

Wpływ stopniowo zwiększanego stężenia desfluranu na mózgowe ciśnienie perfuzyjne u królika

The influence of gradually increasing the concentration of desflurane on cerebral perfusion pressure in rabbit

Jolanta Wierzchowska¹, Przemysław Kowiański², Seweryn Niewiadomski¹, Zbigniew Karwacki¹

¹Zakład Neuroanestezjologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

²Zakład Anatomii i Neurobiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Abstract

Background: In nearly all cases of general anaesthesia with a volatile agent, the anaesthetic concentration has to be increased. Since the anaesthetic affects both the factors determining intracranial homeostasis and the systemic circulation, it is crucial that cerebral perfusion pressure (CPP) is protected. The aim of the present study was to assess the influence of gradually increased concentrations of desflurane on the cerebral and systemic circulations based on CPP, mean arterial pressure (MAP), intracranial pressure (ICP) and their correlations.

Methods: The study was carried out on 25 rabbits of the same gender (male) randomly assigned to two groups: control (n = 10) and group I (n = 15). Over three 15-minute periods, the animals were exposed to increase concentrations of desflurane so as to achieve 1/3, 2/3 and 1 MAC Minimal Alveolar Concentration (3, 6, 9 vol%) of the effective end-tidal concentration of desflurane (Et) at the end of each period, respectively.

Results: Intragroup analysis of CPP changes demonstrated decreases in its successive values from minute 18, compared with baseline values. The mean values of ICP did not differ throughout the experiment. From minute 19 on, all successive values of MAP decreased compared with baseline values. A weak correlation ($r = -0.2179$) was found between ICP and CPP and a strong correlation between MAP and CPP ($r = 0.98829$). Moreover, there was a strong correlation between $Et_{\text{desflurane}}$ vs. CPP ($r = -0.8769$) and MAP ($r = -0.8224$) and a weak correlation versus ICP ($r = 0.15755$).

Conclusions: A decrease in CPP induced by desflurane was associated with a decrease in MAP but not an increase in ICP. The depressive effect of desflurane on the cerebral and systemic circulations is a consequence of its effector site concentration.

Anestezjologia Intensywna Terapia 2018, tom 50, nr 2, 95–103

Key words: anaesthetics, volatile, desflurane; intracranial pressure; mean arterial pressure; cerebral perfusion pressure

Słowa kluczowe: anestetyki wziewne, desfluran; ciśnienie wewnątrzczaszkowe; średnie ciśnienie tętnicze; mózgowe ciśnienie perfuzyjne

Desfluran, ze względu na najmniejszy spośród wszystkich anestetyków wziewnych współczynnik rozdziła krew/gaz (0,45) oraz tkanka/krew, jest najszybciej wchłanianym i eliminowanym anestetykiem wziewnym [1]. Klinicznie właściwość ta znajduje zastosowanie w praktyce, umożliwiając

dużą sterowność znieczulenia oraz szybkie wybudzenie, bez efektu wtórnej senności wynikającej z redystrybucji leku z tkanki tłuszczowej [2–4]. Wpływ na układ krążenia manifestuje się przede wszystkim zależnym od stężenia anestetyku zwiększeniem częstości akcji serca oraz zmniejszeniem

Należy cytować anglojęzyczną wersję: Wierzchowska J, Kowiański P, Niewiadomski S, Karwacki Z. The influence of gradually increasing the concentration of desflurane on cerebral perfusion pressure in rabbit. *Anestezjologia Intensywna Terapia* 2018, tom 50, nr 2, 95–102, DOI: 10.5603/AIT.2018.0016

ciśnienia tętniczego, wynikającym głównie z rozszerzenia łożyska naczyniowego i związanego z tym zmniejszenia się oporu obwodowego, a w mniejszym stopniu z działania inotropowo ujemnego [1, 5–9]. Podobnie do krążenia obwodowego, również naczynia mózgowe ulegają rozszerzeniu pod wpływem desfluranu, przez co zwiększa się wewnątrzczaszkowa objętość krwi (CBV, *cerebral blood volume*), co może prowadzić do zwiększenia ciśnienia śródczaszkowego (ICP, *intracranial pressure*) [6, 10, 11]. Czynniki warunkującymi homeostazę wewnątrzczaszkową są: mózgowy przepływ krwi (CBF, *cerebral blood flow*), metabolizm tkanki mózgowej (CMR, *cerebral metabolic rate*), autoregulacja i reaktywność naczyń mózgowych na PaCO₂. Integralność strukturalną i funkcjonalną ośrodkowego układu nerwowego (OUN) zapewnia CMR, który w warunkach prawidłowych jest ściśle związany z CBF. Siłą napędową CBF stanowi mózgowe ciśnienie perfuzyjne (CPP, *cerebral perfusion pressure*), czyli różnica między średnim ciśnieniem tętniczym (MAP, *mean arterial pressure*) i ICP. Desfluran, w pewnych zakresach stosowanych stężeń, moduluje mechanizmy warunkujące homeostazę wewnątrzczaszkową. Istotnym czynnikiem, mogącym mieć dodatkowo negatywny wpływ, jest jego działanie na układ sercowo-naczyniowy, w wyniku czego może dojść do krytycznego zmniejszenia się ciśnienia tętniczego w krążeniu systemowym. W czasie znieczulenia ogólnego, zwłaszcza podczas indukcji, ale również w trakcie podtrzymania, w zależności od rodzaju operacji i jej etapu, zachodzi konieczność zwiększania stężenia stosowanego środka hipnotycznego. Biorąc pod uwagę jego wpływ zarówno na czynniki warunkujące homeostazę wewnątrzczaszkową, jak i krążenie systemowe, szczególnego znaczenia nabiera ochrona CPP.

Celem pracy jest ocena wpływu stopniowo zwiększającego się stężenia desfluranu na krążenie mózgowe i krążenie systemowe na podstawie: CPP, MAP, ICP oraz relacje między nimi.

METODYKA

Projekt badania uzyskał akceptację Biura Lokalnej Komisji ds. Badań na Zwierzętach Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Założenia programu badawczego uwzględniały wytyczne Dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/63/UE z dnia 22 września 2010 r.

Badanie przeprowadzono na 25 królikach tej samej płci (męskiej), które podzielono losowo na dwie grupy: kontrolną (n = 10) i I (n = 15).

