

Nöroanestezi ve Yeni İlaçlar: Sevofluran, Desfluran, Remifentanil, Propofol, Deksmedetomidin

Neuroanesthesia and New Agents: Sevoflurane, Desflurane, Remifentanil, Propofol, Dexmedetomidine

ÖZ

Bu yazıda, klasik ve yeni nöroanestezi ilaçlarının etkileri karşılaştırılmakta ve tartışılmaktadır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Nöroanestezi, sevofluran, desfluran, remi fentanil, propofol, desmedetomidin

ABSTRACT

Classical and new neuroanesthetic agents are compared and discussed.

KEY WORDS: Neuroanesthesia, sevoflurane, desflurane, remi fentanil, propofol dexmedetomidine

Yasemin GÜNEŞ

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Adana

Geliş Tarihi: 18.02.2004

Kabul Tarihi: 14.07.2004

Yazışma adresi:

Yasemin GÜNEŞ

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı, Adana

Tel-Faks : 0.322.3386742

E-posta : ygunes@cu.edu.tr

GİRİŞ

Beyin esnek yapıda olmayan kafatası içerisinde yer aldığı için basınçta değişiklik olmaksızın kafa içi hacmindeki değişikliklere uyum sağlama kapasitesi oldukça düşüktür. İntrakraniyal girişimlerde kullanılacak anestetik ajanın seçiminde intrakraniyal basınç (İKB), serebral kan akımı (SKA) ve PCO₂'e karşı serebrovasküler reaktivite üzerine etkilerinin yanısıra, postoperatif derlenme kalitesi de oldukça önemlidir. Nöroanesteziye uygulanması planlanan anestetik ajanların aşağıdaki özelliklere sahip olması beklenir;

- 1- SKA ve CMRO₂'nin (serebral metabolik hız; serebral metabolik oksijen tüketimi) sürdürülmesi ve /veya azaltılması,
- 2- İKB'ın düşürülmesi,
- 3- SPB'nin (serebral pefüzyon basıncı) ve PCO₂'e karşı serebrovasküler reaktivitenin sürdürülmesi,
- 4- Serebral koruyucu etkinin olması veya en azından zarar vermemesi,
- 5- Antikonvülzan etkisinin olması, elektrofizyolojik monitörizasyona izin vermesi,
- 6- Major organ sistemlerini etkilememesi,
- 7- Kolay uygulanabilmesi (çabuk etki süresi ve erken derlenme açısından) ve pahalı olmaması.

Nöroanesteziye bu özellikleri sağlayabilecek ideal bir ajan arayışı halen sürmektedir. Bu çalışmada, ülkemizde son yıllarda klinik kullanıma giren inhalasyon ajanlarından sevofluran, desfluran, opioid ajanlardan remifentanil ve sedatif bir ajan olan deksmedetomidin'in serebral fizyoloji üzerine etkilerini sunmayı amaçladık.

SEVOFLURAN

Sevofluran 1960'lı yıllarda sentezlenen, ancak 1990'lı yıllarda klinik kullanıma giren kan gaz eriyebilirlik katsayısı 0.63 olan yeni bir inhalasyon anestetikidir. Kan gaz eriyebilirlik katsayısı düşük olduğu için anestezi indüksiyonu ve anesteziden derlenme izoflurana göre daha hızlı olmaktadır (19,70). Erken nörolojik değerlendirme açısından bu özellik beyin cerrahisinde oldukça önem taşımaktadır.

Sevofluranın İKB, SKA ve CMRO₂ üzerine etkileri

İnhalasyon anestetiklerinin serebral sistem üzerine etkileri incelenirken genellikle onların İKB ve serebral vaskülarite üzerine olan değişiklikleri değerlendirilir. Tüm volatil anestetiklerin potent olarak serebral vazodilatatör olduğu ve SKA'yı

arttırdığı kabul edilir. Ayrıca tüm volatil anestetikler serebral metabolik hızı azaltırlar; bu etki izofluranda halotandan çok daha belirgindir. Bu nedenle izofluran beyin cerrahisi olgularında tercih edilen bir inhalasyon anestetikidir. Klinik konsantrasyonlarda uygulanan Sevofluranın da izoflurana benzer şekilde serebral etkilerinin olduğu bildirilmektedir (4,73).

Sevofluranın serebral sirkülasyon üzerine etkisi öncelikle deney hayvanlarında çalışılmıştır. Farklı konsantrasyonlar uygulanan bu çalışmalarda serebral kan akımının arttığı, azaldığı veya değişmediği rapor edilmiştir (73,74,81). Köpeklerde, hipokapnik koşullarda 0.5 - 1.0 MAK'da (minimum alveoler konsantrasyon) Sevofluranın İKB'yi arttırmadığı, buna karşılık doza bağımlı olarak serebral perfüzyon basıncını azalttığı gösterilmiştir (81). Scheller ve ark. (73) tavşanlarda 1.0 MAK Sevofluranın SKA'da anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını, CMRO₂'de % 50 oranında azalmaya yol açtığını bildirmişlerdir. Buna benzer olarak köpeklerde 2.15 MAK Sevofluranla dahi SKA'nın etkilenmediği ve CMRO₂'nin % 30 oranında azaldığı not edilmiştir (74).

Sevofluranın insanlarda serebral sirkülasyon üzerindeki etkisi ilk olarak 1993 yılında çalışılmış ve sevofluran normokapni, hipokapni veya hiperkapni durumlarında beyin cerrahisi geçirmeyen olgular veya beyin cerrahisi uygulanacak olgularda değişik konsantrasyonlarda uygulanmıştır.

Halotan ve Sevofluranın beyin kan akım hızındaki değişikliklerinin çocuklarda birbirine benzer olduğu bildirilmiştir (10). İKB'nin yüksek olduğu kabul edilen çocuklarda orta dereceli hiperventilasyon sırasında 0.5 ve 1.0 MAK'da kullanılan İzofluran ve Sevofluran ile İKB'de benzer oranda artış saptanmıştır. Serebral perfüzyon basıncının korunmasında, OAB'nin İKB'den daha önemli bir faktör olduğu belirtilmiş, bu nedenle İKB'yi yüksek olduğu tahmin edilen olgularda inhalasyon anestezisi yerine, intravenöz anestezinin daha uygun olabileceği kanısına varılmıştır (77).

Elektif koroner bypass cerrahisi geçirecek olgularda, 1.0 MAK Sevofluranın SKA'ya etkisi araştırılmış ve OAB'deki değişiklikler norepinefrin infüzyonuyla minime indirilmiştir. Normokapni sırasında uyanıklık durumuna göre Sevofluran ile SKA'da %38, CMRO₂'de %47, glukozun ortalama serebral metabolik hızında ise (CMRglu) %39 oranında azalma saptanmıştır (57). Supratentorial

tümör cerrahisinde Sevofluran konsantrasyonu %1.5' dan %2.5'a çıkarıldığında, İKB'nin anlamlı olarak artmadığı ve SKA'nın minimal etkilendiği bildirilmiştir (12).

Sistemik kan akımı ve serebral kan akım hızı arasındaki ilişki propofol ve Sevofluran anestezisinde karşılaştırılmış ve serebral/sistemik kan akım hızı indeksi hesaplanmıştır (CvI). İndeksin 100 olması durumunda sistemik ve serebral kan akım hızı arasında bire bir ilişki olduğu kabul edilmiştir. Bu oran Propofol ile 60 iken, Sevofluranla 83 olarak saptanmış, elde edilen bu değerın İzofluranla benzerlik gösterdiği bildirilmiştir (33,34).

