

*Gdański Uniwersytet Medyczny*

*Jolanta Wierzchowska*

***Wpływ stopniowo i gwałtownie narastających  
stężeń desfluranu na mózgowe ciśnienie  
perfuzyjne i wybrane parametry układu  
krążenia systemowego u królika***

*Praca na stopień doktora nauk medycznych*

*Promotor: dr hab. med. Zbigniew Karwacki, prof. nadzw GUMed*

*Zakład Neuroanestezjologii*

*Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii*

*Gdańsk, 2017*

*Wszystkim, którzy przyczynili się do powstania tej  
pracy składam wyrazy wdzięczności*

*Szczególnie serdecznie dziękuję*

***Panu Profesorowi dr hab. med. Zbigniewowi Karwackiemu***

*Kierownikowi Zakładu Neuroanestezjologii*

*Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego*

*za nieocenioną pomoc, zaangażowanie i niezwykłą cierpliwość.*

***Dziękuję***

*Panu Profesorowi dr hab. med. Januszowi Morysiowi*

*Kierownikowi Zakładu Anatomii i Neurobiologii*

*Katedry Anatomii*

*Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego*

*za pomoc i stworzenie warunków do przeprowadzenia badań.*

*Panu Profesorowi dr hab. med. Przemysławowi Kowiańskiemu*

*z Zakładu Anatomii i Neurobiologii Katedry Anatomii*

*Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego*

*za życzliwość i udział w realizacji badań.*

*Koleżankom i Kolegom z Samodzielnego Zespołu Neuroanestezjologii*

*i Kliniki Neurochirurgii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku*

*oraz*

*Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Copernicus PL*

*za wsparcie i słowa otuchy.*

*Mamie i Agatce*

## ***Spis treści***

<b>I. Wstęp</b>	<b>1</b>
<b>II. Cel pracy</b>	<b>20</b>
<b>III. Materiał i metodyka badań</b>	<b>22</b>
1. Ogólna charakterystyka badanych grup	22
2. Przebieg doświadczenia	22
3. Charakterystyka warunków doświadczenia	26
4. Opracowanie statystyczne	37
<b>IV. Wyniki</b>	<b>38</b>
1. Mózgowe ciśnienie perfuzyjne (CPP)	38
2. Ciśnienie śródczaszkowe (ICP)	40
3. Średnie ciśnienie krwi tętniczej (MAP)	42
4. Częstość akcji serca (AS)	44
5. Korelacje w grupie I	46
6. Korelacje w grupie II	48
<b>V. Dyskusja</b>	<b>51</b>
<b>VI. Wnioski</b>	<b>65</b>
<b>VII. Piśmiennictwo</b>	<b>66</b>
<b>VIII. Streszczenie</b>	<b>85</b>
<b>IX. Streszczenie w języku angielskim</b>	<b>87</b>

# Wykaz używanych skrótów

<b>AVDO<sub>2</sub></b>	<i>tętniczo-żylna różnica zawartości tlenu</i>
<b>BIS</b>	<i>indeks bispektralny</i>
<b>CBF</b>	<i>mózgowy przepływ krwi</i>
<b>CBV</b>	<i>mózgowa objętość krwi</i>
<b>CMR<sub>glu</sub></b>	<i>zużycie glukozy przez mózg</i>
<b>CMRO<sub>2</sub></b>	<i>zużycie tlenu przez mózg</i>
<b>CPP</b>	<i>mózgowe ciśnienie perfuzyjne</i>
<b>EEG</b>	<i>elektroencefalografia</i>
<b>EKG</b>	<i>elektrokardiografia</i>
<b>ETCO<sub>2</sub></b>	<i>końcowo-wydechowe stężenie dwutlenku węgla</i>
<b>ET<sub>des</sub></b>	<i>końcowo-wydechowe stężenie desfluranu</i>
<b>GABA<sub>A</sub></b>	<i>kwasy γ-aminomasłowy</i>
<b>GlyR</b>	<i>receptor glicynowy</i>
<b>ICP</b>	<i>ciśnienie śródczaszkowe</i>
<b>LCBFP</b>	<i>ciśnienie płynu mózgowo rdzeniowego w odcinku lędźwiowym</i>
<b>MAP</b>	<i>średnie ciśnienie tętnicze</i>
<b>NMDA</b>	<i>kwasy N-metylo-D-asparginowy</i>
<b>OUN</b>	<i>ośrodkowy układ nerwowy</i>
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	<i>prężność dwutlenku węgla we krwi tętniczej</i>
<b>PaO<sub>2</sub></b>	<i>prężność tlenu we krwi tętniczej</i>
<b>PET</b>	<i>pozytronowa tomografia emisyjna</i>
<b>SpO<sub>2</sub></b>	<i>wysycenie tlenem hemoglobiny krwi tętniczej</i>
<b>SPECT</b>	<i>tomografia emisyjna pojedynczego fotonu</i>
<b>TCD</b>	<i>przezczaszkowa ultrasonografia dopplerowska</i>

## **I. Wstęp**

Już w czasach starożytnych używano różnych środków w celu zminimalizowania odczuwania bólu. Pierwsze doniesienia o zastosowaniu opium przez Sumeryjczyków datowane są na ok 4000r p.n.e. [1]. Rozwinięte cywilizacje stosowały szereg pochodnych roślin: maku, konopii, mandragory, bielunia, lulka czarnego [2]. W Chinach powszechna była akupunktura, a pierwsze informacje na ten temat pochodzą z XVII w p.n.e. Doniesienia z IV w p.n.e mówią o celowym wywołaniu utraty przytomności poprzez ucisk na tętnice szyjne. Taki rodzaj „znieczulenia” obowiązywał w Syrii i Egipcie podczas operacji oka. Badania archeologiczne dowiodły, iż w mitycznej świątyni Apollina ulatniały się gazy, jednym z których był prawdopodobnie etylen, pod wpływem którego wyrocznia delficka wygłaszała swoje słynne przepowiednie. Wreszcie, to także ze starożytności pochodzi użyte przez Platona w dziele „Timaeus” słowo ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ – *bez czucia* – od którego wywodzi się zaproponowana w 1846r. przez Oliviera Holmesa współczesna nazwa anestezjologia [3].

Pierwsze stulecia naszej ery, chociaż wiązały się z rozwojem nowych technik chirurgicznych, nie przyniosły większego postępu w ewolucji metod znieczulenia. Przełomowym dla rozwoju był dopiero rok 1540, kiedy to Valerius Cordus dokonał syntezy eteru, a Paracelsus zastosował go po raz pierwszy na zwierzętach [4].

Jednak dopiero wiek XVII i epoka Oświecenia zapoczątkowały gwałtowny rozkwit nauki i techniki, w tym również medycyny. Dzięki postępowi w anestezjologii, coraz bezpieczniejszym i doskonalszym metodom znieczulenia, możliwy stał się rozwój dziedzin zabiegowych. Dokonano syntezy i wprowadzono do praktyki klinicznej nowe anestetyki wziewne

(podtlenek azotu, chloroform), a najbardziej spektakularnym wydarzeniem była, przeprowadzona w Bostonie 16 października 1846 roku, pierwsza publiczna prezentacja znieczulenia eterowego [5]. W Polsce, w Krakowie, pierwszego znieczulenia eterem dokonał już 6 lutego 1847 roku Profesor Ludwik Bierkowski [6].

Udoskonalaniu środków farmakologicznych towarzyszył postęp w zakresie tworzenia nowych przyrządów, w tym kolejnych aparatów do znieczulenia ogólnego, a także rozwój nowych technik anestezjologicznych, np. intubacji tchawicy, kaniulacji żył. Na początku ubiegłego stulecia dokonał się kolejny przełom w rozwoju anestezjologii – w 1903 roku dokonano syntezy pierwszego barbituranu, barbitalu, tym samym rozpoczynając erę znieczulenia dożylnego [7]. W następnych latach wprowadzano kolejne leki z tej grupy, a także pochodne benzodwuzepin, imidazolu i alkilofenoli. Kamieniem milowym w rozwoju anestezjologii oraz medycyny zabiegowej było wprowadzenie do praktyki klinicznej środków zwiotczających mięśnie prądkowane oraz leków przeciwbólowych pochodzenia opioidowego. Dokonano także syntezy kolejnych anestetyków wziewnych: halotanu, enfluranu, izofluranu, desfluranu, sevofluranu [8,9]. Równoczesne stosowanie tych specyfików dało podstawy współczesnym zasadom tzw. znieczulenia ogólnego złożonego. Równoległe rozwinęła się inna technika, polegająca na wyłącznym stosowaniu środków dożylnych, tzw. anestezja całkowicie dożylna (TIVA) [10,11].

Ostatnie dziesięciolecia przyniosły ogromny progres, a poszukiwania nowych rozwiązań, wsparte rewolucją technologiczną, zaowocowały przybliżeniem do celu – stworzenia anestetyku idealnego: bezpiecznego, sterowalnego, pozbawionego działań ubocznych. Tutdzież dostępne obecnie zaawansowane rozwiązania aparaturowe umożliwiają precyzyjne

dawkowanie, oparte na rzeczywistych pomiarach lub skomplikowanych modelach matematycznych. Dzięki temu możliwe jest bezpieczne przeprowadzenie bardzo inwazyjnych i skomplikowanych procedur medycznych.

