

Wpływ propofolu na prędkość przepływu krwi w tętnicy środkowej mózgu (V_{MCA}) u chorych z niepękniętym tętniakiem wewnątrzczaszkowym podczas indukcji znieczulenia ogólnego

The influence of propofol on middle cerebral artery flow velocity (V_{MCA}) in patients with unruptured intracranial aneurysms during induction of general anaesthesia

Zbigniew Karwacki¹, Seweryn Niewiadomski¹, Małgorzata Witkowska¹, Jarosław Dzierżanowski², Sebastian Szczyrba³, Magdalena Cichomska³

¹Zakład Neuroanestezjologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

²Klinika Neurochirurgii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

³Klinika Neurologii Dorosłych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Abstract

Background: The estimated prevalence of unruptured intracranial aneurysms is 3%. Standard monitoring does not enable one to assess the influence of anaesthetics on the factors determining intracranial homeostasis. Thanks to transcranial Doppler ultrasonography, middle cerebral artery flow velocity (V_{MCA}), reflecting cerebral blood flow, can be measured. The aim of the study was to assess the effects of propofol on intracranial homeostasis in patients with unruptured intracranial aneurysms during the induction of anaesthesia based on V_{MCA} changes.

Methods: The study encompassed 21 patients (group II) anaesthetised for elective craniotomy due to unruptured intracranial aneurysms. The control group (group I) included 21 patients who underwent discectomy. V_{MCA} , as well as HR, MAP, $etCO_2$, and SpO_2 were monitored at the following time points: T_0 — onset of study; T_1 — after 1 minute; T_2 — onset of preoxygenation; T_3 — after 1 minute of preoxygenation; T_4 — administration of fentanyl; T_5 — 1 minute after fentanyl; T_6 — administration of propofol; T_7 — 1 minute after propofol; T_8 — intubation; T_9 — 1 minute after intubation; T_{10} — 2 minutes after intubation.

Results: In both groups, no changes in mean HR, $etCO_2$ and SpO_2 were observed at the successive time points of observation. In groups I and II, an MAP decrease between T_6 and T_7 and an MAP increase between T_7 and T_9 were noted. There were no intergroup differences in mean values of MAP at the times of observation. In both groups and bilaterally, a V_{MCA} decrease was recorded between T_6 and T_7 and an increase between T_7 and T_8 . There were no intergroup differences in mean values of V_{MCA} at the times of observation. In both groups, a weak correlation between V_{MCA} and MAP changes was found bilaterally.

Conclusions: Propofol depresses the cerebral circulation during the induction of anaesthesia. The presence of an unruptured aneurysm does not affect the reactivity of the cerebral vessels during the induction of anaesthesia with propofol.

Anestezjologia Intensywna Terapia 2018, tom 50, nr 5, 360–369

Key words: propofol, unruptured intracranial aneurysm, mean arterial blood pressure, middle cerebral artery flow velocity

Słowa kluczowe: propofol, niepęknięty tętniak wewnątrzczaszkowy, średnie ciśnienie tętnicze krwi, prędkość przepływu w tętnicy środkowej mózgu

Należy cytować wersję: Karwacki Z, Niewiadomski S, Witkowska M, Dzierżanowski J, Szczyrba S, Cichomska M. The influence of propofol on middle cerebral artery flow velocity (VMCA) in patients with unruptured intracranial aneurysms during induction of general anaesthesia. *Anesthesiol Intensive Ther* 2018, vol. 50, no 5, 349–358. doi: 10.5603/AIT.2018.0047

Pomimo imponującego postępu technik anestezyjologicznych i chirurgicznych, który dokonał się w ostatnich trzech dekadach i doprowadził do ogólnego zmniejszenia śmiertelności oraz poprawy bezpieczeństwa znieczulanych chorych, okołoperacyjne uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) jest wciąż poważnym problemem klinicznym. Indukcja stanowi kluczowy element znieczulenia ogólnego. Podawane w krótkim odstępie czasu, bardzo silnie działające środki mogą prowadzić do depresji układu krążenia i zaburzeń homeostazy wewnątrz czaszki [1]. Podczas indukcji chory zostaje poddany laryngoskopii bezpośredniej i intubacji dotchawiczej zabezpieczającej przed aspiracją treści żołądkowej do płuc oraz umożliwiającej utrzymanie drożności dróg oddechowych i wentylację zapewniającą prawidłową prężność CO_2 i O_2 we krwi tętniczej. Będące bardzo silnymi stresogennymi bodźcami laryngoskopia i intubacja mogą wywołać silną stymulację współczulną wyrażającą się wzrostem ciśnienia tętniczego i przyspieszeniem akcji serca [2–5]. Aby zapobiec tym niekorzystnym reakcjom, należy osiągnąć odpowiednią głębokość znieczulenia za pomocą środków anestetycznych.

Działanie dożylnego środka hipnotycznego, jakim jest propofol, na OUN ma wiele kierunków. Propofol wywołuje zmniejszenie metabolizmu [6–8], któremu towarzyszy redukcja mózgowego przepływu krwi (CBF, *cerebral blood flow*) [9–11]. U chorych bez patologii OUN propofol pozostaje bez wpływu na autoregulację i reaktywność krążenia mózgowego na zmiany prężności CO_2 we krwi tętniczej [12, 13]. Ponadto redukuje wywołany patologią wzrost ciśnienia śródczaszkowego (ICP, *intracranial pressure*) [14, 15]. Wielu autorów podkreśla potencjalne neuroprotektoryjne działanie propofolu [8, 16, 17].

Indukcja znieczulenia propofolem łączy się z obniżeniem ciśnienia tętniczego, czemu nie towarzyszy kompensacyjna odpowiedź z baroreceptorów [18–20]. Do spadku ciśnienia tętniczego dochodzi przede wszystkim na drodze rozszerzenia obwodowego łożyska naczyniowego oraz redukcji rzutu minutowego serca [21, 22]. Szczególnego znaczenia nabiera stabilność hemodynamiczna krążenia systemowego, która jest warunkiem *sine qua non* protekcji mózgowego ciśnienia perfuzyjnego (CPP, *cerebral perfusion pressure*) zarówno w warunkach fizjologii, jak i patologii OUN.

Celem pracy jest zbadanie wpływu indukcji znieczulenia z użyciem propofolu na homeostazę wewnątrzczaszkową u chorych z niepękniętym tętniakiem wewnątrzczaszkowym (UIA, *unruptured intracranial aneurysms*) na podstawie oceny prędkości przepływu krwi w tętnicy środkowej mózgu (V_{MCA}), wybranych parametrów krążenia systemowego oraz relacji między nimi.

METODYKA

Badania przeprowadzono u 42 chorych operowanych w Klinice Neurochirurgii Gdańskiego Uniwersytetu Me-

dycznego. Projekt badania uzyskał akceptację Niezależnej Komisji Bioetycznej Do Spraw Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym. Badaniu poddano chorych w I grupie klasyfikacji oceny stanu chorego Amerykańskiego Towarzystwa Anestezjologów (ASA), każdorazowo po uzyskaniu jego pisemnej zgody. Z badania wyłączone chorych z ogniskowymi objawami ubytkowymi ośrodkowego układu nerwowego, schorzeniami układu krążenia, cukrzycą, zaburzeniami gospodarki lipidowej i hormonalnej, palaczy tytoniu oraz osoby nadużywające alkoholu. Badanych chorych podzielono na dwie grupy. W grupie I, kontrolnej dla grupy II znaleźli się chorzy operowani z powodu dyskopatii odcinka lędźwiowego kręgosłupa. Drugą grupę stanowili chorzy poddani operacji zaklipsowania UIA, zakwalifikowani do leczenia w wyniku przypadkowego wykrycia zmiany w trakcie diagnostyki neurologicznej niespecyficznych dolegliwości, najczęściej bólu głowy.

W obu grupach chorzy otrzymywali w premedykacji doustnej 45 minut przed rozpoczęciem znieczulenia midazolam w dawce $0,2 \text{ mg kg}^{-1}$. Na sali operacyjnej badanym kaniulowano żyłę odłokciową kaniulą $\varnothing 1,3 \text{ mm}$ i w ciągu 15 minut przetaczano 500 ml roztworu Ringera.

