



# Novi trendovi u neuromonitoringu bolesnika sa aneurizmalnom subarahnoidnom hemoragijom

M. M. Dostanić<sup>1</sup>, M. M. Stošić<sup>1</sup>, B. D. Milaković<sup>1</sup>,  
B. V. Baljuzović<sup>1</sup>, I. B. Jovanović<sup>2</sup>, Z. Kojić<sup>3</sup>,  
D. M. Marinković<sup>4</sup>, D. J. Marković<sup>4</sup>, I. S. Milić<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institut za anesteziologiju KCS, Beograd

<sup>2</sup>Institut za neurohirurgiju KCS, Beograd

<sup>3</sup>Institut za medicinsku fiziologiju, Medicinski fakultet

<sup>4</sup>Veterinarski fakultet, Beograd

**rezime** Neurointenzivna nega bolesnika sa subarahnoidnom hemoragijom bazira se na shvatanju da klinički oporavak zavisi od primarne hemoragije i brojnih sekundarnih oštećenja u akutnom post hemoragijskom periodu. Nekoliko novih tehnika neuromonitoringa počelo se primenjivati, ili je usavršeno u kliničkoj praksi, u poslednjoj dekadi sa namerom praćenja različitih ali povezanih aspekata moždane fiziologije, kao što su cerebralni krvni protok, pritisak unutar kranijuma, cerebralni metabolizam i cerebralna oksigenacija. Cilj ovih tehnika je da se poboljšaju znanja iz moždane patofiziologije, i posebno da se otkriju sekundarni poremećaji koji mogu da dovedu do trajnih neuroloških oštećenja ako se na vreme ne otkriju i ne tretiraju. Ove tehnike obuhvataju kontinuirano merenje intrakranijalnog pritiska, monitoring jugularne venske oksimetrije, near-infrared spectroscopiju, monitoring cerebralnog tkiva i transkranijalni Doppler. Raspoložive metode su limitirane jer mere indirektno samo deo kompleksnih cerebralnih funkcija. Skupoća merenja, tehnička složenost, invazivnost, limitiranost prostorom i vremenom primene, mala osetljivost predstavljaju limitirajuće faktore svake pojedinačne metode. Ovi problemi se mogu delimično rešiti kombinacijom nekoliko metoda merenja, što je poznato kao multimodalitetni monitoring. U ovom radu razmatraju se najčešće primenjene metode monitoringa za procenu funkcije nervnog sistema, cerebralne hemodinamike i cerebralne oksigenacije.

Ključne reči: neuromonitoring subarahnoidna hemoragija,

## UVOD

Monitoring je dinamičko praćenje fizioloških parametara bolesnika. Pojam savremenog monitoringa označava ne samo praćenje opšteg stanja bolesnika i njegovih osnovnih fizioloških funkcija, već i uočavanje nastalih poremećaja, njihovo tumačenje, preduzimanje

mera da se oni otklone i lečenje već nastalih. Od adekvatnog monitoringa zavisi i konačan ishod lečenja.

Nakon aneurizmalne subarahnoidne hemoragije klinički oporavak zavisi od direktnih efekata hemoragije kao i od sekundarnih komplikacija u akutnom post hemoragijskom periodu. U osnovi svih komplikacija leži oštećenje nervnih ćelija i cerebralna ishemija. Glavni cilj neurohirurške intenzivne terapije je u otkrivanju i prevenciji sekundarnih oštećenja mozga. Ovo se ne može postići samo primenom standardnog monitoringa, već zahteva primenu specijalnog neuromonitoringa, koji daje odgovore na nekoliko pitanja: kakav je intrakranijalni pritisak, kakav je cerebralni krvni protok i kakav je cerebralni metabolizam i cerebralna oksigenacija.

Neuromonitoring kao i svaki monitoring treba da je: precizan, stabilan tokom vremena (minimalno odstupanje od tačnih vrednosti, minimalno štetan (minimalni uticaj na mortalitet i morbiditet) i jeftin odnosno isplativ. (cost-benefit ratio)

Nažalost ne postoje usvojeni standardi niti preporuke koju tehniku monitoringa treba primeniti kod bolesnika sa SAH-om. Takodje, nijedna od raspoloživih metoda monitoringa, kada se primenjuju samostalno, nije se pokazala kao potpuno zadovoljavajuća jer meri indirektno samo deo kompleksnih cerebralnih funkcija. Ovi problemi se mogu delimično rešiti kombinacijom nekoliko metoda merenja što je poznato kao multimodalitetni monitoring.

