stroke*. 1994;25:793-797.

Nowak M, Holm S, Biering-Sørensen F, Secher NH, Friberg L. “Central command” and insular activation during attempted foot lifting in paraplegic humans. *Hum Brain Mapp*. 2005;25:259–265.

Ogoh S, Ainslie PN. Cerebral blood flow during exercise: mechanisms of regulation. *J Appl Physiol*. 2009;107:1370–1380.

Ogoh S, Sato K, Akimoto T, Oue A, Hirasawa A, Sadamoto T. Dynamic cerebral autoregulation during and after handgrip exercise in humans. *J Appl Physiol*. 2010;108:1701-1705.

Panerai RB. Assessment of cerebral pressure autoregulation in humans - a review of measurement methods. *Physiol Meas*. 1998a;19:305-338.

Panerai RB. Cerebral autoregulation: From models to clinical application. *Cardiovasc Eng*. 2008;8:42-59.

Panerai RB. The critical closing pressure of the cerebral circulation. *Med Eng Phys*. 2003a; 25:621-32.

Panerai, RB. Transcranial Doppler for evaluation of cerebral autoregulation. *Clin Auton Res*. 2009;19:197–211.

Panerai RB, Dawson SL, Eames PJ, Potter JF. Cerebral blood flow velocity response to induced and spontaneous sudden changes in arterial blood pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280:H2162–H2174.

Panerai, RB, Dawson SL, Potter JF. Linear and nonlinear analysis of human dynamic cerebral autoregulation. *Am J Physiol*. 1999;277(3 Pt 2):H1089–1099.

Panerai RB, Dineen NE, Brodie FG, Robinson TG. Spontaneous fluctuations in cerebral blood flow regulation: contribution of PaCO₂. *J Appl Physiol*. 2010;109:1860-1868.

Panerai RB, Eames PJ, Potter JF. Variability of time-domain indices of dynamic cerebral autoregulation. *Physiol Meas*. 2003b;24:367–381.

Panerai RB, Kelsall AWR, Rennie JM, Evans DH. Cerebral autoregulation dynamics in premature newborns. *Stroke*. 1995;26:74–80.

Panerai RB, Moody M, Eames PJ, Potter JF. Cerebral blood flow velocity during mental activation: interpretation with different models of the passive pressure-velocity relationship. *J Appl Physiol*. 2005,99:2352-2362.

Panerai RB, Salinet ASM, Brodie FG, Robinson TG. The influence of calculation method on estimates of cerebral critical closing pressure. *Physiol Meas*. 2011;32:467–482.

Panerai RB, Sammons EL, Smith SM, Rathbone WE, Bentley S, Potter JF, Evans DH, Samani NJ. Cerebral critical closing pressure estimation from Finapres and arterial blood pressure measurements in the aorta. *Physiol Meas*. 2006,27:1387-1402.

Panerai RB, White RP, Markus HS, Evans DH. Grading of cerebral dynamic autoregulation from spontaneous fluctuations in arterial blood pressure. *Stroke* 1998b;29:2341–2346.

Paulson OB, Stdrangard S, Edvinson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metabol Rev*. 1990;2:161-192.

Peterson EC, Wang Z, Britz G. Regulation of cerebral blood flow. *Int J Vasc Med*. 2011 (July 25) doi: 10.1155/2011/823525.

Petrofsky JS, Lind AR. Aging, isometric strength and endurance, and cardiovascular responses to static effort. *J Appl Physiol*. 1975;38:91–95.

Potts JT. Exercise and sensory integration. Role of the nucleus tractus solitarius. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;940:221–236.

Rasmussen P, Plomgaard P, Krogh-Madsen R, Kim Y, van Lieshout JJ, Secher NH, Quistorff B. MCA Vmean and the arterial lactate-to-pyruvate ratio correlate during rhythmic handgrip. *J Appl Physiol*. 2006;101:1406–1411.

Ravits JM. Autonomic nervous system testing. *Muscle & Nerve*. 1997;20:919-937.

Sander M, Macefield VG, Henderson LA. Cortical and brain stem changes in neural activity during static handgrip and postexercise ischemia in humans. *J Appl Physiol*. 2010;108:1691-1700

Sato K, Sadamoto T, Ueda-Sasahara C, Shibuya K, Shimizu-Okuyama S, Osada T, Kamo M, Saito M, Kagaya A. Central command and the increase in the middle cerebral artery blood flow velocity during static arm exercise in women. *Exp Physiol*. 2009;94:1132–1138.

Schondorf R, Benoit J, Wein T. Cerebrovascular and cardiovascular measurements during neurally mediated syncope induced by head-up tilt. *Stroke*. 1997;28:1564–1568.

Serrador JM, Picot PA, Rutt BK, Shoemaker JK, Bondar RL. MRI measures of middle cerebral artery diameter in conscious humans during simulated orthostasis. *Stroke*. 2000;31:1672-1678.

Shepherd JT, Blomqvist GB, Lind AR, Mithell JH, Saltin B. Static (isometric) exercise. *Circ Res*. 1981;48(6 Pt2):179–188.

Smielewski P, Czosnyka M, Kirkpatrick P, McEroy H, Rutkowska H, Pickard JD. Assessment of cerebral autoregulation using carotid artery compression. *Stroke*. 1996;27:2197–203.

Tiecks FP, Douville C, Byrd S, Lam AM, Newell DW. Evaluation of impaired cerebral autoregulation by the Valsalva maneuver. *Stroke*. 1996;27:1177–1182.

Tiecks FP, Lam AM, Aaslid R, Newell DW. Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation measurements. *Stroke*. 1995;26:1014–1019.

Williamson JW, McColl R, Mathews D, Mitchell JH, Raven PB, Morgan WP. Brain activation by central command during actual and imagined handgrip under hypnosis. *J Appl Physiol*. 2002;92:1317–1324.

Wilson TD, Serrador JM, Shoemaker JK. Head position modifies cerebrovascular response to orthostatic stress. *Brain Res*. 2003;961:261–268.

APÊNDICE

Continuous estimates of dynamic cerebral autoregulation during transient hypocapnia and hypercapnia

N. E. Dineen,¹ F. G. Brodie,¹ T. G. Robinson,¹ and R. B. Panerai²

¹Ageing and Stroke Medicine Group, Department of Cardiovascular Sciences, University of Leicester; and ²Medical Physics Group, Department of Cardiovascular Sciences, University of Leicester, Leicester Royal Infirmary, Leicester, United Kingdom

