

## *Η επίδραση των αναισθητικών παραγόντων στην εγκεφαλική κυκλοφορία και το ισοζύγιο οξυγόνου*

*Πέτρον Αναστάσιος, MD, PhD*

### **ABSTRACT**

#### **The influence of anaesthetics on cerebral blood flow regulation and oxygen consumption.**

Petrou A

The issue of cerebral circulation and oxygen delivery to the brain requires constant vigilance for the clinician in the ICU, the trauma unit and the neurosurgical operation suite. These patients are administered anaesthetic medications that affect cerebral physiology by a lot of different and some times unexplored mechanisms. Apart from the electrophysiologic field which will not be discussed herein, Cerebral Blood Flow (CBF) and Cerebral Metabolic Rate of O<sub>2</sub> consumption (CMRO<sub>2</sub>) are mainly affected by the anaesthetics. Meanwhile, these factors dominantly determine the intracranial blood volume (CBV) and hence intracranial pressure (ICP).

Almost all intravenous anaesthetics (barbiturates, propofol, benzodiazepines) decrease CMRO<sub>2</sub> and consequently reduce CBF in a more or less analogous form. The same stands for lidocaine. Ketamine is an exception by stimulating NMDA receptors and thus increasing CMRO<sub>2</sub>, CBF and ICP.

Volatile anaesthetics in clinically useful concentrations produce small decreases or no effect on CBF but reduce CMRO<sub>2</sub> considerably and dose-dependently. Nitrous oxide when administered alone stimulates cerebral activity and increases CMRO<sub>2</sub>, CBF and ICP. When administered simultaneously with intravenous anaesthetics these effects are blunted whereas in conjunction with volatile anaesthetics they are augmented.

Opioids tend to reduce CBF and CMRO<sub>2</sub> and significantly attenuate increases produced by other anaesthetics. Neuromuscular blockers exert no direct effect on cerebral hemodynamics and can only affect cerebral physiology by stimulating histamine release (not all on them) or by adrenergic stimulation.

While all these effects are quite strongly proven in clinical trials, it is imperative to keep in mind that interactions of all medications used in anesthesia can present an entirely different pattern of effects in clinical conditions.

Ειδικά στη νευροαναισθησία, αποδίδεται ιδιαίτερη προσοχή στην επίπτωση των αναισθητικών παραγόντων αλλά και των αναισθητικών τεχνικών στην εγκεφαλική αιματική ροή (Cere-

Επιμελητής Α, Αναισθησιολογικό Τμήμα,  
Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων

bral Blood Flow - CBF) και κατά συνέπεια στην κατανάλωση O<sub>2</sub> από τον εγκεφαλικό ιστό (Cerebral Metabolic Rate of O<sub>2</sub> consumption - CMRO<sub>2</sub>). Η ανάγκη προκύπτει από δύο πολύ σημαντικούς λόγους: Κατά πρώτον, η παροχή ενεργειακών υποστρωμάτων εξαρτάται απόλυτα από τη CBF και σε περίπτωση ισχαιμίας,

ακόμη και μικρές μεταβολές της CBF μπορούν προφανώς να επηρεάσουν σημαντικά τη νευρολογική έκβαση. Κατά δεύτερο λόγο, ο έλεγχος αλλά και η τροποποίηση της CBF αποτελούν σημαντικό εργαλείο χειρισμού της ενδοκρανιακής πίεσης (Intracranial Pressure - ICP). Καθώς η CBF και οι αντιστάσεις των εγκεφαλικών αγγείων (Cerebral Vascular Resistance - CVR) μεταβάλλονται από αγγειοσπαστικούς ή αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες (π.χ. PaCO<sub>2</sub> ή εισπνεόμενοι αναισθητικοί παράγοντες), μεταβάλλεται ανάλογα (όχι όμως με τον ίδιο ακριβώς τρόπο και ένταση για οποιονδήποτε παράγοντα) και ο ενδοκρανιακός όγκος αίματος του εγκεφάλου (CBV - Cerebral Blood Volume).

**Πίνακας 1.** Φυσιολογικές τιμές για την κυκλοφορία και τον μεταβολισμό στον ανθρώπινο εγκέφαλο. (Τροποποιημένο από Patel PM [1]).

CBF	
Συνολική	45–55 mL/100 g/min
Φλοϊκή (κυρίως η φαιά ουσία)	75–80 mL/100 g/min
Υποφλοιώδης (κυρίως η λευκή ουσία)	<20 mL/100 g/min□
CMRO <sub>2</sub>	3–3,5 mL/100 g/min
CVR	1,5–2,1 mm Hg/100 g/min/mL
Εγκεφαλική φλεβική PO <sub>2</sub>	32–44 mm Hg
Εγκεφαλικός φλεβικός SO <sub>2</sub>	55%–70%
ICP (σε οριζόντια κατακεκλιμένη θέση)	8–12 mm Hg

Περίπου το 60% της καταναλούμενης ενέργειας αποδίδεται για την ηλεκτρική δραστηριότητα των νευρώνων και ειδικότερα στη διακίνηση των ιόντων, τη ρύθμιση των βαθμιδώσεων των συγκεντρώσεών τους και τη σύνθεση, μεταφορά και επαναπρόσληψη των νευροδιαβιβαστών. Το υπόλοιπο 40% αφορά την τροφική λειτουργία των νευρικών κυττάρων. Επιπλέον η κατανομή της κατανάλωσης O<sub>2</sub> είναι εξαιρετικά ανομοιογενής: η φαιά ουσία καταναλώνει περίπου 4 φορές περισσότερο O<sub>2</sub> από την λευκή. Τα νευρογλοιακά κύτταρα καταλαμβάνουν περίπου το 50% του όγκου του εγκεφάλου, έχουν σημαντικό ρόλο στην επαναπρόσληψη των νευροδιαβιβαστών και την απομάκρυνση των άχρηστων ουσιών, αλλά καταναλώνουν σαφώς λιγότερο O<sub>2</sub> από ότι οι νευρώνες[1].

Ο εγκέφαλος του ανθρώπου ζυγίζει περίπου 1350 gr (περίπου το 2% του σωματικού βάρους), αλλά αιματώνεται με το 12-15% της καρδιακής παροχής. Αυτή η προνομακή αιμάτωση οφείλεται στον πολύ υψηλό μεταβολικό ρυθμό του. Σε ηρεμία, χρησιμοποιεί περίπου 47 mL O<sub>2</sub> κάθε λεπτό, δηλαδή περίπου το 20% της συνολικής κατανάλωσης του οργανισμού. Ο φυσιολογικός όγκος αίματος του εγκεφάλου είναι περίπου 5 mL/100gr. Ο όγκος αυτός μεταβάλλεται με την αύξηση της PaCO<sub>2</sub> κατά 0,049 mL/100g για κάθε 1 mmHg μεταβολής της PaCO<sub>2</sub> από τα 25 μέχρι τα 70 mmHg. Έτσι σε ένα φυσιολογικό άνθρωπο ο όγκος του εγκεφάλου του (βάρους περίπου 1350 gr) μπορεί να αυξηθεί σχεδόν κατά 20 mL όταν η τιμή της PaCO<sub>2</sub> στο αίμα του μεταβληθεί από τα 25 στα 55 mmHg[2]. Άλλες φυσιολογικές παράμετροι εμφανίζονται στον πίνακα 1.

Παρότι η CBF και ο CBV μεταβάλλονται παράλληλα και αναλογικά, υπάρχουν σημαντικές εξαιρέσεις. Ο CBV αυξάνει σε εγκεφαλική ισχαιμία και μπορεί να μεταβάλλεται δυσανάλογα με τη CBF όταν μεταβάλλεται πρωτογενώς η ΜΑΠ. Η αυτορρύθμιση φυσιολογικά προσπαθεί να προλάβει την αύξηση του CBV όταν αυξάνει η ΜΑΠ. Στην πραγματικότητα όταν η εγκεφαλική κυκλοφορία συσπάται για να διατηρήσει σταθερή τη CBF καθώς αυξάνει η αρτηριακή πίεση, ο CBV μειώνεται. Όταν η αυτορρύθμιση δεν λειτουργεί φυσιολογικά, ή όταν η τιμή της ΜΑΠ ξεπερνά το ανώτερο όριο της αυτορρύθμισης, η CBF και ο CBV αυξάνουν παράλληλα και αναλογικά με την αύξηση της ΜΑΠ. Αντίθετα, όταν η ΜΑΠ μειώνεται σημαντικά, παρατηρείται σταδιακή αύξηση του CBV καθώς η εγκεφαλική κυκλοφορία διαστέλλεται ώστε να διατηρηθεί σταθερή η CBF. Κατά συνέπεια, όταν η ΜΑΠ μειωθεί σε ιδιαίτερα χαμηλά επίπεδα, κάτω από το κατώτερο όριο της αυτορρύθμισης, μπορεί να παρατηρηθεί εκσεσημασμένη αύξηση του CBV[3]. Σε φυσιολογικούς ανθρώπους, η αύξηση του CBV εξισορροπείται με μικρή υστέρηση από άλλους παράλληλους μηχανισμούς όπως: η μείωση του περιεχόμενου στο φλεβικό δίκτυο του εγκεφάλου, με μετακίνησή του προς εξωκρανιακά φλεβικά στελέχη και η μείωση της ποσότητας του εγκεφαλονωτιαίου υγρού με αντίστοιχη μετακίνησή του προς τον υπα-

ραχνοειδή χώρο του νωτιαίου μυελού. Σε παθολογικές καταστάσεις, όπου η ευενδοτότητα του εγκεφάλου είναι μειωμένη, η αύξηση του CBV προκαλεί ταχύτατα εγχολεασμό τμημάτων του στα διάφορα τμήματα (συνηθέστερη περίπτωση ο εγχολεασμός του στελέχους στο ινιακό τμήμα) ή μείωση της CPP (Cerebral Perfusion Pressure) σε επίπεδα που δεν μπορεί να διατηρηθεί ο αερόβιος μεταβολισμός των νευρώνων και εμφανίζεται ισχαιμία.

Η CBF πρέπει να καλύπτει τις ανάγκες του εγκεφάλου σε O<sub>2</sub> και γλυκόζη. Δεδομένου ότι οι μήνιγγες αλλά και το κρανίο περιορίζουν ασφυκτικά τον όγκο του εγκεφάλου, είναι προφανές ότι η CBF μπορεί να έχει μόνο περιορισμένο εύρος τιμών. Τη λεπτομερέστατη ρύθμιση της CBF αναλαμβάνει μια πλειάδα παραγόντων και κυκλωμάτων. Πριν γίνει αναφορά σε αυτούς, αλλά και στην επίπτωση των αναισθητικών παραγόντων στην εγκεφαλική κυκλοφορία και το μεταβολισμό, θα παρατεθούν μερικά στοιχεία σχετικά με τις μεθόδους παρακολούθησης των φυσιολογικών παραμέτρων του εγκεφάλου που σχετίζονται με την κυκλοφορία και το μεταβολισμό του.

### **Η μέτρηση των παραμέτρων της εγκεφαλικής κυκλοφορίας.**

Η μέτρηση της ICP (και κατ' επέκταση της CPP) και της CBF είναι εξαιρετικά σημαντική για τον χειρισμό της παροχής O<sub>2</sub> στον εγκέφαλο, τόσο κατά τις νευροχειρουργικές επεμβάσεις όσο και κατά την εντατική νοσηλεία ασθενών με διαταραχή της φυσιολογίας του εγκεφάλου. Επιπλέον η δυνατότητα μέτρησης των μερικών πιέσεων του O<sub>2</sub> στον εγκεφαλικό ιστό αλλά και η μέτρηση της CMRO<sub>2</sub> με άλλες τεχνικές προσφέρει τη δυνατότητα ακόμη πιο λεπτομερούς προσέγγισης της μεταβολικής κατάστασης του νευρώνα. Αυτή η προσέγγιση, όταν είναι αξιόπιστη, σε συνδυασμό με την παρακολούθηση της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου με το ΗΕΓ, ολοκληρώνει τη εικόνα της λειτουργικής κατάστασης του εγκεφάλου, αφού προσεγγίζεται ποσοτικά αλλά και ποιοτικά τόσο η μεταβολική όσο και η ηλεκτρική του δραστηριότητα.

### **Η μέτρηση της ICP.**

Η ICP συνήθως μετράται με την τοποθέτηση ενός **καθετήρα στις κοιλίες** ή ενδοπαραεγχυματικά. Η πρώτη μέθοδος αποτελεί σήμερα το πρότυπο με το οποίο συγκρίνονται όλες οι άλλες μέθοδοι και είναι η πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενη. Αυτή η μέθοδος εκτιμά την συνολική πίεση του εγκεφάλου και βέβαια έχει το πλεονέκτημα της βαθμονόμησης in vivo και της παροχέτευσης ENY, όταν αυτό κρίνεται απαραίτητο για τον έλεγχο της ICP. Στα μειονεκτήματα της μεθόδου ανήκει η αδυναμία τοποθέτησης του καθετήρα ενδοκοιλιακά όταν η ICP είναι ιδιαίτερα αυξημένη και η πιθανότητα πρόκλησης αιματώματος ή λοίμωξης σε παρατεταμένη χρήση.

Η **ενδοπαραεγχυματική μέθοδος** προβλέπει την τοποθέτηση μέσα από μια οπή στο κρανίο ενός μικροσκοπικού μετατροπέα πίεσης είτε μέσα στο παρέγχυμα είτε υποσκληρίδια. Η πίεση που μετράται είναι περισσότερο αντιπροσωπευτική της συγκεκριμένης περιοχής και περιγράφει πολύ πιο αόριστα την συνολική ενδοκράνια πίεση. Οι πιέσεις εκατέρωθεν του σκληριδίου ή μεταξύ των ημισφαιρίων δεν μεταδίδονται αυτούσιες και έτσι οι ενδοπαραεγχυματικοί καθετήρες θεωρείται ότι υποεκτιμούν την συνολική πίεση του εγκεφάλου. Οι πιθανότητες επιπλοκών και λοίμωξης είναι σχετικά μικρότερες. Τα μειονεκτήματα της μεθόδου είναι ότι η βαθμονόμηση δεν μπορεί να επαναληφθεί in vivo και παρατηρείται σταδιακή απώλειά της με τη πάροδο των ημερών[4]. Η **επισκληρίδια τοποθέτηση μετατροπέων πίεσης** δεν έχει ικανοποιητική ακρίβεια.

Κατά τις νευροχειρουργικές επεμβάσεις, μετά τη διάνοιξη της μήνιγγας, η πίεση του εγκεφάλου είναι πρακτικά ίση με την ατμοσφαιρική (δηλαδή 0 στη βαθμονόμηση). Αν όμως το οίδημα του εγκεφάλου είναι σημαντικό μπορεί να παρεμποδίζει την πρόσβαση και να προκαλεί τοπική ισχαιμία. Σε μελέτη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κρανιοτομία για υπερσκληνδιακούς όγκους, αν κατά την έναρξη της επέμβασης η ICP ήταν αυξημένη πάνω από 13 mmHg διαπιστώθηκε ότι αυτό προδίκαζε σημαντικό οίδημα κατά την διάνοιξη της μήνιγγας [5]. Επιπλέον η μέτρηση της ICP διεγχειρητικά μπορεί να προλάβει την αύξησή της και να προσδιορίσει τη βέλτιστη θέση κατά την τοπο-

θέτηση του ασθενή. Σε ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία (SAH) η τοποθέτηση σε 10° ανάστροφη Trendelenburg θέση, μειώνει την ICP ανεξάρτητα από το αναισθητικό σχήμα και μάλιστα χωρίς να μεταβάλλεται η CPP[6]. Επίσης σε άλλη μελέτη αποδείχθηκε ότι η διεγχειρητική παρακολούθηση της ICP και ο υπολογισμός της CPP μπορεί να προβλέψει την έκβαση μετά από τραυματική βλάβη του εγκεφάλου[7].

## Η μέτρηση της CBF.

Όλες οι διαθέσιμες μέθοδοι ελέγχου της CBF μπορούν να δώσουν μια εκτίμηση της αιμοδυναμικής κατάστασης της εγκεφαλικής κυκλοφορίας, πολλαπλών μεν περιοχών του εγκεφάλου αλλά μόνο για κάποια χρονική στιγμή. Δεν έχουν έτσι την λειτουργικότητα μια συσκευής συνεχούς παρακολούθησης κάποιας παραμέτρου.

Η πρώτη μέθοδος που περιγράφηκε είναι αυτή του **αδρανούς αερίου** (μέθοδος Kety & Schmidt) και χρονολογείται από το 1945[8]. Χρησιμοποιεί το N<sub>2</sub>O και υπολογίζει τη CBF από την αρτηριοφλεβική διαφορά της συγκέντρωσής του, βασισμένη στη μέθοδο Fick. Μετρά την συνολική αιματική ροή στον εγκέφαλο και δεν μπορεί να κάνει διάκριση μεταξύ λευκής και φαιάς ουσίας. Το κυριότερο μειονέκτημά της είναι η ανάγκη για επανειλημμένες λήψεις δειγμάτων αίματος σε αυστηρά καθορισμένα χρονικά διαστήματα. Παραμένει πάντως το πρότυπο έναντι του οποίου συγκρίνονται πολλές άλλες σύγχρονες μέθοδοι που ούτως ή άλλως βασίζονται στην ίδια αρχή.

Η σύγχρονη εκδοχή της μεθόδου του αδρανούς αερίου που έχει ευρύτατη χρήση βασίζεται στο **ραδιοϊσότοπο <sup>133</sup>Xenon**[9]. Η CBF υπολογίζεται από την κάθαρση του ραδιοϊσοτόπου από το αίμα, που ανιχνεύεται με μετρητές κρούσεων που τοποθετούνται πάνω στο κρανίο και χαρτογραφούν σε δύο διαστάσεις την αιματική ροή στο φλοιό. Το <sup>133</sup>Xe καθαίρεται αρκετά σύντομα και έτσι οι μετρήσεις μπορούν να επαναληφθούν κάθε 30 λεπτά. Η ακρίβεια και η ειδικότητα της μεθόδου εξαρτώνται σημαντικά από τον αριθμό των μετρητών που χρησιμοποιούνται. Παρ' ότι η μέθοδος είναι αρκετά απλή

δεν χρησιμοποιείται συχνά στην περιεγχειρητική περίοδο.

Η μέθοδος **εκτίμησης της ροής με ακτίνα laser** που υφίσταται το φαινόμενο Doppler είναι μεν ακριβής, αλλά απαιτεί οπή στο κρανίο (άρα δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί πριν τη χειρουργική επέμβαση) και δίνει αποτελέσματα μόνο για τη συγκεκριμένη περιοχή που ελέγχει [10,11]. Έχει επίσης δοκιμαστεί η ροομέτρηση με βάση τη διάχυση θερμότητας (μία ηλεκτρική αντίσταση θερμαίνεται σε συγκεκριμένη θερμοκρασία πάνω από εκείνη του εγκεφάλου και ένα ευαίσθητο θερμόμετρο μετρά τη μεταβολή της στον άξονα της ροής του αίματος). Η μέθοδος έχει ικανοποιητική ευαισθησία, αλλά μετρά μόνον την τοπική CBF και η ακρίβειά της αμφισβητείται[12,13].

Το **διακρανιακό Doppler (TCD)** παρουσιάστηκε το 1982, έχει καθιερωθεί σαν η κυριότερη κλινική, μη επεμβατική μέθοδος για την εκτίμηση της CBF και η μόνη που χρησιμοποιείται σήμερα διεγχειρητικά[14,15]. Χρησιμοποιεί πομπό υπερήχων της τάξης των 2 MHz που κατευθύνει τη δέσμη του υπό γωνία στον άξονα ροής κάποιου από τα εγκεφαλικά αγγεία μέσω διαφόρων τρημάτων του κρανίου. Το φαινόμενο Doppler προκαλεί μετακίνηση της συχνότητα εκπομπής και με κατάλληλες προσαρμογές, ανάλογα με την γωνία πρόσπτωσης, διαμορφώνεται μια καμπύλη ροής του σφυγμικού κύματος ανάλογη με εκείνη της αρτηριακής πίεσης. Έτσι μπορούν να προσδιοριστούν οι συστολικές, διαστολικές και μέσες ταχύτητες ροής και ο δείκτης παλμού (pulsatility index). Όταν η γωνία πρόσπτωσης και η διάμετρος του αγγείου διατηρείται σταθερή, οι μεταβολές στη ταχύτητα ροής του αίματος όπως προκύπτουν από το Doppler αντιστοιχούν σε ισόποσες μεταβολές της CBF. Ο δείκτης παλμού εκφράζεται με απόλυτους αριθμούς, δεν έχει μονάδες και εκφράζει τις αντιστάσεις της εγκεφαλικής κυκλοφορίας, χωρίς να επηρεάζεται από την γωνία πρόσπτωσης της δέσμης των υπερήχων[16]. Ο πομποδέκτης μπορεί να σταθεροποιηθεί στη θέση του και το TCD να χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση της εξέλιξης αλλά και των θεραπευτικών παρεμβάσεων σε τραυματική βλάβη του εγκεφάλου, σε υπαραχνοειδή αιμορραγία αλλά και

σε άλλες καταστάσεις, όπου υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης ισχαιμίας του εγκεφάλου.

Το TCD χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση της αιμάτωσης του σύστοιχου ημισφαιρίου κατά την καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή και μπορεί να συμβάλλει αποφασιστικά στην απόφαση για τοποθέτηση shunt[17,18]. Μπορεί επίσης να ανιχνεύσει πιθανά μικροέμβολα καθώς παρέχει χαρακτηριστικό ήχο και επιτρέπει τη διαφοροδιάγνωση, αν πρόκειται για αέρα ή άλλης μορφής έμβολα[19].

Σημαντικότερη είναι η συμβολή του στην ανίχνευση του αγγειόσπασμου στην εγκεφαλική κυκλοφορία μετά από SAH αλλά και στο χειρισμό και τη χειρουργική ή επεμβατική ακτινολογική αντιμετώπιση των ανευρυσμάτων της. Επειδή ο αγγειόσπασμος μπορεί να υπάρχει είτε με φυσιολογικές είτε με αυξημένες ταχύτητες ροής, για τη διάγνωση του αγγειόσπασμου χρησιμοποιείται ο λόγος των ροών μεταξύ της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας και της σύστοιχης έσω καρωτίδας. Ένας λόγος >3 είναι διαγνωστικός για αγγειόσπασμο και τιμές του πάνω από 6 αντιστοιχούν σε βαρύ αγγειόσπασμο. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της μεθόδου είναι πολύ ψηλές και έτσι τιμές μέσης ταχύτητας ροής πάνω από 140 cm/sec ή ημερήσιες μεταβολές πάνω από 50 cm/sec/day θέτουν διάγνωση αγγειόσπασμου[20-23].

### **Η παρακολούθηση της απαντητικότητας της εγκεφαλικής κυκλοφορίας.**

Η αυτορρύθμιση - απαντητικότητα της εγκεφαλικής κυκλοφορίας στις μεταβολές της αρτηριακής πίεσης, στις μεταβολές της PaCO<sub>2</sub> και στην παρουσία διάφορων αναισθητικών παραγόντων, καθώς και η πιθανή διαταραχή της ή και απώλειά της σε παθολογικές καταστάσεις μπορεί να διερευνηθεί με καθιερωμένες αλλά τεχνικά περίπλοκες και επεμβατικές τεχνικές. Σε φυσιολογικές συνθήκες μια αύξηση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης προκαλεί μέσα σε 5 - 15 δευτερόλεπτα αγγειοσύσπαση στην εγκεφαλική κυκλοφορία ώστε να διατηρηθεί σταθερή η CBF και οδηγεί σε μείωση του CBV και της ICP που πρόσκαιρα είχαν αυξηθεί. **Ο δείκτης απαντητικότητας** υπολογίζεται από τον υπολογισμό του συντελεστή

συσχέτισης χρονικά αντιστοιχισμένων τιμών της αρτηριακής πίεσης και της ICP σε διάρκεια 4 λεπτών. Ο δείκτης έχει αρνητική τιμή, όταν η απαντητικότητα είναι φυσιολογική, δηλαδή όταν οι αυξήσεις της MAPI προκαλούν μειώσεις της ICP. Όταν η απαντητικότητα είναι διαταραγμένη ή έχει απολεσθεί πλήρως, ο δείκτης έχει θετική τιμή και υποδηλώνει αύξηση της ICP με την αύξηση της MAPI[24-26]. Ο δείκτης αυτός έχει καλή συσχέτιση με τις κλασσικές επεμβατικές μεθόδους υπολογισμού της αυτορρύθμισης - απαντητικότητας και οι παθολογικές του τιμές σχετίζονται με κακή έκβαση μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση. Ο δείκτης μπορεί να υπολογιστεί επίσης με το TCD όπου οι τιμές της ICP αντικαθίστανται με τη μέση και τη συστολική ταχύτητα ροής κατά τη διάρκεια αυτόματων μεταβολών της MAPI σε περίοδο 3 λεπτών, παίρνοντας έτσι τη μορφή ενός μέσου και ενός συστολικού δείκτη αυτορρύθμισης. Πρόσφατα οι τεχνικές αυτές χρησιμοποιήθηκαν με καλά αποτελέσματα στη διεγχειρητική ρύθμιση της MAPI σε επεμβάσεις απολίνωσης ανευρυσμάτων της εγκεφαλικής κυκλοφορίας [27,28].

