

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 15.03.2017 • Zaakceptowano/Accepted: 23.03.2017

© Akademia Medycyny

Okołoperacyjne monitorowanie funkcji ośrodkowego układu nerwowego***Perioperative monitoring of central nervous system's functions*****Michał Kowalczyk**

Katedra i I Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

**Streszczenie**

Najistotniejszym organem, integrującym wszystkie funkcje życiowe, nie tylko w wymiarze fizycznym, ale również psychicznym, emocjonalnym i poznawczym jest mózg. Pomimo tej wiedzy, w naszej codziennej praktyce anestezjologicznej, wciąż zbyt mało uwagi poświęcamy jego monitorowaniu. W artykule tym zostaną omówione możliwości monitorowania głębokości znieczulenia, jak również możliwości oceny perfuzji i natlenowania tkanki mózgowej, a w szczególności: saturacja mózgowa, przezczaszkowe badanie dopplerowskie, pomiar saturacji krwi z opuszki żyły szyjnej wewnętrznej oraz bezpośredni pomiar tlenu w tkance mózgowej. Poruszone zostaną aspekty klinicznej przydatności wspomnianych metod oraz możliwość zastosowania w codziennej praktyce na sali operacyjnej. Podsumowując, można zakładać, że wszechstronne monitorowanie centralnego układu nerwowego w połączeniu z zastosowaniem interwencji mającej na celu przywrócenie homeostazy chorego w trakcie zabiegu chirurgicznego może poprawić okołoperacyjne wyniki leczenia. *Anestezjologia i Ratownictwo 2017; 11: 336-341.*

Słowa kluczowe: monitorowanie, mózg, głębokość znieczulenia, saturacja mózgowa

Abstract

The most important organ, integrating all vital functions, not only in physical aspects but also in psychical once, as well as emotional and cognitive, is brain. Despite such knowledge, brain is disproportionately unmonitored in our routine during anaesthesia. In this paper will be discussed availability of anaesthesia's depth monitoring, as well as brain perfusion and oxygenation, including: cerebral oximetry, transcranial Doppler, jugular bulb saturation and direct tissue oxygenation monitoring. Clinical aspects and possibility of application mentioned methods in daily practice will be addressed. In summary, multimodal monitoring of brain function with applied intervention due to goal directed therapy may improve perioperative outcome. *Anestezjologia i Ratownictwo 2017; 11: 336-341.*

Keywords: monitoring, brain, depth of anaesthesia, cerebral oximetry

Wstęp

Monitorowanie kluczowych parametrów życiowych w trakcie znieczulenia ogólnego jest jednym z głównych zadań anestezjologa na sali operacyjnej. Ma ono na celu bezpieczne przeprowadzenie chorego przez całą procedurę chirurgiczną bez uszczerbku na wydolności któregośkolwiek z organów wewnętrznych. Z punktu widzenia osobniczego organem najistotniejszym dla

chorego jest mózg. Jest to organ najbardziej wrażliwy na wszelkie zaburzenia homeostazy wewnętrznej, wymaga stałego dowozu tlenu i substratów energetycznych, a doprowadzenie do jego niewydolności wiąże się z katastrofalnymi w skutkach następstwami dla chorego. Mózg bowiem decyduje nie tylko o integralnym funkcjonowaniu całego organizmu, ale stanowi o naszej świadomości i tożsamości. Nawet niewielkie organiczne

uszkodzenie mózgu, zupełnie nieistotne z punktu widzenia funkcjonowania fizycznego, może doprowadzić do zaburzeń poznawczych lub zmian osobowościowych. Pomimo naszej świadomości o nadrzędnej funkcji naszego mózgu, istotności jego funkcjonowania nie tylko w wymiarze fizycznym oraz wrażliwości na czynniki uszkodzające, rutynowe monitorowanie jego funkcji w okresie okołoperacyjnym nadal nie jest naszym priorytetem i często jest zaniechane. Co więcej, powikłania neurologiczne niektórych procedur chirurgicznych wciąż pozostają istotnym problemem klinicznym [1], powodując trwałe ubytki organiczne lub następstwa pod postacią zaburzeń poznawczych. Wczesne wykrycie zaburzeń mogących prowadzić do uszkodzenia mózgu daje nam możliwość szybkiej interwencji, aby temu zapobiec, bądź zminimalizować następstwa. W artykule tym omówione zostaną metody monitorowania dobrostanu centralnego układu nerwowego, z naciskiem na kliniczną przydatność danej metody i możliwość zastosowania w naszej codziennej praktyce szpitalnej.

