

# Στοιχεία Φυσιολογίας του Εγκεφάλου

ΑΘΗΝΑ ΖΑΜΠΟΥΡΗ - ΕΥΑΓΓΕΛΟΥ

## ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ (ICP=Intracranial Pressure)

Το περιβλήμα του εγκεφάλου, το κρανίο είναι άκαμπτο. Τα "συστατικά" του ενδοκρανιακού χώρου - αίμα (4%), εγκέφαλος [κύτταρα και διάμεσο υγρό (84%)] και εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ΕΝΥ) (12%) - φυσιολογικά βρίσκονται σε μια κατάσταση ισορροπίας πίεσεως και όγκου μέσα σ' ένα κλειστό σύστημα. Μικρές αυξήσεις του ενδοκρανιακού όγκου μπορούν να αντισταθμιστούν από την ασθενή έστω συμπίεστικότητα του εγκεφάλου και από την ελάττωση της ποσότητας του αίματος και του ΕΝΥ που περιέχονται στο κρανίο. Αυτό φυσικά μέχρι ένα ορισμένο όριο, πέρα από το οποίο κάθε αύξηση του όγκου ακολουθείται από μια εκθετική αύξηση της ICP. Η εικ. 1 δείχνει ότι μεταξύ των σημείων 1 και 2 η ICP είναι φυσιολογική, παρ' όλο που η μεταβολή του όγκου που μπορεί να γίνει ανεκτή ελαττώνεται προοδευτικά. Πέρα από το σημείο 2 η ευενδότητητα καταργείται και μια αύξηση στον όγκο οδηγεί σε μια πολύ απότομη αύξηση της ICP, που παρατηρείται στα σημεία 3 και 4<sup>1</sup>.

Σύμφωνα με τα παραπάνω η μικρή αύξηση του ενδοκρανιακού όγκου σ' έναν ασθενή με ενδοκρανιακή υπέρταση θα έχει καταστροφικές συνέπειες: Αφ' ενός ελάττωση της πίεσης εγκεφαλικής διήθησης και αφ' ετέρου μετακίνηση ορισμένων τμημάτων του εγκεφάλου σε σχέση με τους διάφορους φυσιολογικούς φραγμούς ή τρήματα (εγκολεασμός).

**Μεταβολές στο εγκεφαλικό παρέγχυμα** που μπορούν να οδηγήσουν σε αυξημένη ICP περιλαμβάνουν ανάπτυξη όγκων και εγκεφαλικού οιδήματος. Το τελευταίο μπορεί να οφείλεται σε ισχαιμική βλάβη ή κάκωση ή μπορεί να περιβάλλει ένα αιμάτωμα, έναν όγκο ή ένα απόστημα.

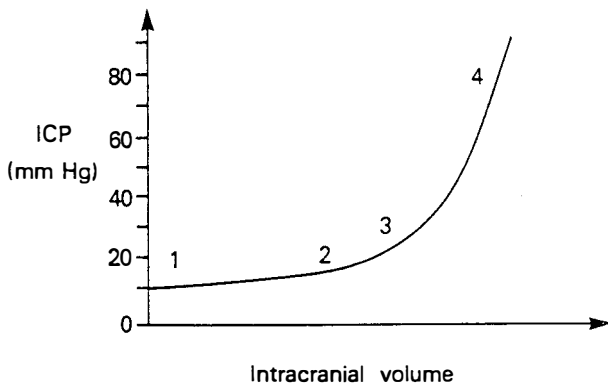
**Οι μεταβολές του εγκεφαλικού όγκου αίματος** (CBV = Cerebral Blood Volume) αντανακλούν μεταβολές της αντίστασης των εγκεφαλικών αγγείων που έχουν σχέση με την αυτορρύθμιση της εγκεφαλικής κυκλοφορίας. Οι μεταβολές στο αγγειακό διαμέρισμα του εγκεφάλου μπορούν να επηρεάσουν την ICP σε μεγάλο βαθμό, ιδιαίτερα όταν αφορούν τον φλεβικό όγκο αίματος. Επειδή το φλεβικό σύστημα περιέχει τον περισσότερο από τον CBV, οι ελαφρές μεταβολές στη διάμετρο των φλεβών μπορεί να έχουν εντονότερη επίδραση στον CBV (και κατ' επέκταση στην ICP) απ' ό,τι η διαστολή των αρτηριών.

**Ο ρυθμός παραγωγής του ΕΝΥ είναι σταθερός** (0.3 - 0.35 ml/min) εφ' όσον η ICP δεν υπαρβαίνει τα 15 mm Hg. Η ποσότητα του ΕΝΥ σ' έναν ενήλικα είναι περίπου 150 ml με ημερήσια παραγωγή 400 - 500 ml, έτσι ο συνολικός όγκος του ΕΝΥ ανταλλάσσεται 3 φορές ημερησίως<sup>2</sup>. Το ΕΝΥ περιέχεται στις κοιλίες του εγκεφάλου (εσωτερικό σύστημα) καθώς και στον υπαραχνοειδή χώρο του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού (εξωτερικό σύστημα). Τα δύο αυτά συστήματα αλληλοεπικοινωνούν μέσω των τρημάτων των Magendie και Luschka στην τέταρτη κοιλία. Οι κύριες θέσεις παραγωγής του ΕΝΥ είναι τα χοριοειδή πλέγματα των κοιλιών του εγκεφάλου, η δε απορρόφησή του γίνεται από τα αραχνοειδή σωματίδια (Pachini)<sup>3</sup>. Ενώ ο ρυθμός παραγωγής του ΕΝΥ είναι σταθερός ο **ρυθμός απορρόφησης** εξαρτάται από τη διαφορά πίεσεως μεταξύ ΕΝΥ και φλεβικού αίματος των φλεβωδών κόλπων, αυξάνεται δε άμεσα όταν αυξηθεί η ICP<sup>4</sup>.

**Η φυσιολογική ενδοκρανιακή πίεση** είναι περίπου 10 mm Hg (5 - 12) ή 1,33 kPa σε όλο το ΕΝΥ σε οριζόντια θέση. Η πίεση στο σφαγιτιδικό βολβό είναι ίση με την

ατμοσφαιρική. Κατά τη μετακίνηση από την οριζόντια στην όρθια στάση παρατηρείται μια αρχική ελάττωση στην ICP (και αύξηση της πίεσης του ENY στην οσφυϊκή χώρα), αλλά η ICP αποκαθίσταται γρήγορα με ελάττωση του ρυθμού απορρόφησης του ENY από τα αραχνοειδή σωμάτια<sup>1</sup>.

Η ICP μεταβάλλεται φυσιολογικά με την αναπνοή (μετάδοση ενδοθωρακικής πίεσης), με τη θέση της κεφαλής (μεταβολές στη φλεβική παροχέτευση) και παρουσιάζει ταλαντώσεις που ακολουθούν τις μεταβολές της αρτηριακής πίεσης (συστολή - διαστολή). Μεγάλες αυξήσεις της ICP προκαλούνται από το βήχα, την ένταση (straining) και τη χρήση θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (PEEP). Από τη σχέση μεταξύ ICP και ενδοκρανιακού όγκου (εικ.1) είναι φανερό ότι στη μη αντιρροπούμενη κατάσταση (μεταξύ των σημείων 3 και 4 της καμπύλης ευενδετότητας), ο εγκέφαλος καθίσταται περισσότερο ευάλωτος στις επιδράσεις οποιουδήποτε παράγοντος που προκαλεί διαστολή των εγκεφαλικών αγγείων, π.χ. κεταμίνης, αλοθανίου ή CO<sub>2</sub>, ή οποιασδήποτε άλλης αιτίας αύξησης του ενδοκρανιακού όγκου, π.χ. κακής θέσης<sup>1</sup>.



Εικ. 1. Καμπύλη ενδοκρανιακής πίεσης (ICP)/ενδοκρανιακού όγκου (intracranial volume) (καμπύλη ευενδετότητας)

### ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΑΙΜΑΤΙΚΗ ΡΟΗ (CBF=Cerebral Blood Flow)

Το αίμα φθάνει στον εγκέφαλο με τις δύο έσω καρωτίδες και τη βασική αρτηρία, η οποία προέρχεται από τη συνένωση των δύο σπονδυλικών αρτηριών. Οι αρτηρίες αυτές αναστομώνονται μεταξύ τους και σχηματίζουν στην κάτω επιφάνεια του εγκεφάλου τον αρτηριακό κύκλο ή εξάγωνο του Willis από όπου εκπορεύονται τα έξι αγγεία (οι πρόσθιες, οι μέσες και οι οπίσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες), τα οποία τροφοδοτούν άμεσα

τον εγκεφαλικό ιστό. Η ύπαρξη αυτών των αναστομώνσεων εξασφαλίζει μέχρις ενός ορίου τη διατήρηση της αιμάτωσης του εγκεφάλου ακόμα και αν αποφραχθεί μια από τις μεγάλες προσαγωγές αρτηρίες. Η απαγωγή του αίματος από τον εγκέφαλο γίνεται κυρίως με τις έσω σφαγιτίδες φλέβες<sup>1</sup>.

Ο φυσιολογικός εγκέφαλος δέχεται περίπου το 15% της καρδιακής παροχής ή 600-750 ml/min που αντιπροσωπεύει μια μέση εγκεφαλική αιματική ροή 50 ml / 100g/min<sup>5</sup>. Τα 2/3 της CBF προέρχονται από τις καρωτίδες και το 1/3 από τις σπονδυλικές αρτηρίες. Η ένταση της αιματικής ροής δεν είναι η ίδια σε όλα τα σημεία του εγκεφάλου: έτσι ενώ στη λευκή ουσία ανέρχεται σε 20 ml / 100 g/min, στη φαιά κυμαίνεται μεταξύ 50 και 140 ml / 100 g/min<sup>3</sup>.

Η εγκεφαλική κυκλοφορία θα μπορούσε απλά να θεωρηθεί σαν ένα παράλληλο σύστημα άκαμπτων σωλήνων στο οποίο έχει εφαρμογή ο νόμος του Ohm<sup>6</sup>.

$F = \frac{P_i - P_o}{R}$	όπου	F=Flow=ροή
		P <sub>i</sub> =Input Pressure=πίεση εισόδου
		P <sub>o</sub> =Output Pressure=πίεση εξόδου
		R= Resistance=αντίσταση

Ο όρος (P<sub>i</sub> - P<sub>o</sub>) συνήθως αναφέρεται σαν πίεση εγκεφαλικής διήθησης (CPP=Cerebral Perfusion Pressure) και υπολογίζεται από τη μέση αρτηριακή πίεση (MAP=Mean Arterial Pressure) μείον την πίεση εξόδου. Σαν πίεση εξόδου τίθεται η εκάστοτε μεγαλύτερη πίεση, ενδοκρανιακή ή φλεβική. Δηλ.:

Πίεση Εγκεφαλικής Διήθησης = Μέση Αρτηριακή Πίεση - Ενδοκρανιακή Πίεση ή Κεντρική Φλεβική Πίεση
Εγκεφαλική αιματική ροή = $\frac{\text{Πίεση εγκεφαλικής διήθησης}}{\text{Εγκεφαλικές Αγγειακές Αντιστάσεις}}$
CBF = CPP/CVR=(MAP - ICP)/CVR

Παρόλο που το ιξώδες και το μήκος του αγγείου επηρεάζουν την αντίσταση με γραμμικό τρόπο, το γεγονός ότι η ροή είναι ανάλογη με την 4η δύναμη της ακτίνας του αγωγού καθιστά τις μεταβολές στην ακτίνα το πιο αποτελεσματικό μέσο ελέγχου της αντίστασης.

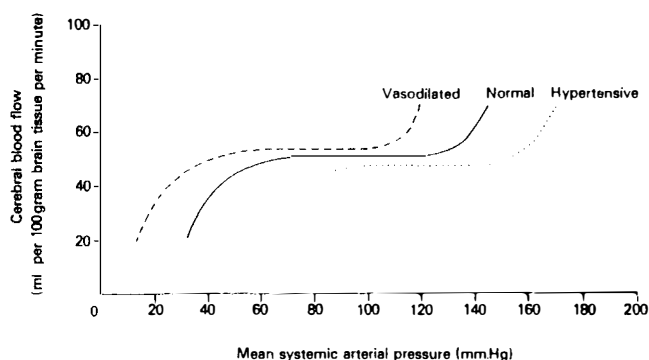
Είναι χρήσιμο ν' αντιληφθούμε ότι στην παραπάνω εξίσωση η πίεση και η αντίσταση είναι οι ανεξάρτητες μεταβλητές και η ροή η εξαρτημένη μεταβλητή (δηλ.

είναι η πίεση και η αντίσταση που επηρεάζονται από τη νόσο ή τη θεραπεία και η ροή ακολουθεί).

Για παράδειγμα, τα φάρμακα ασκούν τις δράσεις τους στην CBF μεταβάλλοντας την CPP και την αντίσταση των εγκεφαλικών αγγείων (άμεσα για τα αγγειοδιασταλτικά φ. και έμμεσα για τα φ. που καταστέλλουν το μεταβολισμό)<sup>6</sup>.

### Αυτορρύθμιση της εγκεφαλικής κυκλοφορίας

**Αυτορρύθμιση** είναι ο όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει τη διατήρηση σταθερής αιμάτωσης για ένα ορισμένο εύρος τιμών της CPP. Η αιμοδυναμική αυτορρύθμιση αναφέρεται στην ενεργό σύσπαση ή χάλαση των αρτηριολίων για να διατηρηθεί η CBF σταθερή για ένα εύρος CPP που ποικίλλει από 50 μέχρι 150 mm Hg<sup>7</sup>. Έξω από τα όρια αυτορρύθμισης υπάρχει μια παθητική σχέση ανάμεσα στην CBF και την CPP (εικ. 2)<sup>1</sup>.



