

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

心週期間的不同階段腦循環調控的變化 研究成果報告(精簡版)

計畫類別：個別型
計畫編號：NSC 100-2314-B-040-003-
執行期間：100年08月01日至101年07月31日
執行單位：中山醫學大學醫學系

計畫主持人：許弘毅

計畫參與人員：學士級-專任助理人員：江怡穎

公開資訊：本計畫可公開查詢

中華民國 101 年 10 月 25 日

中文摘要：閉鎖臨界壓力為臨床上極具潛力的一個觀念，在我們先前所發表的研究結果證實，藉由穿顱超音波訊號計算所得到的腦循環閉鎖臨界壓力，不僅可以反應腦血管阻力的變化及腦循環調控能力，亦可間接代表顱內壓的變化。由我們初步的結果顯示，頸動脈狹窄患者的閉鎖臨界壓力在面對不同生理刺激下(如 7%二氧化碳呼吸、快速呼吸及閉氣測試)的變化與無頸動脈狹窄的患者有相當大的差異，這些差異可能為腦血管調控異常的表現，因不同的生理刺激所引發反應的機轉不同，而頸動脈狹窄對於這些機轉亦可能有不同程度的影響。本研究將每一心跳分成心縮早期、心縮晚期及心舒張期三個期間，並分別以線性迴歸的方法來計算在這三個期間閉鎖臨界壓力與相關參數的變化，以更精密的閉鎖臨界壓力分析方法來探測腦血管調控詳細機轉，並研究頸動脈狹窄對相關參數的影響。本計劃共收錄 15 位有頸動脈狹窄的病患與 40 位無頸動脈狹窄的對照組，評估並比較在心週期的不同階段中閉鎖臨界壓力與相關參數在伐氏測試(Valsalva maneuver)、7%二氧化碳呼吸、快速呼吸等中的變化。結果發現在正常志願者測試中，所有的測試項目均會造成明顯的腦血流變化，相對地血壓只在快速呼吸及伐氏測試中出現部分變化，分別計算收縮早期、收縮晚期、及心舒張期的閉鎖臨界壓力時，發現心縮早期的閉鎖臨界壓力僅在伐氏測試的閉氣早期、晚期及吐氣期出現有意義的變化，而心縮晚期及心舒張期的閉鎖臨界壓力則在所有測試中都呈現有意義的變化，相對地，傳統用於評估腦血管阻力的脈動指數，在伐氏測試的閉氣早期與吐氣期並未呈現有意義的差異。頸動脈狹窄的病患對於上述各種測試的反應，則僅有收縮晚期的閉鎖臨界壓力在伐氏測試的閉氣早期及吐氣期、以及心舒張期的閉鎖臨界壓力在伐氏測試的閉氣晚期呈有意義的增加。由我們的結果印證，頸動脈狹窄患者的閉鎖臨界壓力在面對不同生理刺激的變化，與無頸動脈狹窄的患者有相當大的差異，這些差異可能來自於血管狹窄處下游血管內壓力波的衰減與腦血管調控的異常有關。利用本研究中分階段的閉鎖臨界壓力分析方法有潛力可針對血壓變化所造成的肌肉收縮(myogenic control)、神經的調節(neurogenic control)與組織代謝的需求(metabolic control)等三種不同腦血流調控機轉分別地加以評估，但利用閉鎖臨界壓力的變化來決定腦血管疾病相關預後的敏感度與特异性仍須收錄更多病患來進行研究。本研究結果用非侵襲性的方法，以源於腦循環與血管生理機轉的原創性想法來研究腦循環調控的不同機轉與面向。本研究結果建構並強化原有之閉鎖臨界壓力分析系統，有利於進行更深入的腦循環監測與研究。

中文關鍵詞： 腦循環調控、閉鎖臨界壓力、穿顱超音波

英文摘要： The pressure-flow relationship during diastolic phase is mainly mediated by tissue micro-environment and metabolic demand (metabolic control). Analysis of the pressure-flow relationship in different stages of a cardiac cycle may help to evaluate the mechanism(s) and magnitude of cerebrovascular regulation. In this study, each cardiac cycle was divided into 3 phases: the early systolic phase, the late systolic phase and diastolic phase. CrCP and related parameters of each phase were calculated by linear regression method. The changes of CrCP and related parameters of each phase in response to Valsalva maneuver, 7%CO₂ breathing, hyperventilation were evaluated. Totally, 15 patients with significant carotid arterial stenosis and 40 healthy controls were recruited into this study. In healthy controls, all the 3 tests produced significant changes of cerebral flow velocities (CBFV). The CrCP of early systolic phase significantly changed only during the phase II and phase IV of the valsalva maneuver, whereas CrCP of late systolic and diastolic phases changed significantly during all 3 tests. The 3 tests produced no significant changes of CBFV in patients with carotid stenosis. The late-systolic CrCP increased during the early phase II and phase IV of the valsalva maneuver. The diastolic CrCP increased during the last phase II of the valsalva maneuver. In conclusion, our refined method of CrCP analysis is able to demonstrate the cerebral autoregulatory processes in responses to hypocapnia, hypercapnia and valsalva maneuver. The early-systolic CrCP could be an indicator for myogenic control in response to rapid blood pressure changes. The late-systolic and diastolic CrCP is sensitive to various stimuli and possibly an indicator for metabolic control. Patients with carotid stenosis had marked impairment of these autoregulatory processes. Our refined method for CrCP analysis could provide more information and enhance the understanding of cerebral autoregulation.

