

PŮVODNÍ PRÁCE

Možnosti využití mozkové tkáňové oxymetrie v detekci vazospasmů u pacientů po subarachnoidálním krvácení

Đuriš Kamil¹, Smrčka Martin¹, Ševčík Pavel², Gál Roman², Jurán Vilém¹, Neuman Eduard¹, Sova Marek¹, Vybíhal Václav¹, Kýr Michal³

¹Neurochirurgická klinika LF MU a FN Brno

²Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny LF MU a FN Brno

³Institut biostatistiky a analýz, Masarykova univerzita Brno

Souhrn

Cíl studie: Zhodnotit vliv klinického stavu pacienta při přijetí (Hunt Hesse, HH), léčebného výsledku (Glasgow Outcome Score, GOS) a přítomnosti vazospasmů na změny parciálního tlaku kyslíku v mozkové tkáni (PbtO₂) v závislosti na změnách frakce kyslíku ve vdechované směsi (FiO₂) u pacientů na umělé plicní ventilaci (UPV).

Typ studie: Prospektivní intervenční studie.

Typ pracoviště: Neurochirurgická klinika FN, Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny.

Materiál a metoda: U pacientů se subarachnoidálním krvácením při ruptuře aneurysmatu bylo prováděno 10denní monitorování PbtO₂. Opakovaně byla prováděna diagnostika přítomnosti vazospasmů pomocí transkraniální dopplermetrie (TCD). U pacientů na UPV byl prováděn klinický pokus, při kterém bylo zvýšeno FiO₂ na 1,0 a sledována dynamika změn PbtO₂. Takto jsme pořídili 26 kontinuálních záznamů od 7 pacientů s diagnózou aneurysmatu *arteria cerebri media* (ACM). Hodnotili jsme vliv vazospasmů, klinického stavu pacienta při přijetí (HH) a outcome (GOS) na změny PbtO₂ při zvýšení FiO₂. Vyhodnocení bylo provedeno pomocí smíšených modelů.

Výsledky: Prokázali jsme statisticky významný rozdíl v dynamice změn PbtO₂ při zvýšení FiO₂ v závislosti na HH, GOS a přítomnosti vazospasmů. U pacientů v lepším klinickém stavu (HH3) a s lepším outcome (GOS5) dochází k výraznějšímu nárůstu PbtO₂ po zvýšení FiO₂ na 1,0 ($p < 0,001$ u obou parametrů). U pacientů bez vazospasmů dochází k výraznějšímu nárůstu PbtO₂ po zvýšení FiO₂ než u pacientů s vazospasmy ($p < 0,001$).

Závěr: Prokázali jsme vliv vazospasmů na dynamiku změn PbtO₂ při zvyšování FiO₂. Změny PbtO₂ při zvyšování FiO₂ mají souvislost i s dalšími faktory (HH, GOS).

Klíčová slova: tkáňová oximetrie – vazospasmy – subarachnoidální krvácení – aneurysma mozkových tepen

Abstract

Evaluation of changes in brain tissue oxygen levels (PbtO₂) for detection of vasospasm in patients after subarachnoid haemorrhage

Objective: Evaluation of the impact of the admission clinical status of subarachnoid haemorrhage (SAH) patients (Hunt Hesse Score, HH3), the outcome (Glasgow Outcome Score, GOS) and the presence of vasospasm on the changes in the brain tissue oxygen levels (PbtO₂), in relation to changes of FiO₂ in mechanically ventilated patients.

Design: Prospective interventional study.

Setting: Neurosurgical Department of University Hospital, Department of Anaesthesia and Resuscitation, University Hospital.

Materials and methods: We monitored PbtO₂ in patients with SAH due to aneurysm rupture for 10 days. Presence of vasospasms was repeatedly assessed with transcranial doppler (TCD). In patients on mechanical ventilation we performed the clinical trial. We increased the FiO₂ to 1.0 and measured the dynamics of changes of PbtO₂ simultaneously. Thus we obtained 26 continual measurements in the study group of 7 patients. The influence of vasospasm, the admission HH3 and GOS on changes of PbtO₂ after an increase of FiO₂ were evaluated. Mixed models analyses were used to evaluate the measured data.