Εικ. 2. Καμπύλες αυτορρύθμισης της εγκεφαλικής κυκλοφορίας σε φυσιολογική κατάσταση (*normal*), σε υπέρταση (*hypertensive*) και σε φαρμακευτική υπόταση (*vasodilated*).

Αυτορρύθμιση συμβαίνει όταν η CPP ελαττώνεται είτε λόγω υπότασης είτε λόγω αύξησης της ICP. Σε περιπτώσεις αυξημένης ICP η αιμάτωση του εγκεφάλου διατηρείται μέχρις ότου η ICP υπερβεί τα 30-40 mm Hg. Σε υψηλότερες ενδοκρανιακές πιέσεις απαιτείται αύξηση της αρτηριακής πίεσης για να διατηρηθεί στα φυσιολογικά όρια η τροφοδότηση του εγκεφάλου με αίμα (αντίδραση Cushing)<sup>8</sup>.

Είναι σημαντικό να σημειώσουμε ότι η αύξηση της συστηματικής MAP στο αυτορρυθμιστικό εύρος ελαττώνει τον εγκεφαλικό όγκο αίματος στην προσπάθεια διατήρησης σταθερής CBF. Αυτή η δράση μπορεί να γίνει εκμεταλλεύσιμη σε περίπτωση αύξησης της ICP.

Αντιστρόφως επιτρέποντας τη MAP ενός ασθενούς να πέσει σε περίπτωση αυξημένης ICP, όχι μόνο θα ελαττώσει η CPP αλλά μπορεί να προκαλέσει φυσιολογική αγγειοδιαστολή η οποία θ' αυξήσει περαιτέρω τον εγκεφαλικό όγκο αίματος και την ICP<sup>6</sup>.

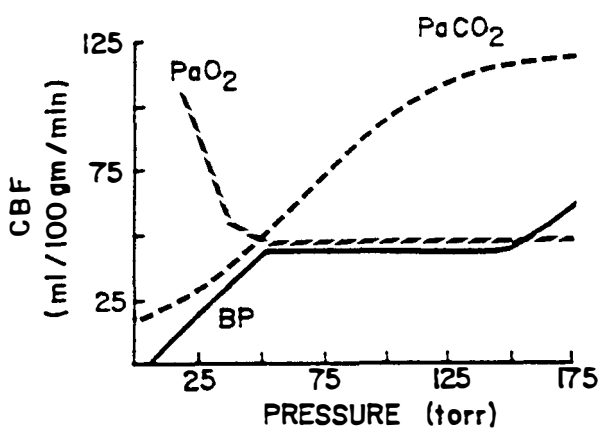
Ενώ μια απότομη αύξηση της αρτηριακής πίεσης πάνω από το ανώτερο όριο αυτορρύθμισης θα προκαλέσει μια σημαντική αύξηση στη CBF και μπορεί να εκδηλωθεί με συμπτώματα εγκεφαλοπάθειας, η χρόνια αρτηριακή υπέρταση μπορεί να μετατοπίσει την αυτορρυθμιστική καμπύλη στα δεξιά, προστατεύοντας έτσι τον εγκέφαλο από τη διάσπαση του αιματεγκεφαλικού φραγμού (εικ. 2)<sup>9</sup>. Ωστόσο, αυτή η μετατόπιση συμβαίνει σε βάρος του κατώτερου ορίου αυτορρύθμισης, έτσι ώστε όταν ελαττωθεί η αρτηριακή πίεση (είτε αυτό οφείλεται σε αιμορραγία, έντονη υπερτασική αγωγή ή ελεγχόμενη υπόταση) οι υπερτασικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν εγκεφαλική ισχαιμία σε επίπεδα MAP που είναι καλώς ανεκτά σε φυσιολογικά άτομα. Η προσαρμογή της αυτορρύθμισης σε υπέρταση χρειάζεται 1-2 μήνες για να εγκατασταθεί. Η μετατόπιση αποκαθίσταται με την αντιυπερτασική αγωγή.

Το κατώτερο όριο αυτορρύθμισης είναι εκείνη η αρτηριακή πίεση στην οποία η CBF αρχίζει να πέφτει και δεν αποτελεί ένδειξη εγκεφαλικής ισχαιμίας. Το κατώτερο όριο αυτορρύθμισης κατά τη διάρκεια της υπότασης εξαρτάται από την αιτία της υπότασης. Προκαταρκτικές μελέτες δείχνουν ότι η χρόνια εγκεφαλική υπόταση στις περιπτώσεις εγκεφαλικών αρτηριοφλεβικών ανωμαλιών (AVMs) μπορεί να μετατοπίσει την καμπύλη προς τα αριστερά και να καταστήσει τον εγκέφαλο ικανό να ανεχτεί χαμηλές πιέσεις διήθησης χωρίς να εμφανίσει σημεία εγκεφαλικής ισχαιμίας<sup>10</sup>. Η αιμορραγική υπόταση οδηγεί σε απώλεια της αυτορρύθμισης σε υψηλότερες πιέσεις σε σύγκριση με τη φαρμακευτική υπόταση. Συνεπώς η καμπύλη αυτορρύθμισης στη φαρμακευτική υπόταση είναι αριστερότερα από την καμπύλη αυτορρύθμισης στην αιμορραγική υπόταση<sup>11</sup>. Επίσης υπάρχουν διαφορές στην καμπύλη αυτορρύθμισης διαφόρων υποτασικών φαρμάκων, το δε νιτροπροσσοϊκό νάτριο προκαλεί τη μεγαλύτερη προς τα αριστερά μετατόπιση της καμπύλης<sup>12</sup>.

Η αυτορρύθμιση της CBF καταργείται σε τραύμα, αρτηριακή υποξαιμία, υπερκαπνία και βαθειά γενική αναισθησία<sup>13</sup>.

### Χημικός έλεγχος της εγκεφαλικής αιματικής ροής

Η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα ( $\text{PaCO}_2$ ) είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας που ελέγχει τη CBF. Η σχέση τους είναι γραμμική για τιμές  $\text{PaCO}_2$  μεταξύ 20 και 80 mm Hg. Αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  αυξάνει την εγκεφαλική αιματική ροή, ενώ ελάττωση της  $\text{PaCO}_2$  την ελαττώνει. Η CBF μεταβάλλεται 4% (2 ml / 100 g/min) για κάθε 1 mm Hg μεταβολή στην  $\text{PaCO}_2$ . Είναι απλό να θυμόμαστε ότι μια  $\text{PaCO}_2$  διπλάσια του φυσιολογικού (80 mm Hg) θα διπλασιάσει τη CBF, ενώ μια  $\text{PaCO}_2$  που αντιστοιχεί με το ήμισυ της φυσιολογικής (20 mm Hg) θα ελαττώσει τη CBF κατά το ήμισυ (εικ. 3).



Εικ. 3. Επίδραση των μεταβολών της αρτηριακής πίεσης (BP), της  $\text{PaCO}_2$  και της  $\text{PaO}_2$  στην εγκεφαλική αιματική ροή (CBF). ● άλλες δύο μεταβλητές παραμένουν σταθερές όταν η μια μεταβλητή τροποποιείται.

Σε επίπεδα  $\text{PaCO}_2 > 150$  mm Hg δε συμβαίνει καμιά περαιτέρω αύξηση στη CBF, πιθανώς γιατί έχει συμβεί μέγιστη διαστολή των εγκεφαλικών αγγείων<sup>14</sup>. Παρομοίως η CBF κατέρχεται στο 45% του φυσιολογικού σε  $\text{PaCO}_2$  15 mm Hg και περαιτέρω ελάττωση της  $\text{PaCO}_2$  δεν προκαλεί περαιτέρω ελάττωση στη ροή. Αυτός ο περιορισμός πιθανόν οφείλεται στην τοπική υποξία, η οποία προκαλείται από την αγγειοσύσπαση, ασκώντας μια τοπική αγγειοδιασταλτική δράση που ανταγωνίζεται τις επιδράσεις της μεγαλύτερης υποκαπνίας.

Η μέτρια υπόταση μετριαάζει τη δυνατότητα της εγκεφαλικής κυκλοφορίας ν' απαντά στις μεταβολές της  $\text{PaCO}_2$  ενώ η σοβαρή υπόταση την καταργεί<sup>15</sup>. Αντίστροφα, η  $\text{PaCO}_2$  τροποποιεί την αιμοδυναμική αυτορρύθμιση. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ήπια υποκαπνία

μετατοπίζει το κατώτερο όριο αυτορρύθμισης προς τα αριστερά και το ανώτερο όριο προς τα δεξιά, διευρύνοντας έτσι το "αυτορρυθμιστικό plateau"<sup>16</sup>. Η απάντηση της CBF στο  $\text{CO}_2$  ελαττώνεται παρουσία αρτηριακής υποξαιμίας.

Η επίδραση του  $\text{CO}_2$  στη CBF οφείλεται σε άμεση δράση πάνω στις λ.μ. iv. των εγκεφαλικών αρτηριολιών, μέσω μεταβολών στην τοπική συγκέντρωση ιόντων υδρογόνου.

Ενώ οι οξείες μεταβολές στην  $\text{PaCO}_2$  προκαλούν τις παραπάνω μεταβολές στη CBF, η παρατεταμένη διατήρηση της  $\text{PaCO}_2$  σε μη φυσιολογικά επίπεδα συνοδεύεται με επιστροφή της CBF στο φυσιολογικό. Όταν η υποκαπνία διατηρείται για παρατεταμένη περίοδο η δράση της πάνω στη CBF προοδευτικά εξασθενεί λόγω ελαττώσεως των  $\text{HCO}_3$  και αποκατάστασης του pH του ENY (αυτή η προσαρμογή έχει ημιπερίοδο περίπου 6 ώρες). Η χρόνια υπερκαπνία, που παρατηρείται σε χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια, συνήθως συνοδεύεται με φυσιολογική CBF<sup>17</sup>.

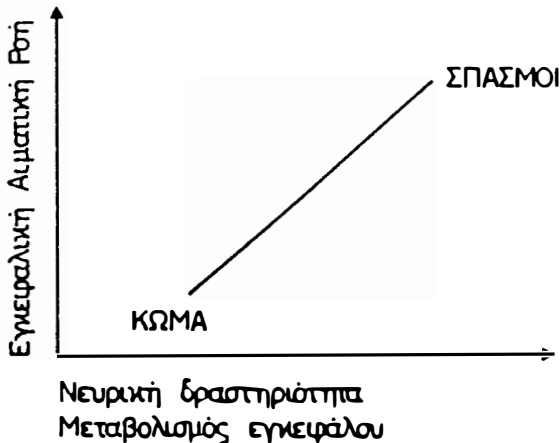
Οι επιδράσεις των μεταβολών της αρτηριακής οξυγόνωσης πάνω στη CBF είναι αντίθετες, από αυτές που προκαλούνται από το  $\text{CO}_2$  (εικ.3). Η μερική πίεση του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα ( $\text{PaO}_2$ ) επηρεάζει τη CBF μόνο όταν πέσει κάτω από 50 mm Hg, οδηγώντας σε διαστολή των αγγείων του εγκεφάλου. Η CBF διπλασιάζεται σ' ένα  $\text{PaO}_2$  γύρω στα 30 mm Hg και τετραπλασιάζεται σ' ένα  $\text{PaO}_2$  γύρω στα 15 mm Hg. Ωστόσο αυτή η αύξηση στη CBF χρειάζεται φυσιολογική αρτηριακή πίεση. Όταν η  $\text{PaO}_2$  ξεπεράσει τα 300 mm Hg, αρχίζει να συμβαίνει εγκεφαλική αγγειοσύσπαση. Η περιεκτικότητα του αίματος σε  $\text{CO}_2$ , και πιθανώς όχι η μερική πίεση, επηρεάζουν τη CBF.

### Μεταβολική ρύθμιση της εγκεφαλικής αιματικής ροής

Ο φυσιολογικός εγκέφαλος έχει έναν τελειώς σταθερό μεταβολικό ρυθμό και μια τελειώς σταθερή τιμή σφαιρικής (global) εγκεφαλικής αιματικής ροής. Αυτή η σφαιρική σταθερότητα, ωστόσο μπορεί να είναι παραλανητική αφού ο περιεχόμενος (regional) μεταβολισμός και η αιματική ροή δεν είναι ομοιογενείς. Η ετερογένεια αυτή οφείλεται σε δύο παράγοντες. Πρώτον, οι διάφοροι δομικοί σχηματισμοί του εγκεφάλου (π.χ. φλοιός, θάλαμος, προμήκης) έχουν διαφορετικούς

βασικούς μεταβολικούς ρυθμούς. Δεύτερον, μια δεδομένη εγκεφαλική περιοχή εμφανίζει μια ποικιλία μορφών νευρωνικής δραστηριότητας ανάλογα με τις δραστηριότητες του ατόμου. Αυξημένη νευρωνική λειτουργία απαιτεί μεγαλύτερη παροχή οξυγόνου και γλυκόζης.

Η εγκεφαλική αιματική ροή και ο εγκεφαλικός μεταβολισμός (CMR=Cerebral Metabolic Rate) είναι **στενά συνεξευγμένα** στο φυσιολογικό εγκέφαλο: έτσι η απότομη πρόσπτωση δυνατού φωτός στα μάτια προκαλεί στην αντίστοιχη τελική αισθητική περιοχή, δηλ. στον πρωτεύοντα οπτικό φλοιό στον ινιακό λοβό, αύξηση της ροής του αίματος κατά 30-40% για όσο χρονικό διάστημα διαρκεί το ερέθισμα. Άλλα σχετικά παραδείγματα είναι η κατά την εκτέλεση μυικών κινήσεων αύξηση της αιμάτωσης στην προκινητική περιοχή του φλοιού στις θέσεις που αντιστοιχούν με τους συστέλλομενους μυς<sup>8,19</sup>. Οι επιδράσεις πάντως αυτές ελάχιστα επηρεάζουν τη συνολική εγκεφαλική αιμάτωση και αυτό γιατί ουσιαστικά ουδέποτε συμβαίνει να εργάζονται έντονα συγχρόνως όλα τα τμήματα του εγκεφάλου. Ο πόνος, το άγχος και οι σπασμοί προκαλούν σημαντική αύξηση στον CMR και τη CBF, τα οποία πέφτουν σε χαμηλά επίπεδα κατά τη διάρκεια κώματος (εικ.4)<sup>20</sup>.



