

Zaburzenia funkcji baroreceptorów tętniczych po urazach mózgu

Agnieszka Uryga¹, Magdalena Kasproicz¹, Jowita Woźniak², Małgorzata Burzyńska³

¹Katedra Inżynierii Biomedycznej Wydziału Podstawowych Problemów Techniki Politechniki Wrocławskiej

²Uniwersytecki Szpital Kliniczny, Katedra Neurochirurgii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

³Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, Uniwersytecki Szpital Kliniczny

STRESZCZENIE

Baroreceptory są zakończeniami aferentnych włókien czuciowych zlokalizowanymi w łuku aorty i w zatoce szyjnej. Ich funkcja wiąże się z kontrolą ciśnienia tętniczego i ochroną serca przed arytmią poprzez działanie analogiczne do pętli ujemnego sprzężenia zwrotnego między wartością ciśnienia a impulsacją z nerwu błędnego. W wyniku urazów mózgu bardzo często dochodzi do powikłań sercowo-naczyniowych związanych z upośledzeniem odruchu z baroreceptorów tętniczych. W niniejszej pracy przedstawiono przegląd literatury obejmujący chorych z urazowym uszkodzeniem mózgu, a dotyczący związku między rozległością urazu, zmianami w czułości baroreceptorów i odległymi wynikami leczenia. Wyniki dotychczasowych badań wskazują, że zaburzenia odruchu z baroreceptorów mogą prowadzić do wielu powikłań, w tym zwiększenia liczby zgonów — zarówno we wczesnym, jak i odległym czasie od zachorowania. Może to świadczyć o trwałym upośledzeniu współczulno-przywspółczulnej kontroli układu sercowo-naczyniowego. Jedną z ważnych ról baroreceptorów jest ich wpływ na rozwój ostrego niedokrwienia mózgu, między innymi poprzez spowodowanie wzrostu aktywności czynników zapalnych — interleukin w mózgu oraz zmian w centralnej sieci autonomicznej.

Polski Przegląd Neurologiczny 2017; 14 (2): 52–56

Słowa kluczowe: baroreceptory tętnicze, odruchy z baroreceptorów, ciśnienie tętnicze, urazowe uszkodzenie mózgu

Wprowadzenie

Pierwszymi, którzy w latach 20. ubiegłego wieku opisali odruchowy charakter zmian ciśnienia tętniczego i częstości rytmu serca, byli Hering [1] i Koch [2]. Od tamtej pory trwają badania, w których metodami inwazyjnymi i nieinwazyjnymi bada się i opisuje mechanizm odruchu z baroreceptorów oraz ocenia jego czułość (BRS, *baroreflex sensitivity*) w różnych sytuacjach klinicznych. Powstały między innymi prace dotyczące zmiany BRS w wyniku zastosowania nieinwazyjnego testu podciśnienia wywieranego na dolną część ciała (LBNP, *lower body negative pressure*) [3, 4]. W ciągu tych kilkudziesięciu lat oczywistym stał się związek między baroreceptorami a układem sercowo-naczyniowym. Stwierdzono, że w wyniku chorób tego układu dochodzi do upośledzenia mechanizmu impulsacji nerwu błędnego, co prowadzi do zachwiania równowagi hemodynamicznej w całym organizmie wskutek przewlekłej aktywacji adrenergicznej [5]. Wyniki najnowszych badań wskazują, że stymulacja baroreceptorów tętniczych może się okazać skuteczna w leczeniu chorób serca [6, 7] czy też przewlekłego nadciśnienia [8, 9]. Problem dysfunkcji układu sercowo-naczyniowego może wynikać nie tylko z chorób kardiologicznych, ale być skutkiem schorzeń ośrodkowego układu nerwowego, w tym urazowego uszkodzenia mózgu (TBI, *traumatic brain injury*) czy krwotoku podpajęczynówkowego (SAH, *subarachnoid haemorrhage*). W niniejszej pracy podjęto tematykę powiązania między uszkodzeniem mózgu w wyniku urazu lub krwotoku a upośledzeniem działania baroreceptorów tętniczych.

