

HEMOMETABOLISMO CEREBRAL DE MEDIDAS ISOLADAS A MEDIDAS DE MONITORIZAÇÃO E TERAPÊUTICA

JULIO CRUZ *

RESUMO — Neste trabalho é apresentado um apanhado sobre aspectos evolutivos (históricos, e multivariáveis do hemometabolismo cerebral. Isto envolve desde a pressão arterial até o metabolismo tecidual cerebral. De medidas isoladas, até monitorização e tratamento, tem-se uma abordagem compreensiva do hemometabolismo cerebral, desde seus primórdios até os dias atuais, culminando com um novo conceito, a reserva hemodinâmica cerebral. Um diagrama multivariável funcional é proposto, para sintetizar as interações multivariáveis do hemometabolismo cerebral. Uma proposição genérica é apresentada para que se estude o hemometabolismo cerebral verdadeiramente normal na infância, para subseqüentes aplicações clínicas. Também é proposta vasta gama em potencial de aplicações em monitorização hemometabólica cerebral, além daquelas em trauma craneioencefálico, para estados em que a dinâmica intracraniana esteja modificada de forma predominantemente difusa.

PALAVRAS-CHAVE: hemometabolismo cerebral, monitorização fisiológica, terapêutica multivariável.

Cerebral hemometabolism: from isolated measurements to monitoring and therapy

SUMMARY — An overview is presented on historical and multivariate aspects of cerebral hemometabolism. This involves a full multivariate approach, from blood pressure to cerebral metabolism. From isolated measurements, to monitoring and management, a comprehensive overview of cerebral hemometabolism is addressed, from its inception to current days, up to a new concept, the cerebral hemodynamic reserve. A multivariate functional diagram is proposed, to summarize the multivariate interrelationships of cerebral hemometabolism. A generic proposition is made for studies of truly normal cerebral hemometabolism in children, for subsequent clinical applications. Another proposition is made for multivariate cerebral hemometabolic monitoring, in a broad variety of circumstances of predominantly global changes in intracranial dynamics, both in animal and clinical research.

KEY WORDS: cerebral hemometabolism, physiologic monitoring, multivariate therapy.

Hemometabolismo cerebral é expressão recentemente adotada, de forma relativamente informal, por estudiosos de hemodinâmica e metabolismo cerebrais. A palavra hemometabolismo representa uma associação híbrida de hemodinâmica e metabolismo, avaliados conjuntamente.

O hemometabolismo cerebral nasceu nos Estados Unidos, na década de 1940, a partir de estudos da Escola de Medicina da Universidade de Harvard (Gibbs e col., 1942)¹² e da Escola de Medicina da Universidade da Pennsylvania (Kety e Schmidt, 1948)¹⁵. Os primeiros avaliaram as diferenças artério-jugulares de oxigênio, glicose e lactato, em adultos sadios (a maioria dos quais estudantes

* Disciplina de Neurocirurgia e Centro de Trauma Craneioencefálico, Universidade da Pennsylvania, Philadelphia. Aceite: 02-julho-1992.

de medicina), no que até hoje se constitui o maior grupo controle, cujos valores normais ainda servem como base para uma variedade de metodologias e técnicas. Os segundos desenvolveram a primeira metodologia e técnica de quantificação de **fluxo sanguíneo cerebral** (tecidual) global e, como decorrência, quantificação da taxa metabólica de **consumo cerebral** global (inicialmente o de oxigênio), calculada como o produto de fluxo pela diferença artério-jugular. Um aspecto interessante destas contribuições pioneiras é que os investigadores não reconheceram que a diferença artério-jugular de oxigênio representava, de fato, **extração cerebral** do elemento.