英文關鍵詞： cerebrovascular regulation, critical closing

pressure, transcranial Doppler

計畫名稱

中文:心週期間的不同階段腦循環調控的變化

英文:Cerebrovascular regulation in different phases of a cardiac cycle

中文摘要:閉鎖臨界壓力為臨床上極具潛力的一個觀念,在我們先前所發表的研究結果證實,藉由穿顱超音波訊號計算所得到的腦循環閉鎖臨界壓力,不僅可以反應腦血管阻力的變化及腦循環調控能力,亦可間接代表顱內壓的變化。由我們初步的結果顯示,頸動脈狹窄患者的閉鎖臨界壓力在面對不同生理刺激下(如7%二氧化碳呼吸、快速呼吸及閉氣測試)的變化與無頸動脈狹窄的患者有相當大的差異,這些差異可能為腦血管調控異常的表現,因不同的生理刺激所引發反應的機轉不同,而頸動脈狹窄對於這些機轉亦可能有不同程度的影響。本研究將每一心跳分成心縮早期、心縮晚期及心舒張期三個期間,並分別以線性迴歸的方法來計算在這三個期間閉鎖臨界壓力與相關參數的變化,以更精密的閉鎖臨界壓力分析方法來探測腦血管調控詳細機轉,並研究頸動脈狹窄對相關參數的影響。本計劃共收錄15位有頸動脈狹窄的病患與40位無頸動脈狹窄的對照組,評估並比較在心週期的不同階段中閉鎖臨界壓力與相關參數在伐氏測試(Valsalva maneuver)、7%二氧化碳呼吸、快速呼吸等中的變化。結果發現在正常志願者測試中,所有的測試項目均會造成明顯的腦血流變化,相對地血壓只在快速呼吸及伐氏測試中出現部分變化,分別計算收縮早期、收縮晚期、及心舒張期的閉鎖臨界壓力時,發現心縮早期的閉鎖臨界壓力僅在伐氏測試的閉氣早期、晚期及吐氣期出現有意義的變化,而心縮晚期及心舒張期的閉鎖臨界壓力則在所有測試中都呈現有意義的變化,相對地,傳統用於評估腦血管阻力的脈動指數,在伐氏測試的閉氣早期與吐氣期並未呈現有意義的差異。頸動脈狹窄的病患對於上述各種測試的反應,則僅有收縮晚期的閉鎖臨界壓力在伐氏測試的閉氣早期及吐氣期、以及心舒張期的閉鎖臨界壓力在伐氏測試的閉氣晚期呈有意義的增加。由我們的結果印證,頸動脈狹窄患者的閉鎖臨界壓力在面對不同生理刺激的變化,與無頸動脈狹窄的患者有相當大的差異,這些差異可能來自於血管狹窄處下游血管內壓力波的衰減與腦血管調控的異常有關。利用本研究中分階段的閉鎖臨界壓力分析方法有潛力可針對血壓變化所造成的肌肉收縮(myogenic control)、神經的調節(neurogenic control)與組織代謝的需求(metabolic control)等三種不同腦血流調控機轉分別地加以評估,但利用閉鎖臨界壓力的變化來決定腦血管疾病相關預後的敏感度與特异性仍須收錄更多病患來進行研究。本研究結果用非侵襲性的方法,以源於腦循環與血管生理機轉的原創性想法來研究腦循環調控的不同機轉與面向。本研究結果建構並強化原有之閉鎖臨界壓力分析系統,有利於進行更深入的腦循環監測與研究。

關鍵詞:腦循環調控、閉鎖臨界壓力、穿顱超音波

Abstract: Recent advance in ultrasound technologies (transcranial Doppler) has allowed unprecedented opportunities to study human cerebral hemodynamics in health and disease and to understand the human cerebrovascular regulation. The concept of cerebral critical closing pressure (CrCP) can provide valuable information about the pathophysiologic changes of cerebral circulation and enhance understanding of the mechanisms of cerebrovascular regulation. Our preliminary findings showed that the relationship between CrCP and traditional Doppler ultrasound indices in response to physiological challenges (such as hypocapnia, hypercapnia, straining and orthostasis) was different between patients with and without carotid arterial stenosis. The changes of pressure waveform could alter the results of CrCP analysis when a linear regression model is applied for CrCP analysis. Disturbance of cerebrovascular regulation, which is mediated by myogenic, neurogenic, and metabolic controls, may also contribute to these differences. The effect of muscle contraction within arteries (myogenic control) may influence the BP-cerebral flow relationship during early systolic phase, whereas the effect of pressure wave reflection (neurogenic control of vasomotor tone) would be presented during late systolic phase. The pressure-flow relationship during diastolic phase is mainly mediated by tissue micro-environment and metabolic demand (metabolic control). Analysis of the pressure-flow relationship in different stages of a cardiac cycle may help to evaluate the mechanism(s) and magnitude of cerebrovascular regulation. In this study, each cardiac cycle was divided into 3 phases: the early systolic phase, the late systolic phase and diastolic phase. CrCP and related parameters of each phase were calculated by linear regression method. The changes of CrCP and related parameters of each phase in response to Valsalva maneuver, 7%CO₂ breathing, hyperventilation were evaluated. Totally, 15 patients with significant carotid arterial stenosis and 40 healthy controls were recruited into this study. In healthy controls, all the 3 tests produced significant changes of cerebral flow velocities (CBFV). The CrCP of early systolic phase significantly changed only during the phase II and phase IV of the valsalva maneuver, whereas CrCP of late systolic and diastolic phases changed significantly during all 3 tests. The 3 tests produced no significant changes of CBFV in patients with carotid stenosis. The late-systolic CrCP increased during the early phase II and phase IV of the valsalva maneuver. The diastolic CrCP increased during the last phase II of the valsalva maneuver. In conclusion, our refined method of CrCP analysis is able to demonstrate the cerebral autoregulatory processes in responses to hypocapnia, hypercapnia and valsalva maneuver. The early-systolic CrCP could be an indicator for myogenic control in response to rapid blood pressure changes. The late-systolic and diastolic CrCP is sensitive to various stimuli and possibly an indicator for metabolic

control. Patients with carotid stenosis had marked impairment of these autoregulatory processes. Our refined method for CrCP analysis could provide more information and enhance the understanding of cerebral autoregulation.