Sevofluran, beyin bölgesel kan akımında değişikliğe neden olmaktadır. Domuzlarda, 1.0 ve 1.5 MAK Sevofluran ile bölgesel SKA'nın uyanık duruma göre azaldığı rapor edilmiştir (53). Sevofluran ve Propofol tek başına veya N₂O ile kombine uygulandıklarında, Propofol beyin tüm yapılarında bölgesel SKA'yı azaltmasına karşın Sevofluran sadece belirli bölgelerde kan akımında azalmaya neden sağlamıştır (40). Bununla birlikte gönüllülerde subanestetik konsantrasyonda (0.4 MAK) uygulanan Sevofluranın bölgesel SKA'da ve kan volümünde artışa yol açtığı bildirilmiştir (43).

Beyinin arteriovenöz oksijen içeriği farkı (avDO₂), O₂ tüketimi ve SKA'ya bağımlıdır. Arteriyel O₂ içeriği değişmez ise, avDO₂ invers olarak serebral venöz O₂ saturasyonu ile ilişkilidir. Dolayısıyla juguler bulb SO₂'nin ölçülmesi (SjV_O₂) beyinin O₂ balansı ve çok yakından ilişkili olmasa da SKA hakkında tahmini bilgi verebilir (55). Supratentorial tümör cerrahisinde İzofluran-fentanil veya Sevofluran-fentanil anestezilerinde, avDO₂ ve SjV_O₂ açısından bir fark saptanmamıştır (66). Ayrıca, Sevoflurana N₂O eklendiğinde juguler bulb SO₂'de artış bildirilmiştir (60).

Sevofluranın CO₂ reaktivitesi ve otoregülasyon üzerine etkisi

PaCO₂, serebral kan akımı ve serebral vasküler rezistansın kontrolünde oldukça önemli bir faktördür. Normal yanıt; PaCO₂'deki her 1 mmHg değişiklik için serebral kan akımında 2 ml.dk⁻¹'lık değişkenlik şeklindedir. Çocuklarda 1.0 MAK sevofluran anestezisi altında end tidal karbondioksit basıncı (PETCO₂) 25 mmHg'dan 45 mmHg'ya çıktığında Vmca'da artış gözlenmiştir (71).

Sevofluran, Halotan ve İzoflurana benzer oranda karbondioksit reaktivitesini korumaktadır. Bununla

birlikte, yüksek İKB'nin tedavisinde uygulanan hipokarbinin izofluran anestezisinde sevoflurandan daha etkili olabileceği kaydedilmiştir (62).

Serebral otoregülasyon, serebral perfüzyon basıncına karşı serebral vasküler rezistanstaki değişikliklerle sağlanır. Kitaguchi ve ark. ları (41) serebrovasküler hastalığı olanlarda % 1.5 (0.88 MAK) Sevofluran ile serebral otoregülasyonun korunduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte 1.2 MAK Sevofluran anestezisinde dahi serebral otoregülasyonun sürdürüldüğü belirtilmiştir (13).

Sevofluranın EEG üzerine etkisi

Halojenli eterler geniş oranda EEG aktivitesini etkilerler. Sevofluranın epileptik aktiviteye neden olmadığı ve EEG üzerindeki etkilerinin izoflurana benzediği belirtilmiştir (73). Buna karşın, Sevofluran (2 MAK) uygulanan iki gönüllüde ve çocuklarda Sevofluran (%8 konsantrasyonda) ile spontan veya kontrollü ventilasyonda epileptiform modlar elde edilmiştir (39, 85). Bu nedenle epileptik olgularda Sevofluranın yüksek konsantrasyonlarından kaçınılmalıdır. Bununla birlikte, Sevofluranın N₂O ile kombinasyonunun epileptik aktiviteyi azalttığı gösterilmiştir (35).

Sevofluranın derlenme üzerine etkisi

Kraniyotomilerde uygulanacak anestezi yöntemin anesteziden güvenilir bir şekilde ve hızlı derlenmeye olanak tanınması dikkate alınmalıdır. İKB'si normal olan olgulardaki elektif tümör cerrahisinde, Sevofluranın Propofolden daha hızlı derlenme sağladığı belirtilmiştir (70). İntrakraniyal uzun süreli operasyonlarda da (4 saatin üzerinde), Sevofluranın (0.5 - 1.0 MAK) İzoflurana oranla daha erken derlenme sağladığı ve komutlara uyma açısından (el sıkma, ayaklarını hareket ettirme) İzoflurana üstün olduğu gösterilmiştir(19).

DESFLURAN

Düşük kan -gaz eriyebilirlik katsayısına (0.42) sahip olmasının yanısıra sodolaym stabilitesi ve minimal biyodegradabilite gibi fizikokimyasal özellikleri dolayısıyla desfluran popüler inhalasyon ajanlarından birisidir. Desfluran ile anestezi başlangıcı ve anesteziden derlenme hızlıdır, bu nedenle beyin cerrahisi vakalarında erken nörolojik değerlendirmeye olanak sağlayabilir (48).

Desfluranın SKA, İKB ve serebral oksijen tüketimi üzerine etkileri

Desfluranın intrakraniyal basınç, SKA ve karbondioksit reaktivitesi üzerine etkileri İzoflurana

benzemektedir (7, 64). Desfluran doza bağımlı olarak serebral vasküler rezistansı azaltır (50). Milde ve ark.(58), köpeklerde Desfluran (% 15.5 ve % 17.1) ile hipotansiyon oluşturarak sistemik ve serebral hemodinamiyi incelemişlerdir. OAB 40 - 50 mmHg iken SPB'nin % 50 - % 64 , SKA'nın ise % 36 - 60 oranında azaldığını göstermişlerdir. Matta ve ark. (54), düşük (0.5 MAK) ve yüksek konsantrasyonda (1.5 MAK) uygulanan Halotan, İzofluran ve Desfluranın doza bağımlı olarak vazodilatör etkilerinin olduğunu, 0.5 MAK'da benzer etkiler gözlenirken 1.5 MAK'da İzofluran ve Desfluranla oluşan vazodilatör etkinin Halotandan fazla olduğu saptanmıştır.

Elektif koroner bypass cerrahisi geçirecek olgularda, normokapni durumunda 1.0 MAK Desfluran ile serebrovasküler karbondioksit reaktivitesi korunmuş, CMRO₂ %51, CMRglu %35 azalmış, S_{jv}O₂ ise %58'den %74'e yükselmiştir. Hipokapni sırasında SKA %22 azalırken hiperkapni durumunda %178 oranında artmıştır (56). Supratentorial tümör cerrahisinde Desfluran konsantrasyonu 0.7 MAK'dan 1.0 MAK'a çıkarıldığında S_{jv}O₂ anlamlı olarak artmış, serebral arterio-juguler oksijen farkı ve oksijen ekstraksiyon oranı azalmış, juguler bulb basıncı (JBB) ise değişmemiştir. Bu nedenle beyin cerrahisinde Desfluranın 1.0 MAK'da uygulanması serebral oksijen dengesi için ideal kabul edilmiştir (49).

Desfluran anestezisi altında serebrospinal sıvı formasyonunun artması veya absorpsiyonunun azalması nedeniyle İKB'nin arttığı ve 0.5- 1.0 MAK desfluran ile BOS basıncındaki artışın izoflurana benzer olduğu gösterilmiştir (3, 61).