Na przestrzeni ostatnich lat pojawiło się wiele metod pozwalających na monitorowanie funkcji mózgu, co pozwala na zoptymalizowanie postępowania, zwiększając tym samym poziom bezpieczeństwa chorych w trakcie znieczulenia do zabiegów chirurgicznych [2]. Rozpatrując problem monitorowania mózgu z punktu widzenia anestezjologa wykonującego znieczulenie, musimy wyodrębnić dwa aspekty. Pierwszy to wpływ znieczulenia na funkcję mózgu, czyli na poziom zniesienia świadomości, który jest integralnym elementem znieczulenia ogólnego. Rodzą się tu dwa rodzaje zagrożeń: jedno to zbyt płytkie znieczulenie, czyli zjawisko niezamierzonego śródoperacyjnego powrotu świadomości, drugie to znieczulenie zbyt głębokie. Oba te zjawiska można kontrolować monitorując EEG (elektroencefalogram), zalicza się tu cały szereg monitorów głębokości znieczulenia, które zostaną omówione poniżej. Drugi aspekt monitorowania mózgu to metody pozwalające wykryć zagrożenie uszkodzenia organicznego mózgu przez doprowadzenie do niedostatecznego utlenowania tkanki mózgowej, zaliczać się tu będą: pomiar saturacji mózgowej, doppler przezczaszkowy, pomiar saturacji krwi z opuszki żyły szyjnej wewnętrznej oraz bezpośredni pomiar tlenu w tkance mózgowej. W tej grupie wspomniane metody warto jeszcze podzielić na inwazyjne (pomiar saturacji krwi z żyły szyjnej wewnętrznej) i nieinwazyjne (pozostałe).

Wszystkie działania w zakresie monitorowania centralnego układu nerwowego mają za zadanie poprawić stan neurologiczny chorych po zabiegach chirurgicznych

Monitorowanie głębokości znieczulenia – monitorowanie fali EEG

Teoretycznie możliwość monitorowania fali EEG istniała od kilku dekad, niestety liczne zakłócenia obecne na sali operacyjnej podczas zabiegu chirurgicznego oraz złożoność interpretacji surowej fali EEG uniemożliwiały wprowadzenie tej metody do codziennej praktyki. Dopiero powstanie urządzeń przetwarzających surową falę EEG na prosty wynik cyfrowy, za pomocą wbudowanych algorytmów i w oparciu o bank danych zawierający wzorce fal EEG umożliwiło powszechne zastosowanie tej metody na salach operacyjnych.

Monitor BIS (BIS – *bispectral index*)

Pierwszym urządzeniem wprowadzonym na rynek w 1992 roku był monitor BIS. Jest to urządzenie wykorzystujące jednokanałowe EEG oraz odpowiedni algorytm (analizę Fouriera z eliminacją artefaktów), przedstawiające prosty wynik liczbowy będący odpowiednikiem supresji kory mózgowej, zakres referencyjny dla znieczulenia chirurgicznego to 40-60. Dodatkowo w swoim banku danych zawiera wzorce fal opracowane dla: propofolu, etomidatu, tiopentalu, sewofluranu, desfluranu i izofluranu. Monitor BIS nie ma możliwości oceny głębokości znieczulenia przy użyciu ketaminy, podtlenu azotu oraz ksenonu – odmiennie działają na korę mózgową.