Keywords : cerebrovascular regulation, critical closing pressure, transcranial Doppler

背景及目的:

腦循環調控的能力為臨床各種腦血管疾病的致病機轉及預後一極為重要的決定因素[1,2]，腦循環的自主調控(cerebrovascular regulation)的能力已被證實與許多疾病如腦中風、頭部外傷、蜘蛛網膜下腔出血等的預後有密切的關聯。目前常被用於評估腦循環調控的方法包括：1)快速呼吸(Hyperventilation)或吸入高濃度二氧化碳混合氣體如 5%或 7%CO₂ [3,4]；2)靜脈注射昇血壓的藥物如 ephedrine、擬交感神經製劑或降血壓藥物；3)傾斜床測試；4)下肢負壓測試；5)大腿加壓帶測試(thigh cuff test)[5,6]；6)血壓和腦血流變化的相位差(phase-shift) [7,8]；7) 血壓和腦血流的頻譜分析[9,10]；8)閉氣(breath holding)測試[11]；9) 伐氏測試(Valsalva maneuver) [12,13]；10)頸動脈壓迫法[14]等。這些方法有些較具侵入性，有些測試需要特殊的器材與設備方能進行，且此類的測試僅能提供血壓與腦血流階段性的變化，較無法評估一些快速的自主調控反應。這些腦循環調控的評估方法中，有些過度簡化，有些則忽略了會影響血流的一些血管物理特性，如血管壁的張力、彈性、與腦組織的順應性等，因而無法反應腦循環調控的真實情形[15,16]，部分結果甚至可能造成誤解。此外上述的各種測試的結果彼此之間且相關性並不好，歸結其原因可能是因不同的測試引發反應的調控機轉及反應大小不盡相同。目前認為腦血管的調控主要藉由(1)血壓變化引發的反應性血管壁平滑肌收縮(myogenic control)，(2)由神經性的興奮與抑制來調節血管的收縮與擴張(neurogenic control)與(3)腦組織代謝需求與酸鹼值造成微循環的改變(metabolic control)等三個機轉，但目前臨床上並無較為方便與非侵襲性的方法可針對這三種不同的機轉加以評估。

閉鎖臨界壓力的觀念首見於1951年時由Burton 所提出[17]，簡言之即是：當血管內的壓力下降到某一程度時，因血管內的壓力無法對抗血管壁的張力及血管外組織的壓力，血管會塌扁而造成血流中止，此一維持血管暢通的最低壓力即是閉鎖臨界壓力。隨後在動物與人類的實驗中證實了閉鎖臨界壓力確實存在於包括腦部在內的身體許多器官中，且可以適切地描述血壓與腦血流在不同生理刺激下的相互關係[18-20]。臨床上血壓波型與穿顱超音波所記錄到的腦血流波型之間有著極佳的線性相關，若以線性迴歸的方式來估計閉鎖臨界壓力時，另一優點是可以評估每一心跳之間的快速變化。根據閉鎖臨界壓力的觀念，血壓波型的變化則可以反映在閉鎖臨界壓力的數值上，不同個體因週邊血液循環與血管彈性不同，導致壓力波的傳遞速度與血壓反彈波的快慢及大小也有差異，對血壓數值與波形之影響不同，所以會造成所求得的閉鎖臨界壓力值的差異[21]，動脈硬化或血管收縮會造成血壓反彈波與血壓波形的改變，而血壓波型的變化則可以反映在閉鎖臨界壓力的數值上，所以閉鎖臨界壓力的變化亦有潛力可成為動脈硬化的指標，然而目前臨床與實驗室中評估閉鎖臨界壓力的分析方法中用於分析的血壓訊號通常含括了一個或多個心跳的壓力波型訊號，有鑑於反彈波對於一個心跳中的不同階段血壓的影響有所不同，想要讓閉鎖臨界壓力的分析能反映動脈硬化的程

度，勢必須將原有的方法加以改良。本計劃即是藉由分析一個心跳中的不同階段血壓與腦血流的相互之關係，來嘗試能否評估各種不同的腦循環調控機轉。

研究方法：

研究對象：本計劃收錄頸動脈狹窄患者，所有病患其頸動脈狹窄須符合(1)在彩色穿顱超音波上顯示有大於60%以上的直徑狹窄，且血流收縮期之最高血流速度為同側頸動脈近心端無明顯狹窄處之最高血流速度的兩倍以上或在電腦斷層或磁振造影的血管影像(CTA or MRA)上有大於60%以上狹窄，(2)且在同側的中大腦動脈在穿顱彩色超音波、CTA或MRA影像上無明顯狹窄。排除條件則包括(1)穿顱超音波因顱骨厚度或其它解剖構造的差異而無法測得清晰之中大腦動脈腦血流訊號，(2)有週邊血管疾病或Raynaud's phenomenon，無法使用手指血壓計者，(3)無法忍受穿顱超音波頭套固定者，(4)無法配合進行伐氏測試或快速呼吸者，(5)嚴重肺病使用或7%二氧化碳呼吸有疑慮者。