Results: In the study group we observed a significant difference in the dynamics of PbtO₂ levels after an increase of FiO₂ in relation to the patients' admission clinical status (HH3), outcome (GOS) and the presence of vasospasm. The levels of PbtO₂ after an increase in FiO₂ increased more in the patients with the better clinical status (HH3) and better outcome (GOS) ($p < 0.001$ in both parameters). In patients without vasospasm we found a significantly higher increase of PbtO₂ levels after increasing FiO₂ than in patients with vasospasm ($p < 0.001$).

Conclusion: The dynamics of PbtO₂ levels were influenced by vasospasm. The changes of PbtO₂ levels after increasing FiO₂ are also associated with other factors (HH, GOS).

Keywords: brain tissue oximetry – vasospasm – subarachnoid hemorrhage – aneurysm of brain vessels

Anest. intenziv. Med., 20, 2009, č. 2, s. 102–106

Úvod

Závažnou komplikací u pacientů po subarachnoidálním krvácení (SAK) je výskyt vazospasmů, které vedou k ischemizaci mozkové tkáně. Vyskytují se až u 30 % pacientů [1] a mají až 30% mortalitu [2]. Příčina vazospasmů není doposud známá. Podle současné hypotézy oxyhemoglobin, uvolňovaný z rozpadajících se erytrocytů v subarachnoidálním prostoru, aktivuje gen pro endotelin-1, což je jeden z nejsilnějších známých vazokonstriktorů. Zároveň se oxyhemoglobin váže na molekuly oxidu dusnatého (NO), snižuje množství NO v cévní stěně a tím dále umožňuje nástup vazospasmů [3]. Vazospasmy vedou k ischemizaci mozkové tkáně. Ischemická tkáň propadá nekróze, a to postupně od oblasti s nejmenším kolaterálním oběhem (jádro infarktu) k oblasti s lepším kolaterálním oběhem (penumbra). Dokud penumbra existuje, je potenciálně zachránitelná [4]. Diagnostika vazospasmů je obtížná. Běžně používané monitorování nitrolebního tlaku (ICP) umožní diagnostikovat následky vazospasmů, kterými je zvýšení ICP v důsledku proběhlé ischemie; ICP tedy o vazospasmech informuje nepřímo a pozdě [5]. Přímou diagnostiku vazospasmů umožňuje transkraniální dopplerometrie (TCD), která však zatím neumožňuje kontinuální monitorování. Některé pacienty lze totiž TCD vyšetřit obtížně, navíc TCD umožňuje měřit průtok krve jen v proximálních kmenech mozkových cév. K časné detekci vazospasmů se v poslední době experimentálně užívá monitorování oxygenace mozkové tkáně [6]. Informaci o oxygenaci mozkové tkáně můžeme získat pomocí tkáňové oxymetrie. Tkáňová oxymetrie umožňuje lokální měření parciálního tlaku kyslíku (PbtO₂) v libovolné části mozku. Byly vyvinuty dva systémy měření tkáňové oxymetrie. Systém Neurotrend (Codman) pracuje na bázi luminiscence, zatímco systém Licox (GSM Integra) funguje na principu polarografie. Mezi hodnotami naměřenými pomocí těchto dvou systémů existuje určitá diskrepance. Podle dosud publikovaných studií přináší přesnější a stabilnější výsledky systém Licox [7, 8, 9], který je v současnosti také rozšířenější. Systém Neurotrend již v současnosti není distribuován. Monitorování PbtO₂ nachází uplatnění zejména v neurotraumatologii, kde slouží k detekci ischemických změn vedoucích k sekundárnímu poranění mozku [5, 7, 10, 11, 12, 13]. U pacientů se SAK (subarachnoidální krvácení) z ruptury aneurysmatu se tkáňová oxymetrie experimentálně užívá k časné detekci ischemických změn následkem vazospasmů [6, 13, 14], své uplatnění ovšem nachází i v peroperačním monitorování [15]. Čidlo se zavádí z malého trepanačního návrtnu, asi 2 cm pod *duru mater* do neelokventní oblasti mozku (oblast, ve které nejsou soustředěny důležité mozkové funkce). Rozsah měřené oblasti činí 5–17 mm². Fyziologické hodnoty jsou 25–35 mm Hg [16, 17, 18], hodnoty signalizující ischemii jsou nižší než 15 mm Hg [18]. U pacientů po kraniocerebrálním poranění bylo prokázáno, že