Preporučene tehnike monitoringa u odnosu na sekundarne komplikacije date su u tabeli 1.<sup>4</sup>

### *Monitoring intrakranijalnog pritiska.*

Povišeni intrakranijalni pritisak (ICP) je najvažniji faktor koji određuje kliničku sliku, morbiditet i mortalitet neurohirurškog bolesnika, ispoljavajući nepovoljne efekte na dva načina:

1. sniženjem cerebrovaskularnog perfuzionog pritiska (CPP) i posledni ne modane ishemije padom CPP-a ispod kritične vrednosti.

2. stvaranjem gradijenta pritiska između supra i infratorijumskog prostora koji kao posledicu može dovesti do moždane hernijacije.<sup>1</sup>

U slučajevima u kojima povišeni intrakranijalni pritisak (ICP20 mmHg) nema tendenciju povratka na normalne vrednosti govori se intrakranijalnoj hipertenziji.

Intrakranijalna hipertenzija predstavlja hitno stanje koje mora biti kontrolisano pre nego što nastupe ireverzibilna neurološka oštećenja.

Kliničku sliku povišenog ICP-a karakteriše trijas: glavobolja, povraćanje i edem papile očnih nerava. Svi ovi znaci su nesigurni parametri povišenog ICP-a, jer mogu izostati iako je ICP visok ili se, s druge strane, javljaju i kod drugih obolenja koja nisu praćena povišenim ICP-om. Visina ICP-a i stanje svesti bolesnika nisu uvek u direktnom odnosu. Bolesnici sa visokim ICP-om mogu biti potpuno svesni. I bez ikakvih kliničkih simptoma intrakranijalne hipertenzije (npr. idiopatska intrakranijalna hipertenzija). S druge strane, bolesnici sa izuzetno teškim traumatskim oštećenjima moždanog parenhima mogu biti u dubokom besvesnom stanju i imati normalne vrednosti ICP-a (npr. difuzna aksonalna lezija). CT nalaz ukazuje na intrakranijalnu hipertenziju na osnovu pritisnutih ili zbrisanih bazalnih cisterni, zbrisanih komora, zbrisanih kortikalnih sulkusa i pomeranja srednje linije veće od 5 mm.<sup>2</sup> Medjutim, izostanak promena na CT-u na prijemu ne isključuje kasniju pojavu intrakranijalne hipertenzije.<sup>1</sup>

Monitoring ICP-a jedini omogućava sigurni način potvrde ili isključenja intrakranijalne hipertenzije, kao i merenje numeričke vrednosti ICP-a. S druge strane, vremenski period između porasta intrakranijalnog pritiska i pojave simptomatologije koju on izaziva, iako je obično kratak, veoma je značajan. U nedostatku kontinuiranog merenja ICP-a, terapija uglavnom započinje tek pri pojavi prvih kliničkih simptoma povišenog ICP-a. Monitoring ICP-a omogućava trenutno uočavanje numeričkog skoka pritiska i započinjanje terapije pre razvoja kliničke slike i pre nastajanja ireverzibilnih promena. Takođe monitoring ICP-a omogućava uvid u efikasnost terapije i mogućnost korekcije terapije prema vrednosti ICP-a. Ventrikulostomija takođe može biti upotrebljena za drenažu likvora i privremeno smanjenje ICP-a. Prognostički značaj ICP monitoringa se ogleda u tome što trend rasta ICP-a, zajedno sa kliničkim znacima predstavlja odličan predskazatelj stepena oporavka.