### **Η μέτρηση της οξυγόνωσης και της CMRO<sub>2</sub> του εγκεφαλικού ιστού.**

Η παρακολούθηση της **σφαγιτιδικής οξυγονομετρίας (SjvO<sub>2</sub>)** παρέχει πληροφορίες σχετικά με τη χρησιμοποίηση O<sub>2</sub> στο σύστοιχο εγκεφαλικό ημισφαίριο, εφόσον ταυτόχρονα ο μελετητής παρακολουθεί τον κορεσμό του αρτηριακού αίματος. Προσφέρει λοιπόν μια μη ποσοτική εκτίμηση της επάρκειας της CBF. Οι φυσιολογικές τιμές είναι 55 - 75% και είναι σαφώς χαμηλότερες εκείνων του μικτού φλεβικού αίματος, αφού οι μεταβολικές ανάγκες του εγκεφάλου είναι ιδιαίτερα αυξημένες. Από τις τιμές της εξάγεται η τιμή της αρτηριοφλεβικής διαφοράς περιεχόμενου O<sub>2</sub> (A<sub>jv</sub>DO<sub>2</sub>) που τα φυσιολογικά της όρια είναι μεταξύ 4 και 8 mL O<sub>2</sub> / 100mL αίματος.

Η μέθοδος είναι επεμβατική. Απαιτεί ανάστροφο καθετηριασμό της σφαγιτίδας, τοποθέτηση του άκρου σε συγκεκριμένη θέση, βαθμονόμηση in vitro, in vivo και συχνή επαναβαθμονόμηση. Τιμές κάτω από 55% υποδηλώνουν

υποάρδευση (η ζήτηση  $O_2$  ξεπερνά την προσφορά), ενώ πάνω από 80% υποδηλώνουν υπεραυμία που προκαλείται είτε από αύξηση της CBF είτε από μείωση της  $CMRO_2$ . Είναι προφανές ότι δεν μπορεί να ανιχνεύσει τοπική ισχαιμία αφού μετρά τις συνολικές ανάγκες ολόκληρου του ημισφαιρίου, όσο αυτές εκτιμούνται από τη σύστοιχη φλεβική απορροή. Σε μελέτη με PET (Positron Emission Tomography), διαπιστώθηκε ότι το  $SjvO_2$  δεν έπεσε κάτω από 50% πριν εμφανιστεί ισχαιμία τουλάχιστον στο 13% του σύστοιχου ημισφαιρίου. Αν γίνει δεκτή η εξίσωση:  $CBF = CMRO_2 / A_jvDO_2$ , θεωρώντας σταθερή τη  $CMRO_2$  μπορεί να αντιστοιχίσει κανείς την τιμή του  $A_jvDO_2$  με τη CBF[29-31]. Οι μετρήσεις αυτές όμως συχνά δεν είναι ακριβείς.

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ενδοκρανιακές επεμβάσεις αλλά και σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη, η παρακολούθηση της οξυγόνωσης του εγκεφάλου με την τεχνική της σφαγιτιδικής οξυγονομετρίας έδωσε την ευκαιρία ανάταξης πρόσκαιρων επεισοδίων υποάρδευσης του εγκεφάλου ή πρόγνωσης μιας επερχόμενης κακής νευρολογικής έκβασης[32-34]. Σε μελέτες σε κρανιοεγκεφαλικούς ασθενείς ο αυξανόμενος αριθμός επεισοδίων αποκορεσμού του εγκεφαλικού ιστού σε  $O_2$ , όπως μετρώνται με τη σφαγιτιδική οξυγονομετρία φαίνεται να συσχετίζεται αξιόπιστα με επιδεινούμενη νευρολογική πρόγνωση[35].

Η μέτρηση της **μερικής πίεσης του  $O_2$  στον εγκεφαλικό ιστό ( $PtiO_2$ )** τείνει να γίνει η πρότυπη παρακλινία μέθοδος παρακολούθησης της οξυγόνωσης του εγκεφάλου. Η μέθοδος χρησιμοποιεί ένα πολαρογραφικό ηλεκτρόδιο τύπου Clarke που περικλείεται από ημιδιαπερατή μεμβράνη και εμβυθίζεται στον εγκεφαλικό ιστό. Το  $O_2$  του νευρώνα διαχέεται και μέσω της μεμβράνης έρχεται σε επαφή με την κάθοδο όπου ανάγεται και δημιουργεί έτσι ένα ρεύμα που έχει ένταση ανάλογη με την μερική πίεση του  $O_2$  και τη θερμοκρασία του ιστού. Η βαθμονόμηση γίνεται αυτόματα και απαιτείται η λειτουργία του για περίπου 1 ώρα ώστε να σταθεροποιηθούν οι ενδείξεις. Αυτό προσθέτει ένα σημαντικό μειονέκτημα στη μέθοδο για την διεγχειρητική χρήση, ενώ απαιτείται ακριβής τοποθέτηση του αισθητήρα. Είναι προφανές ότι

οι μετρήσεις εκφράζουν τοπικές μόνο μεταβολές της μερικής πίεσης του  $O_2$ [36-38].

Κλινικές μελέτες έδειξαν καλή συσχέτιση του  $PtiO_2$  με την τοπική CBF, αλλά και με τον κορεσμό του φλεβικού αίματος της περιοχής. Οι φυσιολογικές τιμές είναι μεταξύ 35 και 50 mmHg. Η αύξηση του εισπνεόμενου ποσοστού  $O_2$ , της αιμοσφαιρίνης του αίματος και της ΜΑΠ και CPP αυξάνει την  $PtiO_2$ . Σε συνθήκες φυσιολογικής  $PaO_2$ , η αύξηση της τιμής της  $PtiO_2$  υποδηλώνει αυξημένη αιμάτωση, ενώ η μειωμένη τιμή της δηλώνει χαμηλή ή ανεπαρκή αιμάτωση του εγκεφαλικού ιστού. Η χαμηλή όμως τιμή δεν υποδηλώνει πάντα ισχαιμία καθώς μπορεί να προκύπτει από καταστολή του μεταβολικού ρυθμού από φάρμακα ή υποθερμία και αντίστοιχη μείωση της CBF λόγω της αυτορρυθμίσεως[39-44].

Αρκετές μελέτες διαπίστωσαν ότι η παρακολούθηση της  $PtiO_2$  διεγχειρητικά μπορεί να βοηθήσει στην ανίχνευση επεισοδίων υποάρδευσης, στην επιβεβαίωση της καλής άρδευσης μετά από εκτομή αρτηριοφλεβικών επικοινωνιών, στην επιβεβαίωση της αποκατάστασης της φυσιολογικής αιμάτωσης όταν γίνεται η κρανιεκτομή ή κρανιοτομή και διάνοιξη της μήνιγγας σε ασθενείς με έντονο οίδημα, αλλά και στη πρόγνωση κακής έκβασης όταν η τιμή της παραμένει χαμηλή παρά τις διάφορες παρεμβάσεις[45-49]. Από μελέτες σε κρανιοεγκεφαλικούς ασθενείς προκύπτει ότι το κατώφλι ισχαιμίας βρίσκεται σε μια τιμή κοντά στα 14 mmHg, ενώ με την αύξηση της CPP οι μέγιστες τιμές που επιτυγχάνονται είναι υψηλότερες σε περιοχές με ισχαιμία σε σύγκριση με τις φυσιολογικές περιοχές. Μία μελέτη μάλιστα διαπίστωσε ότι ταυτόχρονα με την καθοδήγηση της θεραπείας από τις τιμές της ICP και CPP, η προσπάθεια διατήρησης της  $PtiO_2$  σε τιμές πάνω από 25 mmHg οδηγεί σε μειωμένη θνητότητα σε σχέση με ασθενείς που δεν λήφθηκαν μέτρα για την βελτίωση της  $PtiO_2$  [37, 43, 50-52].

Η **σχεδόν υπέρυθρη φασματοσκοπία** (Near Infrared Spectroscopy - **NIRS**) βασίζεται στην απορρόφηση σχεδόν υπέρυθρης ακτινοβολίας (700 - 1000 nm) από τους ιστούς και εφαρμόζεται στις συσκευές INVOS (Somanetics Corporation, Troy, Michigan) και NIRO (Ha-

mamatsu Photonics, Hamamatsu City, Japan). Καθώς η οξυαιμοσφαιρίνη και η αναχθείσα αιμοσφαιρίνη απορροφούν την ακτινοβολία σε διαφορετικά μήκη κύματος, ο υπολογισμός του απορροφούμενου ποσοστού μπορεί να εκτιμήσει την οξυγόνωση του εγκεφάλου. Το λογισμικό των συσκευών είναι σε θέση να υπολογίσει σε απόλυτες τιμές τον κορεσμό της αιμοσφαιρίνης σε O<sub>2</sub> (rSO<sub>2</sub>) αλλά και τις συγκεντρώσεις της οξυαιμοσφαιρίνης και της αναχθείσας αιμοσφαιρίνης. Οι αισθητήρες ελέγχουν το αρτηριακό, το φλεβικό και το τριχοειδικό αίμα της υπό εξέταση περιοχής και η τελική τιμή κορεσμού είναι προφανώς ο μέσος όρος αυτών των τιμών. Έχουν γίνει απόπειρες να χρησιμοποιηθεί η ίδια τεχνική για τον υπολογισμό της CBF και του CBV αλλά βρίσκονται ακόμη σε πειραματικό επίπεδο. Η τελευταία εξέλιξη της τεχνικής προβλέπει την εφαρμογή της στη μέτρηση της οξειδάσης του κυττοχρώματος-C, του τελικού κρίκου της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων στο μιτοχόνδριο και άρα την ποσοτικοποίηση των ενεργειακών αποθεμάτων στο νευρώνα μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση[53-57].

Η παρακολούθηση των μεταβολών της τιμής rSO<sub>2</sub> μπορεί να αποκαλύψει κρίσιμη ισχαιμία κατά την διάρκεια επεμβατικών ακτινολογικών παρεμβάσεων αλλά και καρωτιδικών ενδαρτηρεκτομών. Κατά τη χειρουργική αντιμετώπιση αρτηριοφλεβικών αναστομών στον εγκέφαλο, μπορεί να εκτιμήσει πιθανή υπεραϊμία και κατά τις επεμβάσεις παράκαμψης των στεφανιαίων βοηθά στη ανίχνευση και αντιμετώπιση επεισοδίων αποκορεσμού του αίματος που αρδεύει τον εγκέφαλο. Έχει μάλιστα προταθεί να καθιερωθεί ως κατώφλι ισχαιμίας η μείωση της τιμής του δείκτη οξυγόνωσης των ιστών (TOI, tissue oxygenation index, παράγεται από το λογισμικό του NIRO) κατά 13 μονάδες[58-62]. Προς το παρόν πάντως μερικές μελέτες διαπίστωσαν σημαντικό ποσοστό λανθασμένα θετικών απαντήσεων για ισχαιμία σε ποσοστό μέχρι και 57%, ενώ οι λανθασμένες αρνητικές απαντήσεις για ισχαιμία ήταν μόνο 2,6%[58]. Η τεχνική φαίνεται να έχει σημαντικότητα πλεονεκτήματα (μη επεμβατική, δυνατότητα παρακολούθησης σε πολλαπλά σημεία του φλοιού, χρήση ειδικών τεχνικών για τη βελτιστοποίηση της πλάγιας αλλά και της

αξονικής ευκρίνειας) και αναμένεται να αποκτήσει σημαντική κλινική εφαρμογή.

Η **εγκεφαλική μικροδιάλυση** είναι μια τεχνική προσδιορισμού διάφορων μεταβολιτών του κυτταρικού μεταβολισμού που μετρώνται παρακλίνια με ειδικό καθετήρα που τοποθετείται μέσα στον εγκεφαλικό ιστό σε επικίνδυνες για ισχαιμία περιοχές. Πρόκειται ουσιαστικά για ένα κλειστό κύκλωμα που υλοποιείται με μια αγκύλη (καθετήρας μέσα σε καθετήρα) μήκους περίπου 10 mm μέσα στη οποία κυκλοφορεί ειδικό, ισότονο προς τον εγκεφαλικό ιστό υγρό. Η ημιδιαπερατή μεμβράνη (με πόρους των 20 - 100 kd) που περιβάλλει το συλλεκτικό της δοχείο (το ενδοεγκεφαλικό τμήμα του εξωτερικού καθετήρα) επιτρέπει την ισορροπία συγκεντρώσεων των μεταβολιτών του εγκεφαλικού ιστού με το εσωτερικό του απαγωγού σκέλους της καμπύλης. Το υγρό κυκλοφορεί με ρυθμό 0,3 μL/min και αναλύεται ανά ώρα. Μετρώνται οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης, του γαλακτικού, του πυρουβικού, της γλυκερόλης και του γλουταμικού[63-65].

Η μεγαλύτερη εμπειρία με τη τεχνική έχει αποκτηθεί μέχρι σήμερα σε ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση και SAH [63,64]. Η ισχαιμία συνοδεύεται από αύξηση του λόγου γαλακτικό/πυρουβικό και μάλιστα η τιμή αυτού του λόγου πάνω από 20-25 συσχετίζεται με κακή νευρολογική έκβαση. Το ίδιο ισχύει και για υψηλές συγκεντρώσεις γλυκερόλης[66-68]. Έχει όμως αποδειχθεί ότι ο λόγος γαλακτικού/πυρουβικού δεν εκφράζει μόνο την ανεπαρκή παροχή αίματος στον εγκεφαλικό ιστό αλλά και την πιθανή μιτοχονδριακή δυσλειτουργία ή την αδυναμία του νευρώνα να χρησιμοποιήσει O<sub>2</sub>. Επιπλέον η μείωση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης και η αύξηση των διεγερτικών αμινοξέων προδικάζουν ή συσχετίζονται με μεταβολική κατάρρευση κατά την δευτεροπαθή ισχαιμική βλάβη του εγκεφάλου[69-73]. Προς το παρόν πάντως η τεχνική περιορίζεται κλινικά από τους μεγάλους χρόνους επανάληψης των μετρήσεων και βέβαια από το γεγονός ότι μετρά την μεταβολική εκτροπή μόνο στη περιοχή που γειτνιάζει άμεσα με τον καθετήρα.

Η **τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET)** μπορεί να εφαρμοστεί τόσο για τη μέτρηση της CBF όσο και της CMRg (CMRglucose). Η

τεχνική περιλαμβάνει την χορήγηση ραδιοσημασμένων μορίων, ικανών να εκπέμψουν ποζιτρόνια υπό συγκεκριμένες συνθήκες. Στους ιστούς τα ποζιτρόνια εκτοπίζονται από ηλεκτρόνια και προκαλούν την γένεση δύο παράλληλων ακτίνων γ. Αυτή η ακτινοβολία συλλαμβάνεται από πολλαπλούς ανιχνευτές και με κατάλληλο λογισμικό αναπαράγεται δυσδιάστατη ή και τρισδιάστατη εικόνα του υπό μελέτη ιστού, ενώ η διακριτική της ικανότητα είναι στα 2 mm[74,75].

Διαφορετικά ραδιοσημασμένα μόρια χρησιμοποιούνται για κάθε προσδιορισμό. Για την μέτρηση της CBF χρησιμοποιείται H<sub>2</sub>O σημασμένο με <sup>15</sup>O (H<sub>2</sub><sup>15</sup>O). Ο χρόνος ημιζωής του ραδιοφαρμάκου είναι πολύ μικρός (2 λεπτά) και έτσι μπορεί να γίνουν πολλαπλές επανειλημμένες μετρήσεις πρόσληψης στους ιστούς και από αυτές να υπολογιστεί η αρδεύουσα ροή, η CBF στην περίπτωση του εγκεφάλου. Με τη βοήθεια της τεχνικής αυτής επιβεβαιώθηκε ότι η φυσιολογική απαντητικότητα της εγκεφαλικής κυκλοφορίας της φαιάς ουσίας στις μεταβολές της PaCO<sub>2</sub> στην εγρήγορση είναι 1,15ml/100gr/min/mmHg ή 3% της CBF/mmHg, ενώ για τη λευκή ουσία είναι 0,62 ml/100gr/min/mmHg[76].

Για την μέτρηση της CMRg χρησιμοποιείται η φλουοροδοξυγλυκόζη (<sup>18</sup>FDG). Ο χρόνος ημιζωής της είναι περίπου 110 λεπτά και άρα οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις της δεν είναι δυνατό να απέχουν λιγότερο από αυτό το διάστημα. Σε τέτοιες μελέτες διαπιστώθηκε ότι η έγχυση προποφόλης με ρυθμό 130±25 μg/kg/min, όταν επιφέρει απώλεια της συνείδησης προκαλεί μείωση της CMRg κατά 58% στον φλοιό και κατά 48% στις υποφλοιώδεις περιοχές. Ισοδύναμες πυκνότητες ισοφλουρανίου (0,5±0,1%) μείωσαν την CMRg κατά 46% και αντίστοιχες πυκνότητες αλοθανίου (0,7±0,2%) κατά 40% με πολύ πιο ομοιογενή κατανομή στο σύνολο του εγκεφαλικού ιστού [77-79].

Τελευταία έχει δοκιμαστεί και η τεχνική της **λειτουργικής απεικόνισης με μαγνητικό συντονισμό** (functional MRI, fMRI). Βασίζεται στη μέτρηση της αντίθεσης που προκύπτει από την αλλαγή της συγκέντρωσης της αναχθείσας αιμοσφαιρίνης (blood oxygenation level-

dependent contrast, BOLD contrast). Η διέγερση ενός τμήματος του εγκεφάλου ακολουθείται από αύξηση της αιματικής ροής, του περιεχόμενου όγκου αίματος και της κατανάλωσης O<sub>2</sub>. Η αύξηση της αιματικής ροής επιφέρει μείωση της συγκέντρωσης της αναχθείσας αιμοσφαιρίνης ενώ η αύξηση της κατανάλωσης O<sub>2</sub> έχει το αντίθετο αποτέλεσμα. Αντικειμενικά το σήμα BOLD αυξάνει όταν επέρχεται εγκεφαλική διέγερση και αυτό σημαίνει ότι εξαρτάται κατά μέγιστο βαθμό από την αιμοδυναμική απάντηση. Η διακριτική της ικανότητα είναι 0,55 mm[80,81]. Παρά ταύτα ελάχιστες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει αυτή την τεχνική στον τομέα της δράσης των αναισθητικών παραγόντων.

### *Παράγοντες που επηρεάζουν τη φυσιολογία της εγκεφαλικής κυκλοφορίας.*

Οι σημαντικότεροι παράγοντες που επηρεάζουν την CBF είναι: η CMRO<sub>2</sub>, τα αναισθητικά, η εγκεφαλική διέγερση (είτε σαν αφύπνιση-εγρήγορση, είτε σαν επιληπτικοί σπασμοί), η PaCO<sub>2</sub>, η PaO<sub>2</sub>, οι αγγειοδραστικοί παράγοντες (αναισθητικά, αγγειοδιασταλτικά, αγγειοσυσπαστικά φάρμακα), ο μηχανισμός αυτορρύθμισης της εγκεφαλικής αιματικής ροής, η γλοιότητα του αίματος καθώς και ένδο και έξω - κраниακά νευρικά κυκλώματα (συμπαθητικής και παρασυμπαθητικής προέλευσης) των οποίων η λειτουργικότητα έχει ελάχιστα κατανοηθεί. Αν και οι μηχανισμοί με τους οποίους επιδρούν αυτοί οι παράγοντες είναι ελάχιστα διεκρινισμένοι, φαίνεται ότι το σύστημα αργινίνης - NO - κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (Arg - NO - cGMP) διεκπεραιώνει τη διαδικασία για την υπερκαπνία, την CMRO<sub>2</sub>, τα πτητικά αναισθητικά και μερικούς νευρογενείς μηχανισμούς.

### Η νευρική δραστηριότητα

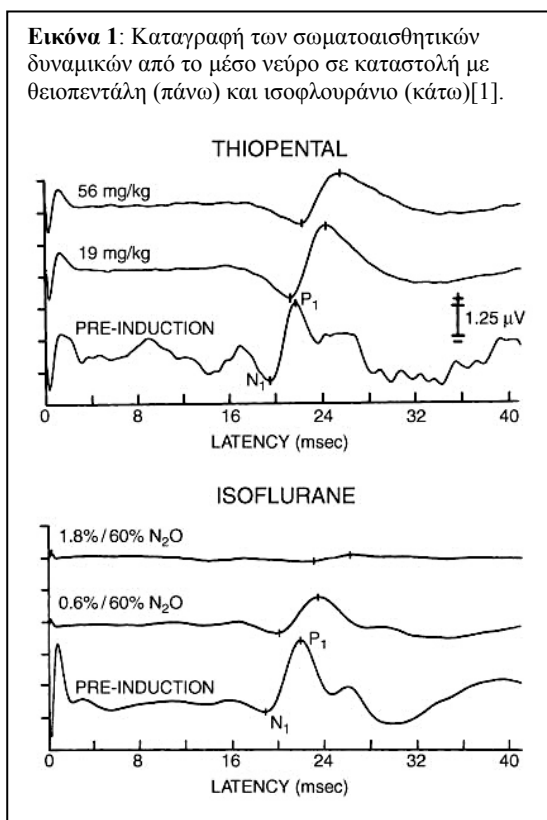
Η αυξημένη νευρική δραστηριότητα προκαλεί αύξηση της CMRO<sub>2</sub> και κατά συνέπεια και της CBF. Μελέτες με εκλεκτική νευρική διέγερση συγκεκριμένων περιοχών του εγκεφάλου έδειξαν μια εκπληκτικά λεπτομερή μικρορρύθμιση της τοπικής CBF σε απόλυτη αναλογική συσχέτιση με την τοπική CMRO<sub>2</sub>[82-85]. Ο εικαζόμενος μηχανισμός δράσης περιλαμβάνει



την τοπική απελευθέρωση  $H^+$ ,  $K^+$ , γαλακτικού, αδενοσίνης και γλουταμικού, σαν προϊόντα του κυτταρικού μεταβολισμού. Το γλουταμικό επιφέρει αυξημένη σύνθεση NO, που είναι ισχυρή αγγειοδιασταλτική ουσία. Η νευρογλοία καθώς περικλείει τους νευρώνες αλλά και τα αγγεία, διαδραματίζει μεσολαβητικό ρόλο, αφού προσλαμβάνει το γλουταμικό, αυξάνει το μεταβολικό της ρυθμό και έτσι απελευθερώνει ακόμη περισσότερο γαλακτικό. Ταυτόχρονα δεν μπορεί να αποκλειστεί και η συμμετοχή των πεπτιδίων VIP (vasoactive intestinal peptide), του νευροπεπτιδίου Υ, της ουσίας Ρ και του πεπτιδίου που συνδέεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης.

Είναι ταυτόχρονα αυτονόητο ότι η  $CMRO_2$  επηρεάζεται από την λειτουργική κατάσταση του εγκεφάλου, την παρουσία αναισθητικών παραγόντων αλλά και την θερμοκρασία. Κατά την διάρκεια του ύπνου μειώνεται και αντίστοιχα αυξάνει κατά την πρόσληψη σημάτων από τα αισθητήρια όργανα, την διανοητική λειτουργία ή την αφύπνιση οποιασδήποτε αιτιολογίας. Κατά τη διάρκεια επιληπτικών κρίσεων η  $CMRO_2$  αυξάνεται κατακόρυφα. Αντίθετα σε κατάσταση κόματος μειώνεται δραματικά.

Σε γενικές γραμμές τα αναισθητικά καταστέλλουν την  $CMRO_2$  με εξαίρεση την κεταμίνη και το  $N_2O$  που έχουν το αντίθετο αποτέλεσμα. Πιθανότατα επιδρούν στην κατανάλωση  $O_2$  που αντιστοιχεί την ηλεκτροφυσιολογική δράση των νευρώνων[86]. Για τα περισσότερα αναισθητικά (όπως τα βαρβιτουρικά, την ετομιδάτη, την προποφόλη, το ισοφλουράνιο, το σεβοφλουράνιο, το δεσφλουράνιο) ισχύει ότι η αύξηση της συγκέντρωσής τους στο πλάσμα προκαλεί δόσοεξαρτώμενη καταστολή της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου, μέχρι πλήρους καταστολής και εμφάνισης ισοηλεκτρικής γραμμής στο ΗΕΓ[87-91]. Αυτή η καταστολή συμβαδίζει απόλυτα με ανάλογη μείωση της  $CMRO_2$ . Από το σημείο αυτό και πέρα η περαιτέρω αύξηση της συγκέντρωσης των αναισθητικών στο αίμα δεν έχει πια καμία επίπτωση στην  $CMRO_2$ . Προφανώς η κατανάλωση  $O_2$  που αντιστοιχεί στην τροφική λειτουργία των νευρώνων δεν μπορεί να επηρεαστεί από τα ενδοφλέβια αναισθητικά[86]. Με δεδομένο ότι σχεδόν σε όλες τις μελέτες καταστολής του ΗΕΓ (μέχρι την ισοηλεκτρική γραμμή) εμφανίζεται σχεδόν η ίδια τιμή τελικής  $CMRO_2$ , ανεξάρτητα από το ποιο αναισθητικό έχει χρησιμοποιηθεί, προκύπτει εύκολα το συμπέρασμα ότι η κατάσταση του εγκεφάλου που αντιστοιχεί σε αυτού του τύπου τις καταστολές είναι ουσιαστικά η ίδια. Αυτό όμως δεν φαίνεται να επιβεβαιώνεται από τις κλινικές μελέτες. Η καταστολή της CBF και της  $CMRO_2$  που προκύπτει από τα βαρβιτουρικά είναι ομοιογενής και αφορά ισότιμα σε όλα τα τμήματα του εγκεφάλου. Αντίθετα όταν η καταστολή επιτυγχάνεται με ισοφλουράνιο, η καταστολή της  $CMRO_2$  και CBF αφορά πολύ περισσότερο στο νεοεγκέφαλο (neocortex) παρά σε άλλα τμήματα του εγκεφάλου [92-94]. Αντίστοιχα διαφορετική είναι και η εικόνα της ηλεκτροφυσιολογικής απάντησης στην καταστολή από διάφορους παράγοντες. Για παράδειγμα (εικόνα 1), σε καταστολή με θειοπεντάλη, σε δόσεις πολύ υψηλότερες από εκείνες που αντιστοιχούν σε ισοηλεκτρική γραμμή, τα σωματοαισθητικά δυναμικά που εκλύονται με διέγερση του μέσου νεύρου συνεχίζουν να καταγράφονται αποτελεσματικά, αλλά είναι σχεδόν αδύνατο να καταγραφούν σε αντίστοιχη δοκιμασία με μόλις 1,5 MAC ισοφλουράνιο

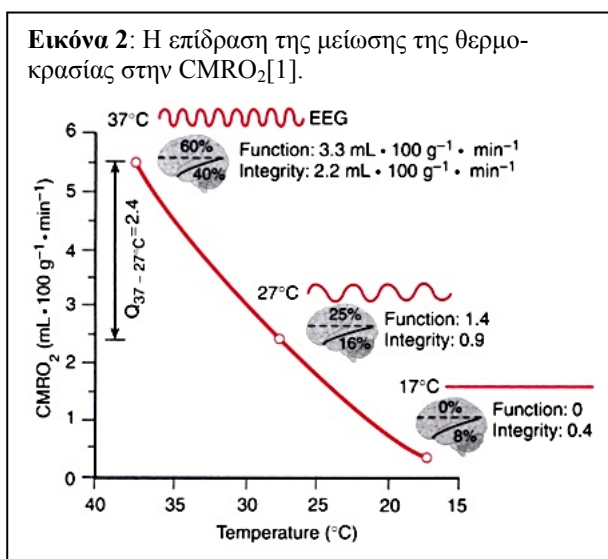


[95,96]. Παράλληλα και η τελική καταστολή (burst suppression) πριν την ισοηλεκτρική γραμμή έχει διαφορετικά χαρακτηριστικά, ανάλογα με τον παράγοντα που χρησιμοποιήθηκε για να επιτευχθεί[97].

