

# Dynamic cerebral autoregulation : from methodology towards clinical application

## Citation for published version (APA):

Gommer, E. D. (2013). *Dynamic cerebral autoregulation : from methodology towards clinical application*. Maastricht University.

## Document status and date:

Published: 01/01/2013

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Summary

## Summary

Maintenance of adequate cerebral blood flow is essential for normal brain function and survival. The brain receives approximately 15% of cardiac output and is responsible for approximately 20% of total body oxygen consumption. Because of the brain's limited ability to store energy cerebral blood flow needs to be controlled effectively. To adjust cerebral blood flow to an adequate level the diameter of cerebral vessels is changed. Cerebral blood flow (CBF) is dynamically adjusted to changes in the perfusion pressure, the metabolic activity of the brain, humoral factors and autonomic nerve activity.

Control of cerebral blood flow to adjust for changes in cerebral perfusion pressure is called cerebral autoregulation. Disease states of the brain may impair or abolish cerebral autoregulation. The exact function of cerebral autoregulation still remains unclear. Three different mechanisms are thought to play a role contributing to cerebral autoregulation: metabolic, myogenic and neurogenic regulation.

Being able to reliably estimate parameters of dynamic cerebral autoregulation with sufficient reproducibility by non-invasive means could improve patient diagnostics and management for several conditions. To assess cerebral autoregulation at least recording of blood pressure and a measure for CBF are required. This thesis aims to improve clinical applicability of testing dynamic cerebral autoregulation (dCA). The first aim of this thesis is to evaluate the use of transfer function analysis (TFA) for quantifying dynamic cerebral autoregulation. Secondly our aim is to evaluate clinical application of the developed dCA analysis.

In chapter 2 dCA reproducibility, quantified by intraclass correlation coefficient, is evaluated for different methodological approaches of TFA. Analysis compared raw data pre-processing by mean subtraction versus smoothness priors detrending. Furthermore, spectral density estimation by averaging of subsequent time windows versus smoothing the whole recording spectrum. No significant influence of pre-processing and spectral estimation on dCA parameters was found. Therefore, there seems to be no need to prescribe a specific signal-processing regime. Poor reproducibility of gain and phase was found. Based on reproducibility, no preference can be made for morning versus afternoon measurements. Neither for spontaneous versus paced breathing.

In chapter 3 is evaluated if, and to what degree dCA was changed after acetazolamide (ACZ) infusion. Using a body weight adjusted ACZ infusion

cerebrovascular reactivity (CVR) was assessed in 29 first ever lacunar stroke patients. After ACZ infusion, median phase angle decreased significantly ( $p < 0.005$  Wilcoxon) to 0.77 rad compared to a pre-test baseline value of 1.05 rad, indicating less efficient dCA due to ACZ. However, post-test phase values are still mostly within the normal range. It can be concluded that CVR testing with body weight adjusted infusion of ACZ lowers dCA performance but by no means exhausts dCA, suggesting that in this way maximal CVR is not determined.

Cerebrovascular dysfunction plays a role not only in vascular causes of cognitive impairment but also in Alzheimer's disease (AD). In chapter 4 we hypothesized that dynamic cerebral autoregulation is impaired in patients with AD compared to subjects with mild cognitive impairment (MCI) and controls (C). Apart from measures of dCA also cerebrovascular resistance index CVRi was computed. dCA in supine position was quantified based on spontaneous blood pressure variations by computation of the linear transfer function between arterial blood pressure and MCA cerebral blood flow velocity. Results were also evaluated using a 3-parameter windkessel model (WKM).

CVRi was significantly higher in AD compared to both MCI and C. Five MCI patients who converted to AD during the course of the study also had higher CVRi compared to non-converters. No significant differences in dCA gain and phase were found. In terms of the WKM approach, in the order C→MCI→AD groups showed about equal arterial resistance and peripheral compliance, but increased peripheral vasculature resistance. In AD patients compared to MCI patients and controls we found increased CVRi, whereas dCA parameters do not seem to differentiate AD patients. For MCI patients CVRi might have predictive value in developing AD.