Wszystkie zwierzęta 45 minut przed początkiem eksperymentu otrzymywały domięśniowo 0,2 mg kg⁻¹ midazolamu, 0,75 mg kg⁻¹ dehydrobenzperidolu oraz 0,03 mg kg⁻¹ fentanylu. Eksperyment rozpoczynano skanulowaniem żył brzożnych ucha, które umożliwiała wlewy ciągłe 5 ml kg h⁻¹ roztworu Ringera oraz 2,5 mg kg h⁻¹ propofolu. Następnie

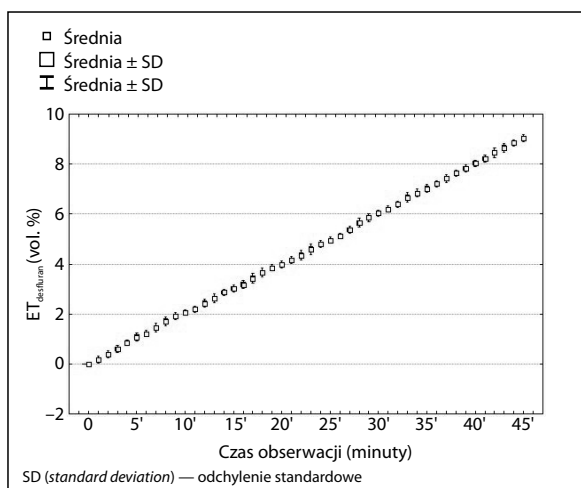
kaniulowano tętnicę uszną, którą łączono z wyzerowanym na poziomie otworu słuchowego zewnętrznego przetwornikiem Statham i zestawem pomiarowym Stoelting w celu ciągłego monitorowania MAP. Po osiągnięciu wystarczającej głębokości znieczulenia ogólnego, w ułożeniu na grzbiecie, w znieczuleniu nasiękowym 1-procentową lidokainą odsłaniano tchawicę i po jej nacięciu, wprowadzając rurkę intubacyjną i jednocześnie podając dożylnie 0,1 mg kg⁻¹ wekuronium, rozpoczynano wentylację płuc respiratorem Losco Amsterdam Infant Ventilator MK2, utrzymując EtCO₂ w granicach 39–41 mm Hg.

Następnie, układając zwierzę w pozycji naturalnej, mocowano głowę w ramie stereotaktycznej. W warunkach pełnej aseptyki w znieczuleniu nasiękowym roztworem jednoprocetowej lidokainy odpreparowywano tkanki miękkie i po mikrotrepanacji, stereotaktycznie do istoty białej płata czołowego, wprowadzono MicroSensor ICP Transducer (Codman). Neuro Monitor Interface Control Unit (Codman) i MicroSensor ICP Transducer w połączeniu z Monitoring System 8000 (Simomnsen&Weell) służył do ciągłej rejestracji ICP. Prawidłowe funkcjonowanie zestawu sprawdzano, oceniając zwiększenie ciśnienia wewnątrz jamy brzusznej i klatki piersiowej w następstwie mechanicznego ucisku, wywieranego na powłoki brzuszne zwierzęcia. Temperaturę ciała zwierzęcia utrzymywano za pomocą systemu termoregulacyjnego EST (Soelting) składającego się z termostatu, materaca grzewczego i czujnika temperatury wprowadzonego do odbytnicy. Obserwacja elektrokardiografu z trzech odprowadzeń kończynowych oraz częstości akcji serca realizowano za pomocą Monitoring System 8000. SpO₂ monitorowano za pomocą sensora językowego weterynaryjnym pulsoksymetrem (Nonin). Parametry wentylacji oraz stężenie desfluranu oceniano wykorzystując analizator gazów anestetycznych Vamos (Dräger).

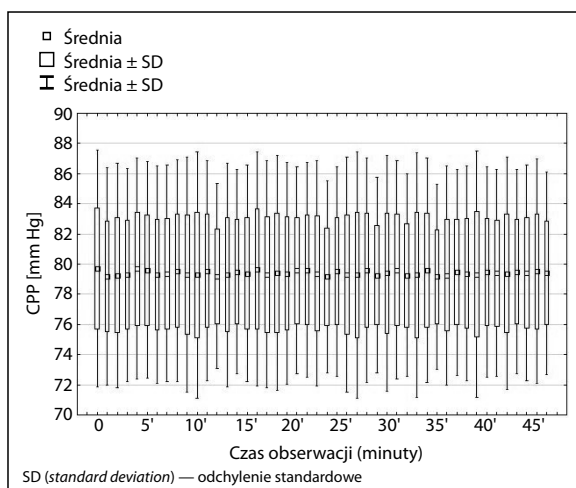
Po wykonaniu wszystkich elementów warunkujących prawidłowy przebieg badania i trwającym 15 minut okresie stabilizacji, przystępowano do jego zasadniczej części. W trzech, trwających po 15 minut okresach, stosowano stopniowo narastającą ekspozycję na desfluran podawany za pomocą Sigma Elite Vaporizer (Penlon) z założeniem osiągnięcia na koniec każdego okresu, odpowiednio: 1/3, 2/3 i 1MAC (3, 6, 9 vol%) efektywnego, końcowo-wydechowego stężenia desfluranu [12]. Przebieg zmian wartości Et_{desfluran} podczas badania przedstawiono na rycinie 1.

W połowie czasu trwania zasadniczej części badania oznaczano stężenie hemoglobiny i glukozy we krwi za pomocą analizatorów stężenia hemoglobiny i glukozy HemoCue (Hemocue AB).

Po zakończeniu doświadczenia każde zwierzę uśmiercano letalną dawką tiopentalu (500 mg). Moment zgonu i zaprzestania wentylacji wyznaczało ustanie czynności elektrycznej serca.



Rycina 1. Średnie wartości stężenia desfluranu w gazach końcowo-wydechowych ($Et_{desfluran}$) podczas badania (vol%)



Rycina 2. Średnie wartości mózgowego ciśnienia perfuzyjnego (CPP) w kolejnych fazach eksperymentu w grupie kontrolnej

Analizę statystyczną uzyskanych wyników przeprowadzono za pomocą pakietu STATISTICA for WINDOWS 7.1 (StatSoft Inc. Tulsa, USA). Do oceny rozkładu uzyskanych danych zastosowano test W Shapiro-Wilka. W przypadku braku rozkładu normalnego analizę wewnątrz- i międzygrupowych porównań prowadzono odpowiednio testami Friedmana, Kruskala-Wallisa oraz U Manna Whitneya. Porównanie wewnątrz- i międzygrupowe danych z rozkładem normalnym dokonano testami Fishera i Dunnetta po uprzednim sprawdzeniu jednorodności wariancji testem Leven'a. Natężenie współzależności CPP z ICP i MAP oraz $Et_{desfluran}$ z CPP, ICP i MAP określono, wyznaczając współczynnik korelacji liniowej Pearsona. Dane liczbowe zostały przedstawione w postaci średniej \pm SD. Istotność statystyczną przyjęto dla $p < 0,05$.