As diferenças artério-jugulares normais, com amostras venosas cerebrais colhidas do bulbo jugular, foram primeiramente obtidas em condições ideais de fisiologia normal, durante respiração espontânea e normocápnica¹². A diferença artério-jugular de oxigênio calcula-se como: $DAVO_2 = [(SaO_2 - SJO_2) \cdot Hgb \cdot 1,36] / 100$; onde $DAVO_2$ significa diferença artério-venosa cerebral global do conteúdo de oxigênio ($AVDO_2$ ou $AJDO_2$ em textos em inglês); SaO_2 e SJO_2 significam, respectivamente, as saturações da oxi-hemoglobina em sangue arterial e do bulbo jugular; Hgb significa conteúdo da hemoglobina total; e 1,36 é a capacidade de carregamento da hemoglobina (mililitros de oxigênio por grama de hemoglobina). A capacidade de carregamento pode variar em condições variadas, mas tais variações são, geralmente, insignificantes no cálculo final. A equação acima é a forma simplificada e de maior uso em pesquisa e clínica. A equação menos simplificada requer adição, ao numerador acima, do produto da diferença A-V de PO_2 pelo fator de solubilidade do oxigênio no plasma. Como o último é uma fração muito pequena (da ordem de 0,021), a equação menos simplificada revela praticamente os mesmos valores que a equação acima. Um aspecto relevante da equação acima é que, como a hemoglobina e a capacidade de carregamento são iguais em sangue arterial e venoso, as mudanças na **extração cerebral** global de oxigênio são essencialmente dependentes de mudanças na diferença de saturações.

As diferenças artério-jugulares de glicose e lactato são medidas, respectivamente, como as simples diferenças de suas concentrações em sangue arterial e do bulbo jugular. Os valores normais médios destas diferenças são: $DAVO_2$ 6,7 vol% (volumes por cento significando mililitros de oxigênio por 100 mililitros de sangue), $DAVGL$ 9,8 mg% e $DAVL$ -1,6 mg%. Como o valor normal médio de **fluxo sanguíneo cerebral** global é 50ml/100gm/min, os valores normais médios das taxas metabólicas cerebrais de **consumo** (oxigênio e glicose) ou **produção** (lactato) são simplesmente o produto de 50 pelas respectivas diferenças artério-jugulares. A conversão molar das diferenças artério-jugulares, particularmente útil nos cálculos do índice aeróbico (relação entre $DAVO_2$ e $DAVGL$) e do índice lactato/oxigênio (relação entre $-DAVL$ e $DAVO_2$), requer a divisão das diferenças artério-jugulares pelos pesos moleculares dos respectivos elementos, a saber: 22,4 para o oxigênio; 180 para a glicose; e 90 para o lactato.

Já o cálculo de fluxo, originalmente proposto por Kety e Schmidt e que até hoje serve de base para outras técnicas, obedece à seguinte equação: $F = (H/A) \cdot \lambda$; onde F é fluxo sanguíneo tecidual; H é a concentração máxima (arterial) do elemento usado na medida (a altura da curva de equilíbrio artério-jugular, ou de «clearance» do elemento, e deriva do inglês: «height», altura); A é a área (calculada por integral) das mudanças de «concentração» do elemento no tecido cerebral durante período variável (geralmente 10 a 15 minutos). Na experiência inicial, o elemento usado foi um gás inerte (óxido nitroso), onde a área é a das diferenças artério-jugulares seriadas mas, em dias atuais, elementos radioativos têm sido mais usados, onde a área é simplesmente a área sob a curva de «clearance» do elemento. Finalmente, λ é o coeficiente de partição do elemento usado (partição entre o capilar e o tecido cerebral). As interrelações acima são descritas pela seguinte equação genérica: $CCO_2 = FSC \cdot DAVO_2$; onde CCO_2 é taxa de consumo cerebral de oxigênio ($CMRO_2$ em textos em inglês); FSC é fluxo sanguíneo cerebral (CBF em inglês); e $DAVO_2$ é como acima descrito. Esta equação genérica aplica-se a **qualquer** elemento, para cálculos de consumo ou produção.