Εικ. 4. Σχηματική απεικόνιση της συσχέτισης της λειτουργικής δραστηριότητας και του μεταβολισμού του εγκεφάλου με την εγκεφαλική αιματική ροή.

Παρά την εντατική έρευνα, οι μηχανισμοί της μεταβολικής ρύθμισης δεν έχουν ακόμη διευκρινιστεί. Σύμφωνα με μια θεωρία οι μεταβολές στη συγκέντρωση διαφόρων εξωκυτταρίων ιόντων, όπως  $H^+$ ,  $K^+$  και  $Ca^{++}$  ή μεταβολικών παραγόντων όπως της αδενοσίνης, μπο-

ρεί να προκαλούν τοπική αγγειοδιαστολή και σύζευξη της τοπικής ροής με το μεταβολισμό<sup>21</sup>.

### Νευρογενής έλεγχος της εγκεφαλικής αιματικής ροής

Παρόλο που τα εγκεφαλικά αγγεία τροφοδοτούνται και με συμπαθητικά και με παρασυμπαθητικά νεύρα, το αυτόνομο νευρικό σύστημα (ΑΝΣ) ασκεί περιορισμένο έλεγχο στην εγκεφαλική κυκλοφορία. Η μέγιστη συμπαθητική διέγερση ελαττώνει τη CBF μόνον κατά 20%<sup>22</sup>. Η παρασυμπαθητική διέγερση αυξάνει τη CBF κατά παρόμοιο ποσοστό.

Η δραστηριότητα όμως του ΑΝΣ μπορεί σημαντικά να τροποποιήσει την αυτορρύθμιση. Έχει αποδειχτεί ότι η συμπαθητική διέγερση μεταθέτει την καμπύλη αυτορρύθμισης προς τα δεξιά<sup>23</sup>. Επομένως σε καταστάσεις οξείας διέγερσης και προσπάθειας η εγκεφαλική κυκλοφορία μπορεί να ανεχτεί οξείες αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση λόγω συμπαθητικής διέγερσης, καθίσταται δε κατανοητό γιατί η CBF αρχίζει να πέφτει σε υψηλότερα επίπεδα MAP σε αιμορραγική υπόταση (όπου η συμπαθητική δραστηριότητα είναι υψηλή) απ' ό,τι σε φαρμακολογική υπόταση του ίδιου βαθμού.

Η αντανακλαστική συμπαθητική σύσπαση των μεγάλων εγκεφαλικών αρτηριών σαν απάντηση σε συστηματική υπόταση προλαμβάνεται με οξεία χειρουργική συμπαθεκτομή ή αποκλεισμό των α-υποδοχέων. Σαν αποτέλεσμα, η CBF διατηρείται καλλίτερα αφού η αυτορρύθμιση διατηρείται σε χαμηλότερη MAP<sup>24</sup>. Πράγματι, αυτή η οικονομία στην αυτορρύθμιση που προκαλεί ο αποκλεισμός του ΑΝΣ, μαζί με μια μέτρια ελάττωση στη θερμοκρασία, μπορεί να είναι ο κύριος μηχανισμός μέσω του οποίου η "αναισθησία προστατεύει τον εγκέφαλο" και όχι απλώς αποτέλεσμα της καταστολής του εγκεφαλικού μεταβολισμού<sup>25</sup>.

**Φάρμακα και εγκεφαλική αιματική ροή.** Στις περισσότερες κλινικές και πειραματικές μελέτες, η μετρούμενη παράμετρος είναι η CBF - πολλά αναισθησιολογικά φάρμακα αυξάνουν τη CBF. Η επιφανειακή μελέτη αυτών των εργασιών μπορεί να οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι μια αύξηση στη CBF είναι επιβλαβής σε ασθενείς με ενδοκρανιακή παθολογία. Δεν είναι η αύξηση στη CBF που είναι επικίνδυνη, αλλά μάλλον η αύξηση στον CBV που ακολουθεί την αύξηση της CBF. Μια αύξηση στον CBV μπορεί να προκαλέσει αύξηση στην ICP και στη συνέχεια ισχαιμία και μετατόπιση

των εγκεφαλικών δομών (εγκολεασμός). Όσο ο CBV και η CBF μεταβάλλονται ταυτόχρονα προς την ίδια κατεύθυνση και στο ίδιο ποσοστό, είναι λογικό να εστιάσουμε την προσοχή μας στην ευκολότερα μετρούμενη μεταβλητή, δηλ. τη CBF. Οι μετρήσεις του CBV είναι τεχνικά δύσκολες. Ωστόσο, το να κάνουμε υποθέσεις για τον CBV από τη CBF, μπορεί να είναι παραπλανητικό. Για παράδειγμα, οι υψηλές συγκεντρώσεις οποιουδήποτε πτητικού αναισθητικού θ' αυξήσουν σημαντικά και τη CBF και τον CBV σε φυσιολογική αρτηριακή πίεση. Επειδή τα πτητικά αναισθητικά επηρεάζουν την αυτορρύθμιση, η CBF θα πέσει αν ελαττωθεί η αρτηριακή πίεση. Επομένως η τιμή της CBF θα μπορούσε να ελαττωθεί στο φυσιολογικό με την ελάττωση της αρτηριακής πίεσης. Ωστόσο, ο CBV δεν θα ελαττωθεί με την ελάττωση της αρτηριακής πίεσης. Αυτή είναι μια πιθανή κλινική περίπτωση στην οποία η CBF και ο CBV μεταβάλλονται προς την αντίθετη κατεύθυνση από τις τιμές ελέγχου. Επίσης, πολλά φάρμακα έχουν διαφορετικές δράσεις πάνω στα αγγεία χωρητικότητας και στα αγγεία αντίστασης στην περιφερική κυκλοφορία. Είναι λογικό να θεωρήσουμε ότι αυτό ισχύει και για τον εγκέφαλο. Άρα, δε θα πρέπει να θεωρηθεί ότι οι μεταβολές στη CBF και στον CBV είναι πάντοτε παράλληλες.

**Παθολογικές καταστάσεις.** Η αιματική ροή μέσα και γύρω από όγκους, έμφρακτα και περιοχές τραυματισμού μπορεί να είναι παθολογική. Σ' αυτές τις περιοχές παρατηρείται αγγειοκινητική παράλυση. Έτσι, καταργείται η αυτορρύθμιση και η απάντηση στο CO<sub>2</sub> και τα φάρμακα. Σ' αυτήν την κατάσταση αγγειοκινητικής παράλυσης, η CBF γίνεται εξαρτώμενη από την πίεση, ο δε προσβεβλημένος εγκεφαλικός ιστός είναι περισσότερο επιρρεπής σε ισχαιμία σε χαμηλότερες αρτηριακές πιέσεις και περισσότερο πιθανό να υποστεί βλάβη σε υψηλότερες πιέσεις.

Επίσης, καθώς η PaCO<sub>2</sub> αυξάνει και τα φυσιολογικά εγκεφαλικά αγγεία διαστέλλονται, το αίμα απωθείται μακριά από τις παθολογικές περιοχές του εγκεφάλου οι οποίες δεν απαντούν στο CO<sub>2</sub>. Αυτό ονομάζεται ενδοεγκεφαλική κλοπή. Αντίστροφη κλοπή (ή σ. Robin Hood) συμβαίνει όταν η PaCO<sub>2</sub> ελαττώνεται, και οι φυσιολογικές περιοχές του εγκεφάλου υφίστανται αγγειοσύσπαση, απωθώντας το αίμα προς τις παθολογικές περιοχές με την αγγειοκινητική παράλυση. Φαι-

νόμενο αντίστροφης κλοπής μπορεί να παρατηρηθεί επίσης μετά από χορήγηση φαρμάκων, όπως βαρβιτουρικών.

### ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ (CMR)

Η κατανάλωση O<sub>2</sub> από τον εγκέφαλο (CMRO<sub>2</sub>) είναι φυσιολογικά υψηλή (3-3.5 ml / 100 g/min ή 50 ml/min για τον τυπικό εγκέφαλο των 1400g ή αδρά 20% της συνολικής κατανάλωσης O<sub>2</sub>). Το κύριο υπόστρωμα για την παραγωγή ενέργειας στον εγκέφαλο είναι η γλυκόζη. Πράγματι όλο το O<sub>2</sub> του εγκεφάλου χρησιμοποιείται για την αερόβια μετατροπή της γλυκόζης σε CO<sub>2</sub> και H<sub>2</sub>O. Υπό φυσιολογικές συνθήκες ένα μικρό τμήμα της χρησιμοποιούμενης γλυκόζης (περίπου 5%) μετατρέπεται με αναερόβια γλυκόλυση σε γαλακτικό οξύ. Η αερόβια οξείδωση της γλυκόζης δίνει 38 mol ATP/mol γλυκόζης, ενώ ο αναερόβιος μεταβολισμός 1 μορίου γλυκόζης παρέχει μόνο 2 μόρια ATP. Η μέγιστη αναερόβια γλυκόλυση αποδίδει μόνο 2.5% των ενεργειακών απαιτήσεων του εγκεφαλικού ιστού σε ηρεμία.

Περίπου 50% της εγκεφαλικής ενέργειας καταναλώνονται για ενεργό ηλεκτροφυσιολογική λειτουργία (κινητική δραστηριότητα και διανοητική λειτουργία). Ένα μεγάλο μέρος των υπολοίπων ενεργειακών απαιτήσεων χρειάζεται για τη διατήρηση και/ή την αποκατάσταση των ιοντικών κλίσεων (gradients) που απαιτούνται για τις πιο πάνω λειτουργίες. Το υπόλοιπο μέρος της ενέργειας καταναλίσκεται από τα νευρογλοιακά κύτταρα (επαναπρόσληψη νευρομεταβιβασιτών, μεταφορά μεταβολικών υποστρωμάτων και αχρήστων προϊόντων του μεταβολισμού)<sup>26</sup>. Κατά τη διάρκεια περιόδων ελαττωμένης παροχής O<sub>2</sub> και ενεργειακού υποστρώματος, η ενέργεια καταναλίσκεται σε λειτουργίες που είναι απαραίτητες για τη διατήρηση της κυτταρικής ακεραιότητας (και επιβίωσης) σε βάρος της ηλεκτρικής δραστηριότητας (δηλ. ΗΕΓ και ΠΔ). Παρά το ανώμαλο ΗΕΓ και τα ανώμαλα ΠΔ, ο ιστός με τη βεβλαμμένη ηλεκτρική δραστηριότητα φαίνεται ότι έχει επαρκή ενέργεια ώστε να ικανοποιήσει τις κυτταρικές του ανάγκες. Ωστόσο, το όριο ασφαλείας του έχει ελαττωθεί και μπορεί εύκολα να τεθεί σε κίνδυνο όταν αυξηθεί η ζήτηση ή ελαττωθεί περαιτέρω η προσφορά<sup>27</sup>.

Οι φυσιολογικές παράμετροι του εγκεφάλου και η προτεινόμενη βιβλιογραφία τους αναφέρονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ	
* Σφαιρική εγκεφαλική αιματική ροή (CBF)	≈ 50 ml / 100 g/min
Ροή στη φαιά ουσία	≈ 80 ml / 100 g/min
Ροή στη λευκή ουσία	≈ 20 ml / 100 g/min
* Κατανάλωση οξυγόνου (CMR for oxygen)	≈ 3.5 ml / 100 g/min
* Κατανάλωση γλυκόζης (CMR for glucose)	≈ 4.5 ml / 100 g/min
* CBF/CMRO <sub>2</sub>	≈ 15
* Φλεβικό PO <sub>2</sub>	>35 mm Hg
** Παροχή O <sub>2</sub> στον εγκέφαλο (CDO <sub>2</sub> )	10 ml / 100 g/min
* Αρτηριοσφαιριδική διαφορά O <sub>2</sub> (AJDO <sub>2</sub> )	4 - 7 ml / 100 ml αίματος
* Κορεσμός σε O <sub>2</sub> του αίματος του σφαιριδικού βολβού (SjvO <sub>2</sub> )	55% - 75%
* Εγκεφαλική δέσμευση O <sub>2</sub> (CEO <sub>2</sub> )	24% - 42%
• Δείκτης γαλακτικού - οξυγόνου (LOI)	<0.08
* Ενδοκρανιακή πίεση (ICP)	5 - 12 mm Hg
* Δείκτης πίεσης - όγκου (PVI)	25 ml
* Σχέση όγκου - πίεσης (VPR)	0 - 3 mm Hg /ml
* Αντίσταση στην απορρόφηση του ENY (Ra)	2 - 6mm Hg /ml/min
*** Ταχύτητα ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία (MCA)	60 cm/sec
• Ταχύτητα ροής στην έσω καρωτίδα (ICA)	35 cm/sec
• Δείκτης του Aaslid (MCA/ICA)	1.7
• Δείκτης σφυγμικότητας (PI)	0.8
* Drummond JC, Shapiro HM: Cerebral physiology. In: Miller RD (ed): Anesthesia, ed 3. New York, Churchill Livingstone 1990; pp. 622-24	
** Prough DS: Cerebral Circulatory Monitoring. In: Update in intensive care and emergency medicine, Springer - Verlag, 1991; pp. 504-15	
* Cruz J, Raps EC et al: Cerebral oxygenation monitoring. Crit Care Med 1993; 21: 1242-6	
*** Caplan LR, Brass LM et al: Transcranial Doppler ultrasound: present status. Neurology 1990; 40: 696-700	
• Aaslid R, Markwalder TM, Hornes H: Non-invasive transcranial Doppler recording of flow velocity in basal cerebral arteries. J Neurosurg 1982; 57: 769-74.	
• Dearden NM: Jugular bulb venous oxygen saturation in the management of severe head injury. Curr Opin Anaesth 1991; 4: 279-86	
* Marmarou A, Tabaddor K: Intracranial Pressure: Physiology and pathophysiology. In: Cooper M (ed): Head injury, JB Lippincot Co Philadelphia, 1993 pp. 203-22	
** Wood JH: Physiology and dynamics of cerebrospinal fluid. In: Wood JH (ed): Neurobiology of Cerebrospinal Fluid. New York, Plenum Press, 1980, pp 1-16	