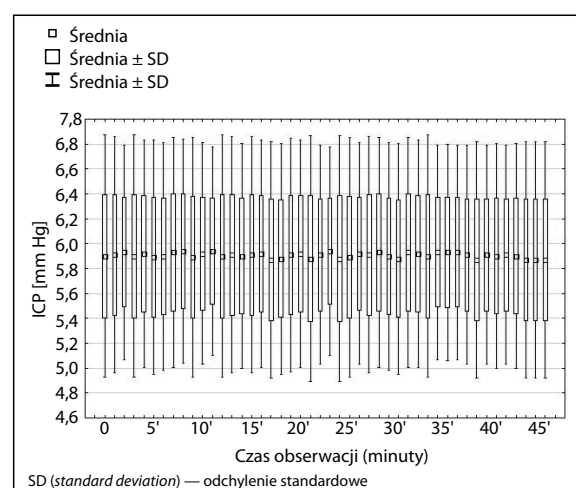
Podstawą wiarygodności osiągniętych wyników jest zachowanie tych samych warunków doświadczalnych w każdym przypadku.

Do oceny CPP nieodzowne jest wprowadzenie sensora ICP do tkanki nerwowej mózgu, co zgodnie z praktyką kliniczną nie powinno, ale teoretycznie mogłoby mieć wpływ na wewnątrzczaszkowe stosunki ciśnieniowo-objętościowe. W celu wykluczenia wpływu obecności czujnika ICP i wlewu propofolu na wartości badanych parametrów, przeprowadzono badanie w grupie kontrolnej.

WYNIKI

Średnie wartości masy ciała badanych zwierząt wynosiły: $3,88 \pm 0,13$ kg, $3,87 \pm 0,16$ kg, odpowiednio w grupach kontrolnej i I.

Jak zaznaczono wcześniej, w celu wykluczenia wpływu obecności czujnika ICP i wlewu propofolu na wartości badanych parametrów, przeprowadzono badanie w grupie kontrolnej. Analiza uzyskanych wyników nie



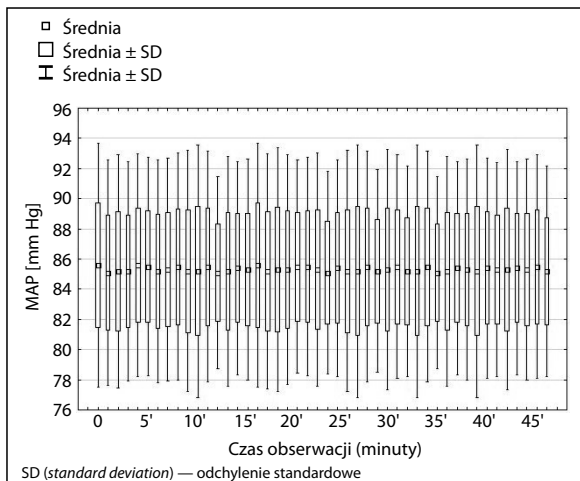
Rycina 3. Średnie wartości ciśnienia śródczaszkowego (ICP) w kolejnych fazach eksperymentu w grupie kontrolnej

wykazała istotnych różnic wartości CPP, ICP i MAP w grupie kontrolnej. Można zatem wykluczyć wpływ obecności czujnika ICP oraz wlewu propofolu na przebieg doświadczenia i uzyskane dane. Wyniki analizy przedstawiono na rycinach 2–4.

Analiza wartości $EtCO_2$ i SpO_2 i temperatury głębokiej ciała uzyskanych w poszczególnych grupach wykazała porównywalny ich wpływ na homeostazę wewnątrzczaszkową, co zaprezentowano w tabelach 1–3.

Nie wykazano różnic międzygrupowych w zakresie oznaczonych w połowie badania stężenia hemoglobiny i glukozy we krwi, a średnie wartości stężenia hemoglobiny wynosiły: $149,8 \pm 7,5$ i $150,8 \pm 4,8$ g L⁻¹ oraz glukozy: $148,1 \pm 4,1$ i $146,9 \pm 73$ mg dL⁻¹ odpowiednio w grupie kontrolnej i I.

Analiza porównawcza średnich wartości CPP, ICP i MAP w punkcie 0 między grupą kontrolną i I nie wykazała różnic



Rycina 4. Średnie wartości średniego ciśnienia tętniczego (MAP) w kolejnych fazach eksperymentu w grupie kontrolnej

istotnych statystycznie, co świadczy o tym, że warunki na początku zasadniczej części doświadczenia były porównywalne w obu grupach.

Średnie wartości CPP podczas obserwacji przedstawiono na rycinie 5.

Wewnątrzgrupowa analiza wykazała zmniejszenie się od 18 minuty wszystkich kolejnych wartości CPP w stosunku do wyjściowej.

Średnie wartości ICP podczas obserwacji przedstawiono na rycinie 6. Wewnątrzgrupowa analiza nie wykazała istotnych zmian średnich wartości ICP.

Przebieg i średnie wartości MAP podczas obserwacji przedstawiono na rycinie 7.

Wewnątrzgrupowa analiza wykazała zmniejszenie się od 19 minuty obserwacji wszystkich kolejnych wartości MAP w stosunku do wartości wyjściowej.

Tabela 1. Średnie wartości CO₂ w badanych grupach

Czas obserwacji	Kontrola		Grupa I	
	Średnia	SD	Średnia	SD
0	39,30000	0,674949	39,00000	0,755929
5'	39,50000	0,849837	39,40000	0,736788
10'	39,30000	0,823273	39,13333	0,833809
15'	39,40000	0,699206	39,46667	0,743223
20'	39,20000	0,632456	39,00000	0,534522
25'	39,60000	0,699206	39,46667	0,639940
30'	39,10000	0,875595	39,73333	0,703732
35'	39,40000	0,966092	39,20000	0,414039
40'	39,30000	0,948683	39,06667	0,961150
45'	39,30000	0,674949	39,20000	0,560612

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe

Tabela 2 Średnie wartości SpO₂ w badanych grupach

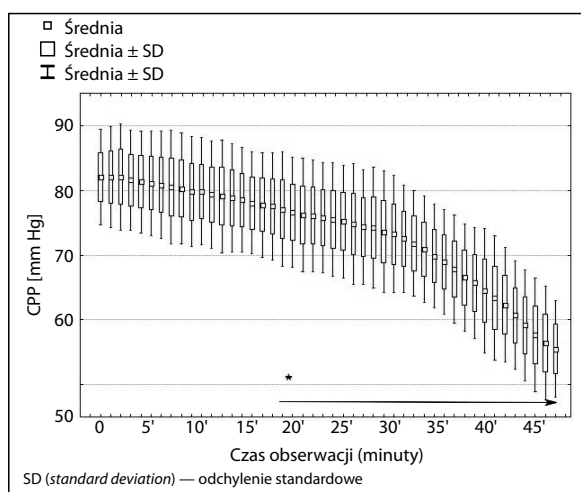
Czas obserwacji	Kontrola		Grupa I	
	Średnia	SD	Średnia	SD
0	97,20000	1,032796	96,93333	0,798809
5'	97,80000	1,549193	97,53333	1,060099
10'	97,80000	1,549193	97,40000	0,985611
15'	97,80000	1,549193	97,33333	0,975900
20'	97,30000	0,674949	97,33333	0,975900
25'	97,60000	0,699206	97,46667	0,990430
30'	97,80000	0,788811	97,46667	0,990430
35'	97,70000	0,823273	97,40000	0,985611
40'	97,20000	1,032796	97,93333	1,387015
45'	97,60000	0,966092	97,86667	1,355764