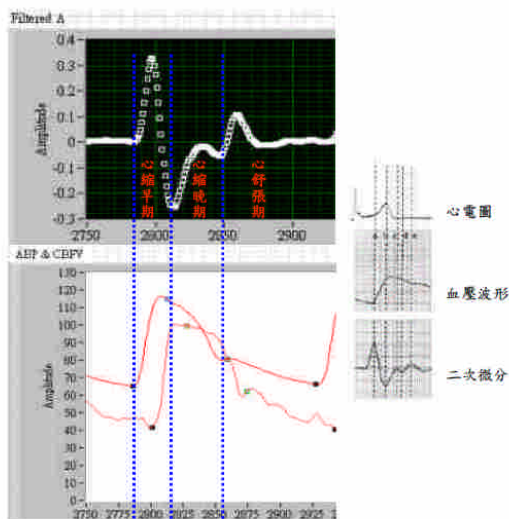
實驗步驟：所有的受測者於受測前24 小時內均不得喝酒、抽煙、使用含酒精或咖啡因的食物，所有的測試均於受測者食用輕便早餐2 小時後（在早上9-11 點之間）進行。在實驗過程中實驗室中有空調維持室溫在25-27°C之間。所有的測試者均平躺於床上，超音波技術員將依一般常規的穿顱超音波檢查方法，以穿顱超音波監測的探頭於受測者有頸動脈狹窄同側的太陽穴附近(正常對照組則選擇任一側)，設定穿顱超音波監測深度於5.0~6.0 公分之間，搜尋中大腦動脈之血流訊號，待可記錄到清晰的血流訊號後，將超音波探頭以特製頭套固定於該位置持續監測，並進行2 次伐氏測試、每分鐘30次的快速呼吸二分鐘及7%二氧化碳呼吸二分鐘等測試步驟，不同測試步驟間至少有間隔5 分鐘的休息時間，整個監測期間所有生理訊號將數位化後儲存於電腦之中，後續將以我們的系統計算各種閉鎖臨界壓力相關參數(方法詳見後述)並供後續統計分析。

實驗室的設置：本研究使用穿顱超音波所記錄到的中大腦動脈血流速來代表腦血流量，以進行腦循環閉鎖臨界壓力的估算，本研究將原本顱內超音波檢查室內的各種檢查機器，包括顱內超音波機器(機型ST3, Spencer Technologies, USA)；血氧及吐氣末二氧化碳監測儀 (NONINIPX1;Nonin Medical, Inc.Plymouth,MN USA)；手臂及手指血壓計與心電圖儀 (CNSystems : Task Force Monitor) 等加以整合，並將各機器的類比訊號輸出至同一類比—數位轉換器上 (型號：BNC2070 and 6020E, National Instrument, USA) ，所有數位化之生理訊號會即時分析並將原始訊號及分析結果儲存於個人電腦中，以便進行後續的資料回顧與統計分析。

生理訊號的記錄及分析方法：本研究採用直線線性迴歸的方法來計算閉鎖臨界壓力(閉鎖臨界壓力)與相關參數，在閉鎖臨界壓力的計算過程中，電腦程式會畫出每一個心週期的血壓與腦血流速值的散佈圖與迴歸線的圖形，直線迴歸線於血壓軸上的切點(亦即血流為0時的血壓估計值)也就是閉鎖臨界壓力的估計

值，同時電腦程式也計算每一心週期迴歸線的迴歸係數與迴歸線斜率的倒數，此一迴歸線斜率的倒數等同於阻力—面積乘積(resistance-area product, 阻力-面積乘積)。我們使用圖形化界面的Labview 軟體設計了專用的電腦程式以進行本研究的所有實驗，此程式可對這些血壓與腦血流的訊號加以分析，並標示出電腦程式所選擇出來的每一心週期的血壓波形與腦血流速波形起始反折點，若有血壓與腦血流速波形訊號不穩定或偏離一般正常生理訊號的情形，此程式亦可由操作者手動調整不同訊號輸入的時間差與電腦程式分析的參數，來正確標記的每一心跳的反折點，以確保後續電腦程式分析的正確性。

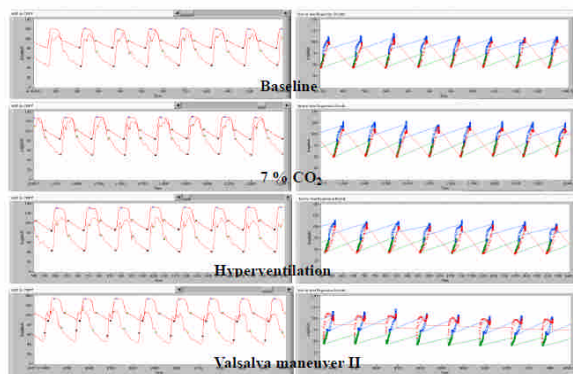
為了區隔壓力反彈波的影響，本研究將每一心跳分成收縮早期、收縮晚期及舒張期三個階段，電腦程式會先針對每一心跳的壓力波進行二次微分再以二次微分所得的b波與d波的波谷分別作為切分心縮早、晚期，與心縮晚期及舒張期的時間點(參見圖1)，



左上圖為血壓波型二次微分後之圖形，與其相對應之血壓波型變化(左下圖)，右側圖顯示，心電圖、血壓波形與血壓波形二次微分後圖形之相對應關係。

(圖1)

接下來電腦程式會再依上述分期與閉鎖臨界壓力的計算方法，將每一心跳以心跳反折點對齊血壓及腦血流的訊號，針對心縮早期、心縮晚期及心舒張期，分別進行閉鎖臨界壓力的分析計算(參見圖2)。

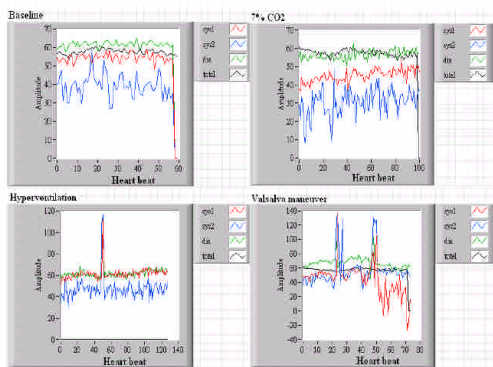


(圖2)