Początkowo uważano, że monitorowanie głębokości znieczulenia za pomocą monitora BIS zmniejsza częstość zjawiska niezamierzonego śródoperacyjnego powrotu świadomości [3]. Późniejsze badania kwestionują jednak przewagę monitora BIS w zapobieganiu śródoperacyjnemu powrotowi świadomości, w porównaniu do konwencjonalnych metod opartych na podtrzymywaniu znieczulenia pod kontrolą monitorowania stężenia środka wziewnego w powietrzu końcowo-wydechowym [4,5]. Brak przewagi monitora BIS może być związany z umownością granic zakresu referencyjnego wartości BIS. Przyjmuje się, że maksymalna wartość BIS podczas zabiegu chirurgicznego to 60, jest to jednak poziom „na krawędzi przytomności” i może być związany ze zwiększonym ryzykiem

powrotu świadomości. Pamiętajmy, że monitor BIS ma opóźnienie w przetwarzaniu sygnału, może również być zakłócony przez artefakty, w związku z tym prowadzenie znieczulenia w okolicy wartości 60 może doprowadzić do krótkich okresów przekroczenia tej wartości i zagrożenia wystąpienia zjawiska niezamierzonego powrotu świadomości [2,6]. Jak do tej pory brak jest jednoznacznego konsensusu odnośnie prawidłowych wartości referencyjnych BIS, które całkowicie gwarantowałyby zapobieganie występowaniu zjawisku powrotu świadomości [7].

Pomimo wątpliwości związanych z użytecznością BIS w zapobieganiu powrotowi świadomości, jest kilka niekwestionowanych zalet jego użycia. Stwierdzono, że jego użycie zmniejsza zużycie anestetyków, a co za tym idzie redukuje koszty i częstość występowania objawów ubocznych, jak również zmniejsza czas potrzebny na pełne wybudzenie chorego po zabiegu [8]. Kolejną zaletą BIS jest jego przydatność u chorych niestabilnych hemodynamicznie, zwłaszcza w przypadku operacji kardiochirurgicznych w krążeniu pozaustrojowym [6]. Przykładowo, w sytuacji zbyt niskiego ciśnienia, pierwszym odruchem anestezjologa może być spłykanie znieczulenia, bez kontroli poziomu świadomości może to doprowadzić do niezamierzonego wybudzenia, odwrotnie w przypadku wysokiego ciśnienia, pogłębienie znieczulenia bez kontroli BIS może spowodować nadmierną, niekontrolowaną supresję kory mózgowej. Tu dochodzimy do kolejnego aspektu monitorowania poziomu świadomości, a mianowicie neurotoksyczności środków znieczulenia [9,10], zwłaszcza stosowanych w nadmiarze. Co prawda na dzień dzisiejszy doniesienia dotyczą negatywnego wpływu środków znieczulenia na rozwijający się mózg w populacji dziecięcej [11], niemniej jednak można się również spodziewać niekorzystnych efektów w przypadku osób starszych, bądź też w stanach niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego, gdzie neurony są bardziej narażone na apoptozę. Te kwestie zdecydowanie wymagają dalszych wnikliwych badań na dużych populacjach chorych, niemniej jednak, monitorowanie poziomu świadomości ułatwia nam precyzyjne dawkowanie anestetyków, unikając tym samym ich nadmiaru, a co za tym idzie ograniczenie ich potencjalnego szkodliwego wpływu na neurony.

Inne monitory

Oprócz monitora BIS na rynku dostępna jest cała gama innych urządzeń: Narcotrend Monitor, PSA 4000 Monitor, AEP – Monitor/2, IoC Monitor, Entropy

Module, Cerebral State Monitor, SedLine. Wszystkie te monitory oparte są na analizie fali EEG, różnią się zastosowanymi algorytmami oraz sposobem eliminacji artefaktów.

Warto dodać, że AEP – Monitor/2 oprócz typowej analizy EEG wykorzystuje analizę reakcji mózgu na słuchowe potencjały wywołane, co daje dokładniejszą ocenę poziomu świadomości, zwłaszcza przy płytkim znieczuleniu. Zalety te próbowano wykorzystać w kardiochirurgii [12], gdzie stwierdzono korelację wyjściowych zmian w zapisie EEG z zastosowaniem potencjałów wywołanych, a występowaniem deficytów poznawczych w okresie pooperacyjnym oraz pozytywną odpowiedź na zastosowane leczenie neuroprotektoryjne. Nie znalazło, to jednak zastosowanie na szeroką skalę.