Stosowane obecnie eterowe anestetyki wziewne, jak izofluran, sewofluran i desfluran działają wielomejskowo na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) i rdzeń kręgowy. Do głównych efektów czynnościowych należą niepamięć i utrata świadomości, które są następstwem oddziaływania na korę mózgu, twór siatkowaty, wzgórze, podwzgórze, ciało migdałowate. A towarzyszące im zwiótczenie mięśni jest konsekwencją wpływu na rdzeń kręgowy, a być może również na ośrodki ponadrdzeniowe [12,13,14,15,20].

Zmiany czynnościowe w OUN, odpowiadające za stan znieczulenia, wywołane są modulacją odpowiedzi neuronalnej na specyficzne neuroprzekaźniki, a kluczową rolę w tym procesie pełnią receptory  $GABA_A$ , GlyR i - w mniejszym stopniu - NMDA. Anestetyki wziewne, w obszarze postsynaptycznym, bezpośrednio aktywują hamujące receptory  $GABA_A$  i GlyR, oraz działają w obszarze presynaptycznym poprzez zwiększenie uwalniania GABA. Interakcja wziewnych środków hipnotycznych z receptorami  $GABA_A$  obejmuje potencjalizację szybkiej hamującej fazy transmisji poprzez przedłużenie postsynaptycznego potencjału hamującego, bezpośrednie połączenie z alfa-spiralą, a także bezpośrednie pobudzenie receptora [16,17,18]. Działanie na postsynaptyczne pobudzające receptory NMDA jest również dwutorowe i polega na hamowaniu uwalniania neuroprzekaźnika, którym jest glutaminian, oraz na mniej wyrażonym bezpośrednim wpływie na sam receptor [9].



Oprócz wykorzystywanego podczas znieczulenia ogólnego efektu anestetycznego środków halotanowych, mają one wpływ na szereg innych układów.

W istotny sposób wpływają na fizjologię układu oddechowego. Działają bronchodylatacyjnie, a efekt ten jest bardziej zaznaczony w dystalnych drogach oddechowych; spowalniają proces oczyszczania błony śluzowej oskrzeli poprzez spowolnienie i desynchronizację ruchów rzęsek oraz zmianę właściwości śluzu [21,22,23,24]. Zmniejszeniu ulega objętość oddechowa, wentylacja minutowa, występuje zależne od dawki przyspieszenie częstości oddechów. Niejasne jest działanie prozapalne anestetyków wziewnych i związane z nim ostre uszkodzenie płuc (ang. acute lung injury - ALI), dostępne także są informacje na temat ochronnej roli anestetyków wziewnych i poprawie fizjologicznej czynności płuc pod wpływem ich stosowania w ALI [25,26,27]. Kluczowe, i obarczone implikacjami klinicznymi w codziennej praktyce anestezjologicznej, jest hamowanie odpowiedzi oddechowej na hiperkapnię i hipoksję, szczególnie u pacjentów obciążonych chorobami płuc [28,29].

Anestetyki halotanowe znacząco oddziałują na funkcjonowanie układu krążenia, a ostateczny skutek jest wypadkową wpływu na kurczliwość mięśnia sercowego, bezpośredniego działania na naczynia tętnicze i żyłne oraz autonomiczny układ nerwowy [30,31]. Efekt inotropowy ujemny jest charakterystyczny dla wszystkich środków z tej grupy, i koreluje wraz ze wzrostem MAC oraz jest silniej wyrażony u pacjentów z wcześniej istniejącymi zaburzeniami kurczliwości serca [32,33,34]. Nowsze anestetyki wziewne nie zwiększają wrażliwości mięśnia sercowego na arytmogenne działanie epinefryny, dlatego nie powodują nad- i komorowych zaburzeń rytmu [35,36,37,38]. Zależne od stężenia

obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, wynikające głównie ze spadku oporu naczyniowego (ang. systemic vascular resistance - SVR) spowodowane jest hamującym wpływem anestetyków wziewnych na układ współczulny i zahamowaniem odruchu z baroreceptorów [39,40,41]. Ponadto opisywany jest też efekt rozszerzenia naczyń obwodowych poprzez bezpośrednie działanie na mięśniówkę gładką naczyń krwionośnych oraz ich śródbłonek [44]. Jednak wpływ na naczynia wieńcowe pozostaje niewielki, a stosowane w praktyce klinicznej stężenia nie wywołują zespołu podkradania [30,42,43]. W ostatnich latach wielką wagę przywiązuje się do zjawiska tzw. hartowania mięśnia sercowego. W badaniach wykazano, iż lotne anestetyki halogenowe podane przed zamknięciem tętnicy wieńcowej oraz w trakcie reperfuzji mają istotny wpływ na ograniczenie obszaru niedokrwienia, przez co wywierają działanie kardioprotekcyjne wykorzystywane podczas operacji kardiochirurgicznych [45,46,47,48,49,103,138,144,153]. Trwają badania nad wykazaniem podobnego wpływu na niedokrwioną tkankę nerwową [50,51,52,53].

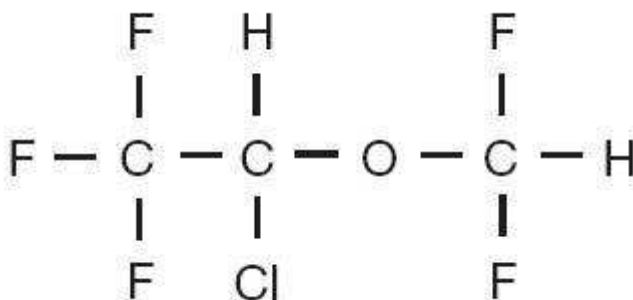
Wszystkie anestetyki wziewne wykazują działanie zwiotczające mięśnie oraz nasilają efekt dożylnych środków zwiotczających mięśnie prążkowane. W grupie pacjentów predysponowanych mogą wywołać hipertermię złośliwą. [54,55,56,157]

Parametrem, który w praktyce pozwala określić siłę działania poszczególnych anestetyków halogenowych oraz dokonać ich porównania jest minimalne stężenie pęcherzykowe (ang. minimal alveolar concentration - MAC), czyli taka wartość stężenia wziewnego środka anestetycznego, przy której 50% pacjentów nie reaguje na nacięcie skóry. Im niższa jest wartość MAC, tym siła działania anestetyku większa. Inną właściwością charakterystyczną dla tej grupy środków farmakologicznych jest tzw.

współczynnik rozdziału krew/gaz lub tkanka/krew, który jest miarą rozpuszczalności anestetyku wziewnego. Im większa jest rozpuszczalność, tym większy współczynnik. W praktyce klinicznej oznacza to różny czas potrzebny do wysycenia tkanek, w tym mózgu, a więc do osiągnięcia odpowiedniej głębokości znieczulenia [57].

Przedstawione powyżej cechy, choć wspólne dla całej grupy anestetyków wziewnych, nie występują w jednakowym nasileniu, co pozwala na dobór odpowiedniego środka do określonej sytuacji klinicznej. Współcześnie w praktyce anestezjologicznej stosowane są najczęściej trzy najnowocześniejsze.

Izofluran, zsyntetyzowany w roku 1965 a wprowadzony do praktyki klinicznej w 1979 roku, dzięki znacznie niższemu od swoich poprzedników współczynnikowi rozdziału krew/gaz i tkanka/krew pozwala na szybszą indukcję znieczulenia oraz wybudzenie.

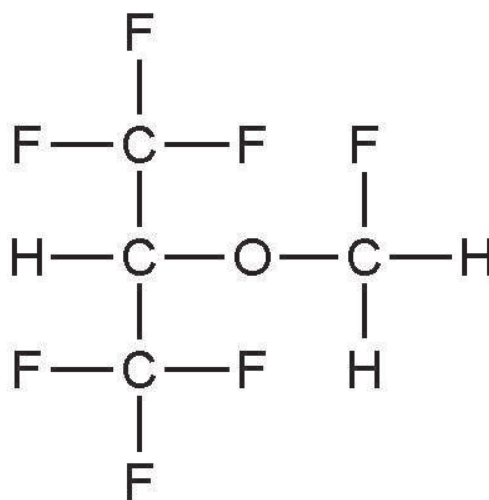


Ryc. 1 Wzór chemiczny izofluranu

Ze względu na drażniący zapach nie powinien być stosowany w indukcji wziewnej, lecz jako środek podtrzymujący znieczulenie ogólne złożone. Preparaty handlowe izofluranu są stabilne chemicznie, nie reagują z wapnem sodowanym, a lek metabolizowany jest tylko w 0,2%. Wykazuje typowy dla całej grupy anestetyków wziewnych wpływ ogólnoustrojowy,

ponadto stosunkowo chętnie wykorzystywany jest w neuroanestezjologii, gdyż w stężeniach poniżej 1,0 MAC nie powoduje wzrostu przepływu mózgowego i ciśnienia śródczaszkowego [58].

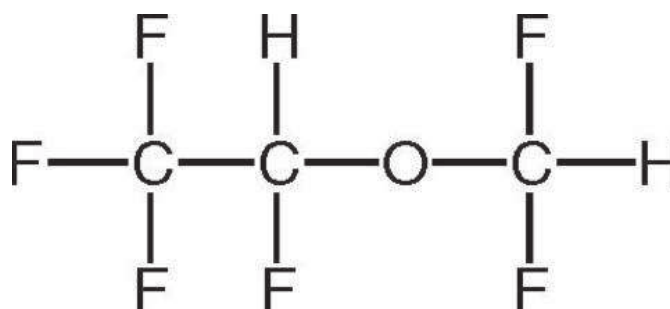
Sewofluran, stosowany w anestezjologii od początku lat 90-tych XX wieku, charakteryzuje się niższymi od izofluranu współczynnikami rozdziału krew/gaz i tkanka/krew. Ponadto ze względu na niedrażniący zapach wykorzystywany jest we wziewnej indukcji znieczulenia, zajmując bardzo ważne miejsce w anestezjologii pediatrycznej [61,107]. Metabolizowany jest w 5%, a metabolity: fluorki nieorganiczne i heksafluoruiopropanol oraz substraty reakcji sewofluranu z wapnem sodowanym mogą potencjalnie wywierać działanie nefro i hepatotoksyczne. Ze względu na stosunkowo niewielki wpływ na krążenie mózgowe, znajduje zastosowanie w znieczuleniu ogólnym złożonym podczas operacji neurochirurgicznych [59].