Submitted 9 October 2009; accepted in final form 21 December 2009

Dineen NE, Brodie FG, Robinson TG, Panerai RB. Continuous estimates of dynamic cerebral autoregulation during transient hypocapnia and hypercapnia. *J Appl Physiol* 108: 604–613, 2010. First published December 24, 2009; doi:10.1152/jappphysiol.01157.2009.—Dynamic cerebral autoregulation (CA) is the transient response of cerebral blood flow (CBF) to rapid blood pressure changes: it improves in hypocapnia and becomes impaired during hypercapnia. Batch-processing techniques have mostly been used to measure CA, providing a single estimate for an entire recording. A new approach to increase the temporal resolution of dynamic CA parameters was applied to transient hypercapnia and hypocapnia to describe the time-varying properties of dynamic CA during these conditions. Thirty healthy subjects (mean $\pm$ SD: 25 $\pm$ 6 yr, 9 men) were recruited. CBF velocity was recorded in both middle cerebral arteries (MCAs) with transcranial Doppler ultrasound. Arterial blood pressure (Finapres), end-tidal CO₂ (ETCO₂; infrared capnograph), and a three-lead ECG were also measured at rest and during repeated breath hold and hyperventilation. A moving window autoregressive moving average model provided continuous values of the dynamic CA index [autoregulation index (ARI)] and unconstrained gain. Breath hold led to significant increase in ETCO₂ (+5.4 $\pm$ 6.1 mmHg), with concomitant increase in CBF velocity in both MCAs. Continuous dynamic CA parameters showed highly significant changes ($P < 0.001$), with a temporal pattern reflecting a delayed dynamic response of CA to changes in arterial PCO₂ and a maximal reduction in ARI of -5.1 ± 2.4 and -5.1 ± 2.3 for the right and left MCA, respectively. Hyperventilation led to a marked decrease in ETCO₂ (-7.2 ± 4.1 mmHg, $P < 0.001$). Unexpectedly, CA efficiency dropped significantly with the inception of the metronome-controlled hyperventilation, but, after ~ 30 s, the ARI increased gradually to show a maximum change of 5.7 ± 2.9 and 5.3 ± 3.0 for the right and left MCA, respectively ($P < 0.001$). These results confirm the potential of continuous estimates of dynamic CA to improve our understanding of human cerebrovascular physiology and represent a promising new approach to improve the sensitivity of clinical applications of dynamic CA modeling.

cerebral blood flow; end-tidal CO₂; autoregulation index; cerebrovascular reactivity

CEREBRAL BLOOD FLOW (CBF) is strongly influenced by arterial partial pressure of CO₂ (PaCO₂), which can also modulate the effectiveness of cerebral pressure autoregulation. The concept of cerebral autoregulation (CA), initially formulated by Lassen (17) to describe the tendency of CBF to remain relatively constant, despite changes in arterial blood pressure (BP), is now distinguished between static, as observed during steady-

state conditions, or dynamic CA, which represents the response of CBF to transient changes in BP (1, 41).

Changes in PaCO₂ have been shown to influence both static and dynamic CA. Hypocapnia reduces CBF and widens the plateau region of the static autoregulatory curve, representing improved CA, while also reducing the response time of CBF velocity (CBFV) following a sudden step change in BP (1, 34). On the other hand, hypercapnia causes an upward shift of the autoregulatory curve, impairing both static and dynamic CA (1, 28, 34).

CBF autoregulation and its dependence on PaCO₂ have often been treated as separate mechanisms, leading to distinct methods of assessment in human subjects (24, 45). More recently, a number of studies have attempted to model their joint dynamic action and potential interactions, to advance understanding of human cerebral hemodynamics (2, 8, 21, 33, 35, 40, 42). The majority of these analyses, though, have not addressed transient changes in dynamic CA. In other words, parameters that are characteristically used to describe dynamic CA, such as the gain and phase of transfer function analysis (31, 46), or the autoregulation index (ARI) (41), were assumed to remain constant for relatively long periods of time, typically 5–10 min. We have investigated this important conceptual aspect of dynamic CA using a time-domain approach during transient changes in PaCO₂ induced by either breath hold or hyperventilation. Previous studies have suggested that dynamic CA is likely to be a time-varying mechanism. However, with subjects breathing normally at rest, it has been difficult to determine how much of the variability of CA parameters could be ascribed to physiological influences, and how much was due to limitations in accuracy and precision of the mathematical techniques adopted to estimate CA parameters (11, 18, 21, 27, 29, 32, 38). Using the autoregressive-moving average (ARMA) technique, coupled to a relatively narrow moving-window segment of observation (MW-ARMA), we have addressed two main objectives: 1) to confirm that time-varying dynamic CA parameters do indeed reflect physiological changes; and 2) to describe how dynamic CA and other cerebral hemodynamic parameters respond to transient hypocapnia and hypercapnia in healthy human subjects.

METHODS

Subjects and measurements. Ethics approval was obtained from the Leicester, Northamptonshire, and Rutland Research ethics committee. Written, informed consent was obtained from 30 healthy participants between 20 and 39 yr old. Participants were excluded if they had a history of heart or vascular disease, hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, migraine, epilepsy, renal failure, diabetes, or any neurological condition.

Address for reprint requests and other correspondence: R. B. Panerai, Dept. of Medical Physics, Leicester Royal Infirmary, Leicester LE1 5WW, UK (e-mail: rp9@le.ac.uk).

Participants were supine during recordings. Transcranial Doppler ultrasonography (Viasys Companion III) was used to measure CBFV as a measure of CBF. Bilateral insonation of the middle cerebral arteries (MCAs) was carried out using 2-MHz probes, held in place using a head frame. BP was measured noninvasively using finger arterial volume clamping (Finapres, Ohmeda 2300, Louisville, CO). A three-lead surface ECG was recorded continuously, and end-tidal CO_2 (ET_{CO_2}) was measured with an infrared capnograph (Capnograph Plus) and nasal cannulae.

Each participant underwent an initial baseline recording of 5 min. A further four recordings of two breath-hold maneuvers and two hyperventilation maneuvers were repeated in random order with 5-min rest intervals between maneuvers. This provided 60 MCAs available for analysis of baseline recordings and 120 MCAs available for each type of maneuver. For the breath hold, participants were asked to hold their breath for as long as possible on normal inspiration. To standardize hyperventilation, participants were asked to breathe in sync with a metronome, producing a respiratory rate of 20 breaths/min for 90 s. Tidal volume was not controlled. A practice maneuver was performed before recording, and subjects were asked to breathe as deeply as possible in time with the metronome. Signals were digitized at 200 samples/s.

Data analysis. All data were visually inspected. The BP trace was calibrated, and linear interpolation was used to remove large spikes on the CBFV signal. A median filter of the appropriate width was used to remove small-amplitude noise on the CBFV trace. All channels were low-pass filtered at 20 Hz using a zero-phase Butterworth filter with a cutoff at 20 Hz. Each cardiac cycle was automatically marked from the ECG, and the mean BP, mean CBFV, and R-R interval were calculated for each cycle. The ET_{CO_2} value corresponding to each cardiac cycle was extracted by linear interpolation. The critical closing pressure (CrCP) and resistance-area product were estimated using the first harmonic of BP and CBFV of each cardiac cycle, as described previously (25). All signals were interpolated with spline polynomials and resampled at 5 Hz to obtain a uniform time base.