Spośród wszystkich urządzeń monitorujących poziom świadomości na uwagę zasługuje również monitor SedLine, jest to najnowsze urządzenie na rynku. Wykorzystuje czterokanałowe EEG, osobno monitorując prawą i lewą półkulę mózgu. Oprócz globalnego wskaźnika PSI (patient state index), którego wartość referencyjna w trakcie znieczulenia do zabiegu chirurgicznego zwiera się w przedziale 25-50, urządzenie to analizuje przebiegi gęstości widmowej fal EEG nad oboma półkulami mózgu, wyświetlając wynik w formie kolorowego spektrogramu, osobno dla lewej i prawej półkuli. Dodatkowo, w postaci białej linii oraz cyfry (osobno dla każdej półkuli) wyświetla częstotliwość krawędzi spektralnej (Spectral Edge Frequency – SEF), czyli obrazowo mówiąc maksymalną częstotliwość fali mózgowej w danej chwili, po przetworzeniu. W trakcie znieczulenia zakres referencyjny wynosi 8-12 Hz. Jest to logiczne, ponieważ powyżej 12 Hz zaczynają pojawiać się fale mózgowe beta (14-30 Hz), mogące świadczyć o czuwaniu chorego. Zaletą tego urządzenia jest większą dokładność, monitorowane są obie półkule osobno, jak również mniejsza podatność na artefakty występujące na sali operacyjnej. Obiektywna ocena kliniczna tego urządzenia nie jest jeszcze możliwa, jest to nowość i brak jest literatury oceniającej potencjalne korzyści. SedLine, jako urządzenie dokładniejsze, wykorzystujące czterokanałowe EEG może potencjalnie przynieść korzyści w monitorowaniu chorych do zabiegów kardiochirurgicznych w krążeniu pozaustrojowym, czy też w intensywnej terapii do monitorowania chorych po urazie czaszkowo-mózgowym, udarze czy napadzie padaczkowym. Wszystkie te kwestie wymagają dalszych badań i obserwacji.

Podsumowując, z klinicznego punktu widzenia wszystkie urządzenia monitorujące poziom świadomości z wykorzystaniem analizy fali EEG mają równoważną wartość i jak dotąd nie wykazano przewagi żadnego z nich.

Monitorowanie utlenowania i perfuzji kory mózgowej

Saturacja mózgowa

Saturacja mózgowa (rSO₂) oparta jest na zbliżonej technologii do pulsoksymetrii, polega na monitorowaniu saturacji krwi przepływającej przez korę mózgową okolicy płatów czołowych, osobno lewego i prawego. Metoda oparta jest na spektroskopii w widmie bliskiej podczerwieni, elektrody umieszczone w okolicy czołowej, lewej i prawej emitują światło podczerwone o dwóch długościach fal. Istnieje różnica w absorpcji światła przez hemoglobinę utlenowaną i nieutlenowaną, jest to rejestrowane przez dwa detektory umieszczone w pewnym oddaleniu od emitera (głębokość penetracji tkanki jest wprost proporcjonalna do odległości między źródłem a detektorem). Jeden z detektorów (bliższy) zbiera sygnał z tkanki skórnej, podskórnej i kości, drugi (dalszy) z głębiej położonej tkanki mózgowej. W ten sposób system rozdziela saturację tkanek powierzchniowych od mózgowej. Przy czterocentymetrowej odległości emitera od detektora 85% zbieranego sygnału pochodzi z mózgu. W zakresie pomiaru saturacji mózgowej 75% przypada na pomiar krwi żyłnej, a 25% tętniczej, można więc powiedzieć, że system ten monitoruje żylną, „poekstrakcyjną” stronę krążenia. Za normę saturacji mózgowej przyjmuje się wartość bezwzględną 50% lub spadek powyżej 20% od wartości wyjściowej

Wykazano, że wiele rutynowych procedur chirurgicznych przeprowadzanych w znieczuleniu ogólnym przebiega ze spadkiem saturacji mózgowej. Zaliczają się tu następujące procedury: operacje torakochirurgiczne z zastosowaniem wentylacji jednego płuca, duże operacje brzuszne, zabiegi protezoplastyki stawu biodrowego, artroskopowe zabiegi barku w pozycji półsiedzącej oraz endarterektomia tętnicy szyjnej wewnętrznej z zastosowaniem klemy [13]. Może to być przyczyną pooperacyjnych zaburzeń poznawczych, zwłaszcza po operacjach torakochirurgicznych, dużych zabiegów ortopedycznych oraz dużych zabiegów w obrębie jamy brzusznej [13]. W przypadku desatu-