Metode merenja ICP-a prema anatomskoj lokalizaciji su: epiduralni, subduralni, subarahnoidni, intraventrikularni i intraparenhimatozni. Merenje preko intra ventrikularnog katetera je "zlatni standard" zbog visokog stepena preciznosti i mogućnosti terapijske drenaže likvora. Nedostaci ovog monitoringa su češći rizik od komplikacija nego kod drugih metoda merenja, otežano plasiranje katetera u uslovima cerebralnog edema i uskih komora i mogućnost zapušanja katetera krvnim ugruškom ili tkivnim detritusom. Intraparenhimatozni senzorni metod merenja predstavlja najbolju alternativu intraventrikularnom kateteru pogotovo kada je plasiranje ventrikularnog katetera neuspešno, ili postoji mogućnost da kateter bude blokiran. Lako se ugrađuje i veoma je precizan. Komplikacije su

TABELA 1

SEKUNDARNE KOMPLIKACIJE	TEHNIKE MONITORINGA
ICP/ CPP	ICP monitoring
Hidrocefalus	ICP monitoring Kompjuterizovana tomografija
Re-bleeding	Kompjuterizovana tomografija
Vazospazam	Transkranijalni doppler Magnetna rezonanca CBI monitoring Cerebralna mikrodializa
Ishemija/hipoksija	Moždana tkivna oksimetrija Near infrared spectroscopija Kontinuirana encefalografija Evocirani potencijali Magnetna rezonanca

redje nego kod intraventrikularnog metoda merenja. Nedostaci su: nemogućnost drenaže likvora, visoka cena senzora kao i nemogućnost ponovne kalibracije već postavljenog katetera.<sup>1,45,46,47</sup>

Indikacije za monitoring ICP-a su sva stanja kod kojih postoji klinička sumnja na intrakranijalnu hipertenziju. Najčešće indikacije su kranio cerebralne povrede i intrakranijalne hemoragije. Standardi u pogledu indikacija za ICP monitoring nisu postavljeni. Preporuke su postavljene samo za ICP monitoring kod kranio cerebralnih povreda. Kod bolesnika sa SAH-om, većina autora predlaže primenu ICP monitoringa kod: bolesnika sa poremećenim stanjem svesti (graduani prema Hunt-Hess skorom kao gradus IV), kod bolesnika sa akutnim hidrocefalusom, i bolesnika sa dokazanom rerupturom.<sup>3,4,17</sup>

Dijagnostički i prognostički značaj ICP monitoringa kod bolesnika sa SAH-om je nepoznat. Ubedljivi su dokazi da agresivni tretman povišenog ICP značajno poboljšava oporavak kod bolesnika sa SAH-om ali ne postoje ubedljivi dokazi koliko je sama primena monitoringa ICP značajno uticala na učestalost oporavka ovih bolesnika.

Normalne vrednosti srednjeg ICP su od 0 do 10 mmHg

Povišen se smatra ICP iznad 15mmHg

Umereno povišen ICP 20mmHg

Značajno povišen ICP40mmHg

Ne postoji potpuna saglasnost koja je to vrednost povišenog ICP-a koja zahteva započinjanje agresivne terapije. Većina autora smatra da je to ICP veći od 20 mmHg.<sup>2</sup>

**Jugularna venska oksimetrija (SjVO<sub>2</sub>)** predstavlja monitoring saturacije kiseonikom krvi koji izlazi iz moždanog parenhima putem retrogradno postavljenog katetera u

TABELA 1

## DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA NA OSNOVU NALAZA TCD-A

Dijagnoza	a. cerebri media MCA	a. carotis interna ICA	MCA:ICA Linbegaad odnos	Pulsacije
Normalna vrednost	60-70 cm/sec	40-50 cm/sec	1,76±0.1	0.7±0.1
Hiperemija	↑	↑	→	
Vazospazam	↑	←	↑	
IPC	→	→	→	

nivou bulbosa jugularne vene. Metod se pokazao kao osetljiv pokazatelj globalne cerebralne oksigenacije i metabolizma.