W obu grupach do wprowadzenia stosowano propofol w dawce $1,5 \text{ mg kg}^{-1}$. Ponadto u wszystkich badanych zastosowano fentanyl w dawce $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ oraz wekuronium w dawce $0,15 \text{ mg kg}^{-1}$. Po podaniu środka zwiotczającego prowadzono sztuczną wentylację 100-procentowym tlenem w układzie półzamkniętym, utrzymując wartość $ETCO_2$ w granicach 37–40 mm Hg.

Podczas badania monitorowano częstość akcji serca (z krzywej elektrokardiograficznej), saturację krwi tętniczej (SpO_2), średnie ciśnienie tętnicze (MAP, *mean arterial pressure*), poziom bloku nerwowo-mięśniowego systemem TOFWatch (Organon, Oss, Holandia) oraz temperaturę ciała w przewodzie słuchowym zewnętrznym.

Prędkość przepływu krwi w tętnicach środkowych mózgu (V_{MCA}^L — lewa, V_{MCA}^P — prawa) była mierzona za pomocą ultradźwiękowego aparatu Multi-Dop[®]T2 (DWL Elektronische Systeme GmbH, Singen, Niemcy). Pomiar był dokonywany w sposób ciągły, obustronnie 2-MHz-owymi sondami dopplerowskimi mocowanymi nad skroniowymi okienkami kostnymi za pomocą dedykowanej metalowej ramki, dzięki której warunki pomiaru (kąt insonacji) pozostawały niezmiennione w trakcie całego badania.

W trwającym 10 minut badaniu zwracano uwagę na wartość rejestrowanych w sposób ciągły parametrów w ostatnich 10 sekundach kolejnej minuty obserwacji. U wszystkich badanych przeprowadzona przez jeden zespół indukcja znieczulenia przebiegała według następującego schematu: w 2. minucie rozpoczynano bierne natlenianie, w 4. minucie podawano fentanyl, w 6. minucie podawano środek zwiotczający i anestetyk, a w 8. minucie wykonywano intubację.

Tabela 1. Charakterystyka badanych grup*

Parametr	Grupa I	Grupa II
Wiek (lata)	48,9 ± 7,6	53,3 ± 11,6
Masa ciała (kg)	76,9 ± 9,9	68,6 ± 7,4
Hematokryt (%)	44,8 ± 4,3	45,7 ± 5,4
Hemoglobina (g l ⁻¹)	145,2 ± 10,9	135,5 ± 12,3
Temperatura (°C)	36,7 ± 0,2	36,9 ± 0,4

*dane przedstawione w postaci średniej ± odchylenie standardowe

Tabela 2. Średnie wartości ETCO₂ (mm Hg) w badanych grupach*

Grupa	Czas obserwacji (minuty)				
	6	7	8	9	10
I	38,0 (1,1)	38,1 (1,0)	38,2 (1,0)	38,3 (0,9)	38,0 (0,8)
II	38,0 (1,1)	38,0 (1,3)	37,9 (0,9)	38,4 (1,2)	38,3 (1,3)

*średnia (odchylenie standardowe)

Tabela 3. Średnie wartości SpO₂(%) w badanych grupach*

Grupa	Czas obserwacji (minuty)										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
I	97,8 (1,7)	97,8 (1,8)	98,0 (1,8)	98,0 (1,7)	99,2** (1,2)	99,5 (0,8)	99,4 (1,0)	99,1 (1,2)	99,0 (1,3)	98,9 (0,9)	98,9 (1,0)
II	96,9 (1,4)	96,9 (1,3)	97,3 (1,4)	97,9 (1,3)	99,0** (1,1)	99,2 (1,1)	99,3 (0,9)	99,1 (1,1)	99,0 (0,8)	99,0 (0,9)	99,3 (0,7)

*średnia (odchylenie standardowe)

**p < 0,05 w porównaniu z wartością poprzedzającą

Analizę statystyczną uzyskanych wyników przeprowadzono za pomocą pakietu STATISICA for WINDOWS 7.1 PL (StatSoft Inc. Tulsa, USA). Do oceny rozkładu uzyskanych danych zastosowano test W Shapiro-Wilka. W przypadku braku rozkładu normalnego, analizę wewnątrz- i międzygrupowych porównań danych przeprowadzono odpowiednio testami Friedmana i Kruskala-Wallisa. Porównania wewnątrzgrupowe i międzygrupowe danych z rozkładem normalnym przeprowadzono dwuczynnikową analizą wariancji (test najmniejszych istotnych różnic Fishera) po uprzednim sprawdzeniu jednorodności wariancji testem Levena.

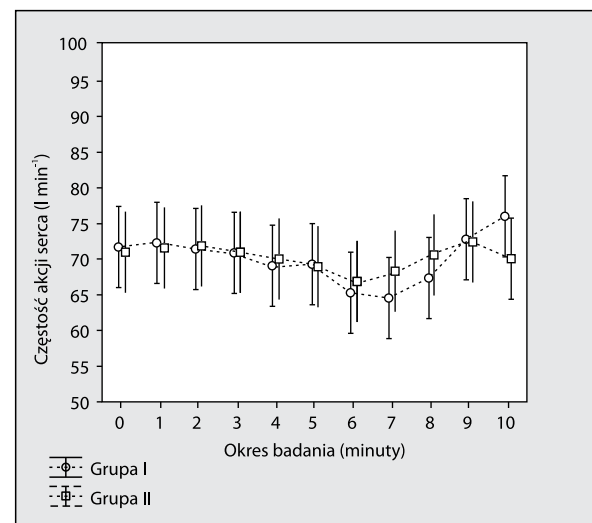
Natężenie współzależności MAP i V_{MCA} określono, wyznaczając współczynnik korelacji liniowej Pearsona. Dane liczbowe zostały przedstawione w postaci średniej ± odchylenie standardowe. Znamienne statystycznie różnice zostały wyrażone za pomocą średniej różnicy (MD, *mean difference*), poziomu istotności (p) oraz -95% +95% granicy ufności (CI, *confidence interval*). Istotność statystyczną przyjęto dla p < 0,05.

WYNIKI

U 9 chorych tętniak zlokalizowany był na tętnicach: środkowej mózgu (MCA, *middle cerebral artery*), a u 12 na szyjnej wewnętrznej (ICA, *internal cerebral artery*). Charakterystykę badanych grup przedstawiono w tabeli 1. Badane grupy nie różniły się między sobą pod względem wieku, masy ciała, stężenia hemoglobiny w surowicy, wartości hematokrytu oraz temperatury ciała.

W trakcie badania nie stwierdzono wewnątrzgrupowych i międzygrupowych różnic średnich wartości ETCO₂ (tab. 2).

W grupie I stwierdzono wzrost średnich wartości SpO₂ między 3. i 4. minutą obserwacji (MD = -1,15; p = 0,004684;

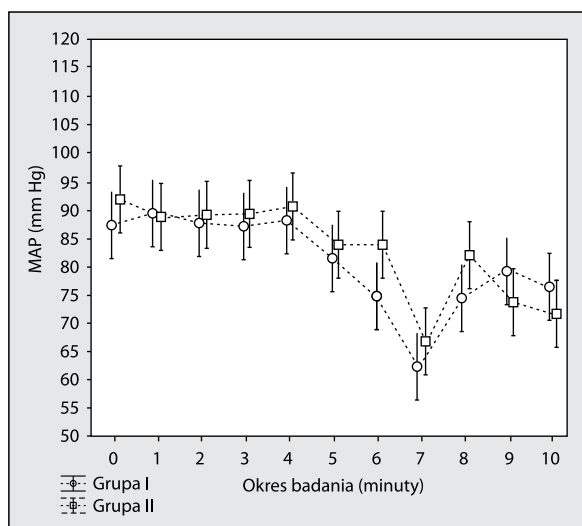


Rycina 1. Średnie wartości częstości akcji serca podczas badania. Pionowe słupki prezentują 95% granicy ufności

-95% CI = -1,93; +95% CI = -0,35) (tab. 3). W grupie II obserwowano wzrost średnich wartości SpO₂ między 3 i 4 minutą badania (MD = -1,24; p = 0,002144; -95% CI = -2,0; +95% CI = -0,44) (tab. 3). Nie obserwowano międzygrupowych różnic średnich wartości w odpowiadających momentach badania.