racji mózgowej w trakcie zabiegu mamy możliwość wpłynąć na jej normalizację przez zastosowanie jednej z następujących interwencji: zwiększenie ciśnienia krwi, zwiększenie poziomu CO₂ we krwi tętniczej, zwiększenie stężenia tlenu w powietrzu wdychowym, poprawy położenia kaniuli naczyniowej (w kardiokirurgii), przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych (jeśli powyższe interwencje nie przyniosły rezultatu i współistnieje anemia) [14]. Wspomniane interwencje dają nam możliwość zapobiegania niepożądanych następstw neurologicznych w okresie pooperacyjnym.

Dobrze udokumentowana kliniczna użyteczność monitorowania oksymetrii mózgowej została opisana w kardiokirurgii z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego, zarówno u dzieci [15,16], jak i dorosłych [17,18]. Wykazano, że im większy stopień i dłuższy okres desaturacji mózgowej podczas zabiegu tym większy stopień zaburzeń poznawczych w okresie pooperacyjnym oraz dłuższy czas hospitalizacji [17,19]. Opisane powyżej sposoby normalizacji saturacji mózgowej nie tylko niwelują niekorzystne następstwa neurologiczne, ale co interesujące redukują częstość rozwijania się niewydolności innych narządów [18] by using the brain as an index organ, that interventions to improve cerebral oxygenation would have systemic benefits in cardiac surgical patients. METHODS Two-hundred coronary artery bypass patients were randomized to either intraoperative cerebral regional oxygen saturation (rSO₂). W ten sposób rozwija się nowa perspektywa przed technologią monitorującą saturację mózgową, niwelowanie zaburzeń w jej zakresie nie tylko poprawia stan neurologiczny chorych, ale staje się wskaźnikiem funkcjonowania wszystkich organów wewnętrznych.

Doppler przezczaszkowy

Monitorowanie za pomocą przezczaszkowego badania dopplerowskiego umożliwia nam ocenę prędkości przepływu krwi w tętnicy środkowej mózgu, a tym samym oszacowania adekwatności mózgowego przepływu krwi. Badanie to było używane w celach badawczych podczas zabiegów kardiokirurgicznych w krążeniu pozaustrojowym [20], niestety nie wykazano jego użyteczności w precyzyjnym oszacowaniu mózgowego przepływu krwi, choć niewątpliwie jest to metoda użyteczna w wykryciu epizodu zatorowego. W przypadku zabiegów endarterektomii badanie dopplerowskie może nam służyć do monitorowania i porównywania symetrii przepływu w tętnicach środkowych mózgu, niestety kłopoty z uzyskaniem

dobrego, niezakłóconego sygnału w warunkach sali operacyjnej oraz konieczność posiadania drogiego sprzętu, jak również odpowiednich kwalifikacji i doświadczenia personelu w wykonywaniu tego badania, ograniczają zastosowanie tej metody w codziennej praktyce anestezjologicznej.

Przeznaczskowe badanie dopplerowskie wydaje się bardziej przydatne w intensywnej terapii, gdzie można monitorować chorych z krwawieniem podpajęczynówkowym w aspekcie występowania skurczu naczyniowego, niemniej jednak wymaga to zakupu drogiego sprzętu i wyszkolenia personelu.

Pomiar saturacji krwi z opuszki żyły szyjnej wewnętrznej

Pomiar saturacji krwi z opuszki żyły szyjnej wewnętrznej (SjvO₂) dostarcza nam informacji o globalnym stanie utlenowania mózgu. Monitorowanie SjvO₂ ma zastosowanie podczas znieczulenia do zabiegów neurochirurgicznych, kardiochirurgicznych, jak również w intensywnej terapii u chorych po urazach czaszkowo-mózgowych w celu wykrycia zaburzeń perfuzji, a co za tym idzie utlenowania tkanki mózgowej [21].