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe

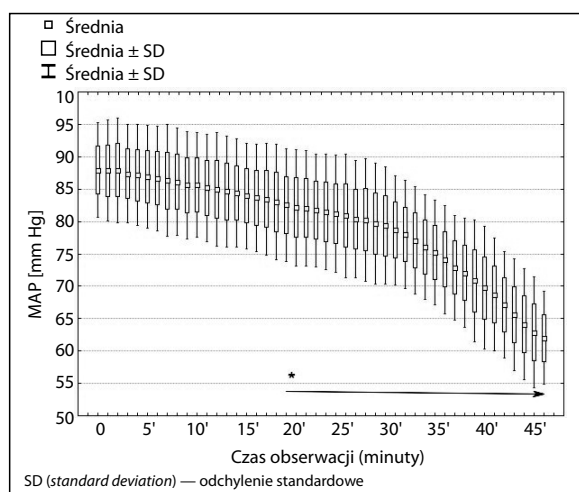
Tabela 3 Średnie wartości temperatury głębokiej w badanych grupach

Czas obserwacji	Kontrola		Grupa I	
	Średnia	SD	Średnia	SD
0	38,05333	0,250333	38,03333	0,191485
5'	38,06667	0,231969	38,02667	0,198086
10'	38,06667	0,231969	38,02000	0,207709
15'	38,08000	0,217781	38,02667	0,198086
20'	38,06667	0,231969	38,02667	0,198086
25'	38,05333	0,250333	38,03333	0,191485
30'	38,06667	0,231969	38,02667	0,198086
35'	38,06667	0,231969	38,02000	0,207709
40'	38,08000	0,217781	38,02667	0,198086
45'	38,06667	0,231969	38,02667	0,198086

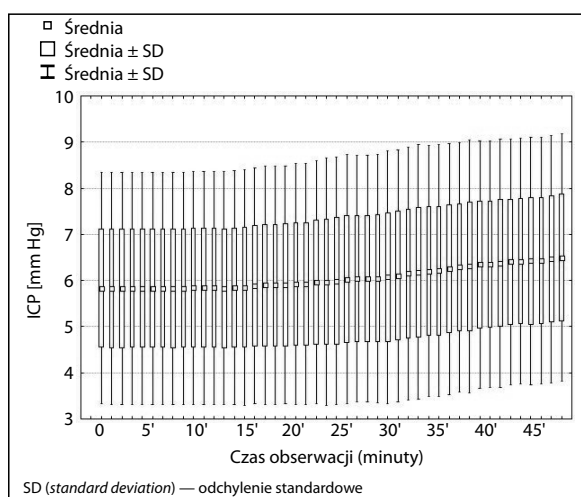
SD (standard deviation) — odchylenie standardowe



Rycina 5. Zmiany średnich wartości mózgowego ciśnienia perfuzyjnego (CPP) w kolejnych fazach eksperymentu w grupie I. (* \rightarrow $p < 0,05$ dla wszystkich kolejnych wartości w stosunku do wyjściowej)



Rycina 7. Średnie wartości średniego ciśnienia tętniczego (MAP) w kolejnych fazach eksperymentu w grupie I. (* \rightarrow $p < 0,05$ dla wszystkich kolejnych wartości w stosunku do wyjściowej)



Rycina 6. Średnie wartości ciśnienia śródczaszkowego (ICP) w kolejnych fazach eksperymentu w grupie I

Przeprowadzona analiza zależności zmian wartości między ICP i CPP w grupie I wykazała niski poziom korelacji ($r = -0,2179$), natomiast stwierdzono mocną zależność między MAP i CPP ($r = 0,98829$).

Wykazano ścisłą zależność przebiegu zmian wartości między $Et_{Desfluran}$ a CPP ($r = -0,8769$) i MAP ($r = -0,8224$) oraz nikłą korelację z ICP ($r = 0,15755$).

DISKUSJA

Indukcja stanowi kluczowy etap znieczulenia ogólnego, albowiem zastosowane w tym okresie środki anestetyczne, ich dawki oraz synergizm poszczególnych grup leków, powodują depresję zarówno układu krążenia, jak i OUN. W ten sposób istotnie zaburza się równowagę wewnątrzustrojową, a dostępne standardowo na sali operacyjnej monitorowanie nie umożliwia szybkiej oceny oddziaływania anestetyków

wziewnych na parametry homeostazy wewnątrzczaszkowej. Również w trakcie trwania samej operacji niejednokrotnie występuje potrzeba szybkiego pogłębienia znieczulenia poprzez zwiększenie stężenia anestetyku wziewnego.

Zastosowane w pracy stężenia desfluranu naruszały stabilność krążenia systemowego oraz mózgowego.

Mózgowe ciśnienie perfuzyjne, uwarunkowane MAP i ICP, stanowi siłę napędową CBF. Ten priorytetowy dla zapewnienia prawidłowości funkcjonowania OUN fenomen podlega w warunkach fizjologicznych mechanizmowi autoregulacji, minimalizującemu niekorzystne skutki wahań parametrów układu krążenia i oddechowego [13–15].

Zwiększenie stężenia anestetyku wziewnego w mieszaninie oddechowej wywoływało zmniejszenie się wartości CPP po przekroczeniu 1/3 MAC. Wartym podkreślenia jest fakt występowania najsilniej wyrażonego zmniejszenia się wartości CPP w trzecim okresie badania, przy stosowaniu stężenia odpowiadającego ponad 2/3 MAC, a odnotowane wówczas bezwzględne wartości CPP były poniżej wartości 60 mm Hg, uznanej za bezpieczną granicę. W literaturze dostępne są nieliczne prace kliniczne w sposób bezpośredni oceniające wpływ desfluranu na CPP [16–18]. W badaniu analizującym wpływ 0,5 i 1,0 MAC izofluranu, sewofluranu i desfluranu na ICP i CPP u dzieci uzyskano podobne do naszych wyniki. Jednak należy podkreślić, że badaną grupę stanowili pacjenci z istniejącą patologią wewnątrzczaszkową [16].