W grupach: I i II nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian częstości akcji serca między kolejnymi etapami wprowadzenia do znieczulenia, a także międzygrupowych różnic odpowiadających momentach obserwacji (ryc. 1).

W grupie I w pierwszych 6 minutach badania nie obserwowano istotnych statystycznie zmian wartości MAP. Między 6. i 7. minutą zanotowano obniżenie (MD = 12,57;



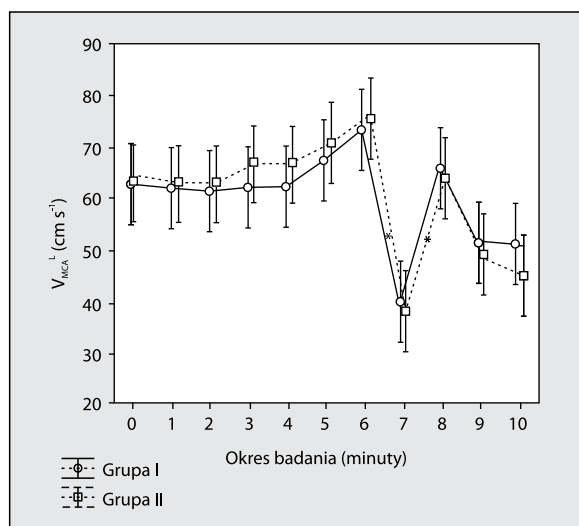
Rycina 2. Średnie wartości średniego ciśnienia tętniczego (MAP) podczas badania. Pionowe słupki prezentują 95% granicy ufności * $p < 0,05$ między sąsiadującymi wartościami w obu grupach badawczych

$p = 0,0012$; $-95\% \text{ CI} = 4,92$; $+95\% \text{ CI} = 20,19$, a między 7. i 8. minutą wzrost MAP (MD = $-23,57$; $p = 0,000001$; $-95\% \text{ CI} = -31,19$; $+95\% \text{ CI} = -15,95$) (ryc. 2).

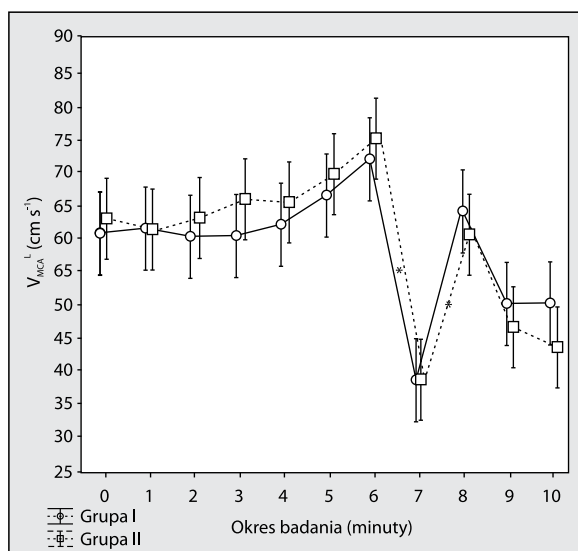
W grupie II nie obserwowano istotnych statystycznie zmian MAP w pierwszych 6 minutach badania. Stwierdzono obniżenie MAP między 6. i 7. minutą obserwacji (MD = $9,06$; $p = 0,018$; $-95\% \text{ CI} = 1,47$; $+95\% \text{ CI} = 17,71$) oraz wzrost między 7. i 8. minutą badania (MD = $-15,0$; $p = 0,000124$; $-95\% \text{ CI} = -22,51$; $+95\% \text{ CI} = -7,38$) (ryc. 2). Nie wykazano międzygrupowych różnic średnich wartości w odpowiadających momentach badania.

W grupie I w pierwszych 6 minutach badania nie obserwowano istotnych statystycznie zmian wartości V_{MCA}^L . Między 6. i 7. minutą obserwacji wystąpiło obniżenie V_{MCA}^L (MD = $30,34$; $p = 0,000001$; $-95\% \text{ CI} = 20,64$; $+95\% \text{ CI} = 4,39$), a między 7. i 8. minutą podwyższenie V_{MCA}^L (MD = $-34,85$; $p = 0,000001$; $-95\% \text{ CI} = -45,08$; $+95\% \text{ CI} = -24,82$). Analogicznie w grupie II nie zanotowano istotnych różnic średnich wartości V_{MCA}^L w pierwszych 6 minutach badania. Między 6. i 7. minutą wystąpiło obniżenie (MD = $25,62$; $p = 0,000001$; $-95\% \text{ CI} = 15,74$; $+95\% \text{ CI} = 35,49$), a między 7. i 8. minutą nastąpił wzrost (MD = $-21,09$; $p = 0,000031$; $-95\% \text{ CI} = -30,97$; $+95\% \text{ CI} = -11,22$) (ryc. 3).

W grupie I w pierwszych 6 minutach badania nie obserwowano istotnych statystycznie zmian wartości V_{MCA}^P . Między 6. i 7. minutą obserwacji wystąpiło obniżenie średniej wartości V_{MCA}^P (MD = $30,43$; $p = 0,0000001$; $-95\% \text{ CI} = 20,36$; $+95\% \text{ CI} = 40,50$), a następnie między 7. i 8. minutą podwyższenie (MD = $-32,32$; $p = 0,0000001$; $-95\% \text{ CI} = -42,39$; $+95\% \text{ CI} = -22,25$). Podobnie w grupie II w pierwszych 6 minutach badania nie obserwowano istotnych statystycznie zmian



Rycina 3. Średnie wartości V_{MCA}^L w badanych grupach. Pionowe słupki prezentują 95% granicy ufności; * $p < 0,05$ między sąsiadującymi wartościami w obu grupach badawczych

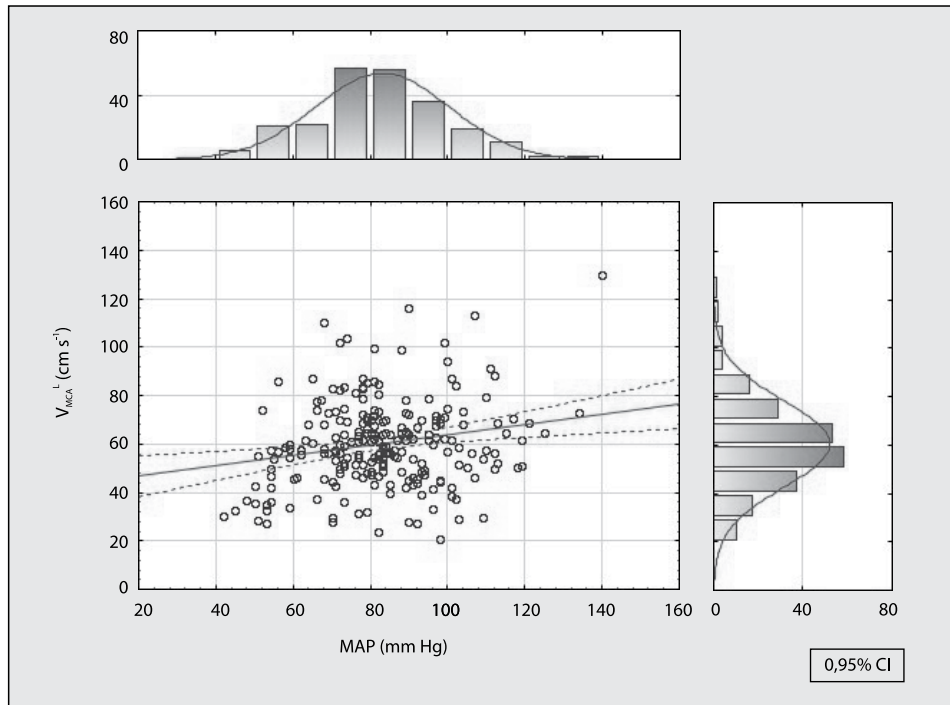


Rycina 4. Średnie wartości V_{MCA}^P w badanych grupach. Pionowe słupki prezentują 95% granicy ufności; * $p < 0,05$ między sąsiadującymi wartościami w obu grupach badawczych