Wydaje się, że korzyści z tej techniki mogą odnieść głównie chorzy leczeni w intensywnej terapii, po urazach czaszkowo-mózgowych, bądź krwawieniu podpajęczynówkowemu, gdzie często dochodzi do wzrostu ciśnienia śródczaszkowego, hipotensji czy hipoksji, co może powodować dodatkowe uszkodzenia. Wykazano, że obniżenie SjvO₂ poniżej 50% trwające więcej niż 10 minut, u chorych po urazie mózgu w ciężkim stanie z Glasgow Coma Scale (GCS) poniżej 8 (w chwili przyjęcia), powoduje dwukrotne zwiększenie śmiertelności [22]. Wdrożenie terapii interwencyjnej w odpowiednim czasie, mogłoby potencjalnie zmniejszyć uszkodzenia i poprawić wyniki leczenia.

Pomiar SjvO₂ był również badany podczas zabiegów kardiochirurgicznych w krążeniu pozaustrojowym w celu monitorowania uszkodzenia mózgu. Wykrycie zaburzeń SjvO₂ daje możliwość wyodrębnić chorych, u których może dojść do uszkodzeń neurologicznych i zastosować odpowiednią interwencję w celu normalizacji SjvO₂ [23]

Pomimo użyteczności tej metody i istnienia korelacji między poziomem SjvO₂ a wynikami leczenia, jest stosunkowo rzadko wykorzystywaną techniką ze względu na inwazyjność. Jest również mało czuła na wykrycie lokalnych zaburzeń oksygenacji tkanki mózgowej. W związku ze wspomnianymi wadami jest

wypierana przez nieinwazyjną technikę monitorowania saturacji mózgowej, zwłaszcza podczas zabiegów kardiochirurgicznych.

Bezpośredni pomiar tlenu w tkance mózgowej

Rozwój małych elektrod tlenowych umożliwił powstanie sprzętu umożliwiającego bezpośredni pomiar poziomu tlenu w tkance mózgowej (PbtO₂). W praktyce klinicznej sprawdzone zostały dwa monitory: Linux oraz Neurovent PTO. Wstępne badania potwierdziły ich użyteczność w zakresie pomiaru prężności tlenu w tkance mózgowej [24], niemniej problemy techniczne z przymocowaniem tego urządzenia mogą być kłopotliwe. Również badania kliniczne u chorych po urazie mózgowym porównujące klasyczne postępowanie lecznicze pod kontrolą ciśnienia śródczaszkowego i ciśnienia perfuzyjnego mózgu w stosunku do leczenia ukierunkowanego na postępowanie pod kontrolą PbtO₂ (interwencja jeśli PbtO₂ < 20 mmHg), wykazały zmniejszenie śmiertelności i lepszy stan neurologiczny chorych z zastosowaniem monitorowania PbtO₂ [25,26].

Podsumowanie

Monitorowanie funkcji oraz dobrostanu centralnego układu nerwowego staje się coraz bardziej powszechne w naszej codziennej praktyce klinicznej. Monitorowanie w połączeniu z ukierunkowaną interwencją mającą na celu przywrócenie homeostazy może przynieść korzyści chorym, w postaci lepszych wyników leczenia, a nawet obniżenia śmiertelności. Pamiętać jednak należy, że tylko wszechstronne monitorowanie, biorące pod uwagę liczne parametry umożliwi nam precyzyjne, ukierunkowane postępowanie i poprawę wyników leczenia. Preferowane w tym są metody nieinwazyjne.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Michał Kowalczyk
Katedra i I Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Jaczewskiego 8 (SPSK Nr 4); 20-090 Lublin
☎ (+48 81) 724 43 32
✉ michal.kowalczyk@umlub.pl