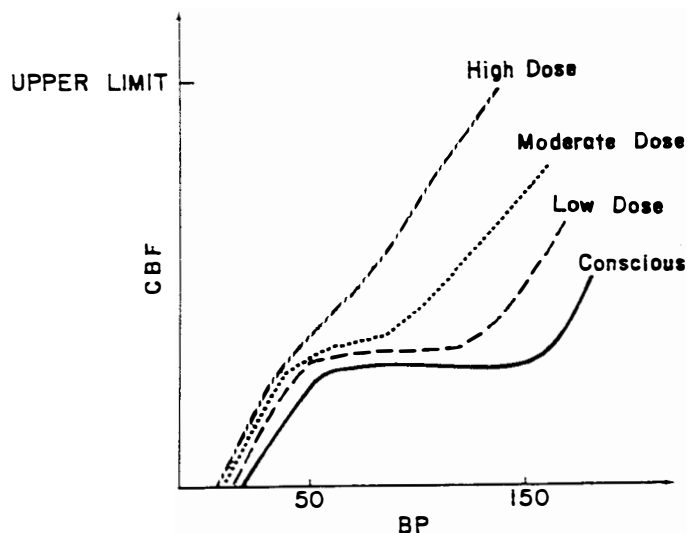
## ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΗΝ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

### **ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ**

Τα εισπνεόμενα αναισθητικά προκαλούν δόσοεξαρτώμενη καταστολή του ΚΝΣ με προοδευτική επιβράδυνση του ΗΕΓ. Το σημείο στο οποίο το ΗΕΓ γίνεται ισοηλεκτρικό αντιστοιχεί με μέγιστη καταστολή της νευρωνικής λειτουργίας. Επειδή ο μεταβολισμός είναι ανάλογος με τη λειτουργική δραστηριότητα, αυτό είναι επίσης το σημείο του ελάχιστου μεταβολικού ρυθμού (CMRO<sub>2</sub>), περίπου 40-50% του φυσιολογικού.

Φυσιολογικά, ο CMRO<sub>2</sub> είναι σχετικά σταθερός και καθορίζει την εγκεφαλική αιματική ροή (CBF) έτσι ώστε η σχέση CBF/CMRO<sub>2</sub> είναι επίσης σταθερή, περίπου 14-18/1 στον εν εγρηγόρσει εγκέφαλο. Αυτή η σχέση, που αναφέρεται σαν σύζευξη, διασπάται από τα εισπνεόμενα αναισθητικά επειδή όλα προκαλούν διαστολή των εγκεφαλικών αγγείων και δόσοεξαρτώμενη διαταραχή της αυτορρύθμισης ενώ ταυτόχρονα ελαττώνουν τον CMRO<sub>2</sub> (εικ. 5)<sup>28</sup>. Η σχέση CBF/CMRO<sub>2</sub> αυξάνει καθώς η συγκέντρωση εισπνεόμενης ουσίας αυξάνει. Η καθαρή μεταβολή της CBF που παρατηρείται για ένα συγκεκριμένο εισπνεόμενο αναισθητικό εξαρτάται από δύο αντιτιθέμενες δράσεις. Η μια είναι η **άμεση αγγειοδιαστολή**, που αυξάνει τη CBF και

είναι παρόμοια για όλα τα πτητικά αναισθητικά. Η άλλη είναι η **ελάττωση του μεταβολισμού**, που τείνει να ελαττώνει τη CBF και διαφέρει σημαντικά μεταξύ των πτητικών αναισθητικών. Έτσι, όσο περισσότερο ελαττώνεται ο CMRO<sub>2</sub>, τόσο χαμηλότερη είναι η παρατηρούμενη CBF. Θα πρέπει να αναφέρουμε ότι η απάντηση της CBF στις μεταβολές της PaCO<sub>2</sub> εντείνεται από τα εισπνεόμενα αναισθητικά.



Εικ. 5. Σχηματική απεικόνιση της δράσης μιας προοδευτικά αυξανόμενης δόσης ενός τυπικού πτητικού αναισθητικού στην αυτορρυθμισμό της εγκεφαλικής κυκλοφορίας. Και τα ανώτερα και τα κατώτερα όρια μετατοπίζονται προς τα αριστερά, σε υψηλές δε δόσεις η αυτορρυθμισμό καταργείται (η CBF μεταβάλλεται παράλληλα με τις μεταβολές της αρτηριακής πίεσης).

Παρά τη συνήθη έμφαση στη CBF σαν ένα μέτρο της εγκεφαλικής αγγειοδιαστολής, ο εγκεφαλικός όγκος αίματος (CBV) είναι πράγματι σημαντικότερος καθοριστικός παράγοντας της ενδοκρανιακής πίεσης (ICP). Ο CBV αφορά τον ολικό ενδοκρανιακό όγκο αίματος, συμπεριλαμβανομένων και του αρτηριακού και του φλεβικού συστήματος. Σε αντίθεση με τις αυξήσεις στη CBF που ελάχιστα μπορούν να επηρεάσουν τον CBV, οι μεταβολές στη χωρητικότητα των φλεβών από μεταβολές στη θέση μπορούν έντονα να αυξήσουν τον CBV. Όλα τα πτητικά αναισθητικά αρχικά προκαλούν μια παρόμοια αύξηση στον CBV (περίπου 10%) που δεν επανέρχεται στο φυσιολογικό με την πάροδο του χρόνου, αντίθετα με τη CBF, που επιστρέφει στα προαναισθητικά επίπεδα μετά από 3 ώρες (πιν. 2). Επιπλέον, οι μεταβολές στον CBV συμβαίνουν μέσα σε λίγα λεπτά και είναι υπεύθυνες για τις πρώιμες αυξήσεις της ICP<sup>29</sup>.

Άλλος καθοριστικός παράγοντας της ICP είναι ο όγκος του ENY, αλλά οι μεταβολές σ' αυτό το σύστημα είναι σταδιακές και χρειάζονται περισσότερο χρόνο για να εκδηλωθούν. Ύστερα όμως από 2 ώρες και πλέον χορήγησης εισπνεόμενου αναισθητικού, ο όγκος του ENY καθίσταται σημαντικός παράγοντας αύξησης της ICP. Ο τελικός όγκος του ENY εξαρτάται από το ρυθμό παραγωγής (φυσιολογικά 20 ml/h), το ρυθμό απορρόφησης και την αντίσταση στην απορρόφηση, παράγοντες οι οποίοι μπορούν να τροποποιηθούν ανεξάρτητα ο καθένας από τις αναισθητικές ουσίες<sup>29</sup>.

Η δράση των εισπνεόμενων αναισθητικών στο αναπνευστικό σύστημα είναι επίσης σημαντική. Κατά την αυτόματη αναπνοή, ο αναπνεόμενος όγκος ελαττώνεται και η αναπνευστική συχνότητα αυξάνει, αλλά όχι αρκετά ώστε να διατηρήσει φυσιολογικό κατά λεπτό αερισμό, έτσι ώστε η PaCO<sub>2</sub> αυξάνει. Η αναπνευστική απάντηση στην αύξηση του CO<sub>2</sub> και στην υποξία καταστέλλονται<sup>30</sup>. Η υπερκαπνία λόγω της αναπνευστικής καταστολής επαυξάνει τις επιδράσεις των πτητικών αναισθητικών στη CBF και στην ICP.

#### Υποξείδιο του αζώτου

Το N<sub>2</sub>O του οποίου η χρήση στη νευραναισθησία είναι αμφιλεγόμενη, έχει **ελάχιστη επίδραση, ή ελαφρά αυξάνει τον CMRO<sub>2</sub>**. Επιπλέον, το N<sub>2</sub>O είναι ένα **ισχυρό αγγειοδιασταλτικό**, αυξάνοντας τη CBF κατά 100% ή περισσότερο περίπου στα 0.5 MAC<sup>31</sup>. Όταν προστίθεται σε 1.0 MAC αλοθανίου, παρατηρείται μια τριπλάσια αύξηση στη CBF. Το N<sub>2</sub>O δεν επηρεάζει ούτε τον CBV ούτε τη δυναμική του ENY (πιν. 2)<sup>29</sup>.

Στην πλειονότητα των αρρώστων οι ανεπιθύμητες αγγειοδιασταλτικές δράσεις του N<sub>2</sub>O μπορούν να περιοριστούν με υπεραερισμό ή σύγχρονη χορήγηση ενδοφλέβιων υπνωτικών, όχι όμως πτητικών αναισθητικών<sup>32</sup>. Το N<sub>2</sub>O έχει αναφερθεί ότι αυξάνει την ICP σε ασθενείς με ελαττωμένη ενδοκρανιακή ευενδότητα<sup>33</sup>. Όταν ο κίνδυνος της αερώδους εμβολής είναι μεγάλος, καλό είναι ν' αποφεύγεται η χρήση του N<sub>2</sub>O. Το N<sub>2</sub>O μπορεί επίσης να προκαλέσει πνευμοπεγέφαλο υπό τάση παρουσία ενδοκρανιακών θυλάκων αέρος<sup>34</sup>.

#### Αλοθάνιο

Το αλοθάνιο ελαττώνει τον CMRO<sub>2</sub> λιγότερο από τα άλλα πτητικά αναισθητικά. Σε συγκέντρωση 1.5%, ο CMRO<sub>2</sub> ελαττώνεται κατά 25%, ενώ 4.5% απαιτείται για να έχουμε μια 50% ελάττωση και ισοηλεκτρικό



Πίνακας 2

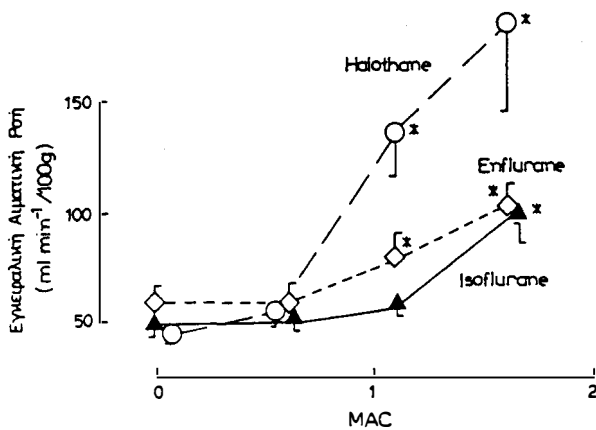
ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ ΣΤΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ							CSF	
Φάρμακο	CBF	CMRO <sub>2</sub>	CBF/CMRO <sub>2</sub>	CBV	CPP*	Παραγωγή (VF)	Αντίσταση στην απορρόφηση (Ra)	
<b>Εισπνεόμενα</b>								
N <sub>2</sub> O	↑	—	↑	—	↓	—	—	
Αλοθάνιο	↑	↓	↑	↑	↓	↓	↑	
Ισοφλουράνιο	↑	↓	↑	↑	↓	—	↓	
Ενφλουράνιο	↑	↓	↑	↑	↓	↑	↑	
<b>Ενδοφλέβια</b>								
Βαρβιτουρικά	↓	↓	—	↓	—	↓	↓	
Ετομιδάτη	↓	↓	—	↓	—	↓	↓	
Προποφόλη	↓	↓	—	↓	↓	?	?	
Κεταμίνη	↑	—	↑	↑	↓	—	↑	
Μιδαζολάμη	↓	↓	—	?	—	↓@	↓	
Μορφίνη	—	—	—	?	↓	?	?	
Φεντανύλη	—	—	—	↓	—	—	↓	
Αλφεντανύλη	—	—	—	?	↓	?	?	
Σουφεντανύλη	↑ (?)	—	—	?	↓	?	?	

\* Εξαρτάται από την ενδοκρανιακή πίεση και την αρτηριακή πίεση

@ Σε πολύ υψηλές δόσεις

CSF=εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY)      CBF=εγκεφαλική αιματική ροή      CBV=εγκεφαλικός όγκος αίματος

CMR<sub>2</sub>=εγκεφαλική κατανάλωση ●<sub>2</sub>      CPP=πίεση εγκεφαλικής διήθησης



Εικ. 6. Σύγκριση της επίδρασης τριών πτητικών αναισθητικών (αλοθανίου, ενφλουρανίου, ισοφλουρανίου) στη CBF σε διάφορα επίπεδα αναισθησίας σε υγιείς εθελοντές. Η ροή αυξήθηκε σημαντικά σε MAC 1.1 για το αλοθάνιο και ενφλουράνιο και σε MAC 1.6 για το ισοφλουράνιο. Οι μετρήσεις λοιπόν της CBF δείχνουν την ακόλουθη κατάταξη ισχύος όσον αφορά την προκαλούμενη αύξηση από τις πτητικές ουσίες :

Αλοθάνιο >> Ενφλουράνιο > Ισοφλουράνιο

Η ισχύς αυτών των ουσιών όσον αφορά την ελάττωση του μεταβολικού ρυθμού είναι αντίστροφη.