Chapter 5 describes how parameter estimation of visually evoked flow responses (VEFR) may be improved when the effect of blood variations through dCA are incorporated in the model. VEFR are often quantified using a dynamic model of neurovascular coupling (NVC). The VEFR is seen as the model's response to a visual step input stimulus. However, the continuously active process of dynamic cerebral autoregulation (dCA) compensating cerebral blood flow for blood pressure fluctuations may induce changes of cerebral blood flow velocity (CBFV) as well. The effect of blood pressure variability on VEFR is evaluated by separately modeling the dCA induced effects of beat-to-beat measured blood pressure related CBFV changes.

VEFR NVC parameters of 71 subjects are estimated using two models: the RG model is a well-known second order dynamic NVC model. The second RG<sub>CA</sub>

## Summary

model extends the RG model with a CBFV contributing component being the output of a dCA model driven by blood pressure as input.

Both models were evaluated for mean and systolic CBFV VEFR responses. The model-to-data fit errors from the  $RG_{CA}$  mean and systolic blood pressure corrected model were significantly lower compared to the RG model: mean  $0.8 \% \pm 0.6$  vs.  $2.4 \% \pm 2.8$   $p < 0.001$  systolic  $1.5 \% \pm 1.2$  vs.  $2.2 \% \pm 2.6$   $p < 0.001$ . The confidence bounds of all  $RG_{CA}$  estimated NVC model parameters were significantly ( $p < 0.005$ ) narrowed.

In conclusion, blood pressure correction of NVC responses by including cerebral autoregulation in model fitting of averaged VEFR responses results in significantly lower fit errors and by that in more reliable model parameter estimation. Blood pressure correction is more effective when mean instead of systolic CBFV responses are used. Measurement and quantification of NVC should include beat-to-beat blood pressure measurement.

In chapter 6 a technique is introduced to evaluate dCA during normothermic nonpulsatile cardiopulmonary bypass (CPB). The technique uses continuous recording of invasive arterial blood pressure, middle cerebral artery blood flow velocity through transcranial Doppler sonography, in-line arterial carbon dioxide and pump flow measurement. dCA during CPB is estimated by TFA based on the response to blood pressure variation induced by cyclic 6/min changes of indexed pump flow from 2.0 to 2.4 up to 2.8 l/min/m<sup>2</sup>. In 37 patients during CPB we tested the feasibility of our technique to estimate dCA at hypocapnia ( $p_aCO_2 = 30$  mmHg), normocapnia ( $p_aCO_2 = 40$  mmHg), and hypercapnia ( $p_aCO_2 = 50$  mmHg). dCA phase decreased significantly ( $p < 0.01$ ) with increasing  $p_aCO_2$  from hypocapnia ( $0.58 \pm 0.3$  rad) to normocapnia ( $0.31 \pm 0.2$  rad) and hypercapnia ( $0.1 \pm 0.1$  rad). Also gain decreased ( $p < 0.01$ ) with increasing  $p_aCO_2$  from hypocapnia ( $3.4 \pm 2$  %/mmHg) to normocapnia ( $2.2 \pm 0.9$  %/mmHg) and hypercapnia ( $1.4 \pm 0.4$  %/mmHg). Studying dynamic cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass is feasible by changing pump flow in a 6/min rate. Hypercapnia results in impaired dCA. Ongoing and future studies are expected to clarify optimal perfusion strategies for various patient populations scheduled for operations involving cardiopulmonary bypass.

In chapter 7 the main findings and shortcomings of this thesis are discussed as well as their implications for future research.

## Samenvatting

## Samenvatting

Voor de normale hersenfunctie en in extremis voor overleving is een adequate handhaving van de cerebrale bloedstroom van essentieel belang. Ongeveer 15% van de cardiale uitstroom gaat naar het brein, dat ongeveer 20% van het totale lichaamszuurstofverbruik voor zijn rekening neemt. Vanwege de beperkte mogelijkheden van het brein voor energieopslag is het nodig de cerebrale doorbloeding goed te reguleren. Het aanpassen van de cerebrale bloedstroom gebeurt door de doorsnede van de cerebrale vaten te veranderen. De cerebrale bloedstroom wordt dynamisch aangepast aan veranderingen in de perfusiedruk, de metabole activiteit van het brein, hormonale factoren en autonome zenuwactiviteit.