Ao contrário de adultos, na infância ainda não se conhecem valores normais realmente fidedignos sobre o hemometabolismo cerebral. Isto ocorre porque, devido a dificuldades inerentes de cooperação de crianças para tais medidas, no primeiro estudo sobre valores «normais», as crianças estavam, na ver-

dade, sob estimulação visual e mental, assistindo a desenhos animados (Kennedy e Sokoloff, 1957)¹⁴ e, no segundo estudo, as crianças estavam anestesiadas (Settergren e col., 1980)²⁰. Como estas condições potencialmente modificam o consumo e fluxo cerebrais, além do fato de que estes estudos envolveram poucos números de crianças (levando-se em conta a grande variação de faixa etária estudada e possíveis alterações evolutivas funcionais hemometabólicas não devidamente apreciadas), estudos mais fidedignos ainda precisam ser realizados, em grande número de crianças saudáveis e em condições fisiológicas verdadeiramente normais.

Na experiência de Kennedy e Sokoloff, o valor «normal» médio de FSC é 106 ml/100gm/min (mais que o dobro do valor em adultos) e, na de Settergren e col., o valor «normal» médio de FSC é 65 ml/100gm/min. Tal discrepância chama, de fato, a atenção sobre as condições não verdadeiramente fisiológicas destes estudos. Já a DAVO₂, na faixa de 5 vol%, é menor que em adultos, o que é algo relativamente inesperado. Isto porque a extração cerebral de oxigênio representa a relação entre CCO₂ e FSC e, em condições de regulação metabólica normal do FSC (acoplamento ao consumo), a extração deveria ser a mesma (independentemente de condições de estimulação ou supressão metabólica). As medidas de fluxo e consumo são, respectivamente, de hemodinâmica e metabolismo, enquanto as de extração são, realmente, as medidas hemometabólicas (a nível de trocas entre o capilar e o tecido). Ao longo dos anos, estas médias têm sido isoladas (não monitorizadas).

Avanços importantes têm sido apresentados em hemodinâmica sem informação metabólica (pressão de perfusão cerebral, velocidade de fluxo em grandes vasos por ultrassonografia «doppler» e fluxo sanguíneo cerebral tecidual); em metabolismo sem informação hemodinâmica (neurotransmissores, receptores, etc., geralmente em experimentação animal), que atualmente pode até envolver medidas de consumo sem medidas de fluxo (consumo de glicose por tomografia de emissão); e em hemometabolismo, como descrito acima.

Independentemente dos trabalhos acima descritos, em 1951, Guillaume e Janny¹³, da França, apresentaram contribuição marcante, sobre monitorização contínua da pressão intracraniana (PIC) em humanos. Esta experiência também se expandiu de forma universal e várias técnicas, mais sofisticadas, tornaram-se disponíveis. Por definição, a pressão de perfusão de um órgão é a diferença entre a pressão arterial média (PAM) e a pressão venosa do mesmo. No caso da hemodinâmica cerebral, a pressão de perfusão cerebral (PPC) tem sido medida, de forma mais habitual, como a diferença: PPC = PAM - PIC. Esta substituição é válida em condições fisiológicas normais, onde a pressão venosa (de seios ou do bulbo jugular) reflete a pressão capilar cerebral e esta se aproxima bastante da PIC normal (em torno de 13 mmHg). Esta relação não se aplica em estados de hipertensão intracraniana necessariamente, já que a pressão venosa pode subestimar aumentos patológicos da PIC, os quais podem necessitar de tratamento imediato. Assim sendo, na prática (clínica ou de pesquisa), recomendamos medir-se a PPC como a diferença artério-venosa de pressões somente quando não houver suspeita ou confirmação de hipertensão intracraniana.