που χρησιμοποιήθηκε για να επιτευχθεί [97].

### Οι μεταβολές της θερμοκρασίας

Η υποθερμία έχει σαφή επίπτωση στη  $CMRO_2$ . Η κατανάλωση  $O_2$  μειώνεται κατά 6-7% για κάθε  $^{\circ}C$  κάτω από τους  $37^{\circ}C$ . Σε θερμοκρασία  $18-20^{\circ}C$  προκαλεί πλήρη σιγή του ΗΕΓ, όπως συμβαίνει και με τις υψηλές δόσεις των αναισθητικών (εικόνα 2). Σε αντίθεση όμως με τα αναισθητικά, η περαιτέρω πτώση της θερμοκρασίας μειώνει ακόμη περισσότερο την  $CMRO_2$ . Αυτό επιτυγχάνεται με την παρέμβαση στους κυτταρικούς μηχανισμούς που ελέγχουν την κατανάλωση  $O_2$  τόσο για την ηλεκτρική δραστηριότητα όσο και την τροφική διαδικασία και ομοιοστασία του κυττάρου/νευρώνα. Αρχικά αυτή η σχέση θεωρήθηκε επίσης αναλογική. Αποδεικνύεται όμως ότι η ήπια υποθερμία επιτυγχάνει το μεγαλύτερο ποσοστό μείωσης της  $CMRO_2$ . Έτσι στους  $18^{\circ}C$  η  $CMRO_2$  είναι περίπου στο 10% της αντίστοιχης στην νορμοθερμία τιμής. Σε αυτό το επίπεδο λειτουργίας ο εγκέφαλος μπορεί να ανεχθεί σημαντικά διαστήματα ισχαιμίας (όπως σε υποθερμικό arrest) χωρίς να υποστεί βλάβη από την ανοξία.



Η υπερθερμία έχει τα αντίθετα αποτελέσματα στη  $CMRO_2$  και τη CBF. Η αύξηση της θερμο-

κρασίας από τους  $37^{\circ}C$  στους  $42^{\circ}C$  αυξάνει προοδευτικά τη  $CMRO_2$  και τη CBF. Πάνω όμως από τους  $42^{\circ}C$  παρατηρείται δραματική μείωση της  $CMRO_2$ , πιθανά από τοξική πλέον δράση της υπερθερμίας στην κυτταρική λειτουργία των νευρώνων με καταστροφή των πρωτεϊνικών ενζυμικών συστημάτων[98].

### Οι νευρογενείς μηχανισμοί

Η επίπτωση των διάφορων νευρογενών μηχανισμών είναι ακόμη νεφελώδης. Σήμερα γνωρίζουμε ότι η νύρωση των εγκεφαλικών αγγείων είναι εκτενής και αφορά με μεγαλύτερη πυκνότητα στα μεγάλα αγγειακά στελέχη. Αυτά δέχονται νύρωση από χολινεργικά (παρασυμπαθητικά και μη), αδρενεργικά (συμπαθητικά και μη), σεροτονινεργικά κυκλώματα καθώς και άλλα σχετιζόμενα με το VIP[99-103]. Η λειτουργική χρησιμότητα των νευρογενών μηχανισμών αποδεικνύεται σε μελέτες για την αυτορρύθμιση της CBF και την ισχαιμική βλάβη. Όταν σε πειραματόζωα, προκλήθηκε σημαντική υπόταση με αιμορραγικό shock ή αντίστοιχη αιμοδυναμική κατάσταση με χρήση συμπαθολυτικών παραγόντων, σε ίδιες τιμές ΜΑΠ μετρήθηκε μικρότερη τιμή της CBF κατά την αιμορραγία. Αυτό αποδίδεται στην συμπαθητική διέγερση που προκαλεί το αιμορραγικό shock (και δεν μπορεί βέβαια να εκδηλωθεί όταν χορηγηθούν οι συμπαθολυτικοί παράγοντες) και μετακινεί το κατώτερο όριο του plateau της καμπύλης αυτορρύθμισης προς τα δεξιά. Δεν είναι ακόμη διευκρινισμένη η συμβολή άλλων μηχανισμών σε αυτό το φαινόμενο. Είναι όμως γνωστό ότι η συμπαθητική απονεύρωση των πειραματόζωων αυξάνει την CBF κατά το αιμορραγικό shock[104-106]. Είναι επίσης γνωστό ότι η συμπαθητική διέγερση μετακινεί και το ανώτερο όριο του plateau της καμπύλης αυτορρύθμισης προς τα δεξιά. Αυτή η διαδικασία φαίνεται να προσφέρει έναν επιπλέον μηχανισμό προστασίας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (BBB - Blood Brain Barrier) κατά τις υπερτασικές κρίσεις[107,108].

### Αγγειοδραστικοί παράγοντες

Η επίπτωση των αγγειοδραστικών παραγόντων στην CBF είναι εξαιρετικά σημαντική. Όχι μόνο γιατί παρεμβαίνουν στους πρωτογενείς μηχανισμούς της ρύθμισής της αλλά και γιατί

πολύ συχνά χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με τα αναισθητικά είτε στη χειρουργική αίθουσα είτε στη ΜΕΘ. Οι περισσότεροι αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες (νιτροπρωσσικό νάτριο, νιτρογλυκερίνη, υδραλαζίνη, αδενοσίνη, αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου) προκαλούν αγγειοδιαστολή και στα εγκεφαλικά αγγεία. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, όταν προκαλείται σε γάτες υπόταση με τριμεθαφάνη για μια δεδομένη τιμή ΜΑΠ, η CBF διατηρείται σε υψηλότερα επίπεδα σε σχέση με την αντίστοιχη αιμοδυναμική κατάσταση που προκαλείται από αιμορραγικό shock[109]. Αντίθετα, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου δεν έχουν σημαντική επίπτωση στη CBF[110]. Τα αναισθητικά που προκαλούν αγγειοδιαστολή στην εγκεφαλική κυκλοφορία, επιφέρουν ταυτόχρονα αύξηση της CBF αλλά και της ICP. Αυτές οι αλλαγές φαίνεται να έχουν μικρότερη ένταση όταν η υπόταση προκαλείται αργά. Πιθανολογείται ότι σε αυτή την περίπτωση οι αντιροπτηστικοί μηχανισμοί (μεταβολή στην διακίνηση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού και της φλεβικής απορροής) έχουν περισσότερο χρόνο να αντιδράσουν και να εξισορροπήσουν την δυναμική της εγκεφαλικής κυκλοφορίας[111].

Οι αδρενεργικοί (κατεχολαμινεργικοί) διεγέρτες και αναστολείς έχουν κυμαινόμενη επίπτωση στη CBF και τη CMRO<sub>2</sub> που εξαρτάται από τη δόση, την κατάσταση του καρδιαγγειακού συστήματος κατά την χορήγησή τους, την ακεραιότητα των συστημάτων αυτορρύθμισης της CBF και την κατάσταση λειτουργικότητας του BBB. Κάθε παράγοντας μπορεί να έχει είτε άμεση δράση στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων του εγκεφάλου, είτε έμμεση δράση μέσω των αδρενεργικών και άλλων υποδοχέων. Όταν διατηρείται η αυτορρύθμιση, μια μεταβολή της συστηματικής αρτηριακής πίεσης θα έχει από αποτέλεσμα στη CBF μόνο όταν η τιμή της ΜΑΠ βρίσκεται έξω από το ανώτερο ή το κατώτερο όριο της αυτορρύθμισης. Όταν η ΜΑΠ βρίσκεται εντός των ορίων της αυτορρύθμισης, μια αύξηση της ΑΠ επιφέρει πολύ μικρές αλλαγές στη CBF, αφού το αυτορρυθμιστικό κύκλωμα αντιδρά αυξάνοντας τις αντιστάσεις της εγκεφαλικής κυκλοφορίας και έτσι περιορίζει τη CBF σε φυσιολογικά επίπεδα. Σε καταστάσεις όπου η αυτορρύθμιση δεν λειτουργεί αποτελεσματικά, η CBF αυξάνει

ευθέως ανάλογα με την ΑΠ. Ο πίνακας 2 συνοψίζει τα αποτελέσματα ερευνών στον άνθρωπο και τα ανώτερα θηλαστικά.

**Πίνακας 2:** Η καλύτερη εκτίμηση σχετικά με την επίπτωση των αγωνιστών των κατεχολαμινικών υποδοχέων στη CBF και τη CMRO<sub>2</sub>. Τροποποιημένος από [1].

Διεγέρτης	CBF	CMRO <sub>2</sub>
<b>Αμυγής</b>		
α <sub>1</sub>	0/-	0
α <sub>2</sub>	-	0
β	+	+
β (BBB μη λειτουργικός)	+++	+++
Ντοπαμίνη	+++	0
Ντοπαμίνη (σε μεγάλες δόσεις)	?-	?0
<b>Με μικτή δράση</b>		
Νορεπινεφρίνη	0/-	0/+
Νορεπινεφρίνη (BBB μη λειτουργικός)	+	+
Επινεφρίνη	+	+
Επινεφρίνη (BBB μη λειτουργικός)	+++	+++
✓ BBB = αιματο-εγκεφαλικός φραγμός ✓ + = αύξηση, - = μείωση, ο αριθμός των συμβόλων υποδηλώνει το μέγεθος της μεταβολής, 0 = καμιά επίπτωση		

Ένα συνηθισμένο ερώτημα, είναι τι θα συμβεί στη CBF όταν χρησιμοποιηθούν α<sub>1</sub> διεγέρτες όπως η φενυλεφρίνη και η νορεπινεφρίνη. Αντίθετα με το θεωρητικά αναμενόμενο, στους ανθρώπους (όχι όμως σε όλα τα θηλαστικά) αυτοί οι δύο παράγοντες δεν προκαλούν αύξηση της CBF. Σε μία μελέτη, η ενδοκαρωτιδική έγχυση νορεπινεφρίνης, αύξησε τη ΜΑΠ από 95 σε 117 mmHg, χωρίς να επιφέρει μεταβολή της CBF[112]. Στην ίδια μελέτη η ενδοφλέβια χορήγησή της, μετέβαλε τη ΜΑΠ από 95 σε 142 mmHg, χωρίς και πάλι να μεταβάλλει τη CBF. Παρόμοια και η φενυλεφρίνη δεν βρέθηκε να αυξάνει τη CBF σε μελέτη κατά τη διάρκεια εξωσωματικής παράκαμψης της κυκλοφορίας[113].

Οι β<sub>1</sub> διεγέρτες σε μικρές δόσεις δεν προκαλούν σημαντικές μεταβολές της CBF. Σε μεγαλύτερες όμως δόσεις αυξάνουν τόσο τη CBF όσο και τη CMRO<sub>2</sub>[114,115]. Σε εθελοντές σε εγρήγορση, η ενδοκαρωτιδική χορήγηση 6 μg/min επινεφρίνης δεν μεταβάλλει ούτε την ΑΠ αλλά ούτε και τη CBF[112]. Σε άλλη μελέτη όμως η ενδοφλέβια χορήγηση επινεφρίνης σε δόση 37

μg/min προκάλεσε αύξηση της ΜΑΠ από 91 σε 109 mmHg, της CBF κατά 22% και της CMRO<sub>2</sub> κατά 24%[116].

Υπάρχουν στοιχεία ότι σε καταστάσεις όπου ο BBB δεν λειτουργεί σωστά και η αυτορύθμιση της CBF δυσλειτουργεί ή υπερκεράζεται, η β<sub>1</sub> δράση μπορεί να προκαλέσει αγγειοδιαστολή της εγκεφαλικής κυκλοφορίας και αύξηση της CBF[117-119]. Πιθανολογείται ότι η νορεπινεφρίνη διέρχεται μαζικά από τον κατεστραμμένο BBB και η ταυτόχρονη β<sub>1</sub> δράση της, προκαλεί διέγερση του εγκεφαλικού μεταβολισμού και παράλληλα ανάλογη αύξηση της CBF[120]. Πρέπει να σημειωθεί ότι σε καμία από τις παραπάνω μελέτες δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές της CBF/CMRO<sub>2</sub> χωρίς διαταραγμένο BBB. Παρ' όλα αυτά η διαταραχή του BBB δεν θεωρείται απαραίτητη συνθήκη για να εκδηλωθεί αύξηση της CBF από τους β<sub>1</sub> διεγέρτες, πιθανότατα όμως επιτείνει το φαινόμενο.

Οι β αναστολείς μειώνουν τη CBF και τη CMRO<sub>2</sub> ή δεν έχουν καμία επίπτωση. Σε δύο μελέτες, η προπρανολόλη σε δόση 5 mg και η λαμπεταλόλη σε δόση 0,75mg/kg ενδοφλεβίως δεν επέφεραν καμία αλλαγή στη CBF[121, 122]. Μια άλλη μελέτη διαπίστωσε μικρές μειώσεις της CBF με τη χρήση λαμπεταλόλης για την αντιμετώπιση υπέρτασης κατά την αφύπνιση ασθενών μετά από κρανιοτομία[123]. Υπάρχει επίσης αναφορά, όπου με τη χρήση εσμολόλης κατά τη διάρκεια υπογκαιμίας από αιμορραγία δεν διαπιστώθηκε μεταβολή της CBF και της CMRO<sub>2</sub>, όσο η CPP διατηρήθηκε σε φυσιολογικά επίπεδα[124]. Υπάρχει όμως η πιθανότητα οι περιγραφόμενες μεταβολές να μην ισχύουν όταν μεταβάλλονται τα επίπεδα των φυσικών κατεχολαμινών στο αίμα ή όταν διαταράσσεται η λειτουργικότητα του BBB.

Η ντοπαμίνη εκτός των δράσεων της στους α<sub>1</sub>, β<sub>1</sub> και β<sub>2</sub> αδρενεργικούς υποδοχείς, επιδρά στους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς (D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>) αλλά και αποτελεί φυσικό νευροδιαβιβαστή του Κ.Ν.Σ. Οι διαθέσιμες πληροφορίες συγκλίνουν στο ότι η χορήγησή της σε μικρές δόσεις μάλλον προκαλεί μικρή αγγειοδιαστολή της εγκεφαλικής κυκλοφορίας με περιορισμένη μεταβολή της CMRO<sub>2</sub>[125]. Παράλληλα όμως έχει αναφερθεί αύξηση της CMRO<sub>2</sub> σε ορισμένες περιοχές όπως τα βασικά γάγγλια και το

χοριοειδές πλέγμα, χωρίς μεταβολή της συνολικής αιματικής ροής προς το φλοιό[126]. Σε δόσεις μέχρι και 100 μg/kg/min δεν παρατηρήθηκε αγγειοσύσπαση στην εγκεφαλική κυκλοφορία. Στις ίδιες δόσεις η ντοπιουταμίνη επέφερε αύξηση της CBF και της CMRO<sub>2</sub> κατά 20% και 30% αντίστοιχα[127].

Το μεγάλο ενδιαφέρον που παρουσιάζουν τελευταία οι α<sub>2</sub> διεγέρτες δεξμεντετομιδίνη και κλονιδίνη, οδήγησε σε διερεύνηση της επίπτωσής τους στην εγκεφαλική κυκλοφορία. Η δεξμεντετομιδίνη προκαλεί αγγειοσύσπαση στην εγκεφαλική κυκλοφορία, πιθανώς με δράση σε μετασυναπτικούς α<sub>2</sub> υποδοχείς. Επιπλέον η δράση τους και στον υπομέλανα πυρήνα πιθανώς οδηγεί και σε κινητοποίηση νευρογενών κυκλωμάτων. Δύο μελέτες περιγράφουν καθοριστικά τη δράση της. Στη μία, μετρήθηκε σε υγιείς εθελοντές μείωση των ταχυτήτων ροής στην μέση εγκεφαλική αρτηρία (MCA) μέχρι και 25% σε σχέση με την αρχική τιμή[128]. Στη δεύτερη, η χορήγηση δεξμεντετομιδίνης σε δόση 1 μg/kg εφάπαξ και έγχυση 0,2 ή 0,6 μg/kg/hr επέφερε μείωση της CBF κατά 30% [129]. Η ΜΑΠ μειώθηκε ελαφρά, αλλά παρέμεινε σαφώς μέσα στα όρια της αυτορρύθμισης. Πολύ ενδιαφέρουσα είναι η πληροφορία ότι αυτή η μείωση συνέχισε να εμφανίζεται ακόμη και μισή ώρα μετά την διακοπή της χορήγησής της. Οι δόσεις αυτές προκαλούν σημαντική καταστολή που θα δικαιολογούσαν ανάλογη μείωση της CBF και θα περίμενε κανείς να μετρηθεί και μείωση της CMRO<sub>2</sub>. Αντίθετα όμως οι παραπάνω μελέτες δεν διαπίστωσαν κάτι τέτοιο. Συμπερασματικά η δεξμεντετομιδίνη πρέπει να θεωρείται αγγειοσυσπαστική για την εγκεφαλική κυκλοφορία και θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς όπου η CBF είναι ήδη περιορισμένη.

Όσον αφορά την ηλικία, παρατηρείται σταδιακή μείωση της CBF και της CMRO<sub>2</sub> με την πρόοδο της ηλικίας από την παιδική προς την γεροντική και αυτό πιθανώς αντανάκλα την προοδευτική απώλεια νευρώνων[130,131].

#### Οι αναισθητικοί παράγοντες.

Σε γενικές γραμμές όλοι οι αναισθητικοί παράγοντες επιφέρουν παράλληλες και αναλογικές μεταβολές της CBF, της CMRO<sub>2</sub> και του CBV.

Συχνά όμως αυτές οι αλλαγές δεν έχουν αντιστοιχία 1:1 και έτσι μπορεί να εμφανιστούν μεταβολές του CBF χωρίς αντίστοιχη τροποποίηση της CMRO<sub>2</sub>[132,133]. Πιθανολογείται μάλιστα η δράση των αναισθητικών και στο φλεβικό σκέλος της εγκεφαλικής κυκλοφορίας. Υπάρχουν μερικά στοιχεία που υποδεικνύουν ότι σε ορισμένα είδη, η φλεβική κυκλοφορία του εγκεφάλου δέχεται ώσεις από νευρογενή ή ορμονικά κυκλώματα που αποσκοπούν στη ρύθμιση της διαμέτρου των εγκεφαλικών φλεβικών στελεχών. Μέχρι στιγμής πάντως δεν έχει αποδειχθεί ότι αυτά τα κυκλώματα έχουν κλινική σημασία. Αυτό βέβαια δεν σημαίνει ότι μπορεί να παραβλεφθεί η σημαντικότητα του φλεβικού δικτύου στη ρύθμιση της ICP. Η παθητική πλήρωση του φλεβικού δικτύου είτε από τοποθέτηση της κεφαλής σε θέση Trendelenburg, η συμπίεση των σφαγιτιδών φλεβών και οι αυξημένες ενδοθωρακικές πιέσεις έχουν δραματικά αποτελέσματα στην ICP.

### Τα ενδοφλέβια αναισθητικά

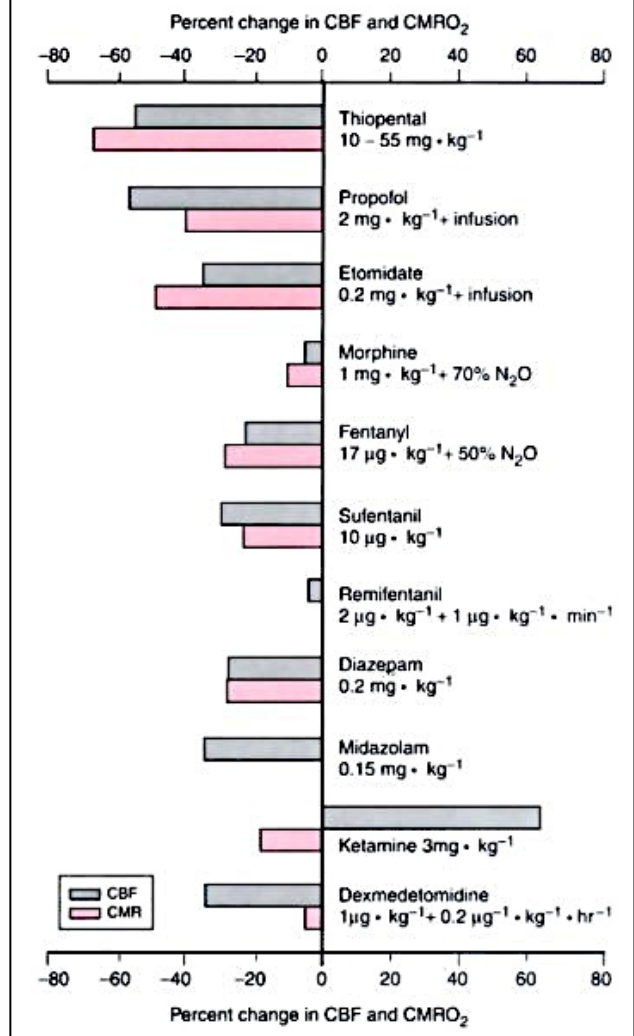
Σχεδόν όλοι οι αναισθητικοί παράγοντες μειώνουν τόσο τη CBF όσο και τη CMRO<sub>2</sub>. Η κεταμίνη αποτελεί εξαίρεση καθώς αυξάνει και τη CBF και τη CMRO<sub>2</sub>. Η εικόνα 3 παρουσιάζει τη δράση διάφορων αναισθητικών παραγόντων [134-45].

Είναι πιθανό οι μεταβολές που προκαλούν τα ενδοφλέβια αναισθητικά στη CBF να οφείλονται σε πρωτογενείς μεταβολές της CMRO<sub>2</sub> και στη συνέχεια η CBF να προσαρμόζεται στην αντίστοιχη CMRO<sub>2</sub>. Αυτό όμως θα είχε το αυτονόητο αποτέλεσμα, ο λόγος CBF/CMRO<sub>2</sub> να έχει την ίδια σταθερή τιμή για όλα τα ενδοφλέβια αναισθητικά. Στην πραγματικότητα δεν συμβαίνει αυτό και άρα θεωρείται πιθανό τα αναισθητικά αυτά να έχουν και άμεσες επιδράσεις στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων, είτε με την μορφή αγγειοσυσπασσης ή αγγειοδιαστολής είτε με τροποποίηση των αυτορυθμιστικών μηχανισμών. Γενικά πάντως θεωρείται ότι τα ενδοφλέβια αναισθητικά δεν διαταράσσουν ούτε τους αυτορυθμιστικούς μηχανισμούς, ούτε την απαντητικότητα (responsiveness) των εγκεφαλικών αγγείων στις μεταβολές του CO<sub>2</sub>.

### Τα Βαρβιτουρικά (Θειοπεντάλη).

Προκαλεί δοσοεξαρτώμενη μείωση της CBF και της CMRO<sub>2</sub>. Αμέσως μετά την εισαγωγή στην αναισθησία μειώνονται αμφότερες κατά 30%[146,147]. Μεγαλύτερες δόσεις που προκαλούν ισοηλεκτρική γραμμή στο ΗΕΓ μειώνουν την CBF και τη CMRO<sub>2</sub> κατά 50%[86,148-149]. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ακόμη μεγαλύτερες δόσεις δεν προκαλούν παραπέρα μείωση των CBF και CMRO<sub>2</sub>, αφού η επίπτωσή της εξαντλείται στην κυτταρική κατανάλωση ενέργειας που αφορά στην ηλεκτρική δραστηριότητα και δεν αγγίζει το τμήμα που αφορά στην κυτταρική ομοιοστασία και τροφική λειτουργία.

**Εικόνα 3.** Εκατοστιαίες μεταβολές της CBF και της CMRO<sub>2</sub> όπως μετρήθηκαν σε μελέτες σε ανθρώπους σε σχέση με τους μη αναισθητοποιημένους της ομάδας ελέγχου. Μόνο η μελέτη που αφορά στη δεξμεντομιδίνη περιλαμβάνει συγχορήγηση ισοφλουρανίου σε πυκνότητα 0.5% [1].



Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι παρατηρείται πολύ γρήγορα φαινόμενο ανοχής στη δράση της θειοπεντάλης, όταν αυτή χορηγείται σε συνεχή έγχυση[150,151]. Σε ασθενείς με βαριά κρανιοεγκεφαλική κάκωση που υποβάλλονται σε “βαρβιτουρικό κόμμα” παρατηρείται ότι τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα, που απαιτούνται για να υπάρχει ηλεκτροεγκεφαλική καταστολή (burst suppression), μετά από 24 ώρες συνεχούς χορήγησης, είναι όλο και υψηλότερα και συνεχίζουν να αυξάνουν και στις επόμενες 48 ώρες χορήγησης[152]. Διατηρείται όμως τόσο η αυτορρύθμιση (σε ΜΑΠ μέχρι και 60 mmHg) όσο και η απαντητικότητα στο CO<sub>2</sub>[153,154].