s rostoucí dobou poklesu PbtO₂ pod 15 mm Hg nebo s poklesem PbtO₂ pod 6 mm Hg, roste pravděpodobnost úmrtí [19]. U pacientů po SAK, kteří zemřeli, byl popsán vyšší výskyt poklesu středních hodnot PbtO₂ pod 10 mmHg než u pacientů, kteří přežili [6]. Cílem práce je zhodnotit vliv: klinického stavu pacienta při přijetí (Hunt Hesse, HH) [20], výsledného stavu pacienta (Glasgow Outcome Score, GOS) [20] a přítomnosti vazospasmů na dynamiku změn PbtO₂ v závislosti na změnách frakce kyslíku ve vdechované směsi (FiO₂) u pacientů na umělé plicní ventilaci (UPV).

Materiál a metoda

Do souboru byli zařazeni pacienti po SAK z ruptury aneurysmatu mozkové tepny. Pacienti s prokázaným SAK, jejichž stav nevyžadoval umělou plicní ventilaci, byli přijati na neurochirurgickou kliniku. Pacienti v těžkém klinickém stavu, kteří byli na UPV, byli přijati na kliniku anestezie, resuscitace a intenzivní medicíny. Po přijetí byla provedena angiografie, v případě nálezu aneurysmatu bylo u pacientů v klinickém stavu HH1–HH3 léčebnou metodou první volby operační řešení. U pacientů v klinickém stavu HH4 a HH5 byl léčebnou metodou první volby *coiling*. Pro zařazení pacienta do studie byl získán informovaný souhlas pacienta, v případě pacientů v bezvědomí byl souhlas se studií vyjádřen podpisy dvou lékařů, kteří se nepodíleli na tomto grantu. Studie byla schválena etickou komisí. U operovaných pacientů bylo čidlo k měření tkáňové oxymetrie zavedeno večer před operací, aby byla zajištěna dostatečně dlouhá doba pro stabilizaci čidla. V případě pacientů, u kterých byl proveden *coiling*, bylo čidlo implantováno 4. den po SAK, kdy začíná období největšího rizika vzniku vazospasmů trvající do 14. dne po SAK. Čidlo bylo vždy zavedeno 2 cm pod *duru mater*, do oblasti povodí mozkové tepny, na které bylo prokázáno aneurysma. Při monitorování povodí *arteria cerebri anterior* (ACA) bylo místo implantace mediálně od Kocherova bodu, při sledování povodí *arteria cerebri media* (ACM) to bylo laterálně od Kocherova bodu. Poloha čidla byla zpětně ověřena na kontrolním CT mozku. Po zavedení čidla následovalo 6hodinové období stabilizace čidla, údaje naměřené v tomto časovém úseku nebyly do hodnocení zahrnuty.

Monitorování PbtO₂ probíhalo po dobu 10 dnů, u operovaných pacientů navíc probíhalo peroperační monitorování. Kontrolní CT mozku bylo prováděno první den po ošetření aneurysmatu a dále v intervalu 3–4 dnů, vyšetření TCD bylo prováděno v 2–3denním intervalu. Operovaní pacienti a pacienti s prokázanými vazospasmy mozkových tepen byli udržováni v mírné řízené hypotermii (34 °C), která byla u pacientů s vazospasmy aplikována nejlépe po dobu trvání vazospasmů, avšak maximálně do rozvoje nežádoucích komplikací hypotermie. V rámci grantu bylo do souboru celkem zařazeno 39 pacientů, 4 pacienti byly posléze vyřazeny pro chybné zavedení čidla.