Desfluran özellikle yüksek konsantrasyonlarda uygulandığında kan basıncı ve kalp atım hızında artışa neden olmakta, serebral ve sistemik hemodinami etkilenmektedir (8, 48). Desflurana sufentanil ve N₂O eklenmesiyle, erişkinlerde Desfluranla ortaya çıkan sistemik hemodinamik yanıtın zayıflatılabileceği, buna karşın Vmca'daki artışın etkilenmediği bildirilmiştir (84).

Desfluranın otoregülasyon ve karbondioksit reaktivitesi üzerine etkisi

Serebral otoregülasyonun 1.5 MAK Desfluranla bozulduğu bildirilmiştir (9). Köpeklerde 0.5- 1 ve 1.5 MAK Desfluran uygulamasında, SKA'da hiperventilasyonla (PaCO₂ 24 mmHg) azalma saptanmış ve karbondioksit reaktivitesinin korunduğu gösterilmiştir (51).

Desfluranın EEG ve serebral koruma üzerine etkisi

Desfluran, izoflurana benzer olarak EEG'de burst supresyona neden olmaktadır (31).

Desfluran, % 9 konsantrasyonda uygulandığında SKA'da artma, CMRO₂'de azalma sağlayarak, doku pH'sını ve oksijenizasyonunu arttırmaktadır (32). Sıçanlarda, inkomplet iskemide izofluran ve desfluranın konsantrasyondan bağımsız olarak nörolojik iyileşme sağladığı ve iskemi sırasındaki koruyucu etkinin sempatik aktivitenin azalmasına (plazma epinefrin ve norepinefrin seviyelerinde) bağlı olduğu kabul edilmiştir (17).

PROPOFOL

Tiyopental farmakodinamik özelliklerinden dolayı nöroanestezide ideal indüksiyon ajanı olarak kabul edilmesine karşın, klinik pratiğe 1986 yılında giren Propofolun kullanımı giderek artış göstermektedir (27). Propofol, alkil fenol grubundan tiyopentalden 1.8 kat daha potent hipnotik özelliğe sahip bir ajandır ve GABA reseptörlerini etkileyerek etki gösterir.

Propofol'un SKA, İKB, serebral oksijen tüketimi ve otoregülasyon üzerine etkileri

Propofol, doza bağımlı olarak SKA, İKB ve CMRO₂'nin azalmasına neden olur (28, 78, 86, 87). SKA'nın azalmasındaki etki mekanizması insan pial arterlerinde araştırılmış ve klinik konsantrasyonlarda pial arter tonüsünü etkilemediği, buna karşın supraklinik konsantrasyonlarda tonüsü azalttığı gösterilmiştir (90). Propofol otoregülasyonu ve karbondioksit reaktivitesini etkilememektedir(27,78).

Anestezi indüksiyonu sırasında minimal oranda öksürük ve eksitasyona neden olduğu için nöroanestezide özellikle tercih edilir. İndüksiyon sırasında yüksek dozlarda Propofol uygulaması OAB'de düşmeye neden olabilir. Propofol, uyanık karaniyotomi, sterotaksik biyopsi, nöroradyolojik görüntüleme, epilepsi cerrahisinde ve İKB'si yüksek olgularda yoğun bakımda sedasyon sağlamak amacıyla kullanılabilir (68).

Propofol, anestezi idamesinde total intravenöz anestezi (TİVA) yönteminde önemli yer tutmaktadır ve sürekli infüzyon şeklinde TİVA'nın bir komponenti sıklıkla opioidlerle kombine edilerek uygulanmaktadır. Son zamanlarda, kraniyotomilerde Propofol- remifentanil kombinasyonunun iyi bir hemodinami sağladığı bildirilmektedir. Coles ve ark. (14) supratentorial kraniyotomilerde Propofol

ile Remifentanil ($0.2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$), alfentanil ($20 \mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$) ve Fentanil ($2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$) hemodinamik açıdan karşılaştırmışlar ve her üç opioid ile stabil bir hemodinaminin sağlandığını bildirmişlerdir. Propofol-ketamin kombinasyonunun da ideal bir hemodinamik denge sağladığı ve Propofol ile kombine ketaminin Vmca ve karbondioksit reaktivitesini etkilemediği saptanmıştır (72).

Propofol'un EEG ve serebral korunma üzerine etkileri

Propofol, sağlıklı kişiler ve epilepsi öyküsü olan olgularda EEG'de tiyopentale benzer aktiviteye neden olmaktadır (28). Beyin cerrahisi uygulanacak olgularda anestezi induksiyonu sırasında 1.5mg kg^{-1} gibi yüksek dozlarda uygulandığında epilepsiyi kontrol altına alabilir, ancak daha düşük (sedatif) dozlarda epileptik olgularda dikkatli uygulanmalıdır (91).

Laboratuar çalışmalarında Propofolun beyini iskemik hasardan koruduğu gösterilmiştir. Young ve ark.(89) sıçanlarda Propofol ve İzofluran uygulamasının infarkt volümü üzerine etkisini araştırmışlar ve infarkt volümünün Propofol uygulananlarda İzoflurana oranla daha küçük olduğunu gözlemişlerdir. Pittman ve ark. (67) fokal serebral iskemide Propofolun pentobarbitale benzer şekilde nörolojik ve histolojik sonuçlar sağladığını bildirmişlerdir. Ito ve ark.(37) da hipokampal CA1 ve parietal korteksteki nöronal hasarın zayıflatılmasında Propofolun rolü olduğunu savunmuşlardır. Propofol'un nöroprotektif etkisinde antioksidan özelliğe sahip olması, sinaptik transmisyonun inhibisyonuyla bağımlı GABA-A'nın potansiyalizasyonu ve glutamat salınımının inhibisyonu rol oynamaktadır.

Propofol'un derlenme üzerine etkisi

Opioidlerle birlikte uygulandığında Propofolun nöroşirürji olgularında erken nörolojik değerlendirmeye izin verdiği bildirilmektedir (88). Kraniyotomi operasyonlarında Propofol- alfentanil anestezisi uygulanan olgularda derlenmenin standart tiyopental sodyum, N_2O , fentanil ve isofluran anestezisine oranla daha erken olduğu (oryantasyon süresi 7 dk- 27 dk, konsantrasyon süresi 12 dk- 35 dk) bildirilmiştir (88).

REMİFENTANİL

Remifentanil analjezik potansiyeli Fentanile benzeyen, metabolizması öncelikle nonspesifik esterazlar yoluyla olan yeni bir m (mü) opioid

reseptör agonistidir. Hızlı eliminasyona sahiptir ve yarı ömrü 8-10 dakikadır. Volüm distribüsyonu 33 lt, klerensi yaşla bağımsız olarak 2.9L. dk^{-1} 'dir. Remifentanil kolinesterazlarla G1- 90291'e metabolize olur, bu metabolit remifentanilin $1/2000-1/4000$ kadar etkiye sahiptir. Remifentanil a (alfa) ve k (kappa) 'dan daha çok m reseptörlerine afinite göstermektedir. Uzun süreli infüzyonlar ve tekrarlayan uygulamalardan sonra birikiminin olmamasıyla karakterizedir (16, 22).

Remifentanil'in serebral fizyoloji üzerine etkisi

İzofluranla anestetize köpeklerde, düşük ve yüksek doz Remifentanil (0.5 ve $1.0 \mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$) infüzyonu sırasında korteks, hipokampus ve kaudat kan akımının %40-50 oranında azaldığı saptanmıştır (30).