#### *Προποφύλη.*

Η προποφύλη έχει επιπτώσεις παρόμοιες με εκείνες των κλασικών βαρβιτουρικών. Η χορήγηση προποφύλης σε δόση 2 mg/kg και στη συνέχεια με έγχυση 0,2 mg/kg/min προκαλεί μείωση της CBF κατά 51% και της CMRO<sub>2</sub> κατά 36%[155]. Σε άλλη μελέτη σε ασθενείς με επισκληρίδια αναισθησία, η χορήγηση προποφύλης με έγχυση 100 μg/kg/min επέφερε μείωση της CBF κατά 15% και της CMRO<sub>2</sub> κατά 18%[156]. Η μελέτη της χρησιμοποίησης γλυκόζης από τον εγκεφαλικό ιστό με την χρήση της τεχνικής PET έδειξε ομοιογενή μείωση της CMRO<sub>2</sub> κατά 48-58% κατά το πέρασμα από την πλήρη συνείδηση στην απώλειά της[77].

Σε συνδυασμό με τη φεντανύλη, η προποφύλη μείωσε σημαντικά την AjvDO<sub>2</sub> σε σχέση με τους συνδυασμούς της φεντανύλης με ισοφλουράνιο ή σεβοφλουράνιο σε ασθενείς με όγκο εγκεφάλου[157]. Ταυτόχρονα μετρήθηκε και σημαντική διαφορά στη μείωση της ICP. Αυτό επιβεβαιώνεται και από άλλη μελέτη, όπου η πίεση του ENY μειώθηκε κατά 32% και η CPP κατά 10% στη διάρκεια της εισαγωγής στην αναισθησία με προποφύλη (σε δόση 1,5 mg/kg σε 30 sec)[158]. Συμπερασματικά λοιπόν η προποφύλη μειώνει την CMRO<sub>2</sub>, τις CBF, CBV και ICP.

Η προποφύλη διατηρεί την απαντητικότητα της εγκεφαλικής κυκλοφορίας στις μεταβολές του CO<sub>2</sub> και τους αυτορρυθμιστικούς μηχανισμούς. Φαίνεται μάλιστα αυτή η συμπεριφορά να διατηρείται ακόμη και σε δόσεις που προκαλούν

ΗΕΓική σιγή[159-161]. Είναι όμως γεγονός ότι το ποσοστό μείωσης της CBF κατά την υποκαπνία περιορίζεται παρουσία προποφύλης. Αυτό μάλλον οφείλεται στο ότι η συζυγής μείωση της CBF, που αντιστοιχεί στην μείωση της CMRO<sub>2</sub> από την προποφύλη, μειώνει τα περιθώρια περαιτέρω μείωσης από την υποκαπνία[1].

Η συζήτηση σχετικά με την επιληπτογόνο δράση της προποφύλης οδηγείται στο συμπέρασμα ότι η προποφύλη, εκτός από μερικές αναφορές για πρόκληση οπισθότονου και χορειακών κινήσεων, δεν μπορεί να χαρακτηριστεί επιληπτογόνος παράγοντας και χρησιμοποιείται κατά κόρον σε περιπτώσεις όπου απαιτείται η καταστολή τέτοιων ανεπιθύμητων δράσεων[162-164].

#### *Ετομιδάτη.*

Η ετομιδάτη προκαλεί παράλληλες μειώσεις της CBF και της CMRO<sub>2</sub> με ταυτόχρονη προοδευτική καταστολή του ΗΕΓ[165-6]. Οι ταχύτητες ροής στην μέση εγκεφαλική αρτηρία μειώνονται κατά περίπου 27% όπως και με τη θειοπεντάλη[167]. Η δόση εισαγωγής στην αναισθησία 0,2 mg/kg επιφέρει μείωση της CBF κατά 34% και της CMRO<sub>2</sub> κατά 45% σε ενήλικες[136].

Στις μέχρι τώρα μελέτες δεν διαπιστώθηκε φαινόμενο ανοχής, παρότι μετρήθηκε στους σκύλους. Σε άλλη μελέτη διαπιστώθηκε ότι η ετομιδάτη μπορεί να μειώσει την ICP σε ασθενείς με βαριά κρανιοεγκεφαλική κάκωση σε δόσεις που δε προκαλούν ακόμη σημαντική ΗΕΓ καταστολή[168]. Όταν αυτή επιτευχθεί (άσχετα με ποιον παράγοντα), η ετομιδάτη δεν μπορεί πλέον να προκαλέσει μείωση της ICP. Σε αντίθεση πάντως με τα βαρβιτουρικά, η ετομιδάτη δεν προκαλεί ομοιογενή καταστολή αλλά η κατασταλτική της δράση αφορά κυρίως στον πρόσθιο εγκέφαλο[169].

Η ετομιδάτη μειώνει την ICP σε κρανιοεγκεφαλικούς ασθενείς και σε ασθενείς με όγκους του εγκεφάλου, χωρίς να επιφέρει σημαντική μεταβολή στη CPP[170,171]. Ανησυχία προκαλεί η διαπίστωση ότι η ετομιδάτη επιδεινώνει σημαντικά την εγκεφαλική υποξία και οξέωση, όταν κατά την διάρκεια των νευροχειρουργικών επεμβάσεων απαιτείται παρατεταμένος απο-

κλεισμός της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας [172]. Αυτό σε συνδυασμό με την καταστολή του φλοιού των επινεφριδίων, οδήγησε στη σπάνια χρήση της κατά την νευροχειρουργική αναισθησία.

Από όσα είναι γνωστά μέχρι σήμερα, η ετομιδάτη δεν διαταράσσει την απαντητικότητα της εγκεφαλικής κυκλοφορίας στις μεταβολές του CO<sub>2</sub>, ενώ δεν έχει μελετηθεί η επίπτωσή της στους αυτορρυθμιστικούς μηχανισμούς [136,166].

#### *Τα οπιοειδή*

##### **Μορφίνη.**

Σε μία μόνο πολύ παλιά μελέτη, η μορφίνη σε δόση 1 mg/kg, όταν χορηγήθηκε σαν μοναδικός αναισθητικός παράγοντας σε ανθρώπους, δεν προκάλεσε μεταβολή της CBF αλλά επέφερε μείωση της CMRO<sub>2</sub> κατά 41%[173]. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης προκαλούν έκπληξη καθώς δεν μπορεί να εξηγηθεί γιατί μια τόσο μεγάλη μείωση της CMRO<sub>2</sub> δεν ακολούθηθηκε από αντίστοιχη προσαρμογή της CBF.

Άλλες μελέτες επίσης παλιές, που χρησιμοποίησαν την ίδια δόση (1 mg/kg) αλλά και μεγαλύτερες (3 mg/kg) με συγχορήγηση όμως N<sub>2</sub>O, δεν διαπίστωσαν μεταβολές της CBF και της CMRO<sub>2</sub>[174]. Δεδομένου ότι, όπως θα αναπτυχθεί παρακάτω, το N<sub>2</sub>O αναμένεται να έχει διεγερτική επίπτωση και άρα να τείνει να αυξήσει τη CBF και τη CMRO<sub>2</sub>, θα πρέπει να θεωρείται ότι η μορφίνη μειώνει μέτρια τη CBF και τη CMRO<sub>2</sub>, τουλάχιστον στην μεγάλη δόση των 3 mg/kg. Δυστυχώς όλες οι μελέτες για την μορφίνη είναι παλιές. Αυτό θέτει σημαντικά ζητήματα ακρίβειας μετρήσεων (ίσως ακόμη και αδυναμίας συγκρίσεων ανάμεσα σε πολύ διαφορετικές μεθόδους προσδιορισμού των παραμέτρων που εξετάζονται). Επιπλέον, είναι γνωστό ότι η μορφίνη προκαλεί απελευθέρωση ισταμίνης, η οποία μπορεί να έχει αιμοδυναμικές επιπτώσεις όπως αγγειοδιαστολή των εγκεφαλικών αγγείων με αύξηση του CBV και επιπτώσεις στη CBF, ανάλογη με τη αγγειοδιαστολή και πτώση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης στο υπόλοιπο αγγειακό δένδρο.

Όσον αφορά την αυτορρύθμιση, μελέτη των ίδιων ερευνητών, με δόσεις μορφίνης 2 mg/kg και 70% N<sub>2</sub>O, δεν διαπίστωσε διαταραχή της

αυτορρύθμισης σε τιμές MAPI από 60 μέχρι 120 mmHg[175].

##### **Φεντανύλη.**

Και για τη φεντανύλη, τα δεδομένα δεν προέρχονται από εκτενείς μελέτες αλλά από μικρές, πλην όμως πιο πρόσφατες. Η πιο παλιά από αυτές διαπίστωσε μείωση της CBF και της CMRO<sub>2</sub> κατά 21% και 26% αντίστοιχα μετά από χορήγηση φεντανύλης σε δόση 17 µg/kg μαζί με N<sub>2</sub>O 50% σε πέντε ασθενείς για αγγειογραφία εγκεφάλου[138]. Δεν είχαν χορηγηθεί άλλοι φαρμακευτικοί παράγοντες εκτός από ατροπίνη και πανκουρόνιο (!).

Άλλη μελέτη διαπίστωσε μείωση της CBF κατά 25% με δόσεις φεντανύλης 100 µg/kg και συγχορήγηση διαζεπάμης 0,4 mg/kg[176]. Και εδώ είναι προφανές ότι δεν μπορεί να αποκλειστεί σημαντική συμμετοχή της διαζεπάμης στο μετρημένο αποτέλεσμα. Πολύ μικρότερες δόσεις φεντανύλης (1,5 µg/kg) προκαλούν ανομοιογενή μεταβολή της CBF με αύξησή της στις μετωπιαίες, τις κροταφικές και παρεγκεφαλικές περιοχές και μείωσή της σε περιοχές που σχετίζονται με την αντίληψη του πόνου[177].

Σε πειραματόζωα αναισθητοποιημένα με πεντοβαρβιτάλη, η φεντανύλη σε δόση 25 µg/kg δεν προκαλεί μεταβολές της CBF και της CMRO<sub>2</sub>, ενώ ταυτόχρονα διατηρείται η αυτορρύθμιση, η δυνατότητα εμφάνισης υπεραιμίας σαν απάντηση στην υποξία και η απαντητικότητα στις μεταβολές του CO<sub>2</sub>[178]. Άλλες μελέτες σε πειραματόζωα διαπίστωσαν μειώσεις της CBF και της CMRO<sub>2</sub>, πολύ μεγαλύτερες από εκείνες που παρατηρούνται σε ανθρώπους.

Συμπερασματικά, η φεντανύλη, όπως και η μορφίνη προκαλεί μέτρια μείωση της CBF και της CMRO<sub>2</sub> όταν ο εγκέφαλος είναι σε αδράνεια, ενώ όταν βρίσκεται σε διέγερση οι παραπάνω μεταβολές μεγεθύνονται σημαντικά.

##### **Αλφεντανίλη.**

Η επίπτωση της αλφεντανίλης στη CBF και τη CMRO<sub>2</sub> δεν έχει μελετηθεί στον άνθρωπο. Μελέτες σε πειραματόζωα σε δόσεις από 25-320 µg/kg δεν προκάλεσαν καμία μεταβολή στη CBF και τη CMRO<sub>2</sub>, ούτε διατάραξαν την αυτορρύθμιση, τη δυνατότητα εμφάνισης υπεραιμίας σαν απάντηση στην υποξία και την απαντητικότητα στις μεταβολές του CO<sub>2</sub>[179-81].

### **Σουφεντανίλη.**

Η πλειονότητα των μελετών σχετικά με την σουφεντανίλη καταδεικνύει ότι η χρήση της επιφέρει από μέτριες έως μηδενικές μειώσεις της CBF και της CMRO<sub>2</sub>. Οι μεγαλύτερες μεταβολές φαίνεται να σχετίζονται με μεγαλύτερες δόσεις του φαρμάκου[182-184]. Έτσι δόσεις των 10 μg/kg επέφεραν μείωση της CBF κατά 29% και της CMRO<sub>2</sub> κατά 21%, ενώ δόσεις των 0,5 μg/kg δεν προκαλούν καμία απολύτως μεταβολή.

Τα υπάρχοντα δεδομένα, τόσο από μελέτες σε ανθρώπους όσο και σε πειραματόζωα, επιβεβαιώνουν ότι η σουφεντανίλη δεν προκαλεί μεταβολές της ICP σε κλινικά χορηγούμενες δόσεις. Μερικές όμως μελέτες διαπίστωσαν αύξησή της[185-7]. Φαίνεται ότι αυτές οι αυξήσεις είναι αποτέλεσμα ενεργοποίησης της αυτορρυθμικής της εγκεφαλικής αιματικής ροής με ερέθισμα την αιφνίδια μείωση της ΜΑΠ μετά από τη χορήγηση της σουφεντανίλης. Το μήνυμα για τον κλινικό γιατρό είναι ότι η σουφεντανίλη, αλλά και οι αλφεντανύλη και φεντανύλη, πρέπει να χορηγούνται με τέτοιο τρόπο ώστε να μην επιφέρουν οξεία αιμοδυναμικά αποτελέσματα στη συστηματική κυκλοφορία. Η μείωση της ΜΑΠ προφανώς προκαλεί μείωση της CPP και αντιρροπητική αύξηση της ICP λόγω της αγγειοδιαστολής της εγκεφαλικής κυκλοφορίας από τον αυτορρυθμιστικό μηχανισμό. Και οι δύο μεταβολές μπορούν να αποδειχθούν καταφανέστατα καταστροφικές για τον εγκέφαλο. Άρα η χρήση της σουφεντανίλης στη νευροχειρουργική αναισθησία είναι επιτρεπτή, αρκεί να αποφεύγονται οι ανεπιθύμητες επιπτώσεις στη συστηματική κυκλοφορία.

### **Ρεμιφεντανίλη.**

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κρανιοτομή για αφαίρεση υπερσκληνιδιακού όγκου, μια δόση 1 μg/kg δεν προκάλεσε μεταβολή της ICP [188]. Σε άλλη μελέτη, η έγχυση ρεμιφεντανίλης με ρυθμό 0,35 μg/kg/min προκάλεσε μεταβολές αντίστοιχες με εκείνες που επιφέρει η χορήγηση ισοφλουρανίου/N<sub>2</sub>O ή φεντανύλης/N<sub>2</sub>O, χωρίς να διαταραχθεί η απαντητικότητα στο CO<sub>2</sub>[189]. Οι μεγαλύτερες δόσεις, της τάξης των 5 μg/kg που ακολουθούνται από έγχυση 3 μg/kg/min μειώνουν την CBF κατά

30%, χωρίς να επέρχεται παράλληλα μεταβολή της ΜΑΠ. Όταν η δόση φόρτισης μειώνονταν στα 2 μg/kg δεν μετρήθηκαν μεταβολές της CBF, παρότι συνεχίζονταν η έγχυση με ρυθμό 3 μg/kg/min[190]. Βέβαια σε όλες τις παραπάνω μελέτες συγχρηγήθηκαν και άλλοι παράγοντες που θα μπορούσαν να έχουν επιδράσει ποικιλότροπα στην εγκεφαλική κυκλοφορία.

Νεότερες μελέτες με την τεχνική PET, δείχνουν ότι η έγχυση ρεμιφεντανίλης σε χαμηλές, δόσεις καταστολής μπορεί να αυξάνει την CBF. Σε υγιείς εθελοντές, η χορήγηση ρεμιφεντανίλης σε έγχυση 0,05 - 0,15 μg/kg/min προκάλεσε αύξηση της CBF στο μετωπιαίο, στον κατώτερο βρεγματικό και παραπληρωματικό κινητικό φλοιό. Ταυτόχρονα μετρήθηκαν μειώσεις της CBF στην παρεγκεφαλίδα, στον ανώτερο κροταφικό λοβό και στη φαιά ουσία του μεσεγκεφάλου[191]. Οι μεγαλύτερες αυξήσεις της CBF μετρήθηκαν σε όσους ελάμβαναν τις μεγαλύτερες δόσεις της ρεμιφεντανίλης. Τα αποτελέσματα επιβεβαιώνονται και με την μέτρηση της αιματικής ροής στο εγκέφαλο με άλλες τεχνικές όπως το MRI[192,193].

Γενικά, μπορεί να ειπωθεί ότι η ρεμιφεντανίλη, σε μικρές, ηρεμιστικές δόσεις προκαλεί μικρές αυξήσεις της CBF. Με μεγαλύτερες δόσεις ή με τη συγχρηγήση άλλων αναισθητικών παραγόντων, η CBF είτε δεν επηρεάζεται είτε μειώνεται μέτρια.

### *Οι Βενζοδιαζεπίνες.*

Οι βενζοδιαζεπίνες προκαλούν παράλληλες μειώσεις της CBF και της CMRO<sub>2</sub>. Σε ασθενείς με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, 15 mg διαζεπάμης επιφέρουν μείωση των CBF και CMRO<sub>2</sub> κατά 25%[194]. Η μιδαζολάμη, όταν χορηγείται σε υγιείς εθελοντές σε δόση 0,15 mg/kg επιφέρει μείωση της CBF κατά 30 - 34% [195, 196]. Η μέτρηση με τεχνική PET διαπίστωσε μείωση της CBF κατά 12% με αντίστοιχες δόσεις και εντόπισε ανομοιογένεια στην επίπτωση της μιδαζολάμης: οι περιοχές που υπέστησαν την μεγαλύτερη μείωση ήταν αυτές που έχουν σχέση με την εγρήγορση, την μνήμη και την προσοχή[197]. Την ίδια στιγμή η απαντητικότητα στις μεταβολές του CO<sub>2</sub> δεν μεταβλήθηκε [198]. Οι βενζοδιαζεπίνες λοιπόν προκαλούν μέτρια μείωση της CBF η οποία πιθανότατα είναι αποτέλεσμα προσαρμογής της CBF στη



μειωμένη CMRO<sub>2</sub>. Η επίπτωση αυτή χαρακτηρίζεται μέτρια με βάση το χαρακτηρισμό της μείωσης που προκαλούν τα οπιοειδή ως ελαφράς και των βαρβιτουρικών ως σημαντικής. Έτσι είναι προφανώς ασφαλής η χορήγηση των βενζοδιαζεπινών σε ασθενείς με ενδοκράνια υπέρταση, με την προϋπόθεση ότι με κατάλληλες παρεμβάσεις δεν θα επιτραπεί η ανάπτυξη αναπνευστικής καταστολής και υπερκαπνίας.

Η φλουμαζενίλη, ανταγωνιστής των βενζοδιαζεπινών στους υποδοχείς τους, δεν έχει κανένα αποτέλεσμα στη CBF και τη CMRO<sub>2</sub>, όταν χορηγείται σε μη αναισθητοποιημένους εθελοντές[199-200]. Η χορήγησή της για αναστροφή των βενζοδιαζεπινών έδωσε αντικρουόμενα αποτελέσματα. Άλλες μελέτες δεν διαπίστωσαν μεταβολές της CBF, της CMRO<sub>2</sub> και της ICP, τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ανθρώπους [201-203], ενώ άλλες μέτρησαν βαρύτερες αυξήσεις της ICP όταν η φλουμαζενίλη χορηγήθηκε για αναστροφή των βενζοδιαζεπινών σε ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση και μη αποτελεσματικό έλεγχο της ICP πριν την χορήγησή της[201,204,205]. Παρατηρείται ότι με τη χορήγησή της η ICP δεν επανέρχεται απλά σε επίπεδα πριν τη χορήγηση των βενζοδιαζεπινών αλλά ξεπερνά αυτά τα όρια και άρα εμφανίζει φαινόμενο υπερδιόρθωσης (overshoot), που μάλλον οφείλεται σε περίπλοκους νευρογενείς μηχανισμούς αφύπνισης[206].

#### *Η Κεταμίνη.*

Σε σχέση με τα υπόλοιπα ενδοφλέβια αναισθητικά, η κεταμίνη είναι πολύ διαφορετική καθώς προκαλεί σαφή αύξηση της CBF και της CMRO<sub>2</sub>[142,207,208]. Υποαναισθητικές δόσεις κεταμίνης (0,2-0,3 mg/kg) μπορούν να αυξήσουν την CMRO<sub>2</sub> κατά 25%, όπως εκτιμάται με το PET. Η αύξηση αυτή είναι ανομοιογενής και αφορά κυρίως στα μετωπιαία και πρόσθια τμήματα της τοξοειδούς δεσμίδας της λευκής ουσίας του εγκεφάλου με παράλληλη μείωση της CBF στην παρεγκεφαλίδα[209]. Οι αυξήσεις αυτές φαίνεται να αφορούν κυρίως στο S εναντιομερές, ενώ το R εναντιομερές προκαλεί τα αντίθετα αποτελέσματα. Όλες αυτές οι μεταβολές συνοδεύονται από αντίστοιχες μεταβολές στην CBF[210,211]. Η κεταμίνη αυξάνει πρωτίστως τη CMRO<sub>2</sub> και οι αλλαγές της

CBF είναι αποτέλεσμα της μη διαταραχθείσας αυτορύθμισης. Επιπλέον η κεταμίνη δεν μεταβάλλει την απαντητικότητα της εγκεφαλικής κυκλοφορίας στις μεταβολές του CO<sub>2</sub>[212,213].

Νεότερες μελέτες διαπιστώνουν σημαντική αύξηση της CBF κατά 13,7% σε υποαναισθητικές δόσεις και κατά 36,4% σε αναισθητικές δόσεις, όταν χρησιμοποιήθηκε η S-κεταμίνη. Αυτές οι μεταβολές δεν συνοδεύτηκαν από μεταβολή της CMRO<sub>2</sub> παρά μόνο κατά 15,7% στο μετωπιαίο φλοιό. Ταυτόχρονα με την μεγαλύτερη αύξηση της CBF μετρήθηκε και η μέγιστη αύξηση του CBV κατά 51,9%[214]. Αυτή η μελέτη αμφισβητεί την θεωρία ότι η πρωτογενής επίπτωση της κεταμίνης είναι η αύξηση της CMRO<sub>2</sub> και η μεταβολή της CBF είναι δευτερογενής. Επιπλέον διαπίστωσε ότι στη μέγιστη αναισθητική της συγκέντρωση η S-κεταμίνη δεν επέφερε καμία μεταβολή στη CMRg εκτός από την περιοχή του θαλάμου (τοπική αύξηση της CMRg κατά 11,7%).

Οι αυξήσεις της CBF οδηγούν σε αντίστοιχες αυξήσεις της ICP. Η συγχορήγηση όμως διάφορων αναισθητικών παραγόντων (διαζεπάμη, μιδαζολάμη, ισοφλουράνιο με N<sub>2</sub>O, προποφόλη) απαλείφουν ή προλαμβάνουν τα αποτελέσματα της κεταμίνης στην εγκεφαλική κυκλοφορία [208,215-218]. Μάλιστα αναφέρεται μείωση της ICP μετά από χορήγηση κεταμίνης σε μεγάλη δόση (1,5-5 mg/kg) σε κρανιοεγκεφαλικούς ασθενείς που έλαβαν αναισθησία με προποφόλη[219]. Προφανώς η κεταμίνη δεν πρέπει να χορηγηθεί σαν μοναδικός αναισθητικός παράγοντας σε ασθενείς με μειωμένη ευενδοτότητα του εγκεφάλου, μπορεί όμως να χρησιμοποιηθεί με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κάποιον από τους προαναφερθέντες αναισθητικούς παράγοντες.

#### *Η Λιδοκαΐνη.*

Σε μη αναισθητοποιημένους εθελοντές η χορήγηση 5 mg/kg λιδοκαΐνης σε διάστημα 30 λεπτών και στη συνέχεια έγχυση με ρυθμό 45 μg/kg/min προκαλεί μείωση της CBF και της CMRO<sub>2</sub> κατά 24% και 20% αντίστοιχα[220]. Οι μεταβολές αυτές πιθανά οφείλονται πρωτογενώς στη μεγάλη μείωση της CMRO<sub>2</sub> που επιφέρει η λιδοκαΐνη σαν σταθεροποιητής του δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης αλλά και

μειώνοντας την ενέργεια που απαιτείται για την διατήρηση της ανατομικής ακεραιότητάς της.

Οι Bedford και συν. συνέκριναν το αποτέλεσμα που έχουν στην πρόληψη αύξησης της ICP μια δόση 3 mg/kg θειοπεντάλης και 1,5 mg/kg λιδοκαΐνης κατά την τοποθέτηση του σταθεροποιητή του κρανίου τύπου Mayfield σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κρανιοτομία[221]. Και οι δύο παράγοντες αποδείχθηκαν το ίδιο αποτελεσματική στην μείωση της ICP, ενώ η θειοπεντάλη προκάλεσε μεγαλύτερη μείωση της ΜΑΠ. Μια δόση 1,5-2 mg/kg λιδοκαΐνης μειώνει αποτελεσματικά αλλά και προλαμβάνει την αύξηση της ICP κατά την αναρρόφηση των ενδοτραχειακών εκκρίσεων[222]. Η δόση αυτή μάλλον αντιστοιχεί σε επίπεδα πλάσματος μικρότερα από 7,5 µg/mL. Δεδομένου ότι η επιληπτογόνος δράση της λιδοκαΐνης εμφανίζεται σε ασθενείς σε εγρήγορση σε επίπεδα πλάσματος μεγαλύτερα από 5-10 µg/mL αλλά και του γεγονότος ότι αυτή η δράση δεν εμφανίζεται σε αναισθητοποιημένους ασθενείς, η παραπάνω δόση φαίνεται μάλλον μια συνετή επιλογή[223,224].