Normalna moždana ekskrecija kiseonika je 30-40% što predstavlja SjVO<sub>2</sub> između 60-70%

Smanjenje SjVO<sub>2</sub> ukazuje na neadekvatni CBF dok povećane vrednosti mogu ukazivati na neadekvatno visok CBF. Nalaz SjVO<sub>2</sub>2% ukazuje na razvoj intrakranijumske hipertenzije i cerebralnog vazospazma. Takođe se nalazi i kod primene hiperventilacije i u slučajevima sistemske hipotenzije.<sup>5,6</sup>

Niske vrednosti SjVO<sub>2</sub> ukazuju na lošu prognozu. U nekim slučajevima nenormalno visoke vrednosti SjVO<sub>2</sub> takođe su udružene sa lošom prognozom verovatno usled gubitka sposobnosti oslobađanja kiseonika iz ishemičnog moždanog tkiva.<sup>1,7</sup>

Nedostaci ove metode su mogućnost merenja samo globalne cerebralne oksigenacije, pa samim tim i nemogućnost dijagnostikovanja regionalne ishemije.<sup>8,9</sup>

Ne postoji dovoljan broj studija koje bi procenile klinički i dijagnostički značaj jugularne venske oksimetrije u tretmanu bolesnika sa SAH-om.

**Transkranijalna doppler ultrasonografija (TDU)** se bazira na ultrasoničnom merenju brzine protoka krvi u bazalnim cerebralnim arterijama. Prednosti metode je neinvazivnost i lakoća izvodljivosti, a nedostatak nemogućnost kontinuiranog merenja usled pojave mnogih artefakata.<sup>18</sup>

TDU je posebno korisna za brzu procenu CBF i mogućnost u razlikovanju vazospazma od hiperemije, a to je od posebne koristi u tretmanu SAH-a kao i traume.<sup>10,11,12</sup> U proceni se uzimaju srednje vrednosti protoka. Lindegaard i sar. su predložili upotrebu parametra označenog kao "Hemispheric Index", a koji predstavlja odnos između brzine protoka krvi u *a cerebri mediji* i *a carotis interni* sa iste strane<sup>13</sup>. Indeks je rezidentan na promene u CBF i predstavlja pouzdan pokazatelj uskoće lumena *a cerebri medije*. Indeks veći od 3 je pokazatelj nastanka vazospazma *a cerebri medije*, a vrednosti veća od 6 ukazuju na već izraženi cerebralni vazospazam<sup>13</sup>. Nagli porast brzine 25cm /s/dan od početne vrednosti obično se uzima kao upozorenje za nastanak vazospazma<sup>14,15,16</sup>. TCD dopunjen sa nalazom CT-om je od koristi u proceni da li je kliničko pogoršanje bolesnika posledica vazospazma ili nekih drugih uzroka.

TCD je pouzdan u detekciji vazospazma samo kod *a cerebri medije*. Zbog anatomskih varijacija i nedostatka korelacije između brzine protoka i dijametra lumena krvnog suda, kao i velikog učešća kolateralnog krvnog protoka TCD je od manjeg značaja u detekciji vazospazma kod drugih velikih arterija mozga.<sup>10,12</sup>

Diferencijalna dijagnoza na osnovu nalaza TCD-a data je u tabeli 2

**Near infrared spectroscopy** se bazira se na principu merenja promena u nivou cerebralne hemoglobin saturacije i na osnovu toga proce relativnih promena u cerebralnoj oksigenaciji i cerebralnom krvnom protoku<sup>16</sup>. Glavni nedostatak je to se ne može napraviti razlika u protoku između intra i ekstrakranijalne cirkulacije, pa se ova metoda danas redje i koristi kao neuromonitoring bolesnika sa SAH-om<sup>20</sup>.

Moždana tkivna oksimetrija je novija metoda koja se bazira na plasiranju intraparenhimatoznog katetera i merenja parcijalnog pritiska kiseonika u moždanom tkivu (PbrO<sub>2</sub>), pH i temperature. Direktno merenje PbrO<sub>2</sub> je superiorn i pouzdan metod za kontinuirani procenu tkivne oksigenacije mozga. Tehnika nam takođe omogućuje noviji pogled u mehanizam patogeneze nervnih oštećenje. Monitoring cerebralne oksigenacije kao pojedinačni parametar se pokazao kao dobar pokazatelj promena cerebralne perfuzije i cerebralnog metabolizma. Omogućava otkrivanje neposredne cerebralne ishemije i mogućnost da se na vreme usmeri i terapijski tretman ka poboljšanju cerebralne tkivne oksigenacije. Kod bolesnika sa SAH-om niske vrednosti tkivne moždane oksigenacije (PbrO<sub>2</sub>) udružene su sa težinom hemoragije, ishemijom i lošom prognozom. Specifičan hipoksični i najniži nivo ispod koga mozak je u opasnosti da bude oštećen nije ustanovljen. Većina autora smatra da je to vrednost ispod 8-10 mmHg a i koja se, utvrđeno je, podudara sa SjVO<sub>2</sub> manjom 60%)<sup>22,23,24,25</sup>