An ARMA (APPENDIX) structure was used to model the dynamic relationship between BP and CBFV for a given segment of data, leading to estimates of the dynamic ARI, as well as the unconstrained gain parameter of the model of Tiecks and Aaslid (4, 41). In their original communication, Tiecks et al. (41) constrained the three main parameters of their second-order model, gain (K), damping ratio (D), and time constant (T) to a set of 10 fixed values, with each combination corresponding to a value of ARI, ranging from 0 (no autoregulation) to 9 (best autoregulation). The “unconstrained” gain corresponds to the same parameter K , but, in this case, it can assume any real positive value (4). The advantages of investigating this additional parameter, represented as K' , will be discussed later. To obtain time-varying estimates of ARI and K' , the sampling rate was reduced to 0.6-s time intervals, and each calculation was performed for a 60-s segment of data. New estimates of ARI and K' were obtained by shifting the 60-s window along the BP and CBFV signals every 0.6 s. For estimation of ARI, CBFV template response curves (41) were fitted to the first 6 s of the CBFV step response, corresponding to $N_{\text{fit}} = 10$ (APPENDIX). Time-varying estimates are expressed as $\text{ARI}(t)$ and $K'(t)$.

The main inflection points in the ET_{CO_2} , CBFV, $\text{ARI}(t)$, and $K'(t)$ signals were marked under visual inspection. For breath hold, the beginning of the ET_{CO_2} change was assumed as the point where the ET_{CO_2} signal disappeared. Likewise, the end of the maneuver was indicated by the return of the ET_{CO_2} signal. For hyperventilation, the beginning and end of the ET_{CO_2} change were taken as the instants of time corresponding to the inflection points of the downward plateau (Fig. 1). For CBFV, $\text{ARI}(t)$, and $K'(t)$, the time marks were placed at the first point where these variables started to change, at the beginning and end of the maneuver. These time marks were used to calculate the duration of the ET_{CO_2} change, as well as the time delay between the ET_{CO_2} change and the corresponding change in CBFV, $\text{ARI}(t)$, or $K'(t)$, both at the onset and at the outset of the maneuver.

Fig. 1. Representative patterns of end-tidal CO_2 (ET_{CO_2} ; A), cerebral blood flow velocity (CBFV; B), blood pressure (BP; C), autoregulation index time-varying estimate [$\text{ARI}(t)$; D], and unconstrained gain time-varying estimate [$K'(t)$; E] during hyperventilation in a 22-yr-old subject.

Statistics. Normally distributed data are expressed as means $\pm$ SD. Categorical participant demographics were compared using a χ^2 test.

To test the hypothesis that changes in $\text{ARI}(t)$ and $K'(t)$ were due to changes in Pa_{CO_2} , rather than due to random spontaneous fluctuations, maximum changes in the parameters during transient hypercapnia or hypocapnia were compared with corresponding maximum changes during baseline recordings. Maximum changes were calculated as the difference between absolute maximum values minus the mean value of the entire baseline recording, or the mean value of the 2-min segment of data preceding the respiratory maneuvers, respectively. Separate analyses were performed for the right and left MCA. Differences were tested using the paired Student's t -test.

To describe the transient response of $\text{ARI}(t)$, $K'(t)$, and other cerebral hemodynamic parameters following transient changes in Pa_{CO_2} , population coherent averages were calculated for a 180-s window of data, using the peak CBFV value recorded during the respiratory maneuver as the point of synchronism. The peak CBFV was chosen as the most reliable fiducial point for coherent averaging following visual inspection of individual recordings. Peak CBFV

always occurred at the end of the maneuver for breath hold and just before the beginning of hyperventilation. For this reason, the point of synchronism was placed at 45 s inside the 180-s window for hyperventilation and at 120 s for breath hold, respectively. Differences between coherent averages were tested with Student's *t*-test. A value of $P < 0.05$ was adopted to represent statistical significance.

RESULTS

Thirty healthy subjects (9 men), mean $\pm$ SD, age 25 ± 6 yr old were studied. None were current or ex-smokers. Other demographic and hemodynamic parameters are given in Table 1. Good quality recordings were obtained in all subjects for both right and left MCA. Clear changes in $ARI(t)$ and $K'(t)$ were confirmed by visual inspection in the large majority of recordings during breath hold or hyperventilation.

Representative changes in BP, CBFV, ET_{CO_2} , $ARI(t)$, and $K'(t)$ during hyperventilation are presented in Fig. 1 for an individual subject. CBFV showed a marked reduction a few seconds after the initial drop in ET_{CO_2} . BP also dropped by ~ 10 mmHg. Both $ARI(t)$ and $K'(t)$ fell at the beginning of the maneuver, but then rose markedly to achieve values above the preceding baseline period. Figure 2 illustrates corresponding changes in the same variables during breath hold in another subject. The CBFV change shows a clear delay in relation to the ET_{CO_2} signal, with both $ARI(t)$ and $K'(t)$ presenting marked reductions during hypercapnia. Fluctuations in $ARI(t)$ and $K'(t)$ were also observed during baseline, as exemplified by Fig. 3.

Figure 4 presents the mean $\pm$ SD maximum changes in ET_{CO_2} , CBFV, $ARI(t)$, and $K'(t)$ for both maneuvers for the right and left MCAs. Highly significant differences were confirmed for CBFV, $ARI(t)$, $K'(t)$, and ET_{CO_2} compared with corresponding changes during baseline (Table 2).

Figures 5 and 6 show the coherent averages produced for breath hold and hyperventilation, and Table 3 presents time delays between ET_{CO_2} , CBFV, and the dynamic CA parameters at the beginning and end of these maneuvers for the right MCA. Very similar values were obtained for the left MCA. Overall, there was an outstanding agreement between averages for the right and left MCA. Any differences between the two hemispheres were not significant. With the exception of heart rate, most variables and parameters showed opposite changes during breath hold and hyperventilation. During hypercapnia, CBFV started to rise 13.1 ± 6.5 s after the beginning of breath hold, which lasted 35.1 ± 16.4 s, leading to a sharp rise in CBFV near the end of the maneuver (Fig. 5A). On the other hand, during hypocapnia, CBFV started to fall 7.4 ± 3.0 s after the onset of hyperventilation and showed a long-lasting reduction for the duration of the maneuver (91.3 ± 4.3 s, Fig. 6, A and B). In both maneuvers, BP showed a similar directional change as CBFV, but of relatively small amplitude. The drop in ET_{CO_2} during hyperventilation (Fig. 6B) was consistent with expectations, but the expected increase in P_{aCO_2} during breath

Fig. 2. Representative patterns of ET_{CO_2} (A), CBFV (B), BP (C), $ARI(t)$ (D), and $K'(t)$ (E) during breath hold in a 22-yr-old subject. The shaded area indicates the lack of ET_{CO_2} signal during breath hold.

hold was not detected by ET_{CO_2} until the end of the maneuver (Fig. 5B), due to the lack of expired gas, as it will be discussed later. Although the changes observed in CrCP and resistance-area product were relatively small (Figs. 5, G and H, and 6, G and H), their consistent directional changes can help to explain the overall change in CBFV. The time courses of $ARI(t)$ and $K'(t)$ were not exactly the same. During breath hold, $ARI(t)$ started to fall before the rise in CBFV, 12.0 ± 11.0 s after the initial change in ET_{CO_2} (Fig. 5C). Its return to baseline values

Table 1. Volunteer demographic and baseline parameters

Male-Female	Systolic BP, mmHg	Diastolic BP, mmHg	Heart Rate, beats/min	Respiratory Rate, min^{-1}	Body Mass Index, kg/m^2	Smokers	
						Current	Ex
9:21	120 ± 14 (96–138)	75 ± 9 (62–92)	68 ± 11 (52–90)	14 ± 4 (6–22)	22 ± 3 (17–29)	0	0

Values are means $\pm$ SD (range). BP, blood pressure.