Do zkoumaného souboru pro účely této práce bylo zařazeno 7 pacientů na UPV, u kterých byl v návaznosti na vyšetření TCD (v intervalu 2–3 dnů) prováděn klinický pokus, při kterém bylo po 3minutovém klidovém záznamu na 10 minut zvýšeno FiO_2 na 1,0 a sledována reakce PbtO_2 . Takto jsme pořídili 26 kontinuálních záznamů. Jako hlavní parametr jsme hodnotili vliv vazospasmů na dynamiku změn PbtO_2 při zvýšení FiO_2 . Jako doplňující parametry byly vyhodnoceny HH (jako ukazatel klinického stavu) a GOS (jako výsledný stav pacienta). U všech pacientů zkoumaného souboru bylo zavedeno monitorování intrakraniálního tlaku (ICP) parenchymovým čidlem nebo pomocí zevní komorové drenáže. Během periody klidového záznamu i během experimentálního zvyšování FiO_2 se pohybovaly hodnoty středního arteriálního tlaku a intrakraniálního tlaku v rozmezí fyziologických hodnot.

Vzhledem k charakteru dat byla hodnocená proměnná PbtO_2 logaritmicky transformována, což umožnilo následné parametrické vyhodnocení. Na základě grafického zhodnocení dat jsme k longitudinální analýze použili data z třiminutového klidového záznamu před zvýšením FiO_2 a data získaná v období 6 minut po zvýšení FiO_2 na 1,0. Po tomto časovém intervalu již dochází k linearizaci křivek PbtO_2 a další nárůst není patrný. Analýza longitudinálních dat (opakovaná měření PbtO_2 v čase u jednotlivých kontinuálních záznamů) byla provedena pomocí smíšených modelů – s interceptem a lineárním, popř. kvadratickým efektem času – modelovaných jako náhodné pro každý dvouúrovňový model. Použili jsme dvouúrovňový model. Na první úrovni byla závislá proměnná $y = \log(\text{PbtO}_2)$ uvažována jako kvadratická funkce času s náhodnými parametry pro každý kontinuální záznam. Na druhé úrovni modelu byly náhodné parametry z první úrovně vysvětlovány zkoumanými faktory modelovanými jako fixní efekty; hodnotili jsme HH, GOS, výskyt vazospasmů. Pro detailnější popis a použití smíšených modelů odkazujeme čtenáře na citovanou literaturu [21, 22]. Pro snazší pochopení výsledků uvádíme grafickou reprezentaci modelů s modelovaným průměrem trendů. Za hladinu významnosti jsme standardně považovali hodnotu $\alpha = 0,05$.

Výsledky

Ve zkoumaném souboru jsme pořídili 26 kontinuálních záznamů sedmi pacientů s diagnózou aneurysma ACM, u šesti žen a jednoho muže. Průměrný věk činil 44,6 let (min. 29 let, max. 62 let). Operování byli tři pacienti, *coiling* byl proveden u čtyř pacientů. Charakteristika souboru podle HH je v tabulce 1, charakteristiku

Tabulka 1. Charakteristika souboru podle HH

HH	Počet pacientů	Počet záznamů
3	2	8
4	3	12
5	2	6

Tabulka 2. Charakteristika souboru podle přítomnosti GOS

GOS	Počet pacientů	Počet záznamů
1 (smrt)	4	14
2,3	1	4
4,5	2	8

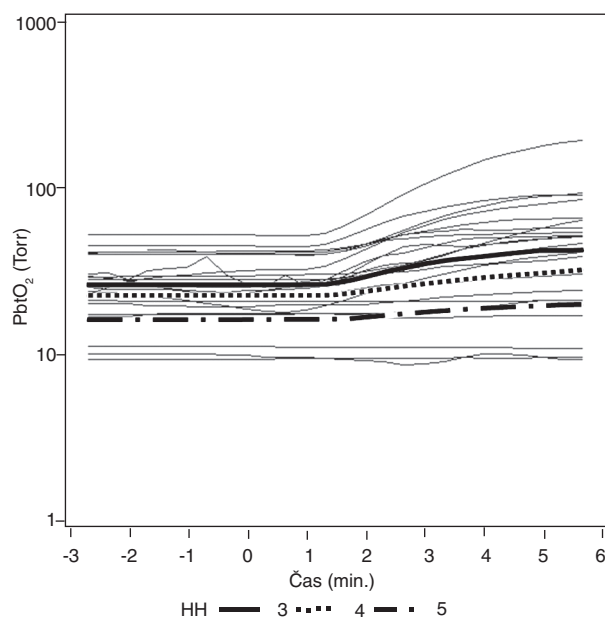
Tabulka 3. Charakteristika souboru podle přítomnosti vazospasmů