ΗΕΓ. Ωστόσο συγκεντρώσεις αλοθανίου >2% έχουν τοξικές μεταβολικές επιδράσεις. Τα επίπεδα του γαλακτικού στον εγκέφαλο αυξάνουν ενώ οι ενώσεις υψηλής ενέργειας ελαττώνονται καθώς η δόση του αλοθανίου αυξάνεται.

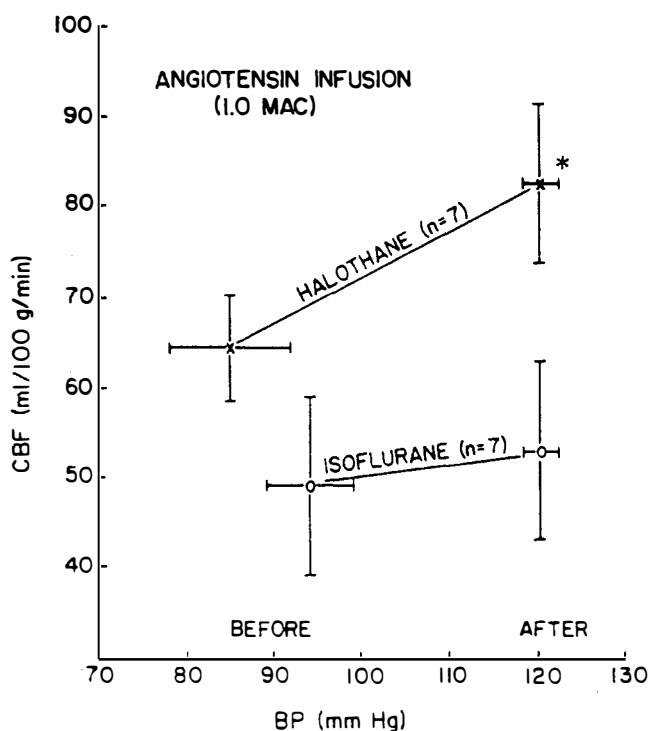
Το αλοθάνιο αυξάνει τη CBF διπλάσια απ' ό,τι τα άλλα πτητικά αναισθητικά και διαταράσσει έντονα την αυτορρύθμιση (εικόνες 6 & 7)<sup>35-36</sup>. Ο CBV αυξάνει κατά 12%. Ο ρυθμός παραγωγής του ENY επιβραδύνεται αλλά αυτό εξουδετερώνεται από τη μεγαλύτερη αντίσταση στην απορρόφηση (πιν. 2)<sup>29</sup>. Η αναπόφευκτη αύξηση της ICP μετριάζεται με τον υπεραερισμό αν αυτός αρχίσει πριν την έναρξη χορήγησης του αλοθανίου<sup>37</sup>. Άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν στην αύξηση της ICP είναι η διάσπαση των φραγμών αίματος - ENY και αίματος - εγκεφάλου που συμβαίνει με το αλοθάνιο.

Η ισχαιμία είναι λιγότερο ανεκτή με το αλοθάνιο απ' ό,τι με άλλα εισπνεόμενα αναισθητικά και εμφανίζεται σε υψηλότερες τιμές MAP. Οι κρίσιμες τιμές CBF (έναρξη ΗΕΓφικών μεταβολών) κατά την προσωρινή απολίνωση της καρωτίδας είναι υψηλότερες με το αλοθάνιο σε σύγκριση με το ισοφλουράνιο<sup>38-39</sup>.

### Ισοφλουράνιο

Μέχρι 1 MAC το ισοφλουράνιο έχει ελάχιστη επίδραση στη CBF σε σύγκριση με το αλοθάνιο, που προκαλεί έντονες αυξήσεις στη CBF (εικ. 6.). Οι μεταβολικές επιδράσεις του ισοφλουρανίου στον εγκέφαλο είναι παρόμοιες με αυτές της θειοπεντάλης. Ο  $CMRO_2$  ελαττώνεται κατά ένα δοσοεξαρτώμενο τρόπο μέχρι που φτάνει ένα plateau (ελάττωση 50% γύρω στα 2.0 MAC) ταυτόχρονα με την εμφάνιση ισοηλεκτρικού ΗΕΓ<sup>41</sup>.

Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η απαντητικότητα των εγκεφαλικών αγγείων στο  $CO_2$  διατηρείται με το ισοφλουράνιο μέχρι 1 MAC<sup>41</sup>. Εκτός από την απάντηση στο  $CO_2$  και η αυτορρύθμιση της εγκεφαλικής κυκλοφορίας διατηρείται καλλίτερα με το ισοφλουράνιο παρά με το αλοθάνιο (εικ. 7)<sup>36</sup>.



Εικ. 7. Αυτορρύθμιση της CBF σε γάτες κατά τη διάρκεια της αναισθησίας με 1 MAC αλοθανίου και ισοφλουρανίου σε συνδυασμό με 75%  $N_2O$ . Η εγκεφαλική αιματική ροή (CBF) μετρήθηκε πριν και μετά την αύξηση της ΑΠ (BP) μέχρι τα 120 mm Hg χρησιμοποιώντας αγγειοτενσίνη. Η αύξηση της ΑΠ προκάλεσε σημαντική αύξηση της CBF στην ομάδα του αλοθανίου (\* $P < 0.05$ ). Επιπλέον, η CBF στην ομάδα του ισοφλουρανίου (ΑΠ=120 mm Hg) ήταν μεγαλύτερη από αυτήν στην ομάδα του αλοθανίου (ΑΠ=120 mm Hg) ήταν μεγαλύτερη από αυτήν στην ομάδα του ισοφλουρανίου. (Από: Todd MM & Drummond JC: A comparison of the cerebrovascular and metabolic effects of halothane and isoflurane in the cat. *Anesthesiology* 1984; 60: 276-82).

Με το ισοφλουράνιο ο CBV αυξάνει, και υπάρχει μια ελάττωση στην αντίσταση απορρόφησης του ENY (πιν. 2)<sup>29</sup>. Η αύξηση της ICP κατά την αναισθησία με το ισο-

φλουράνιο έχει σημασία κυρίως σε ασθενείς με ήδη αυξημένη ICP, μπορεί δε ν' αντιμετωπιστεί με υπεραερισμό/υποκαπνία<sup>42</sup> (εικ.8).

Η ελάττωση του  $CMRO_2$  κατά την αναισθησία με ισοφλουράνιο ίσως να αιτιολογεί την προστατευτική του δράση στον εγκέφαλο κατά τη διάρκεια ισχαιμίας λόγω υπότασης (ατελής σφαιρική ισχαιμία)<sup>43</sup>. Εκεί που δε βρέθηκε να προσφέρει προστασία το ισοφλουράνιο είναι η περιοχική ισχαιμία. Ίσως αυτό να οφείλεται στην αγγειοδιαστολή που δημιουργεί σε μη ισχαιμικές περιοχές και στο φαινόμενο κλοπής που αναπτύσσεται σ' αυτές τις περιπτώσεις<sup>43</sup>.

### ΒΑΡΒΙΤΟΥΡΙΚΑ

Η πιο εμφανής δράση των βαρβιτουρικών στο ΚΝΣ είναι μια δοσοεξαρτώμενη και αναστρέψιμη καταστολή της νευρολογικής λειτουργίας. Σε συνδυασμό με την καταστολή της εγκεφαλικής λειτουργίας παρατηρείται μια παράλληλη δοσοεξαρτώμενη ελάττωση στην κατανάλωση  $O_2$  από τον εγκέφαλο ( $CMRO_2$ ) και στην εγκεφαλική αιματική ροή (CBF). Η καταστολή του μεταβολισμού είναι μέγιστη (περίπου 50%) όταν το ΗΕΓ γίνει ισοηλεκτρικό<sup>44</sup>.

Η προκαλούμενη από τα βαρβιτουρικά ελάττωση της CBF συνοδεύεται με αύξηση της αντίστασης των εγκεφαλικών αγγείων και ελάττωση του εγκεφαλικού όγκου αίματος, και αυτό πιθανόν εξηγεί τη δράση τους στην ελάττωση της ενδοκρανιακής πίεσης (ICP) (εικ. 8). Οι αυξημένες εγκεφαλοαγγειακές αντιστάσεις (CVR), ωστόσο, ελαττώνουν τη CBF μόνο στις φυσιολογικές περιοχές. Λόγω της αγγειοκινητικής παράλυσης, τα αγγεία μέσα στις βεβλαμμένες ή ισχαιμικές ζώνες δεν αντιδρούν και παραμένουν πλήρως διεσταλμένα. Το αποτέλεσμα είναι η παράκαμψη του αίματος από τις φυσιολογικές στις ισχαιμικές περιοχές (δηλ. αντίστροφη κλοπή). Τα βαρβιτουρικά δεν επηρεάζουν τη δυναμική του ENY (πιν. 2).

Οι δράσεις των βαρβιτουρικών στο ΚΝΣ εντοπίζονται<sup>45</sup>:

#### α) Μετασυναπτικά, όπου:

- \*επαυξάνουν την ανασταλτική δράση του GABA,
- \*ελαττώνουν τη γλουταμινεργική και χολινεργική διέγερση (= ανταγωνισμός της διεγερτικής συναπτικής μεταβίβασης),
- \*αυξάνουν άμεσα τη διαπερατότητα της μετασυναπτικής μεμβράνης στα ιόντα χλωρίου (η είσοδος των

	← ICP - CBF →		
	ΕΛΑΤΤΩΣΗ	ΚΑΜΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΗ	ΑΥΞΗΣΗ
<b>ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ</b>	*Θειοπεντάλη *Ετομιδάτη	*Μιδαζολάμη *Δροπεριδόλη	*Κεταμίνη
<b>ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΑ</b>			*Βεζουρόνιο *Ατρακούριο *Πανζουρόνιο *Σουκκινυλοχολίνη
<b>ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ</b>			*N <sub>2</sub> O *Ισοφλουράνιο *Ενφλουράνιο *Αλοθάνιο
<b>ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ</b>	*Λιδοκαΐνη *Βενζοδιαζεπίνες *Ναρκοτιζία		
<b>ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ</b>		*N <sub>2</sub> O / Ναρκοτιζό / Διαζεπάμη	*Θειοπεντάλη / Κεταμίνη *Θειοπεντάλη / Αλοθάνιο *Αλοθάνιο / N <sub>2</sub> O
<b>ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ</b>		*Λαβεταλόλη *β - blockers *Τριμεθαφάνη	*Νιτρογλυκερίνη *Νιτροπροσσικό *Υδραλαζίνη
<b>ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ</b>		*Νικαρδιπίνη *Βεραπαμίλη *Νιφεδιπίνη	

Εικ. 8. Οι επιδράσεις διαφόρων φαρμάκων και φαρμακευτικών συνδυασμών στην ενδοκρανιακή πίεση (ICP) και την εγκεφαλική αιματική ροή (CBF).

ιόντων Cl<sup>-</sup> αποκλείει την είσοδο ιόντων Na<sup>+</sup> που είναι απαραίτητα για την έκλυση του δυναμικού δράσης) και έτσι αντιτίθενται στους μηχανισμούς διέγερσης, επειδή προκαλούν υπερπόλωση της μετασυναπτικής μεμβράνης.

#### β) Προσυναπτικά, όπου:

\*ελαττώνουν την είσοδο Ca<sup>++</sup> και την απελευθέρωση νευρομεταφορέων, συμπεριλαμβανομένου του GABA, του γλουταμινικού και ασπαρτικού, της ακετυλοχολίνης και της νορεπινεφρίνης.

γ) Μη συναπτικά, ελατώνοντας την αγωγιμότητα της κυτταρικής μεμβράνης για τα ιόντα Na<sup>+</sup> και K<sup>+</sup>.

Εκτός από τα παραπάνω τα βαρβιτουρικά καταστέλλουν τις αντιδράσεις των ελευθέρων ριζών, βελτιώνουν το κυτταροτοξικό εγκεφαλικό οίδημα που συχνά εμφανίζεται μετά από ισχαιμία και είναι ισχυρά αντισπασμωδικά. Λόγω αυτών των δράσεων, τα βαρβιτουρικά έχουν χρησιμοποιηθεί για προστασία του εγκεφάλου<sup>46</sup>.

Είναι μετρίως αποτελεσματικά στην ατελή ή εστιακή ισχαιμία<sup>47</sup>, πολύ όμως λιγότερο στη σφαιρική ισχαιμία<sup>48</sup>. Ωστόσο, ευνοϊκά αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί όταν τα βαρβιτουρικά χρησιμοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων για πιθανή αερώδη εμβολή καθώς και σε εγχειρήσεις έξω- και ενδοκρανιακής επαναγγείωσης (π.χ. καρωτιδική ενδαρτηριεκτομή). Η χρήση τους σε σοβαρή ΚΕΚ έχει

δώσει αντιφατικά αποτελέσματα<sup>49</sup>. Η κύρια χρήση τους σε ασθενείς με ΚΕΚ είναι ο έλεγχος της ICP, συνήθως σαν το τελευταίο μέσο όταν όλες οι άλλες μέθοδοι έχουν αποτύχει.

Κύριο μειονέκτημα κατά τη χρήση των βαρβιτουρικών είναι η δοσοεξαρτώμενη καταστολή του καρδιαγγειακού. Η συσταλτικότητα του μυοκαρδίου ελαττώνεται από την έλλειψη ασβεστίου, αλλά οι αυξήσεις στην καρδιακή συχνότητα βοηθούν να διατηρηθεί η καρδιακή παροχή. Η καταστολή του μυοκαρδίου είναι μικρότερη απ' αυτήν που προκαλούν τα πτητικά αναισθητικά. Η περιφερική αγγειοδιαστολή οφείλεται σε ελάττωση του συμπαθητικού τόνου και σε καταστολή του αγγειοκινητικού κέντρου στον προμήκη. Το καθαρό αποτέλεσμα μπορεί να είναι μια ελάττωση στην αρτηριακή πίεση με μια συνοδό ελάττωση στην πίεση εγκεφαλικής διήθησης (CPP). Τα βαρβιτουρικά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με αιμοδυναμική αστάθεια, ιδιαίτερα σε αυτούς που είναι υποογκαιμικοί.