Fig. 3. Representative fluctuations in EtCO_2 (A), right middle cerebral artery (MCA) CBFV (B), BP (C), $\text{ARI}(t)$ (D), and $\text{K}'(t)$ (E) during baseline. ARI and $\text{K}'(t)$ are for right (solid line) and left (dashed line) MCA. With the exception of CBFV, the maximum changes in the other parameters compare well with the mean values given in Table 2.

only started when CBFV had already returned to its original value, 30.0 ± 10.2 s after EtCO_2 reached its peak. $\text{K}'(t)$ did not show the same initial drop before CBFV as $\text{ARI}(t)$ did, and it also decreased more slowly, but their minima occurred approximately at the same point in time (Fig. 5, C and D). In both cases, there was a considerable delay between the peak of mean EtCO_2 and their minimum value (Table 3). During hyperventilation, the main feature of the $\text{ARI}(t)$ and $\text{K}'(t)$ averages was the initial fall, followed by a steep recovery (Fig. 6, C and D). This pattern was also confirmed in most individual recordings (Fig. 1), suggesting that it was not an artifact of the averaging process. Again, at the beginning of the maneuver, $\text{ARI}(t)$, and in this case also $\text{K}'(t)$, started to drop before any changes in CBFV became evident (Fig. 6A). On the other hand, both $\text{ARI}(t)$ and $\text{K}'(t)$ started to return to their baseline values shortly after CBFV did, and with time delays of 17.3 ± 21.9 s (ARI) and 16.3 ± 24.5 s (K') in relation to the turning point of EtCO_2 at the end of the maneuver (Fig. 6B). Despite these similar times of inflection, there was a clear difference between the $\text{ARI}(t)$ and $\text{K}'(t)$ temporal patterns, with the former achieving its peak value earlier in the maneuver, while the latter rose to a plateau and then showed a secondary peak near the end of

hyperventilation (Fig. 6, C and D). These patterns will be discussed further below.

DISCUSSION

Main findings. To our knowledge, this is the first study to demonstrate that short-term transient changes in dynamic CA parameters represent true physiological phenomena, rather than artifacts due to estimation technique. This finding should open many opportunities for investigating the physiology of CA under diverse physiological scenarios (e.g., tilting, exercise, cognitive stimulation), where measurement conditions are not stationary, and during special interventions that could allow greater insight into the different mechanisms involved in the regulation of CBF in humans. Time-varying blood flow autoregulation was reported in the kidney (47), and it has also been suggested as a possibility in the cerebral circulation (11, 18, 20, 27, 29, 32, 38). The demonstration that the MW-ARMA method provides time-varying estimates of $\text{ARI}(t)$ and $\text{K}'(t)$, in agreement with the well-known effects of hyper- and hypocapnia on dynamic CA (1, 7, 28), can be regarded as a key step toward the incorporation of the time-varying approach in physiological and clinical studies of human CA.

One clear example of the potential advantages of the time-varying approach was the unexpected finding that dynamic autoregulation is temporarily depressed at the early stages of hyperventilation (Fig. 6, C and D). The consistency of this initial dip across the population suggests a physiological origin. We can only speculate that this might be a stress-related response to the mental effort to synchronize breathing to the metronome, and that the depression in CA could be the result of competing demands for increased CBF to meet additional metabolic supply. Previous studies have shown that the immediate reaction to cognitive stimulation induces rapid rises in BP and CBFV, as depicted in Fig. 6, A and E (22). Moreover, depression of dynamic CA was also reported in similar conditions involving metabolic stimulation (23, 30). By performing dedicated experiments, it should be possible to obtain the separate components of $\text{ARI}(t)$ and $\text{K}'(t)$, due to the stress-related response and the subsequent recovery of dynamic CA due to hypocapnia. If these studies confirm the transient effects of stressors on dynamic CA, they could shed light on many relevant physiological and clinical phenomena, such as the sequence of events leading to syncope in otherwise healthy subjects. Classical methods of dynamic CA assessment have consistently failed to demonstrate involvement of CA as a determinant of syncope, but these techniques had to rely on recordings lasting from 3 to 5 min, during which a transient depression in CA would be missed. However, if stressors can induce short-term depression in CA, lasting up to 30 s or eventually more, then it is possible that this could explain the occurrence of syncope in situations in which other determinants cannot be identified (26, 43).

An additional contribution of this study was the inclusion of unconstrained gain, as a new parameter to express relative changes in dynamic CA efficiency, compared with the more classical index of dynamic CA expressed by the ARI (4, 41). The expectation that $\text{K}'(t)$ would show a better coefficient of variation than the $\text{ARI}(t)$ was not confirmed by the coherent averages and corresponding sample-by-sample standard errors in Figs. 5 and 6. On the other hand, the difference in temporal

Fig. 4. Maximum change in ET_{CO_2} (A), CBFV (B), $ARI(t)$ (C), and $K'(t)$ (D) during breath hold (B-H) and hyperventilation (HYP) maneuvers compared with corresponding values during baseline (BAS) for the right (solid bars) and left (shaded bars) MCA. Values are means $\pm$ SD.

patterns between $K'(t)$ and $ARI(t)$ in response to both hyper- and hypocapnia are of interest and deserve further attention, as they could indicate greater sensitivity of $K'(t)$ compared with $ARI(t)$. Two aspects of $K'(t)$ seem to point in this direction. During breath hold, the gradual decrease in $K'(t)$, compared with $ARI(t)$ (Fig. 5, C and D), suggest that the former might have a better association with Pa_{CO_2} , as reflected by the gradual increase in CBFV (Fig. 5A), than $ARI(t)$, which shows a much more pronounced change, possibly due to its tendency to drop to zero at low values of ARI, as illustrated in Figs. 1 and 2 and reported previously (29, 32). During hyperventilation, the pattern for $K'(t)$ (Fig. 6D) also shows better correlation with the ET_{CO_2} change, although the final peak would suggest a disproportional nonlinear response. Finally, one practical advantage of K' compared with ARI is the more straightforward calculation directly from the ARMA parameters (APPENDIX), thus abbreviating the need to estimate CBFV step responses and fit the Tiecks et al. (41) template curves for estimation of ARI.