Vazospasmy	Počet pacientů	Počet záznamů
Ano	1	3
Ne	2	8
Obojí	4	15

Kategorie: ANO – vazospasmy přítomny při všech TCD vyšetřeních u daného pacienta; NE – vazospasmy nebyly přítomny při žádném TCD vyšetření u daného pacienta; Obojí – u daného pacienta část TCD vyšetření s průkazem vazospasmů a část vyšetření bez průkazů vazospasmů

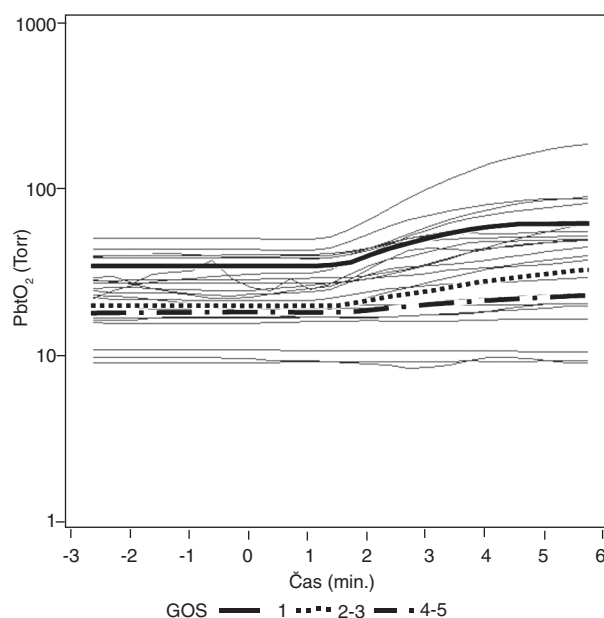
souboru podle GOS uvádí tabulka 2 a charakteristiku souboru podle výskytu vazospasmů tabulka 3.

Ve zkoumaném souboru jsme prokázali signifikantní rozdíl v dynamice změn PbtO_2 u skupin dělených podle HH (graf 1), GOS (graf 2) a přítomnosti vazospasmů (graf 3). Po zvýšení FiO_2 roste hladina PbtO_2 u skupiny HH3 rychleji než u ostatních pacientů ($p < 0,001$) a také u skupiny HH4 dochází ve srovnání se skupinou HH5 k rychlejšímu nárůstu PbtO_2 ($p < 0,001$). Rozdíl ve vstupní hladině PbtO_2 mezi výše uvedenými skupinami nebyl statisticky významný ($p = 0,86$). U pacientů ve skupině GOS 5, 4 (dobrý outcome) dochází po zvýšení FiO_2 k rychlejšímu nárůstu než u ostatních pacientů ($p < 0,001$) a také u pacientů s GOS 2, 3 (špatný outcome) dochází k rychlejšímu nárůstu PbtO_2 než u skupiny GOS 1 (smrt) – $p < 0,001$. Rozdíl ve vstupní hladině PbtO_2 mezi skupi-



Graf 1. Modely dynamiky změn PbtO_2 po zvýšení FiO_2 (čas 0) u skupin podle klinického stavu při přijetí (klasifikováno podle Hunt-Hesse)

Dynamika změn hladin PbtO_2 je mezi skupinami statisticky významně rozdílná ($p < 0,001$).



Graf 2. Modely dynamiky PbtO₂ po zvýšení FiO₂ (čas 0) u skupin podle GOS

Dynamika změn hladin PbtO₂ je mezi skupinami statisticky významně rozdílná ($p < 0,001$).