Τα βαρβιτουρικά προκαλούν επίσης κεντρική καταστολή του αναπνευστικού, που είναι παροδική αλλά μπορεί να παραταθεί σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

Η είσοδος των φαρμάκων στο ΚΝΣ καθορίζεται από τη διαλυτότητα στα λίπη, το βαθμό ιονισμού, τη σύνδεση με τις πρωτεΐνες και τη συγκέντρωση στο πλάσμα. Τα βαρβιτουρικά, που είναι έντονα λιποδιαλυτά, ασθενή οξέα και σε μεγάλο βαθμό μη ιονισμένα σε φυσιολογικό pH, διεισδύουν εύκολα στο ΚΝΣ. Η οξέωση αυξάνει ακόμη περισσότερο το μη ιονισμένο κλάσμα του φαρμάκου και ελαττώνει τις δοσολογικές απαιτήσεις. Τα βαρβιτουρικά συνδέονται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες και μπορούν να εκτοπιστούν από άλλες ουσίες, αυξάνοντας έτσι το ποσό του ελεύθερου φαρμάκου που θα εισέλθει στον εγκέφαλο. Η συγκέντρωση στο πλάσμα εξαρτάται από τη δόση και την ταχύτητα χορήγησης, γι' αυτό οι υψηλές δόσεις και η γρήγορη χορήγηση αυξάνουν την ποσότητα του βαρβιτουρικού που εισέρχεται στο ΚΝΣ.

Μετά από μια δόση εισαγωγής του βαρβιτουρικού, πρόσληψη στον εγκέφαλο έχουμε σε λιγότερο από 30 sec, με μέγιστα επίπεδα σε 45 sec. Ο τερματισμός της δράσης του προκαλείται από ανακατανομή του σε άλλους ιστούς.

## ΠΡΟΠΟΦΟΛΗ

Η προποφόλη ελαττώνει τη CBF κατά 30%, τον CMRO<sub>2</sub> κατά 30% και την ICP (εικ. 8), αλλά η CCP επίσης ελαττώνεται λόγω της μεγάλης πτώσης της αρτηριακής πίεσης (15-30%) με τις δόσεις εισαγωγής (πιν. 2). Με συνεχή i.v. έγχυση, η CPP φαίνεται ότι διατηρείται, καθιστώντας αυτόν τον τρόπο χορήγησης περισσότερο κατάλληλο για τη νευροαναισθησία<sup>50-52</sup>. Η αυτορρύθμιση και η απαντητικότητα των εγκεφαλικών αγγείων στο CO<sub>2</sub> διατηρούνται κατά την αναισθησία με προποφόλη. Η ταυτόχρονη χορήγηση N<sub>2</sub>O ελαττώνει τις απαιτήσεις σε προποφόλη και εξασφαλίζει μεγαλύτερη αιμοδυναμική σταθερότητα στη φάση διατήρησης της αναισθησίας<sup>53</sup>. Σε αντίθεση με τα πτητικά αναισθητικά η προποφόλη φαίνεται ότι καταργεί τις εγκεφαλοδιεγερτικές δράσεις του N<sub>2</sub>O<sup>54</sup>.

## BENZODIAZEPINES

Οι βεζοδιαζεπίνες έχουν αγχολυτική, υπνωτική, αντισπασμωδική, μυοχαλαρωτική και αμνησιογόνο δράση. Δρουν σε ειδικούς υποδοχείς που ανακαλύφθηκαν το 1977. Η πιο ευρέως διαδεδομένη υπόθεση για την υπνωτική δράση των βενζοδιαζεπινών είναι ότι υπάρχουν ξεχωριστοί βενζοδιαζεπινικοί και GABA υποδοχείς, η κατάληψη δε και των δύο από τις βενζοδιαζεπίνες προκαλεί υπερπόλωση της μετασυναπτικής μεμβράνης και αναστολή της νευρωνικής λειτουργίας<sup>55</sup>.

Οι βενζοδιαζεπίνες ελαττώνουν, κατά δοσοεξαρτώμενο τρόπο, τον CMRO<sub>2</sub> και τη CBF, διατηρούν όμως φυσιολογική σχέση μεταξύ τους (πιν. 2). Η ελάττωση του CMRO<sub>2</sub> διαφέρει πολύ από εκείνη που προκαλούν τα βαρβιτουρικά και πτητικά αναισθητικά, γιατί στην περίπτωση των βενζοδιαζεπινών η ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου διατηρείται ακόμη και σε μεγάλες δόσεις<sup>56</sup>.

Η μιδαζολάμη είναι 3 - 4 φορές ισχυρότερη από τη διαζεπάμη με γρηγορότερη έναρξη και ανάνηψη. Προκαλεί 40% ελάττωση στον CMRO<sub>2</sub> και στη CBF (εικ. 8) και είναι περισσότερο προστατευτική για τον εγκέφαλο από τη διαζεπάμη, αλλά λιγότερο από τη θειοπεντάλη<sup>56</sup>. Ίσως είναι καλύτερο αντισπασμωδικό φάρμακο από τη διαζεπάμη λόγω της έντονης διείσδυσης στο ΚΝΣ (μεγάλη λιποφιλία) και της αυξημένης ισχύος.

Ασθενείς που έχουν χωροκατακτητικές ενδοκρανιακές βλάβες και υδροκεφαλία και εκείνοι με ανώμαλη

ενδοκρανιακή ευενδοτότητα, εμφανίζουν μικρές μεταβολές στην ICP μετά τη χορήγηση μιδαζολάμης σε δόσεις 0.15 - 0.27 mg.kg<sup>-1</sup>.<sup>57</sup>

### ΕΤΟΜΙΔΑΤΗ

Η ετομιδάτη προκαλεί σύσπαση των εγκεφαλικών αγγείων και ελαττώνει τη CBF ταχύτατα (εικ. 8). Μετά όμως από 10 min η CBF επανέρχεται στην τιμή ηρεμίας<sup>58</sup>. Μέσω της εγκεφαλικής αγγειοσύσπασης ελαττώνει την αυξημένη ICP<sup>59</sup>. Ο εγκεφαλικός μεταβολισμός ελαττώνεται κατά 50%, όχι όμως ομοιογενώς<sup>60</sup> (πιν. 2). Η ετομιδάτη έχει επίσης αντιεπιληπτική δράση.

Το κύριο επιχείρημα εναντίον της χρήσης της ετομιδάτης είναι η ελάττωση που προκαλεί στα επίπεδα των ενδογενών κορτικοειδών και αυτή η δράση της περιορίζει τη χρήση της στις μονάδες εντατικής θεραπείας<sup>61</sup>. Ωστόσο, είναι ένα χρήσιμο φάρμακο για τη νευροαναισθησία γιατί έχει αιμοδυναμική σταθερότητα και ελαττώνει την ICP γρήγορα.

### ΛΙΔΟΚΑΪΝΗ

Η λιδοκαΐνη προκαλεί 20 - 30% ελάττωση του εγκεφαλικού μεταβολισμού. Σε αντίθεση με τα βαρβιτουρικά και την ετομιδάτη, η λιδοκαΐνη είναι ικανή να ελαττώνει τον CMRO<sub>2</sub> πέρα από το επίπεδο στο οποίο καταργείται η νευρωνική μεταβίβαση. Αν μετά τη χορήγηση ενός βαρβιτουρικού εγκατασταθεί ισοηλεκτρικό ΗΕΓ, ούτε η χορήγηση επιπρόσθετης δόσης του βαρβιτουρικού ούτε η χορήγηση ετομιδάτης μπορούν να επηρεάσουν περαιτέρω τον μεταβολισμό. Η λιδοκαΐνη όμως, χορηγούμενη σε υψηλές δόσεις κάτω από τις ίδιες συνθήκες, έχει αποδειχτεί ότι ελαττώνει τον CMRO<sub>2</sub> επιπλέον 15 - 20%.

Είναι γνωστό ότι τα τοπικά αναισθητικά αποκλείουν τους διαύλους Na<sup>+</sup> στην κυτταρική μεμβράνη. Η δράση τους στη διαρροή ιόντων κατά τη διάρκεια ισχαιμίας έχει ερευνηθεί και αποδείχτηκε ότι μια πολύ υψηλή δόση λιδοκαΐνης σημαντικά καθυστέρησε στην ισχαιμική εκροή K<sup>+</sup>, αποτέλεσμα που αποδείχτηκε ότι ήταν αθροιστικό με αυτό της υποθερμίας<sup>62</sup>. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια βαθιάς αναισθησίας με ισοφλουράνιο, η λιδοκαΐνη συνδυάστηκε με χαμηλότερα επίπεδα ATP, πιθανόν λόγω τοξικής δράσης στην οξειδωτική φωσφορυλίωση.

Εκτός από την ελάττωση του CMRO<sub>2</sub>, η λιδοκαΐνη αυξάνει άμεσα τις εγκεφαλοαγγειακές αντιστάσεις. Και τα δυο συμβάλλουν στην ελάττωση της CBF και της ICP<sup>63</sup> (εικ. 8). Η λιδοκαΐνη είναι το ίδιο αποτελεσματική με τη θειοπεντάλη για την ταχεία ελάττωση της ICP, αλλά προκαλεί μικρότερη καταστολή του καρδιαγγειακού και διατηρεί τη CPP. Η i.v. χορήγηση λιδοκαΐνης έχει αποδειχτεί χρήσιμη στην πρόληψη της αύξησης της ICP που συχνά συμβαίνει με τις ενδοτραχειακές αναρροφήσεις ή τους χειρισμούς του ενδοτραχειακού σωλήνα, πιθανόν λόγω της δυνατότητάς της να αμβλύνει τα λαρυγγοτραχειακά αντανακλαστικά. Η χορήγησή της τοπικά είναι λιγότερο αποτελεσματική και απλώς ερεθίζει τις αεροφόρους οδούς. Η λιδοκαΐνη ενισχύει τη δράση των πηκτικών αναισθητικών και σε θεραπευτικά επίπεδα είναι αντισπασμωδικό φάρμακο. Σε υψηλά όμως επίπεδα μπορεί να προκαλέσει σπασμούς<sup>64</sup>.

### ΔΡΟΠΕΡΙΔΟΛΗ

Η δροπεριδόλη χρησιμοποιείται κυρίως σαν αντιεμετικό ή σε συνδυασμό με ένα ναρκωτικό για νευροληπτικές τεχνικές. Μόνη της, είναι ένα αγγειοσυσπαστικό που ελαττώνει τη CBF και δυνητικά την ICP χωρίς να μεταβάλλει τον CMRO<sub>2</sub> (εικ. 8). Θεωρητικά θα μπορούσε να επιδεινώσει την ισχαιμία, αφού η CBF δεν θα μπορεί να ανταποκριθεί στις μεταβολικές απαιτήσεις. Έχει αναφερθεί συνεργική ελάττωση του CMRO<sub>2</sub> όταν η δροπεριδόλη και η φεντανύλη χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό<sup>64</sup>.

### ΚΕΤΑΜΙΝΗ

Η κεταμίνη είναι το μόνο αναισθητικό που έχει περιορισμένη εφαρμογή στη νευροαναισθησία. Διαστέλλει τα εγκεφαλικά αγγεία και αυξάνει τη CBF κατά 60 - 80%, προκαλώντας ανύψωση της ICP (εικ. 8) που μπορεί να ελαττωθεί με υπεραερισμό ή βαρβιτουρικά. Η κεταμίνη αυξάνει επίσης την αντίσταση στην απορρόφηση του ENY, που περαιτέρω επιδεινώνει την ήδη αυξημένη ICP (πιν. 2). Ο μεταβολισμός του εγκεφάλου δεν επηρεάζεται παρ' όλο ότι υφίστανται περιοχικές διαφορές.

Συγκεκριμένα η κεταμίνη ενεργοποιεί τις δομές του λιμβικού συστήματος ενώ καταστέλλει άλλες περιοχές,

ιδιαίτερα το φλοιό. Ωστόσο, αυτό συμβαίνει σε αναισθητικά επίπεδα πλάσματος. Σε υποαναισθητικά επίπεδα, η κεταμίνη προκαλεί γενικευμένη διέγερση με σφαιρικές αυξήσεις στον CMRO<sub>2</sub>. Ο εγκέφαλος επίσης αποδιοργανώνεται και δεν μπορεί να ερμηνεύσει σωστά τις αισθητικές πληροφορίες. Γι' αυτόν τον λόγο η κεταμίνη είναι ένα ασυνήθιστο σωματικό αναλγητικό.

Μια ενδιαφέρουσα ιδιότητα της κεταμίνης είναι ο ανταγωνισμός του γλουταμινικού οξέος, ενός διεγερτικού αμινοξέος που απελευθερώνεται μετά από κάκωση και προάγει το θάνατο των νευρώνων. Ο ανταγωνισμός των υποδοχέων του γλουταμινικού, που υπερτερούν στο λιμβικό σύστημα, μπορεί να είναι υπεύθυνος για τις δράσεις της κεταμίνης και υποθετικά παρέχει κάποια προστασία σε μια περιοχί ιδιαίτερα επιρρεπή σε ισχαιμία. Βέβαια αυτό δε δικαιώνει τη χρήση της κεταμίνης σε εκλεκτικά νευροχειρουργικά περιστατικά με αυξημένη ICP. Για τον πολυτραυματία όμως που απαιτεί επείγουσα χειρουργική, η κεταμίνη μπορεί να μην είναι τόσο επιβλαβής όσο κανείς νόμιζε<sup>64</sup>.