Muito embora a PPC ainda seja adotada por vários investigadores como medida de otimização hemodinâmica cerebral, particularmente pelo grupo de Douglas Miller, da Escócia^{1,18}, esta medida é relativamente grosseira. Ela é simplesmente a diferença de duas pressões a qual não permite sequer uma estimativa da resistência vascular cerebral (RVC), de cuja dependência o FSC poderá ou não satisfazer o consumo metabólico. A melhor evidência clínica de que uma PPC normal ou mesmo aumentada não implica, necessariamente, perfusão tecidual adequada, encontra-se frequentemente em casos de patologia cerebrovascular, como acidentes vasculares cerebrais isquêmicos, ou vasoespasmos em hemorragias intracranianas. Nestas condições, mesmo com uma PIC normal e PAM normal ou mesmo alta (PPC normal ou mesmo alta), profunda isquemia cerebral pode resultar.

Medidas não invasivas isoladas (não monitorizadas) de FSC tornaram-se viáveis desde 1975, graças a Obrist e col.¹⁹, que apresentaram a primeira equação fidedigna para quantificação de fluxo por inalação de xenônio radioativo (a qual propiciou a subsequente administração intravenosa). Tentativas prévias falharam,

por não «excluírem» do cálculo o xenônio re-circulante, o qual certamente afeta a curva de «clearance» do mesmo. Este avanço permitiu também medidas bi-hemisféricas regionais, as quais anteriormente eram uni-hemisféricas, por injeções intracarotídeas de elemento radioativo. Na era das injeções intracarotídeas, destacou-se Lassen¹⁶ que, em 1966, apresentou achados de relevância fisiopatológica, a síndrome de «perfusão cerebral de luxo», como resposta hemodinâmica a insultos cerebrais hipóxico/isquêmicos.

Ao contrário destas técnicas bi-dimensionais, Ter-Pogossian e col.^{22,23}, em 1969 e 1970, introduziram técnica mais complexa para avaliações tri-dimensionais de fluxo e consumo de oxigênio, por emissão de pósitrons. Todavia, foram Lenzi e col.¹⁷, em 1982, que se destacaram ao apresentar valores anormais de extração regional de oxigênio em insultos cerebrovasculares agudos. Tanto aumentos de extração (hipofluxo crítico) quanto diminuições da mesma (hiperperfusão relativa ou «perfusão de luxo» pós-isquêmica) foram documentadas. Infelizmente, estes autores não tentaram tratar o hemometabolismo quando estas medidas estavam mais alarmantes, ou seja, quando a extração cerebral de oxigênio estava aumentada.

De medidas isoladas, quase invariavelmente sem proposições terapêuticas, Cruz e col.², em 1985, introduziram monitorização contínua da extração cerebral global de oxigênio, conjuntamente à pressão arterial, pressão intracraniana e pressão parcial de dióxido de carbono expirado ($P_E\text{CO}_2$). Este trabalho tem sido rapidamente expandido por nós³⁻⁸ (1986, 1988, 1990, 1991, 1992a, 1992b), e outros têm adotado técnicas semelhantes, se bem que mais limitadas em relação ao número de variáveis simultaneamente monitorizadas, tal como na experiência de Garlick e Bihari¹¹, de 1987, e de Sheinberg e col.²¹, de 1992. Uma característica peculiar destes trabalhos é que nossa experiência é predominantemente de monitorização fisiológica intervencionista (terapêutica), ao contrário do aspecto predominantemente observacionista (com raras exceções) dos outros trabalhos.