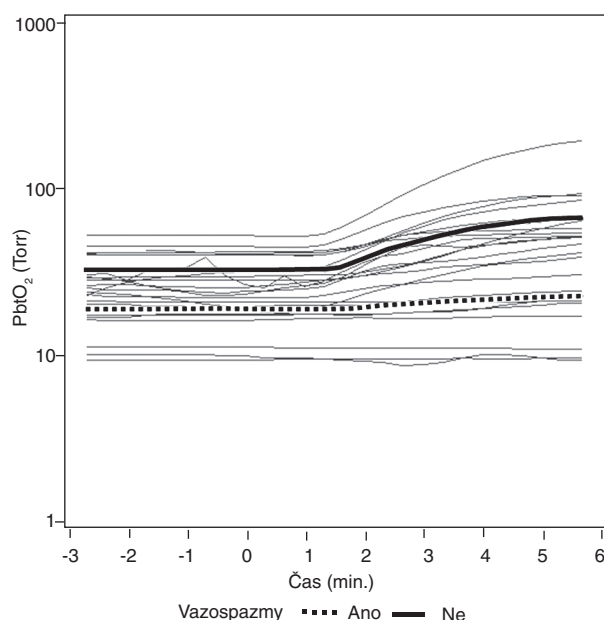
nami podle GOS byl statisticky významný ($p = 0,003$). U pacientů s vazospasmy, které byly prokázány pomocí TCD (rychlost toků nad 120 cm · s⁻¹), dochází po zvýšení FiO₂ k minimálnímu nárůstu hladiny PbtO₂, zatímco u pacientů bez vazospasmů PbtO₂ výrazně narůstá. Rozdíl v dynamice změn PbtO₂ mezi oběma skupinami je statisticky významný ($p < 0,001$), stejně jako rozdíl ve vstupní hladině PbtO₂ ($p < 0,001$). Ten je u skupiny s vazospasmy nižší než u skupiny bez vazospasmů.

Diskuse

Vazospasmy jsou závažnou komplikací SAK z ruptury aneurysmatu, které jsou spojeny s vysokou mortalitou. Diagnostika vazospasmů je obtížná.

Monitorování PbtO₂ může vést k časné detekci ischemických událostí [5, 23] a je považováno za bezpečné a spolehlivé [24]. Pokus o diagnostiku vazospasmů pomocí monitorování PbtO₂ u uměle ventilovaných pacientů zatím proveden nebyl, avšak změny PbtO₂ při zvyšování FiO₂ již byly popsány [23, 25, 26]. Předpokládá se, že hlavní podíl na tomto jevu má kyslík rozpuštěný v krvi. Ten sice tvoří pouze 2 % kyslíku transportovaného krví, avšak zvyšuje uvolňování kyslíku z hemoglobinu, a tím se dostane víc kyslíku do tkáně [27].

U pacientů s vazospasmy nedochází k patrnému nárůstu hodnot PbtO₂ po zvýšení FiO₂, jak je patrné u pacientů bez vazospasmů, kde dochází k výraznému nárůstu (viz graf 3). Toto zjištění je dále podporováno pozorováním, že u pacientů v horším klinickém stavu (HH5) nebo s horším outcome (GOS1) také nedochází k výraznému nárůstu PbtO₂ po zvýšení FiO₂ (viz grafy 2 a 3). Předpokládáme, že výskyt vazospas-



Graf 3. Modely dynamiky PbtO₂ po zvýšení FiO₂ (čas 0) u skupin podle výskytu vazospasmů

Dynamika změn hladin PbtO₂ je mezi skupinami statisticky významně rozdílná ($p < 0,001$).

mů koreluje s horším stavem (HH5) a outcome (GOS1).

Reakce PbtO₂ po zvýšení FiO₂ se projev s latencí 1–2 minut, jak je patrné z grafů, a po 5–6 minutách dochází k linearizaci křivek PbtO₂; další nárůst již není patrný.

Jsmo si vědomi možného zkreslení výsledků, které je dáno hodnocením 26 záznamů od sedmi pacientů. Charakteristika každého pacienta může mít významnější vliv na dynamiku hodnoceného parametru, než je vliv každého konkrétního záznamu. Toto zkreslení předpokládáme spíše u vlivu faktorů HH a GOS. Důležitějším závěrem je však prokázáný význam vazospasmů na vliv změn dynamiky PbtO₂. Vzhledem k tomu, že každý pacient může mít kontinuální záznam pořízený v situaci s vazospasmy nebo bez nich (což je klinicky důležitý předpoklad). Zároveň předpokládáme, jak naznačuje tabulka 3, že při hodnocení tohoto parametru je minimální vliv charakteristiky jednotlivého pacienta a naopak relevantní hodnocení jednotlivých kontinuálních záznamů v kontextu klinické aplikace. V této práci má hodnocení HH a GOS doplňující charakter.