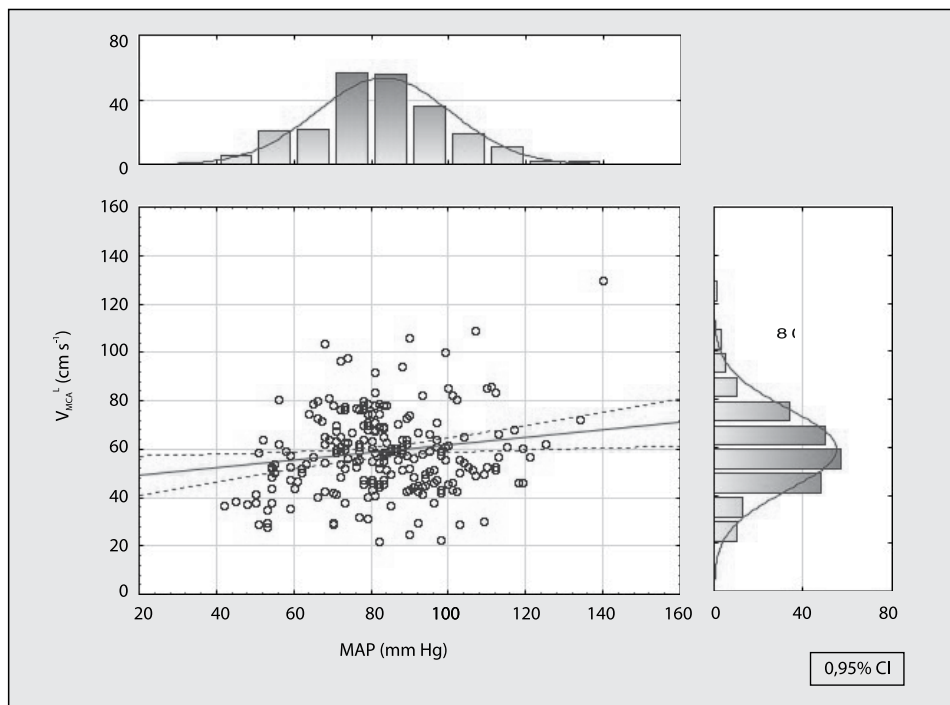
wartości V_{MCA}^P . Między 6. i 7. minutą obserwacji wystąpiło obniżenie średniej wartości V_{MCA}^P (MD = $26,03$; $p = 0,0000001$; $-95\% \text{ CI} = 15,96$; $+95\% \text{ CI} = 36,10$), a następnie podwyższenie (MD = $-21,55$; $p = 0,00003$; $-95\% \text{ CI} = -31,62$; $+95\% \text{ CI} = -11,48$) (ryc. 4).

W grupie I stwierdzono nikłą korelację zmian średnich wartości MAP z przebiegiem średnich wartości V_{MCA}^L ($r = 0,20808$) i V_{MCA}^P ($r = 0,16158$) (ryc. 5, 6).

W grupie II wykazano słabą korelację zmian średnich wartości MAP z przebiegiem średnich wartości V_{MCA}^L ($r = 0,16392$) i V_{MCA}^P ($r = 0,18980$) (ryc. 7, 8).



Rycina 5. Korelacja przebiegu między średnim ciśnieniem tętniczym (MAP) i V_{MCA}^L w grupie I

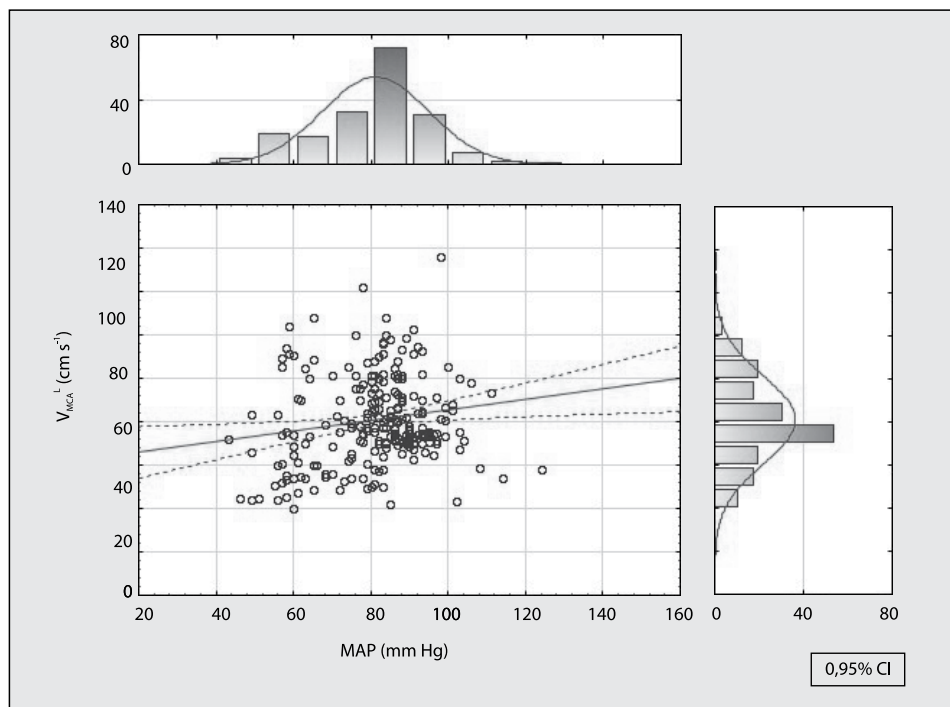


Rycina 6. Korelacja przebiegu między średnim ciśnieniem tętniczym (MAP) i V_{MCA}^P w grupie I

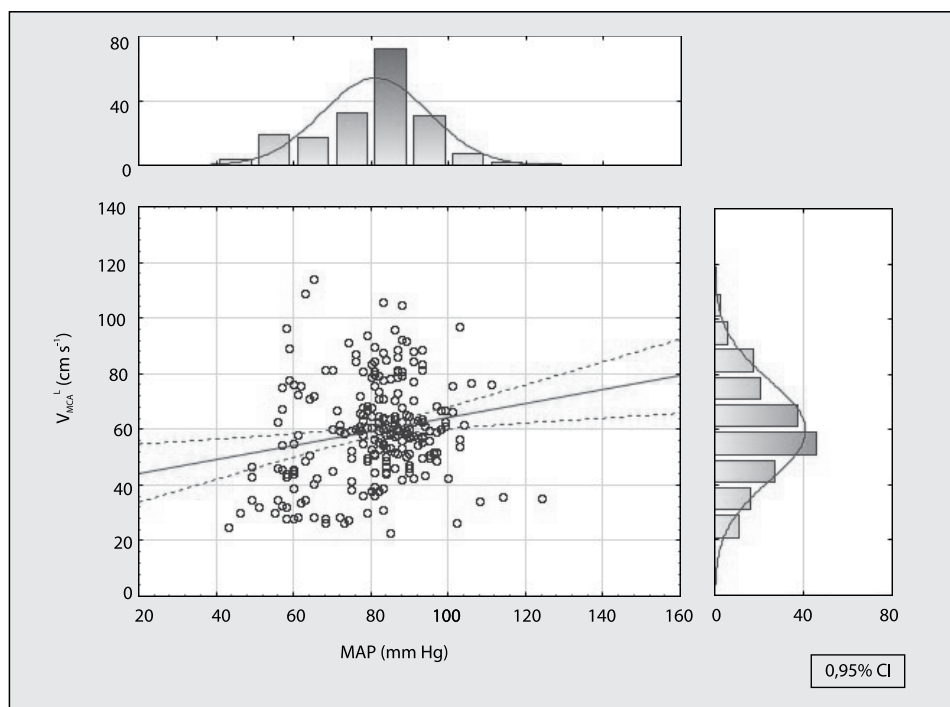
DYSKUSJA

Częstość występowania UIA w populacji wynosi 3% [23]. Zgodnie z obserwacjami autorów niniejszej pracy UIA częściej zlokalizowane są na ICA i MCA [24]. Stwierdzono, że

niepęknięte tętniaki pozostają bez wpływu na autoregulację krążenia mózgowego [25]. Endowaskularne leczenie UIA prowadzi do ipsilateralnego upośledzenia reaktywności naczyń mózgowych na dwutlenek węgla [26]. Z niniejszych obserwa-



Rycina 7. Korelacja przebiegu między średnim ciśnieniem tętniczym (MAP) i V_{MCA}^L w grupie II



Rycina 8. Korelacja przebiegu między średnim ciśnieniem tętniczym (MAP) i V_{MCA}^P w grupie II

cji wynika, że obecność UIA nie wpływa na obustronną V_{MCA} , co koresponduje z wynikami badań innych autorów [25, 27].