Podobne prace badawcze przeprowadzono wśród pacjentów dorosłych, poddanych operacji usunięcia guza nadnamiotowego mózgu. Dokonano oceny wpływu izofluranu i desfluranu w stężeniach odpowiadających 1,0 MAC na ICP, CPP i różnicę tętniczo-żylnego wysycenia krwi tlenem w żyłę szyjnej wewnętrznej ($AVDO_2$, *arterio-jugular differences of oxygen*) a wyniki tych obserwacji również wykazały zmniejszenie wartości CPP, zarówno dla izofluranu, jak i desfluranu [18]. Wyniki obu prac bezpośrednio korelują z wynikami naszych obserwacji, co pozwala na przyjęcie założenia, że możliwe jest, z pewnym dystansem, przełożenie ich na codzienną praktykę kliniczną. W jednym z wcześniej przedstawionych badań, w przeciwieństwie do naszego, zastosowano podtlenek azotu w mieszaninie oddechowej, co mogło mieć wpływ na efekt końcowy obserwacji. Biorąc pod uwagę powszechne stosowanie N_2O (także dokumentowane w stosunkowo nowych pracach [19]) — dla anestezjologa praktyka może to być jednak dodatkowa, cenna obserwacja.

Ciśnienie śródczaszkowe, którego wartość zależy od równowagi pomiędzy zawartymi wewnątrz jamy czaszki: tkanką nerwową, płynem mózgowo rdzeniowym i krwią, w warunkach fizjologicznych pozostaje wartością stałą. Jakkolwiek czynniki wpływające na tę równowagę mogą prowadzić do istotnych zaburzeń funkcjonowania OUN.

Przeprowadzona przez autorów niniejszej pracy analiza zmian wartości ICP podczas badania nie wykazała różnic w stosunku do wartości początkowej. Chociaż nie można zauważyć tendencji wzrostowej ICP, należy podkreślić fakt utrzymywania się wartości ICP w granicach normy podczas całego okresu obserwacji. We wspomnianych wcześniej doniesieniach, wyniki wykonywanego metodą bezpośrednią pomiaru ICP bądź pozostają bez zmian [18], bądź wykazują tendencję wzrostową [16], pozostając jednak nadal w górnej granicy normy, a więc podobnie jak w obserwacjach autorów. Niska korelacja zmian wartości $ET_{Desfluran}$ i ICP wydaje się dodatkowym argumentem potwierdzającym słuszność tej tezy.

Niektórzy autorzy do oceny wpływu desfluranu na homeostazę wewnątrzczaszkową zastosowali pomiar CBF [20–24] oraz ciśnienie płynu mózgowo rdzeniowego w odcinku lędźwiowym (LCSFP, *lumbar cerebral fluid pressure*) [25–28].

Analizując wpływ desfluranu w stężeniach odpowiadających 1,1 MAC u chorych z wewnątrzczaszkowymi procesami rozrostowymi wykazano zwiększenie się LCSFP [25]. W badaniu tym anestetyk wziewny był stosowany w mieszaninie tlenu z powietrzem. W innym badaniu, pomimo zastosowania nieco większego końcowo-wydechowego stężenia desfluranu (1,2 MAC) LCSFP nie zwiększyło się [26]. Zarówno dobór pacjentów, technika pomiaru, zastosowana w obu pracach umiarkowana hiperwentylacja były podobne. Być może różnice w wynikach badań są wynikiem postępu technologicznego, czas ich przeprowadzenia dzieli bowiem ponad 20 lat. Natomiast wyniki badań wykonanych w warunkach normokapnii wykazują co najwyżej tendencję wzrostową LCSFP pod wpływem analogicznych stężeń desfluranu [28]. Przyjmując, że przy zachowaniu odpowiednich warunków, zwiększanie LCSFP odpowiada wzrostowi ICP, można uznać, że jest to wynik korespondujący ze spostrzeżeniami autorów tej pracy.

Ocena zmienności CBF w kontekście zmian ICP opiera się na założeniu (dla warunków fizjologicznych), że zwiększenie przepływu mózgowego powoduje zwiększenie CBV, co z kolei prowadzi do zwiększenia ICP. Jednak bezpośredni wpływ anestetyków wziewnych na mięśniówkę gładką naczyń krwionośnych, powodujący ich rozszerzenie, zaburzenia autoregulacji krążenia mózgowego oraz zmniejszenie metabolizmu mózgowego, utrudniają jednoznaczną interpretację wyników [29, 30]. Wydaje się jednak, że zmiana CBF wywołana desfluranem jest wypadkową zmniejszenia przepływu wskutek zmniejszenia się CMR oraz zwiększenia przepływu na skutek rozszerzenia łożyska naczyniowego. Skądinąd wiadomo, że zdecydowana większość CBV lokalizuje się w części żyłnej mózgowego łożyska naczyniowego, ponadto anestetyki wziewne wpływają na regionalną redystrybucję CBF do obszarów podkorowych oraz tylnej jamy czaszki [29].

W badaniu wpływu desfluranu i izofluranu na CBF przy użyciu ^{133}Xe nie wykazano różnic w CBF przy 1,5 MAC w stosunku do 1,0 MAC w warunkach hipokapnii, jednak w normokapnii nastąpiło zwiększenie CBF [21]. W innym badaniu, przy wykorzystaniu metody Kety-Schmidt, obserwowano zmniejszenie CBF w stosunku do wartości początkowej przy stężeniu 1 MAC desfluranu — zarówno w normo- jak i hipokapnii, natomiast w hiperkapnii, zanotowano gwałtowne zwiększenie CBF. Ponadto wykazano zmniejszenie CMRO_2 i CMR_{gbc} niezależnie od PaCO_2 , a znaczące zwiększenie CBF nie korespondowało z małym CMR w fazie hipowentylacji, co dowodzi zachowania reaktywności naczyń mózgowych na PaCO_2 [23].

Wyniki innych badań dowodzą osłabienia mechanizmu autoregulacji przy 1 MAC desfluranu i całkowitego zniesienia powyżej 1,5 MAC [14]. Również wyniki doświadczeń na modelach zwierzęcych [20, 31–34] nie są jednoznaczne. W pracach na świniach wykazano zwiększenie ICP i CBF po zastosowaniu desfluranu w warunkach normokapnii. Natomiast w przypadku zmniejszenia PaCO_2 poniżej dolnej granicy normy, wpływ desfluranu na zwiększanie się ICP i CBF był praktycznie bez znaczenia [20, 32]. Z kolei, w doświadczeniu na psach poddanych znieczuleniu desfluranem w stężeniu odpowiadającym 0,5–1,0–1,5 MAC, nie wykazano wpływu na ICP, ani w warunkach normo-, ani hipokapnii [34, 35]. Odmienność wyników może wynikać z różnic gatunkowych poddanych eksperymentowi zwierząt oraz różnic metodologii pomiaru CBF.

Wypadkowa tendencja do zwiększania się ICP wydaje się wspólna dla zdecydowanej większości badań, niezależnie od przyjętej metodyki, zastosowanych technik, doboru grup poddanych obserwacji. Stąd można postawić tezę, że desfluran w stężeniach do 1 MAC ma minimalny wpływ na ICP, co koresponduje z wynikami naszych badań.