Η κεταμίνη είναι ένα αγγειοδιασταλτικό αλλά επικρατεί η διέγερση του συμπαθητικού, που οδηγεί σε αύξηση της καρδιακής συχνότητας, της καρδιακής παροχής και της αρτηριακής πίεσης. Αυτό αυξάνει την κατανάλωση O<sub>2</sub> από το μυοκάρδιο και μπορεί να επισπεύσει την εμφάνιση ισχαιμίας. Προκαλεί επίσης άμεση καταστολή του μυοκαρδίου και μπορεί να ελαττώσει την αρτηριακή πίεση, ειδικά σε ασθενείς με προϋπάρχοντα υψηλό συμπαθητικό τόνο. Η βραδεία χορήγηση ελαχιστοποιεί αυτήν την δράση. Η απόφραξη των αεραγωγών είναι ελάχιστη με την κεταμίνη, γι αυτό και είναι το κατάλληλο αναισθητικό όταν η δυνατότητα προσέγγισης στον άρρωστο είναι περιορισμένη. Οι αυξημένες εκκρίσεις μπορούν να ελαττωθούν με τη χορήγηση αντιχολινεργών.

## **ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ**

Τα ναρκωτικά προκαλούν δόσοεξαρτώμενη επιβράδυνση του ΗΕΓ που οδηγεί σε φαινόμενο οροφής μάλλον παρά σε ισοηλεκτρικό ΗΕΓ. Οι δράσεις τους στην αιμοδυναμική του εγκεφάλου είναι ελάχιστες όσο ο αερισμός είναι ελεγχόμενος. Κατά τη διάρκεια όμως αυτόματης αναπνοής η αναπνευστική καταστολή οδηγεί σε υπερκαπνία η οποία αυξάνει τη CBF και τον CBV. Για τους ασθενείς με ελαττωμένη ενδοκρανιακή

ευενδότητα, αυτό οδηγεί σε δυνητικά επικίνδυνες αυξήσεις της ICP με μεταγενέστερη ελάττωση στην CPP.

Από τα βραχείας διάρκειας ναρκωτικά, η φεντανύλη έχει μελετηθεί περισσότερο. Ελαττώνει τη CBF (εικ. 8) ελαφρά περισσότερο απ' ό,τι ελαττώνει στον CMRO<sub>2</sub>. Αυτή η ανισορροπία θεωρητικά μπορεί να οδηγήσει σε ισχαιμία, αλλά μια τέτοια υπόθεση δε φαίνεται να έχει κλινική σημασία. Η φεντανύλη θεωρείται από πολλούς το ναρκωτικό επιλογής για τη νευροαναισθησία γιατί ελαττώνει την ICP (ακόμη και παρουσία N<sub>2</sub>O) και διατηρεί τη CPP καλύτερα από τη σουφεντανύλη και την αλφεντανύλη. Επίσης ελαττώνει την αντίσταση στην απορρόφηση του ENY και οδηγεί σε μια 10% ελάττωση του CBV (πιν. 2)<sup>29</sup>.

Υπάρχει κάποια συζήτηση στη βιβλιογραφία όσον αφορά τις εγκεφαλικές δράσεις της σουφεντανύλης και αλφεντανύλης. Η πρώτη ενοχοποιητική αναφορά περιέγραψε μια 40% αύξηση της CBF όταν η σουφεντανύλη χορηγήθηκε σε νορμοκαπνικούς σκύλους<sup>65</sup>. Σε μια άλλη μελέτη και η σουφεντανύλη και η αλφεντανύλη προκάλεσαν αύξηση στην πίεση του ENY και ελάττωση στην CPP σε ασθενείς με εγκεφαλικό όγκο<sup>66</sup>. Οι συγγραφείς προειδοποίησαν να μη χρησιμοποιούνται τα δυο αυτά οποιούχα στη νευροαναισθησία. Η φεντανύλη αντιθέτως φάνηκε ότι είναι ασφαλής. Άλλοι όμως ερευνητές δε διαπίστωσαν κάποια αγγειοδιασταλτική δράση στον εγκέφαλο<sup>67-69</sup>. Σε δύο άλλες μελέτες η φεντανύλη και η σουφεντανύλη προκάλεσαν μικρή ελάττωση στη MAP και στη CPP και μια παροδική αύξηση στην ICP σε αρρώστους με ΚΕΚ<sup>70-71</sup>. Σε μια όμως τυφλή προοπτική μελέτη ασθενών με εγκεφαλικό όγκο, η οποία συνέκρινε τη χρήση της φεντανύλης, αλφεντανύλης, ή σουφεντανύλης σε N/X επεμβάσεις, καμιά κλινικά σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε στην άμεση έκβαση των αρρώστων<sup>72</sup>.

## **ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΑ**

Στη νευροαναισθησία η επιλογή του μυοχαλαρωτικού γίνεται με βάση: 1) τις ανεπιθύμητες δράσεις του, 2) τη διάρκεια δράσης του, και 3) την οδό απομάκρυνσης. Οι ανεπιθύμητες δράσεις περιλαμβάνουν μεταβολές στην ICP και τη MAP, τους παράγοντες δηλ. που καθορίζουν την CPP. Η διάρκεια δράσης του μυοχαλαρωτικού θα πρέπει να είναι τέτοια ώστε να επιτρέπει τη γρήγο-

ρη νευρολογική εκτίμηση. Τέλος ο ρυθμός απομάκρυνσης μπορεί να επηρεαστεί από συνοδά νοσήματα.

Η σουκκινυλοχολίνη (ΣΚΧ) δεν επηρεάζει τη δυναμική του ΕΝΥ αλλά αυξάνει την ICP<sup>73</sup> (εικ. 8). Με την εφαρμογή όμως υπεραερισμού, προηγούμενη χορήγηση θειοπεντάλης ή μιας μικρής δόσης ενός μη αποπολωτικού μυοχαλαρωτικού (3 - 4 min πριν), αυτή η αύξηση μπορεί να είναι ελάχιστη<sup>74</sup>. Στις περιπτώσεις που απαιτείται επείγουσα διασωλήνωση ή ωφέλεια από τη γρήγορη έναρξη δράσης της ΣΚΧ υπερτερεί σε σπουδαιότητα από την πιθανή παροδική αύξηση της ICP.

Η ΣΚΧ θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή ή να αποφεύγεται σε ασθενείς με νευρολογικά ή μυϊκά νοσήματα λόγω του δυνητικού κινδύνου της υπερκαλιαιμίας. Η ίδια προειδοποίηση ισχύει για τον άρρωστο με πολλαπλές κακώσεις ή εγκαύματα. Υπερκαλιαιμία εμφανίζεται ώρες μετά από τραυματισμό, ημέρες μετά από έγκλημα, και 1- 2 εβδομάδες μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο<sup>75</sup>.

Στις περιπτώσεις που η χρήση της ΣΚΧ αντενδείκνυται, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά (ΜΑΜ) για την εισαγωγή στην αναισθησία. Η έναρξη δράσης των ΜΑΜ μπορεί να επιτα-

χυνθεί αυξάνοντας τη δόση, αλλά μόνο σε βάρος των αυξημένων ανεπιθύμητων δράσεων και της αυξημένης διάρκειας. Αυτό καθιστά τα βραχείας δράσης ΜΑΜ περισσότερο κατάλληλα για αυτόν το σκοπό (ατρακούριο, μβακούριο). Η απουσία ανεπιθύμητων δράσεων σε υψηλές δόσεις καθιστά το βεκουρόνιο μια καλή επιλογή για τους Ν/Χ αρρώστους. Ορισμένοι πιστεύουν ότι ο χρόνος έναρξης μπορεί επιπλέον να ελαττωθεί με τη μέθοδο του "priming", στην οποία περίπου το 10% της ολικής δόσης χορηγείται 4 - 6 min πριν από την υπόλοιπη. Η χρονική διαφορά όμως των δύο αυτών δόσεων είναι κρίσιμη, επειδή ένα ποσοστό των αρρώστων μπορεί να αναπτύξει κάποιου βαθμού νευρομυϊκό αποκλεισμό. Κάτι που δεν πρέπει να ξεχνάμε είναι ότι οι καλές συνθήκες διασωλήνωσης εξαρτώνται όχι μόνο από την καλή μυοχαλαση αλλά και από την επαρκή αναισθησία. Όταν και τα δύο εξασφαλιστούν, η διασωλήνωση μπορεί να ολοκληρωθεί μέσα σε 90 sec.

Ο Ν/Χ άρρωστος με ημιπληγία εμφανίζει διαφορά απάντησης στα ΜΑΜ στις δύο πλευρές του σώματος. Η πάσχουσα πλευρά παρουσιάζει αντίσταση, γι' αυτό ο έλεγχος του νευρομυϊκού αποκλεισμού θα πρέπει να γίνεται πάντοτε στην υγιή πλευρά<sup>76</sup>.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι τα αναισθητικά επηρεάζουν έντονα την εγκεφαλική αιματική ροή και τον εγκεφαλικό μεταβολισμό. Από τότε που κατέστη δυνατή η μέτρηση της ICP, της CBF και του CMR, υποστηρίχθηκε ότι, γνωρίζοντας τις επιδράσεις της αναισθησίας πάνω σ' αυτές τις παραμέτρους, μπορούμε να κάνουμε σώφρονα επιλογή του καταλληλότερου αναισθητικού στις Ν/Χ επεμβάσεις.

Το βασικό ερώτημα είναι αν αυτές οι επιδράσεις έχουν σημασία. Είναι έγκυρο να καταδικάζουμε τη χρήση συγκεκριμένων αναισθητικών ουσιών απλά και μόνο επειδή κάποιος έχει διαπιστώσει ότι αυξάνουν τη CBF ή την ICP; Από την άλλη μεριά, είναι κατάλληλο

να υποστηρίζουμε τη χρήση μιας συγκεκριμένης ουσίας για Ν/Χ επεμβάσεις, απλά και μόνον επειδή έχει αποδειχτεί ότι ελαττώνει τον CMR; (πρόσφατα υποστηρίζεται η υπόθεση ότι η ελάττωση του CMR δεν είναι επαρκές κριτήριο για εγκεφαλική προστασία).

Ο σκοπός αυτών των ισχυρισμών δεν είναι να ελαχιστοποιήσουμε το σεβασμό για διατήρηση φυσιολογικής ομοιόστασης στο νευροχειρουργικό άρρωστο. Αυτό το οποίο χρειάζεται είναι η **έγκυρη απόδειξη** ότι ορισμένα αναισθησιολογικά φάρμακα είτε βελτιώνουν είτε επιδεινώνουν την **έκβαση** πριν γίνουν υποδείξεις όσον αφορά την καταλληλότητα ή μη της χρήσης τους σε ασθενείς με ενδοκρανιακή παθολογία.

**ΓΛΩΣΣΑΡΙΟ**

AJDL	Arterio - Jugular Difference in Lactate concentration	Αρτηριοσφαιγγιδική διαφορά γαλακτικού
AJDO <sub>2</sub>	Arterio- Jugular Difference in Oxygen content	Αρτηριοσφαιγγιδική διαφορά οξυγόνου
ATP	Adenosine triphosphate	Τρισωφορική αδενοσίνη
BBB	Blood Brain Barrier	Αιματοεγκεφαλικός φραγμός
CBF	Cerebral Blood Flow	Εγκεφαλική αιματική ροή
CBV	Cerebral Blood Volume	Εγκεφαλικός όγκος αίματος
CEO <sub>2</sub>	Cerebral Extraction of O <sub>2</sub>	Εγκεφαλική δέσμευση οξυγόνου
CMR	Cerebral Metabolic Rate	Εγκεφαλικός μεταβολισμός
CMRO <sub>2</sub>	Cerebral Metabolic Rate for Oxygen	Κατανάλωση O <sub>2</sub> από τον εγκέφαλο
CPP	Cerebral Perfusion Pressure	Πίεση εγκεφαλικής διήθησης
CSF	Cerebrospinal Fluid	Εγκεφαλονωτιαίο υγρό
CVR	Cerebrovascular Resistance	Εγκεφαλοαγγειακές αντιστάσεις
GABA	γ - aminobutyric acid	γ- αμινοβουτυρικό οξύ
ICA	Internal Carotid Artery	Έσω καρωτίδα αρτηρία
ICP	Intracranial Pressure	Ενδοκρανιακή πίεση
LOI	Lactate - Oxygen Index	Δείκτης γαλακτικού - οξυγόνου
MAC	Minimum Alveolar Concentration	Ελάχιστη κυψελιδική συγκέντρωση
MAP	Mean Arterial Pressure	Μέση αρτηριακή πίεση
MCA	Middle Cerebral Artery	Μέση εγκεφαλική αρτηρία
PI	Pulsatility index	Δείκτης σφυγμικότητας
PVI	Pressure - Volume Index	Δείκτης πίεσης - όγκου
Ra	Resistance to reabsorption of CSF	Αντίσταση στην απορρόφηση του ΕΝΥ
SjvO <sub>2</sub>	Jugular bulb venous oxygen Saturation	Κορεσμός σε O <sub>2</sub> του αίματος του σφαιγγιδικού βολβού
TCD	Transcranial Doppler ultrasound	Υπερηχογραφία με διακρανιακό Doppler
VPR	Volume - Pressure Ratio	Σχέση όγκου - πίεσης

**ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ**

ΑΝΣ	Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα
ΕΝΥ	Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό
ΗΕΓ	Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα
ΚΕΚ	Κρανιοεγκεφαλική Κάκωση
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
ΠΑ	Προκλητά Δυναμικά



## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Aitkenhead AR, Smith G.: Textbook of Anaesthesia, 2nd Edition, New York: Churchill Livingstone, 1990
2. Φόρογλου Γ.Π.: Νευροχειρουργική. Εκδόσεις Παράτη-ρητής, Θεσ/νίκη, 1989
3. Αποστολάκη Μ.: Το κυκλοφορικό σύστημα. Από: Στοιχεία φυσιολογίας του ανθρώπου. Εκδοτικός οίκος Κυριακίδη, Θεσ/νίκη, 1981; 264-271
4. Bering EA Jr: Circulation of the cerebrospinal fluid, demonstration of the choroid plexus as the generator of the force for flow of fluid and ventricular enlargement. J. Neurosurg 1962; 19: 405-13
5. Lassen NA: Normal average value of cerebral blood flow in younger adults. J Cereb Blood Flow Metab 1985; 5: 347-9
6. Young WL: Cerebral Blood Flow: When should we be concerned? IARS 68th Congress and Review Course Lectures 1994; 132-140
7. Lassen NA, Christensen MS: Physiology of cerebral blood flow. Brit J. Anaesth 1976; 48: 719-734
8. Nunn JF, Utting JE, Brown BR Jr: General Anaesthesia. Fifth edition, 1989
9. Strandgaard S: Autoregulation of cerebral circulation in hypertension. Acta Neurol Scand 1978; 57 (Suppl 66): 1-82
10. Young WL, Pile - Spellman J, Prohovnik I, Stein BM, Columbia University AVM Study Project. Evidence for adaptive autoregulatory displacement of hypotensive cortical territories adjacent to arteriovenous malformations. Neurosurgery 1993; 33: 772-74
11. Fitch W, Ferguson GC, Sengupta D, Garibi J, Harper AM: Autoregulation of cerebral blood flow during controlled hypotension in baboons. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1976; 39: 1014
12. Michenfelder JD, Theye RA: Canine systemic and cerebral effects of hypotension induced by hemorrhage, trimethaphan, halothane or nitroprusside. Anaesthesiology 1977; 46: 188-195
13. Miletich DJ, Ivankovich AD, Albrecht RF: Absence of autoregulation of cerebral blood flow during halothane and enflurane anesthesia. Anesth Analg 1976; 55: 100
14. Harper AM: Physiology of the cerebral blood flow. Br J Anaesth 1965; 37: 225
15. Harper AM, Glass HI: The effect of alteration in the arterial carbon dioxide tension on the blood flow through the cerebral cortex at normal and low arterial blood pressure. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1965; 28: 449
16. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L: Cerebral autoregulation. Cerebrovasc Brain Metab Rev 1990; 2: 61-92
17. Plum F, Siesjo BK : Recent advances in CBF physiology. Anesthesiology 1975; 42: 708-730
18. Brown MM, Wade JPH, Marshall J: Fundamental importance of arterial oxygen content in the regulation of cerebral blood flow in man. Brain 1985; 108 (Pt 1): 81-93
19. Olessen J: Contralateral focal increase of cerebral blood flow on man during arm work. Brain 1971; 94: 635
20. Lam AM: Management of the patient with a head injury. 40th Annual ASA refresher course lectures 1989; 163
21. Lou HC, Edvinsson L, MacKenzie ET: the concept of coupling blood flow to brain function: Revision required? Ann Neurol 1987; 22: 289
22. Harper AM, Deshmukh VD, Rowan JD, Jennett WB: The influence of sympathetic nervous activity on cerebral blood flow. Arch Neurol 1972; 27: 1
23. Fitch W, MacKenzie EI, Harper AM: Effects of decreasing arterial pressure on cerebral blood flow in the baboon: influence of the sympathetic nervous system. Circ Res 1975; 37: 550
24. Werner C, Hoffman WE, Thomas C, Miletich DJ, Albrecht RF: Ganglionic blockade improves neurologic outcome from incomplete ischemia in rats: Partial reversal by exogenous catecholamines. Anesthesiology 1990; 73: 923-9
25. Todd MM, Warner DS: A comfortable hypothesis reevaluated: Cerebral metabolic depression and brain protection during ischemia (Editorial). Anesthesiology 1992; 76: 161-4
26. Siesjo BK: Cerebral circulation and metabolism. J Neurosurg 1984; 60: 883-908
27. Sloan T: Clinical applications of electrophysiologic monitoring. 36th Annual ASA refresher course lectures 1985; 211
28. Shapiro HM: Anesthesia effects upon cerebral blood flow, cerebral metabolism, electroencephalogram, and evoked potentials. In: Miller RD, ed. Anaesthesia. Vol 2. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1986 ; 1263
29. Artru AA: New concepts concerning anesthetic effects on intracranial dynamics: CSF and CBVæ. 38th ASA

- Annual refresher course lectures 1987; 133
30. Murat I, Chaussain M, Hamza J, Saint - Maurice C: The respiratory effects of isoflurane, enflurane and halothane in spontaneously breathing children. *Anaesthesia* 1987; 42: 711-8
  31. Hansen TD, Warner DS, Todd MM, et al: Effects of nitrous oxide and volatile anaesthetics on cerebral blood flow. *Br J Anaesth* 1989; 63: 290-5
  32. Sakabe T, Kuramoto T, Kumagai S, et al: Cerebral responses to the addition of nitrous oxide to halothane in humans. *Br J Anaesth* 1976; 48: 957-61
  33. Missfeldt BB, Jorgensen PB, Rishoi M: The effect of nitrous oxide and halothane upon the intracranial pressure in hypocapnic patients with intracranial disorders. *Br J Anaesth* 1974; 39: 781-5
  34. Artru AA: Nitrous oxide plays a direct role in the development of tension pneumocephalus intraoperatively. *Anesthesiology* 1982; 57: 59-61
  35. Murhy FL Jr, Kennel EM, Johnstone RE, Lief PL, et al: The effects of enflurane, isoflurane and halothane on cerebral blood flow and metabolism in man. Abstracts of Scientific Papers, Annual Meeting of the American Society of Anaesthesiologists 1974; 61-62
  36. Drummond JC, Todd MM, Shapiro HM: cerebral blood flow autoregulation in the cat during anesthesia with halothane and isoflurane. *Anesthesiology* 1983; 59: A305
  37. Adams RW, Gronert GA, Sundt TM, et al: Halothane, hypocapnia and cerebrospinal fluid pressure in neurosurgery. *Anesthesiology* 1972; 37: 510-4
  38. Sharbrough EE, Messick JM Jr, Sundt TM: Correlation of continuous electroencephalograms with cerebral blood flow measurements during carotid endarterectomy. *Stroke* 1973; 4: 674-683
  39. Messick JM, Casement B, Sharbrough FW, Mille LN, Michenfelder JD, Sundt TM: Correlation of rCBF with EEG changes during isoflurane anesthesia for carotid endarterectomy: critical rCBF. *Anesthesiology* 1987; 66: 344-49
  40. Todd MM, Drummond JC: A comparison of the cerebrovascular and metabolic effects of halothane and isoflurane in the cat. *Anesthesiology* 1984; 60: 276-82
  41. Drummond JC, Todd MM, Shapiro HM: CO<sub>2</sub> responsiveness of the cerebral circulation during isoflurane anesthesia and N<sub>2</sub>O sedation in cats. *Anesthesiology* 1982; 57: A333
  42. Adams RW, Cucchiara RF, Gronert GA, Messick JM, Michenfelder JD: Isoflurane and cerebrospinal fluid pressure in neurosurgical patients. *Anesthesiology* 1981; 54: 97-99
  43. Nehls DG, Todd MM, Spetzler RF, Drummond JL, Thompson RA, Johnston PC: A comparison of the cerebral protective effects of isoflurane and barbiturates during temporary focal ischemia in primates. *Anesthesiology* 1987; 66: 453-464
  44. Michenfelder JD: The interdependency of cerebral functional and metabolic effects following massive doses of thiopental in the dog. *Anesthesiology* 1974; 41: 231-6
  45. Shapiro HN: Barbiturates in brain ischemia. *Br J Anaesth* 1985; 57: 82-95
  46. Steen PA, Michenfelder J: Mechanisms of barbiturate protection. *Anesthesiology* 1980; 53: 183-7
  47. Selman WR, Roessman UR, Roesblatt JI, Crumrine RC: Barbiturate induced coma therapy for focal cerebral ischemia: effect after temporary and permanent MCA occlusion. *J Neurosurg* 1981; 55: 220
  48. Gisvold SE, Safar P, Hendrickx HHL, Rao G, Moossy J, Alexander H: Thiopental treatment after global brain ischemia in pigtail monkeys. *Anesthesiology* 1984; 60: 88-96
  49. Ward JD, Becker DP, Miller JD, Choy SC, Marmarou A, Wood C, Newlon PG, Keenan R: Failure of prophylactic barbiturate coma in the treatment of severe head injury. *J Neurosurg* 1985; 62: 383-88
  50. Ravussin P, Guinard JP, Ralley F, et al: Effect of propofol on cerebrospinal fluid pressure and cerebral perfusion pressure in patients undergoing craniotomy. *Anaesthesia* 1988; 43: 37-41
  51. Van Hemelrijck J, Van Aken H, Merckx L, et al: Anesthesia for craniotomy: total intravenous anesthesia with propofol and alfentanil compared to anesthesia with thiopental, isoflurane, fentanyl and nitrous oxide. *J Clin Anesth* 1991; 3: 131-5
  52. Pinaud M, Lelousse JN, Chetanneau A, et al: Effects of propofol on cerebral hemodynamics and metabolism in patients with brain trauma. *Anesthesiology* 1990; 73: 404-9
  53. Van Hemelrijck J, Tempelhoff R, White PF, et al: EEG-assisted titration of propofol infusion during neuroanesthesia: effect of nitrous oxide. *J Neurosurg Anesth* 1991; 4: 11-20
  54. Eng C, Lam AM, Snee Mayberg T, Lee C, Mathisen T: 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

55. Study RE, Barker JL: Cellular mechanisms of benzodiazepine action. *JAMA* 1982; 247: 2147-51
  56. Fleicher EJ, Mille J, Moyer PT, Michenfelder DJ: Cerebral effects of high - dose midazolam and subsequent reversal with Ro-15-1788 in dogs. *Anesthesiology* 1988; 68: 234-242
  57. Cottrell JE, Giffin JP, Lim K, Milhorat T, Steins S, Shwiry B: Intracranial pressure, mean arterial pressure and heart rate following midazolam or thiopental in humans with intracranial masses. *Anesthesiology* 1982; 57: A323
  58. Mille LN, Mille JH: Preservation of cerebral metabolites by etomidate during incomplete cerebral ischemia in dogs. *Anesthesiology* 1986; 65: 272-77
  59. Moss E, Poewll D, Gibson RM, McDowall DG: Effect of etomidate on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *Br J Anaesth* 1979; 51: 347-52
  60. Renou AM, Verhheit J, Macrez P, et al: Cerebral blood flow and metabolism during etomidate anesthesia in man. *Br J Anaesth* 1978; 50: 1047-51
  61. Lambert A, Mitchell R, et al: Direct in vitro inhibition of adrenal steroidogenesis by etomidate. *Lancet* 1983; 11: 1085
  62. Astrup J, Sorensen PM, Sorensen HR: Inhibition of cerebral oxygen and glucose consumption in the dog by hypothermia, pentobarbital and lidocaine. *Anesthesiology* 1981; 55: 263
  63. Bedford RF, Parsing JA, Pobereskin L, Butler A: Lidocaine or thiopental for rapid control of intracranial hypertension. *Anesth Analg* 1980; 59: 435-7
  64. Sperry RJ, Stirt JA, Stone DJ: *Manual of Neuroanesthesia*. B.C. Decker Inc. Toronto. Philadelphia 1989; pp 37-66
  65. Newberg Mille L, Mille JH, Gallagher WJ: Effects of sufentanil on cerebral circulation and metabolism in dogs. *Anesth Analg* 1990; 70: 138-46
  66. Marx W, Shah N, Long C, Arbit E, Galicich J, Mascott C, et al: Sufentanil, alfentanil and fentanyl: impact on cerebrospinal fluid pressure in patients with brain tumors. *J Neurosurg Anesth* 1989; 1: 3-7
  67. 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
  68. Mayer N, Weistbl C, Podreka I, et al: Sufentanil does not increase cerebral blood flow in healthy human volunteers. *Anesthesiology* 1990; 73: 240-3
  69. Slee Mayberg T, Lam AM, Eng CC, Laohaprasit V, Winn HR: The effect of alfentanil on cerebral blood flow velocity and intracranial pressure during isoflurane - nitrous oxide anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1993; 78: 288-94
  70. Sperry RJ, Balley PL, Reichman MV, Peterson JC, Petersen PB, Pace NL: Fentanyl and sufentanil increase intracranial pressure in head trauma patients. *Anesthesiology* 1992; 77: 416-20
  71. Albanese J, Durbec O, Viviani X, Potie F, Alliez B, Martin C: Sufentanil increases intracranial pressure in patients with head trauma. *Anesthesiology* 1993; 79: 493-7
  72. From PR, Warner DS, Todd MM, et al: Anesthesia for craniotomy: a double - blind comparison of alfentanil, fentanyl and sufentanil. *Anesthesiology* 1990; 73: 896-904
  73. Minton MD, Grosslight K, Stirt JA, et al: Increases in intracranial pressure from succinylcholine: Prevention by prior nondepolarizing blockade. *Anesthesiology* 1986; 65: 165-9
  74. Stirt JA, Grosslight K, Bedford RF, Vollmer D: "Defasciculation" with metocurine prevents succinylcholine induced increases in intracranial pressure. *Anesthesiology* 1987; 67: 50-3
  75. Smith RB, Grenvik A: Cardiac arrest following succinylcholine in patients with central nervous system injuries. *Anesthesiology* 1970; 33: 558-60
  76. Graham DH: Monitoring neuromuscular block may be unreliable in patients with upper-motor-neurone lesions. *Anesthesiology* 1980; 52: 74
-