Remifentanil'in nöroşirürjide kullanımı ile ilgili çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Remifentanilin İKB, OAB ve SPB üzerine etkileri semisentetik diğer opioidlere benzemektedir. İntrakraniyal yer işgal eden lezyonların cerrahisinde İKB ve SPB'ye etkileri açısından Alfentanil ve Remifentanil arasında bir fark olmadığı gösterilmiştir (92). Yüksek dozlarda her iki ajanla da SPB'de azalma gözlenmiş ve bu etki sistemik hemodinaminin depresyonuna bağlanmıştır (6).

Kraniyotomilerde Remifentanil- N_2O anestezisinde de serebrovasküler reaktivitenin korunduğu bildirilmiştir (5). Gönüllülerde 2 ve $4 \mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$ gibi yüksek doz remifentanil infüzyonu uygulanarak normokapni, hipokapni ve hiperkapni sırasında SKA ölçülmüştür. Hipokapniden hiperkapni durumuna gelindiğinde, SKA artış göstermiş ve serebrovasküler reaktivite korunmuştur (42).

İntrakraniyal cerrahilerde Remifentanilin infüzyon hızının ne olacağı konusunda tam bir fikir birliği bulunmamaktadır. Gestezi ve ark.(21) vasküler veya intrakraniyal yer kaplayan lezyonların cerrahisi sırasında, Desfluran anestezisinde (%3 desfluran-hava-oksijen) üç farklı Remifentanil infüzyon hızı uygulayarak hemodinamik değişiklikleri incelemişlerdir. OAB'nin 65-80 mmHg olarak hedeflendiği bu çalışmada ideal infüzyon hızının $0.125 \mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$ olduğu belirlenmiştir. Gemma ve ark.(20) transsfenoidal cerrahide izofluran (maksimum %2) ve izofluran-remifentanil (%0.5 izofluran - maksimum $2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$ remifentanil) kombinasyonunu karşılaştırdıkları çalışmalarında, OAB'yi 60-80 mmHg olarak hedef almışlardır. Azot

protoksit varlığında, izofluran konsantrasyonunun sabit, remifentanil infüzyon hızının değişken olduğu bu çalışmada, ortalama remifentanil infüzyon hızı $0.22 \pm 0.17 \mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$ olarak belirlenmiştir.

EEG ve remifentanil

İzofluran anestezisi altındaki köpeklere alfentanil ve remifentanil uygulanan bir çalışmada, EEG'de başlangıçta düşük amplitüd yüksek frekans izlenmesine karşın; opioid uygulaması sırasında trase yüksek amplitüd düşük frekansa yer değiştirmiştir. Dolayısıyla, remifentanil ve alfentanil EEG'de benzer aktiviteye neden olmaktadır (30). Remifentanilin epileptik aktiviteyi artırdığına dair bir kanıt saptanamamıştır, ancak literatürde bir olguda remifentanil kullanımına bağlı epilepsi tanımlanmıştır (24). Bunun yanısıra, uyanık epilepsi cerrahisinde remifentanil sedatif dozda ($0.1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$) uygulandığında, intraoperatif elektrokortikografide (ECoG) spike aktivitesini etkilemediği belirtilmiştir (26).

Derlenme ve postoperatif ağrı

Remifentanil, farmakokinetik özelliği nedeniyle, anestezi sonrasında erken derlenmeye yol açmaktadır (44). Baker ve ark. (5) remifentanil / N_2O 'nun kesilmesini takiben olguların $3.6 \pm 2.5 \text{ dk}$ içerisinde komutlara uyduğunu ve $7.2 \pm 4.5 \text{ dk}$ içerisinde de ekstübe edildiğini vurgulamışlardır. Balakrishnan ve ark. (6) remifentanil ve fentanili karşılaştırdıkları çalışmalarında, trakeal ekstübasyon zamanının remifentanil grubunda (4 - 8 dk), fentanil grubundan daha kısa olduğunu belirlemişlerdir. Buna karşın Guy ve ark. (23) trakeal ekstübasyon zamanının remifentanil ve fentanil uygulamalarında benzer olduğunu bildirmişlerdir. Coles ve ark. (14) propofol ile kombine uyguladıkları remifentanil, fentanil ve alfentanili karşılaştırdıklarında, remifentanil ($6 \pm 3 \text{ dk}$) ve fentanil grubunda göz açma zamanının benzer olduğunu bildirmişlerdir. Göz açma süresinin her iki grupta alfentanil grubundan ($21 \pm 14 \text{ dk}$) daha kısa olduğu saptanmıştır. Buna karşın Sneyd ve ark. (76), kraniyotomi yapılan olgularda ekstübasyon zamanı ve verbal uyarılara yanıt verme süreleri açısından remifentanil ile alfentanil arasında bir fark olmadığını belirtmişlerdir.

Remifentanil uygulaması sonrasında uyanma döneminde ortaya çıkan hipertansiyon genellikle hastaların ağrı duymasına sekonderdir. Ağrı veya

postoperatif oryantasyon bozukluğundan kaynaklanan hipertansiyon remifentanil uygulanan olgularda bir intrakraniyal kanamayı davet edebilir. Bu nedenle hastalar uyanmadan analjezi sağlandığı zaman hipertansiyon gelişimi azaltılabilir. Supratentoriyal kraniyotomilerde remifentanil ve fentanilin karşılaştırıldığı bir çalışmada, postoperatif devrede remifentanil grubunda kan basıncının fentanil grubundan daha yüksek seyrettiği ve analjezik gereksiniminin remifentanil grubunda daha erken dönemde olduğu bildirilmiştir (23). Buna karşın, Sneyd ve ark. (76) derlenme odasında remifentanil ve alfentanil ile analjezik kullanımının birbirine benzer olduğunu belirtmişlerdir.

DEKSMEDETOMİDİN

α_2 adreno reseptörler, santral sempatolitik etki ile endotrakeal entübasyon ve cerrahi strese yanıtta hemodinamik stabilite sağlar, anestetik ve opioid ihtiyacını azaltır, sedasyon, anksiyolizis ve analjezi sağlarlar (15).

α_2 adreno reseptörlerin noradrenerjik nörotransmisyonunda bir azalma ile insanlarda ve hayvanlarda anestetik koruyucu etkisye sahip oldukları bildirilmiştir (1, 75). Abdominal histerektomi operasyonu geçirecek olgularda yüksek dozlarda deksmedetomidin ($0.6 \text{ mg kg}^{-1} \text{ saat}^{-1}$) uygulaması ile endotrakeal entübasyon sırasındaki sempatik aktivasyon baskılanmış ve anestetik gereksiniminde azalma saptanmıştır (1). α_2 adreno reseptörler yalnızca volatil anestetiklerin değil intravenöz anestetiklerin de ihtiyacını azaltırlar, ayrıca analjezik ve opioid koruyucu etkiye de sahiptirler (65).

Deksmedetomidin'in serebral fizyoloji üzerine etkisi:

α_2 adreno reseptörler serebral vasküler yatakta oldukça geniş bir yayılım gösterirler ve bu reseptörlerin aktivasyonu spesifik bir vazokonstriktif yanıtı neden olur.

Kortikal kan damarlarında presinaptik α_2 adreno reseptörlerin aktivasyonu norepinefrin salınımını azaltırken, postsinaptik α_2 adreno reseptörler vasküler düz kastaki tonüsü artırabilir. Böylece, deksmedetomidin infüzyonu hem direkt olarak (α_2 -agonistlerle ilişkili kalsiyum akışında artma) vasküler düz kas konstrüksiyonunu tetikler, hem de indirekt yoldan santral sempatik aktivitede değişiklikler yapar ve serebral metabolik oranı azaltarak serebral kan akımını etkileyebilir. Serebral damarlarda oldukça yaygın bulunmalarına

karşın SKA'nın kontrolü ve serebrovasküler reaktivite üzerine etkileri tam açık değildir.