Ryc.2 Wzór chemiczny sewofluranu.

Desfluran, zsyntetyzowany w latach 60-tych ubiegłego wieku przez Ohio Medical jako jeden z około siedmiuset wziewnych anestetyków halogenowych, otrzymał pierwotnie roboczy numer #653 [60,62,155]. Ze

względu na skomplikowany proces wytwarzania oraz niską temperaturę wrzenia (23,5°C), powodującą konieczność stosowania w specjalnych parownikach, początkowo pozostał tylko w fazie laboratoryjnej [63,64]. Dopiero postęp technologiczny w kolejnych latach umożliwił powrót do badań nad desfluranem oraz wprowadzenie go w roku 1992 do praktyki klinicznej. Ze względu na najniższy spośród wszystkich anestetyków wziewnych współczynnik rozdziału krew/gaz (0,45) oraz tkanka/krew jest najszybciej wchłanianym i eliminowanym anestetykiem wziewnym [66]. Klinicznie właściwość ta znajduje zastosowanie w codziennej praktyce, umożliwiając wysoką sterowność znieczulenia oraz szybkie wybudzenie, bez efektu wtórnej senności wynikającego z redystrybucji leku z tkanki tłuszczowej [116,118,122].



Ryc. 3 Wzór chemiczny desfluranu

Wszystko to sprawia, iż desfluran jest obecnie prawdopodobnie najchętniej stosowanym środkiem podczas znieczulenia ogólnego złożonego. To szerokie zastosowanie ograniczone jest nieco przez silny, drażniący zapach, uniemożliwiający przeprowadzenie indukcji wziewnej. Bardzo niski metabolizm (0,02%) i wynikająca z niego prawie całkowita eliminacja w stanie niezmienionym przez płuca, powodują brak hepato- i nefrotoksyczności [65]. Wpływ na układ krążenia manifestuje się przede

wszystkim zależnym od stężenia wzrostem częstości akcji serca oraz obniżeniem ciśnienia tętniczego, wynikającym głównie z rozszerzenia łożyska naczyniowego i związanego z tym spadku oporu obwodowego, a w mniejszym stopniu z działania inotropowo ujemnego [66,67,68,151,152, 154]. Pojemność minutowa serca, w zakresie terapeutycznych wartości MAC, nie ulega zasadniczym zmianom. Desfluran rozszerza naczynia wieńcowe, nie wykazano jednak, aby wywoływał zjawisko podkradania, podkreśla się natomiast jego protekcyjne działanie na mięsień sercowy, które wykorzystywane w tzw. hartowaniu serca przed niedokrwieniem [45,46,68,103,138,144,158].

Podobnie do krążenia obwodowego, również naczynia mózgowe pod wpływem desfluranu ulegają poszerzeniu, przez co wzrasta wewnątrzczaszkowa objętość krwi, co może prowadzić do wzrostu ciśnienia śródczaszkowego [68,69,70]. Wykorzystywany klinicznie efekt anestetyczny znajduje odbicie w depresji aktywności encefalograficznej, a przy stężeniu 1,7 MAC występuje charakterystyczny dla głębokich zaburzeń świadomości zapis naprzemiennych faz aktywności wysokowoltażowej i braku aktywności, tzw. burst suppression [71,72,157]. Wartym podkreślenia jest, iż desfluran nie wykazuje działania epileptogennego [73].

Obecnie, w codziennej praktyce klinicznej, anestezjolog dysponuje nowoczesnymi rozwiązaniami technicznymi, umożliwiającymi monitorowanie czynności układu krążenia i oddechowego. Oprócz rutynowych pomiarów: ciągłego zapisu krzywej EKG z analizą zaburzeń rytmu, częstości akcji serca, pomiaru ciśnienia tętniczego metodą pośrednią lub bezpośrednią, monitorowania zwiotczenia mięśni poprzecznie prążkowanych, wysycenia tlenem hemoglobiny, pomiaru stężenia gazów w mieszaninie oddechowej, coraz częściej standardem stają się

zaawansowane metody pomiarów hemodynamicznych. Dzięki nim w czasie bieżącym możliwa jest ocena rzutu serca czy oporu obwodowego, a przede wszystkim szybka reakcja na niekorzystne zmiany.

Znacznie trudniejsze jest monitorowanie ośrodkowego układu nerwowego. W warunkach sali operacyjnej powszechnie wykorzystuje się do oceny głębokości znieczulenia metodę analizy indeksu bispektralnego lub entropii, które w dużej mierze opierają się na cyfrowej analizie zapisu encefalogramu z okolicy czołowej [74,75,76,77,105]. W uzasadnionych przypadkach, szczególnie gdy technika operacyjna wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia zmian niedokrwiennych w jednej półkuli mózgu zastosowanie znajduje pomiar oksymetrii mózgowej. Inne metody, jak przezczaszkowa ultrasonografia dopplerowska (ang. Transcranial Doppler Ultrasonography – TDC), pomiar saturacji w opuszce żyły szyjnej wewnętrznej ( $SjO_2$ ), czy ciśnienia śródczaszkowego (ang. Intracranial Pressure – ICP) są skomplikowane i często inwazyjne, a więc w praktyce codziennej wykorzystywane w szczególnych sytuacjach [78].

Ograniczone możliwości monitorowania perfuzji mózgowej, warunkującej prawidłowe funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego, stanowią istotny problem, a występujące nierzadko pooperacyjne dysfunkcje poznawcze [79] zdają się być potwierdzeniem, iż utrzymanie wartości ciśnienia systemowego i utlenowania krwi w granicach normy nie zabezpiecza w pełni przed wystąpieniem incydentów niedokrwienia lub niedotlenienia, prowadzących do ogniskowego, a w najcięższych przypadkach uogólnionego uszkodzenia mózgu.

Mózg, chociaż stanowi tylko około 2% masy ciała, otrzymuje 15% rzutu serca i zużywa 20% tlenu dostępnego w łożysku naczyniowym. Za dostarczanie krwi do organu odpowiada specyficzny układ naczyń



tętnicznych. Unikalność polega na obecności swoistych wewnątrzczaszkowych połączeń pomiędzy głównymi naczyniami doprowadzającymi krew do mózgu, które tworzą tzw. koło Willisa, skąd odchodzą symetrycznie poszczególne tętnice mózgowe. Takie rozwiązanie, będące de facto systemem by-passów, minimalizuje ryzyko wystąpienia niedokrwienia w wypadku niedrożności jednej lub nawet dwóch z czterech głównych tętnic doprowadzających. Mózg bowiem, w przeciwieństwie do innych narządów nie posiada rezerw energetycznych, a jego prawidłowe funkcjonowanie oraz integralność strukturalna zależą od nieprzerwanej dostawy tlenu i glukozy, za co odpowiedzialny jest mózgowy przepływ krwi (ang. Cerebral Blood Flow – CBF), będący wypadkową ciśnienia perfuzyjnego w naczyniach mózgowych i oporu tych naczyń. Wartość prawidłowa CBF wynosi około 50ml/min/100g tkanki mózgowej, z czego 80% kierowane jest do substancji szarej, a pozostałe 20% do istoty białej [79,80,81]. W warunkach fizjologicznych przepływ mózgowy podlega autoregulacji, która polega na utrzymaniu jego stałego poziomu, niezależnie od zmian średniego ciśnienia tętniczego (ang. Mean Arterial Pressure – MAP) w zakresie 50 – 150 mmHg. Zjawisko to polega na zdolności do dostosowywania mózgowego oporu naczyniowego do zmiany mózgowego ciśnienia perfuzyjnego. Autoregulacja krążenia mózgowego utrzymuje CBF na niezmiennym poziomie, mimo wahań MAP lub CPP poprzez zmiany oporu przedwłośniczkowych tętniczek krążenia mózgowego. 1 MAC desfluranu upośledza, a 1.5 MAC całkowicie wyłącza mechanizm autoregulacji [83,137]. W podobnych stężeniach isofluran pozostaje prawie bez wpływu na autoregulację [84]. Natomiast sevofluran pozostaje bez wpływu na autoregulację krążenia mózgowego w stężeniach przekraczających 1,5 MAC [85,86].



Globalny przepływ mózgowy utrzymywany jest na stałym poziomie, natomiast przepływ lokalny jest zmienny i zależny od aktywności metabolicznej w poszczególnych obszarach mózgu. Zwiększona aktywność neuronów prowadzi do wzrostu lokalnego współczynnika metabolizmu mózgowego (ang. Cerebral Metabolic Rate – CMR), ze szczególnym uwzględnieniem metabolizmu tlenu (CMRO<sub>2</sub>) i glukozy (CMR<sub>glu</sub>). Wzrost zapotrzebowania na substancje odżywcze skutkuje spotęgowaniem przepływu, co określane jest mianem „sprężenia metabolizm-przepływ” [80,81,87].