Procentualna promena u PbrO<sub>2</sub> u odnosu na procentualnu promenu cerebralnog perfuzionog pritiska, označava se kao "COR index". (CPP- oxygen reactivity index-COR) "COR index" prestavlja dobar indikator cerebralne autoregulacije. Ako je COR manji od 1 autoregulacija je u fiziološkim granicama. Ako je COR veći od 1 cerebralna autoregulacija je oštećena<sup>31</sup>.

Monitoring parcijalnog pritiska ugljen dioksida (PCO<sub>2</sub>) takodje je od važnosti jer cerebralna tkivna hiperkarbija predstavlja dobar pokazatelj cirkulatorne hipoksije i klinički je veoma korisna jer se rano javlja i brzo popravlja kada se popravi efektivna cirkulacija<sup>29,30</sup>.

Ishemični mozak je veoma osetljiv na varijaciju temperature. Čak i mali porast u temperaturi može imati značajne negativne efekte. Iako to nije dokumentovano kod bolesnika sa SAH-om, mnogi intenzivisti preporučuju upotrebu umerene ili značajne hipotermiji kao deo terapijske strategije<sup>27,28</sup>.

Slično mikrodializi PbrO<sub>2</sub> monitoring daje samo informacije za lokalno tkivno područje to predstavlja i nedostatak ove metode. Takodje, dugo održavanje katetera skopčano je sa reakcijom okolnog tkiva, a to dovodi da rezultati posle dužeg merenja više nisu validni<sup>23,26</sup>.

**Cerebralna mikrodializa** se bazira se na skupljanju moždane tečnosti preko intraparenhimatozno postavljene katetera i koji omogućava transfer niskomolekularnih supstanci preko semipermeabilne membrane u dializat, gde koncentracija supstanci može biti analizirana uz pomoć hromatografske analize. Preko dializata može se odrediti koncentracija mnogih supstanci iz moždanog tkiva kao na primer: koncentracija glukoze, laktata, glutamata, aspartata, i drugih neurotransmitera, zatim lekova i citokinaza. Fokus monitoringa je uglavnom usmeren na merenje:

1. energetskih bitnih supstanci: glukoze, piruvata, i laktata,
2. eksitotoksina kao što su glutamat, i aspartat i
3. degradacionih produkata kao što je glicerol<sup>32,33,34,35,36</sup>.

Dokazano je da je cerebralna ishemija udružena sa patološkim promenama u energetskim supstancama, eksitotoksinima i degradacionim produktima. Medjutim, još uvek ne postoji potpuna saglasnost koji je od ovih markera najviše senzitivna i prediktivna za cerebralnu ishemiju<sup>32,33,35,37</sup>. Takodje je dokazano da je povećanje odnosa laktat/piruvat u značajnoj korelaciji sa težinom kliničke slike i oporavkom<sup>38</sup>. Povećanje odnosa laktat/piruvat je mnogo pouzdaniji marker nego samo vrednost izmerenog laktata<sup>39</sup>. Neke studije su pokazale da kod bolesnika sa SAH-om povećane vrednosti glutaminata predstavljaju najraniji pokazatelj vazospazma, i da se javljaju mnogo pre nego povećavanje lactata, laktat/piruvat odnosa i glicerola<sup>40</sup>. Što je i važnije biohemijske promene utvrđene mikrodializom događaju se i pre značajnijeg porasta ICP<sup>38</sup>. Takodje, značajno povećanje vrednosti glicerola koji se ne normalizuju dobar je pokazatelj ireverzibilne cerebralne ishemije. S druge strane povišene vrednosti glicerola koje se vraćaju na normalu reflektuje ili lokalno tkivno oštećenje ili reverzibilnu cerebralnu ishemiju<sup>3,40,41</sup>. Kao i kod monitoringa moždane tkivne oksimetrije, dugo održavanje katetera skopčano je sa reakcijom okolnog tkiva što dovodi da rezultati više nisu validni<sup>41</sup>.