Pentobarbital ve izofluran ile anestetize köpeklerde lokal uygulanan deksmedetomidinin doza bağımlı olarak pial arterlerde vazokonstriksiyon oluşturduğu gösterilmiştir (36). Sevofluran ve izofluran anestezisi altındaki köpeklerde, farklı dozlarda (0.5, 1 ve 2 $\mu\text{g kg}^{-1}$) deksmedetomidinin izofluran ve sevoflurana bağlı serebral damarlardaki dilatasyonu azalttığı ve bu etkinin doz ile ilişkisiz olduğu gösterilmiştir (63).

Halotanla anestetize edilen tavşanlarda PaCO₂ 34 ve 39 mmHg iken, farklı dozlarda deksmedetomidin (20, 80 ve 320 $\mu\text{g kg}^{-1}$ iv) uygulanmıştır. 20 $\mu\text{g kg}^{-1}$ uygulanan grupta, İKB %31 oranında azalmıştır. 320 $\mu\text{g kg}^{-1}$ grubunda ise İKB değişmeden kalmıştır. Daha sonra intrakraniyal hipertansiyon oluşturulan tavşanlarda deksmedetomidin (320 $\mu\text{g kg}^{-1}$) uygulaması sonrasında sağıtal sinüs kan akımının %14 oranında azaldığı saptanmıştır (93).

Yaşları 24-48 arasında değişen gönüllülerde 1 $\mu\text{g kg}^{-1}$ iv bolus uygulamayı takiben 0.2 $\mu\text{g kg}^{-1}$ saat⁻¹ (düşük doz) ve 0.6 $\mu\text{g kg}^{-1}$ saat⁻¹ (yüksek doz) deksmedetomidin infüzyonu ile SKA'da azalma saptanmıştır. İlacın kesilmesinden sonra serum konsantrasyonu azalmasına karşın SKA 30 dakika boyunca düşmeye devam etmiştir. Bu azalmanın direkt olarak serebral düz kaslardaki α_2 reseptörler yoluyla oluşan vazokonstriksiyona veya serebral metabolik hızın azalmasına sekonder kompansatuar SKA değişikliklerine bağlı olabileceği bildirilmiştir (69). Gönüllülerde deksmedetomidin 1 $\mu\text{g kg}^{-1}$ yükleme dozu verildikten sonra 0.6 $\mu\text{g kg}^{-1}$ saat⁻¹ infüzyona geçilerek PaCO₂ reaktivitesi ve otoregülasyon değerlendirilmiştir. OAB'de ve Vmca'da azalma saptanmıştır. Hafif derecede PaCO₂ yükselmesine karşın otoregülasyonun korunduğu gözlenmiştir (46).

İnsanlarda intrakraniyal cerrahide deksmedetomidin kullanımı ile ilgili az sayıda bilgi bulunmaktadır (2,79,82). Beyin tümörü rezeksiyonu uygulanan olgularda sufentanil-sevofluran anestezisinde 7 olguya, indüksiyon ve çivili başlık uygulaması öncesinde 1 g kg^{-1} bolus, ardından 0.3 -0.8 g kg^{-1} saat⁻¹ deksmedetomidin infüzyonu uygulanmıştır. Total sufentanil miktarı ve labetolol gereksinimi deksmedetomidin uygulanan grupta daha düşük saptanmıştır (79).

Transsfenoidal pituitar tümör cerrahisinde deksmedetomidinin BOS basıncını etkilemediği bildirilmiştir (82).

Deksmedetomidin'in SEP (somatosensoryal evok potansiyel), EEG ve ECoG üzerine etkisi

Volatil anestetikler veya N₂O, SEP amplitüdünde supresyona neden olurken deksmedetomidin SEP monitörizasyonu için üstün görünmektedir (11,83). Çocuklarda da uyanık kraniyotomilerde 0.1 - 0.3 $\mu\text{g kg}^{-1}$ saat⁻¹ dozlarda deksmedetomidin uygulanması intraoperatif fonksiyonel testlerin uygulanabilirliğine izin vermiştir (2). Bununla birlikte Hayton ve ark. (25) sıçanlarda metedomidinin (deksmedetomidinin rasemik formu) SEP amplitüdünü suprese ettiğini bildirmişlerdir.

Hayvan çalışmaları deksmedetomidinin santral noradrenerjik geçisi inhibe ederek epilepsi eşliğini azalttığını göstermiştir (59). Epileptik odak rezeksiyonu planlanan 8 kraniyotomi olgusunda, deksmedetomidin yeterli operatif koşulları sağlamanın yanısıra elektrokortikografinin (ECOG) etkinliğini sınırlamıştır (80).

Deksmedetomidin ve serebral koruma

Fokal serebral iskemide, deksmedetomidin uygulamasının (9 $\mu\text{g kg}^{-1}$) kortekste infarkt volümünü %40 azalttığı, bunun yanısıra minimal hiperglisemi ve hipotansiyon oluşturduğu gözlenmiştir (38). İnkomplet serebral iskemide, deksmedetomidin uygulamasıyla plazma katekolamin düzeyinde düşme ile birlikte histopatolojik iyileşmenin doza bağımlı olarak kontrole göre daha iyi olduğu gözlenmiştir (29). Yüksek doz deksmedetomidin verilen sıçanlarda (15 $\mu\text{g kg}^{-1}$) geçici oklüzyon sonrası infarkt volümünde kortekste % 31, striatumda ise %20 oranında azalma bildirilmiştir (45). Serebral iskemi sırasında sirkülasyondaki katekolaminler azalırken, beyindeki noradrenalin ve glutamat konsantrasyonlarının deksmedetomidinden etkilenmediği de bildirilmiştir (18). Ayrıca, deksmedetomidinin neonatal periyotta nöroprotektif etkiye sahip olduğu, korteks ve beyaz cevherde eksitotoksik lezyonları önlediği bildirilmiştir (47).

Nöroprotektif etkiye yol açan α_2 adrenoreseptör subtipinin α_2A olduğu belirtilmiştir (52).

SONUÇ

Nöroanesteziye, son yıllarda klinik kullanıma giren inhalasyon ajanlarından sevofluran ve desfluranın 1.0 MAK veya daha düşük konsantrasyonları önerilmektedir. Bu konsantrasyonlarda serebrovasküler karbondioksit reaktivitesi korunmakta, serebral oksijen ve glukoz tüketimi azalmakta, İKB ise minimal etkilenmektedir.

Bununla birlikte, indüksiyon amaçlı yüksek konsantrasyonlarda uygulanan sevofluranın epileptik aktivitede artışa yol açabileceği unutulmamalıdır.

İntravenöz anestezi ajanlarından biri olan propofolun serebral fizyoloji üzerindeki olumlu etkilerinin olması (CMR₀₂ ve SKA'da azalma, beyin relaksasyonu) intrakraniyal cerrahide yoğun olarak kullanılmasına olanak sağlamaktadır.

Oldukça kısa etki süreli bir opioid olan remifentanil inhalasyon ajanları veya propofol ile kombine edilebilmekte, stabil bir hemodinami sağlamasının yanısıra anestezi gereksinimini azaltmakta ve postoperatif erken derlenme sağlamaktadır. Remifentanilin dozu titizlikle titre edilir, sistemik hemodinami yakından takip edilir ve erken devrede analjezik tedavi uygulanabilirse beyin cerrahisi hastalarında iyi bir tercih olabilir.