Time-varying properties of CBF regulation mechanisms. From a conceptual standpoint, the complex and multivariate nature of CBF regulatory mechanisms would indicate that temporal variability of parameters describing the dynamic relationship between BP and CBFV should be the norm, rather than the exception. This perspective is supported by different lines of investigation into spontaneous cerebral metabolic fluctuations (5, 9, 13, 15, 44) or looking into the temporal and spatial heterogeneity of brain microcirculation (12, 14, 16). During observations at rest, temporal variability in CBF regulatory mechanisms are likely to be dominated by random effects, but also showing deterministic contributions from covariates, such as fluctuations in Pa_{CO_2} or mental activation. Accurate analysis of these phenomena in humans is made difficult by limitations of the tools available for modeling dynamic autoregulation based on noninvasive recordings. Reproducibility studies suggest that at least 45 subjects are needed to detect a change in $\Delta ARI = 1$ unit with a statistical

Table 2. Maximum relative changes in parameter values during baseline recordings and respiratory maneuvers

	Baseline, Maximum Changes	Breath Hold		Hyperventilation	
		Maximum changes	<i>P</i> value*	Maximum changes	<i>P</i> value*
CBFV, cm/s					
Right	12.8 ± 4.7	39.7 ± 14.2	<0.001	26.3 ± 15.8	<0.001
Left	12.3 ± 5.1	36.1 ± 14.4	<0.001	24.1 ± 16.6	<0.001
ARI(<i>t</i>)					
Right	2.8 ± 1.7	5.1 ± 2.4	<0.001	5.7 ± 2.9	<0.001
Left	1.8 ± 1.6	5.1 ± 2.3	<0.001	5.3 ± 3.0	<0.001
K'(<i>t</i>)					
Right	0.44 ± 0.25	0.65 ± 0.28	<0.001	0.74 ± 0.55	0.0002
Left	0.31 ± 0.17	0.62 ± 0.32	<0.001	0.61 ± 0.38	<0.001
ETCO ₂ , mmHg	0.6 ± 0.5	5.4 ± 6.1	<0.001	7.2 ± 4.1	<0.001

Values are means $\pm$ SD. CBFV, cerebral blood flow velocity; $ARI(t)$, autoregulation index time-varying estimate; $K'(t)$, unconstrained gain time-varying estimate; ET_{CO_2} , end-tidal CO_2 . Right and left refer to middle cerebral artery. *Difference between each maneuver vs. corresponding values for baseline recording.

Fig. 5. Population coherent averages of breath-hold recordings. CBFV (A), ET_{CO_2} (B), ARI (C), K' (D), BP (E), and heart rate (F) are plotted against time. G: critical closing pressure (CrCP). H: resistance-area product (RAP). The arrow indicates start of maneuver. In A, C, D, G, and H, the solid line represents right MCA, and dashed line represents left MCA. The shaded area indicates the lack of ET_{CO_2} signal during breath hold. The maximum SE bar is shown for each plot. ARMA, autoregressive moving average; bpm, beats/min.

power of 80% at $P = 0.05$ or, alternatively, 11 subjects to detect a change of $\Delta\text{ARI} = 2$ (3). Given that the present study enrolled 30 subjects, the maximum changes in ARI detected during baseline are likely to be significant (Table 2), but the much larger changes observed as the result of hyper- and hypocapnia are certainly very meaningful. This demonstration suggests that the MW-ARMA technique could also be suitable to study spontaneous fluctuations in dynamic CA at rest, but further research is undoubtedly needed. Hitherto, the dynamic influences of Pa_{CO_2} on the cerebral circulation have been described by the relationship between ET_{CO_2} and CBFV. Using accurate step changes in ET_{CO_2} , Poulin and coworkers (36, 37) have shown that the CBFV dynamic response to both hypercapnia and hypocapnia can be described by first-order models containing pure time delays. For hypocapnia, a more complex model involving both fast and slow components was required.

A mean $\pm$ SD pure time delay of 6.0 ± 0.07 s was reported for hypercapnia, and the first-order time constants were 45.3 ± 13.4 and 6.1 ± 0.5 s for the onset and offset changes, respectively (36). Direct comparison with our results is not straightforward, since we have used voluntary breath hold rather than the more controllable dynamic end-tidal forcing adopted by Poulin et al. (36). Those authors also used much longer maneuvers, lasting 20 min, instead of the relatively short breath holds that lasted 35 s, on average, in our case. Despite these differences, the time delays between ET_{CO_2} and CBFV listed in Table 3 are in good qualitative agreement, showing a much slower response of CBFV at the onset of the maneuver than in the return to normocapnia. For hypocapnia, the slow component proposed by Poulin et al. (37) could be ignored for our purposes, given the relatively short duration of the hyperventilation maneuvers compared with the 20 min of end-tidal

Fig. 6. Population coherent averages of hyperventilation recordings. CBFV (A), ET_{CO_2} (B), ARI (C), K' (D), BP (E), and heart rate (F) are plotted against time. G: CrCP. H: RAP. Arrow indicates start of maneuver. In A, C, D, G, and H, the solid line represents right MCA, and dashed line represents left MCA. The maximum SE bar is shown for each plot.

forcing adopted by those investigators. For the fast component, the mean pure time delay was 3.9 ± 1.7 s, with an onset time constant of 6.6 ± 4.7 s and an off response time constant of 14.3 ± 12.9 s. Again, there was good qualitative agreement with our results (Table 3), showing that, for hypocapnia, the onset of the CBFV response to the ET_{CO_2} change was slower than in the return to baseline. From the temporal patterns shown in Figs. 5 and 6 and the time delays in Table 3, it can be observed that $\text{ARI}(t)$ and $K'(t)$ do not follow the same temporal dependence in relation to ET_{CO_2} as CBFV does. During breath hold, $K'(t)$ started to respond to the ET_{CO_2} change earlier than CBFV ($P < 0.015$), but, for $\text{ARI}(t)$, this difference was not significant. On the other hand, during the return to normocapnia, the autoregulatory response is much slower than that of CBFV ($P < 10^{-5}$). These observations

suggest that changes in autoregulation in response to hypercapnia have the inverse behavior of CBFV, showing a faster response to the onset phase than in the return to normocapnia ($P < 10^{-5}$). Similar comparisons during hypocapnia are hindered by the occurrence of the autoregulation “dips” at the onset of hyperventilation, as discussed above. Nevertheless, as soon as $\text{ARI}(t)$ and $K'(t)$ recover from the initial depression, their rate of rise is faster than during the return to normocapnia (Fig. 6, C and D). The time delays in Table 3 also indicate that the return from hypocapnia to normocapnia starts to occur much earlier than in the case of hypercapnia for $\text{ARI}(t)$ ($P < 0.006$), but with a slower rate of change when Fig. 5, C and D, are compared with Fig. 6, C and D. These observations lead to the hypothesis that the mechanisms influencing changes in autoregulation are likely to present directional sensitivity,

Table 3. Time intervals for changes in CBFV (right middle cerebral artery) and time-varying dynamic cerebral autoregulation parameters following transient changes in ET_{CO_2} induced by respiratory maneuvers

Time Interval	Breath Hold		Hyperventilation	
	Onset	Return to baseline	Onset	Return to baseline
Duration of ET_{CO_2} change	35.1 $\pm$ 16.4		91.3 $\pm$ 4.3	
ET_{CO_2} -CBFV	13.1 $\pm$ 6.5	2.8 $\pm$ 2.6	7.4 $\pm$ 3.9	9.1 $\pm$ 7.3
ET_{CO_2} -ARI(<i>t</i>)	12.0 $\pm$ 11.0	30.0 $\pm$ 10.2	31.0 $\pm$ 7.6	17.3 $\pm$ 21.9
ET_{CO_2} -K'(<i>t</i>)	8.6 $\pm$ 11.2	18.7 $\pm$ 9.9	28.5 $\pm$ 10.1	16.3 $\pm$ 24.5

Values are means $\pm$ SD in seconds.

which would explain their asymmetric behavior in relation to changes from normocapnia to either hypo- or hypercapnia and vice versa. Future work in this area should take into account some of the limitations to be addressed below.