Adres do korespondencji:

mgr inż. Agnieszka Uryga
Katedra Inżynierii Biomedycznej
Wydział Podstawowych Problemów Techniki
Politechnika Wroclawska
Plac Grunwaldzki 13, 50-370 Wrocław
tel. +48 71 320 46 65
e-mail: agnieszka.uryga@pwr.edu.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2017; 13 (1): 52–56
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Copyright © 2017 Via Medica

Anatomia i fizjologia

Baroreceptory są wrażliwymi na rozciąganie zakończeniami aferentnych włókien czuciowych zlokalizowanymi w łuku aorty oraz w zatoce szyjnej w pobliżu rozwidlenia tętnicy szyjnej wspólnej. Aferentne włókna baroreceptorów z zatok szyjnych łączą się z nerwem językowo-gardłowym (IX), a następnie z jądrem pasma samotnego (NTS, *nucleus tracti solitarii*) znajdującym się w rdzeniu przedłużonym [10]. Baroreceptory w łuku aorty są rozmieszczone głównie w ścianach naczyń tętnicznych między łukiem aorty i prawą tętnicą podobojczykową. Włókna czuciowe z tych receptorów dołączają się do nerwu błędnego (X) [11]. Baroreceptory, zależnie od rodzaju naczynia w jakim się znajdują, dzielą się na dwie kategorie — wysokociśnieniowe baroreceptory tętnicze (ang. *arterial baroreceptors*), opisane powyżej, oraz niskociśnieniowe baroreceptory (ang. *cardiopulmonary baroreceptors*), zwane receptorami sercowo-płucnymi [12]. W niniejszej pracy opisano mechanizmy dotyczące pierwszej grupy — wysokociśnieniowych baroreceptorów tętnicznych.

Baroreceptory tętnicze działają za pośrednictwem nerwu błędnego, który, pobudzony zmianą wartości ciśnienia w zatoce szyjnej, prowadzi do zahamowania efektów tropowych serca (blokowanie układu współczulnego) lub ich nasilenia (pobudzanie układu przywspółczulnego) [13]. Mechanizm działania opiera się na regulacji oporu naczyniowego, zmiany rzutu i częstości rytmu serca, co przekłada się na wzrost lub spadek wartości ciśnienia tętniczego. Z punktu widzenia automatyki jest to rodzaj ujemnego sprzężenia zwrotnego między zmianą aktywności baroreceptorów (zwiększenie lub zmniejszenie impulsacji) a wartością ciśnienia, którego celem jest zachowanie tej wartości na ustalonym, fizjologicznie prawidłowym, poziomie. W uproszczonym modelu zakłada się, że wzrost średniego ciśnienia tętniczego (MAP, *mean arterial pressure*) stymuluje pracę baroreceptorów, które natychmiast hamują wpływ układu współczulnego na naczynia obwodowe i serce. Przewaga układu przywspółczulnego powoduje spadek oporu obwodowego, zmniejszenie częstości rytmu i rzutu serca — i odwrotnie: spadek MAP powoduje zahamowanie działania baroreceptorów, wzrost aktywacji współczulnej, zwężenie naczyń oraz zwiększenie częstości i rzutu serca. Celem obu tych mechanizmów, opartych na równowadze współczulno-przywspółczulnej, jest przywrócenie prawidłowego MAP [14, 15]. Jak w każdym syste-

mie sterowania z opóźnieniem czasowym, również w tym przypadku istnieje okres rezonansowy, wynoszący około 10 sekund. We wcześniejszych pracach ukazano, że liczne elementy dynamiczne i stałe opóźnienie czasowe w działaniu baroreceptorów prowadzą do wytworzenia rezonansowej, samopodtrzymującej oscylacji ciśnienia tętniczego, nazywanej falą Mayera [16]. Oprócz oczywistej funkcji związanej z kontrolą ciśnienia odruchy z baroreceptorów chronią serce w sytuacjach stresowych, zmniejszając wpływ układu współczulnego na rzecz przywspółczulnego, co chroni mięsień sercowy przed arytmia. Czułość baroreceptorów tętnicznych ocenia się metodami inwazyjnymi (m.in. z użyciem fenylefryny) lub nieinwazyjnymi (m.in. na podstawie oscylacji ciśnienia tętniczego i zmienności w odcinku R-R zapisu elektrokardiograficznego [EKG]) [7].