Bir $\alpha 2$ -agonist olan dekmedetomidin anestezi gereksinimi azaltması ve nöronal koruma sağlaması açısından gelecekte nöroanestezide uygulama alanı bulabilir.

Bununla birlikte, nöroanestezide ideal anestezi ajan arayışı halen sürmektedir ve bu konuda daha fazla araştırma yapılmasına gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- Aho M, Lehtinen AM, Erkola O, Kallio A, Korttila K: The effect of intravenously administered dexmedetomidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 74: 997-1002, 1991
- Ard J, Doyle W, Bekker A: Awake Craniotomy with Dexmedetomidine in Pediatric Patients (Case Report) *J Neurosurg Anesthesiol* 15: 263-266, 2003
- Artru AA, Powers K, Doepfner P: CSF, sagittal sinus, and jugular venous pressures during desflurane or isoflurane anesthesia in dogs. *J Neurosurg Anesthesiol* 6: 239-248, 1994.
- Artru AA, Lam AM, Johnson JO, Sperry RJ: Intracranial pressure, middle cerebral artery flow velocity, and plasma inorganic fluoride concentrations in neurosurgical patients receiving sevoflurane or isoflurane. *Anesth Analg* 85 : 587-592, 1997
- Baker KZ, Ostapkovich N, Sigit MB, Warner DS, Young WL: Intact cerebral blood flow reactivity during remifentanil /N20 anaesthesia. *J Neurosurg Anesthesiol* 9: 134-140, 1997
- Balakrishnan G, Raudzens P, Samra SK, Song K, Boening JA, Bosek V, Jamerson BD : A comparison of remifentanil and fentanyl in patients undergoing surgery for intracranial mass lesions. *Anesth Analg* 91: 163-169, 2000
- Bazin JE: Effects of anesthetic agents on intracranial pressure. *Ann Fr Anesth Reanim* 16: 445-452, 1997
- Bedforth NM, Hardman JG, Nathanson MH: Cerebral hemodynamic response to the introduction of desflurane: A comparison with sevoflurane. *Anesth Analg* 91: 152-155, 2000
- Bedforth NM, Girling KJ, Skinner HJ, Mahajan RP: Effects of desflurane on cerebral autoregulation. *Br J Anaesth* 87 : 193-197, 2001
- Berkowitz RA, William EH, Cunningham F, McDonald T: Changes in cerebral blood flow velocity in children during sevoflurane and halothane anesthesia. *J Neurosurg Anesthesiol* 8: 194- 198, 1996
- Bloom M, Beric A, Bekker A: Dexmedetomidine infusion and somatosensory evoked potentials. *J Neurosurg Anesthesiol* 13: 320-322, 2001
- Bundgaard H, von Oettingen G, Larsen KM, Landsfeldt U, Jensen KA, Nielsen E, Cold GE: Effects of sevoflurane on intracranial pressure, cerebral blood flow, and cerebral metabolism: A dose-response study in patients subjected to craniotomy for cerebral tumours. *Acta Anaesthesiol Scand* 42: 621-627, 1998
- Cho S, Fujigaki T, Uchiyama Y, Fukusaki M, Shibata O, Sumikawa K: Effects of sevoflurane with and without nitrous oxide on human cerebral circulation. *Anesthesiology* 85: 755-760, 1996
- Coles JP, Leary TS, Monteiro JN, Brazier P, Summors A, Doyle P, Matta BF, Gupta AK. Propofol anaesthesia for craniotomy: a double blind comparison of remifentanil, alfentanil, and fentanyl. *J Neurosurg Anesthesiol* 12:15-20, 2000
- Duke P, Maze M, Morrison P: Dexmedetomidine: a general overview. *International Congress and symposium series -Redefining Sedation* 221; 11-22, 1998
- Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P: The pharmacokinetics of the new short acting opioid remifentanil in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 79; 881-892, 1993
- Engelhard K, Werner C, Reeker W, Lu H, Mollenberg O, Mielke L, Kochs E: Desflurane and isoflurane improve neurological outcome after incomplete cerebral ischaemia in rats. *Br J Anaesth* 83: 415-421, 1999
- Engelhard K, Werner C, Mollenberg O, Rosenbrock H, Kochs E: Effect of dexmedetomidine on brain neurotransmitter-concentration during cerebral ischemia in the rat- ASA Meeting Abstract number A-719, 2000
- Gauthier A, Girard F, Boudreault D, Ruel M, Todorov A: Sevoflurane provides faster recovery and postoperative neurological assessment than isoflurane in long-duration neurosurgical cases. *Anesth Analg*. 95: 1384-1388, 2002
- Gemma M, Tommasino C, Cozzi S, Narcisi S, Mortini P, Losa M, Soldarini A: Remifentanil provides hemodynamic stability and faster awakening time in transsphenoidal surgery. *Anesth Analg* 94:163-168, 2002
- Gesztesi Z, Mootz BL, White PF: The use of remifentanil infusion for hemodynamic control during intracranial surgery. *Anesth Analg* 9: 1282-1287, 1999
- Glass PS, Hardman D, Kamiyama Y, Quill TJ, Marton G, Donn KH, Grosse CM, Hermann D: Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short acting opioid:remifentanil (GI87084B). *Anesth Analg* 77:1031-1040, 1993
- Guy J, Hindman BJ, Baker KZ, Borel CO, Maktabi M, Ostapkovich N, Kirchner J, Todd MM, Fogarty- Mack P, Yancy V, Sokoll MD, Mc Allister A, Roland C, Warner DS: Comparison of remifentanil and fentanyl in patients undergoing craniotomy for supratentorial space-occupying lesions. *Anesthesiology* 86: 514-524, 1997