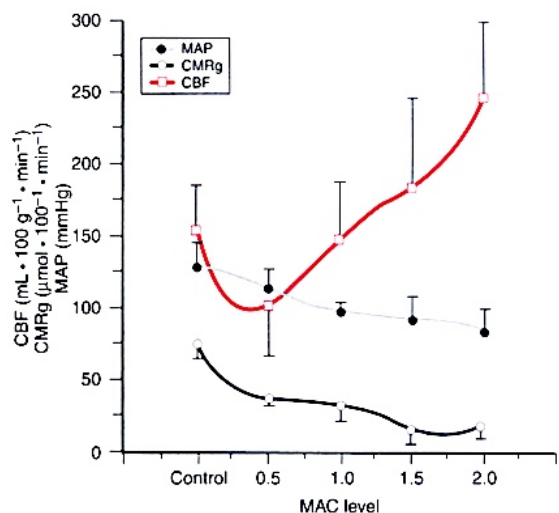
### Τα Πτητικά Αναισθητικά.

Η δράση των πτητικών αναισθητικών διαφέρει σημαντικά από εκείνη των ενδοφλέβιων, τα οποία όπως ήδη αναφέρθηκε προκαλούν κατά κανόνα παράλληλες και αντιστοιχες μεταβολές της CBF και της CMRO<sub>2</sub>. Όλα τα πτητικά αναισθητικά προκαλούν δοσοεξαρτώμενη καταστολή του μεταβολικού ρυθμού του εγκεφάλου[87,224-229]. Επιπλέον όλα τα πτητικά αναισθητικά έχουν αγγειοδιασταλτική δράση στην εγκεφαλική κυκλοφορία με άμεση δράση στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων. Άρα το τελικό αποτέλεσμα εξαρτάται από την ισορροπία ανάμεσα στην μείωση της CBF (έμμεσο αποτέλεσμα) που επέρχεται από την μείωση της CMRO<sub>2</sub> (άμεσο αποτέλεσμα) και την αύξηση της CBF (άμεσο αποτέλεσμα) από την αγγειοδιαστολή των πτητικών αναισθητικών. Σε γενικές γραμμές η επίπτωσή τους έχει ως εξής: Σε χαμηλές δόσεις (0,5 MAC) το τελικό αποτέλεσμα είναι μείωση της CBF καθώς επικρατεί η μείωση της CMRO<sub>2</sub> και η συνεπακόλουθη ομότιμη μείωση της CBF. Σε δόσεις της 1 MAC η CBF δεν μεταβάλλεται καθώς οι δύο παραπάνω μηχανισμοί είναι σε ισορροπία. Σε δόσεις μεγα-

λύτερες από 1 MAC η CBF αυξάνει σημαντικά καθώς επικρατεί η αγγειοδιασταλτική δράση τους, παρά την επίσης σημαντικά μειωμένη CMRO<sub>2</sub> (Εικόνα 4,5).

Αυτή η παρέκκλιση από την αντιστοιχη και ομότιμη μεταβολή των CBF και CMRO<sub>2</sub> περιγράφεται σαν αποσύνδεση του μεταβολισμού από την αιματική ροή. Πολλαπλές έρευνες δεν επιβεβαίωσαν την παρέκκλιση αυτή. Έδειξαν δηλαδή ότι δεν παρατηρείται αποσύνδεση, αντίθετα διατηρείται η αναλογική σχέση και οι μεταβολές κινούνται προς την αυτή κατεύθυνση [94,226,230-234]. Άρα είναι μάλλον προτιμότερο να μιλούμε για μεταβολή της αναλογικότητας των μεταβολών και όχι για αποσύνδεση της CBF από τη CMRO<sub>2</sub>. Αυτή η νέα σχέση αναλογίας μεταβάλλεται επίσης από την τιμή της MAC: όσο μεγαλύτερη η συγκέντρωση (σε πολλαπλάσια της MAC) των πτητικών αναισθητικών που εισπνέει ο ασθενής, τόσο αυξάνει ο λόγος CBF/CMRO<sub>2</sub>, με άλλα λόγια όσο μεγαλύτερη η εισπνεόμενη συγκέντρωσή τους, τόσο περισσότερο πλεονασματική είναι η αιμάτωση του εγκεφάλου σε σχέση με την κατανάλωση O<sub>2</sub> που έχει την συγκεκριμένη στιγμή [227,235-237].

**Εικόνα 4.** Η συσχέτιση ανάμεσα στην CMRg, τη CBF και την συγκέντρωση του Ισοφλουρανίου στον κινητικό και αισθητικό φλοιό σε γάτες[92].



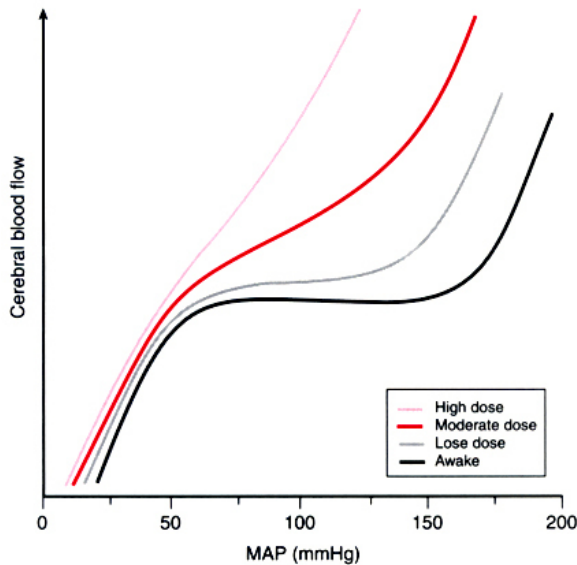
Έτσι οι σημαντικές επιπτώσεις από την κλινική χρήση των πτητικών αναισθητικών περιλαμβάνουν την αύξηση της CBF και του CBV, που πιθανά θα προκύψουν, με άμεσο διακύβευμα την αύξηση της ICP. Με σειρά φθίνουσας

ισχύος η αγγειοδιασταλτική ισχύς των συνηθέστερων πτητικών αναισθητικών είναι: Αλοθάνιο >> Ενφλουράνιο > Δεσφλουράνιο ≈ Ισοφλουράνιο > Σεβοφλουράνιο.

#### Η επίπτωση στην CBF.

Η επίπτωση των πτητικών αναισθητικών στην CBF αλλά και στην διαταραχή της αυτορρύθμισης και στην μεταβολή της συστηματικής αρτηριακής πίεσης οφείλεται στην προκαλούμενη αγγειοδιαστολή. Άρα η συγκριτική τους παρουσίαση οφείλει να αναφέρεται σε ίδιες τιμές αρτηριακής πίεσης, έστω και αν αυτή συντηρείται με την βοήθεια φαρμακευτικών παραγόντων. Η πλέον ακριβής εκτίμηση αφορά προφανώς σε μη αναισθητοποιημένους ασθενείς, ώστε να αποφευχθεί η επίδραση άλλων συγχωρηγούμενων αναισθητικών παραγόντων.

**Εικόνα 5:** Σχηματική αναπαράσταση της επίπτωσης των πτητικών αναισθητικών στην CBF[1].



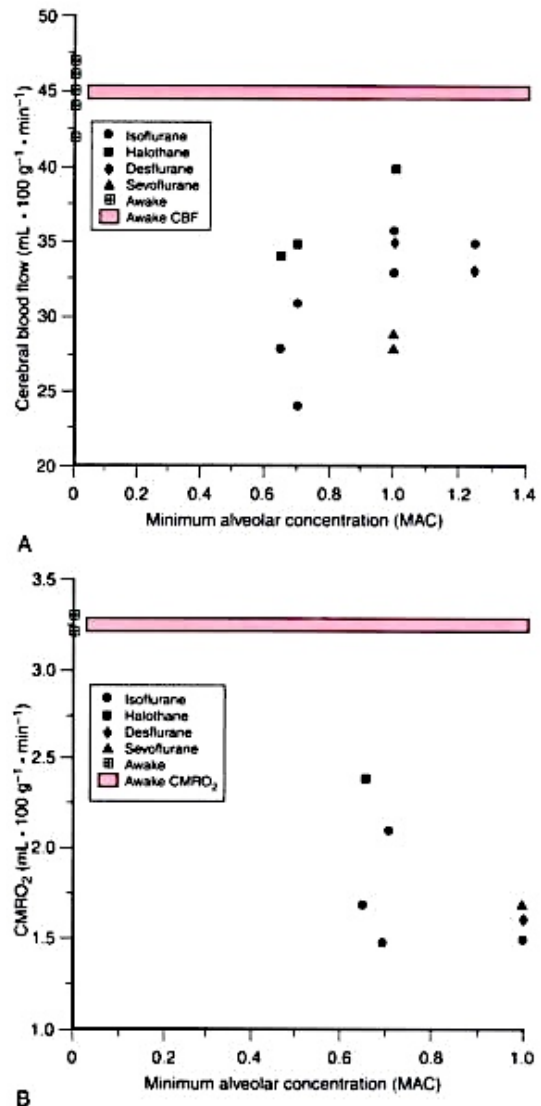
Για το Αλοθάνιο και το Ενφλουράνιο δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα. Το Αλοθάνιο σε δόση 1 MAC αυξάνει σημαντικά την CBF σε σχέση με τις τιμές πριν την αναισθησία, παρ' ότι η συστηματική αρτηριακή πίεση μειώνεται σημαντικά. Άλλοι ερευνητές διαπίστωσαν ότι σε ανθρώπους, όταν η ΜΑΠ διατηρείται στα 80 mmHg, η χορήγηση Αλοθανίου 1,1 MAC αυξάνει την CBF κατά 191% και μειώνει τη CMRO<sub>2</sub> κατά 10%[238-242].

Το ενφλουράνιο, σε δόση 1,2 MAC επίσης αυξάνει την CBF κατά 45% και μειώνει τη

CMRO<sub>2</sub> κατά 15% σε σχέση με τις τιμές σε εγρήγορση[243]. Όπως και με το Αλοθάνιο, έτσι και για το Ενφλουράνιο, οι τεράστιες αυτές μεταβολές αποδίδονται στην έντονη αγγειοδιαστολή της εγκεφαλικής κυκλοφορίας.

Το Ισοφλουράνιο αντίθετα, δεν επιφέρει τόσο δραματικές μεταβολές των CBF και CMRO<sub>2</sub>. Σε δόση 1,1 MAC αυξάνει τη CBF κατά 19% και μειώνει τη CMRO<sub>2</sub> κατά 45%[234].

**Εικόνα 6.** Η επίπτωση των πτητικών αναισθητικών στη CBF και τη CMRO<sub>2</sub>. Σε αυτές τις μελέτες η τιμή της PaCO<sub>2</sub> διατηρήθηκε στα όρια της νορμοκαπνίας (35-40 mmHg) και η αρτηριακή πίεση σε φυσιολογικά επίπεδα. Στις περισσότερες από τις μελέτες η CBF μετρήθηκε με την τεχνική του αδρανούς αερίου[1].



Πιο σύγχρονες κλινικές μελέτες διαπίστωσαν ότι το Σεβοφλουράνιο και το Δεσφλουράνιο σε δόσεις 1 MAC, μειώνουν την CBF κατά 38%

και 22% αντίστοιχα και την CMRO<sub>2</sub> κατά 39% και 35% αντίστοιχα[244-246]. Οι μελέτες αυτές όμως μέτρησαν τη CBF με τεχνική του αδρανούς αερίου. Η τεχνική αυτή μετρά την CBF κατά κύριο λόγο στο φλοιό και πιθανά υποεκτιμά το συνολικό αποτέλεσμα στην εγκεφαλική κυκλοφορία (Εικόνα 6). Άλλες μελέτες που παρακολούθησαν τις μεταβολές της CBF με την τεχνική Doppler στην μέση εγκεφαλική αρτηρία (MCA) δεν διαπίστωσαν σημαντικές διαφορές μεταξύ του Δεσφλουρανίου, του Σεβοφλουρανίου και του Ισοφλουρανίου[247-249]. Είναι γεγονός πάντως ότι στη βιβλιογραφία παρατηρείται σημαντική ανομοιογένεια [250,251-261] ως προς τις επιπτώσεις των πτητικών αναισθητικών που μάλλον οφείλονται σε διαφορετικά πρωτόκολλα των μελετών αλλά και στην ανομοιογένεια των μεταβολών της CBF στο σύνολο της εγκεφαλικής κυκλοφορίας.

#### *Η επίπτωση στη CMRO<sub>2</sub>.*

Όλα τα πτητικά αναισθητικά προκαλούν μείωση της CMRO<sub>2</sub>. Η μείωση αυτή σε μια δεδομένη συγκέντρωση είναι μικρότερη για το Αλοθάνιο σε σχέση με τα άλλα πτητικά αναισθητικά. Η επίπτωση του Σεβοφλουρανίου είναι σχεδόν ίδια με εκείνη του Ισοφλουρανίου[88]. Το Δεσφλουράνιο, τουλάχιστον σε συγκεντρώσεις πάνω από 1 MAC, προκαλεί σχετικά μικρότερη καταστολή της CMRO<sub>2</sub> σε σχέση με το Ισοφλουράνιο[87,228]. Παρ' ότι δεν έχουν γίνει συγκριτικές μελέτες σε ανθρώπους, από μεμονωμένες μελέτες προκύπτει ότι σε συγκέντρωση 1 MAC το Ισοφλουράνιο μειώνει την CMRO<sub>2</sub> κατά 25%, το Σεβοφλουράνιο κατά 38% και το Δεσφλουράνιο κατά 22% [244,245, 262]. Η CMRO<sub>2</sub> στις παραπάνω μελέτες μετρήθηκε με τον υπολογισμό της AjvDO<sub>2</sub> μεταξύ του αίματος της έσω καρωτίδας και της έσω σφαγίτιδας.

Μελέτες με την τεχνική PET σε ανθρώπους έδειξαν ότι το Αλοθάνιο σε συγκέντρωση 0,9 MAC και το Ισοφλουράνιο σε 0,5 MAC μπορούν να μειώσουν την χρησιμοποίηση γλυκόζης από τον εγκέφαλο (CMRg) κατά 40% και 46% αντίστοιχα.

Η μείωση της CMRO<sub>2</sub> όπως είναι αναμενόμενο είναι δόσοεξαρτώμενη. Το Ισοφλουράνιο και

πιθανά και το Σεβοφλουράνιο και το Δεσφλουράνιο, επιτυγχάνουν την μεγαλύτερη μείωση της CMRO<sub>2</sub> σε συγκεντρώσεις που προκαλούν πλήρη ΗΕΓική καταστολή (ισοηλεκτρική γραμμή)[1]. Για τον άνθρωπο αυτές οι συγκεντρώσεις είναι κλινικά χρησιμοποιούμενες και αντιστοιχούν στα 1,5 - 2 MAC[247,263].

Ακόμη μεγαλύτερες συγκεντρώσεις των πτητικών αναισθητικών δεν επιφέρουν περαιτέρω μείωση της CMRO<sub>2</sub>. Εξαιρέση αποτελεί το Αλοθάνιο το οποίο σε συγκεντρώσεις πάνω από 4 MAC συνεχίζει να επιφέρει όλο και μεγαλύτερη καταστολή της CMRO<sub>2</sub>. Η δράση αυτή φαίνεται ότι ευοδώνεται με εμπλοκή στον μηχανισμό της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης αλλά είναι αναστρέψιμη μετά την αποβολή του Αλοθανίου από τον οργανισμό[225].

Ενδιαφέρον έχει η παρατήρηση ότι η σχέση μεταξύ CBF και CMRO<sub>2</sub> δεν είναι εσαεί γραμμική. Αρχικά καθώς αυξάνει η συγκέντρωση του πτητικού αναισθητικού (Αλοθάνιο, Ενφλουράνιο, Ισοφλουράνιο) εμφανίζεται ΗΕΓική εικόνα, που αντιστοιχεί στη βαθμιαία εισαγωγή στην αναισθησία και συνοδεύεται από σημαντική μείωση της CMRO<sub>2</sub>[146]. Από εκεί και πέρα η CMRO<sub>2</sub> μειώνεται με ένα βραδύτερο, πλην όμως δόσοεξαρτώμενο ρυθμό. Παράλληλα, άλλες μελέτες διαπιστώνουν σημαντική αύξηση της CBF πριν καν εμφανιστούν οι μεταβολές της CMRO<sub>2</sub> κατά την εισαγωγή στην αναισθησία με Αλοθάνιο[147].

Όπως έχει αναφερθεί προηγουμένως και για τα ενδοφλέβια αναισθητικά, οι μεταβολές της CBF και CMRO<sub>2</sub> δεν κατανέμονται ομοιογενώς. Το Αλοθάνιο επιφέρει τις πλέον ομοιογενείς μεταβολές τόσο για την CBF όσο και τη CMRO<sub>2</sub>. Το Ισοφλουράνιο αυξάνει τη CBF κυρίως στις υποφλοιώδεις περιοχές, στον προμήκη, τη γέφυρα και την παρεγκεφαλίδα. Αντίθετα οι μεγαλύτερες μειώσεις της CMRO<sub>2</sub> αφορούν στον νεοεγκέφαλο[264]. Το Σεβοφλουράνιο σε συγκέντρωση 1 MAC αυξάνει την CBF την παρεγκεφαλίδα και την μειώνει στις φλοιϊκές περιοχές[251]. Το Δεσφλουράνιο δεν έχει μελετηθεί σε αυτόν τον τομέα.

#### *Η επίπτωση στο CBV.*

Η μελέτη της επίπτωσης των πτητικών αναισθητικών στη CBF έχει αξία καθώς θεωρείται

ότι δίνει στοιχεία για την μεταβολή του CBV και άρα της ICP που είναι η πραγματικά κλινικά χρήσιμη παράμετρος της δράσης τους. Η μεγαλύτερη ποσότητα του ενδοκρανιακού όγκου αίματος βρίσκεται στις φλέβες. Παρ' ότι υπάρχει λογική συσχέτιση ανάμεσα στις μεταβολές της CBF και του CBV, στην πραγματικότητα η μεταβολή του CBV ποσοστιαία είναι σημαντικά μικρότερη από εκείνη της CBF. Ακόμη περισσότερο, οι μεταβολές του CBV μεταφράζονται σε ακόμη μικρότερες ποσοστιαία μεταβολές της ICP. Αυτές οι συσχετίσεις λειτουργούν αποσβεστικά στις έντονες μεταβολές της CBF. Άρα οι μεταβολές της CBF δεν μπορούν να προβλέψουν αξιόπιστα και με ακρίβεια της μεταβολές του CBV και της ICP. Αντίστοιχη σχέση ισχύει και με τις επιπτώσεις των μεταβολών της PaCO<sub>2</sub> στο CBV. Ο CBV μειώνεται με την υποκαπνία και αυξάνει με την υπερκαπνία. Το μέγεθος της μεταβολής όμως του CBV είναι σαφώς μικρότερο από εκείνο της CBF[265].

*Αυτορρύθμιση της εγκεφαλικής κυκλοφορίας και απαντητικότητα στις μεταβολές της PaCO<sub>2</sub>.*

Η απαντητικότητα στις μεταβολές του CO<sub>2</sub> διατηρείται με όλα τα πτητικά αναισθητικά [266-8]. Αντίθετα όμως η αυτορρύθμιση διαταράσσεται σημαντικά. Η διαταραχή αυτή αφορά κυρίως στα πτητικά αναισθητικά με την μεγαλύτερη αγγειοδιασταλτική ικανότητα και είναι δόσοεξαρτώμενη.

Έτσι το Σεβοφλουράνιο προκαλεί τις μικρότερες διαταραχές στην αυτορρύθμιση. Μάλιστα κάποιες μελέτες δεν διαπίστωσαν μεταβολή της ταχύτητας της CBF σε αναισθησία με Σεβοφλουράνιο σε δόσεις 1,2-1,5 MAC, όταν επιχειρήθηκε η αύξηση της ΜΑΠ με φενυλεφρίνη [268-70], αλλά ούτε και όταν προκλήθηκε υπόταση με αιμορραγία[271]. Είναι γεγονός ότι η αύξηση της ΜΑΠ σπάνια αποτελεί κλινικό πρόβλημα για την αυτορρύθμιση. Το σημαντικότερο και πλέον ζωτικής σημασίας είναι η ικανότητα διατήρησης της αυτορρύθμισης σε υπόταση και κυρίως όταν αυτή προέρχεται από αιμορραγία, όπου μοιραία θα ακολουθήσει και σημαντική διαταραχή στην ικανότητα του αίματος να μεταφέρει O<sub>2</sub>.

*Κλινικές επιπτώσεις.*

Τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν μέχρι τώρα δείχνουν ότι το Ισοφλουράνιο, το Δεσφλουράνιο και το Σεβοφλουράνιο έχουν μικρό αγγειοδιασταλτικό αποτέλεσμα στον εγκεφαλικό φλοιό του ανθρώπου, όταν χορηγούνται σε δόσεις μικρότερες από 1 MAC. Πιθανώς μάλιστα να μειώνουν τη CBF. Αυτά βέβαια τα δεδομένα πρέπει να αξιολογούνται με πολύ προσοχή. Με δεδομένη την δυσαναλογία στις μεταβολές μεταξύ CBF και CBV, πρέπει κανείς να υπολογίζει ότι μια υπολογίσιμη μείωση της CBF δεν μεταφράζεται απαραίτητα και σε αντίστοιχη μείωση του CBV. Έτσι παρατηρείται σε διάφορες μελέτες σημαντική αύξηση της ICP σε δόσεις Ισοφλουρανίου που θα ανέμενε κανείς να επιφέρουν μείωση της CBF.

Η υποκαπνία άλλες φορές επιτυγχάνει να αδρανοποιήσει αυτές τις αυξήσεις, άλλες φορές όμως, όπως στην περίπτωση ασθενών με όγκους εγκεφάλου δεν έχει καμία επίπτωση. Επιπλέον σε πειραματικά μοντέλα κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων η υποκαπνία αποτυγχάνει να προλάβει την αύξηση της ICP από τη χορήγηση πτητικών αναισθητικών[272-5]. Το Ισοφλουράνιο, το Σεβοφλουράνιο και το Δεσφλουράνιο, σε ισοδύναμες δόσεις, έχουν μικρότερο αγγειοδιασταλτικό αποτέλεσμα σε σχέση με το Αλοθάνιο και άρα είναι μάλλον προτιμότερα σε ασθενείς με μειωμένη ευενδοτικότητα του εγκεφάλου. Αυτό όμως δεν σημαίνει ότι δεν μπορεί κανείς να χρησιμοποιήσει σε αυτούς του ασθενείς και το Αλοθάνιο με σύνεση. Έχει αποδειχθεί ότι αν εφαρμοστεί υποκαπνία πριν τη χορήγηση του Αλοθανίου προλαμβάνεται ή αποφεύγεται επαρκώς η αύξηση της ICP[276].

Συμπερασματικά τα πτητικά αναισθητικά έχουν μικρή επίπτωση στην αιμοδυναμική της εγκεφαλικής κυκλοφορίας σε ασθενείς με φυσιολογική ενδοτικότητα του εγκεφάλου. Όταν αυτή είναι διαταραγμένη, η χρήση των πτητικών αναισθητικών οφείλει να γίνεται με μεγάλη προσοχή, καθώς η πιθανότητα να προκληθούν υπολογίσιμες μεταβολές της CBF, του CBV και της ICP είναι σημαντικές. Περιπτώσεις με μεγάλες ενδοκρανιακές χωροκατακτητικές εξεργασίες, ασταθή ICP, καθώς και περιπτώσεις με σημαντική διαταραχή της φυσιολογίας του εγκεφάλου και της απαντητικότητας στις μεταβολές του CO<sub>2</sub>, πρέπει να

αντιμετωπίζονται με ενδοφλέβια αναισθησία τουλάχιστον μέχρι να ολοκληρωθεί η κρανιοτομία και να μπορεί άμεσα να εκτιμηθεί η επίπτωση των εισπνεόμενων αναισθητικών στο CBV.

### **Τα αέρια αναισθητικά.**

*Το πρωτοξείδιο του Αζώτου (N<sub>2</sub>O).*

Όλα τα διαθέσιμα στοιχεία συντείνουν στο ότι το N<sub>2</sub>O αυξάνει τη CBF, τη CMRO<sub>2</sub> και την ICP. Τουλάχιστον ένα τμήμα αυτών των αυξήσεων μπορεί να αποδοθεί στη συμπαθητική διέγερση που προκαλεί η εισπνοή N<sub>2</sub>O[277]. Εκείνο όμως που είναι ιδιαίτερα σημαντικό για το N<sub>2</sub>O είναι η διαφορετική του συμπεριφορά παρουσία άλλων αναισθητικών παραγόντων. Έτσι όταν χορηγείται μόνο του, προκαλεί σημαντικές αυξήσεις της CBF και της ICP. Αντίθετα όταν συγχωρηγείται με ενδοφλέβια αναισθητικά, όπως βαρβιτουρικά, οπιοειδή, βενζοδιαζεπίνες, προποφόλη η δράση του αυτή είτε προλαμβάνεται είτε εξουδετερώνεται πλήρως.

Το N<sub>2</sub>O προκαλεί εκσεσημασμένες μεταβολές κυρίως στα πειραματόζωα[277-279] και πιο μέτριες μεταβολές στους ανθρώπους [280-282]. Σε μια μελέτη όπου χορηγήθηκε N<sub>2</sub>O σε ποσοστό 66% σε O<sub>2</sub> με αυτόματη αναπνοή σε ασθενείς με ενδοκρανιακούς όγκους, η ICP εκτινάχθηκε από τα 13 mmHg πριν την αναισθησία σε 40 mmHg κατά την αναισθησία [281]. Δεν μπορεί βέβαια να διευκρινιστεί αν αυτή η μεταβολή οφείλεται σε πρωτογενή δράση του N<sub>2</sub>O ή σε δευτερογενή φαινόμενα διέγερσης-αφύπνισης (second stage arousal phenomena).