Upośledzenie układu sercowo-naczyniowego w wyniku urazów mózgu i krwotoków

Urazowe uszkodzenie mózgu to nie tylko jednorazowy incydent, któremu ulega pacjent, ale przewlekły stan chorobowy, który niesie za sobą liczne dysfunkcje. Neurolog, dr Brent Masel [17], w artykule z 2010 roku wskazuje, że TBI spełnia wszystkie kryteria Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), aby zakwalifikować je jako chorobę przewlekłą; jest trwałe, powoduje nieodwracalne zmiany patologiczne, wymaga rehabilitacji i może powodować konieczność długotrwałej opieki nad chorym. Wśród problemów, z jakimi borykają się pacjenci po TBI, należy wskazać wzrost częstości występowania napadów padaczkowych, zaburzenia snu, choroby neurodegeneracyjne, zaburzenia poznawcze, a także choroby o podłożu innym niż neurologiczne (zaburzenia seksualne, patologie pęcherza moczowego i jelit), które utrzymują się przez miesiące, a nawet lata po doznanym uszkodzeniu [17]. Zwiększona śmiertelność w późnym okresie pourazowym obejmuje okres do nawet 13 lat po wystąpieniu TBI [18].

Powikłania sercowo-naczyniowe są powszechne po urazie mózgu i wiążą się z występowaniem w tej grupie chorych zwiększonej śmiertelności. Wśród stwierdzonych patologii należy wskazać między innymi neurogenne „ogłuszenie” mięśnia sercowego (NSM, *neurogenic stunned myocardium*). Zespół ten jest spowodowany przez miejscowe uwalnianie noradrenaliny ze współczulnych zakończeń nerwowych mięśnia sercowego. W obrazie klinicznym charakteryzuje

się on zmianami w EKG, zaburzeniami rytmu oraz dysfunkcją skurczową lewej komory serca [19].

W 2008 roku przedstawiono wyniki badań, przeprowadzonych na populacji szczurów, w których sprawdzano hipotezę dotyczącą upośledzenia odpowiedzi układu sercowo-naczyniowego na krwotok pozaczaszkowy (ECH, *extracranial hemorrhage*) u szczurów z łagodnym i umiarkowanym TBI. Wyniki wskazują, że TBI opóźnia odpowiedź układu sercowo-naczyniowego na wystąpienie krwotoku, a jego wpływ jest uzależniony od ciężkości uszkodzenia mózgu [18].

W wielu wcześniejszych pracach wykazano rokownicze znaczenie oceny BRS u chorych po przebytych zawale serca, z przewlekłą chorobą naczyń wieńcowych czy po udarze mózgu [21–23].

Upośledzenie odruchu z baroreceptorów w wyniku urazów mózgu

W 2003 roku Robinson i wsp. [21] przedstawili pracę, w której BRS oceniano u 124 pacjentów po udarze niedokrwiennym. Zwiększoną śmiertelność po średnio 4 latach stwierdzono u pacjentów z wynikiem BRS nie większym niż 5 ms/mm Hg na podstawie krzywych przeżycia. Co ciekawe, stwierdzono, że prognostyczne znaczenie BRS w długoterminowych wynikach jakości życia było niezależne od innych zmiennych, w tym wieku, ciśnienia tętniczego czy ciężkości udaru, ocenionej w *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) [23].