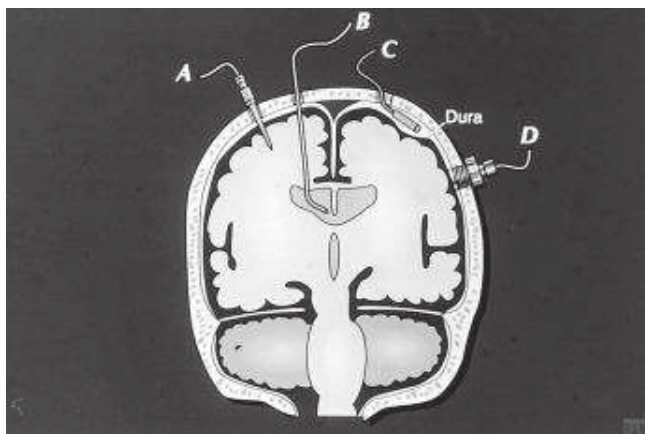
Kolejnym elementem chemicznej regulacji mózgowego przepływu krwi jest reakcja na zmiany prężności dwutlenku węgla we krwi tętniczej (PaCO<sub>2</sub>), wyrażona najwyraźniej w zakresie wartości fizjologicznych. CBF zmienia się o 1-2ml/100g/min na każdy 1mmHg zmiany PaCO<sub>2</sub>. CO<sub>2</sub>-reaktywność naczyń mózgowych jest silnym regulatorem wielkości CBF, który nie podlega wpływowi stosowanych w klinicznych stężeniach wszystkich wziewnych środków hipnotycznych [88]. Natomiast zmiana wartości prężności tlenu we krwi tętniczej (PaO<sub>2</sub>) w zakresie normy pozostaje bez wpływu na CBF, podczas gdy hipoksja powoduje gwałtowny jego wzrost. Znaczenie dla regulacji CBF mają również zmiany temperatury ciała, lepkości krwi, hematokrytu, mechanizmy neuroregulacyjne [80,81,82,83,84,89].

Siłą napędową CBF jest mózgowe ciśnienie perfuzyjne (ang. Cerebral Perfusion Pressure – CPP), wyliczane ze wzoru:

$$CPP = MAP - ICP$$

Ciśnienie wewnątrzczaszkowe, będące wynikiem obecności w ograniczonej strukturami kostnymi przestrzeni takich składowych, jak: tkanka mózgowa, płyn mózgowo-rdzeniowy i krew, stanowi w warunkach fizjologii wartość stałą i jest wypadkową równowagi pomiędzy poszczególnymi elementami. ICP u pacjentów bez patologii wewnątrzczaszkowej nie jest zwykle monitorowane w codziennej praktyce anestezjologicznej i przyjmujemy, iż mieści się w granicach 5-15mmHg. Natomiast średnie ciśnienie tętnicze jest parametrem mierzonym rutynowo, często w sposób ciągły, ponadto stosunkowo prostym do modyfikacji. Za dolną granicę autoregulacji (ang. Lower Limit of Autoregulation – LLA) umownie uznaje się wartość 50mmHg, jednak coraz więcej danych wskazuje na konieczność przesunięcia tej granicy do 70mmHg, stąd wyliczona norma CPP to 55-60mmHg. Należy podkreślić prawdopodobieństwo przesunięcia LLA w stronę wartości wyższych u osób starszych i obciążonych nadciśnieniem tętniczym. Szczególną uwagę należy objąć pacjentów z patologią wewnątrzczaszkową, skutkującą wzrostem ICP, u których monitorowanie ciśnienia śródczaszkowego i utrzymywanie adekwatnego MAP zwiększa szanse na utrzymanie wystarczającego dla podtrzymania funkcji życiowych mózgu CBF [78,81,82].

W praktyce klinicznej wykorzystuje się kilka sposobów pomiaru ICP. Technika pomiaru polega na implantacji fiberoptycznego czujnika w odpowiedniej przestrzeni: nadwardówkowo, podwardówkowo, śródmiąższowo lub dokomorowo, przy czym ostatnia lokalizacja uważana jest za najlepszą, dodatkowo umożliwiającą drenaż terapeutyczny płynu mózgowo-rdzeniowego [90]. Założenie czujnika do pomiaru ICP, chociaż dostarcza istotnych informacji, obarczone jest ryzykiem poważnych powikłań, jak krwawienia lub zakażenia [91].



- A. Czujnik śródmiaższowy
- B. Czujnik dokomorowy
- C. Czujnik podtwardówkowy
- D. Wkręt nadtwardówkowy

Ryc. 4. Lokalizacja sensorów ICP

W pewnych sytuacjach klinicznych pomocne mogą się okazać nieinwazyjne metody oceny ciśnienia śródczaszkowego, np. najczęściej obecnie wykorzystywana ultrasonograficzna ocena szerokości osłonki nerwu wzrokowego [92]. Jakkolwiek nie daje ona możliwości uzyskania wartości bezwzględnej ICP, pozwala ocenić występowanie nadciśnienia śródczaszkowego, a także prześledzić trend zmian [92].

Średnie ciśnienie tętnicze, warunkujące perfuzję narządową oraz homeostazę organizmu, a w szczególności ośrodkowego układu nerwowego, jest wypadkową wielu elementów składających się na funkcjonowanie układu krążenia. Jego wartość wyliczana jest ze wzoru:

$$MAP = (CO \times SVR) + CVP$$

Gdzie: CO – rzut serca (ang. Cardiac Output), SVR – opór obwodowy (ang. Systemic Vascular Resistance), CVP – ośrodkowe ciśnienie żyłne (ang. Central Venous Pressure).

We współcześnie stosowanych monitorach nieinwazyjnych MAP wyliczane jest z uproszczonego wzoru:

$$MAP = DP + \frac{SP - DP}{3}$$

Gdzie: DP – ciśnienie rozkurczowe (ang. Diastolic Pressure), SP – ciśnienie skurczowe (ang. Systolic Pressure).

Każdy z elementów składowych powyższych wzorów to wypadkowa wielu czynników. CO zależny bezpośrednio od objętości wyrzutowej (ang. Stroke Volume – SV) i częstości akcji serca (ang. Heart Rate – HR), pośrednio jest wykładnikiem kurczliwości mięśnia serca, objętości wstępnej i następczej. Oceny kurczliwości mięśnia sercowego w warunkach klinicznych można dokonać jedynie metodami pośrednimi, w praktyce głównie na podstawie frakcji wyrzutowej (ang. Ejection Fraction – EF), przy zastrzeżeniu, iż jest to badanie obarczone dość dużą granicą błędu. Częstość akcji serca, będąca najważniejszym mechanizmem zwiększającym rzut serca, podlega kontroli autonomicznego układu nerwowego. Układ bodźcoprzewodzący serca, węzeł zatokowo-przedsionkowy i przedsionkowo-komorowy i komory serca stymulowane są przez aktywację układu współczulnego, czego efektem jest przyspieszenie akcji serca. Przeciwny efekt jest wynikiem uaktywnienia układu przywspółczulnego [93,156,159].

Opór obwodowy, zależny od gradientu ciśnień pomiędzy aortą a prawym przedsionkiem serca oraz przepływu krwi przez łożysko naczyniowe, zmienia się pod wpływem lepkości krwi, długości naczynia krwionośnego, ale przede wszystkim jest odwrotnie proporcjonalny do

czwartej potęgi jego promienia. Stąd wszystkie stany prowadzące do zmiany napięcia ściany naczyń krwionośnych, skutkujące ich obkurczeniem bądź rozszerzeniem są kluczowe dla wartości SVR [93].

Znajomość i zrozumienie powyższych mechanizmów oraz wpływu stosowanych w praktyce anestezyjologicznej leków i technik znieczulenia ma kardynalne znaczenie dla bezpieczeństwa pacjenta i ostatecznego rezultatu całej procedury operacyjnej.

Współcześnie stosowane są trzy główne typy znieczulenia ogólnego: znieczulenie całkowicie dożylnie (ang. Total Intravenous Anesthesia – TIVA) [94], znieczulenie ogólne indukowane wziewnie (ang. Volatile Induction and Maintenance Anesthesia – VIMA) [95, 96, 97,98] oraz znieczulenie ogólne złożone. VIMA wykorzystywana jest najczęściej podczas znieczulenia pacjenta pediatrycznego [, u dorosłych znajduje zastosowanie w przypadku ryzyka trudnej intubacji, gdy utrzymanie oddechu spontanicznego przy jednoczesnym zniesieniu świadomości zapewnia szerszy margines bezpieczeństwa podczas indukcji [95]. Metoda ta wymaga jednak zastosowania wysokich stężeń anestetyku wziewnego oraz dużego przepływu gazów, co nie pozostaje bez wpływu na parametry układu krążenia i oddechowego, a także na skażenie środowiska sali operacyjnej. Ponadto w praktyce ogranicza możliwość wyboru anestetyku wziewnego jedynie do sewofluranu [96]. Dlatego też najczęściej stosowaną na co dzień techniką jest znieczulenie ogólne złożone, polegające na indukcji znieczulenia drogą dożylną, następnie jego podtrzymaniu przy użyciu anestetyków wziewnych. Przy czym istnieje szereg modyfikacji polegających na użyciu różnych metod zapewnienia drożności dróg oddechowych ( rurki ustno-gardłowej, rurki intubacyjnej, maski krtaniowej), jak również

zastosowania leków zwiotczających mięśnie poprzecznie prążkowane czy opioidów.