Η συγχωρήγηση 50% N<sub>2</sub>O με βαρβιτουρικά σε ασθενείς με ενδοκρανιακούς όγκους και μειωμένη ευενδοτότητα (μέση τιμή ICP πριν την αναισθησία: 27 mmHg) και με ελεγχόμενη υποκαπνία, δεν προκάλεσε σημαντικές αλλαγές της ICP[283]. Συγκριτικά το N<sub>2</sub>O προκαλεί σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση της πίεσης του ENY σε ασθενείς με ενδοκρανιακούς όγκους όταν χορηγείται μόνο του σε συγκέντρωση 70% σε O<sub>2</sub> σε σχέση με την χορήγηση Ισοφλουρανίου 0,7%[284].

Οι βενζοδιαζεπίνες σε πειραματόζωα αλλά και σε ανθρώπους, αλλά και τα οπιοειδή αποτρέ-

πουν την αύξηση της CBF από τη χορήγηση N<sub>2</sub>O[137,285,286]. Η χορήγηση αναισθησίας με μορφίνη σε δόσεις 1 mg/kg και N<sub>2</sub>O σε ποσοστό 70% σε O<sub>2</sub> δεν προκαλεί μεταβολή της CBF σε σχέση με τις τιμές σε εγρήγορση. Η επίπτωση της μορφίνης στη CBF θεωρείται αμελητέα και άρα η εξουδετέρωση της δράσης του N<sub>2</sub>O πρέπει να θεωρείται αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης των δύο αυτών αναισθητικών παραγόντων στη φυσιολογία της εγκεφαλικής κυκλοφορίας. Σε ασθενείς αναισθητοποιημένους με προποφόλη, η προσθήκη N<sub>2</sub>O δεν μεταβάλλει την ταχύτητα ροής της CBF όπως μετράται με το διακρανιακό Doppler[287].

Η συγχωρήγηση του N<sub>2</sub>O με πτητικά αναισθητικά είναι επίσης ενδιαφέρουσα. Η συγχωρήγηση αυτή οδηγεί σε αυξήσεις της CBF τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ανθρώπους και μάλιστα το αποτέλεσμα είναι δόσοεξαρτώμενο [288-97]. Όταν συγκρίθηκε η CBF σε ασθενείς που λάμβαναν 1,5 MAC Ισοφλουρανίου με εκείνη σε ασθενείς που λάμβαναν 0,75% Ισοφλουρανίου και 65% N<sub>2</sub>O διαπιστώθηκε ότι η CBF στο δεύτερο σχήμα ήταν κατά 43% υψηλότερη σε σχέση με το πρώτο σχήμα αναισθησίας. Αυτό αποδεικνύει το σημαντικό αγγειοδιασταλτικό αποτέλεσμα του N<sub>2</sub>O παρουσία πτητικών αναισθητικών. Αρκετές μελέτες επιβεβαιώνουν ότι η CBF είναι μικρότερη όταν χορηγείται 1 MAC Ισοφλουρανίου παρά όταν χορηγείται πάλι 1 MAC εισπνεόμενων αναισθητικών που περιλαμβάνει όμως 50-65% N<sub>2</sub>O. Τέλος το αυξητικό αποτέλεσμα του N<sub>2</sub>O στη CBF μεγεθύνεται, όσο αυξάνει η συγκέντρωση του Αλοθανίου ή Ισοφλουρανίου που συγχωρηγείται.

Η επίπτωση του N<sub>2</sub>O στη CMRO<sub>2</sub> δεν είναι σταθερή. Έχουν αναφερθεί όλων των ειδών οι μεταβολές (αύξηση, μείωση, καμία μεταβολή). Η επίπτωση πιθανώς να σχετίζεται και με το υπό μελέτης είδος (πειραματόζωο ή άνθρωπος). Μια μελέτη σε κατσίκες, που μάλλον είναι απαλλαγμένη από πολλαπλές επιδράσεις άλλων παραγόντων, διαπίστωσε αύξηση της CMRO<sub>2</sub> κατά 170% στον φλοιό με παράλληλη αύξηση της συνολικής CBF κατά 140%. Μάλιστα παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων της επινεφρίνης στο αίμα, που υποσημαίνει έλλειψη stress στα υπό μελέτη πειραματόζωα[278].

Πάντως η απαντητικότητα της εγκεφαλικής κυκλοφορίας στις μεταβολές της PaCO<sub>2</sub> δεν επηρεάζεται από το N<sub>2</sub>O[291,293,298].

Σε κλινικό επίπεδο είναι γεγονός ότι η αγγειοδιασταλτική δράση του N<sub>2</sub>O μπορεί να εξουδετερωθεί με τη χρήση ενδοφλέβιων αναισθητικών. Έτσι μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη νευροχειρουργική αναισθησία, αλλά με σύνεση καθώς εκτός από τα παραπάνω αποτελέσματα, υπάρχει πάντα ο κίνδυνος να διατεινεί κλειστές κοιλότητες αέρα είτε στους κρανιακούς βόθρους είτε στη απευκταία περίπτωση της μαζικής αερώδους εμβολής.

#### *Το Ξένον (Xenon).*

Το Ξένον, ένα αέριο αναισθητικό, σε αντίθεση με το N<sub>2</sub>O, φαίνεται να ακολουθεί τον κανόνα των πτητικών αναισθητικών. Σε συγκέντρωση περίπου 65% σε O<sub>2</sub> (≈1 MAC) μειώνει τη CBF κατά 11% στη φαιά ουσία. Η ανομοιογένεια του αποτελέσματος αποδεικνύεται από το γεγονός ότι η CBF σε αυτή τη μελέτη μειώθηκε κατά 34,7% στη παρεγκεφαλίδα, 22,8% στο θάλαμο, 15-16% στο βρεγματικό και μετωπιαίο φλοιό και αυξήθηκε κατά 22% στη λευκή ουσία[299]. Πιθανότατα πρόκειται απλώς για ανακατανομή της αιμάτωσης καθώς δεν είναι εύκολο να επέλθει αύξηση των μεταβολικών αναγκών της λευκής ουσίας κατά 22% και μάλιστα υπό αναισθησία.

Σε δόση 1 MAC (61% Ξένον σε O<sub>2</sub>) το Ξένον προκαλεί επίσης μείωση της CMRg κατά 26% [300]. Η παρατήρηση αυτή εκπλήσσει καθώς το Ξένον θεωρείται αναστολέας των NMDA υποδοχέων, όπως η κεταμίνη και το N<sub>2</sub>O που είναι γνωστό ότι επιφέρουν αύξηση της CMRO<sub>2</sub>. Γι' αυτό πιθανολογείται ότι στους ανθρώπους το Ξένον προκαλεί το αναισθητικό του αποτέλεσμα μέσω των διαύλων K<sup>+</sup> [300]. Ο μηχανισμός αυτός αφορά και στους αλογονομένους υδρογονάνθρακες Ισοφλουράνιο, Σεβοφλουράνιο και Δεσφλουράνιο.

Το Ξένον αποδεικνύεται σε πολλές πειραματικές μελέτες να διαθέτει σημαντικότερες νευροπροστατευτικές και καρδιοπροστατευτικές ιδιότητες[301]. Οι λεπτομερείς μηχανισμοί δεν είναι απόλυτα εξακριβωμένοι, αλλά παρουσιάζουν εξαιρετικό ενδιαφέρον καθώς η συγχορήγηση του Ξένον με τα πτητικά αναισθητικά

έχει συνεργικά αποτελέσματα στην προστασία αυτών των οργάνων. Αυτό υπονοεί επίτευξη των ευνοϊκών αναισθητικών και προστατευτικών αποτελεσμάτων με πολλαπλούς ταυτόχρονους αλλά και διαφορετικούς μεταξύ τους μηχανισμούς.

#### **Οι αποκλειστές της νευρομυϊκής αγωγιμότητας.**

*Οι μη αποπολωτικοί αποκλειστές της νευρομυϊκής αγωγιμότητας.*

Η μοναδική επίπτωση από τους μη αποπολωτικούς αποκλειστές προκύπτει από την πιθανή απελευθέρωση ισταμίνης. Η έκλυση ισταμίνης μπορεί να μειώσει την CPP καθώς με αγγειοδιαστολή αυξάνει την ICP και μειώνει την MAPI[302]. Δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένο αν η μεταβολή αυτή είναι πρωτογενής, δηλαδή αν η ισταμίνη διέρχεται τον BBB και προκαλεί αγγειοδιαστολή στην εγκεφαλική κυκλοφορία, ή αν είναι δευτερογενής, δηλαδή η μείωση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης οδηγεί σε αντανάκλαστική αγγειοδιαστολή της εγκεφαλικής κυκλοφορίας για να διατηρηθεί σταθερή η μεταφορά O<sub>2</sub> στον εγκεφαλικό ιστό.

Κυρίως η **τουβοκουραρίνη**, αλλά και η **με τοκουρίνη**, το **ατρακούριο** και το **μιβακούριο** σε μικρότερο ποσοστό προκαλούν απελευθέρωση ισταμίνης[303,304]. Η απελευθέρωση αυτή δεν έχει κλινικές επιπτώσεις εκτός αν χρησιμοποιηθεί μεγάλη δόση εφάπαξ για την γρήγορη επίτευξη ικανοποιητικών συνθηκών διασωλήνωσης[305]. Η **λαυδανοσίνη**, ένας μεταβολίτης του ατρακούριου έχει ενοχοποιηθεί για πρόκληση επιληπτικών εκφορτίσεων. Αν και αμφισβητείται η επιληπτογόνος δράση της στον άνθρωπο, σε πειραματόζωα δεν διαπιστώθηκε να επηρεάζει την CBF, τη CMRO<sub>2</sub> ή την ICP [306-308]. Το **cis-ατρακούριο**, το νεότερο μέλος αυτής της κατηγορίας αποκλειστών σε δόση 0,15 mg/kg (3xED95) δεν προκαλεί έκλυση ισταμίνης και άρα μεταβολές στη CBF σε νευροχειρουργικούς ασθενείς που νοσηλεύονται σε MEΘ[309].

Το **βεκουρόνιο** σε δόση μέχρι και 0,1-0,14 mg/kg δε βρέθηκε να επηρεάζει τη φυσιολογία του εγκεφάλου σε ασθενείς με όγκους εγκεφάλου[310,311]. Το **ροκουρόνιο** και το **πιπεκουρόνιο** πιθανώς δεν έχουν επίπτωση

αφού ανήκουν στην ίδια κατηγορία αποκλειστών.

Εκτός από τις άμεσες δράσεις οι νευρομυϊκοί αποκλειστές μπορεί να επιφέρουν έμμεσα αποτελέσματα στην ενδοκράνια πίεση. Το **πανκουρόνιο** σε μεγάλες δόσεις είναι γνωστό ότι προκαλεί συμπαθητική διέγερση με ταχυκαρδία και αύξηση της ΜΑΠ. Αυτή η αύξηση της ΜΑΠ μπορεί να προκαλέσει πρόσκαιρη αύξηση της ICP σε ασθενείς με μειωμένη ευενδοτότητα και διαταραγμένη αυτορρυθμισμό. Πάντως με τη χρήση αυτών των παραγόντων δεν έχουν αναφερθεί επεισόδια που δημιούργησαν κλινικά προβλήματα.

Η χορήγηση νευρομυϊκών αποκλειστών μπορεί να επιφέρει κλινικά μείωση της ICP όταν αυτή συντηρείται σε υψηλά επίπεδα, όχι λόγω κάποιας ενδοκρανιακής παθολογίας, αλλά επειδή ο ασθενής σφίγγεται ή βήχει αντιδρώντας σε διάφορα ερεθίσματα. Έτσι η χρήση του βεκουρόνιου, του πιπεκουρόνιου, του ροκουρόνιου, του ατρακούριου, του cis-ατρακούριου, της μετοκουρίνης και του πανκουρόνιου (αν προληφθεί αύξηση της ΜΑΠ) μπορεί να είναι ασφαλής σε ασθενείς με διαταραγμένη φυσιολογία του εγκεφάλου. Οι δόσεις της μετοκουρίνης, του ατρακούριου και του μιβακούριου πρέπει να περιορίζονται σε επίπεδα που δεν προκαλούν σημαντική απελευθέρωση ισταμίνης. Το ίδιο ισχύει και για τους νοσταλγούς του κουραρίου.

*Οι αποπολωτικοί αποκλειστές της νευρομυϊκής σύναψης.*

Η **σουκκινυλοχολίνη** μπορεί να αυξήσει την ICP σε ασθενείς με μικρό βάθος αναισθησίας. Μελέτες σε ασθενείς με όγκους εγκεφάλου που έλαβαν προνάρκωση με μορφίνη 0,1 mg/kg 1 ώρα πριν την αναισθησία και στη συνέχεια εισαγωγή στην αναισθησία με θειοπεντάλη 6 mg/kg και 70% N<sub>2</sub>O σε O<sub>2</sub>, παρουσίασαν αύξηση της ICP από 15±1 σε 20±2 mmHg κατά μέσο όρο για διάστημα 1-10 λεπτών μετά την χορήγηση σουκκινυλοχολίνης 1 mg/kg[312]. Η επίπτωση αυτή είναι μάλλον αποτέλεσμα της διέγερσης του εγκεφάλου που έχει παρατηρηθεί μετά την χορήγηση σουκκινυλοχολίνης, σχετίζεται πιθανώς με κεντρομόλες ώσεις από τις μυϊκές ίνες και συνοδεύεται από μεταβολές στο

HEG και αύξηση της CBF[313-315]. Παρότι η συσχέτιση ανάμεσα στους ινιδισμούς που προκαλεί η σουκκινυλοχολίνη και την αύξηση της ICP είναι φτωχή, η προχορήγηση μη αποπολωτικών νευρομυϊκών αποκλειστών (εκτός του πανκουρόνιου) αποτρέπει την αύξηση της ICP[312-314].

Σε κλινικό επίπεδο οι παραπάνω παρατηρήσεις δεν απαγορεύουν τη χρήση της σουκκινυλοχολίνης, όταν απαιτείται από τις συνθήκες διασωλήνωσης. Αν υπάρχει προσεκτικός έλεγχος της PaCO<sub>2</sub>, της αρτηριακής πίεσης, του βάθους αναισθησίας και αποτροπή της εμφάνισης ινιδισμών, η χρήση της με τα μέχρι τώρα δεδομένα μπορεί να γίνει με απόλυτη ασφάλεια[1].

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Patel PM, Drummond JC: Cerebral Physiology and the Effects of Anesthetics and Techniques. In: Miller's Anesthesia, 6th ed, ch 21, Churchill Livingstone 2005. [http://www.mdconsult.com/das/book/body/86876251-2/0/1255/607.html?tocnode=53061959&fromURL=607.html#4-u1.0-B0-443-06618-3..50024-4\\_1403](http://www.mdconsult.com/das/book/body/86876251-2/0/1255/607.html?tocnode=53061959&fromURL=607.html#4-u1.0-B0-443-06618-3..50024-4_1403)
2. Greenberg JH, Alavi A, Reivich M, et al: Local cerebral blood volume response to carbon dioxide in man. *Circ Res* 1978; 43:324-31
3. Ferrari M, Wilson DA, Hanley DF, Traystman RJ: Effects of graded hypotension on cerebral blood flow, blood volume, and mean transit time in dogs. *Am J Physiol* 1992; 262:H1908-H1914
4. Smith M: Perioperative uses of transcranial perfusion monitoring. *Anesthesiology Clin* 2007; 25: 557-77.
5. Rasmussen M, Bundgaard H, Cold HE. Craniotomy for supratentorial brain tumors: risk factors for brain swelling after opening the dura mater. *J Neurosurg* 2004; 101:621-6.
6. Tankisi A, Rasmussen M, Juul N, et al. Effects of reverse 10° Trendelenburg on subdural intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in patients subjected to craniotomy for cerebral aneurysm. *J Neurosurg Anesthesiol* 2006; 18:11-7.
7. Kuo JR, Yeh TC, Sung KC, et al. Intraoperative applications of intracranial pressure monitoring in patients with severe head injury. *J Clin Neurosci* 2006; 13:218-23.
8. Kety SS, Schmidt CF. The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentrations. *Am J Physiol* 1945; 143:53-5.



9. Anderson RE. Cerebral blood flow xenon-133. *Neurosurg Clin N Am* 1996; 7:703-8.
10. Bolgnese P, Miller JI, Heger IM, et al. Laser-Doppler flowmetry in neurosurgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 1993; 5:151-8.
11. Johnson WD, Bolognese P, Miller JI, et al. Continuous postoperative ICBF monitoring in aneurismal SAH patients using a combined ICP-laser Doppler fibreoptic probe. *J Neurosurg Anesthesiol* 1996; 8:199-207.
12. Jaeger M, Soehle M, Schuhmann MU, et al. Correlation of continuously monitored regional cerebral blood flow and brain tissue oxygen. *Acta Neurochir (Wien)* 2005; 147:51-6.
13. Vajkoczy P, Horn P, Thorne C, et al. Regional cerebral blood flow monitoring in the diagnosis of cerebral vasospasm following aneurismal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2003; 98:1227-34.
14. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Non-invasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982; 57:769-74.
15. Lam AM, Newell DW. Intraoperative use of transcranial Doppler ultrasonography. *Neurosurg Clin N Am* 1996; 7:709-22.
16. Valdueza JM, Balzer JO, Villringer A, et al. Changes in blood flow velocity and diameter of the middle cerebral artery during hyperventilation: assessment with MR and transcranial Doppler sonography. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997; 18:1929-34.
17. Dunne VG, Besser M, Ma WJ. Transcranial Doppler in carotid endarterectomy. *J Clin Neurosci* 2001; 8:140-5.
18. Jansen C, Vriens EM, Eikelboom BC, et al. Carotid endarterectomy with transcranial Doppler and electro-encephalographic monitoring: a prospective study in 130 operations. *Stroke* 1993; 24:665-9.
19. Ringelstein EB, Droste DW, Babikan VL, et al. Consensus on microembolus detection by TCD. International consensus group on microemboli detection. *Stroke* 1998; 29:725-9.
20. Spingborg JB, Frederksen H-J, Eskesen V, et al. Trends in monitoring patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Br J Anaesth* 2005; 94:259-70.
21. Lindegaard KF, Nornes H, Bakke SJ, et al. Cerebral vasospasm diagnosis by means of angiography and blood velocity measurements. *Acta Neurochir (Wien)* 1989; 100:12-24.
22. Mascia L, Fedorko L, TerBrigge K, et al. The accuracy of transcranial Doppler to detect vasospasm in patients with aneurismal subarachnoid haemorrhage. *Intensive Care Med* 2003; 29:1088-94.
23. Lerch C, Yonekawa Y, Muroi C, et al. Specialised neurocritical care, severity grade and outcome of patients with aneurismal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2006; 5:85-92.
24. Czosnyka M, Matta B, Smielewski P, et al. Cerebral perfusion pressure in head-injured patients: a non-invasive assessment using transcranial Doppler ultrasonography. *J Neurosurg* 1998; 88:802-8.
25. Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, et al. Continuous assessment of the cerebral vasomotor reactivity in head injury. *Neurosurgery* 1997; 41:11-7.
26. Steiner LA, Czosnyka M, Piechnik SK, et al. Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity allows determination of optimal cerebral perfusion pressure in patients with traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2002; 30:733-8.
27. Piechnik SK, Yang X, Czosnyka M, et al. The continuous assessment of cerebrovascular reactivity: a validation of the method in healthy volunteers. *Anesth Analg* 1999; 89:944-9.
28. Schmieder K, Moller F, Engelhardt M, et al. Dynamic cerebral autoregulation in patients with ruptured and unruptured aneurysms after induction of general anaesthesia. *Zentralbl Neurochir* 2006; 67:81-7.
29. Robertson CS, Narayan RK, Gokaslan ZL, et al. Cerebral arterio-venous oxygen difference as an estimate of cerebral blood flow in comatose patients. *J Neurosurg* 1989; 70:222-30.
30. Cruz J. The first decade of continuous monitoring of jugular bulb oxyhemoglobin saturation: management strategies and clinical outcome. *Crit Care Med* 1998; 26:344-51.
31. Coles JP, Fryer TD, Smielewski P, et al. Incidence and mechanisms of cerebral ischemia in early clinical head injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004; 24:202-11.
32. Mata BF, Lam AM, Mayberg TS, et al. A critique of the intraoperative use of jugular venous bulb catheters during neurosurgical procedures. *Anesth Analg* 1994; 79:745-50.
33. Moss E, Dearden NM, Berridge I. Effects of changes in mean arterial pressure on  $SjO_2$  during cerebral aneurysm surgery. *Br J Anaesth* 1995; 75:527-30.
34. Croughwell ND, Newman MF, Blumenthal JA, et al. Jugular bulb saturation and cognitive dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:1702-8.
35. Gopinath SP, Robertson CS, Contant CF, et al. Jugular venous desaturation and outcome after head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1994; 57:717-23.

36. Gupta AK, Hutchinson PJ, Al-Rawi P, et al. Measuring brain tissue oxygenation compared with jugular venous oxygen saturation for monitoring cerebral oxygenation after traumatic brain injury. *Anesth Analg* 1999; 88:549–533.
37. Rose JC, Neill TA, Hemphill JC. Continuous monitoring of the microcirculation in neurocritical care: an update on brain tissue oxygenation. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12:97–102.
38. Nortje J, Gupta AK. The role of tissue oxygen monitoring in patients with acute brain injury. *Br J Anaesth* 2006; 97:95–106.
39. Gupta AK, Hutchinson PJ, Fryer T, et al. Measurement of brain tissue oxygenation performed using positron emission tomography scanning to validate a novel monitoring method. *J Neurosurg* 2002; 96:263–8.
40. Scheufler KM, Rohrborn HJ, Zentner J. Does tissue oxygen-tension reliably reflect cerebral oxygen delivery and consumption? *Anesth Analg* 2002; 95:1042–8.
41. McLeod AD, Igielman F, Elwell C, et al. Measuring cerebral oxygenation during normobaric hyperoxia: a comparison of tissue microprobes, near-infrared spectroscopy and jugular venous oximetry. *Anesth Analg* 2003; 97:851–6.
42. Smith MJ, Stiefel MF, Magge S, et al. Packed red blood cell transfusion increases local cerebral oxygenation. *Crit Care Med* 2005; 33:1104–8.
43. Johnston AJ, Steiner LA, Coles JP, et al. Effect of cerebral perfusion pressure augmentation on regional oxygenation and metabolism after head injury. *Crit Care Med* 2005; 33:189–95.
44. Hoffman WE, Charbel FT, Edelman G. Brain tissue oxygen, carbon dioxide, and pH in neurosurgical patients at risk for ischemia. *Anesth Analg* 1996; 82:582–6.
45. Doppenberg EMR, Watson JC, Broaddus WC, et al. Intraoperative monitoring of substrate delivery during aneurysm and haematoma surgery: initial experience in 16 patients. *J Neurosurg* 1997; 87:809–16.
46. Jodicke A, Hubner F, Boker DK. Monitoring of brain tissue oxygenation during aneurysm surgery: prediction of procedure-related ischemic events. *J Neurosurg* 2003; 98:515–23.
47. Hoffman WE, Charbel FT, Edelman G, et al. Brain tissue gases and pH during arteriovenous malformation resection. *Neurosurgery* 1997; 40:294–301.
48. Pennings FA, Bouma GJ, Kedaria M, et al. Intraoperative monitoring of brain tissue and carbon dioxide pressures reveals low oxygenation in peritumoral brain edema. *J Neurosurg Anesthesiol* 2003; 15:1–5.
49. Stiefel MF, Heuer GG, Smith MJ, et al. Cerebral oxygenation following decompressive hemicraniectomy for the treatment of refractory intracranial hypertension. *J Neurosurg* 2004; 101:241–7.
50. Valadka AB, Gopinath SP, Contant CF, et al. Relationship of brain tissue PO<sub>2</sub> to outcome after severe head injury. *Crit Care Med* 1998; 26:1576–81.
51. Stocchetti N, Chieragato A, De MM, et al. High cerebral perfusion pressure improves low values of local brain tissue O<sub>2</sub> tension (PtiO<sub>2</sub>) in focal lesions. *Acta Neurochir* 1998; 71(Suppl):162–5.
52. Stiefel MF, Spiotta A, Gracias VH, et al. Reduced mortality rate in patients with severe traumatic brain injury treated with brain tissue oxygen monitoring. *J Neurosurg* 2005; 103: 805–11.
53. Fantini S, Hueber D, Franceschini MA, et al. Non-invasive optical monitoring of the newborn piglet brain using continuous-wave and frequency-domain spectroscopy. *Phys Med Biol* 1999; 44:1543–63.
54. Gora F, Shinde S, Elwell CE, et al. Noninvasive measurement of cerebral blood flow in adults using near-infrared spectroscopy and indocyanine green: a pilot study. *J Neurosurg Anesthesiol* 2002; 14:218–22.
55. Hopton P, Walsh TS, Lee A. Measurement of cerebral blood volume using near-infrared spectroscopy and indocyanine green elimination. *J Appl Physiol* 1999; 87:1981–7.
56. Tisdall M, Tachtsidis I, Leung TS, et al. Near infrared spectroscopic quantification of changes in the concentration of oxidized cytochrome oxidase in the healthy human brain during hypoxemia. *J Biomed Optics* 2007; 12: 024002 (<http://spiedigitallibrary.aip.org/dbt/dbt.jsp?KEY=JB-OPFO&Volume=12&Issue=2>).
57. Springett RJ, Wylezinska M, Cady EB, et al. The oxygen dependency of cerebral oxidative metabolism in the newborn piglet studied with <sup>31</sup>P NMRS and NIRS. *Adv Exp Med Biol* 2003; 530:555–63.
58. Samra SK, Dy EA, Welch K, et al. Evaluation of a cerebral oximeter as a monitor of cerebral ischemia during carotid endarterectomy. *Anesthesiology* 2000; 93:964–70.
59. Al-Rawi PG, Smielewski P, Kirkpatrick PJ. Evaluation of a near-infrared spectrometer (NIRO 300) for the detection of intracranial oxygenation changes in the adult head. *Stroke* 2001; 32:2492–500.
60. Asgari S, Rohrborn HJ, Engelhorn T, et al. Intraoperative measurement of cortical oxygen saturation and blood volume adjacent to cerebral