W 2008 roku przeprowadzono badania na populacji szczurów. Szukano odpowiedzi na pytanie, czy BRS może być czynnikiem rokowniczym rozwoju ostrego niedokrwienia mózgu. W przeprowadzonych badaniach wykazano powiązanie dysfunkcji baroreceptorów tętnicznych ze złymi wynikami leczenia w grupie z ostrym niedokrwieniem mózgu. Jako przyczynę wskazano rozwijające się zapalenie (dysfunkcja BRS powodowała wzrost aktywności czynników zapalnych — interleukiny 1 β oraz interleukiny 6 w mózgu) [24].

W 2014 roku opublikowano pracę, której celem była ocena zmienności rytmu zatokowego (HRV, *heart rate variability*) oraz BRS u pacjentów z TBI. Zakładano, że pomiar dysfunkcji tych dwóch parametrów może być czynnikiem rokowniczym odległych wyników leczenia (ocena w skali *Glasgow Outcome Scale Extended* [GOSE] < 5 pkt. rok po hospitalizacji). W celu weryfikacji hipotezy przeanalizowano 19 pacjentów z TBI wymagających wspomaganą wentylacji. Podawano im leki uspokajające oraz przeciwbólowe i moni-

torowano przez co najmniej tydzień. Czułość baroreceptorów była istotnie obniżona w grupie pacjentów, którzy uzyskali w GOSE poniżej 5 punktów. Wyniki wskazują, że różnica w zakresie BRS między grupami z satysfakcjonującym i niezadowolającym GOSE nie wynika z rozległości urazu, stosowania leków uspokajających lub przeciwbólowych, a raczej z utrzymujących się zaburzeń autonomicznego układu nerwowego. Na tej podstawie stwierdzono, że HRV i BRS może służyć do identyfikacji odległych wyników u chorych po TBI [25].

Dość obszerny przegląd literatury dotyczący powiązania między zaburzeniami HRV i BRS a ostrym udarem mózgu, opublikowany w czasopiśmie „International Journal of Stroke” w 2015 roku [26], wskazuje jednak na znaczący problem metodologiczny występujący w tego typu badaniach. Autorzy wskazują, że ze względu na stosowanie zróżnicowanych klinicznie metod badawczych, wnioskowanie na podstawie ograniczonej próby pacjentów oraz używanie różnych kryteriów kwalifikacji i wykluczenia pacjentów z analizowanej grupy, a także uogólnianie wniosków dotyczących predykcji odległych wyników leczenia na podstawie HRV i BRS może być mylące. Wskazują jednocześnie, że dysfunkcje autonomicznego układu nerwowego o podłożu kardiologicznym, manifestujące się patologią w sygnale HRV i BRS, wiążą się z ciężkością udaru, wczesnymi i późnymi powikłaniami oraz zwiększoną śmiertelnością pacjentów [26]. W 2016 roku grupa duńskich naukowców opublikowała badania dotyczące zaburzeń autoregulacji mózgowej u pacjentów z ciężkimi urazami głowy [27]. Jednym z wniosków, wynikających z tej pracy, był fakt, że przy częstotliwości około 0,1 Hz (zakres reprezentujący działanie receptorów) obserwowano zmniejszenie HRV prowadzące do upośledzenia działania baroreceptorów. Dysfunkcja ta wyjaśnia z kolei pojawiającą się ortostatyczną nietolerancję (wyrażającą się w obniżeniu MAP), która występuje u tych pacjentów w czasie testu pochyleniowego (ang. *head-up tilt test*) [27].

Na łamach „BMC Neurology” w 2016 roku podjęto temat wzrostu śmiertelności w okresie odległym (czas obserwacji pacjentów wynosił średnio 34 miesiące od wystąpienia urazu) u chorych z łagodną postacią urazu mózgu (ang. *post-mTBI*) [28]. Wśród urazów mózgu uszkodzenia, które można zaliczyć do grupy łagodnych, występują 10-krotnie częściej niż te, które należą do grupy umiarkowanych czy ciężkich [29]. Mimo swej łagodności one również powodują ubytkowe ob-