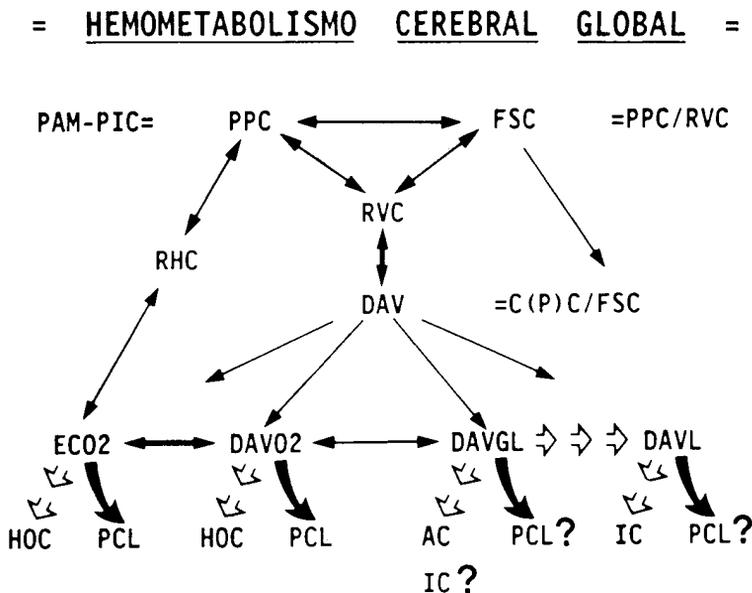
O fundamento teórico-prático de nosso trabalho baseia-se no rearranjo da equação que interrelaciona fluxo, consumo e extração, da seguinte forma: $\text{DAVO}_2 = \text{CCO}_2/\text{FSC}$. Como descrito acima, as modificações de extração cerebral global de oxigênio são primariamente devidas a modificações na diferença das saturações. Assim, muito embora extração cerebral global de oxigênio tenha sido originalmente estudada pela DAVO_2 (sem que tal aspecto fisiológico fosse identificado), denominamos extração cerebral de oxigênio (ECO_2) a diferença das saturações ($\text{ECO}_2 = \text{SaO}_2 - \text{SjO}_2$), cujo valor médio normal é 31,6%⁶, e a qual passamos a modular terapêuticamente, em coma traumático^{2-8,10}. Esta experiência requereu trabalho prévio de monitorização intermitente frequente da extração cerebral global de oxigênio e variáveis correlatas, o que serviu e tem servido como validação para a monitorização contínua^{3,4,9,10}. A monitorização intermitente frequente é ainda hoje utilizada por nós e por vários outros serviços e, embora seja muito menos sofisticada, tem servido como modalidade prática de otimização do hemometabolismo cerebral global de oxigênio.

Quando introduzimos monitorização contínua da SjO_2 , adaptamos o uso para inserção na veia jugular interna, de catéter de fibra óptica de calibre 4 French, o qual fôra originalmente desenhado para uso em artéria umbelical em neonatologia. Este catéter é adequado para monitorização em adultos e crianças maiores (peso de 35 kg ou mais). Todavia, recentes avanços tecnológicos, também por fibra óptica, permitem agora a monitorização semi-contínua (valores médios a cada 20 segundos) e simultânea da pressão parcial de oxigênio, dióxido de carbono e pH intravasculares. Mais uma vez, os fabricantes desenharam o sensor para monitorização em artéria radial em adultos, mas a inserção do mesmo no bulbo jugular é também fácil e através de catéteres de fino calibre (20 G). Isto propiciará monitorização semi-contínua de oxigenação cerebral em virtualmente qualquer faixa etária.

Também fruto de avanços tecnológicos recentes, a monitorização não invasiva (percutânea) da saturação da oxi-hemoglobina («intravascular» cerebral tem sido proposta. Por ser não invasiva, achamos que investigações para possível aplicação clínica de rotina deverão ser aprimoradas, inclusive em nosso serviço. Entretanto, no estágio atual, os maiores estudiosos da técnica (Chance e col., da Universidade da Pennsylvania) ainda se defrontam com limitações relevantes, tais como: — a) o aspecto puramente focal da medida (embora inevitavelmente

chamada de regional por alguns); — b) sua resolução «intravascular», não suficiente para informar fracionadamente sobre oxigenação aos níveis arteriolar, capilar e veno-capilar (o último indiscutivelmente importante como medida da oxigenação tecidual); — c) a necessidade de validação da técnica em insultos cerebrais primários.