- arterio-venous malformation using near-infrared spectroscopy. *Neurosurgery* 2003; 52:1298–304.
61. Al-Rawi PG, Kirkpatrick PJ. Tissue oxygen index: thresholds for cerebral ischemia using near-infrared spectroscopy. *Stroke* 2006; 37:2720–5.
  62. Murkin JM, Adams SJ, Novick RJ, et al. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study. *Anesth Analg* 2007; 104:51–8.
  63. Tisdall MM, Smith M. Cerebral microdialysis: research technique or clinical tool. *Br J Anaesth* 2006; 97:18–25.
  64. Hillered L, Vespa PM, Hovda DA. Translational neuro-chemical research in acute human brain injury: the current status and potential future for cerebral micro-dialysis. *J Neurotrauma* 2005; 22:3–41.
  65. Bellander BM, Cantais E, Enblad P, et al. Consensus meeting on microdialysis in neurointensive care. *Intensive Care Med* 2004; 30:2166–9.
  66. Hutchinson PJ, Gupta AK, Frywe TF, et al. Correlation between cerebral blood flow, substrate delivery, and metabolism in head injury: a combined microdialysis and triple oxygen positron emission tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22:735–45.
  67. Zauner A, Doppenberg E, Woodward J, et al. Continuous monitoring of cerebral substrate delivery and clearance: initial experience in 24 patients with severe acute brain injuries. *Neurosurgery* 1997; 41:1082–93.
  68. Clausen T, Alves OL, Reinert M, et al. Association between elevated tissue glycerol levels and poor outcome following severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2005; 103:233–8.
  69. Stahl N, Mellergard P, Hallstrom A, et al. Intracerebral microdialysis and bedside biochemical analysis in patients with fatal traumatic brain lesions. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45:977–85.
  70. Vespa P, Bergsneider M, Hattori N, et al. Metabolic crisis without brain ischemia is common after traumatic brain injury: a combined microdialysis and positron emission tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005; 25:763–74.
  71. Clausen T, Alves OL, Reinert M, et al. Association between elevated tissue glycerol levels and poor outcome following severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2005; 103:233–8.
  72. Kett-White R, Hutchinson PJ, Al-Rawi PG, et al. Adverse cerebral events detected after subarachnoid hemorrhage using brain oxygen and microdialysis probes. *Neurosurgery* 2002; 50: 1213–21.
  73. Vespa PM, McArthur D, O'Phelan K, et al. Persistently low extracellular glucose correlates with poor outcome 6 months after human traumatic brain injury despite a lack of increased lactate: a microdialysis study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003; 23:865–77.
  74. Heinke W, Schwarzbauer C. In vivo imaging of anaesthetic action in humans: approaches with positron emission tomography (PET) and functional magnetic resonance imaging (fMRI). *Br J Anaesth* 2002; 89:112–22.
  75. Budinger TF. PET instrumentation: what are the limits? *Semin Nucl Med* 1998; 28:247–67.
  76. Veselis RA, Feshchenko VA, Reinsel RA, Beattie B, Akhurst TJ. Propofol and Thiopental Do Not Interfere with Regional Cerebral Blood Flow Response at Sedative Concentrations. *Anesthesiology* 2005; 102:26–34.
  77. Alkire MT, Haier RJ, Barker SJ, et al: Cerebral metabolism during propofol anesthesia in humans studied with positron emission tomography. *Anesthesiology* 1995; 82:393–403.
  78. Alkire MT, Haier RJ, Shan NK, Anderson CT. Positron emission tomography study of regional cerebral metabolism in humans during isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 86:549–57.
  79. Alkire MT, Pomfrett CJ, Haier RJ et al: Functional brain imaging during halothane anesthesia in humans: effects of halothane on global and regional cerebral glucose metabolism. *Anesthesiology* 1999; 90:701–9.
  80. Wartenberg KE, Schmidt JM, Mayer SA. Multimodality monitoring in neurocritical care. *Crit Care Clin* 2007; 23:507–38.
  81. Goodyear BG, Menon RS. Brief visual stimulation allows mapping of ocular dominance in visual cortex using fMRI. *Hum Brain Mapp* 2001; 14:210–7.
  82. Cameron OG, Modell JG, Hichwa RD, et al: Changes in sensory-cognitive input: Effects on cerebral blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990; 10:38–42.
  83. Frostig RD, Lieke EE, Ts'o DY, Grinvald A: Cortical functional architecture and local coupling between neuronal activity and the microcirculation revealed by in vivo high-resolution optical imaging of intrinsic signals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:6082–6.
  84. Perlmutter JS, Lich LL, Margenau W, Bucholz S: PET measured evoked cerebral blood flow responses in an awake monkey. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; 11:229–35
  85. Hyder F, Behar KL, Martin MA, et al: Dynamic magnetic resonance imaging of the rat brain during forepaw stimulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994; 14:649–65.

86. Michenfelder J: The interdependency of cerebral function and metabolic effects following massive doses of thiopental in the dog. *Anesthesiology* 1974; 41:231-36
87. Newberg LA, Milde JH, Michenfelder JD: The cerebral metabolic effects of isoflurane at and above concentrations that suppress cortical electrical activity. *Anesthesiology* 1983; 59:23-8.
88. Scheller MS, Tateishi A, Drummond JC, Zornow MH: The effects of sevoflurane on cerebral blood flow, cerebral metabolic rate for oxygen, intracranial pressure, and the electroencephalogram are similar to those of isoflurane in the rabbit. *Anesthesiology* 1988; 68:548-51.
89. Rampil IJ, Laster M, Dwyer RC, et al: No EEG evidence of acute tolerance to desflurane in swine. *Anesthesiology* 1991; 74:889-92.
90. Bruhn J, Bouillon T, Shafer S: Onset of propofol-induced burst suppression may be correctly detected as deepening of anaesthesia by approximate entropy but not by bispectral index. *Br J Anaesth* 2002; 87:505-7.
91. Milde LN, Milde JH, Michenfelder JD: Cerebral functional, metabolic and hemodynamic effects of etomidate in dogs. *Anesthesiology* 1985; 63:371-7.
92. Maekawa T, Tommasino C, Shapiro HM, et al: Local cerebral blood flow and glucose utilization during isoflurane anesthesia in the rat. *Anesthesiology* 1986; 65:144-51.
93. Hansen TD, Warner DS, Todd MM, et al: Distribution of cerebral blood flow during halothane versus isoflurane anesthesia in rats. *Anesthesiology* 1988; 69:332-7.
94. Reinstrup P, Ryding E, Algotsson L, et al: Distribution of cerebral blood flow during anesthesia with isoflurane or halothane in humans. *Anesthesiology* 1995; 82:359-66.
95. Drummond JC, Todd MM, U HS: The effect of high dose sodium thiopental on brain stem auditory and median nerve somatosensory evoked potentials in humans. *Anesthesiology* 1985; 63:249-54.
96. Peterson DO, Drummond JC, Todd MM: The effects of halothane, enflurane, isoflurane, and nitrous oxide on somatosensory evoked potentials in humans. *Anesthesiology* 1986; 65:35-40.
97. Akrawi WP, Drummond JC, Kalkman CJ, Patel PM: A comparison of the electrophysiologic characteristics of EEG burst-suppression as produced by isoflurane, thiopental, etomidate and propofol. *J Neurosurg Anesthesiol* 1996; 8:40-6.
98. Busija DW, Leffler CW, Pourcyrous M: Hyperthermia increases cerebral metabolic rate and blood flow in neonatal pigs. *Am J Physiol* 1988; 255: H343-H346
99. Branston NM: Neurogenic control of the cerebral circulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1995; 7:338-49.
100. Tuor UI: Local distribution of the effects of sympathetic stimulation on cerebral blood flow in the rat. *Brain Res* 1990; 529:224-31.
101. Edvinsson L, Dequeurce A, Duverger D, et al: Central serotonergic nerves project to the pial vessels of the brain. *Nature* 1983; 306:55-7
102. Underwood MD, Bakalian MJ, Arango V, et al: Regulation of cortical blood flow by the dorsal raphe nucleus: Topographic organization of cerebrovascular regulatory regions. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992; 12:664-73.
103. Hara H, Jansen I, Ekman R, et al: Acetylcholine and vasoactive intestinal peptide in cerebral blood vessels: Effect of extirpation of the sphenopalatine ganglion. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989; 9:204-11.
104. Busija DW: Sympathetic nerves reduce cerebral blood flow during hypoxia in awake rabbits. *Am J Physiol* 1984; 247:H446-H451.
105. Fitch W, MacKenzie ET, Harper AM: Effects of decreasing arterial blood pressure on cerebral blood flow in the baboon. Influence of the sympathetic nervous system. *Circ Res* 1975; 37:550-7.
106. Shibata M, Einhaus S, Schweitzer JB, et al: Cerebral blood flow decreased by adrenergic stimulation of cerebral vessels in anesthetized newborn pigs with traumatic brain injury. *J Neurosurg* 1993; 79:696-704.
107. Johansson BB, Auer LM: Neurogenic modification of the vulnerability of the blood-brain-barrier during acute hypertension in conscious rats. *Acta Physiol Scand* 1983; 117:507-11.
108. Tuor UI: Acute hypertension and sympathetic stimulation: Local heterogeneous changes in cerebral blood flow. *Am J Physiol* 1992; 263:H511-H518.
109. Maekawa T, McDowall DG, Okuda Y: Brain-surface oxygen tension and cerebral cortical blood flow during hemorrhagic and drug-induced hypotension in the cat. *Anesthesiology* 1979; 51:313-20.
110. Akopov S, Simonian N: Comparison of isradipine and enalapril effects on regional carotid circulation in patients with hypertension with unilateral carotid artery stenosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 30:562-70.
111. Marsh ML, Shapiro HM, Smith RW, Marshall LF: Changes in neurologic status and intracranial pressure associated with sodium nitroprusside administration. *Anesthesiology* 1979; 51:336-8.
112. Olesen J: The effect of intracarotid epinephrine, norepinephrine, and angiotensin on the regional

- cerebral blood flow in man. *Neurology* 1972; 22:978-87.
113. Rogers AT, Stump DA, Gravlee GP, et al: Response of cerebral blood flow to phenylephrine infusion during hypothermic cardiopulmonary bypass: Influence of Paco<sub>2</sub> management. *Anesthesiology* 1988; 69:547-51.
114. Bryan RM: Cerebral blood flow and energy metabolism during stress. *Am J Physiol* 1990; 259:H269-H280.
115. Sercombe R, Aubineau P, Edvinsson L, et al: Pharmacological evidence in vitro and in vivo for functional beta1 receptors in the cerebral circulation. *Pflugers Arch* 1977; 368:241-4.
116. King BD, Sokoloff L, Wechsler RL: The effects of l-epinephrine and l-norepinephrine upon cerebral circulation and metabolism in man. *J Clin Invest* 1951; 31:273-9.
117. MacKenzie ET, McCulloch J, O'Keane M, et al: Cerebral circulation and norepinephrine: Relevance of the blood-brain barrier. *Am J Physiol* 1976; 231:483-8.
118. Artru A, Nugent M, Michenfelder JD: Anesthetics affect the cerebral metabolic response to circulatory catecholamines. *J Neurochem* 1981; 36:1941-6.
119. Abdul-Rahman A, Dahlgren N, Johansson BB, Siesjö BK: Increase in local cerebral blood flow induced by circulating adrenaline: Involvement of blood-brain barrier dysfunction. *Acta Physiol Scand* 1979; 107:227-32.
120. Nemoto EM, Klementavicius R, Melick JA, Yonas H: Norepinephrine activation of basal cerebral metabolic rate for oxygen (CMRO<sub>2</sub>) during hyperthermia in rats. *Anesth Analg* 1996; 83:1262-7.
121. Madsen PL, Vorstrup S, Schmidt JF, Paulson OB: Effect of acute and prolonged treatment with propranolol on cerebral blood flow and cerebral oxygen metabolism in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39:295-7.
122. Schroeder T, Schierbeck J, Howardy P, et al: Effect of labetalol on cerebral blood flow and middle cerebral arterial flow velocity in healthy volunteers. *Neurol Res* 1991; 13:10-2.
123. Dubois M, Caputy A, MacCosbe P, et al: Cerebral blood flow measurements during blood pressure control with intravenous labetalol following craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 1992; 4:176-181.
124. Bunegin L, Albin MS, Gelineau EF: Effect of esmolol on cerebral blood flow during intracranial hypertension and hemorrhagic hypovolemia [abstract]. *Anesthesiology* 1987; 67:A424.
125. Toda N: Dopamine vasodilates human cerebral artery. *Experientia* 1983; 39:1131-2.
126. Townsend JB, Ziedonis DM, Bryan RM, et al: Choroid plexus blood flow: Evidence for dopaminergic influence. *Brain Res* 1984; 290:165-9.
127. Bandres J, Yao L, Nemoto EM, et al: Effects of dobutamine and dopamine on whole brain blood flow and metabolism in unanesthetized monkeys. *J Neurosurg Anesthesiol* 1992; 4:250-6.
128. Zornow MH, Maze M, Dyck JB, Shafer SL: Dexmedetomidine decreases cerebral blood flow velocity in humans. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993; 13:350-3.
129. Prielipp RC, Wall MH, Tobin JR, et al: Dexmedetomidine-induced sedation in volunteers decreases regional and global cerebral blood flow. *Anesth Analg* 2002; 95:1052-9.
130. Marchal G, Rioux P, Petit-Taboué M-C, et al: Regional cerebral oxygen consumption, blood flow, and blood volume in healthy human aging. *Arch Neurol* 1992; 49:1013-20.
131. Meyer JS, Terayama Y, Takashima S: Cerebral circulation in the elderly. *Cerebrovasc Brain Metabol Rev* 1993; 5:122-46.
132. Todd MM, Weeks J: Comparative effects of propofol, pentobarbital, and isoflurane on cerebral blood flow and blood volume. *J Neurosurg Anesthesiol* 1996; 8:296-303.
133. Weeks JB, Todd MM, Warner DS, Katz J: The influence of halothane, isoflurane, and pentobarbital on cerebral plasma volume in hypocapnic and normocapnic rats. *Anesthesiology* 1990; 73:461-6.
134. Pierce EC, Lambertsen CJ, Deutsch S, et al: Cerebral circulation and metabolism during thiopental anesthesia and hyperventilation in man. *J Clin Invest* 1962; 41:1664-1671.
135. Stephan H, Sonntag H, Schenk HD, Kohlhausen S: Effects of Disoprivan (propofol) on the circulation and oxygen consumption of the brain and CO<sub>2</sub> reactivity of brain vessels in the human [in German]. *Anaesthesist* 1987; 36:60-5.
136. Renou AM, Vernhiet J, Macrez P, et al: Cerebral blood flow and metabolism during etomidate anaesthesia in man. *Br J Anaesth* 1978; 50:1047-50.
137. Jobs DR, Kennell EM, Bush GL, et al: Cerebral blood flow and metabolism during morphine-nitrous oxide anesthesia in man. *Anesthesiology* 1977; 47:16-8.
138. Vernhiet J, Macrez P, Renou AM, et al: Effets des fortes doses de morphinomimetiques (fentanyl et fentathienyl) sur la circulation cerebrale du sujet normal. *Ann Anesth Franc* 1977; 18:803-10.
139. Stephan H, Groger P, Weyland A, et al: The effect of sufentanil on cerebral blood flow, cerebral metabolism and the CO<sub>2</sub> reactivity of the cerebral

- vessels in man [in German]. *Anaesthesist* 1991; 40:153-60.
140. Cotev S, Shalit MN: Effects of diazepam on cerebral blood flow and oxygen uptake after head injury. *Anesthesiology* 1975; 43:117-22.
141. Forster A, Juge O, Morel D: Effects of midazolam on cerebral blood flow in human volunteers. *Anesthesiology* 1982; 56:453-5.
142. Takeshita H, Okuda Y, Sari A: The effects of ketamine on cerebral circulation and metabolism in man. *Anesthesiology* 1972; 36:69-75.
143. Paris A, Scholz J, von Knobelsdorff G, et al: The effect of remifentanyl on cerebral blood flow velocity. *Anesth Analg* 1998; 87:569-73.
144. Kofke WA, Attaallah AF, Kuwabara H, et al: The neuropathologic effects in rats and neurometabolic effects in humans of large dose remifentanyl. *Anesth Analg* 2002; 94:1229-36.
145. Zornow MH, Fleischer JE, Scheller MS, et al: Dexmedetomidine, an alpha 2 adrenergic agonist, decreases cerebral blood flow in the isoflurane anesthetized dog. *Anesth Analg* 1990; 70:624-30.
146. Stulken EH, Milde JH, Michenfelder JD, Tinker JH: The nonlinear responses of cerebrospinal metabolism to low concentrations of halothane, enflurane, isoflurane, and thiopental. *Anesthesiology* 1977; 46:28-34.
147. Albrecht RF, Miletich DJ, Rosenberg R, Zahed B: Cerebral blood flow and metabolic changes from induction to onset of anesthesia with halothane or pentobarbital. *Anesthesiology* 1977; 47:252-6.
148. Astrup J, Rosenorn J, Cold GE, et al: Minimum cerebral blood flow and metabolism during craniotomy. Effect of thiopental loading. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984; 28:478-81.
149. Astrup J, Sørensen PM, Sørensen HR: Inhibition of cerebral oxygen and glucose consumption in the dog by hypothermia, pentobarbital, and lidocaine. *Anesthesiology* 1981; 55:263-8.
150. Altenburg BM, Michenfelder JD, Theye RA: Acute tolerance to thiopental in canine cerebral oxygen consumption studies. *Anesthesiology* 1969; 31:443-57.
151. Gronert GA, Michenfelder JD, Sharbrough FW, Milde JH: Canine cerebral metabolic tolerance during 24 hours of deep pentobarbital anesthesia. *Anesthesiology* 1981; 55:110-3.
152. Sawada Y, Sugimoto H, Kobayash H, et al: Acute tolerance to high-dose barbiturate treatment in patients with severe head injuries. *Anesthesiology* 1982; 56:53-54.
153. Reivich M: Regulation of the cerebral circulation. *Clin Neurosurg* 1969; 1:378-418.
154. Kassell NF, Hitchon PW, Gerk MK, et al: Influence of changes in arterial pCO<sub>2</sub> on cerebral blood flow and metabolism during high-dose barbiturate therapy in dogs. *J Neurosurg* 1981; 54:615-9.
155. Stephan H, Sonntag H, Schenk HD, Kohlhausen S: Effects of Disoprivan (propofol) on the circulation and oxygen consumption of the brain and CO<sub>2</sub> reactivity of brain vessels in the human [in German]. *Anaesthesist* 1987; 36:60-5.
156. Oshmia T, Karasawa F, Satoh T: Effects of propofol on cerebral blood flow and the metabolic rate of oxygen in humans. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46:831-5.
157. Petersen KD, Landsfeldt U, Cold GE, et al: Intracranial pressure and cerebral hemodynamics in patients with cerebral tumors. *Anesthesiology* 2003; 98:329-36.
158. Ravussin P, Guinard JP, Ralley F, Thorin D: Effect of propofol on cerebrospinal fluid pressure and cerebral perfusion pressure in patients undergoing craniotomy. *Anaesthesia* 1988; 43:37-41.
159. Fox J, Gelb AW, Enns J, et al: The responsiveness of cerebral blood flow to changes in arterial carbon dioxide is maintained during propofol-nitrous oxide anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1992; 77:453-6.
160. Craen RA, Gelb AW, Murkin JM, Chong KY: Human cerebral autoregulation is maintained during propofol air/O<sub>2</sub> anesthesia [abstract]. *J Neurosurg Anesthesiol* 1992; 4:298.
161. Matta BF, Mayberg TS, Lam AM: Direct cerebrovasodilatory effects of halothane, isoflurane and desflurane during propofol-induced isoelectric electroencephalogram in humans. *Anesthesiology* 1995; 83:980-5.
162. Rampton AJ, Griffin RM, Stuart CS, et al: Comparison of methohexital and propofol for electroconvulsive therapy: Effects on hemodynamic responses and seizure duration. *Anesthesiology* 1989; 70:412-7.
163. Herrick IA, Craen RA, Gelb AW, et al: Propofol sedation during awake craniotomy for seizures: Patient-controlled administration versus neurolept analgesia. *Anesth Analg* 1997; 84:1280-4.
164. Drummond JC, Iragui-Madoz VJ, Alksne JF, Kalkman CJ: Masking of epileptiform activity by propofol during seizure surgery. *Anesthesiology* 1992; 76:652-4.
165. Cold GE, Eskesen V, Eriksen H, et al: CBF and CMRO<sub>2</sub> during continuous etomidate infusion supplemented with N<sub>2</sub>O and fentanyl in patients with supratentorial cerebral tumour. A dose-response study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 29:490-1.

166. Cold GE, Eskesen V, Eriksen H, Lyon BB: Changes in CMRO<sub>2</sub>, EEG and concentration of etomidate in serum and brain tissue during craniotomy with continuous etomidate supplemented with N<sub>2</sub>O and fentanyl. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986; 30:159-63.
167. Kofke WA, Dong ML, Bloom M, et al: Transcranial Doppler ultrasonography with induction of anesthesia for neurosurgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 1994; 6:89-97.
168. Bingham RM, Procaccio F, Prior PF, Hinds CJ: Cerebral electrical activity influences the effects of etomidate on cerebral perfusion pressure in traumatic coma. *Br J Anaesth* 1985; 57:843-8.
169. Davis DW, Mans AM, Biebuyck JF, Hawkins RA: Regional brain glucose utilization in rats during etomidate anesthesia. *Anesthesiology* 1986; 64:751-7.
170. Modica PA, Tempelhoff R: Intracranial pressure during induction of anaesthesia and tracheal intubation with etomidate-induced EEG burst suppression. *Can J Anaesth* 1992; 39:236-41.
171. Dearden NM, McDowall DG: Comparison of etomidate and althesin in the reduction of increased intracranial pressure after head injury. *Br J Anaesth* 1985; 57:361-8.
172. Hoffman WE, Charbel FT, Edelman G, et al: Comparison of the effect of etomidate and desflurane on brain tissue gases and pH during prolonged middle cerebral artery occlusion. *Anesthesiology* 1998; 88:1188-94.
173. Moyer JH, Pontius R, Morris G, Hershberger R: Effect of morphine and n-allylnormorphine on cerebral hemodynamics and oxygen metabolism. *Circulation* 1957; 15:379-84.
174. Jobs DR, Kennell EM, Bush GL, et al: Cerebral blood flow and metabolism during morphine-nitrous oxide anesthesia in man. *Anesthesiology* 1977; 47:16-8.
175. Jobs DR, Kennell E, Bitner R, et al: Effects of morphine-nitrous oxide anesthesia on cerebral autoregulation. *Anesthesiology* 1975; 42:30-4.
176. Murkin JM, Farrar JK, Tweed WA, et al: Relationship between cerebral blood flow and O<sub>2</sub> consumption during high-dose narcotic anesthesia for cardiac surgery [abstract]. *Anesthesiology* 1985; 63:A44.
177. Firestone LL, Gyulai F, Mintun M, et al: Human brain activity response to fentanyl imaged by positron emission tomography. *Anesth Analg* 1996; 82:1247-51.
178. McPherson RW, Traystman RJ: Fentanyl and cerebral vascular responsivity in dogs. *Anesthesiology* 1984; 60:180-6.
179. McPherson RW, Kremphasanka E, Eimerl D, Traystman RJ: Effects of alfentanil on cerebral vascular reactivity in dogs. *Br J Anaesth* 1985; 57:1232-8.
180. Schregel W, Schafermeyer H, Muller C, et al: The effect of halothane, alfentanil and propofol on blood flow velocity, blood vessel cross section and blood volume flow in the middle cerebral artery [in German]. *Anaesthesist* 1992; 41:21-6.
181. Mayberg TS, Lam AM, Eng CC, et al: The effect of alfentanil on cerebral blood flow velocity and intracranial pressure during isoflurane-nitrous oxide anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1993; 78:288-94.
182. Keykhah MM, Smith DS, Carlsson C, et al: Influence of sufentanil on cerebral metabolism and circulation in the rat. *Anesthesiology* 1985; 63:274-7.
183. Werner C, Hoffman WE, Baughman VL, et al: Effects of sufentanil on cerebral blood flow, cerebral blood flow velocity, and metabolism in dogs. *Anesth Analg* 1991; 72:177-81.
184. Bunegin L, Albin MS, Ernst PS, Garcia C: Cerebrovascular responses to sufentanil citrate in primates with and without intracranial hypertension [abstract]. *Anesth Analg* 1990; 70:S42.
185. Marx W, Shah N, Long C, et al: Sufentanil, alfentanil, and fentanyl: Impact on cerebrospinal fluid pressure in patients with brain tumors. *J Neurosurg Anesthesiol* 1989; 1:3-7.
186. Sperry RJ, Bailey PL, Reichman MV, et al: Fentanyl and sufentanil increase intracranial pressure in head trauma patients. *Anesthesiology* 1992; 77:416-20.
187. Albanese J, Durbec O, Viviand X, et al: Sufentanil increases intracranial pressure in patients with head trauma. *Anesthesiology* 1993; 79:493-7.
188. Warner DS, Hindman BJ, Todd MM, et al: Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanil versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Anesth Analg* 1996; 83:348-53.
189. Ostapkovich N, Baker KZ, Fogerty-Mack P, et al: Cerebral blood flow and CO<sub>2</sub> reactivity is similar during remifentanil/N<sub>2</sub>O and fentanyl/N<sub>2</sub>O anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89:358-63.
190. Paris A, Scholz J, von Knobelsdorff G, et al: The effect of remifentanil on cerebral blood flow velocity. *Anesth Analg* 1998; 87:569-73.
191. Wagner K, Wiloch F, Kochs E, et al: Dose-dependent regional cerebral blood flow changes during remifentanil infusion in humans. *Anesthesiology* 2001; 94:732-9.
192. Lorenz I, Kolbitsch C, Hormann C, et al: The influence of nitrous oxide and remifentanil on