Większość ze stosowanych w praktyce klinicznej anestetyków wziewnych w temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem atmosferycznym występuje w fazie ciekłej, zatem zanim zostaną doprowadzone do pacjenta muszą zostać przekształcone w parę [95,99]. Służą do tego specjalne parowniki, których konstrukcja jest charakterystyczna dla konkretnego anestetyku i ma zapewnić utrzymanie stałego stężenia postaci gazowej, niezależnie od czynników zewnętrznych. Klasyczne parowniki działają na zasadzie przepływowej, polegającej na tym, iż cała objętość świeżego gazu kierowana jest poprzez parownik, wewnątrz którego dochodzi do rozdziału strumienia, tak aby docelowo pobrana została z komory parowania tylko żądana ilość anestetyku [99]. Wszelkie zmiany ustawień docelowego stężenia skutkują zmianą proporcji przepływu świeżych gazów wewnątrz urządzenia. Wyjątkowy pod względem budowy i funkcji jest parownik dla desfluranu, którego niski punkt wrzenia i wysokie ciśnienie par (3-4 krotnie wyższe niż pozostałych środków z tej grupy) wymagają specjalnej konstrukcji podgrzewanej do 39°C oraz sterowanego elektronicznie regulatora [63,64,95,99]. Innym, wykorzystywanym w nowocześniejszych aparatach do znieczulenia, sposobem precyzyjnego wprowadzania anestetyków halogenowych do układu oddechowego jest tzw. mieszalnik, wykorzystujący efekt Venturiego, a jego najbardziej zaawansowaną odmianą są urządzenia powodujące bezpośredni wtrysk anestetyku do układu oddechowego (ang. Direct Injection of Volatile Agents – DIVA) [100].

Od czasów, kiedy pierwsze anestetyki wziewne stosowano metodą otwartą, dzieli nas przepaść technologiczna. Współczesne aparaty do znieczulenia to zaawansowane technicznie urządzenia, wyposażone w

moduły elektroniczne, wykorzystujące skomplikowane algorytmy matematyczne. Oferują nie tylko wyrafinowane tryby wentylacji, umożliwiające dostosowanie do wielu sytuacji klinicznych, ale przede wszystkim precyzyjne, oparte na rzeczywistych pomiarach dawkowanie gazów w mieszaninie oddechowej. Najbardziej „inteligentne” rozwiązania wymagają od anestezjologa zaprogramowania pożądaných końcowo wydechowych wartości anestetyku wziewnego oraz stężeń gazów oddechowych, podczas gdy aparat do znieczulenia tak modyfikuje parametry przepływu, aby osiągnąć zadaną wartość [100]. Ten kierunek rozwoju nowoczesnej anestezji zdaje się obecnie dominować, a znieczulenie kontrolowane wartością docelową (ang. Target Controlled Anaesthesia – TCA) stanie się prawdopodobnie codziennością.

Większość nowoczesnych aparatów do znieczulenia przystosowanych jest także do pracy na niskich lub minimalnych przepływach, co znacząco redukuje zużycie środków anestetycznych, a przez to zanieczyszczenie środowiska oraz koszty związane ze znieczuleniem.

Znieczulenie ogólne złożone jest prawdopodobnie najpowszechniej stosowaną procedurą w codziennej praktyce anestezjologicznej, a wykorzystanie zaawansowanych technologii sprawia, że staje się także procedurą coraz bezpieczniejszą. Nowoczesne wziewne anestetyki halogenowe, jak sewofluran, a szczególnie desfluran, zapewniają wysoką sterowność znieczulenia, możliwość szybkiego pogłębienia anestezji porównywalna jest z anestetykami dożylnymi [101,102]. Pozwalają także na redukcję dawki środków zwiotczających mięśnie poprzecznie prążkowane oraz opioidów, co - w połączeniu z wynikającą z niskiego współczynnika rozdziału krew/gaz i tkanka/krew szybką eliminacją – skutkuje sprawnym procesem budzenia i powrotem świadomości [102,104,112]. Z drugiej

strony, obniżenie MAC, możliwe dzięki łącznemu zastosowaniu powyższych leków, wpływa na zmniejszenie ryzyka wystąpienia skutków ubocznych, będących konsekwencją wpływu anestetyków wziewnych na układ krążenia, oddechowy i OUN. Niebagatelną rolę w tej kwestii odgrywa ponadto możliwość monitorowania głębokości znieczulenia za pomocą analizy indeksu bispektralnego czy entropii [74,75,105]. Umożliwia to precyzyjne dawkowanie leków, przy zachowanej odpowiedniej głębokości znieczulenia, jednocześnie minimalizując ryzyko niepożądanego śródoperacyjnego powrotu świadomości.

Jakkolwiek mechanizmy działania znoszącego świadomość oraz wpływ na inne narządy halotanowych środków anestetycznych są stosunkowo dobrze poznane, dokładny wpływ na ośrodkowy układ nerwowy i homeostazę wewnątrzczaszkową jest ciągle przedmiotem wielu badań. Rozszerzenie wiedzy na temat tych procesów będzie miało kapitalne znaczenie dla bezpieczeństwa pacjenta poddanego znieczuleniu ogólnemu, szczególnie podczas kluczowego etapu, jakim jest indukcja.



## **II. Cel pracy**

Znieczulenie ogólne stanowi czasowe, odwracalne stłumienie mechanizmów obronnych ustroju obejmujące wyłączenie świadomości, niepamięć, analgezję i relaksację mięśni szkieletowych. Zawiera indukcję, podtrzymanie znieczulenia oraz wybudzenie, w których niejednokrotnie zachodzi konieczność zmian dawkowania stosowanych środków.

Mózg jest narządem unikalnym pod względem struktury i funkcji. Elementy szczególnej ochrony, wystarczające w stanach fizjologii zawodzą w przypadku wystąpienia patologii. Czynniki warunkującymi homeostazę wewnątrzczaszkową są: mózgowy przepływ krwi, metabolizm tkanki nerwowej, autoregulacja i reaktywność naczyń mózgowych na PaCO<sub>2</sub>. Integralność strukturalną i funkcjonalną OUN zapewnia metabolizm tkanki nerwowej, który w warunkach prawidłowych jest ściśle związany z mózgowym przepływem krwi. Siłą napędową mózgowego przepływu krwi jest mózgowe ciśnienie perfuzyjne, czyli różnica między średnim ciśnieniem tętniczym krwi i ciśnieniem wewnątrzczaszkowym.

Hipnotyczne środki wziewne w tym desfluran, w pewnych zakresach stosowanych stężeń modulują mechanizmy warunkujące homeostazę wewnątrzczaszkową. Istotnym, mogącym mieć dodatkowo negatywny wpływ jest jego działanie na układ sercowo-naczyniowy, w wyniku czego może dojść do krytycznego obniżenia 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 po uwagę jego wpływ zarówno na czynniki warunkujące homeostazę wewnątrzczaszkową jak i krążenie systemowe szczególnego znaczenia nabiera ochrona mózgowego ciśnienia perfuzyjnego.

Celem pracy jest ocena porównawcza wpływu stopniowo i gwałtownie narastających stężeń desfluranu na krążenie mózgowe i krążenie systemowe w oparciu o:

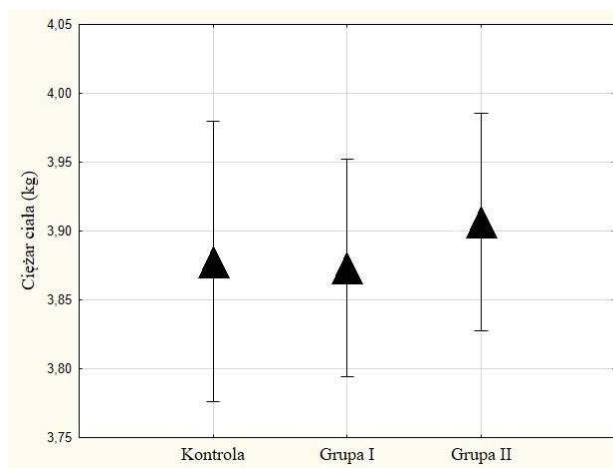
- mózgowe ciśnienie perfuzyjne
- ciśnienie wewnątrzczaszkowe
- średnie ciśnienie tętnicze krwi
- zależności między zmianami wartości mózgowego ciśnienia perfuzyjnego i ciśnienia wewnątrzczaszkowego oraz średniego ciśnienia tętniczego krwi
- korelacji między zmianami wartości koncentracji desfluranu w gazach końcowo-wydechowych i mózgowego ciśnienia perfuzyjnego, ciśnienia wewnątrzczaszkowego oraz średniego ciśnienia tętniczego krwi
- częstość akcji serca

### III. Materiał i metodyka badań

#### 1. Ogólna charakterystyka badanych grup

Projekt badania uzyskał akceptację Biura Lokalnej Komisji ds. Badań na Zwierzętach Akademii Medycznej w Gdańsku.

Badanie przeprowadzono na 40 królikach tej samej płci (męskiej), które podzielono losowo na trzy grupy: kontrolną (n=10), I (n=15) i II (n=15). Średnie wartości ciężaru ciała wynosiły:  $3,88 \pm 0,13$  kg,  $3,87 \pm 0,16$  kg,  $3,91 \pm 0,14$  kg odpowiednio w grupach: kontrolnej, I i II (Ryc.5).



Rycina.5 Średnie wartości ciężaru ciała w badanych grupach.