De regulering van de cerebrale bloedstroom voor veranderingen in de perfusiedruk wordt cerebrale autoregulatie genoemd. Bij verschillende ziektebeelden kan de functie van cerebrale autoregulatie verstoord of zelfs afwezig zijn. De exacte werking van cerebrale autoregulatie is nog slecht begrepen. De volgende drie verschillende mechanismen worden gedacht een rol te spelen: metabole, myogene and neurogene regulatie.

Het betrouwbaar, voldoende reproduceerbaar en niet-invasief kunnen meten van dynamische cerebrale autoregulatie (dCA) kan de diagnostiek en behandeling van meerdere ziektebeelden verbeteren. Minimaal is het hiervoor nodig continu de bloeddruk en een maat voor de cerebrale bloedstroom te meten. Dit proefschrift heeft als doel de klinische toepasbaarheid te verbeteren van dynamische cerebrale autoregulatietesten. Als eerste wordt het gebruik van de methode op basis van overdrachtsfunctieanalyse (OFA) onderzocht. Ten tweede wordt de klinische toepassing van de ontwikkelde methode getest in diverse patiëntengroepen.

In hoofdstuk 2 is de reproduceerbaarheid van dCA onderzocht voor verschillende OFA parameterkeuzes, gekwantificeerd met de intraklasse correlatie coëfficiënt. Twee verschillende data voorbewerkingstappen worden vergeleken, namelijk het verwijderen van de offset door de gemiddelde waarde af te trekken en een complexere methode genaamd smoothness priors detrending. Daarnaast wordt de schatting van de spectrale dichtheid bepaald op twee manieren, namelijk door middeling van opeenvolgende segmenten en door het gladder maken van het spectrum. Er worden geen significante invloeden gevonden voor de voorbewerkingstappen noch voor de methode van spectrale schatting. Dit maakt dat er geen noodzaak lijkt voor het voorschrijven van een specifiek signaalbewerkingsregime. Voor zowel fase als gain wordt een matige reproduceerbaarheid gevonden. Op basis van de

reproduceerbaarheid kan geen voorkeur worden bepaald voor het meten in de ochtend of de middag noch voor spontane versus opgelegde ademhaling.

In hoofdstuk 3 is onderzocht of, en in welke mate dCA verandert na infusie van acetazolamide (ACZ). Met een lichaamsgewichtgecorrigeerde dosis van 15 mg/kg ACZ wordt de cerebrovasculaire reactiviteit (CVR) getest in 29 eerst optredende lacunaire stroke patiënten. Na ACZ infusie, neemt de mediaan van de fasehoek significant ( $p < 0.005$  Wilcoxon) af tot 0.77 rad vergeleken met een uitgangswaarde van 1.05 rad, wat duidt op een minder efficiënte dCA ten gevolge van ACZ. Echter, de fasewaarden zijn na infusie nog grotendeels in het normale bereik. Derhalve kan worden geconcludeerd dat het testen van CVR met een ACZ dCA prestaties vermindert maar niet leidt tot uitschakeling van het regelmechanisme, wat suggereert dat niet de maximale CVR is bepaald.

Verminderde functie van de cerebrale vaten speelt niet alleen een rol in de oorzaak van vermindering van de cognitieve functie, maar ook in de ziekte van Alzheimer (AZ). In hoofdstuk 4 wordt verondersteld dat dynamische cerebrale autoregulatie functie verminderd is in patiënten met AZ vergeleken met ouderen met mild cognitive impairment (MCI) en een gezonde oudere controlegroep (C). Naast de maten voor dCA wordt ook de cerebrovasculaire weerstandsindex CVWi berekend. dCA wordt in liggende positie gekwantificeerd op basis van spontane bloeddrukvariëaties door berekening van de lineaire overdrachtsfunctie tussen arteriële bloeddruk en cerebrale bloedstroomsnelheid in de middelste cerebrale arterie (MCA). De resultaten worden tevens gekwantificeerd door middel van een 3-parameter windketel model (WKM).

CVWi is significant hoger in AZ vergeleken met zowel MCI als C. Vijf MCI patiënten die gedurende de studie converteerden naar AZ hebben ook een hogere CVWi vergeleken met de niet-geconverteerde. Er worden geen significante verschillen gevonden in dCA gain and fase. Voor het WKM wordt in de volgorde C→MCI→AZ een ongeveer gelijke arteriële weerstand en perifere compliantie gevonden, maar een verhoogde perifere vaatweerstand. In AZ patiënten wordt vergeleken met MCI patiënten en controles een verhoogde CVWi gevonden, terwijl op basis van dCA parameters AZ patiënten niet kunnen worden onderscheiden. Voor MCI patiënten zou een verhoogde CVWi een voorspellende waarde kunnen hebben voor het ontwikkelen van AZ.