Použití kvadratického modelu v periodě do 6 minut po zvýšení FiO₂ považujeme za jednoduchý a zároveň dostatečně reprezentativní model. Smíšené modely nacházejí v medicíně uplatnění zejména při hodnocení růstových křivek [28] nebo dynamiky zánětlivých parametrů [29]. Výhodu smíšených modelů k vyhodnocení našich dat vidíme zejména v elegantním řešení vzájemné korelace opakovaných měření, ve vypořádání se s rozdílnými vstupními hodnotami FiO₂ před započítáním experimentu (implicitní charakteristika smíšených modelů) a zároveň v možnosti klasického regresního modelu [21, 22].

Závěr

Prokázali jsme vliv vazospasmů na dynamiku změn PbO_2 při zvyšování FiO_2 . Vliv vazospasmů na dynamiku změn PbO_2 při zvyšování FiO_2 by mohl být přínosný k detekci vazospasmů u pacientů po SAK, kteří jsou na umělé plicní ventilaci. To by mohlo vést k využití tkáňové oxymetrie k rychlé a jednoduché diagnostice u pacientů po SAK z ruptury aneurysmatu. Změny PbO_2 při zvyšování FiO_2 mají souvislost i s dalšími faktory (HH, GOS). Smíšené modely jsou vhodné k vyhodnocení dat tohoto charakteru.