Niezależnie od wybranej metody leczenia, poddany zabiegowi chory wymaga znieczulenia ogólnego. We wcześniej-

szej pracy autorów wykazano przydatność znieczulenia całkowicie dożylnego z użyciem propofolu i maski krtaniowej [28].

Z punktu widzenia zachowania równowagi wewnętrznej, wprowadzenie do znieczulenia jest jego kluczowe-

wym elementem, bowiem podawane środki anestetyczne powodują depresję zarówno OUN, jak i układu krążenia. Standardowe monitorowanie na sali operacyjnej nie pozwala na ocenę wpływu anestetyków na parametry homeostazy wewnątrzczaszkowej.

Przezczaszkowa ultrasonografia dopplerowska (TCD, *transcranial Doppler*) umożliwia nieinwazyjny pomiar prędkości przepływu krwi w dużych tętnicach mózgu, który odzwierciedla w sposób pośredni CBF. Zastosowane do indukcji znieczulenia dawki propofolu, nie zabezpieczały w pełni stabilności krążenia systemowego. Zachwianie stanu równowagi hemodynamicznej często towarzyszy wprowadzeniu do znieczulenia, co potwierdzają wyniki badań doświadczalnych [18] i klinicznych [20, 29].

Nie obserwowano istotnych statystycznie zmian częstości akcji serca między kolejnymi etapami indukcji znieczulenia. Nietrudno jednak nie zauważyć tendencji do wzrostu częstości akcji serca związanego z laryngoskopią bezpośrednią i intubacją dotchawiczą co jest zgodne z rezultatami wielu prac [20, 30], a wynika ze stymulacji części współczulnej autonomicznego układu nerwowego. Interesujący jest fakt, że w znieczuleniu propofolem intubacja wywołuje wzrost stężenia norepinefryny [4]. Propofol, działając centralnie sympatykolitycznie oraz hamując reaktywność baroreceptorów, prowadzi do wago-tonii, czego efektem jest brak odruchowego przyspieszenia akcji serca w odpowiedzi na spadek ciśnienia tętniczego [18, 20].

Obniżenie ciśnienia tętniczego po dożylniej indukcji znieczulenia jest częstym zjawiskiem [4, 19, 20]. Reich i wsp. [31], analizując indukcje z użyciem propofolu, etomidatu, tiopentalu, midazolamu, stwierdzili występowanie hipotensji w pierwszych 10 minutach znieczulenia, zwłaszcza po podaniu propofolu.

Średnie ciśnienie tętnicze jest wypadkową rzutu serca i oporu obwodowego łożyska naczyniowego [32], a jego obniżenie wywołane środkami znieczulenia ogólnego stanowi efekt z jednej strony ujemnego działania inotropowego prowadzącego do redukcji rzutu serca, z drugiej zaś rozkurczającego działania na łożysko naczyniowe z towarzyszącym spadkiem obciążenia wstępnego i następczego [32]. Kluczowy wydaje się przy tym hamujący wpływ anestetyków na część współczulną autonomicznego układu nerwowego [18, 22].

Wyniki prac wielu autorów potwierdzają zdecydowanie silniejsze obniżanie MAP przez propofol w porównaniu z ekwiwalentnymi dawkami tiopentalu i etomidatu [4, 20, 29, 31, 32]. Price i wsp. [29], wykorzystując TCD, wykazali 23-procentową redukcję systemowego oporu obwodowego podczas indukcji znieczulenia z użyciem propofolu w porównaniu z wartościami wyjściowymi, natomiast nie stwierdzili takiego wpływu w przypadku użycia tiopentalu lub etomidatu. Goodchild i wsp. [21] sugerują profilaktyczne

przetoczenie krystaloidów w celu uniknięcia gwałtownego obniżenia MAP po podaniu propofolu. W niniejszych obserwacjach nie przyniosło to oczekiwanych efektów. Bilotta i wsp. [33], używając echokardiografii, obserwowali u chorych poddanych zabiegom neurochirurgicznym znieczulanych propofolem redukcję obciążenia wstępnego i następczego oraz zmniejszające kurczliwość mięśnia sercowego bez odruchowej, tachykardii.

Podczas laryngoskopii i intubacji dotchawiczej wystąpił wzrost średnich wartości MAP. Laryngoskopia bezpośrednia i intubacja dotchawicza są jednymi z najbardziej stresogennych elementów znieczulenia ogólnego. Związana z tym silna stymulacja nocycyptywna powoduje gwałtowne zmiany hemodynamiczne krążenia systemowego spowodowane pobudzeniem części współczulnej autonomicznego układu nerwowego [4, 34]. Kayhan i wsp. [35], stosując w indukcji tiopental, fentanyl i wekuronium obserwowali wywołany intubacją wzrost stężenia w surowicy krwi epinefryny i norepinefryny, któremu towarzyszyło podwyższenie MAP i przyspieszenie akcji serca. Stężenie norepinefryny i epinefryny ulegało normalizacji w 5. minucie po intubacji. Wzrost stężenia katecholamin w mieszanej krwi żyłnej w odpowiedzi na intubację odnotowali również Lindgren i wsp. [4]. Za decydującym wpływem pobudzenia współczulnej części autonomicznego układu nerwowego na powstanie obserwowanych zmian hemodynamicznych przemawia fakt możliwości ich osłabienia lekami blokującymi β -receptory lub α -2 agonistami [34].

Zastosowany w badaniu propofol, w dawce uważanej za wystarczającą do indukcji znieczulenia nie zabezpieczał w pełni przed wzrostem MAP w odpowiedzi na laryngoskopię i intubację dotchawiczą. Koresponduje to z obserwacjami większości autorów [36–38]. El-Orbany i wsp. [36] porównywali indukcję za pomocą propofolu, tiopentalu i etomidatu, obserwując podwyższenie MAP związane z intubacją dotchawiczą. U chorych znieczulanych propofolem występowały znamienne mniejsze wartości MAP utrzymujące się do końca badania. Erhan i wsp. [39], badając między innymi wpływ propofolu w połączeniu z remifentanylem, odnotowali brak wzrostu MAP po intubacji. Rozbieżność z wynikami niniejszych obserwacji być może wynikają z efektu działania remifentanylu, który powoduje bradykardię i hipotensję [2].

Praktyka kliniczna potwierdziła skuteczność stosowania opioidów w celu ograniczenia efektów krążeniowych laryngoskopii i intubacji dotchawiczej [2, 3, 30]. Fentanyl zarówno u dzieci [4], jak i u dorosłych [3, 30] zapobiega tachykardii i wzrostowi ciśnienia tętniczego w trakcie manipulacji w obrębie górnych dróg oddechowych. Stwierdzono, że fentanyl w porównaniu z remifentanylem zapewnia w odpowiedzi na intubację większą stabilność hemodynamiczną krążenia systemowego i mózgowego [19].