jawy neurologiczne, zaburzenia poznawcze i zaburzenia w funkcjonowaniu społecznym. W 2002 roku badacze Black oraz Graham [30] opublikowali wyniki, w których zaprezentowali pogląd, że dysfunkcja ośrodków sterujących w autonomicznym układzie nerwowym może powodować nagle zgony pacjentów po mTBI nawet po latach od urazu. Autorzy wspomnianej pracy opublikowanej w „BMC Neurology” we wcześniejszych badaniach wykazali spadek autonomicznej modulacji układu sercowo-naczyniowego w spoczynku, z przesunięciem w stronę układu współczulnego, oraz obniżone wartości BRS u pacjentów z mTBI [31]. Na podstawie tych przesłanek postawili tezę, że naruszona modulacja bareceptorów może się przełożyć na zwiększone ryzyko wystąpienia zgonów wśród pacjentów po mTBI. Ma to bezpośredni związek z fizjologią działania bareceptorów, które wywołują zmiany w aktywności układów współczulnego i przywspółczulnego za pomocą impulsacji biegnącej w stronę centralnej sieci autonomicznej (CAN, *central autonomic network*). Sieć ta obejmuje neurony między innymi obszaru przedniego przedwzrostkowego podwzgórza [30]. Aby sprawdzić swoją hipotezę, autorzy użyli manewru Valsavy w celu pobudzenia odruchu z bareceptorów. Na podstawie przedstawionych wyników stwierdzili, że występujące po mTBI rozregulowanie układu autonomicznego może się stać przyczyną utraty stabilności układu sercowo-naczyniowego, prowadząc do zwiększonego ryzyka wystąpienia patologii sercowo-naczyniowych, a w rezultacie zgonu [30].

Podsumowanie

Przedstawiony przegląd piśmiennictwa wskazuje na wciąż rozległe, niezbadane zagadnienia dotyczące powiązań dysfunkcji układu sercowo-naczyniowego, w tym bareceptorów tętnicznych, z urazami mózgu i towarzyszącym im niedrzadko SAH. Pierwsze próby kliniczne, przeprowadzane początkowo na zwierzętach, a następnie w kilkudziesięcioosobowych grupach chorych, wskazują na prognostyczną wartość oceny BRS u chorych po TBI w kontekście odległych wyników leczenia. Są to jednak wciąż zbyt małe grupy chorych, aby móc wyciągać wnioski dotyczące całej populacji. Konieczne są dalsze międzynarodowe badania, z użyciem zaawansowanych metod matematycznych do oceny czułości bareceptorów tętnicznych, przeprowadzone wielośrodkowo, w dużej grupie pacjentów.

Finansowanie

Praca była częściowo finansowana w formie stypendium ze środków dotacji celowej, przyznanej WPPT przez MNiSW w 2016 roku, na prowadzenie badań naukowych lub prac rozwojowych oraz zadań z nimi związanych, służących rozwojowi młodych naukowców oraz uczestników studiów doktoranckich oraz ze środków Narodowego Centrum Nauki na podstawie decyzji nr DEC-2013/09/B/NZ4/01343.