Piśmiennictwo

1. Hogue CW, Palin CA, Arrowsmith JE. Cardiopulmonary bypass management and neurologic outcomes: an evidence-based appraisal of current practices. *Anesth Analg*. 2006;103:21-37.
2. Grocott HP, Davie S, Fedorow C. Monitoring of brain function in anesthesia and intensive care. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23:759-64.
3. Myles P, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan M. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363:1757-63.
4. Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Searleman AC, Selvidge JA i wsp. Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med*. 2008;358:1097-108.
5. Stein EJ, Glick DB. Advances in awareness monitoring technologies. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016;29:711-6.
6. Fedorow C, Grocott HP. Cerebral monitoring to optimize outcomes after cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23:89-94.
7. Shanks AM, Avidan MS, Kheterpal S, Tremper KK, Vandervest JC, Cavanaugh JM i wsp. Alerting thresholds for the prevention of intraoperative awareness with explicit recall. *Eur J Anaesthesiol*. 2011;32:346-53.
8. Gan TJ, Glass PS, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel P i wsp. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. *BIS Utility Study Group*. *Anesthesiology*. 1997;87:808-15.
9. Patel P, Sun L. Update on neonatal anesthetic neurotoxicity: insight into molecular mechanisms and relevance to humans. *Anesthesiology*. 2009;110:703-8.
10. Loepke AW, Soriano SG. An Assessment of the Effects of General Anesthetics on Developing Brain Structure and Neurocognitive Function. *Anesth Analg*. 2008;106:1681-707.
11. Wilder RT, Flick RP, Sprung J, Katusic SK, Barbaresi WJ, Mickelson C i wsp. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology*. 2009;110:796-804.
12. Buziashvili YI, Aleksakhina YA, Ambat'ello SG, Matskeplishvili ST. Use of p300 cognitive evoked potentials in the diagnosis of impairments of higher mental functions after cardiac surgery in conditions of cardiopulmonary bypass. *Neurosci Behav Physiol*. 2006;36:115-8.
13. Nielsen HB. Systematic review of near-infrared spectroscopy determined cerebral oxygenation during non-cardiac surgery. *Front Physiol*. 2014;5:93.
14. Denault A, Deschamps A, Murkin JM. A Proposed Algorithm for the Intraoperative Use of Cerebral Near-Infrared Spectroscopy. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008;11:274-81.
15. Kussman BD, Wypij D, DiNardo JA, Newburger JW, Mayer JE, del Nido PJ i wsp. Cerebral oximetry during infant cardiac surgery: evaluation and relationship to early postoperative outcome. *Anesth Analg*. 2009;108:1122-31.
16. Kussman BD, Wypij D, Laussen PC, Soul JS, Bellinger DC, DiNardo JA i wsp. Relationship of intraoperative cerebral oxygen saturation to neurodevelopmental outcome and brain magnetic resonance imaging at 1 year of age in infants undergoing biventricular repair. *Circulation*. 2010;122:245-54.
17. Yao F-SF, Tseng C-CA, Ho C-YA, Levin SK, Illner P. Cerebral oxygen desaturation is associated with early postoperative neuropsychological dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004;18:552-8.
18. Murkin JM, Adams SJ, Novick RJ, Quantz M, Bainbridge D, Iglesias I i wsp. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study. *Anesth Analg*. 2007;104:51-8.
19. Slater JP, Guarino T, Stack J, Vinod K, Bustami RT, Brown JM i wsp. Cerebral Oxygen Desaturation Predicts Cognitive Decline and Longer Hospital Stay After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;87:36-45.
20. Grocott HP, Amory DW, Lowry E, Croughwell ND, Newman MF. Transcranial Doppler blood flow velocity versus 133Xe clearance cerebral blood flow during mild hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Clin Monit Comput*. 1998;14:35-9.
21. Macmillan CS, Andrews PJ. Cerebrovenous oxygen saturation monitoring: practical considerations and clinical relevance. *Intensive Care Med*. 2000;26:1028-36.
22. Feldman Z, Robertson CS. Monitoring of cerebral hemodynamics with jugular bulb catheters. *Crit Care Clin*. 1997;13:51-77.
23. Shaaban Ali M, Harmer M, Latto I. Jugular bulb oximetry during cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2001;56:24-37.
24. Huschak G, Hoell T, Hohaus C, Kern C, Minkus Y, Meisel H-J. Clinical evaluation of a new multiparameter neuromonitoring device: measurement of brain tissue oxygen, brain temperature, and intracranial pressure. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2009;21:155-60.
25. Stiefel MF, Spiotta A, Gracias VH, Garuffe AM, Guillaumondegui O, Maloney-Wilensky E i wsp. Reduced mortality rate in patients with severe traumatic brain injury treated with brain tissue oxygen monitoring. *J Neurosurg*. 2005;103:805-11.
26. Spiotta AM, Stiefel MF, Gracias VH, Garuffe AM, Kofke WA, Maloney-Wilensky E i wsp. Brain tissue oxygen – directed management and outcome in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2010;113:571-80.