圖左半部依序分別為休息時(baseline)，7% 二氧化碳呼吸(7% CO₂)、快速呼吸(Hyperventilation)與伐氏測試(Valsalva maneuver) 第2 階段之血壓(波形位置較高)與腦血流之波形，由圖中可見不同生理刺激下對血壓及腦血流波形的不同影響，波形中之藍色小點為區分心收縮早期與心收縮晚期的切分點，綠色小點則為區心縮晚期及心舒張期之切分點；圖右半部則為(上半部對應波形)分段進行閉鎖臨界壓力之迴歸分析及散布圖，紅色部分為心縮早期之結

果，藍色部分為心縮晚期之結果，綠色部分為舒張期之結果，由圖中可知在不同刺激下，不同階段(紅、藍、綠)迴歸線的斜率(與血管阻力及閉鎖臨界壓力有關)，以及線性(linearity)會有不同之偏移，應與腦循環之調控機轉有關。

在閉鎖臨界壓力的計算這一部份的程式中，本研究除了計算每一心跳中三個不同階段的直線迴歸線於血壓軸上的切點外，電腦程式也將每一個心週期的血壓與腦血流速值的散佈圖與迴歸線的圖形依序呈現於電腦螢幕上，以便在計算閉鎖臨界壓力的同時檢查不適當的反折點與異常的波形訊號(參見圖3)。



(圖3)

心週期間不同階段的閉鎖臨界壓力分析結果在不同的刺激下(休息、7%二氧化碳呼吸、快速呼吸及伐氏測試)，心縮早期(紅色線)、心縮晚期(藍色線)、心舒張期(綠色線)與傳統分析方法(黑色線)的變化趨勢縱軸為閉鎖臨界壓力(閉鎖臨界壓力, mmHG)，橫軸為所分析的心跳數，由不同顏色線條的相對位置與高度可呈現不同心週期階段在各種生理刺激下的變化大小。

統計分析:所有參數均以平均值及標準差來表示。本研究並使用無母數的 paired t-test 來比較不同參數在不同測試條件下(7%二氧化碳呼吸、快速呼吸與伐氏測試)，各種閉鎖臨界壓力與生理參數的變化。本研究使用SPSS 第13版的軟體 (SPSS Inc. IL, USA) 來進行所有的統計分析，當P 值小於0.05 時，認為有統計學上的意義。

結果

本計劃共收錄15位頸動脈狹窄患者與40位健康志願者；健康志願者及頸動脈狹窄病患在不同測試情況下之血壓、腦血流、心跳心週期間不同階段的閉鎖臨界壓力及阻力-面積乘積等數值均分別呈現在表一及表二中；在正常志願者測試中，所有的測試項目均會造成明顯的腦血流變化，相對地血壓只在快速呼吸及伐氏測試中出現部分變化，涵蓋整個心跳週期的閉鎖臨界壓力在7%呼吸，快速呼吸及伐氏測試的閉氣階段均出現有意義的差異，而傳統用於評估腦血管阻力的脈動指數，在伐氏測試的閉氣早期與吐氣期並未呈現有意義的差異。若分別計算收縮早期、收縮晚期、及心舒張期的閉鎖臨界壓力時，發現心縮早期的閉鎖臨界壓力

僅在伐氏測試的閉氣早期、晚期及吐氣期出現有意義的變化，而心縮晚期及心舒張期的閉鎖臨界壓力則在所有測試中都呈現有意義的變化，頸動脈狹窄的病患對於上述各種測試的反應，則與正常對照組有明顯的不同，腦血流的脈動指數與最高腦血流速在所有的測試中都未出現明顯的變化，僅有最低腦血流速與平血流速在快速呼吸測試時有意義地減少，同樣地，僅有收縮晚期的閉鎖臨界壓力在伐氏測試的閉氣早期及吐氣期、以及心舒張期的閉鎖臨界壓力在伐氏測試的閉氣晚期呈有意義的增加。

討論與結論

本研究結果顯示，不同的生理刺激測試在健康的受測者身上可以引發腦血管調控的反應來造成腦血流的變化，閉鎖臨界壓力的變化能有效地反應出這些變化；相對地，相同的生理刺激測試，在頸動脈狹窄病患的身上，並無法引發明顯的腦血流變化，由我們的結果可以印證，頸動脈狹窄患者的腦血管反應性較差。頸動脈狹窄患者的閉鎖臨界壓力在面對不同生理刺激(如7% 二氧化碳呼吸、快速呼吸及閉氣測試)的變化，與無頸動脈狹窄的患者有相當大的差異，這些差異可能來自於血管狹窄處下游血管內壓力波的衰減與腦血管調控的異常有關。過去的研究報告指出，頸動脈狹窄若是合併有腦血管調控功能下降的病患，其未來中風的風險遠高於有類似程度頸動脈狹窄但腦血管調控功能正常的患者[22,23]；顱內外動脈繞道手術(EL-IC bypass)，可能也只對部份腦血管調控功能下降的頸動脈狹窄阻塞的病患有助[24-26]；腦血管調控功能的異常也可能是頸動脈狹窄患者在接受內膜剝除手術或支架置放術後出現過度灌注症狀(Hyperperfusion syndrome)的危險因子之一[27]。目前，穿顱超音波監測及血管反應性的測試也已成爲頸動脈狹窄患者臨床或術前評估的一部分。根據我們研究的結果顯示，頸動脈狹窄的病患在不同生理刺激下閉鎖臨界壓力的相關變化反應均較正常人減弱，但利用閉鎖臨界壓力的變化來決定腦血管疾病相關預後的敏感度與特异性仍須收錄更多病患來進行研究。