PIŚMIENNICTWO

- Hering HE. A functional test of heartvagi in man. *Menschen Munchen Medizinische Wochenschrift*. 1910; 57: 1931–1933.
- Koch E, Mies H. Chronischer arterieller hochdruck durch experimentelle dauerausschaltung der blutdruckzügler [German]. *Krankheitsforschung*. 1929; 7: 241–256.
- Zoller RP, Mark AL, Abboud FM, et al. The role of low pressure baroreceptors in reflex vasoconstrictor responses in man. *J Clin Invest*. 1972; 51(11): 2967–2972, doi: [10.1172/JCI107121](https://doi.org/10.1172/JCI107121), indexed in Pubmed: [5080421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5080421/).
- Musgrave FS, Zechman FW, Mains RC. Comparison of the effects of 70 degrees tilt and several levels of lower body negative pressure on heart rate and blood pressure in man. *Aerosp Med*. 1971; 42(10): 1065–1069, indexed in Pubmed: [5095503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5095503/).
- Sopolińska E, Krzesiński P, Piotrowicz K, et al. Współczesne metody oceny czułości bareceptorów tętnicznych w praktyce klinicznej. *Forum Med Rodz*. 2012; 6(2): 55–67.
- Grona E, Vanoli E. Autonomic modulation with baroreflex activation therapy in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2016; 13(6): 273–280, doi: [10.1007/s11897-016-0307-7](https://doi.org/10.1007/s11897-016-0307-7), indexed in Pubmed: [27854009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27854009/).
- Grassi G, Brambilla G, Pizzalla DP, et al. Baroreflex activation therapy in congestive heart failure: novel findings and future insights. *Curr Hypertens Rep*. 2016; 18(8): 60, doi: [10.1007/s11906-016-0667-0](https://doi.org/10.1007/s11906-016-0667-0), indexed in Pubmed: [27334011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27334011/).
- Paivanas N, Bisognano JD, Gassler JP. Carotid baroreceptor stimulation and arteriovenous shunts for resistant hypertension. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2015; 11(4): 223–227, doi: [10.14797/mdcj-11-4-223](https://doi.org/10.14797/mdcj-11-4-223), indexed in Pubmed: [27057291](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27057291/).
- Yin D, Slavin KV. Carotid sinus/nerve stimulation for treatment of resistant hypertension and heart failure. *Prog Neurol Surg*. 2015; 29: 83–93, doi: [10.1159/000434659](https://doi.org/10.1159/000434659), indexed in Pubmed: [26394178](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26394178/).
- Persson P, Ehmke H, Kirchheim H, et al. Effect of sino-aortic denervation in comparison to cardiopulmonary deafferentiation on long-term blood pressure in conscious dogs. *Pflugers Arch*. 1988; 411(2): 160–166, indexed in Pubmed: [3282222](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3282222/).
- Heesch CM. Reflexes that control cardiovascular function. *Am J Physiol*. 1999; 277(6 Pt 2): S234–S243, indexed in Pubmed: [10644250](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10644250/).
- Hainsworth R. Cardiovascular control from cardiac and pulmonary vascular receptors. *Exp Physiol*. 2014; 99(2): 312–319, doi: [10.1113/expphysiol.2013.072637](https://doi.org/10.1113/expphysiol.2013.072637), indexed in Pubmed: [24058186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24058186/).
- Grisk O, Rettig R. Interactions between the sympathetic nervous system and the kidneys in arterial hypertension. *Cardiovasc Res*. 2004; 61(2): 238–246, indexed in Pubmed: [14736540](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14736540/).
- Swenne CA. Baroreflex sensitivity: mechanisms and measurement. *Neth Heart J*. 2013; 21(2): 58–60, doi: [10.1007/s12471-012-0346-y](https://doi.org/10.1007/s12471-012-0346-y), indexed in Pubmed: [23179611](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23179611/).
- Kougiass P, Weakley SM, Yao Q, et al. Arterial baroreceptors in the management of systemic hypertension. *Med Sci Monit*. 2010; 16(1): RA1–RA8, indexed in Pubmed: [20037502](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20037502/).
- Julien C. The enigma of Mayer waves: facts and models. *Cardiovasc Res*. 2006; 70(1): 12–21, doi: [10.1016/j.cardiores.2005.11.008](https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.11.008), indexed in Pubmed: [16360130](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16360130/).
- Masel BE, DeWitt DS. Traumatic brain injury: a disease process, not an event. *J Neurotrauma*. 2010; 27(8): 1529–1540, doi: [10.1089/neu.2010.1358](https://doi.org/10.1089/neu.2010.1358), indexed in Pubmed: [20504161](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20504161/).
- Hilz MJ, Aurnhammer F, Flanagan SR, et al. Eyeball pressure stimulation unveils subtle autonomic cardiovascular dysfunction in persons with a history