Nedostatak metode je da se dobijeni rezultati odnose na samo usku okolinu oko katetera i samo u području gde su ćelije oštećene, a dokazano je da se cerebralni vazospazam može javiti i u području koje ne pripada samoj

lokalizaciji aneurizme<sup>42</sup>. Alternativno više katetera se može postaviti.

Studije koje treba da utvrde vrednosti ove metode u kliničkoj praksi su u fazi progressa i još treba da dokažu pozitivne efekte ove tehnike. Potencijalno područje koje bi bilo od naučnog interesa je merenje endogenih supstanci udruženih sa neuralnim oštećenjem na primer proteina S.100, nitro-oksida, slobodnih radikala i malih molekula inflamacije. Takodje od interesa je ispitivanje farmakokinetičko delovanje datih lekova u pogledu njihovog prolaska kroz hemato-moždanu barijeru<sup>1,43,44</sup>.

## ZAKLJUČAK

Ne postoji standard niti preporuka koju multimodalitetnu tehniku monitoringa treba primeniti kod bolesnika sa SAH-om. Nijedna od raspoloživih metoda monitoringa kada se primenjuje samostalno nije se pokazala kao dovoljna kod bolesnika sa SAH-om jer mere indirektno samo deo kompleksnih cerebralnih funkcija.

Odluka koje tehnike monitoringa primeniti zavisi od kliničkog stanja bolesnika, rizika od komplikacija primenjene tehnike monitoringa, našeg mišljenja o vrednosti primenjene tehnike i naših mogućnosti za primenu tehnike. Limitirajući faktori su: skupoća merenja, tehnička složenost, invazivnost metoda, limitiranost prostorom i vremenom primene, mala osetljivost.

Na kraju ne treba zaboraviti da monitoring ne čuva život sam po sebi. To je instrument više u rukama lekara koji omogućava bolje praćenje dinamike intrakranijuma, uvećavajući šanse za preživljavanje neurohirurških bolesnika.

## SUMMARY

### NEW TRENDS IN NEUROMONITORING PATIENTS WITH WITH ANEURYSMAL SUBARACHNOID HAEMORRHAGE

Neurointensive care of patients with subarachnoid haemorrhage is based on the theory that clinical outcome is the consequence of the primary haemorrhage and a number of secondary insults in the acute post haemorrhage period.

Several neuromonitoring techniques have been introduced or accomplished into clinical practice in the last decade with the purpose of monitoring different but related aspects of brain physiology, such as cerebral blood flow (CBF), pressure within the cranial cavity, metabolism, and oxygenation. The aim of these techniques is to obtain information that can improve knowledge on brain pathophysiology, and especially to detect secondary insults which may cause permanent neurological damage if undetected and untreated in "real time", at the time when they can still be managed. These techniques include intracranial pressure (ICP) measurements, jugular venous oxygen saturation, near-infrared spectroscopy, brain tissue monitoring, and transcranial Doppler.

The available devices are limited because they measure a part of complex process indirectly. Expense, technical difficulties, invasiveness, limited spatial or temporal resolution and the lack of sensitivity add to the limitation of any individual monitor. These problems have been partially addressed by the combination of several monitors known as *multimodality monitoring*.

In this review, we describe the most common neuromonitoring methods in patients with subarachnoid hemorrhage that can assess nervous system function, cerebral haemodynamics and cerebral oxygenation