Harris i wsp. [3] oraz i Sakai i wsp. [30] wykazali, że fentanyl w dawce $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ w połączeniu z etomidatem, tiopentalem lub propofolem w wystarczającym stopniu hamuje odpowiedź ze strony układu krążenia na intubację dotchawiczą. Całkowite zniesienie odruchowej reakcji układu krążenia na laryngoskopię i intubację wymaga dawek wielokrotnie większych w porównaniu ze stosowanymi w codziennej praktyce klinicznej [40, 41]. Prowadzi to nie tylko do wydłużenia okresu działania i budzenia chorego, ale również niesie ze sobą ryzyko wystąpienia nasilonej hipotensji szczególnie u osób starszych [2].

Gwałtowne zmiany parametrów hemodynamicznych w trakcie indukcji znieczulenia nabierają szczególnego znaczenia u chorych obciążonych dodatkowo schorzeniami układu sercowo-naczyniowego oraz OUN. W tej drugiej grupie często występują zaburzenia mechanizmu autoregulacji krążenia mózgowego, czego efektem jest bierne podążanie CPP za zmianami MAP [42, 43]. W celu zabezpieczenia przed tymi niekorzystnymi skutkami laryngoskopii i intubacji wielu autorów zaleca stosowaną miejscowo lignokainę oraz dodatkową dawkę środka hipnotycznego bezpośrednio przed intubacją dotchawiczą lub beta-adrenolityków, na przykład esmololu [30, 34, 37].

Wyniki wielu badań dowodzą, że przy zachowanej autoregulacji nie ma bezpośredniego związku między MAP a V_{MCA} podczas anestezji [9, 44–46].

Rezultaty badań doświadczalnych i klinicznych potwierdzają tezę, że propofol pozostaje bez wpływu na mechanizm autoregulacji [47] i reaktywność naczyń mózgowych na CO_2 [13]. Można więc założyć, że pacjenci poddani niniejszemu badaniu mieli zachowaną autoregulację, a zmiany MAP i V_{MCA} są spowodowane różnymi, niemającymi ze sobą związku mechanizmami, zwłaszcza że stwierdzono brak korelacji między przebiegami ich średnich wartości.

Przeznaczaszkowa ultrasonografia dopplerowska nie mierzy bezpośrednio CBF w dużych naczyniach podstawy mózgu. Pod warunkiem zachowania względnie stałego przekroju badanego naczynia i niezmiennego kąta insonacji wartości V_{MCA} uzyskane tą metodą bardzo dobrze jednak korelują z wartościami CBF, co wykazują wyniki badań doświadczalnych [48] i klinicznych [12, 49]. Według aktualnej wiedzy przekrój MCA nie zmienia się pod wpływem zmian MAP, PaCO_2 lub podczas stosowania anestetyków bądź leków wazoaktywnych [12, 15]. Duże tętnice koła Willisa mają charakter „przewodzący”, w odróżnieniu od naczyń oporowych, zmieniających swoje światło pod wpływem wymienionych czynników.

Według Gillera i wsp. [50] zmiany średnicy MCA, ICA i tętnicy kręgowej wywołane zmianami MAP lub pCO_2 nie przekraczają 4%, a więc przy niezmiennym się przekroju MCA, V_{MCA} będzie odzwierciedlać CBF.

Opioidy mają niewielki wpływ na V_{MCA} [19] lub zdaniem innych nie mają go wcale [51]. Również niedepolaryzujące środki zwiotczające są pozbawione takiego wpływu [52]. Poddanym badaniu chorym przetaczano 500 ml roztworu Ringera w ciągu 30 minut poprzedzających badanie. Jeżeli wywierało to wpływ na hematokryt, to w porównywalnym stopniu u wszystkich chorych. Po podaniu anestetyku i zwiotczeniu stosowano sztuczną wentylację utrzymującą stężenie etCO_2 w granicach normy. Również SpO_2 pozostawała w trakcie badania w granicach normy, czyli nie miała wpływu na badaną V_{MCA} . Monitorowana w trakcie badania temperatura w przewodzie słuchowym zewnętrznym ze wszystkich dostępnych nieinwazyjnych metod jest najbardziej zbliżona do temperatury wewnątrzczaszkowej. Również te wartości pozostawały w granicach normy i nie obserwowano różnic międzygrupowych.

W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono, że propofol zmniejsza V_{MCA} . Podobne rezultaty uzyskało wielu autorów badających V_{MCA} podczas stosowania tych środków anestetycznych [53, 54]. Obserwowana redukcja V_{MCA} wynika z depresji CBF przez propofol [54]. Zarówno wyniki badań wykorzystujących klasyczną metodę Kety-Schmidt, jak i przezczaszkową ultrasonografię dopplerowską [54] oraz stosunkowo niedawno wprowadzoną pozytronową tomografię emisyjną [6] wykazują, że propofol zależnie od dawki działa depresyjnie na CBF. Potwierdza to obserwowane przez autorów tej pracy znaczne zmniejszenie prędkości przepływu krwi w MCA pod wpływem użytego do indukcji znieczulenia propofolu. Redukcja CBF po podaniu propofolu występuje zarówno u zdrowych [7, 10], jak i u chorych po urazie czaszkowo-mózgowym [46], z guzem mózgu [55]. W niniejszym badaniu stwierdzono wywołane laryngoskopią i intubacją zwiększenie V_{MCA} , co jest zgodne z licznymi pozycjami piśmiennictwa [19, 43, 53]. Wywołana intubacją silna stymulacja nocycyptywna przewodzona przez twór siatkowaty pnia mózgu, wzgórze do kory mózgowej [56] wyzwała charakterystyczny obraz pobudzenia w zapisie EEG nawet u głęboko znieczulonych chorych [30]. Wzmoczona aktywność kory mózgowej łączy się ze zwiększonym zapotrzebowaniem na tlen i glukozę, co pociąga za sobą wzrost CBF i przyspieszenie V_{MCA} .

Po wywołaniu intubacją przejściowym wzroście V_{MCA} obserwowano utrzymujące się jej niższe wartości. Opisywane przez niektórych autorów bezpośrednie, silne działanie wazokonstrykcyjne propofolu [11, 14] na naczynia mózgowe, przynajmniej w części tłumaczy wyniki przeprowadzonych badań.

Stwierdzony brak korelacji między zmianami V_{MCA} i MAP może w części świadczyć o sprawnym mechanizmie autoregulacji, co pozwala z dużą dozą prawdopodobieństwa wyeliminować ewentualność wpływu zmian wartości pa-

rametrów hemodynamicznych krążenia systemowego na obserwowane przez nas zmiany V_{MCA} .

Eng i wsp. [57], Karsli i wsp. [11] oraz Doyle i wsp. [58] obserwowali wywołane propofolem redukcję V_{MCA} bez jednoczesnego obniżenia MAP. Z kolei Vandesteene i wsp. [45] wykazali, że propofol redukuje CBF i zwiększa opór krążenia mózgowego także mimo utrzymywanego wlewem fenylefryny na stałym poziomie MAP. Zdaniem autorów jest to efekt powodowanego przez propofol zmniejszenia metabolizmu mózgowego oraz jego bezpośredniego wazokonstrykcyjnego działania na naczynia mózgowe, co przynajmniej w części może tłumaczyć stwierdzony przez autorów brak korelacji zmian wartości MAP i V_{MCA} .

Przy zachowanym mechanizmie sprzężenia zwrotnego obniżenie CMR wywołuje zmniejszenie zapotrzebowania na glukozę i tlen oraz równoległą redukcję CBF. Większość autorów podkreśla, że propofol nie upośledza sprzężenia metabolizmu z przepływem [54, 58].

W podsumowaniu można stwierdzić, że propofol ma depresyjny, niezależny od siebie wpływ na układy: krążenia systemowego i krążenia mózgowego. Z punktu widzenia codziennej praktyki neuroanestezjologicznej kluczowe znaczenie ma działanie anestetyków w warunkach patologii OUN. Prowadzenie badań w tym zakresie zwłaszcza w chorobach naczyniowych OUN wzbogacają wiedzę o działaniu środków anestetycznych, tym samym przyczyniają się do poprawy bezpieczeństwa operowanych chorych.

WNIOSKI

Propofol wywołuje depresję krążenia mózgowego podczas indukcji znieczulenia. Obecność niepełkniętego tętniaka wewnątrzczaszkowego pozostaje bez wpływu na wywołaną propofolem reaktywność naczyń mózgowych.