Hoofdstuk 5 laat zien dat parameterschatting van visueel opgewekte flow responsies (VOFR) verbeterd kan worden door in het model te corrigeren voor de effecten van bloeddrukvariëaties via dCA. VOFR worden doorgaans



gekwantificeerd door middel van een dynamisch model van neurovasculaire koppeling (NVK). De VOFR wordt beschouwd als het antwoord van het model op een stapvormige visuele stimulus. De gemeten flow bestaat echter ook uit een component die ontstaat door de reactie van het continue actieve proces van dCA op optredende bloeddrukvariaties. Dit effect wordt geëvalueerd door het NVK-model uit te breiden met een model voor dCA.

VOFR NVC parameters van 71 patiënten zijn geschat met twee modellen: het RG model is het bekende 2<sup>e</sup> orde dynamische NVC model. Het tweede RG<sub>CA</sub> model is een uitbreiding van het RG model met een CBFV component die de uitgang is van een dCA model met bloeddruk als ingang.

Beide modellen worden geëvalueerd voor gemiddelde en systole CBFV VOFR responsies. De model-naar-data fitfouten zijn voor het RG<sub>CA</sub> gemiddelde en systole bloeddrukgecorrigeerde model significant lager vergeleken met het RG model: gemiddelde 0.8 % ± 0.6 vs. 2.4 % ± 2.8 p<0.001, systole 1.5 % ± 1.2 vs. 2.2 % ± 2.6 p<0.001. De betrouwbaarheidsintervallen van alle RG<sub>CA</sub> geschatte NVC model parameters zijn significant (p<0.005) smaller.

Geconcludeerd kan worden dat bloeddrukcorrectie bij het fitten van NVC responsies, door dCA toe te voegen aan het model, leidt tot significant lagere fitfouten en tot betrouwbaardere schattingen van de modelparameters. Bloeddrukcorrectie blijkt effectiever wanneer gemiddelde in plaats van systole CBFV responsies worden gebruikt. Bij meting en kwantificering van NVC dient daarom slag-op-slag bloeddrukmeting plaats te vinden.

In hoofdstuk 6 wordt een methode geïntroduceerd om dCA te evalueren tijdens normothermische nonpulsatiele cardiopulmonaire bypasschirurgie (CPB). Deze methode berust op continue meting van invasieve arteriële bloeddruk, MCA bloedstroomsnelheid door transcraniële Doppler sonografie, in-lijn arteriële CO<sub>2</sub> concentratie en pompflow. dCA wordt tijdens CPB bepaald door middel van TFA, gebaseerd op geïnduceerde bloeddrukvariatie door cyclische 6/min veranderingen van pompflow van 2.0 naar 2.4 tot 2.8 l/min/m<sup>2</sup>. In 37 patiënten wordt tijdens CPB de haalbaarheid getest van deze methode om dCA te evalueren bij hypocapnie (p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> = 30 mmHg), normocapnie (p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> = 40 mmHg) en hypercapnie (p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> = 50 mmHg). dCA fase neemt significant af (p<0.01) bij toename van p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> van hypocapnie (0.58 ± 0.3 rad) naar normocapnie (0.31 ± 0.2 rad) en hypercapnie (0.1 ± 0.1 rad). Ook de gain neemt af (p<0.01) bij toegenomen p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> van hypocapnie (3.4 ± 2 %/mmHg) naar normocapnie (2.2 ± 0.9 %/mmHg) en hypercapnie (1.4 ± 0.4 %/mmHg). Geconcludeerd kan worden dat evaluatie van dCA tijdens CPB mogelijk is door het veranderen van de pompflow in een ritme van 6/min. Hypercapnie resulteert in verminderde dCA. Verdere studies kunnen

mogelijk leiden tot optimale perfusiestrategieën bij procedures waarbij bypasschirurgie nodig is.

In hoofdstuk 7 worden de belangrijkste bevindingen en tekortkomingen van dit proefschrift en hun betekenis voor toekomstig onderzoek besproken.