Muito embora diagramas sobre fisiologia e fisiopatologia sejam frequentemente de difícil interpretação, no diagrama abaixo propomos sintetizar o hemometabolismo cerebral global monitorizável continuamente (oxigênio), na metade esquerda do diagrama, ou de forma intermitente frequente (oxigênio, glicose, lactato, etc.):



onde PAM é pressão arterial média; PIC é pressão intracraniana média; PPC é pressão de perfusão cerebral; FSC é fluxo sanguíneo cerebral; RVC é resistência vascular cerebral; RHC é reserva hemodinâmica cerebral, como descrito adiante; DAV é diferença A-V cerebral; C(P)C é consumo ou produção cerebral; ECO_2 é extração cerebral de oxigênio (diferença artério-jugular da saturação da oxihemoglobina); $DAVO_2$ é diferença artério-jugular da concentração de oxigênio; DAVGL é diferença artério-jugular da concentração de lactato; HOC é hipoxia oligêmica cerebral; PCL é perfusão cerebral «de luxo» (hiperperfusão relativa ao metabolismo); AC é anaerobiose cerebral; IC é isquemia cerebral. As setas duplas e curvas unidirecionais representam, respectivamente, aumentos ou diminuições anormais (que no caso da DAVGL podem ser absolutos ou relativos à $DAVO_2$ e DAVL). As setas bidirecionais representam interdependência.

Hipoxia oligêmica cerebral é uma nova expressão fisiopatológica que propusemos^{2-8,10}, já que esta anormalidade se caracteriza por hipoxigenação venosa (e tecidual) cerebral, associada à oxigenação arterial normal, ao contrário da hipoxia hipoxêmica cerebral^{2-4,21}. Acreditamos que, tanto quanto a hipoxia hipoxêmica, a hipoxia oligêmica cerebral é de identificação e tratamento clinicamente relevantes, já que a mesma representa um estado pré-isquêmico, adequado para tratamento, mas de cuja magnitude e duração pode resultar isquemia cerebral global grave e não tratável.

Reserva hemodinâmica cerebral é o mais novo conceito em hemometabolismo cerebral global, que introduzimos recentemente^{6,8}. Como ilustrado no diagrama acima, sem medir-se FSC e RVC, é possível avaliar-se diretamente não

somente FSC e RCV em relação ao metabolismo, mas, ainda mais relevante, o quanto alterações patológicas da PPC (com a RVC «embutida») podem resultar em alterações marcantes na extração cerebral de oxigênio. A última é nada mais nada menos que a relação consumo/fluxo. A PPC, por outro lado, é mais frequentemente anormal devido a aumentos patológicos da PIC. Estes aumentos, em condições de diminuições patológicas da complacência intracraniana (CIC), ou espaço intracraniano «apertado», podem ter graves repercussões na microcirculação e, conseqüentemente, na ECO_2 . Além disso, medidas da CIC através da injeção de volume no espaço intracraniano, apresentam um risco sempre imprevisível de herniação intracraniana induzida iatrogenicamente (com óbvias conseqüências, até letais).

Assim sendo, propusemos a seguinte equação prática, que não necessita sequer de computadorização, para se quantificar a reserva microcirculatória hemometabólica cerebral global (a RHC). Ela permite quantificação precisa do grau de adequação da PPC para satisfazer o hemometabolismo, assim como estimativas dos efeitos deletérios de diminuições da CIC (sem a necessidade de se medir a última), sobre o hemometabolismo cerebral global de oxigênio:

$$RHC = [(ECO_{2(F)} - ECO_{2(I)})/ECO_{2(I)}] / [(PPC_{(F)} - PPC_{(I)})/PPC_{(I)}]$$

onde (I) são valores iniciais (basais) e (F) são valores finais, obtidos quando a PPC houver se modificado em relação a valor precedente inicial. A RHC é considerada preservada quando igual ou maior que zero e comprometida quando menor que zero. De forma genérica, quando a SJO_2 diminuir devido a diminuições da PPC (particularmente por aumentos da PIC), a RHC estará comprometida; e quando a SJO_2 não se modificar ou aumentar, nas mesmas condições, a RHC estará preservada.