依據目前對於腦血管的生理調控機制的理解，可以合理地假設在一個心週期不同階段的血流變化可反映出血管壁肌肉收縮、神經性及代謝性等(即myogenic, neurogenic與metabolic control)調控機轉的作用；血壓變化所造成的肌肉收縮(myogenic control)主要發生在心收縮期的早期血壓快速上升的階段，神經的調節(neurogenic control)則會造成的小動脈收縮進而影響壓力波的傳導與反射的強弱快慢，其結果將表現於心收縮晚期血壓的變化，而組織代謝的需求(metabolic control)則會造成微小血管的收縮與擴張，來影響心舒張期的血流。利用本研究中分階段的閉鎖臨界壓力分析方法有潛力可針對上述三種不同腦血流調控機轉分別地加以評估，例如心縮早期的閉鎖臨界壓力變化，僅在正常受測者的伐氏測試中出現有意義的變化，而伐氏測試與7%二氧化碳與快速呼吸的最大區別也在於伐氏測試會引發較大幅度的血壓變化，故心縮早期的閉鎖臨界壓力變

化可以反映部分血管壁肌肉收縮的調控反應。正常人心縮晚期與心舒張期的閉鎖臨界壓力值在所有的生理刺激測試中均出現有意義的差異，雖然這兩種參數無法明確區分出神經性與代謝性調控涉入的程度，但這兩種參數較傳統的血管阻力參數如脈動指數能更敏感地偵測到腦血流調控的變化。

學術及應用價值：

本研究結果用非侵襲性的方法，以源於腦循環與血管生理機轉的原創性想法來研究腦循環調控的不同機轉與面向。本研究結果建構並強化原有之閉鎖臨界壓力分析系統，有利於進行更深入的腦循環監測與研究。

本研究的結果顯示，藉由電腦運算及分析來評估腦血流與壓力之間的相互關係，可以呈現各種傳統上僅能以侵入性方法評估的腦循環生理及病理的變化。更進一步建立及印證腦循環調控機轉的理論與評估方式；並有潛力依據不同病患腦血流調控的生理及病理變化，提供臨床處置的參考與治療結果的評估。

本研究所建構之閉鎖臨界壓力分析系統，有潛力可發展為一般臨床使用的監測系統。

專利名稱：心血管健康狀態評估系統及方法，目前正申請於台灣、美國及中國大陸的專利中。

參考文獻

- 1 Schmidt EA, Czosnyka M, Smielewski P, Piechnik SK, Pickard JD: Asymmetry of cerebral autoregulation following head injury. *Acta Neurochir Suppl* 2002;81:133-134.
- 2 Lenard Z, Fulop D, Visontai Z, Jokkel G, Reneman R, Kollai M: Static versus dynamic distensibility of the carotid artery in humans. *J Vasc Res* 2000;37:103-111.
- 3 Markwalder TM, Grolimund P, Seiler RW, Roth F, Aaslid R: Dependency of blood flow velocity in the middle cerebral artery on end-tidal carbon dioxide partial pressure--a transcranial ultrasound doppler study. *J Cereb Blood Flow Metab* 1984;4:368-372.
- 4 Ringelstein EB, Van Eyck S, Mertens I: Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilating stimuli: Comparison of CO₂ to acetazolamide. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992;12:162-168.
- 5 Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H: Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke* 1989;20:45-52.
- 6 Tiecks FP, Lam AM, Aaslid R, Newell DW: Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation measurements. *Stroke* 1995;26:1014-1019.
- 7 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;26:1801-1804.
- 8 Blaber AP, Bondar RL, Stein F, Dunphy PT, Moradshahi P, Kassam MS, Freeman R: Transfer function analysis of cerebral autoregulation dynamics in autonomic failure patients. *Stroke* 1997;28:1686-1692.
- 9 Kuo TB, Chern CM, Sheng WY, Wong WJ, Hu HH: Frequency domain analysis of cerebral blood flow velocity and its correlation with arterial blood pressure. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998;18:311-318.

- 10 Hu HH, Kuo TB, Wong WJ, Luk YO, Chern CM, Hsu LC, Sheng WY: Transfer function analysis of cerebral hemodynamics in patients with carotid stenosis. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19:460-465.
- 11 Markus HS, Harrison MJ: Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke* 1992;23:668-673.
- 12 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:H2162-2174.
- 13 Tiecks FP, Douville C, Byrd S, Lam AM, Newell DW: Evaluation of impaired cerebral autoregulation by the valsalva maneuver. *Stroke* 1996;27:1177-1182.
- 14 Smielewski P, Czosnyka M, Kirkpatrick P, McEroy H, Rutkowska H, Pickard JD: Assessment of cerebral autoregulation using carotid artery compression. *Stroke* 1996;27:2197-2203.
- 15 Michel E, Zernikow B: Gosling's doppler pulsatility index revisited. *Ultrasound Med Biol* 1998;24:597-599.
- 16 Aaslid R, Lundar T, Lindgaard KF: Estimation of cerebral perfusion pressure from arterial blood pressure and transcranial doppler recordings.; in Miller JD, Teasdale GM, Rowan JO (eds): *Intracranial pressure iv*. Berlin, Springer-Verlag, 1986, pp 226-229.
- 17 Burton AC: On the physical equilibrium of small blood vessels. *Am J Physiol* 1951;164:319-329.
- 18 Bloor BM: Cerebral hemodynamics. The critical closing pressure. *Bull Soc Int Chir* 1972;31:311-317.
- 19 Dewey RC, Pieper HP, Hunt WE: Experimental cerebral hemodynamics. Vasomotor tone, critical closing pressure, and vascular bed resistance. *J Neurosurg* 1974;41:597-606.
- 20 Early CB, Dewey RC, Pieper HP, Hunt WE: Dynamic pressure-flow relationships of brain blood flow in the monkey. *J Neurosurg* 1974;41:597-606.
- 21 Hsu HY, Chao AC, Chen YT, Wong WJ, Chern CM, Hsu LC, Kuo JS, Hu HH: Comparison of critical closing pressures extracted from carotid tonometry and finger plethysmography. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:369-375.
- 22 Kleiser B, Widder B: Course of carotid artery occlusions with impaired cerebrovascular reactivity. *Stroke* 1992;23:171-174.
- 23 Kleiser B, Krapf H, Widder B: Carbon dioxide reactivity and patterns of cerebral infarction in patients with carotid artery occlusion. *Journal of neurology* 1991;238:392-394.
- 24 Komotar RJ, Starke RM, Otten ML, Merkow MB, Garrett MC, Marshall RS, Elkind MS, Connolly ES: The role of indirect extracranial-intracranial bypass in the treatment of symptomatic intracranial atheroocclusive disease. *J Neurosurg* 2009;110:896-904.
- 25 Przybylski GJ, Yonas H, Smith HA: Reduced stroke risk in patients with compromised cerebral blood flow reactivity treated with superficial temporal artery to distal middle cerebral artery bypass surgery. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1998;7:302-309.
- 26 Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. The ec/ic bypass study group. *The New England journal of medicine* 1985;313:1191-1200.
- 27 van Mook WN, Rennenberg RJ, Schurink GW, van Oostenbrugge RJ, Mess WH, Hofman PA, deLeeuw PW: Cerebral hyperperfusion syndrome. *Lancet Neurology* 2005;4:877-888.