Study limitations. Transcranial Doppler ultrasound can provide reliable estimates of CBF, as long as the diameter of the MCA remains relatively constant. This is a particular concern in this study because of the significant changes in Pa_{CO_2} induced by the respiratory maneuvers, and the time-varying estimates of dynamic CA parameters. Previous studies of MCA diameter changes in the presence of relatively large changes in Pa_{CO_2} concluded that significant changes in diameter are not likely to occur (10, 39). Nevertheless, it is important to keep in mind that, if changes in MCA diameter were taking place during the maneuvers, they could distort the temporal patterns of ARI(*t*) and K'(*t*) shown in Figs. 1–3, 5, and 6.

Allowing subjects to control their own breath hold and hyperventilation maneuvers inherently leads to greater inter-subject variability, compared with more controlled protocols based on dynamic end-tidal forcing, for example (36, 37). Future studies adopting the latter are likely to provide additional useful information, but our choice of a simpler approach was greatly influenced by the intention to translate this research to clinical applications. Nevertheless, the choice of using breath hold to induce hypercapnia presents the additional limitation of precluding measurement of ET_{CO_2} during most of the maneuver, and this is one aspect of the protocol that should be reviewed in future studies. Due to the lack of ET_{CO_2} signal, the time intervals presented in Table 3 were derived from the effective start of breath hold, when the ET_{CO_2} disappeared, to the moment the signal was present again, corresponding to the effective end of the maneuver. These estimates do not reflect the additional time it takes for ET_{CO_2} to change following the beginning and end of the maneuver and are thus different from the approach adopted to detect equivalent times for the hyperventilation maneuver. For this reason, the time delays for hypercapnia (Table 3) should be interpreted with caution. Despite this limitation, the ET_{CO_2} values at the end of breath hold allowed confirmation of the marked hypercapnia achieved, and its gradual built up was reflected in the time course of CBFV (Fig. 5A).

The duration of the moving window of the MW-ARMA technique, selected as 60 s in our case, can be seen as a limitation of the best temporal resolution that can be achieved with this approach. Tests performed with windows of 30 s (results not shown) have provided similar patterns of ARI(*t*) and K'(*t*) to the standard 60-s window results shown in Figs. 5 and 6, but with better temporal resolution, despite greater individual variability. The temporal relationship between the dynamic CA parameter estimates and the moving-window

position also has implications for the interpretation of results. For any given 60-s segment of data being modeled, the corresponding estimates of ARI(*t*) and K'(*t*) can be assumed to be at the beginning, middle, or end of the moving window. Whatever the choice though, it is important to stress that the resulting estimates will be the same, but will obviously be shifted in time in relation to the original values of BP and CBFV. The decision to place model estimates at the center of the moving window had the objective of keeping a “zero-phase” difference with the continuous BP and CBFV signals. Had the choice been to place estimates at the end of the window, those would be delayed compared with the original data, making the interpretation of the time intervals given in Table 3 more difficult. It could be argued that placing estimates in the middle of the window involves the use of 30 s of “future” data, but, as mentioned above, the temporal patterns of ARI(*t*) and K'(*t*) are exactly the same in both cases. Moreover, the use of 30 s of “past” data and 30 s of “future data” is part of the temporal resolution limitation alluded to above, behaving in similar fashion to low-pass moving averaging filters (“boxcar filters”) that use both past and future data to maintain a zero phase. Finally, the choice of placing estimates in the middle of the moving window also balances evenly the loss of data corresponding to the first and last 30 s of data, for which estimates of ARI(*t*) and K'(*t*) cannot be extracted. In our case, this was not a problem, since each maneuver was preceded or followed by at least 2 min of baseline data.

Previous studies of the influence of Pa_{CO_2} on CBF have adopted multivariate models to take into account potential interactions between Pa_{CO_2} and BP (6, 20, 21, 33, 35). Ideally, more comprehensive models with the potential to incorporate nonlinear effects, like the ones proposed by Mitsis et al. (20, 21), should be extended to provide similar temporal resolution as the MW-ARMA that we have adopted. The lack of multivariate modeling in our case though is unlikely to have had a marked influence on the ARI(*t*) and K'(*t*) results for two main reasons. First, as demonstrated previously, separate analysis of the influences of BP and Pa_{CO_2} on CBFV is acceptable due to the different frequency bands in which they operate (33). If the slow changes in CBFV and ABP observed in Figs. 1, 5, and 6 are removed by high-pass filtering with cutoff frequencies in the range 0.005–0.007 Hz, the resulting patterns of ARI(*t*) and K'(*t*) are approximately the same (results now shown). In other words, the ARI(*t*) and K'(*t*) patterns are not the result of the slow changes in CBFV caused by transient hyper- or hypocapnia, but due to the changing nature of the BP-CBFV dynamic relationship, which operates at higher frequencies. This conclusion is supported by the detailed analysis of the ARI(*t*) and K'(*t*) temporal patterns described above and the distinct time

delays involved. Second, it is well known that PaCO_2 also influences BP, but this is more relevant in the analysis of the PaCO_2 -CBFV relationship than in our case, since any influences of PaCO_2 on BP, albeit relatively small (Figs. 5E and 6E), were automatically incorporated in the BP-CBFV dynamic relationship, which we analyzed.

In summary, a new approach, combining a moving data window with time-domain ARMA modeling, allowed calculation of dynamic CA parameters with much higher temporal resolution than the classical "batch" processing of recordings lasting several minutes. In addition to the dynamic CA index (ARI), a new parameter, namely the unconstrained gain of CA (K'), was also studied with this method during maneuvers intended to induce changes in PaCO_2 . Both parameters showed time-varying properties in response to hypercapnia and hypocapnia, with temporal patterns suggesting new hypotheses about the influence of PaCO_2 on human CBF regulation. Of particular interest was a temporary depression of both CA parameters at the early stages of hypocapnia, which could indicate their sensitivity to stress of cognitive origin. This new approach opens many avenues for investigating the physiology of dynamic CA in humans in nonstationary situations, like exercise, posture changes, and cognitive and/or sensorimotor stimulation. Future work should also explore the potential of this approach to improve the sensitivity of current techniques used for assessing patients with cerebrovascular conditions.