Średnie ciśnienie tętnicze, będące podstawowym parametrem odpowiedzialnym za perfuzję narządową, podlega wielu zależnościom. Zmiany częstości akcji serca, kurczliwości mięśnia sercowego, obciążenia wstępnego i następczego, a także oporu obwodowego modyfikują wartość MAP. W warunkach fizjologii, dla zachowania homeostazy ogólnoustrojowej, istnieje wiele mechanizmów utrzymujących MAP w granicach normy. Znieczulenie ogólne, zwłaszcza zastosowane wówczas środki wziewne, mogą mieć wpływ zarówno na poszczególne elementy składowe, jak i na samą wartość średniego ciśnienia tętniczego.

Obserwacje autorów niniejszej pracy wykazały stałą tendencję zmniejszania się MAP, a istotne zmniejszenie w stosunku do wartości początkowej obserwowano po przekroczeniu stężenia 2/3 MAC. Warto zauważyć, że na ostatnim etapie badania, przy zgodnym z założeniem poziomem $\text{ET}_{\text{Desfluran}}$ stopień depresji MAP był największy. Potwierdza to mająca miejsce w niniejszych obserwacjach mocna

korelacja między tymi parametrami. Opisywane w literaturze przejściowe zwiększenie wartości parametrów układu krążenia w odpowiedzi na zwiększane stężenia desfluranu w mieszaninie oddechowej jest efektem stymulacji współczulnej [36–39]. W badaniu klinicznym desfluran podawany w stężeniach gwałtownie zwiększanych do 0,5, 1,0 i 1,5 MAC wywoływał przejściowe, kilkuminutowe zwiększenie się częstości akcji serca i MAP, przy czym wartości MAP następnie osiągały wartości mniejsze niż wyjściowe, natomiast częstość akcji serca pozostawała zwiększona. Tendencja ta była wyraźniejsza z każdym kolejnym zwiększeniem stężenia desfluranu [38]. Inne analizy potwierdzają powyższe zjawisko, a ich autorzy proponują jako zasadne, stosowanie niewielkich dawek leków opioidowych, klonidyny lub β -adrenolityków w celu zapobiegania jego wystąpieniu [40]. Wyniki licznych prac doświadczalnych na zwierzętach, niezależnie od gatunku, nie wykazały istotnego wpływu desfluranu na układ krążenia [41–44]. Badania Pac-Soo i wsp. [41, 42] na królikach nie udokumentowały występowania przejściowego zwiększenia MAP i częstości akcji serca podczas znieczulenia desfluranem, także w zakresie wartości powyżej 1,0 MAC. Koresponduje to z wynikami autorów, bowiem przy żadnym stężeniu desfluranu nie zarejestrowano przejściowego zwiększenia się MAP. Należy jednak podkreślić, że w omawianym eksperymencie, zwierzęta oprócz propofolu otrzymywały fentanyl, dehydrobenzperidol i midazolam, co mogło mieć pewien wpływ na wyniki.

Z punktu widzenia praktyki anestezjologicznej ważne jest ustalenie, który z badanych parametrów ma największy wpływ na potencjalnie groźne dla homeostazy wewnętrznej zmniejszenie CPP. W tym celu poddano analizie zależność CPP od parametrów wpływających na jego wartość, tj. ICP i MAP. W niniejszych obserwacjach wykazano słabą korelację zmian wartości koncentracji desfluranu z ICP, natomiast stwierdzono mocną zależność pomiędzy CPP i MAP oraz wysoki poziom korelacji tych parametrów z $\text{ET}_{\text{Desfluran}}$. Warto odnotowania jest fakt, że po przekroczeniu stężenia desfluranu odpowiadającego 2/3 MAC, zarówno CPP, jak i MAP zmniejszyły się w największym stopniu, wykraczając poza granice referencyjne.

Nieliczne prace kliniczne odnoszą się w sposób bezpośredni do powyższych zależności. Fraga i wsp. [18] w swoim badaniu nie wykazali różnic pomiędzy wartościami ICP w stosunku do wartości wyjściowej. Natomiast wartości MAP i CPP zmniejszyły się istotnie statystycznie po przekroczeniu 1,0 MAC, utrzymując się na tym poziomie do końca 30-minutowego okresu obserwacji. Wynika z tego, że zmniejszenie CPP pod wpływem desfluranu zależy od MAP. W innym badaniu, u chorych z wodogłowiem wewnętrznym, zwiększenie ICP i prowadzące do krytycznego zmniejszenia CPP zmniejszenie MAP wystąpiły w stężeniach odpowiadających 0,5 i 1,0 MAC [16]. Wyniki powyższej pracy

są zgodne z obserwacjami autorów, które dokumentują fakt wpływu MAP na zmniejszenie CPP, podczas gdy ICP pozostaje obojętne w tym zakresie.

Przyjęty i zrealizowany model doświadczalny narzuca pewne ograniczenia interpretacyjne, zwłaszcza w odniesieniu do codziennej praktyki klinicznej. Chociaż obserwacje grupy kontrolnej wskazują, że stosowane środki, a zwłaszcza propofol nie miały wpływu na uzyskane wyniki — nie można mieć absolutnej pewności w tym zakresie. Propofol w zastosowanej dawce w infuzji ciągłej pozostaje bez wpływu na elementy warunkujące homeostazę wewnątrzczaszkową [45]. Trudno sobie wyobrazić zaprzestanie podaży tego anestetyku i rozpoczęcie zasadniczej części eksperymentu po osiągnięciu pewności, że propofolu nie ma już w organizmie zwierzęcia. Różnice gatunkowe, implikujące stopień złożoności struktury i funkcji OUN oraz pozostałych narządów i układów sprawiają, że do uzyskanych wyników należy podchodzić z ostrożnością. Wydają się potwierdzać tę tezę chociażby różnice bezwzględnych wartości stężeń MAC [46]. Jednak pomimo wskazanych zastrzeżeń nie sposób nie zauważyć zgodności naszych obserwacji z wynikami badań innych autorów prac doświadczalnych i klinicznych.

W codziennej praktyce anestezjologicznej wielokrotnie następują etapy operacji, wymagające pogłębienia znieczulenia. Spośród dostępnych obecnie anestetyków wziewnych desfluran, ze względu na swoje właściwości, sprawdza się wówczas najlepiej. Otwarte pozostaje jednak pytanie, czy korzyść wynikająca z sterowności znieczulenia nie ma negatywnego wpływu na OUN i elementy warunkujące jego integralność strukturalną i funkcjonalną. Kluczowy wniosek płynący z niniejszej pracy, mówiący, że warunkująca stan równowagi OUN wartość ciśnienia perfuzyjnego podczas znieczulenia desfluranem zależy głównie od wartości MAP, jest niezwykle istotną informacją dla anestezjologa praktyka. Dysponując szeroką gamą środków farmakologicznych oraz innych metod umożliwiających zwiększenie ciśnienia w krążeniu systemowym, można utrzymać CPP w granicach zapewniających właściwą perfuzję OUN.