Literatura

1. Heros, R. C., Zervas, N. T., Varsos, V. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: an update. *Ann. Neurol.*, 1983, 14, p. 599–608.
2. Kassell, N. F., Sasaki, T., Colohan, A. R. T., Nazar, G. Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 1985, 16, p. 562–572.
3. Thomas, J. E., Nemirovsky, A., Zelman, V., Giannotta, S. L. Rapid reversal of endothelin-1-induced cerebral vasoconstriction by intrathecal administration of nitric oxide donors. *Neurosurgery*, 1997, 40, p. 1245–1249.
4. Hossmann, K. A. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann. Neurol.*, 1994, 36, p. 557–565.
5. Stevens, W. J. Multimodal monitoring: Head injury management using SvO_2 and Licox. *Journal of Neuroscience Nursing*, 2004, 6, p. 332–339.
6. Meixensberger, J., Vath, A., Jaeger, M., Kunze, E., Dings, J., Roosen, K. Monitoring of brain tissue oxygenation following severe subarachnoid hemorrhage. *Neurol. Res.*, 2003, 25, p. 445–450.
7. Nortje, J., Gupta, A. K. The role of tissue oxygen monitoring in patients with acute brain injury. *British Journal of Anaesthesia*, 2006, 97, p. 95–106.
8. Jaeger, M., Soehle, M., Meixensberger, J. Brain tissue oxygen (PtO_2): a clinical comparison of two monitoring devices. *Acta Neurochir. Suppl.*, 2005, 95, p. 79–81.
9. Hoelper, B. M., Alessandri, B., Heimann, A., Behr, R., Kempfski, O. Brain oxygen monitoring: in-vitro accuracy, long-term drift and response-time of Licox and Neurotrend sensors. *Acta Neurochir.*, 2005, 147, p. 767–774.
10. Stiefel, M. F., Spiotta, A., Gracais, V. H., Garuffe, A. M., Guillamondegui, O., Maloney-Wilensky, E., Bloom, S., Grady, M. S., LeRoux, P. D. Reduced mortality rate in patients with severe traumatic brain injury treated with brain tissue oxygen monitoring. *J. Neurosurg.*, 2005, 103, p. 805–811.
11. Kiening, K. L., Unterberg, A. W., Bardt, T. F., Schneider, G. H., Lanksh, W. R. Monitoring of cerebral oxygenation in patients with severe head injuries: Brain tissue PO_2 versus jugular vein oxygen saturation. *J. Neurosurg.*, 1996, 85, p. 751–757.
12. Meixensberger, J., Baunach, S., Amschler, J., Dings, J., Roosen, K. Influence of body position on tissue PO_2 , cerebral perfusion pressure and intracranial pressure in patients with acute brain injury. *Neurol. Res.*, 1997, 19, p. 249–253.
13. Kett-White, R., Hutchinson, P. J., Al-Rawi, P. G., Gupta, A. K., Pickard, J. D., Kirkpatrick, P. J. Adverse cerebral events detected after subarachnoid hemorrhage using brain oxygen and microdialysis probes. *Neurosurgery*, 2002, 50, s. 1213–1222.
14. Meixensberger, J., Vath, A., Jaeger, M., Kunze, E., Dings, J., Roosen, K. Monitoring of brain tissue oxygenation following severe subarachnoid hemorrhage. *Neurol. Res.*, 2003, 25, p. 445–450.
15. Kett-White, R., Hutchinson, P. J., Al-Rawi, P. G. 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, p. 1013–1019.
16. Lang, E. W., Mulvey, J. M., Mudaliar, Y., Dorsch, N. W. Direct cerebral oxygenation monitoring- a systematic review of recent publications. *Neurosurg. Rev.*, 2007, 30, p. 99–107.
17. Maas, A., Fleckenstein, W., de Jong, D., van Santbrink, H. Monitoring cerebral oxygenation: experimental studies and preliminary clinical results of continuous monitoring of cerebrospinal fluid and brain tissue oxygen tension. *Acta Neurochir. Suppl.*, 1993, 59, p. 50–57.
18. Littlejohns, L. R., Bader, M. K., March, K. Brain Tissue Oxygen Monitoring in Severe Brain Injury, I Research and Usefulness in Critical Care. *Critical Care Nurse*, 2003, 4, p. 17–25.
19. Valadka, A. B., Gopinath, S. P., Contact, C. F., Uzura, M., Robertson, C. S. Relationships of brain tissue PO_2 to outcome after severe head injury. *Critical Care Medicine*, 1998, 26, p. 1576–1581.
20. Náhlovský, J. et al. *Neurochirurgie*. 1. vyd. Praha: Galén a Nakladatelství Karolinum, 2006.
21. Fitzmaurice, G. M., Laure, N. M., Ware, J. H. *Applied Longitudinal Analysis*. 1. vyd. New Persey: Wiley interscience, 2004.
22. Verbeke, G., Molenberghy, G. *Linear Mixed Models for Longitudinal Data*. 1. vyd. New York: Springer Verlag, 2000.
23. Meixensberger, J., Dings, J., Kuhning, H., Roosen, K. Studies of tissue PO_2 in normal and pathological human brain cortex. *Acta Neurochir. Suppl.*, 1993, 59, p. 58–63.
24. Dings, J., Meixensberger, J., Jager, A., Roosen, K. Clinical experience with 118 brain tissue oxygen partial pressure catheter probes. *Neurosurgery*, 1998, 43, p. 1082–1095.
25. McLeod, A. D., Igielman, F., Elwell, C., Cope, M., Smith, M. Measuring cerebral oxygenation during normobaric hyperoxia: a comparison of tissue microprobes, near-infrared spectroscopy, and jugular venous oxymetry in head injury. *Anesth. Analg.*, 2003, 97, p. 851–856.
26. van Santbrink, H., Maas, A. L., Avezaat, C. J. Continuous monitoring of partial pressure of brain tissue oxygenation in patients with severe head injury. *Neurosurgery*, 1996, 38, p. 21–31.
27. van den Brink, W. A., van Santbrink, H., Steyerberg, E. W. et al. Brain oxygen tension in severe head injury. *Neurosurgery*, 2000, 46, p. 868–878.
28. Sedlak, P., Bláha, P., Jiroutová, L., Brabec, M., Vignerová, J. Využití růstových modelů ke konstrukci rychlostních křivek somatických znaků na základě dat semilongitudinální studie. *Čs. Pediatr.*, 2007, 3, p. 133–145.
29. Kýr, M., Fedora, M., Elb, L., Kugan, N., Michálek, J. Modeling effect of the septic condition and trauma on C-reactive protein levels in children with sepsis: a retrospective study. *Critical Care*, 2007, 11. Dostupný na WWW: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=17598889>

Práce vznikla za podpory grantu IGA MZ ČR č.8837-3 a IGF FN Brno č.7/06.

Došlo 20. 11. 2008.

Přijato 20. 1. 2009.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Kamil Ďuriš
Neurochirurgická klinika FN Brno
Jihlavská 20 625 00 Brno
e-mail: Kamoo@seznam.cz