24. Haber GW, Litman RS: Generalized tonic-clonic activity after remifentanyl administration. *Anesth Analg*. 93: 1532-1533, 2001
25. Hayton SM, Kriss A, Muller DP: Comparison of the effects of four anaesthetic agents on somatosensory evoked potentials in the rat. *Lab Anim* 33: 243-251, 1999
26. Herrick IA, Craen RA, Blume WT, Novick T, Gelb AW: Sedative doses of remifentanyl have minimal effect on ECoG spike activity during awake epilepsy surgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 14: 55-58, 2002
27. Hirsch N. *Advances in neuroanesthesia*. *Anaesthesia* 2003; 1162-1165
28. Hickey R. Effects of anesthesia on cerebral and spinal cord physiology . In: Newfield P, Cottrell JE. *Handbook of neuroanesthesia* Lippincott Williams and Wilkins.
29. Hoffman WE, Kochs E, Werner C, Thomas C, Albrecht RF: Dexmedetomidine improves neurologic outcome from incomplete ischemia in the rat. Reversal by the alpha 2-adrenergic antagonist atipamezole. *Anesthesiology* 75: 328-332, 1991
30. Hoffman WE, Cunningham F, James MK, Baughman VL, Albrecht RF: Effects of remifentanyl, a new short-acting opioid, on cerebral blood flow, brain electrical activity, and intracranial pressure in dogs anesthetized with isoflurane and nitrous oxide. *Anesthesiology* 79: 107-13, 1993
31. Hoffman WE, Edelman G: Comparison of isoflurane and desflurane anesthetic depth using burst suppression of the electroencephalogram in neurosurgical patients. *Anesth Analg* 81: 811-816, 1995
32. Hoffman WE, Charbel FT, Edelman G: Desflurane increases brain tissue oxygenation and pH *Acta Anaesthesiol Scand* 41: 1162-1166, 1997
33. Holzer A, Greher M, Hetz H, Standhardt H, Donner A, Heinzl H, Zimpfer M, Illievich UM: Influence of aortic blood flow velocity on changes of middle cerebral artery blood flow velocity during isoflurane and sevoflurane anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 18: 238-244, 2001
34. Holzer A, Winter W, Greher M, Reddy M, Stark J, Donner A, Zimpfer M, Illievich UM: A comparison of propofol and sevoflurane anaesthesia: effects on aortic blood flow velocity and middle cerebral artery blood flow velocity. *Anaesthesia* 58: 217-222, 2003
35. Iijima T, Nakamura Z, Iwao Y, Sankawa H: The epileptogenic properties of the volatile anesthetics sevoflurane and isoflurane in patients with epilepsy. *Anesth Analg* 91: 989-995, 2000
36. Ishiyama T, Dohi S, Iida H, Watanabe Y, Shimonaka H: Mechanisms of dexmedetomidine-induced cerebrovascular effects in canine in vivo experiments. *Anesth Analg* 81, 1208-1215, 1995
37. Ito H, Watanabe Y, Isshiki A, Uchino H: Neuroprotective properties of propofol and midazolam, but not pentobarbital, on neuronal damage induced by forebrain ischemia, based on the GABAA receptors. *Acta Anaesthesiol Scand*. 43:153-62, 1999
38. Jolkkonen J, Puurunen K, Koistinaho J, Kauppinen R, Haapalinna A, Nieminen L, Sivenius J: Neuroprotection by the alpha 2-adrenoceptor agonist, dexmedetomidine, in rat focal cerebral ischemia. *Eur J Pharmacol* 7; 372:31-36, 1999
39. Kaisti KK, Jaaskelainen SK, Rinne JO, Metsahonkala L, Scheinin H: Epileptiform discharges during 2 MAC sevoflurane anesthesia in two healthy volunteers. *Anesthesiology*. 91: 1952-1955, 1999
40. Kaisti KK, Langsjo JW, Aalto S, Oikonen V, Sipila H, Teras M, Hinkka S, Metsahonkala L, Scheinin H: Effects of sevoflurane, propofol, and adjunct nitrous oxide on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans. *Anesthesiology* 99: 603-613, 2003.
41. Kitaguchi K, Ohsumi H, Kuro M, Nakajima T, Hayashi Y: Effects of sevoflurane on cerebral circulation and metabolism in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Anesthesiology* 79: 704-709, 1993.
42. Klimscha W, Ullrich R, Nasel C, Dietrich W, Illievich UM, Wildling E, Tschernko E, Weidekamm C, Adler L, Heikenwalder G, Horvath G, Sladen RN: High-dose remifentanyl does not impair cerebrovascular carbon dioxide reactivity in healthy male volunteers. *Anesthesiology* 99: 834-840, 2003.
43. Kolbitsch C, Lorenz IH, Hormann C, Schocke M, Kremser C, Zschiegner F, Lockinger A, Pfeiffer KP, Felber S, Benzer A: 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* 91: 156-162, 2000
44. Kovac AL, Azad SS, Steer P, Witkowski T, Batenhorst R, McNeal S: Remifentanyl versus alfentanil in a balanced anesthetic technique for total abdominal hysterectomy. *J Clin Anesth* 9: 532-541, 1997
45. Kuhmonen J, Haapalinna A, Sivenius J: Effects of dexmedetomidine after transient and permanent occlusion of the middle cerebral artery in the rat. *J Neural Transm* 108:261-271, 2001
46. Lam AM, Bhatia S, Lee LA, Visco E, Vavilala MS: Influence of dexmedetomidine on CO2 reactivity and cerebral autoregulation in healthy volunteers. *ASA Meeting Abstract number A-341*, 2001
47. Laudenbach V, Mantz J, Evrard P, Gressens P: Dexmedetomidine protects against neonatal excitotoxic brain injury. *ASA Meeting Abstract number A732*, 2000
48. Luginbuehl IA, Fredrickson MJ, Karsli C, Bissonnette B: Cerebral blood flow velocity in children anaesthetized with desflurane. *Paediatr Anaesth* 13: 496-500, 2003
49. Luo F, Wang E, Wang B, Jiao X, Hou L, Gao Y: Effects of desflurane on jugular bulb gases and pressure in neurosurgical patients. *J Neurosurg Anesthesiol* 14:12-5, 2002.
50. Lutz LJ, Milde JH, Milde LN: The cerebral functional, metabolic, and hemodynamic effects of desflurane in dogs. *Anesthesiology* 73:125-31, 1990.
51. Lutz LJ, Milde JH, Milde LN: The response of the canine cerebral circulation to hyperventilation during anesthesia with desflurane. *Anesthesiology* 74: 504-507, 1991
52. Ma D, Hossain M, Franks NP, Maze M: Role of the 2A-adrenoceptor subtype in the neuroprotective effect of dexmedetomidine. *ASA Meeting Abstract number A-832*, 2003
53. Manohar M., Parks CM: Porcine systemic and regional organ flow during 1.0 and 1.5 MAC minimum alveolar concentrations sevoflurane anesthesia without and with 50% nitrous oxide. *J Pharmacol Exp Ther*. 231: 640-648.1984