Table 1. Summary of study variables at baseline and during different physiological challenges.

	Baseline	7% CO ₂ breathing	hyperventilation	VM-phase IIa	VM-phase IIb	VM-phase4
Systolic BP (mmHg)	108.1±13.2	109.1±16.1	103.3±17.2§	98.4±19.1*	102.4±19.1§	109.3±21.8
Diastolic BP (mmHg)	74.6±10.7	75.6±12.6	70.3±12.6*	74.8±13.1	80.3±15.1§	79.8±14.3§
Mean BP (mmHg)	87.7±11.6	89.0±14.1	82.7±14.4*	82.5±15.3§	89.2±16.3	92.8±17.2§
ppBP	33.4±8.98	33.5±9.65	32.9±9.94	23.6±12.0*	22.0±12.7*	29.5±12.7*
Peak-systolic velocity (cm/sec)	89.2±25.3	97.6±26.7*	72.7±21.8*	77.9±24.2*	84.9±25.5§	95.6±30.2*
End-diastolic velocity (cm/sec)	41.8±13.0	49.6±15.4*	27.1±7.99*	35.6±10.0*	44.5±14.1§	47.3±19.1*
Mean velocity (cm/sec)	60.1±16.9	69.2±19.6*	41.2±11.6*	49.0±14.4*	57.9±17.3	66.6±22.6*
ppCBF	47.4±15.9	47.9±16.4	45.6±17.0§	42.3±18.4*	40.3±16.2*	48.3±16.3
Pulsatility index	0.79±0.16	0.70±0.16*	1.11±0.29*	0.86±0.28	0.70±0.19*	0.76±0.20
CrCP -t	48.5±10.5	38.0±12.4*	53.8±12.1*	56.7±16.7*	63.6±18.2*	53.1±22.3
CrCP -s1	46.7±14.1	44.5±16.5§	49.4±11.7	52.6±17.7§	65.7±21.1*	65.9±24.9*
CrCP -s2	47.25±11.0	44.5±9.66*	51.5±9.53*	54.1±12.0*	56.6±17.2*	56.6±17.0*
CrCP -d	46.9±11.3	43.5±12.5*	52.2±10.1*	56.2±12.4*	61.5±16.5*	59.7±14.9*
RAP -t	0.85±0.40	0.93±0.44*	1.20±0.68*	0.80±0.53	0.71±0.49	0.79±0.46
RAP -s1	1.60±0.58	1.75±0.96	1.32±1.27	1.85±6.18	4.08±5.46*	2.88±8.55
RAP -s2	0.81±0.41	0.82±0.43	1.02±0.52*	0.78±0.40	1.03±7.83	0.64±0.77
RAP -d	0.82±0.35	0.80±0.30	1.02±0.49*	0.78±0.47	0.68±0.37§	0.72±0.37§
Cardiac interval (msec)	0.86±0.13	0.84±0.11	0.80±0.13*	0.75±0.13*	0.72±0.13*	0.79±0.12*

* = p < 0.01 versus control, § = p < 0.05 versus control; VM = valsalva maneuver; CrCP = critical closing pressure; RAP = resistance-area product; -t, -s1, -s2, -d = CrCP or RAP derived from signals of an entire cardiac cycle, early systolic phase, late systolic phase, and diastolic phase respectively.

Table 2. Summary of study variables at baseline and during different physiological challenges in patients with carotid stenosis