- of mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2015; 32(22): 1796–1804, doi: [10.1089/neu.2014.3842](https://doi.org/10.1089/neu.2014.3842), indexed in Pubmed: [26192266](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26192266/).
19. Tamsin G, Smith M. Cardiovascular complications of brain injury. *Contin Educ Anaesth Critical Care Pain*. 2011; 12(2): 67–71, doi: [10.1093/bjaceaccp/mkr058](https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkr058).
 20. McMahon CG, Kenny R, Bennett K, et al. Modification of acute cardiovascular homeostatic responses to hemorrhage following mild to moderate traumatic brain injury. *Crit Care Med*. 2008; 36(1): 216–224, doi: [10.1097/01.CCM.0000295425.41831.85](https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000295425.41831.85), indexed in Pubmed: [18090349](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18090349/).
 21. Robinson TG, Dawson SL, Eames PJ, et al. Cardiac baroreceptor sensitivity predicts long-term outcome after acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003; 34(3): 705–712, doi: [10.1161/01.STR.0000058493.94875.9f](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000058493.94875.9f), indexed in Pubmed: [12624295](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12624295/).
 22. Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, et al. Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure: clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications. *Circulation*. 1997; 96(10): 3450–3458, indexed in Pubmed: [9396441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9396441/).
 23. Hirschl M, Kundi M, Blazek G. Five-year follow-up of patients after thromboendarterectomy of the internal carotid artery: Relevance of baroreceptor sensitivity. *Stroke*. 1996; 27(7): 1167–1172, indexed in Pubmed: [8685922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8685922/).
 24. McMahon CG, Kenny R, Bennett K, et al. Effect of acute traumatic brain injury on baroreflex function. *Shock*. 2011; 35(1): 53–58, doi: [10.1097/SHK.0b013e3181e687c6](https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e3181e687c6), indexed in Pubmed: [20458265](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20458265/).
 25. Hendén PL, Söndergaard S, Rydenhag B, et al. Can baroreflex sensitivity and heart rate variability predict late neurological outcome in patients with traumatic brain injury? *J Neurosurg Anesthesiol*. 2014; 26(1): 50–59, doi: [10.1097/ANA.0b013e3182a47b62](https://doi.org/10.1097/ANA.0b013e3182a47b62), indexed in Pubmed: [24064714](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24064714/).
 26. Yperzeele L, van Hooff RJ, Nagels G, et al. Heart rate variability and baroreceptor sensitivity in acute stroke: a systematic review. *Int J Stroke*. 2015; 10(6): 796–800, doi: [10.1111/ijvs.12573](https://doi.org/10.1111/ijvs.12573), indexed in Pubmed: [26202709](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26202709/).
 27. Riberholt CG, Olesen ND, Thing M, et al. Impaired Cerebral Autoregulation during Head Up Tilt in Patients with Severe Brain Injury. *PLoS One*. 2016; 11(5): e0154831, doi: [10.1371/journal.pone.0154831](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154831), indexed in Pubmed: [27168188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27168188/).
 28. Hilz MJ, Liu M, Koehn J, et al. Valsalva maneuver unveils central baroreflex dysfunction with altered blood pressure control in persons with a history of mild traumatic brain injury. *BMC Neurol*. 2016; 16: 61, doi: [10.1186/s12883-016-0584-5](https://doi.org/10.1186/s12883-016-0584-5), indexed in Pubmed: [27146718](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27146718/).
 29. Masel BE, DeWitt DS. Traumatic brain injury: a disease process, not an event. *J Neurotrauma*. 2010; 27(8): 1529–1540, doi: [10.1089/neu.2010.1358](https://doi.org/10.1089/neu.2010.1358), indexed in Pubmed: [20504161](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20504161/).
 30. Black M, Graham DI. Sudden unexplained death in adults caused by intracranial pathology. *J Clin Pathol*. 2002; 55(1): 44–50, indexed in Pubmed: [11825924](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11825924/).
 31. Hilz MJ, DeFina PA, Anders S, et al. Frequency analysis unveils cardiac autonomic dysfunction after mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2011; 28(9): 1727–1738, doi: [10.1089/neu.2010.1497](https://doi.org/10.1089/neu.2010.1497), indexed in Pubmed: [21355816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21355816/).