Sempre que se medir a RHC, deve-se também medir a pressão parcial de dióxido de carbono, já que a PCO_2 é o fator fisiológico desencadeante mais potente de mudanças no FSC e, inversamente, na ECO_2 . Como as medidas da RHC são pareadas e mudanças na PCO_2 podem ocorrer entre os valores iniciais e finais, a seguinte equação, também prática, foi por nós proposta para tais correções⁸, particularmente útil em monitorização intermitente da RHC:

$$ECO_{2(F)C} = ECO_{2(F)} \pm (\Delta PCO_2 \cdot 0,03 \cdot ECO_{2(F)})$$

onde $ECO_{2(F)C}$ é a ECO_2 final corrigida, para ser usada no cálculo da RHC sempre que a PCO_2 for diferente nas medidas inicial e final; $ECO_{2(F)}$ é a ECO_2 final medida, para ser usada no cálculo da RHC somente se a PCO_2 não houver se modificado; ΔPCO_2 é o valor absoluto da diferença da PCO_2 entre as medidas inicial e final; e 0,03 (3%) é o fator de correção (o FSC e, inversamente, a ECO_2 , se modificam normalmente 3% por unidade de troca da PCO_2 em mm Hg). Assim sendo, o sinal positivo (adição) deverá ser usado quando a PCO_2 da medida final for maior que a da medida inicial, e vice-versa.

Tanto em adultos quanto em crianças, os conceitos e técnicas acima descritos poderão ser extensamente explorados, tanto em pesquisa (clínica ou animal) quanto em monitorização e tratamento, sempre sem negligenciar o exame neurológico, mesmo que limitado. Além das aplicações por nós já apresentadas em coma agudo traumático, podemos antever um vasto espectro em potencial de aplicações em laboratório animal, em centro cirúrgico (monitorização anestésica) e em terapia intensiva neurológica e neurocirúrgica, virtualmente em quaisquer estados em que a dinâmica intracraniana seja modificada de forma predominantemente difusa.