#### 2. Przebieg doświadczenia

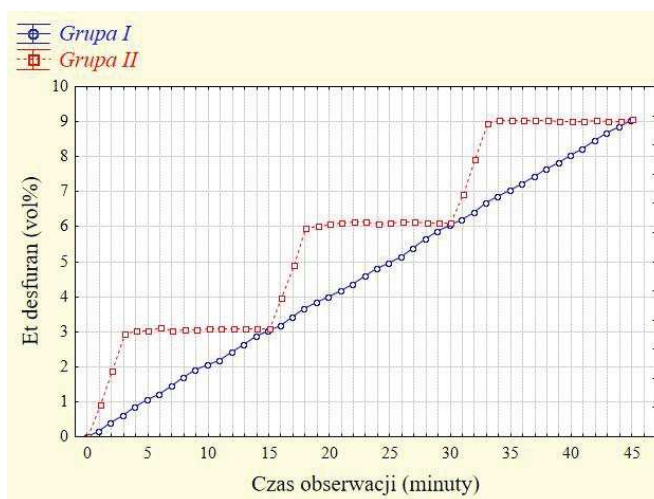
Wszystkie zwierzęta 45 minut przed początkiem eksperymentu otrzymywały domięśniowo  $0,2 \text{ mg kg}^{-1}$  midazolamu (Dormicum),  $0,75 \text{ mg kg}^{-1}$  dehydrobenzperidolu (Droperidol) oraz  $0,03 \text{ mg kg}^{-1}$  fentanylu (Fentanyl). Eksperyment rozpoczynano skanulowaniem żył brzożnych ucha, które umożliwiało infuzję ciągłą  $5 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$  roztworu Ringera oraz  $2,5 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$  propofolu (Diprivan). Następnie kaniulowano tętnicę uszną, którą łączono z wyzerowanym na poziomie otworu słuchowego zewnętrznego przetwornikiem Statham i zestawem pomiarowym Stoelting w celu ciągłego

monitorowania średniego ciśnienia tętniczego krwi (MAP). Po osiągnięciu wystarczającego poziomu głębokości znieczulenia ogólnego, w ułożeniu na plecach, w znieczuleniu nasiękowym 1% lignokainą ((Lignocainum hydrochloricum) odsłaniano tchawicę i po jej nacięciu, wprowadzając rurkę intubacyjną i jednocześnie podając dożylnie  $0,1 \text{ mg kg}^{-1}$  wekuronium (Norcuron) rozpoczynano wentylację respiratorem Losco Amsterdam Infant Ventilator MK2 utrzymując poziom  $\text{EtCO}_2$  w granicach 39-41 mmHg.

Następnie, układając zwierzę w pozycji naturalnej, mocowano głowę w ramie stereotaktycznej. W warunkach pełnej aseptyki w znieczuleniu nasiękowym roztworem 1% lignokainy (Lignocainum hydrochloricum) 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, którego prawidłowe funkcjonowanie sprawdzano wywołując uciskiem powłok brzusznych wzrost ciśnienia wewnątrz jamy brzusznej i klatki piersiowej. 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 odprowadzeni kończynowych oraz częstości akcji serca realizowano za pomocą Monitoring System 8000 (Simomnsen&Weell).  $\text{SpO}_2$  obserwowano za pomocą sensora językowego weterynaryjnym pulsoksymetrem (Nonin). Parametry wentylacji oraz kontrolę koncentracji desfluranu monitorowano analizatorem gazów anestetycznych Vamos (Dräger).

Po wykonaniu wszystkich elementów warunkujących prawidłowy przebieg eksperymentu i trwającym 15 minut okresie stabilizacji przystępowano do jego zasadniczej części. W trzech, trwających po 15 minut okresach, stosowano ekspozycję na desfluran (Desflurane) za pomocą Sigma Elite Vaporizer (Penlon) z założeniem osiągnięcia na koniec każdego, odpowiednio:  $\frac{1}{3}$ ,  $\frac{2}{3}$  i 1MAC (3, 6, 9 vol%) efektywnej, końcowo-wydechowej koncentracji desfluranu [106]. W grupie I do kolejnego etapu dochodzono stopniowo, natomiast w grupie II, w ciągu pierwszych pięciu minut każdego okresu osiągnano wartość graniczną, utrzymując ją do jego końca. W dwóch ostatnich minutach każdego okresu, końcowo-wydechowe stężenia desfluranu, w obu grupach nie różniły się między sobą. Przebieg zmian wartości  $Et_{\text{desfluran}}$  podczas eksperymentu w obu grupach przedstawia tabela 1 i rycina 6.

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



Rycina 6. Średnie wartości  $Et_{\text{Desfluran}}$  (vol%) w grupach: I i II w poszczególnych momentach obserwacji.

**Wpływ stopniowo i gwałtownie narastających stężeń desfluranu na mózgowie ciśnienie perfuzyjne**

**i wybrane parametry układu krążenia systemowego u królika**

Tabela 1. Średnie wartości  $E_{t\text{Desfluran}}$  (vol%) w grupach: I i II. Porównania międzygrupowe w poszczególnych momentach obserwacji \* $p < 0,05$ ).

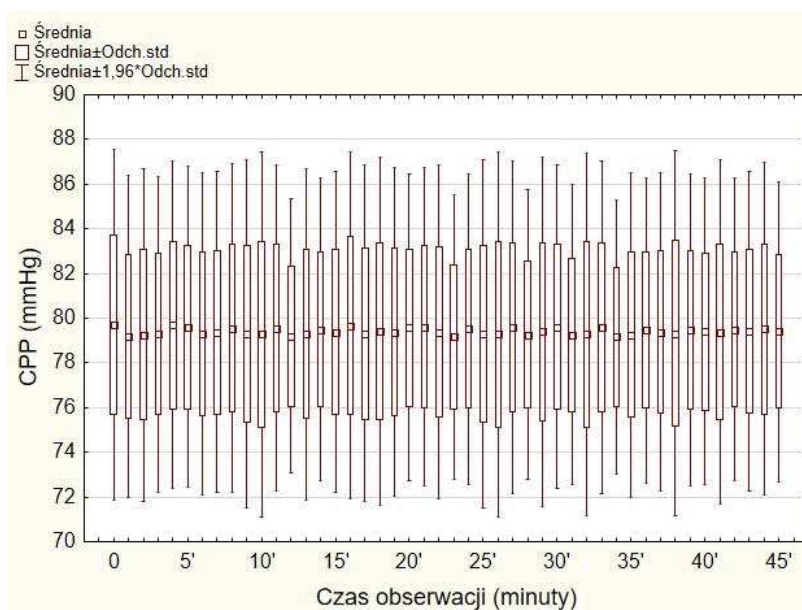
Czas (minuty)	Grupa I		Grupa II		P
	Średnia	SD	Średnia	SD	
0	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	
1'	0,166667	0,072375	0,906667	0,088372	*
2'	0,386667	0,063994	1,886667	0,063994	*
3'	0,593333	0,070373	2,920000	0,067612	*
4'	0,853333	0,051640	3,026667	0,045774	*
5'	1,073333	0,079881	3,026667	0,045774	*
6'	1,220000	0,067612	3,100000	0,000000	*
7'	1,440000	0,091026	3,020000	0,041404	*
8'	1,706667	0,088372	3,064286	0,074495	*
9'	1,906667	0,070373	3,066667	0,048795	*
10'	2,060000	0,063246	3,093333	0,025820	*
11'	2,186667	0,063994	3,073333	0,045774	*
12'	2,426667	0,079881	3,086667	0,063994	*
13'	2,620000	0,094112	3,093333	0,059362	*
14'	2,866667	0,061721	3,073333	0,070373	*
15'	3,033333	0,072375	3,073333	0,079881	
16'	3,180000	0,077460	3,953333	0,063994	*
17'	3,426667	0,103280	4,900000	0,084515	*
18'	3,653333	0,091548	5,966667	0,061721	*
19'	3,846667	0,063994	6,006667	0,070373	*
20'	3,986667	0,074322	6,080000	0,077460	*
21'	4,173333	0,070373	6,113333	0,074322	*
22'	4,353333	0,099043	6,120000	0,056061	*
23'	4,600000	0,106904	6,120000	0,056061	*
24'	4,800000	0,075593	6,080000	0,067612	*
25'	4,946667	0,063994	6,106667	0,070373	*
26'	5,126667	0,059362	6,126667	0,070373	*
27'	5,366667	0,072375	6,120000	0,041404	*
28'	5,640000	0,091026	6,113333	0,051640	*
29'	5,853333	0,074322	6,113333	0,083381	*
30'	6,046667	0,063994	6,100000	0,075593	
31'	6,206667	0,070373	6,933333	0,072375	*
32'	6,400000	0,065465	7,926667	0,070373	*
33'	6,666667	0,097590	8,953333	0,063994	*
34'	6,846667	0,074322	9,040000	0,091026	*
35'	7,026667	0,079881	9,033333	0,072375	*
36'	7,206667	0,070373	9,026667	0,045774	*
37'	7,420000	0,077460	9,033333	0,061721	*
38'	7,633333	0,061721	9,033333	0,081650	*
39'	7,840000	0,073679	9,000000	0,065465	*
40'	8,026667	0,070373	9,006667	0,070373	*
41'	8,220000	0,077460	9,006667	0,045774	*
42'	8,453333	0,091548	9,020000	0,067612	*
43'	8,660000	0,091026	9,013333	0,074322	*
44'	8,846667	0,063994	9,000000	0,065465	
45'	9,033333	0,072375	9,053333	0,099043	

### 3. Charakterystyka warunków doświadczenia w grupach: kontrolnej i eksperymentalnych

Podstawą wiarygodności osiągniętych wyników jest zachowanie tych samych warunków eksperymentu w każdym przypadku,

Do oceny mózgowego ciśnienia perfuzyjnego nieodzowna jest implantacja sensora ICP do tkanki mózgowej, 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.