APPENDIX

ARMA Implementation of Tiecks Model

The model proposed by Tiecks et al. (41) uses a second-order differential equation to predict the velocity signal $V(t)$ corresponding to a pressure change given by $P(t)$. Initially, the pressure change is normalized as:

$$dP(t) = \frac{P(t)}{1 - \text{CrCP}} \quad (\text{A.1})$$

where CrCP is a fraction of the baseline pressure. The relative velocity $[\hat{V}(t)]$ change estimated by the model is given by:

$$\hat{V}(t) = 1 + dP(t) - K \times x_2(t) \quad (\text{A.2})$$

where K represents a gain parameter in the second-order equation, and $x_2(t)$ is a state variable obtained from the following state equation system representing a second-order linear differential equation:

$$x_1(t) = x_1(t-1) + \frac{dP(t-1) - x_2(t-1)}{f \times T} \quad (\text{A.3})$$

$$x_2(t) = x_2(t-1) + \frac{x_1(t-1) - 2 \times D \times x_2(t-1)}{f \times T} \quad (\text{A.4})$$

where f is the sampling frequency. In the original proposal of Tiecks et al. (41), only 10 combinations of the parameters K , D , and T were considered, according to the values given in their Table 3, which also shows the corresponding value of ARI for each combination of these parameters.

To obtain the transfer function between $P(t)$ and $V(t)$, Eqs. A2–A4 can be written as their Z-transforms:

$$V(z) = P(z) - KX_2(z) \quad (\text{A.5})$$

$$X_1(z) = z^{-1}X_1(z) + \frac{P(z) - z^{-1}X_2(z)}{T'} \quad (\text{A.6})$$

$$X_2(z) = z^{-1}X_2(z) + \frac{X_1(z) - 2Dz^{-1}X_2(z)}{T'} \quad (\text{A.7})$$

where $T' = f \cdot T$. Solving the above equations leads to the z -transfer function:

$$\frac{V(z)}{P(z)} = \frac{\left(1 - \frac{K}{T'}\right)^2 + z^{-1}\left(\frac{1}{T'^2} + \frac{2D}{T'} - 2\right) + z^{-2}\left(1 - \frac{2D}{T'}\right)}{1 + z^{-1}\left(\frac{1}{T'^2} + \frac{2D}{T'} - 2\right) + z^{-2}\left(1 - \frac{2D}{T'}\right)} \quad (\text{A.8})$$

A similar result was previously reported (19). Eq. A8 can be written as:

$$\frac{V(z)}{P(z)} = \frac{a + bz^{-1} + cz^{-2}}{1 + bz^{-1} + cz^{-2}} \quad (\text{A.9})$$

where

$$a = \left(1 - \frac{K}{T'}\right)^2 \quad (\text{A.10})$$

$$b = \frac{1}{T'^2} + \frac{2D}{T'} - 2 \quad (\text{A.11})$$

$$c = 1 - \frac{2D}{T'} \quad (\text{A.12})$$

Applying the inverse Z-transform to Eq. A9 results in:

$$v(n) = ap(n) + b[p(n-1) - v(n-1)] + c[p(n-2) - v(n-2)] \quad (\text{A.13})$$

where $p(n)$ and $v(n)$ are discrete samples of $V(t)$ and $P(t)$, respectively.

Equation A13 has the structure of a particular ARMA model, where the past samples of both input and output are weighted by the same coefficients. Although dynamic autoregulation has been previously modeled with ARMA structures of order [2, 3] (19, 27, 32), the above derivation demonstrates that the strict representation of the model of Tiecks and Aaslid behaves more as an ARMA of order [2, 1].

Following the estimation of the ARMA coefficients in Eq. A13, Eq. A10 can be used to obtain corresponding estimates of K' , which is the unconstrained gain parameter, able to assume values not limited to the original 10 values imposed by Tiecks et al. (41). Hence:

$$K' = \frac{1 - a}{1 + b + c} \quad (\text{A.14})$$

With T'^2 replaced by summation of Eqs. A11 and A12. In theory, $a \leq 1$ and $b + c \geq -1$. However, due to the possibility of estimation bias, it is necessary to add small residuals ϵ_1 , ϵ_2 to Eq. A14:

$$K' = \frac{1 - a + \epsilon_1}{1 + b + c + \epsilon_2} \quad (\text{A.15})$$

Typical values of ϵ_1 and ϵ_2 are 0.1.

For a given segment of data, ARMA coefficients (Eq. A13) are estimated by least squares, leading to corresponding estimates of K' (Eq. A15). This approach is computationally more efficient than the original exhaustive search adopted by Chacon et al. (4).

Once the ARMA parameters have been calculated, the CBFV step response can be estimated from Eq. A13, and the ARI parameter can then be extracted by least squares fitting of the corresponding Tiecks et al. (41) model responses using the first N_{fit} samples of the ARMA step response.

DISCLOSURES

No conflicts of interest are declared by the author(s).