WNIOSKI

1. Zwiększenie efektywnego stężenia desfluranu w granicach 1MAC zmniejsza CPP.
2. Desfluran w efektywnych stężeniach do 1 MAC pozostaje bez wpływu na ICP.
3. 1 MAC $E_{t_{Desfluran}}$ wywołuje depresję krążenia systemowego, czego wyrazem jest zmniejszenie MAP.
4. Wywołane desfluranem zmniejszenie CPP związane jest ze zmniejszeniem MAP, a nie ze zwiększeniem ICP.
5. Efekt depresyjny desfluranu na krążenie mózgowe i systemowe jest pochodną jego stężenia efektorowego.

PODZIĘKOWANIA

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

Piśmiennictwo:

1. Larsen R. Znieczulenie wziewne. In: Larsen R. ed. Anestezjologia. Tom I. Elsevier Urban&Partner 2013: 35–42.
2. Dupont J, Tavernier B, Ghosez Y, et al. Recovery after anaesthesia for pulmonary surgery: desflurane, sevoflurane and isoflurane. *Br J Anaesth.* 1999; 82(3): 355–359, indexed in Pubmed: [10434815](#).
3. Gupta A, Stierer T, Zuckerman R, et al. Comparison of recovery profile after ambulatory anesthesia with propofol, isoflurane, sevoflurane and desflurane: a systematic review. *Anesth Analg.* 2004; 98(3): 632–41, table of contents, indexed in Pubmed: [14980911](#).
4. Chen X, Zhao M, White PF, et al. The recovery of cognitive function after general anesthesia in elderly patients: a comparison of desflurane and sevoflurane. *Anesth Analg.* 2001; 93(6): 1489–1494, indexed in Pubmed: [11726429](#).
5. WEISKOPF RB. Cardiovascular effects of desflurane in experimental animals and volunteers. *Anaesthesia.* 1995; 50(s10): 14–17, doi: [10.1111/j.1365-2044.1995.tb06184.x](#).
6. Eger EI, Eisenkraft JB, Weiskopf RB. Circulatory effects of inhaled anesthetics. In: Eger EI, Eisenkraft JB, Weiskopf RB. ed. *The pharmacology of inhaled anesthetics.* Second edition. Library of Congress 2003: 93–124.
7. Weiskopf RB, Cahalan MK, Eger EI, et al. Cardiovascular actions of desflurane in normocarbic volunteers. *Anesth Analg.* 1991; 73(2): 143–156, indexed in Pubmed: [1854029](#).
8. Lowe D, Hettrick DA, Pagel PS, et al. Influence of volatile anesthetics on left ventricular afterload in vivo. Differences between desflurane and sevoflurane. *Anesthesiology.* 1996; 85(1): 112–120, indexed in Pubmed: [8694356](#).
9. Grundmann U, Müller M, Kleinschmidt S, et al. Cardiovascular effects of desflurane and isoflurane in patients with coronary artery disease. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1996; 40(9): 1101–1107, indexed in Pubmed: [8933850](#).
10. Shan J, Sun L, Wang D, et al. Comparison of the neuroprotective effects and recovery profiles of isoflurane, sevoflurane and desflurane as neurosurgical pre-conditioning on ischemia/reperfusion cerebral injury. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; 8(2): 2001–2009, indexed in Pubmed: [25973096](#).
11. Mielck F, Stephan H, Buhre W, et al. Effects of 1 MAC desflurane on cerebral metabolism, blood flow and carbon dioxide reactivity in humans. *Br J Anaesth.* 1998; 81(2): 155–160, indexed in Pubmed: [9813515](#).
12. Royse CF, Liew DFL, Wright CE, et al. Persistent depression of contractility and vasodilation with propofol but not with sevoflurane or desflurane in rabbits. *Anesthesiology.* 2008; 108(1): 87–93, doi: [10.1097/01.anes.0000296077.32685.26](#), indexed in Pubmed: [18156886](#).
13. Gelb A, Werner C. Chapter 5 Control of the cerebral circulation. *ASA Refresher Courses in Anesthesiology.* 2003; 31(1): 35–45, doi: [10.1097/00126869-200331010-00005](#).
14. Bedford NM, Girling KJ, Skinner HJ, et al. Effects of desflurane on cerebral autoregulation. *Br J Anaesth.* 2001; 87(2): 193–197, indexed in Pubmed: [11493488](#).
15. Strebel S, Lam AM, Matta B, et al. Dynamic and static cerebral autoregulation during isoflurane, desflurane, and propofol anesthesia. *Anesthesiology.* 1995; 83(1): 66–76, indexed in Pubmed: [7605020](#).
16. Sponheim S, Skraastad Ø, Helseth E, et al. Effects of 0.5 and 1.0 MAC isoflurane, sevoflurane and desflurane on intracranial and cerebral perfusion pressures in children. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003; 47(8): 932–938, indexed in Pubmed: [12904183](#).
17. Yildiz K, Bicer C, Aksu R, et al. A comparison of 1 minimum alveolar concentration desflurane and 1 minimum alveolar concentration isoflurane anesthesia in patients undergoing craniotomy for supratentorial lesions. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2011; 72(2): 49–59, doi: [10.1016/j.curtheres.2011.03.001](#), indexed in Pubmed: [24648575](#).
18. Fraga M, Rama-Maceiras P, Rodiño S, et al. The effects of isoflurane and desflurane on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and cerebral arteriovenous oxygen content difference in normocapnic patients with supratentorial brain tumors. *Anesthesiology.* 2003; 98(5): 1085–1090, indexed in Pubmed: [12717129](#).
19. Dube SK, Pandia MP, Chaturvedi A, et al. Comparison of intraoperative brain condition, hemodynamics and postoperative recovery between desflurane and sevoflurane in patients undergoing supratentorial