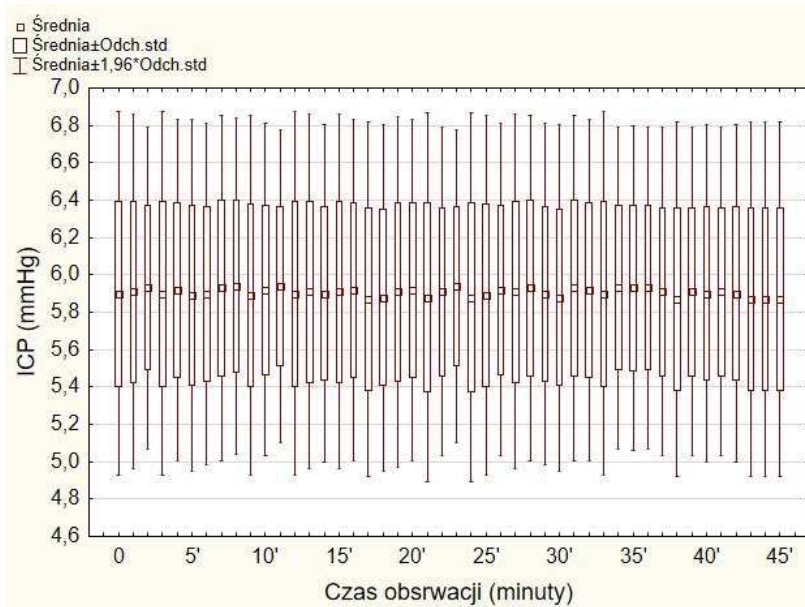
Analiza uzyskanych wyników nie wykazała istotnych różnic wartości CPP, ICP i MAP w grupie kontrolnej. A zatem można wykluczyć wpływ czujnika ICP oraz wlewu propofolu na przebieg eksperymentu i uzyskane dane. Wyniki analizy prezentują: tabela 2 oraz ryciny: 7, 8, 9.



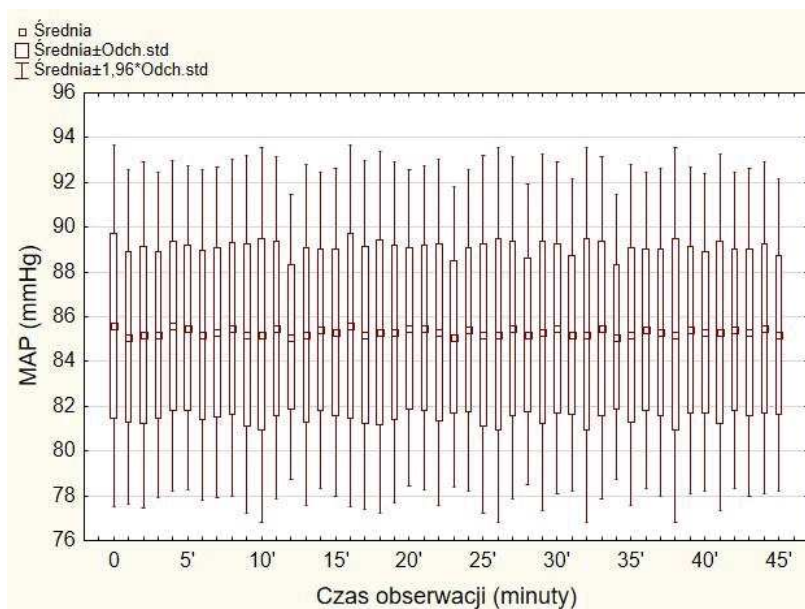
Rycina 7. Średnie wartości CPP w grupie kontrolnej.



*Wpływ stopniowo i gwałtownie narastających stężeń desfloranu na mózgowie ciśnienie perfuzyjne  
i wybrane parametry układu krążenia systemowego u królika*



Rycina 8. Średnie wartości ICP w grupie kontrolnej.



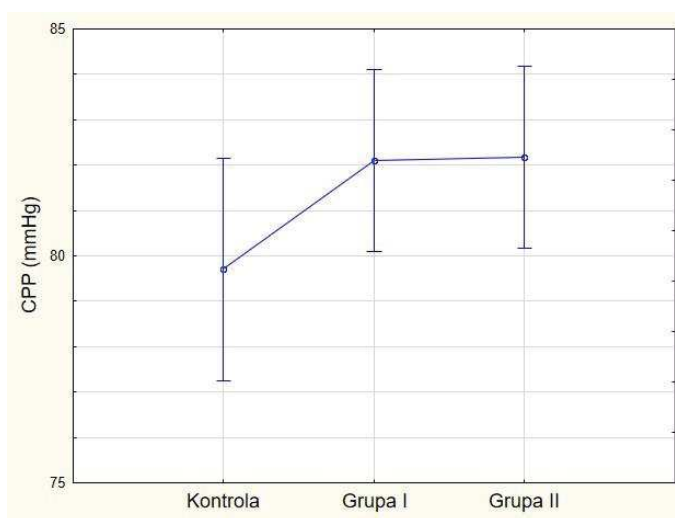
Rycina 9. Średnie wartości MAP w grupie kontrolnej.



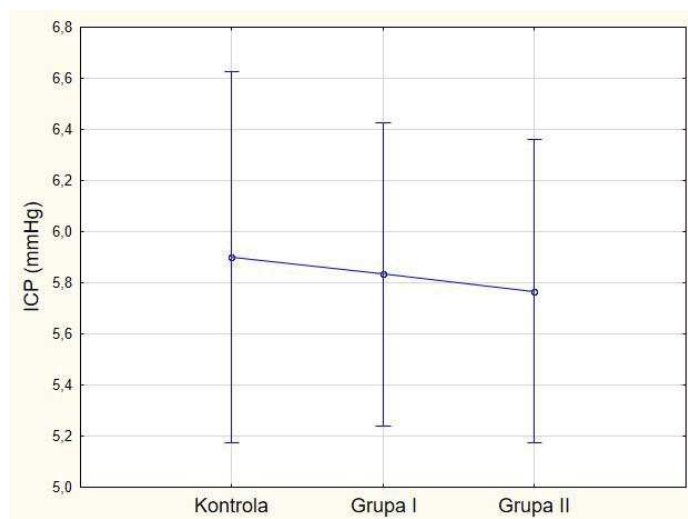
Tabela 2. Średnie wartości CPP, ICP i MAP w grupie kontrolnej.

Czas (minuty)	CPP		ICP		MAP	
	Średnia	SD	Średnia	SD	Średnia	SD
0	79,70000	4,003054	5,900000	0,496655	85,60000	4,115013
1'	79,19000	3,688255	5,910000	0,484080	85,10000	3,813718
2'	79,27000	3,795626	5,930000	0,439823	85,20000	3,938415
3'	79,30000	3,605859	5,900000	0,496655	85,20000	3,705851
4'	79,70000	3,738984	5,920000	0,466190	85,60000	3,777124
5'	79,61000	3,664681	5,890000	0,479467	85,50000	3,689324
6'	79,30000	3,669090	5,900000	0,466667	85,20000	3,765339
7'	79,37000	3,664863	5,930000	0,471522	85,30000	3,772709
8'	79,56000	3,741420	5,940000	0,457530	85,50000	3,836955
9'	79,31000	3,968333	5,890000	0,490918	85,20000	4,077036
10'	79,28000	4,165146	5,920000	0,454117	85,20000	4,263541
11'	79,56000	3,731904	5,940000	0,427395	85,50000	3,894440
12'	79,20000	3,132624	5,900000	0,496655	85,10000	3,247221
13'	79,29000	3,785190	5,910000	0,484080	85,20000	3,881580
14'	79,50000	3,449960	5,900000	0,461880	85,40000	3,596294
15'	79,39000	3,667712	5,910000	0,484080	85,30000	3,743142
16'	79,68000	3,960864	5,920000	0,466190	85,60000	4,115013
17'	79,33000	3,835521	5,870000	0,485455	85,20000	3,966527
18'	79,42000	3,980452	5,880000	0,473286	85,30000	4,110961
19'	79,39000	3,753946	5,910000	0,479467	85,30000	3,888730
20'	79,58000	3,503268	5,920000	0,466190	85,50000	3,597839
21'	79,62000	3,635871	5,880000	0,502881	85,50000	3,689324
22'	79,39000	3,817635	5,910000	0,448330	85,30000	3,945462
23'	79,16000	3,235635	5,940000	0,427395	85,10000	3,414023
24'	79,52000	3,542065	5,880000	0,502881	85,40000	3,657564
25'	79,31000	3,968333	5,890000	0,490918	85,20000	4,077036
26'	79,28000	4,165146	5,920000	0,454117	85,20000	4,263541
27'	79,59000	3,799254	5,910000	0,484080	85,50000	3,894440
28'	79,27000	3,305232	5,930000	0,471522	85,20000	3,425395
29'	79,40000	3,984135	5,900000	0,466667	85,30000	4,056545
30'	79,62000	3,680519	5,880000	0,473286	85,50000	3,778595
31'	79,27000	3,430598	5,930000	0,471522	85,20000	3,552777
32'	79,28000	4,134355	5,920000	0,466190	85,20000	4,263541
33'	79,60000	3,793562	5,900000	0,496655	85,50000	3,894440
34'	79,17000	3,121627	5,930000	0,439823	85,10000	3,247221
35'	79,27000	3,710061	5,930000	0,442342	85,20000	3,881580
36'	79,47000	3,482990	5,930000	0,439823	85,40000	3,596294
37'	79,39000	3,626584	5,910000	0,448330	85,30000	3,743142
38'	79,33000	4,163345	5,870000	0,485455	85,20000	4,263541
39'	79,49000	3,563534	5,910000	0,448330	85,40000	3,717825
40'	79,40000	3,499524	5,900000	0,461880	85,30000	3,622461
41'	79,39000	3,929504	5,910000	0,448330	85,30000	4,056545
42'	79,50000	3,449960	5,900000	0,461880	85,40000	3,596294
43'	79,43000	3,646018	5,870000	0,485455	85,30000	3,743142
44'	79,52000	3,799064	5,870000	0,485455	85,50000	3,778595
45'	79,40000	3,436083	5,870000	0,485455	85,20000	3,552777