Agradecimento — O autor deve muito e agradece a seus progenitores, Julio Adamor Cruz (in memoriam) e Hermendina Xavier Cruz, por 25 anos de suporte integral e inestimável, durante o processo educacional; ao Rotary Clube de Pinheiros, São Paulo, SP, e à Rotary Foundation of Rotary International, pela Bolsa de Pós Graduação (1980-81) que lhe abriu amplamente as portas da profissionalização no exterior; e aos doutores Dario Biorolini, Vittorio Rolando Boccaletti (in memoriam), Aloysio de Mattos Pimenta (in memoriam), Orestes Barini, Flavio Aurelio Parente Settanni, Antonio de Padua Furquim Bonnatelli, Fernando de Menezes Braga, Juan Oscar Alarcón Adorno, José Luiz Gomes do Amaral, Alberto Alain Gabbai, Raul Marino Jr., Oswaldo Ricciardi Cruz, João Teixeira Pinto, Virgilio Novaes, Thomas William Langfitt, Thomas Anthon Gennarelli, Wayne Maurice Alves, Michael Erwin Miner e Eugene Sommer Flamm, por várias formas de incentivo, orientação e apoio nas carreiras de Neurocirurgia e de pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Chan K-H, Dearden NM, Miller JD. The significance of posttraumatic increase in cerebral blood flow velocity: a transcranial doppler ultrasound study. *Neurosurgery* 1992, 30: 697-700.
2. Cruz J, Allen SJ, Miner ME. Hypoxic insults in acute brain injury. *Crit Care Med* 1985, 13:284 (abstr).
3. Cruz J, Miner ME. Modulating cerebral oxygen delivery and extraction in acute traumatic coma. In Miner ME, Wagner KA (eds): *Neurotrauma: Treatment, Rehabilitation, and Related Issues*. Boston: Butterworths, 1986, p 55-72.
4. Cruz J. Continuous versus serial global cerebral hemometabolic monitoring: applications in acute brain trauma. *Acta Neurochir* 1988, 42(Suppl):35-39.
5. Cruz J, Miner ME, Allen SJ, Alves WM, Gennarelli TA. Continuous monitoring of cerebral oxygenation in acute brain injury: injection of mannitol during hyperventilation. *J Neurosurg* 1990, 73:725-730.
6. Cruz J, Miner ME, Allen SJ, Alves WM, Gennarelli TA. Continuous monitoring of cerebral oxygenation in acute brain injury: assessment of cerebral hemodynamic reserve. *Neurosurgery* 1991, 29:743-749.
7. Cruz J, Gennarelli TA, Alves WM. Continuous monitoring of cerebral oxygenation in acute brain injury: multivariate assessment of severe intracranial «plateau» wave: case report. *J Trauma* 1992, 32:401-403.
8. Cruz J, Gennarelli TA, Alves WM. Continuous monitoring of cerebral hemodynamic reserve in acute brain injury: relationship to changes in brain swelling. *J Trauma* 1992, 32:629-635.
9. Cruz J, Alves WM, Gennarelli TA, Allen SJ, Miner ME. Cerebral aerobic index and oxygen/glucose ratio in acute brain injury. In Avezaat CJJ et al. (eds): *Intracranial Pressure VIII*. Berlin: Springer-Verlag (In press).
10. Cruz J, Gennarelli TA, Hoffstad OJ. Lack of relevance of the Bohr effect in optimally ventilated patients with acute brain trauma. *J Trauma* 1992, 33:304-311.
11. Garlick R, Bilhari D. The use of intermittent and continuous recordings of jugular venous bulb oxygen saturation in the unconscious patient. *Scand J Clin Lab Invest* 1987, 47 (Suppl 183): 47-52.
12. Gibbs EL, Lennox WG, Nims LF, Gibbs FA. Arterial and cerebral venous blood: arterial-venous differences in man. *J Biol Chem* 1942, 144:325-332.
13. Guillaume J, Janny P. Manometrie intracrânienne continue: intérêt de la méthode et premiers résultats. *Rev Neurol* 1951, 84:131-142.
14. Kennedy C, Sokoloff L. An adaptation of the nitrous oxide method to the study of the cerebral circulation in children: normal values for cerebral blood flow and cerebral metabolic rate in childhood *J Clin Invest* 1957, 36:1130-1137.
15. Kety SS, Schmidt CF. The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: theory, procedure, and normal values. *J Clin Invest* 1948, 27:476-483.
16. Lassen NA. The luxury-perfusion syndrome and its possible relation to acute metabolic acidosis localized within the brain. *Lancet* 1966, 2:1113-1115.
17. Lenzi GL, Frackowiack RS, Jones T. Cerebral oxygen metabolism and blood flow in human cerebral ischemic infarction. *J Cereb Blood Flow Metab* 1982, 2:321-335.
18. Miller JD. Head injury and brain ischemia: implications for therapy. *Br J Anesth* 1985, 57:120-130.
19. Obrist WD, Thompson HK Jr, Wang HS, Wilkinson WE. Regional cerebral blood flow estimated by 133xenon inhalation. *Stroke* 1975, 6:245-256.
20. Settergren G, Lindblach BS, Persson B. Cerebral blood flow and exchange of oxygen, glucose, ketone bodies, lactate, pyruvate, and aminoacids in anesthetised children. *Acta Paediatr Scand* 1980, 69:457-465.
21. Sheinberg M, Kanter MJ, Robertson CS, Contant CF, Narayan RK, Grossman RG. Continuous monitoring of jugular venous oxygen saturation in head-injured patients. *J Neurosurg* 1992, 76:212-217.
22. Ter-Pogossian MM, Eichling JO, Davis DO, Welch MJ, Metzger JM. The determination of regional cerebral blood flow by means of water labeled with radioactive oxygen 15. *Radiology* 1969, 93:31-40.
23. Ter-Pogossian MM, Eichling JO, Davis DO, Welch MJ. The measure in vivo of regional cerebral oxygen utilization by means of oxyhemoglobin labeled with radioactive oxygen-15. *J Clin Invest* 1970, 49:381-391.