PODZIĘKOWANIA

1. Źródła finansowania — brak.
2. Konflikt interesów — brak.

Piśmiennictwo:

1. Bekker AY, Mistry A, Ritter AA, et al. Computer simulation of intracranial pressure changes during induction of anesthesia: comparison of thiopental, propofol, and etomidate. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1999; 11(2): 69–80, indexed in Pubmed: [10213432](#).
2. Habib AS, Parker JL, Maguire AM, et al. Effects of remifentanyl and alfentanil on the cardiovascular responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation in the elderly. *Br J Anaesth.* 2002; 88(3): 430–433, indexed in Pubmed: [11990278](#).
3. Harris CE, Murray AM, Anderson JM, et al. Effects of thiopentone, etomidate and propofol on the haemodynamic response to tracheal intubation. *Anaesthesia.* 1988; 43 Suppl: 32–36, indexed in Pubmed: [3259093](#).
4. Lindgren L, Yli-Hankala A, Randell T, et al. Haemodynamic and catecholamine responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation: comparison between propofol and thiopentone. *Br J Anaesth.* 1993; 70(3): 306–310, indexed in Pubmed: [8471375](#).
5. Randell T. Haemodynamic responses to intubation: what more do we have to know? *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004; 48(4): 393–395, doi: [10.1111/j.1399-6576.2004.00381.x](#), indexed in Pubmed: [15025596](#).

6. Alkire MT, Haier RJ, Shah NK, et al. Cerebral metabolism during propofol anesthesia in humans studied with positron emission tomography. *Anesthesiology.* 1995; 82(2): 393–403; discussion 27A, indexed in Pubmed: [7856898](#).
7. Donegan J. Physiology and metabolism of brain and spinal cord. In: Newfield Ph, Cottrell JE. ed. *Neuroanesthesia: handbook of clinical and physiologic essentials.* Second edition, Little, Brown and Company 1991: 3–16.
8. Gyulai FE. Anesthetics and cerebral metabolism. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2004; 17(5): 397–402, indexed in Pubmed: [17023896](#).
9. Fitch W, Van Hemelrijck J, Mattheussen M, et al. Responsiveness of the cerebral circulation to acute alterations in mean arterial pressure during the administration of propofol. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1989; 1(4): 375–376, indexed in Pubmed: [15815305](#).
10. Heath KJ, Gupta S, Matta BF. The effects of sevoflurane on cerebral hemodynamics during propofol anesthesia. *Anesth Analg.* 1997; 85(6): 1284–1287, indexed in Pubmed: [9390595](#).
11. Karsli C, Luginbuehl I, Farrar M, et al. Propofol decreases cerebral blood flow velocity in anesthetized children. *Can J Anaesth.* 2002; 49(8): 830–834, doi: [10.1007/BF03017417](#), indexed in Pubmed: [12374713](#).
12. Bishop CC, Powell S, Rutt D, et al. Transcranial Doppler measurement of middle cerebral artery blood flow velocity: a validation study. *Stroke.* 1986; 17(5): 913–915, indexed in Pubmed: [3764963](#).
13. Inaba S, Sato J, Aono M, et al. Combined effects of nitrous oxide and propofol on the dynamic cerebrovascular response to step changes in end-tidal PCO₂ in humans. *Anesthesiology.* 2003; 98(3): 633–638, indexed in Pubmed: [12606906](#).
14. Matta BF, Lam AM, Strebel S, et al. Cerebral pressure autoregulation and carbon dioxide reactivity during propofol-induced EEG suppression. *Br J Anaesth.* 1995; 74(2): 159–163, indexed in Pubmed: [7696064](#).
15. Petersen K, Landsfeldt U, Cold G, et al. Intracranial Pressure and Cerebral Hemodynamic in Patients with Cerebral Tumors. *Anesthesiology.* 2003; 98(2): 329–336, doi: [10.1097/0000542-200302000-00010](#).
16. Alkire MT, Haier RJ, Shah NK, et al. Positron emission tomography study of regional cerebral metabolism in humans during isoflurane anesthesia. *Anesthesiology.* 1997; 86(3): 549–557, indexed in Pubmed: [9066320](#).
17. Zhan RZ, Qi S, Wu C, et al. Intravenous anesthetics differentially reduce neurotransmission damage caused by oxygen-glucose deprivation in rat hippocampal slices in correlation with N-methyl-D-aspartate receptor inhibition. *Critical Care Medicine.* 2001; 29(4): 808–813, doi: [10.1097/00003246-200104000-00026](#).
18. Aono H, Hirakawa M, Unruh GK, et al. Anesthetic induction agents, sympathetic nerve activity and baroreflex sensitivity: a study in rabbits comparing thiopental, propofol and etomidate. *Acta Med Okayama.* 2001; 55(4): 197–203, doi: [10.18926/AMO/31994](#), indexed in Pubmed: [11512561](#).
19. Abdallah C, Karsli C, Bissonnette B. Fentanyl is more effective than remifentanyl at preventing increases in cerebral blood flow velocity during intubation in children. *Can J Anaesth.* 2002; 49(10): 1070–1075, doi: [10.1007/BF03017905](#), indexed in Pubmed: [12477681](#).
20. Marinangeli F, Cocco C, Ciccozzi A, et al. Haemodynamic effects of intravenous clonidine on propofol or thiopental induction. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000; 44(2): 150–156, indexed in Pubmed: [10695907](#).
21. Goodchild CS, Serrao JM. Cardiovascular effects of propofol in the anaesthetized dog. *Br J Anaesth.* 1989; 63(1): 87–92, indexed in Pubmed: [2788450](#).
22. Hoka S, Yamaura K, Takenaka T, et al. Propofol-induced increase in vascular capacitance is due to inhibition of sympathetic vasoconstrictive activity. *Anesthesiology.* 1998; 89(6): 1495–1500, indexed in Pubmed: [9856725](#).
23. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, et al. European Stroke Organization. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2013; 35(2): 93–112, doi: [10.1159/000346087](#), indexed in Pubmed: [23406828](#).
24. Hostettler IC, Alg VS, Shahi N, et al. Genetics and Observational Subarachnoid Haemorrhage (GOSH) Study investigators. Characteristics of Unruptured Compared to Ruptured Intracranial Aneurysms: A Multicenter Case-Control Study. *Neurosurgery.* 2018; 83(1): 43–52, doi: [10.1093/neuros/nyx365](#), indexed in Pubmed: [28973585](#).
25. Schmieder K, Möller F, Engelhardt M, et al. Dynamic cerebral autoregulation in patients with ruptured and unruptured aneurysms after induction of general anesthesia. *Zentralbl Neurochir.* 2006; 67(2): 81–87, doi: [10.1055/s-2006-933374](#), indexed in Pubmed: [16673240](#).