- craniotomy. *Saudi J Anaesth.* 2015; 9(2): 167–173, doi: [10.4103/1658-354X.152866](https://doi.org/10.4103/1658-354X.152866), indexed in Pubmed: [25829905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25829905/).
20. Holmström A, Rosén I, Akeson J. Desflurane results in higher cerebral blood flow than sevoflurane or isoflurane at hypocapnia in pigs. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004; 48(4): 400–404, doi: [10.1111/j.0001-5172.2004.00361.x](https://doi.org/10.1111/j.0001-5172.2004.00361.x), indexed in Pubmed: [15025598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15025598/).
 21. Ornstein E, Young WL, Fleischer LH, et al. Desflurane and isoflurane have similar effects on cerebral blood flow in patients with intracranial mass lesions. *Anesthesiology.* 1993; 79(3): 498–502, indexed in Pubmed: [8363075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8363075/).
 22. Barlow R, Karsli C, Luginbuehl I, et al. Desflurane increases cerebral blood flow velocity when used for rapid emergence from propofol anesthesia in children. *Can J Anaesth.* 2004; 51(8): 824–828, doi: [10.1007/BF03018457](https://doi.org/10.1007/BF03018457), indexed in Pubmed: [15470173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15470173/).
 23. Mielck F, Stephan H, Buhre W, et al. Effects of 1 MAC desflurane on cerebral metabolism, blood flow and carbon dioxide reactivity in humans. *Br J Anaesth.* 1998; 81(2): 155–160, indexed in Pubmed: [9813515](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9813515/).
 24. Luginbuehl IA, Fredrickson MJ, Karsli C, et al. Cerebral blood flow velocity in children anaesthetized with desflurane. *Paediatr Anaesth.* 2003; 13(6): 496–500, indexed in Pubmed: [12846705](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12846705/).
 25. Muzzi DA, Losasso TJ, Dietz NM, et al. The effect of desflurane and isoflurane on cerebrospinal fluid pressure in humans with supratentorial mass lesions. *Anesthesiology.* 1992; 76(5): 720–724, indexed in Pubmed: [1575339](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1575339/).
 26. Kaye AD, Kaye A, Kucera JJ, et al. The comparative effects of desflurane and isoflurane on lumbar cerebrospinal fluid pressure in patients undergoing craniotomy for supratentorial tumors. *Anesth Analg.* 2004; 98(4): 1127–32, table of contents, indexed in Pubmed: [15041612](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15041612/).
 27. Talke P, Caldwell JE, Richardson CA. Sevoflurane increases lumbar cerebrospinal fluid pressure in normocapnic patients undergoing transsphenoidal hypophysectomy. *Anesthesiology.* 1999; 91(1): 127–130, indexed in Pubmed: [10422937](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10422937/).
 28. Talke P, Caldwell J, Dodsont B, et al. Desflurane and isoflurane increase lumbar cerebrospinal fluid pressure in normocapnic patients undergoing transsphenoidal hypophysectomy. *Anesthesiology.* 1996; 85(5): 999–1004, indexed in Pubmed: [8916815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8916815/).
 29. Patel PM, Drummond JC. Fizjologia mózgowia oraz skutki działania leków anestetycznych. In: Miller RM, Drummond JC, ed. *Anestezjologia*. Wyd. I polskie. Elsevier Urban&Partner 2012: 79–109.
 30. Czernicki Z. Krążenie mózgowe i metabolizm. In: Szpiro-Żurkowska A, Czernicki Z, ed. *Zarys neuroanestezji*. PZWL 1997: 9–19.
 31. Holmström A, Akeson J. Cerebral blood flow at 0.5 and 1.0 minimal alveolar concentrations of desflurane or sevoflurane compared with isoflurane in normoventilated pigs. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2003; 15(2): 90–97, indexed in Pubmed: [12657993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12657993/).
 32. Holmström A, Akeson J. Desflurane increases intracranial pressure more and sevoflurane less than isoflurane in pigs subjected to intracranial hypertension. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2004; 16(2): 136–143, indexed in Pubmed: [15021282](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15021282/).
 33. Artru AA. Rate of cerebrospinal fluid formation, resistance to reabsorption of cerebrospinal fluid, brain tissue water content, and electroencephalogram during desflurane anesthesia in dogs. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1993; 5(3): 178–186, indexed in Pubmed: [8400757](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8400757/).
 34. Lutz LJ, Milde JH, Milde LN. The cerebral functional, metabolic, and hemodynamic effects of desflurane in dogs. *Anesthesiology.* 1990; 73(1): 125–131, indexed in Pubmed: [2360723](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2360723/).
 35. Lutz LJ, Milde JH, Milde LN. The response of the canine cerebral circulation to hyperventilation during anesthesia with desflurane. *Anesthesiology.* 1991; 74(3): 504–507, indexed in Pubmed: [1900397](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1900397/).
 36. Eger EI, Weiskopf RB. Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia. *Anesthesiology.* 1994; 80(2): 482–483, indexed in Pubmed: [8311337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8311337/).
 37. Weiskopf RB, Eger EI, Daniel M, et al. Cardiovascular stimulation induced by rapid increases in desflurane concentration in humans results from activation of tracheopulmonary and systemic receptors. *Anesthesiology.* 1995; 83(6): 1173–1178, indexed in Pubmed: [8533909](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8533909/).
 38. Ebert TJ, Muzi M. Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia in healthy volunteers. A comparison with isoflurane. *Anesthesiology.* 1993; 79(3): 444–453, indexed in Pubmed: [8363068](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8363068/).
 39. Ebert TJ, Perez F, Uhrich TD, et al. Desflurane-mediated sympathetic activation occurs in humans despite preventing hypotension and baroreceptor unloading. *Anesthesiology.* 1998; 88(5): 1227–1232, indexed in Pubmed: [9605682](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9605682/).
 40. Weiskopf R, Eger E, Noorani M, et al. Fentanyl, Esmolol, and clonidine blunt the transient cardiovascular stimulation induced by desflurane in humans. *Anesthesiology.* 1994; 81(6): 1350–1355, doi: [10.1097/0000542-199412000-00008](https://doi.org/10.1097/0000542-199412000-00008).
 41. Pac-Soo CK, Wang C, Chakrabarti MK, et al. Comparison of the effects of inhalational anaesthetic agents on sympathetic activity in rabbits. *Eur J Anaesthesiol.* 2000; 17(5): 311–318, indexed in Pubmed: [10926072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10926072/).
 42. Pac-Soo CK, Wang C, Ma D, et al. Vagally mediated sympathoexcitation and central depression by desflurane in rabbits. *Br J Anaesth.* 2000; 84(6): 777–782, indexed in Pubmed: [10895756](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10895756/).
 43. Pac-Soo CK, Ma D, Wang C, et al. Specific actions of halothane, isoflurane, and desflurane on sympathetic activity and A delta and C somato-sympathetic reflexes recorded in renal nerves in dogs. *Anesthesiology.* 1999; 91(2): 470–478, indexed in Pubmed: [10443611](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10443611/).
 44. Karzai W, Haberstroh J, Müller W, et al. Rapid increase in inspired desflurane concentration does not elicit a hyperdynamic circulatory response in the pig. *Lab Anim.* 1997; 31(3): 279–282, doi: [10.1258/002367797780596257](https://doi.org/10.1258/002367797780596257), indexed in Pubmed: [9230510](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9230510/).
 45. Tobias J. Propofol: Effects on the central nervous system. *J Intensive Care Med.* 2016; 15(5): 237–246, doi: [10.1177/088506660001500502](https://doi.org/10.1177/088506660001500502).
 46. Eger EI, Eisenkraft JB, Weiskopf RB. MAC. In: Eger EI, Eisenkraft JB, Weiskopf RB, ed. *The pharmacology of inhaled anesthetics*. Library of Congress 2003: 22–29.

Adres do korespondencji:

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

Otrzymano: 1.01.2018 r.
Zaakceptowano: 22.03.2018 r.