	Baseline	7% CO ₂ breathing	hyperventilation	VM-phase IIa	VM-phase IIb	VM-phase4
Systolic BP (mmHg)	109.2±11.1	110.2±14.9	102.7±15.7 [§]	97.5±19.8	103.3±20.4	108.1±16.5
Diastolic BP (mmHg)	72.5±13.0	74.0±14.0	67.6±10.7 [§]	70.6±13.1	75.0±14.3	73.8±13.1
Mean BP (mmHg)	87.4±11.8	88.3±13.4	81.0±11.5 [§]	78.5±16.8	86.2±16.9	89.2±13.4
ppBP	36.2±10.3	36.1±8.75	35.0±11.9	26.9±12.9 [§]	28.2±12.5 [§]	34.3±11.2
Peak-systolic velocity (cm/sec)	72.3±24.3	76.9±24.6	66.8±20.9	63.6±21.9	71.0±27.4	79.1±25.4
End-diastolic velocity (cm/sec)	33.4±17.1	35.8±16.3	26.3±10.5 [§]	31.9±14.5	33.8±16.5	38.2±18.4 [§]
Mean velocity (cm/sec)	48.4±21.3	50.9±19.3	40.0±14.5 [§]	41.4±17.0	44.9±21.0	53.4±23.0
ppCBF	38.5±10.7	41.0±14.0	40.4±13.8	31.6±17.1	37.1±15.7	40.9±16.1
Pulsatility index	4.25±12.8	0.87±0.29	1.05±0.30	0.82±0.43	0.92±0.39	0.82±0.38
CrCP -t	40.5±18.5	39.6±16.9	45.1±14.0	47.7±26.1	45.9±24.4	46.3±25.4
CrCP -s1	44.1±29.4	49.1±22.0	51.5±19.4	56.1±37.5	62.2±34.2	58.7±27.0
CrCP -s2	45.2±16.1	46.6±16.0	47.1±12.4	56.8±24.4 [§]	50.7±26.2	55.8±18.7 [§]
CrCP -d	43.9±17.6	45.5±16.0	47.5±12.6	51.3±21.2	57.3±22.9 [§]	48.3±18.6
RAP -t	1.34±0.49	1.20±0.57	1.19±0.74	1.37±1.88	1.22±0.87	0.45±2.54
RAP -s1	0.70±1.51	1.00±1.98	-0.33±6.96	2.79±2.16 [§]	2.83±2.58 [§]	2.19±1.38 [§]
RAP -s2	1.36±0.80	0.92±2.14	1.42±0.91	-0.29±4.45	2.16±8.69	1.77±2.69
RAP -d	1.26±0.43	1.16±0.53	1.08±0.51	-3.43±17.2	1.06±0.61	1.13±0.92
Cardiac interval (msec)	0.94±0.13	0.92±0.13	0.93±0.14	0.89±0.14 [*]	0.90±0.14	0.83±0.17 [*]

* = p < 0.01 versus control, § = p < 0.05 versus control; abbreviations referred to Table 1

國科會補助計畫衍生研發成果推廣資料表

日期:2012/10/25

國科會補助計畫	計畫名稱: 心週期間的不同階段腦循環調控的變化
	計畫主持人: 許弘毅
	計畫編號: 100-2314-B-040-003- 學門領域: 神經內科
無研發成果推廣資料	

100 年度專題研究計畫研究成果彙整表

計畫主持人：許弘毅		計畫編號：100-2314-B-040-003-					
計畫名稱：心週期間的不同階段腦循環調控的變化							
成果項目		量化			單位	備註（質化說明：如數個計畫共同成果、成果列為該期刊之封面故事...等）	
		實際已達成數（被接受或已發表）	預期總達成數（含實際已達成數）	本計畫實際貢獻百分比			
國內	論文著作	期刊論文	0	0	100%	篇	
		研究報告/技術報告	0	0	100%		
		研討會論文	0	0	100%		
		專書	0	0	100%		
	專利	申請中件數	1	1	100%	件	
		已獲得件數	0	0	100%		
	技術移轉	件數	0	0	100%	件	
		權利金	0	0	100%	千元	
	參與計畫人力（本國籍）	碩士生	0	0	100%	人次	
		博士生	0	0	100%		
		博士後研究員	0	0	100%		
		專任助理	0	0	100%		
國外	論文著作	期刊論文	0	0	100%	篇	
		研究報告/技術報告	0	0	100%		
		研討會論文	0	0	100%		
		專書	0	0	100%		章/本
	專利	申請中件數	0	0	100%	件	
		已獲得件數	0	0	100%		
	技術移轉	件數	0	0	100%	件	
		權利金	0	0	100%	千元	
	參與計畫人力（外國籍）	碩士生	0	0	100%	人次	
		博士生	0	0	100%		
		博士後研究員	0	0	100%		
		專任助理	0	0	100%		

<p>其他成果 (無法以量化表達之成果如辦理學術活動、獲得獎項、重要國際合作、研究成果國際影響力及其他協助產業技術發展之具體效益事項等，請以文字敘述填列。)</p>	<p>無</p>
--	----------

	成果項目	量化	名稱或內容性質簡述
科 教 處 計 畫 加 填 項 目	測驗工具(含質性與量性)	0	
	課程/模組	0	
	電腦及網路系統或工具	0	
	教材	0	
	舉辦之活動/競賽	0	
	研討會/工作坊	0	
	電子報、網站	0	
	計畫成果推廣之參與(閱聽)人數	0	

國科會補助專題研究計畫成果報告自評表

請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況、研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）、是否適合在學術期刊發表或申請專利、主要發現或其他有關價值等，作一綜合評估。

1. 請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況作一綜合評估

達成目標

未達成目標（請說明，以 100 字為限）

實驗失敗

因故實驗中斷

其他原因

說明：

2. 研究成果在學術期刊發表或申請專利等情形：

論文： 已發表 未發表之文稿 撰寫中 無

專利： 已獲得 申請中 無

技轉： 已技轉 洽談中 無

其他：（以 100 字為限）

3. 請依學術成就、技術創新、社會影響等方面，評估研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）（以 500 字為限）

本研究結果用非侵襲性的方法，以源於腦循環與血管生理機轉的原創性想法來研究腦循環調控的不同機轉與面向。本研究結果建構並強化原有之閉鎖臨界壓力分析系統，有利於進行更深入的腦循環監測與研究。

本研究的結果顯示，藉由電腦運算及分析來評估腦血流與壓力之間的相互關係，可以呈現各種傳統上僅能以侵入性方法評估的腦循環生理及病理的變化。更進一步建立及印證腦循環調控機轉的理論與評估方式；並有潛力依據不同病患腦血流調控的生理及病理變化，提供臨床處置的參考與治療結果的評估。

本研究所建構之閉鎖臨界壓力分析系統，有潛力可發展為一般臨床使用的監測系統。

專利名稱：心血管健康狀態評估系統及方法，目前正申請於台灣、美國及中國大陸的專利中。