26. Hasan DM, Hindman BJ, Todd MM. Pressure changes within the sac of human cerebral aneurysms in response to artificially induced transient increases in systemic blood pressure. *Hypertension*. 2015; 66(2): 324–331, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05500](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05500), indexed in Pubmed: [26056344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26056344/).
27. Bothun ML, Haaland ØA, Logallo N, et al. Time course of cerebrovascular reactivity in patients treated for unruptured intracranial aneurysms: a one-year transcranial doppler and acetazolamide follow-up study. *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 64892276, doi: [10.1155/2018/64892276](https://doi.org/10.1155/2018/64892276), indexed in Pubmed: [29854773](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29854773/).
28. Karwacki Z, Witkowska M, Niewiadomski S, et al. Postępowanie anestezyjologiczne podczas endowaskularnego leczenia niepękniętego tętniaka wewnątrzczaszkowego. *Anestezjo Inten Trap*. 2013; XLV(3): 153–156.
29. Price ML, Millar B, Grounds M, et al. Changes in cardiac index and estimated systemic vascular resistance during induction of anaesthesia with thiopentone, methohexitone, propofol and etomidate. *Br J Anaesth*. 1992; 69(2): 172–176, indexed in Pubmed: [1389822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1389822/).
30. Mi WD, Sakai T, Takahashi S, et al. Haemodynamic and electroencephalograph responses to intubation during induction with propofol or propofol/fentanyl. *Can J Anaesth*. 1998; 45(1): 19–22, doi: [10.1007/BF03011986](https://doi.org/10.1007/BF03011986), indexed in Pubmed: [9466021](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9466021/).
31. Reich DL, Hossain S, Krol M, et al. Predictors of hypotension after induction of general anesthesia. *Anesth Analg*. 2005; 101(3): 622–628, doi: [10.1213/01.ANE.0000175214.38450.91](https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000175214.38450.91), indexed in Pubmed: [16115962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16115962/).
32. Wodey E, Chonow L, Beneux X, et al. Haemodynamic effects of propofol vs thiopental in infants: an echocardiographic study. *Br J Anaesth*. 1999; 82(4): 516–520, indexed in Pubmed: [10472214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10472214/).
33. Bilotta F, Fiorani L, La Rosa I, et al. Cardiovascular effects of intravenous propofol administered at two infusion rates: a transthoracic echocardiographic study. *Anaesthesia*. 2001; 56(3): 266–271, indexed in Pubmed: [11251436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11251436/).
34. Menigaux C, Guignard B, Adam F, et al. Esmolol prevents movement and attenuates the BIS response to orotracheal intubation. *Br J Anaesth*. 2002; 89(6): 857–862, indexed in Pubmed: [12453930](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12453930/).
35. Kayhan Z, Aldemir D, Mutlu H, et al. Which is responsible for the haemodynamic response due to laryngoscopy and endotracheal intubation? Catecholamines, vasopressin or angiotensin? *Eur J Anaesthesiol*. 2005; 22(10): 780–785, indexed in Pubmed: [16211744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16211744/).
36. El-Orbany MI, Wafai Y, Joseph NJ, et al. Does the choice of intravenous induction drug affect intubation conditions after a fast-onset neuromuscular blocker? *J Clin Anesth*. 2003; 15(1): 9–14, indexed in Pubmed: [12657404](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12657404/).
37. Kovac AL. Controlling the hemodynamic response to laryngoscopy and endotracheal intubation. *J Clin Anesth*. 1996; 63–79.
38. O'Hare R, McAtamney D, Mirakhor RK, et al. Bolus dose remifentanyl for control of haemodynamic response to tracheal intubation during rapid sequence induction of anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1999; 82(2): 283–285, indexed in Pubmed: [10365011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10365011/).
39. Erhan E, Ugur G, Gunusen I, et al. Propofol - not thiopental or etomidate - with remifentanyl provides adequate intubating conditions in the absence of neuromuscular blockade. *Can J Anesth*. 2003; 108–115.
40. Lallemand MA, Lentschener C, Mazoit JX, et al. Bispectral index changes following etomidate induction of general anaesthesia and orotracheal intubation. *Br J Anaesth*. 2003; 91(3): 341–346, indexed in Pubmed: [12925471](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12925471/).
41. Dahlgren N, Messeter K. Treatment of stress response to laryngoscopy and intubation with fentanyl. *Anaesthesia*. 1981; 36(11): 1022–1026, indexed in Pubmed: [7032347](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7032347/).
42. Bekker A, Volk S, Turndorf H, et al. Computer simulation of cerebrovascular circulation: assessment of intracranial hemodynamics during induction of anesthesia. *J Clin Monit*. 1996; 12(6): 433–444, indexed in Pubmed: [8982908](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8982908/).
43. Lorenz IH, Kolbitsch C, Hinteregger M, et al. Remifentanyl and nitrous oxide reduce changes in cerebral blood flow velocity in the middle cerebral artery caused by pain. *Br J Anaesth*. 2003; 90(3): 296–299, indexed in Pubmed: [12594139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12594139/).
44. Lysakowski C, Walder B, Costanza MC, et al. Transcranial Doppler versus angiography in patients with vasospasm due to a ruptured cerebral aneurysm: A systematic review. *Stroke*. 2001; 32(10): 2292–2298, indexed in Pubmed: [11588316](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11588316/).
45. Vandesteene A, Trempont V, Engelman E, et al. Effect of propofol on cerebral blood flow and metabolism in man. *Anaesthesia*. 1988; 43 Suppl: 42–43, indexed in Pubmed: [3259095](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3259095/).
46. Steiner LA, Johnston AJ, Chatfield DA, et al. The effects of large-dose propofol on cerebrovascular pressure autoregulation in head-injured patients. *Anesth Analg*. 2003; 97(2): 572–576, indexed in Pubmed: [12873955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12873955/).
47. Kochs E, Hoffman WE, Werner C, et al. Cerebral blood flow velocity in relation to cerebral blood flow, cerebral metabolic rate for oxygen, and electroencephalogram analysis during isoflurane anesthesia in dogs. *Anesth Analg*. 1993; 76(6): 1222–1226, indexed in Pubmed: [8498657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8498657/).
48. Weyland A, Stephan H, Kazmaier S, et al. Flow velocity measurements as an index of cerebral blood flow. *Anesthesiology*. 1994; 81(6): 1401–1410, doi: [10.1097/0000542-199412000-00015](https://doi.org/10.1097/0000542-199412000-00015).
49. Giller CA, Hatab MR, Giller AM. Estimation of vessel flow and diameter during cerebral vasospasm using transcranial Doppler indices. *Neurosurgery*. 1998; 42(5): 1076–1081, indexed in Pubmed: [9588553](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9588553/).
50. Giller CA, Lam M, Roseland A. Periodic variations in transcranial Doppler mean velocities. *J Neuroimaging*. 1993; 3(3): 160–162, indexed in Pubmed: [10150150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10150150/).
51. Mayer N, Weinstabl C, Podreka I, et al. Sufentanil does not increase cerebral blood flow in healthy human volunteers. *Anesthesiology*. 1990; 73(2): 240–243, indexed in Pubmed: [2143362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2143362/).
52. Kofke WA, Shaheen N, McWhorter J, et al. Transcranial Doppler ultrasonography with induction of anesthesia and neuromuscular blockade in surgical patients. *J Clin Anesth*. 2001; 13(5): 335–338, indexed in Pubmed: [11498313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11498313/).
53. Ludbrook GL, Visco E, Lam AM. Propofol: relation between brain concentrations, electroencephalogram, middle cerebral artery blood flow velocity, and cerebral oxygen extraction during induction of anesthesia. *Anesthesiology*. 2002; 97(6): 1363–1370, indexed in Pubmed: [12459660](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12459660/).
54. Mirzai H, Tekin I, Tarhan S, et al. Effect of propofol and clonidine on cerebral blood flow velocity and carbon dioxide reactivity in the middle cerebral artery. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2004; 16(1): 1–5, indexed in Pubmed: [14676561](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14676561/).
55. Jansen GF, van Praagh BH, Kedaria MB, et al. Jugular bulb oxygen saturation during propofol and isoflurane/nitrous oxide anesthesia in patients undergoing brain tumor surgery. *Anesth Analg*. 1999; 89(2): 358–363, indexed in Pubmed: [10439748](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10439748/).
56. Figueredo E, Garcia-Fuentes EM. Assessment of the efficacy of esmolol on the haemodynamic changes induced by laryngoscopy and tracheal intubation: a meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001; 45(8): 1011–1022, indexed in Pubmed: [11576054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11576054/).
57. Eng C, Lam AM, Mayberg TS, et al. The influence of propofol with and without nitrous oxide on cerebral blood flow velocity and CO₂ reactivity in humans. *Anesthesiology*. 1992; 77(5): 872–879, indexed in Pubmed: [1443739](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1443739/).
58. Doyle PW, Matta BF. Burst suppression or isoelectric encephalogram for cerebral protection: evidence from metabolic suppression studies. *Br J Anaesth*. 1999; 83(4): 580–584, indexed in Pubmed: [10673873](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10673873/).

Adres do korespondencji:

Zbigniew Karwacki
Zakład Neuroanestezjologii GUMed
ul. Smoluchowskiego 17, 80–214 Gdańsk
e-mail: zkarw@gumed.edu.pl

Otrzymano: 1.09.2018 r.

Zaakceptowano: 11.12.2018 r.