Key words: neuromonitoring, subarachnoid hemorrhage

#### BIBLIOGRAFIJA

1. A Joint Ventura of: The Brain Trauma Foundation, The American Association of Neurological Surgeons, (Joint Section on Neurotrauma and Critical Care). Management and Prognosis of Severe Traumatic Brain injury. *Journal of Neurotrauma* 2000; 17 (6/7); 453-627
2. Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1994; 25: 2315-28
3. Mack WJ, King RG, Ductuet AF, Kreiter K, Mocco J et al. Intracranial pressure following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: monitoring practices and outcome date *Neurosurg. focus.* 2003; 14:1-5
4. Gupta A.K. Azami J Update of neuromonitoring *Current Anesthesia & Critical Care.* 2002;13: 120 -128
5. Dearden NM, Midgley S. Technical considerations in continuous jugular venous oxygen saturation measurement. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1993; 59: 91-97
6. Springborg JB, FrederiksenHJ, V Eskesen, Vand andOlsen NV. Trends in monitoring patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *British Journal of Anaesthesia* 2005 94(3):259-270;
7. Robertson CS, Narayan RK, Gokaslan ZL, et al. Cerebral arteriovenous oxygen difference as an estimate of cerebral blood flow in comatose patients. *J Neurosurg* 1989; 70: 222-230
8. Lee MC. Neuromonitoring. *Anaesthesia and intensive care.* 2005;6-5:158-164
9. Schmidt JF. Changes in human cerebral blood flow estimated by the (A-V)O<sub>2</sub> difference method. *Dan Med Bull* 1992; 39: 335-342
10. Sloan MA, Haley EC JR, Kassell NF, et al. Sensitivity and specificity of transcranial Doppler ultrasonography in the diagnosis of vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 1989; 39: 1514-1518
11. Mascia L, Fedorko L, terBrugge K, et al. The accuracy of transcranial Doppler to detect vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1088-1094
12. Creissard P, Proust F, Langlois O. Vasospasm diagnosis: theoretical and real transcranial Doppler sensitivity. *Acta Neurochir (Wien)* 1995; 136: 181-185
13. Lindegaard KF, Nornes H, Bakke SJ, Sorteberg W, Nakstad P. Cerebral vasospasm diagnosis by means of angiography and blood velocity measurements. *Acta Neurochir (Wien)* 1989; 100: 12-24
14. Lee MC Neuromonitoring. *Anaesthesia and intensive care.* 2005;6-5:158-164
15. Ekelund A, Saveland H, Romner B, Brandt L. Is transcranial Doppler sonography useful in detecting late cerebral ischaemia after aneurysmal subarachnoid haemorrhage? *Br J Neurosurg* 1996; 10: 19-25
16. Grosset DG, Straiton J, du TM, Bullock R. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage by rapidly increasing transcranial Doppler velocity and cerebral blood flow changes. *Stroke* 1992; 23: 674-679
17. Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1994; 25: 2315-2328
18. Arbit E, DiResta GR. Application of laser Doppler flowmetry in neurosurgery. *Neurosurg Clin N Am* 1996; 7: 741-748
19. Madsen PL Secher NH. Near-infrared oximetry of the brain. *Prog Neurobiol* 1999; 58: 541-560
20. Muellner T, Schramm W, Kwasny O, Vecsei V. Patients with increased intracranial pressure cannot be monitored using near infrared spectroscopy. *Br J Neurosurg* 1998; 12: 136-139
21. Mazzeo AT, Bullock R Monitoring brain tissue oxymetry: Will it change management of critically ill neurologic patients? *Journal of the Neurological Sciences* 2007; 261:1-9
22. Hoffman WE, Wheeler P, Edelman G, Charbel FT, Torres NJ, Ausman JI. Hypoxic brain tissue following subarachnoid hemorrhage. *Anesthesiology* 2000; 62:442-446
23. Keller E, Nadler A, Imhof HG, Niederer P, Roth P, Yonekawa Y. New methods for monitoring cerebral oxygenation and hemodynamics in patients with subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 2002; 82: 87-921
24. Van den Brink WA, van Santbrink H, Steyerberg EW, et al. Brain oxygen tension in severe head injury. *Neurosurgery* 2000; 46: 868-876
25. Kiening KL, Unterberg AW, Bardt TF, Schneider GH, Lanksch WR. Monitoring of cerebral oxygenation in patients with severe head injuries: brain tissue PO<sub>2</sub> versus jugular vein oxygen saturation. *J Neurosurg* 1996; 85: 751-757
26. Dings J, Meixensberger J, Jager A, Roosen K. Clinical experience with 118 brain tissue oxygen partial pressure catheter probes. *Neurosurgery* 1998; 43: 1082-1095
27. Ginsberg MD, Busto R. Combating hyperthermia in acute stroke: a significant clinical concern. *Stroke* 1998; 29: 529-534