REFERENCES

1. Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke* 20: 45–52, 1989.
2. Ainslie PN, Celi L, McGrattan K, Peebles K, Ogoh S. Dynamic cerebral autoregulation and baroreflex sensitivity during modest and severe step changes in arterial pCO₂. *Brain Res* 1230: 115–124, 2008.
3. Brodie FG, Atkins ER, Robinson TG, Panerai RB. Reliability of dynamic cerebral autoregulation measurements using spontaneous fluctuations in blood pressure. *Clin Sci* 116: 513–520, 2009.
4. Chacon M, Nunez N, Henriquez C, Panerai RB. Unconstrained parameter estimation for assessment of dynamic cerebral autoregulation. *Physiol Meas* 29: 1179–1193, 2008.
5. Dora E, Kovach AGB. Metabolic and vascular volume oscillations in the cat brain cortex. *Acta Physiol Acad Scient Hung* 57: 261–275, 1981.
6. Dumville J, Panerai RB, Lennard NS, Naylor AR, Evans DH. Can cerebrovascular reactivity be assessed without measuring blood pressure in patients with carotid artery disease? *Stroke* 29: 968–974, 1998.
7. Edwards MR, Devitt DL, Hughson RL. Two-breadth CO₂ test detects altered dynamic cerebrovascular autoregulation and CO₂ responsiveness with changes in arterial PCO₂. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 287: R627–R632, 2004.
8. Edwards MR, Lin DC, Hughson RL. Modeling the interaction between perfusion pressure and CO₂ on cerebral blood flow. *Adv Exp Med Biol* 499: 285–290, 2001.
9. Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci* 8: 700–711, 2007.
10. Giller CA, Bowman G, Dyer H, Mootz L, Krippner W. Cerebral arterial diameters during changes in blood pressure and carbon dioxide during craniotomy. *Neurosurgery* 32: 737–742, 1993.
11. Giller CA, Mueller M. Linearity and non-linearity in cerebral hemodynamics. *Med Eng Phys* 25: 633–646, 2003.
12. Gotoh F, Fukuuchi Y, Okayasu H, Tanaka K, Suzuki N, Kobari M. Rhythmic changes in diameter of pial vessels and function of autonomic nervous system. In: *Cerebral Blood Flow: Effects of Nerves and Neurotransmitters*, edited by Heistad DD. Amsterdam: Elsevier North Holland, 1982, p. 409–417.
13. Halsey JHJ, McFarland S. Oxygen cycles and metabolic autoregulation. *Stroke* 5: 219–225, 1974.
14. Hudetz AG. Blood flow in the cerebral capillary network: a review emphasizing observations with intravital microscopy. *Microcirculation* 4: 233–252, 1997.
15. Jones SC, Williams JL, Shea M, Easley KA, Wei D. Cortical cerebral blood flow cycling: anesthesia and arterial pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 268: H569–H575, 1995.
16. Kuga N, Hirata T, Sakai I, Tanikawa Y, Chiou HY, Kitanishi T, Matsuki N, Ikegaya Y. Rapid and local autoregulation of cerebrovascular blood flow: a deep-brain imaging study in the mouse. *J Physiol* 587.4: 745–752, 2009.
17. Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev* 39: 183–238, 1959.
18. Latka M, Turska M, Glaubic-Latka M, Kolodziej W, Latka D, West BJ. Phase dynamics in cerebral autoregulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 289: H2272–H2279, 2005.
19. Liu J, Simpson DM, Allen R. High spontaneous fluctuations in arterial blood pressure improves the assessment of cerebral autoregulation. *Physiol Meas* 26: 725–741, 2005.
20. Mitsis G, Poulin MJ, Robbins PA, Marmarelis VZ. Nonlinear modeling of the dynamic effects of arterial pressure and CO₂ variations on cerebral blood flow in healthy humans. *IEEE Trans Biomed Eng* 51: 1932–1943, 2004.
21. Mitsis GD, Zhang R, Levine BD, Marmarelis VZ. Cerebral hemodynamics during orthostatic stress assessed by nonlinear modeling. *J Appl Physiol* 101: 354–366, 2006.
22. Moody M, Panerai RB, Eames PJ, Potter JF. Cerebral and systemic hemodynamic changes during cognitive and motor activation paradigms. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288: R1581–R1588, 2005.
23. Nakagawa K, Serrador JM, LaRose SL, Moslehi F, Lipsitz LA, Sorond FA. Autoregulation in the posterior circulation is altered by the metabolic state of the visual cortex. *Stroke* 40: 2062–2067, 2009.
24. Panerai RB. Assessment of cerebral pressure autoregulation in humans: a review of measurement methods. *Physiol Meas* 19: 305–338, 1998.
25. Panerai RB. The critical closing pressure of the cerebral circulation. *Med Eng Phys* 25: 621–632, 2003.
26. Panerai RB. Transcranial Doppler for evaluation of cerebral autoregulation. *Clin Auton Res* 19: 197–211, 2009.
27. Panerai RB, Carey BJ, Potter JF. Short-term variability of cerebral blood flow velocity responses to arterial blood pressure transients. *Ultrasound Med Biol* 29: 31–38, 2003.
28. Panerai RB, Deverson ST, Mahony P, Hayes P, Evans DH. Effect of CO₂ on dynamic cerebral autoregulation measurement. *Physiol Meas* 20: 265–275, 1999.
29. Panerai RB, Eames PJ, Potter JF. Variability of time-domain indices of dynamic cerebral autoregulation. *Physiol Meas* 24: 367–381, 2003.
30. Panerai RB, Moody M, Eames PJ, Potter JF. Dynamic cerebral autoregulation during brain activation paradigms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 289: H1202–H1208, 2005.
31. Panerai RB, Rennie JM, Kelsall AWR, Evans DH. Frequency-domain analysis of cerebral autoregulation from spontaneous fluctuations in arterial blood pressure. *Med Biol Eng Comput* 36: 315–322, 1998.
32. Panerai RB, Sammons EL, Smith SM, Rathbone WE, Bentley S, Potter JF, Samani NJ. Continuous estimates of dynamic cerebral autoregulation: influence of non-invasive arterial blood pressure parameters. *Physiol Meas* 29: 497–513, 2008.
33. Panerai RB, Simpson DM, Deverson ST, Mahony P, Hayes P, Evans DH. Multivariate dynamic analysis of cerebral blood flow regulation in humans. *IEEE Trans Biomed Eng* 47: 419–423, 2000.
34. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 2: 161–192, 1990.
35. Peng T, Rowley AB, Ainslie PN, Poulin MJ, Payne SJ. Multivariate system identification for cerebral autoregulation. *Ann Biomed Eng* 36: 308–320, 2008.
36. Poulin MJ, Liang PJ, Robbins PA. Dynamics of the cerebral blood flow response to step changes in end-tidal PCO₂ and PO₂ in humans. *J Appl Physiol* 81: 1084–1095, 1996.
37. Poulin MJ, Liang PJ, Robbins PA. Fast and slow components of cerebral blood flow response to step decreases in end-tidal PCO₂ in humans. *J Appl Physiol* 85: 388–397, 1998.
38. Rowley AB, Payne S, Tachtisdas I, Ebdem MJ, Whiteley JP, Gavaghan DJ, Tarassenko L, Elwell CE, Delpy DT. Synchronization between arterial blood pressure and cerebral oxyhaemoglobin concentration investigated by wavelet cross-correlation. *Physiol Meas* 28: 161–173, 2007.
39. Serrador JM, Picot PA, Rutt BK, Shoemaker JK, Bondar RL. MRI measures of middle cerebral artery diameter in conscious humans during simulated orthostasis. *Stroke* 31: 1672–1678, 2000.
40. Simpson DM, Panerai RB, Evans DH, Garnham J, Naylor AR, Bell PRF. Estimating normal and pathological dynamic responses in cerebral blood flow velocity to step changes in end-tidal PCO₂. *Med Biol Eng Comput* 38: 535–539, 2000.
41. Tiecks FP, Lam AM, Aaslid R, Newell DW. Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation measurements. *Stroke* 26: 1014–1019, 1995.
42. Ursino M, Ter Minassian A, Lodi CA, Beydon L. Cerebral hemodynamics during arterial and CO₂ pressure changes: in vivo prediction by a mathematical model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 279: H2439–H2455, 2000.
43. van Lieshout JJ, Wieling W, Karemaker JM, Secher NH. Syncope, cerebral perfusion and oxygenation. *J Appl Physiol* 94: 833–848, 2003.
44. Vern BA, Schuette WH, Lehta B, Juel VC, Radulovacki M. Low-frequency oscillations of cortical oxidative metabolism in waking and sleep. *J Cereb Blood Flow Metab* 8: 215–226, 1988.
45. Widder B, Kleiser B, Krapf H. Course of cerebrovascular reactivity in patients with carotid artery occlusions. *Stroke* 25: 1963–1967, 1994.
46. Zhang R, Zuckerman JH, Giller CA, Levine BD. Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 274: H233–H241, 1998.
47. Zou R, Cupples WA, Yip KP, Holstein-Rathlou NH, Chon KH. Time-varying properties of renal autoregulatory mechanisms. *IEEE Trans Biomed Eng* 49: 1112–1120, 2002.