54. Matta BF, Mayberg TS, Lam AM: Direct cerebrovasodilatory effects of halothane, isoflurane, and desflurane during propofol-induced isoelectric electroencephalogram in humans. *Anesthesiology* 83: 980-985, 1995
55. Mielck F, Stephan H, Weyland A, Sonntag H: Is cerebral venous oxygen saturation an indicator of cerebral circulation? *Anaesthesist* 44: 359-363, 1995
56. Mielck F, Stephan H, Buhre W, Weyland A, Sonntag H: Effects of 1 MAC desflurane on cerebral metabolism, blood flow and carbon dioxide reactivity in humans. *Br J Anaesth* 81: 155-160, 1998
57. Mielck F, Stephan H, Weyland A, Sonntag H: Effects of one minimum alveolar anesthetic concentration sevoflurane on cerebral metabolism, blood flow, and CO₂ reactivity in cardiac patients. *Anesth Analg* 89: 364-369, 1999
58. Milde LN, Milde JH: The cerebral and systemic hemodynamic and metabolic effects of desflurane-induced hypotension in dogs. *Anesthesiology* 74: 513-518, 1991
59. Miyazaki Y, Adachi T, Kurata J, Utsumi J, Shichino T, Segawa H: Dexmedetomidine reduces seizure threshold during enflurane anaesthesia in cats. *Br J Anaesth*. 82 : 935-937, 1999
60. Munoz HR, Nunez GE, de la Fuente JE, Campos MG: The effect of nitrous oxide on jugular bulb oxygen saturation during remifentanyl plus target-controlled infusion propofol or sevoflurane in patients with brain tumors. *Anesth Analg* 94: 389-392, 2002
61. Muzzi DA, Losasso TJ, Dietz NM, Faust RJ, Cucchiara RE, Milde LN: The effect of desflurane and isoflurane on cerebrospinal fluid pressure in humans with supratentorial mass lesions. *Anesthesiology* 76: 720-724, 1992
62. Nishiyama T, Matsukawa T, Yokoyama T, Hanaoka K: Cerebrovascular carbon dioxide reactivity during general anesthesia: a comparison between sevoflurane and isoflurane. *Anesth Analg* 89: 1437-1441, 1999
63. Ohata H, Iida H, Dohi S, Watanabe Y: Intravenous Dexmedetomidine inhibits cerebrovascular dilation induced by isoflurane and sevoflurane in dogs. *Anesth Analg* 89: 370-377, 1999
64. 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* 79: 498-502, 1993
65. Peden CJ, Cloote AH, Stratford N, Prys-Roberts C: The effect of intravenous dexmedetomidine premedication on the dose requirement of propofol to induce loss of consciousness in patients receiving alfentanil. *Anaesthesia* 56: 408-413, 2001
66. Petersen KD, Landsfeldt U, Cold, GE, Petersen CB, Mau S, Hauerberg J, Holst P, Olsen KS: Intracranial pressure and cerebral hemodynamic in patients with cerebral tumors: a randomized prospective study of patients subjected to craniotomy in propofol-fentanyl, isoflurane-fentanyl, or sevoflurane-fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 98: 329-336, 2003
67. Pittman JE, Sheng H, Pearlstein R, Brinkhous A, Dexter F, Warner DS: Comparison of the effects of propofol and pentobarbital on neurologic outcome and cerebral infarct size after temporary focal ischemia in the rat. *Anesthesiology*. 87: 1139-44. 1997
68. Ravussin P, Revelly JP, Chiolero R. Clinical use of propofol in neuroanesthesia. *Agressologie* 32: 407-11, 1991
69. Richard C, Prielipp RC, Wall MH, Tobin JR, Groban L, Cannon MA, Fahey FH, Gage D, Stump DA, James RL, Bennett J, Butterworth J: Dexmedetomidine-induced sedation in volunteers decreases regional and global cerebral blood flow. *Anesth Analg* 95: 1052-1059, 2002
70. Rossignol B, Gueret G, Gall GL, Arvieux CC: A comparison of sevoflurane, target-controlled infusion propofol, anesthesia in patients undergoing elective brain tumor surgery: costs and recovery profile. *ASA abstract number A-280*, 2003
71. Rowney DA, Fairgrieve R, Bissonnette B: Cerebrovascular carbon dioxide reactivity in children anaesthetized with sevoflurane. *Br J Anaesth* 88: 357-361, 2002
72. Sakai K, Cho S, Fukusaki M, Shibata O, Sumikawa K: The effects of propofol with and without ketamine on human cerebral blood flow velocity and CO₂ response. *Anesth Analg*. 90:377-82, 2000
73. Scheller MS, Tateishi A, Drummond JC, Zornow MH: The effect of sevoflurane on cerebral blood flow cerebral metabolic rate for oxygen, intracranial pressure and electroencephalogram are similar to those of isoflurane in the rabbit. *Anesthesiology* 68: 548-551, 1988
74. Scheller MS, Nakakimura K, Fleischer JE, Zornow MH: Cerebral effect of sevoflurane in the dog. Comparison with isoflurane and enflurane. *Br J Anesth* 65: 388-392, 1990
75. Schmeling WT, Ganjoo P, Staunton M, Drexler C, Farber NE: Pretreatment with dexmedetomidine: altered indices of anesthetic depth for halothane in the neuraxis of cats. *Anesth Analg* 88: 625-32, 1999
76. Sneyd JR, Whaley HL, Dimpel HL, Andrews CJ: An open, randomized comparison of alfentanil, remifentanyl and alfentanil followed by remifentanyl in anaesthesia for craniotomy. *Br J Anaesth* 81: 361-364, 1998
77. Sponheim S, Skraastad O, Helseth E, Due-Tonnesen B, Aamodt G, Breivik H: Effects of 0.5 and 1.0 MAC isoflurane, sevoflurane and desflurane on intracranial and cerebral perfusion pressures in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 47: 932-928, 2003
78. Stephan H, Sonntag H, Schenk HD, Kohlhausen S: Effect of Disoprivan (propofol) on the circulation and oxygen consumption of the brain and CO₂ reactivity of brain vessels in the human. *Anaesthesist*. 36: 60-5, 1987
79. Sturaitis MK, Kroin JS, Swamidoss CP, Cerullo LJ, Tuman KJ: Effects of intraoperative dexmedetomidine infusion on hemodynamic stability during brain tumor resection. *ASA Meeting Abstract number A-310*, 2002
80. Sturaitis MK, Ford EW, Palac SM, Smith MC, Tuman KJ: Effect of dexmedetomidine on operative conditions and electrocorticographic responses during asleep craniotomy for seizure focus resection. *ASA Meeting Abstract number A-290*, 2003
81. Takahashi H, Murata K, Ikeda K: Sevoflurane does not increase intracranial pressure in hyperventilated dogs. *Br J Anaesth*. 71: 551-555, 1993
82. Talke P, Tong C, Lee HW, Caldwell J, Eisenach JC, Richardson CA: Effect of dexmedetomidine on lumbar cerebrospinal fluid pressure in humans. *Anesth Analg* 85:358-364, 1997
83. Thornton C, Lucas MA, Newton DE, Dore CJ, Jones RM: Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers. II. Auditory and somatosensory evoked responses. *Br J Anaesth* 83: 381-386, 1999

84. Tonner PH, Scholz J, Krause T, Paris A, von Knobelsdorff G, Schulte an Esch J: Administration of sufentanil and nitrous oxide blunts cardiovascular effects of desflurane but does not prevent an increase in middle cerebral artery blood flow velocity. *Eur J Anaesthesiol* 14:389-96, 1997
85. Vakkuri A, Yli-Hankala A, Sarkela M, Lindgren L, Mennander S, Korttila K, Saarnivaara L, Jantti V: Sevoflurane mask induction of anaesthesia is associated with epileptiform EEG in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 45: 805-11, 2001
86. Vandesteene A, Trempont V, Engelman E, Deloof T, Focroul M, Schoutens A, de Rood M. Effect of propofol on cerebral blood flow and metabolism in man. *Anaesthesia*. 43 Suppl:42-3, 1988.
87. Van Hemelrijck J, Van Aken H, Plets C, Goffin J, Vermaut G. The effects of propofol on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in patients with brain tumors. *Acta Anaesthesiol Belg* 40: 95-100, 1989
88. Van Hemelrijck J, Van Aken H, Merckx L, Mulier J. Anesthesia for craniotomy: total intravenous anesthesia with propofol and alfentanil compared to anesthesia with thiopental sodium, isoflurane, fentanyl, and nitrous oxide. *J Clin Anesth*. 3:131-6, 1991
89. Young Y, Menon DK, Tisavipat N, Matta BF, Jones JG. Propofol neuroprotection in a rat model of ischaemia reperfusion injury. *Eur J Anaesthesiol*. 14: 320-6, 1997
90. Wallerstedt SM, Reinstrup P, Uski T, Bodelsson M. Effects of propofol on isolated human pial arteries. *Acta Anaesthesiol Scand*. 43:1065-8, 1999
91. Wang B, Bai Q, Jiao X, Wang E, White PF. Effect of sedative and hypnotic doses of propofol on the EEG activity of patients with or without a history of seizure disorders. *J Neurosurg Anesthesiol*, 9; 335-40, 1997
92. Warner DS, Hindman BJ, Todd MM, Savin PD, Kirchner J, Roland CL, Jamerson BD: Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanyl versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Anesth Analg* 83: 348-353, 1996
93. Zornow MH, Scheller MS, Sheehan PB, Strnat MA, Matsumoto M: Intracranial pressure effects of dexmedetomidine in rabbits. *Anesth Analg* 75: 232-237, 1992.