- cerebral hemodynamics in conscious human volunteers. *Neuroimage* 2002; 17:1056-64.
193. Lorenz I, Kolbitsch C, Schocke M, et al: Low-dose remifentanyl increases regional cerebral blood flow and regional cerebral blood volume, but decreases regional mean transit time and regional cerebrovascular resistance in volunteers. *Br J Anaesth* 2000; 85:199-204.
194. Cotev S, Shalit MN: Effects of diazepam on cerebral blood flow and oxygen uptake after head injury. *Anesthesiology* 1975; 43:117-22.
195. Forster A, Juge O, Morel D: Effects of midazolam on cerebral blood flow in human volunteers. *Anesthesiology* 1982; 56:453-5.
196. Forster A, Juge O, Louis M, Nahory A: Effects of a specific benzodiazepine antagonist (RO 15-1788) on cerebral blood flow. *Anesth Analg* 1987; 66:309-13.
197. Veselis RA, Reinsel RA, Beattie BJ, et al: Midazolam changes cerebral blood flow in discrete brain regions: An H2150 positron emission tomography study. *Anesthesiology* 1997; 87:1106-17.
198. Forster A, Juge O, Morel D: Effects of midazolam on cerebral hemodynamics and cerebral vasomotor responsiveness to carbon dioxide. *J Cereb Blood Flow Metab* 1983; 3:246-9.
199. Forster A, Juge O, Louis M, Nahory A: Effects of a specific benzodiazepine antagonist (RO 15-1788) on cerebral blood flow. *Anesth Analg* 1987; 66:309-13.
200. Wolf J, Friberg L, Jensen J, et al: The effect of the benzodiazepine antagonist flumazenil on regional cerebral blood flow in human volunteers. *Br J Anaesth* 1990; 34:628-31.
201. Fleischer JE, Milde JH, Moyer TP, Michenfelder JD: Cerebral effects of high-dose midazolam and subsequent reversal with RO 15-1788 in dogs. *Anesthesiology* 1988; 68:234-42.
202. Artru AA: Flumazenil reversal of midazolam in dogs: Dose-related changes in cerebral blood flow, metabolism, EEG, and CSF pressure. *J Neurosurg Anesthesiol* 1989; 1:46-55.
203. Knudsen L, Cold GE, Holdgård HO, et al: Effects of flumazenil on cerebral blood flow and oxygen consumption after midazolam anaesthesia for craniotomy. *Br J Anaesth* 1991; 67:277-80.
204. Chiolerio RL, Ravussin P, Anderes JP, et al: The effects of midazolam reversal by RO 15-1788 on cerebral perfusion pressure in patients with severe head injury. *Intensive Care Med* 1988; 14:196-200.
205. Kumano H, Shimomura T, Furuya H, et al: Effects of flumazenil during administration of midazolam on pial vessel diameter and regional cerebral blood flow in cats. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37:567-70.
206. Lanier WL, Albrecht RF, Iaizzo PA: Divergence of intracranial and central venous pressures in lightly anesthetized, tracheally intubated dogs that move in response to a noxious stimulus. *Anesthesiology* 1996; 84:605-13.
207. Hougaard K, Hansen A, Brodersen P: The effect of ketamine on regional cerebral blood flow in man. *Anesthesiology* 1974; 41:562-7.
208. Strebel S, Kaufmann M, Maître L, Schaefer HG: Effects of ketamine on cerebral blood flow velocity in humans. Influence of pretreatment with midazolam or esmolol. *Anaesthesia* 1995; 50:223-8.
209. Vollenweider FX, Leenders KL, Oye I, et al: Differential psychopathology and patterns of cerebral glucose utilisation produced by (S)- and (R)-ketamine in healthy volunteers using positron emission tomography (PET). *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; 7:25-38.
210. Vollenweider FX, Leenders KL, Scharfetter C, et al: Metabolic hyperfrontality and psychopathology in the ketamine model of psychosis using positron emission tomography (PET) and [18F] fluorodeoxyglucose (FDG). *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; 7:9-24.
211. Holcomb HH, Lahti AC, Medoff DR, et al: Sequential regional cerebral blood flow brain scans using PET with H2150 demonstrate ketamine actions in CNS dynamically. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25:165-72.
212. Schmidt A, Ryding E, Akeson J: Racemic ketamine does not abolish cerebrovascular autoregulation in the pig. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47:569-75.
213. Shapiro HM, Wyte SR, Harris AB: Ketamine anesthesia in patients with intracranial pathology. *Br J Anaesth* 1972; 44:1200-4.
214. Langsjo JW, Maksimow A, Salmi E, Kaisti KK, Aalto S: S-Ketamine Anesthesia Increases Cerebral Blood Flow in Excess of the Metabolic Needs in Humans. *Anesthesiology* 2005; 103:258-68.
215. Belopavlovic M, Buchthal A: Modification of ketamine-induced intracranial hypertension in neurosurgical patients by pretreatment with midazolam. *Acta Anaesthesiol Scand* 1982; 26:458-62.
216. Mayberg TS, Lam AM, Matta BF, et al: Ketamine does not increase cerebral blood flow velocity or intracranial pressure during isoflurane/nitrous oxide anesthesia in patients undergoing craniotomy. *Anesth Analg* 1995; 81:84-9.
217. Akeson J, Bjorkman S, Messeter K, Rosén I: Low-dose midazolam antagonizes cerebral metabolic stimulation by ketamine in the pig. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37:525-31.



218. Sakai K, Cho S, Fukusaki M, et al: The effects of propofol with and without ketamine on human cerebral blood flow velocity and CO<sub>2</sub> response. *Anesth Analg* 2000; 90:377-82.
219. Albanése J, Arnaud S, Rey M, et al: Ketamine decreases intracranial pressure and electroencephalographic activity in traumatic brain injury patients during propofol sedation. *Anesthesiology* 1997; 87:1328-34.
220. Lam AM, Donlon E, Eng CC, et al: The effect of lidocaine on cerebral blood flow and metabolism during normocapnia and hypocapnia in humans [abstract]. *Anesthesiology* 1993; 79:A202.
221. Bedford RF, Persing JA, Pobereskin L, Butler A: Lidocaine or thiopental for rapid control of intracranial hypertension? *Anesth Analg* 1980; 59:435-7.
222. Donegan MF, Bedford RF: Intravenously administered lidocaine prevents intracranial hypertension during endotracheal suctioning. *Anesthesiology* 1980; 52:516-8.
223. Stoelting RK: *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*, Philadelphia: JB Lippincott; 1987.
224. Viegas O, Stoelting RK: Lidocaine in arterial blood after laryngotracheal administration. *Anesthesiology* 1975; 43:491-3.
225. Michenfelder JD, Theye RA: In vivo toxic effects of halothane on canine cerebral metabolic pathways. *Am J Physiol* 1975; 229:1050-5.
226. Michenfelder JD, Cucchiara RF: Canine cerebral oxygen consumption during enflurane anesthesia and its modification during induced seizures. *Anesthesiology* 1974; 40:575-80.
227. Todd MM, Drummond JC: A comparison of the cerebrovascular and metabolic effects of halothane and isoflurane in the cat. *Anesthesiology* 1984; 60:276-82.
228. Lutz LJ, Milde JH, Milde LN: The cerebral functional, metabolic, and hemodynamic effects of desflurane in dogs. *Anesthesiology* 1990; 73:125-31.
229. Scheller MS, Tateishi A, Drummond JC, Zornow MH: The effects of sevoflurane on cerebral blood flow, cerebral metabolic rate for oxygen, intracranial pressure, and the electroencephalogram are similar to those of isoflurane in the rabbit. *Anesthesiology* 1988; 68:548-51.
230. Kuramoto T, Oshita S, Takeshita H, Ishikawa T: Modification of the relationship between cerebral metabolism, blood flow and electroencephalogram by stimulation during anesthesia in the dog. *Anesthesiology* 1979; 51:211-217.
231. Drummond JC, Todd MM, Scheller MS, Shapiro HM: A comparison of the direct cerebral vasodilating potencies of halothane and isoflurane in the New Zealand white rabbit. *Anesthesiology* 1986; 65:462-7.
232. Lam AM, Mayberg TS, Eng CC, et al: Nitrous oxide-isoflurane anesthesia causes more cerebral vasodilation than an equipotent dose of isoflurane in humans. *Anesth Analg* 1994; 78:462-8.
233. Kuroda Y, Murakami M, Tsuruta J, et al: Blood flow velocity of middle cerebral artery during prolonged anesthesia with halothane, isoflurane, and sevoflurane in humans. *Anesthesiology* 1997; 87:527-32.
234. Lenz C, Rebel A, Klaus V, et al: Local cerebral blood flow, local cerebral glucose utilization, and flow-metabolism coupling during sevoflurane versus isoflurane anesthesia in rats. *Anesthesiology* 1998; 89:1480-8.
235. Smith AL, Wollman H: Cerebral blood flow and metabolism: Effects of anesthetic drugs and techniques. *Anesthesiology* 1972; 36:378-400.
236. Sakabe T, Kuramoto T, Kumagai S, Takeshita H: Cerebral responses to the addition of nitrous oxide to halothane in man. *Br J Anaesth* 1976; 48:957-62.
237. Heath KJ, Gupta S, Matta BF: The effects of sevoflurane on cerebral hemodynamics during propofol anesthesia. *Anesth Analg* 1997; 85:1284-7.
238. Murphy FL, Kennell EM, Johnstone RE, et al: The effects of enflurane, isoflurane, and halothane on cerebral blood flow and metabolism in man [abstract]. Paper presented at the Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists, October 1974, pp 62-63.
239. Eintrei C, Leszniewski W, Carlsson C: Local application of 133xenon for measurement of regional cerebral blood flow (rCBF) during halothane, enflurane, and isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1985; 63:391-4.
240. Ornstein E, Young WL, Ostapkovich N, et al: Comparative effects of desflurane and isoflurane on cerebral blood flow [abstract]. *Anesthesiology* 1991; 75:A209.
241. Johnson J, Sperry RJ, Lam A, Artru A: A phase III, randomized, open-label study to compare sevoflurane and isoflurane in neurosurgical patients. *Anesth Analg* 1995; 80:S214.
242. Wollman H, Alexander SC, Cohen PJ, et al: Cerebral circulation of man during halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1964; 25:180-4.
243. Sakabe T, Maekawa T, Fujii S, et al: Cerebral circulation and metabolism during enflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1983; 59:532-6.
244. Mielck F, Stephan H, Weyland A, Sonntag H: Effects of one minimum alveolar anesthetic

- concentration sevoflurane on cerebral metabolism, blood flow, and CO<sub>2</sub> reactivity in cardiac patients. *Anesth Analg* 1999; 89:364-9.
245. Fraga M, Maceiras P, Rodino S, et al: The effects of isoflurane and desflurane on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and cerebral arteriovenous oxygen content differences in normocapnic patients with supratentorial brain tumors. *Anesthesiology* 2003; 98:1085-90.
246. Mielck F, Stephan H, Buhre W, et al: Effects of 1 MAC desflurane on cerebral metabolism, blood flow and carbon dioxide reactivity in humans. *Br J Anaesth* 1998; 81:155-60.
247. Kuroda Y, Murakami M, Tsuruta J, et al: Blood flow velocity of middle cerebral artery during prolonged anesthesia with halothane, isoflurane, and sevoflurane in humans. *Anesthesiology* 1997; 87:527-32.
248. Johnson J, Sperry RJ, Lam A, Artru A: A phase III, randomized, open-label study to compare sevoflurane and isoflurane in neurosurgical patients. *Anesth Analg* 1995; 80:S214.
249. Ornstein E, Young WL, Fleischer LH, Ostapkovich N: Desflurane and isoflurane have similar effects on cerebral blood flow in patients with intracranial mass lesions. *Anesthesiology* 1993; 9:498-502.
250. Ornstein E, Young WL, Ostapkovich N, et al: Comparative effects of desflurane and isoflurane on cerebral blood flow [abstract]. *Anesthesiology* 1991; 75:A209.
251. Kaisti K, Metsahonkala L, Teras M, et al: Effects of surgical levels of propofol and sevoflurane anesthesia on cerebral blood flow in healthy subjects studied with positron emission tomography. *Anesthesiology* 2002; 96:1358-70.
252. Reinstrup P, Ryding E, Algotsson L, et al: Regional cerebral blood flow (SPECT) during anaesthesia with isoflurane and nitrous oxide in humans. *Br J Anaesth* 1997; 78:407-11.
253. Bundgaard H, Oettingen G, Larsen K, et al: Effects of sevoflurane on intracranial pressure, cerebral blood flow and cerebral metabolism. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42:621-7.
254. Madsen J, Cold G, Hansen E, Bardrum B: The effect of isoflurane on cerebral blood flow and metabolism in humans during craniotomy for small supratentorial cerebral tumours. *Anesthesiology* 1987; 66:332-6.
255. Ornstein E, Young W, Fleischer L, Ostapkovich N: Desflurane and isoflurane have similar effects on cerebral blood flow in patients with intracranial mass lesions. *Anesthesiology* 1993; 79:498-502.
256. Algotsson L, Messeter K, Nordstrom C, Ryding E: Cerebral blood flow and oxygen consumption during isoflurane and halothane anesthesia in man. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32:15-20.
257. Kolbitsch C, Lorenz I, Hormann C, et al: Sevoflurane and nitrous oxide increase regional cerebral blood flow (rCBF) and regional cerebral blood volume (rCBV) in a drug-specific manner in human volunteers. *Magn Reson Imaging* 2001; 19:1253-60.
258. Kolbitsch C, Lorenz I, Hormann C, et al: A subanesthetic concentration of sevoflurane increases regional cerebral blood flow and regional cerebral blood volume and decreases regional mean transit time and regional cerebrovascular resistance in volunteers. *Anesth Analg* 2000; 91:156-62.
259. Lorenz I, Hormann C, Luger T, et al: Influence of equianaesthetic concentrations of nitrous oxide and isoflurane on regional cerebral blood flow, regional cerebral blood volume, and regional mean transit time in human volunteers. *Br J Anaesth* 2001; 87:691-8.
260. Alkire M, Pomfrett CJ, Haier RJ, et al: Functional brain imaging during anesthesia in humans: Effects of halothane on global and regional cerebral glucose metabolism. *Anesthesiology* 1999; 90:701-9.
261. Young WL, Prohovnik I, Ornstein E, et al: The effect of arteriovenous malformation resection on cerebrovascular reactivity to carbon dioxide. *Neurosurgery* 1990; 27:257-67.
262. Milde LN, Milde JH: Cerebral effects of sufentanil in dogs with reduced intracranial compliance. *Anesth Analg* 1989; 68:S196.
263. Rampil IJ, Lockhart SH, Eger EI, et al: The electroencephalographic effects of desflurane in humans. *Anesthesiology* 1991; 74:434-9.
264. Boarini DJ, Kassell NF, Coester HC, et al: Comparison of systemic and cerebrovascular effects of isoflurane and halothane. *Neurosurgery* 1984; 15:400-9.
265. Cenic A, Craen R, Lee T, Gelb A: Cerebral blood volume and blood flow responses to hyperventilation in brain tumors during isoflurane or propofol anesthesia. *Anesth Analg* 2002; 94:661-6.
266. Madsen JB, Cold GE, Hansen ES, Bardrum B: Cerebral blood flow, cerebral metabolic rate of oxygen and relative CO<sub>2</sub>-reactivity during craniotomy for supratentorial cerebral tumours in halothane anaesthesia. A dose-response study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987; 31:454-7.
267. Drummond JC, Todd MM: The response of the feline cerebral circulation to PaCO<sub>2</sub> during anesthesia with isoflurane and halothane and during sedation with nitrous oxide. *Anesthesiology* 1985; 62:268-73.
268. Cho S, Fujigaki T, Uchiyama Y, et al: Effects of sevoflurane with and without nitrous oxide on human

- cerebral circulation. *Anesthesiology* 1996; 85:755-60.
269. Gupta S, Heath K, Matta BF: Effect of incremental doses of sevoflurane on cerebral pressure autoregulation in humans. *Br J Anaesth* 1997; 79:469-72.
270. Vavilala MS, Lee LA, Lee M, et al: Cerebral autoregulation in children during sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003; 90:636-41.
271. Lu H, Werner C, Englehard K, et al: The effects of sevoflurane on cerebral blood flow autoregulation in rats. *Anesth Analg* 1998; 87:854-8.
272. Adams RW, Cucchiara RF, Gronert GA, et al: Isoflurane and cerebrospinal fluid pressures in neurosurgical patients. *Anesthesiology* 1981; 54:97-9.
273. Grosslight K, Foster R, Colohan AR, Bedford RF: Isoflurane for neuroanesthesia: Risk factors for increases in intracranial pressure. *Anesthesiology* 1985; 63:533-6.
274. Campkin TV, Flinn RM: Isoflurane and cerebrospinal fluid pressure—a study in neurosurgical patients undergoing intracranial shunt procedures. *Anaesthesia* 1989; 44:50-4.
275. Scheller MS, Todd MM, Drummond JC: A comparison of the ICP effects of isoflurane and halothane after cryogenic brain injury in rabbits. *Anesthesiology* 1987; 67:507-12.
276. Adams RW, Gronert GA, Sundt TM, Michenfelder JD: Halothane, hypocapnia and cerebrospinal fluid pressure in neurosurgery. *Anesthesiology* 1972; 37:510-7.
277. Nakanishi O, Ishikawa T, Imamura Y, Hirakawa T: Inhibition of cerebral metabolic and circulatory responses to nitrous oxide by 6-hydroxydopamine in dogs. *Can J Anaesth* 1997; 44:1008-13.
278. Pelligrino DA, Miletich DJ, Hoffman WE, Albrecht RA: Nitrous oxide markedly increases cerebral cortical metabolic rate and blood flow in the goat. *Anesthesiology* 1984; 60:405-12.
279. Theye RA, Michenfelder JD: The effects of nitrous oxide on canine cerebral metabolism. *Anesthesiology* 1968; 29:1119-24.
280. Field LM, Dorrance DE, Krzeminska EK, Barsoum LZ: Effect of nitrous oxide on cerebral blood flow in normal humans. *Br J Anaesth* 1993; 70:154-9.
281. Henriksen HT, Jorgensen PB: The effect of nitrous oxide on intracranial pressure in patients with intracranial disorders. *Br J Anaesth* 1973; 45:486-91.
282. Moss E, McDowall DG: I.C.P increases with 50% nitrous oxide in oxygen in severe head injuries during controlled ventilation. *Br J Anaesth* 1979; 51:757-61.
283. Misfeldt BB, Jorgensen PL, Rishoj M: The effect of nitrous oxide and halothane upon the intracranial pressure in hypocapnic patients with intracranial disorders. *Br J Anaesth* 1974; 46:853-8.
284. Jung R, Reinsel R, Marx W, et al: Isoflurane and nitrous oxide: Comparative impact on cerebrospinal fluid pressure in patients with brain tumors. *Anesth Analg* 1992; 75:724-8.
285. Hoffman WE, Miletich DJ, Albrecht RF: The effects of midazolam on cerebral blood flow and oxygen consumption and its interaction with nitrous oxide. *Anesth Analg* 1986; 65:729-33.
286. Knudsen L, Cold GE, Holdgård HO, et al: The effects of midazolam on cerebral blood flow and oxygen consumption. Interaction with nitrous oxide in patients undergoing craniotomy for supratentorial tumors. *Anaesthesia* 1990; 45:1016-9.
287. Eng C, Lam AM, Mayberg TS, et al: The influence of propofol with and without nitrous oxide on cerebral blood flow velocity and CO<sub>2</sub> reactivity in humans. *Anesthesiology* 1992; 77:872-9.
288. Manohar M, Parks C: Porcine regional brain and myocardial blood flows during halothane-O<sub>2</sub> and halothane-nitrous oxide anesthesia: Comparisons with equipotent isoflurane anesthesia. *Am J Vet Res* 1984; 45:465-73.
289. Manohar M, Parks CM: Porcine brain and myocardial perfusion during enflurane anesthesia without and with nitrous oxide. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6:1092-101.
290. Manohar M, Parks C: Regional distribution of brain and myocardial perfusion in swine while awake and during 1.0 and 1.5 MAC isoflurane anaesthesia produced without or with 50% nitrous oxide. *Cardiovasc Res* 1984; 18:344-53.
291. Drummond JC, Scheller MS, Todd MM: The effect of nitrous oxide on cortical cerebral blood flow during anesthesia with halothane and isoflurane, with and without morphine, in the rabbit. *Anesth Analg* 1987; 66:1083-9.
292. Todd MM: The effects of Paco<sub>2</sub> on the cerebrovascular response to nitrous oxide in the halothane-anesthetized rabbit. *Anesth Analg* 1987; 66:1090-5.
293. Kaieda R, Todd MM, Warner DS: The effects of anesthetics and Paco<sub>2</sub> on the cerebrovascular, metabolic, and electroencephalographic responses to nitrous oxide in the rabbit. *Anesth Analg* 1989; 68:135-43.
294. Strebel S, Kaufmann M, Anselmi L, Schaefer HG: Nitrous oxide is a potent cerebrovasodilator in humans when added to isoflurane. *Acta Anesthesiol Scand* 1995; 39:653-8.

295. Algotsson L, Messeter K, Rosén I, Holmin T: Effects of nitrous oxide on cerebral haemodynamics and metabolism during isoflurane anaesthesia in man. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36:46-52.
296. Baughman VL, Hoffman WE, Miletich DJ, Albrecht RF: Cerebrovascular and cerebral metabolic effects of N<sub>2</sub>O in unrestrained rats. *Anesthesiology* 1990; 73:269-72.
297. Roald OK, Forsman M, Heier MS, Steen PA: Cerebral effects of nitrous oxide when added to low and high concentrations of isoflurane in the dog. *Anesth Analg* 1991; 72:75-9.
298. Wollman H, Alexander SC, Cohen PJ, et al: Cerebral circulation during general anesthesia and hyperventilation in man. *Anesthesiology* 1965; 26:329-34.
299. Laitio RM, Kaisti KK, Langsjo JW, Aalto S, Salmi E et al: Effects of Xenon Anesthesia on Cerebral Blood Flow in Humans. *Anesthesiology* 2007; 106:1128-33.
300. Rex S, Schaefer W, Meyer PH, Rossaint R, Boy C, Setani K, Bull U, Baumert JH: Positron Emission Tomography Study of Regional Cerebral Metabolism during General Anesthesia with Xenon in Humans. *Anesthesiology* 2006; 105:936-43.
301. Preckel B, Weber NC, Sanders RD, Maze M, Schlack W: Molecular Mechanisms Transducing the Anesthetic, Analgesic, and Organ-protective Actions of Xenon. *Anesthesiology* 2006; 105:187-97.
302. Tarkkanen L, Laitinen L, Johansson G: Effects of d-tubocurarine on intracranial pressure and thalamic electrical impedance. *Anesthesiology* 1974; 40:247-51.
303. Basta SJ, Savarese JJ, Ali HH, et al: Histamine-releasing potencies of atracurium, dimethyl tubocurarine and tubocurarine. *Br J Anaesth* 1983; 55:105S-106S.
304. Basta SJ: Clinical pharmacology of mivacurium chloride: A review. *J Clin Anesth* 1992; 4:153-63.
305. Rosa G, Orfei P, Sanfilippo M, et al: The effects of atracurium besylate (Tracrium) on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *Anesth Analg* 1986; 65:381-4.
306. Lanier WL, Milde JH, Michenfelder JD: The cerebral effects of pancuronium and atracurium in halothane-anesthetized dogs. *Anesthesiology* 1985; 63:589-97.
307. Chapple DJ, Miller AA, Ward JB, Wheatley PL: Cardiovascular and neurological effects of laudanosine. *Br J Anaesth* 1987; 59:218-25.
308. Standaert FG: Magic bullets, science, and medicine. *Anesthesiology* 1985; 63:577-8.
309. Schramm WM, Papousek A, Michalek-Sauberer A, et al: The cerebral and cardiovascular effects of cisatracurium and atracurium in neurosurgical patients. *Anesth Analg* 1998; 86:123-7.
310. Rosa G, Sanfilippo M, Vilardi V, et al: Effects of vecuronium bromide on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *Br J Anaesth* 1986; 58:437-40.
311. Stirt JA, Maggio W, Haworth C, et al: Vecuronium: Effect on intracranial pressure and hemodynamics in neurosurgical patients. *Anesthesiology* 1987; 67:570-3.
312. Minton MD, Grosslight K, Stirt JA, Bedford RF: Increases in intracranial pressure from succinylcholine: Prevention by prior nondepolarizing blockade. *Anesthesiology* 1986; 65:165-9.
313. Lanier WL, Milde JH, Michenfelder JD: Cerebral stimulation following succinylcholine in dogs. *Anesthesiology* 1986; 64:551-9.
314. Lanier WL, Iaizzo PA, Milde JH: Cerebral function and muscle afferent activity following intravenous succinylcholine in dogs anesthetized with halothane: The effects of pretreatment with a defasciculating dose of pancuronium. *Anesthesiology* 1989; 71:87-95.
315. Lanier WL, Iaizzo PA, Milde JH, Sharbrough FW: The cerebral and systemic effects of movement in response to a noxious stimulus in lightly anesthetized dogs. *Anesthesiology* 1994; 80:392-401.

---

#### ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ:

**Πέτρου Αναστάσιος:** Αναισθησιολόγος, Αναισθησιολογικό Τμήμα Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων

Διεύθυνση: Σπύρου Λούη 4, Ανατολή, Ιωάννινα

τηλ. +306972728149

e-mail: [apetrou3@gmail.com](mailto:apetrou3@gmail.com)

**Λέξεις κλειδιά:** *anaesthesia, cerebral circulation, oxygen consumption, anaesthetics (intravenous, volatile, inhaled), opioids, neuromuscular blockers.*