28. Karibe H, Tominaga T, Sato K, Yoshimoto T. Decrease in intraoperative brain surface temperature in patients with subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 2001; 143: 9–14
29. Zauner A, Daugherty WP, Bullock MR, et al: Brain oxygenation and energy metabolism: Part I—biological function and pathophysiology. *Neurosurgery* 2002 51:289-301
30. Zauner A, Bullock R, Di X, Young HF. Brain oxygen CO<sub>2</sub> pH and temperature monitoring: evaluation in the feline brain. *J Neurosurg* 1995; 37: 1168–1177.
31. Menzel M, Soukup J, Henze d, Clausen T, Marx T, Hillman A et al. Brain tissue oxygen monitoring for assessment of autoregulation. Preliminary results suggest a new hypothesis. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2003; 15:33-41
32. Hutchinson PJ, Al Rawi PG, O'Connell MT, et al. Monitoring of brain metabolism during aneurysm surgery using microdialysis and brain multiparameter sensors. *Neurol Res* 1999; 21: 352–358
33. Kett-White R, Hutchinson PJ, Al Rawi PG, et al. Cerebral oxygen and microdialysis monitoring during aneurysm surgery: effects of blood pressure, cerebrospinal fluid drainage, and temporary clipping on infarction. *J Neurosurg* 2002; 96: 1013–1019
34. Sarrafzadeh AS, Sakowitz OW, Kiening KL, Benndorf G, Lanksch WR, Unterberg AW. Bedside microdialysis: a tool to monitor cerebral metabolism in subarachnoid hemorrhage patients? *Crit Care Med* 2002; 30: 1062–1070
35. Ungerstedt U, Rostami E. Microdialysis in neurointensive care. *Curr Pharm Des* 2004; 10: 2145–2152
36. Unterberg AW, Sakowitz OW, Sarrafzadeh AS, Benndorf G, Lanksch WR. Role of bedside microdialysis in the diagnosis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2001;94: 740–749
37. Nilsson OG, Brandt L, Ungerstedt U, Saveland H. Bedside detection of brain ischemia using intracerebral microdialysis: subarachnoid hemorrhage and delayed ischemic deterioration. *Neurosurgery* 1999; 45: 1176–1184
38. Stahl N, Møllergaard P, Hallström A, Ungerstedt U, Nordström CH. Intracerebral microdialysis and bedside biochemical analysis in patients with fatal traumatic brain lesions. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 977–985
39. Persson L, Hardemark HG, Gustafsson J, et al. S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke* 1987; 18: 911–918
40. Nilsson OG, Brandt L, Ungerstedt U, Saveland H. Bedside detection of brain ischemia using intracerebral microdialysis: subarachnoid hemorrhage and delayed ischemic deterioration. *Neurosurgery* 1999; 45: 1176–1184
41. Whittle IR, Glasby M, Lammie A, Bell H, Ungerstedt U. Neuropathological findings after intracerebral implantation of microdialysis catheters. *Neuroreport* 1998; 9: 2821–2825
42. Brouwers PJ, Wijdicks EF, Van Gijn J. Infarction after aneurysm rupture does not depend on distribution or clearance rate of blood. *Stroke* 1992; 23: 374–379
43. Enblad P, Persson L. Impact on clinical outcome of secondary brain insults during the neurointensive care of patients with subarachnoid haemorrhage: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 512–516
44. Cesarini KG, Hardemark HG, Persson L. Improved survival after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: review of case management during a 12-year period. *J Neurosurg* 1999; 90: 664–672
45. Luerksen T, Chesnut R, Van Berkum-Clark M, et al. Post traumatic cerebrospinal infections in the traumatic Coma Data Bank: the influence of type and management of ICP monitors. In: Avezaat C, van Eijndhoven J, Maas a, et al., eds. *Intracranial pressure VIII*. Berlin: Springer-Verlag, 1993: 157-163
46. Chesnet RM. Evaluation and management of severe closed head injury. In Tindall, Cooper RP, Barrov LD, (ed): *The practice of neurosurgery electronic edition*, Baltimore, Williams-Wilkins 1997; part V, section 1, chapter 93
47. Kroin JS, McCarthy RJ, Stylos L, Miesel K, Ivankovich AD, Penn RD. Long-term testing of an intracranial pressure monitoring device. *J Neurosurg.* 2000; 5:852