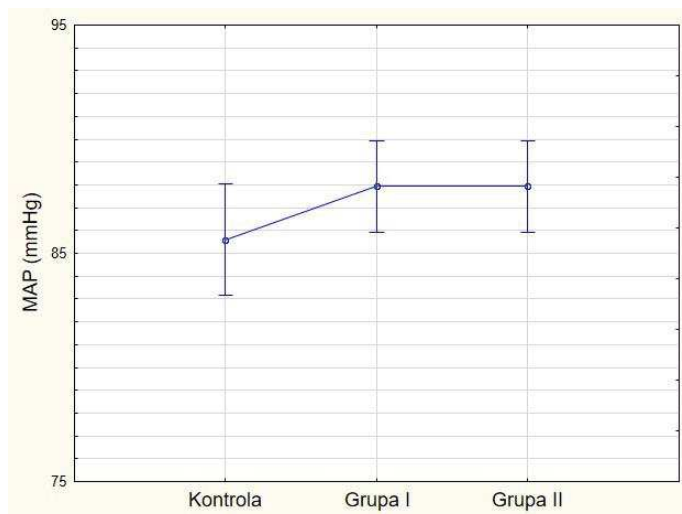
Analiza porównawcza średnich wartości CPP, ICP i MAP w punkcie 0 między grupą kontrolną I i II nie wykazała różnic istotnych statystycznie co świadczy o tym, że warunki na starcie zasadniczej części eksperymentu były porównywalne we wszystkich grupach. (Ryciny: 10, 11, 12)



Rycina 10. Porównanie średnich wartości CPP w punkcie 0.



Rycina 11. Porównanie średnich wartości ICP w punkcie 0.



Rycina 12. Porównanie średnich wartości MAP w punkcie 0.

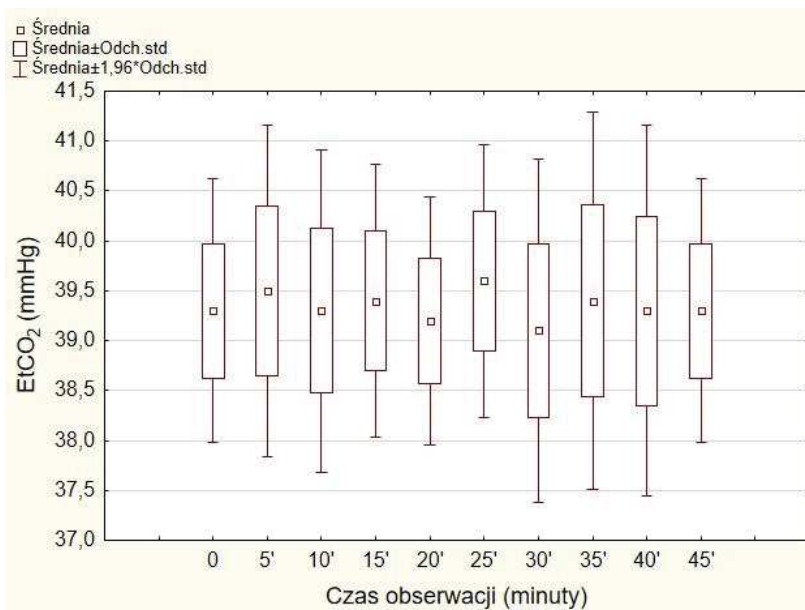
Parametry wentylacji mają istotny wpływ na homeostazę wewnątrzczaszkową. Zmiany  $\text{EtCO}_2$  i  $\text{SpO}_2$  modulują przede wszystkim poziom mózgowego przepływu krwi. W celu zachowania porównywalnych warunków w tym zakresie przyjęto utrzymanie  $\text{EtCO}_2$  w zakresie 39 – 41 mmHg i  $\text{SpO}_2$  powyżej 96%. Temperatura ciała również, poprzez wpływ na metabolizm tkanki nerwowej, moduluje mózgowy przepływ krwi. Tabela 3 i ryciny: 13, 14, 15 prezentują rozkład wartości w poszczególnych grupach podczas eksperymentu.

Tabela 3. Średnie wartości  $\text{EtCO}_2$  w badanych grupach

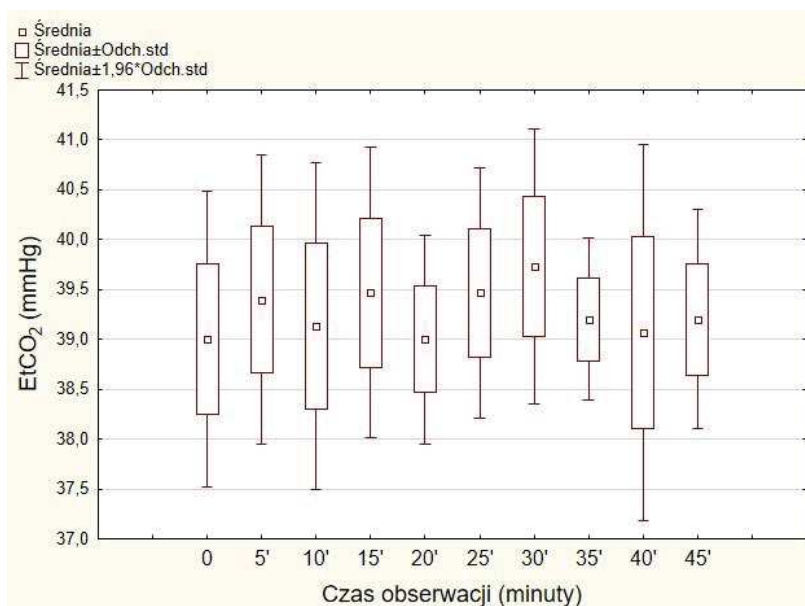
Czas	Kontrola		Grupa I		Grupa II	
	Średnia	SD	Średnia	SD	Średnia	SD
0	39,30000	0,674949	39,00000	0,755929	38,66667	0,617213
5'	39,50000	0,849837	39,40000	0,736788	39,26667	0,703732
10'	39,30000	0,823273	39,13333	0,833809	39,06667	0,798809
15'	39,40000	0,699206	39,46667	0,743223	39,46667	0,743223
20'	39,20000	0,632456	39,00000	0,534522	39,13333	0,516398
25'	39,60000	0,699206	39,46667	0,639940	39,46667	0,639940
30'	39,10000	0,875595	39,73333	0,703732	39,66667	0,723747
35'	39,40000	0,966092	39,20000	0,414039	39,13333	0,639940
40'	39,30000	0,948683	39,06667	0,961150	39,13333	0,990430
45'	39,30000	0,674949	39,20000	0,560612	39,26667	0,593617

Wpływ stopniowo i gwałtownie narastających stężeń desfluranu na mózgowie ciśnienie perfuzyjne

i wybrane parametry układu krążenia systemowego u królika



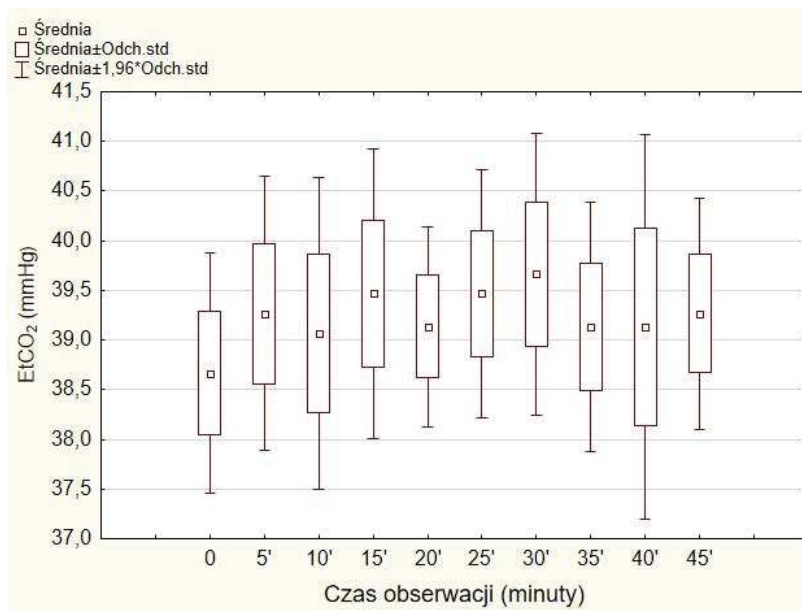
Rycina 13. Średnie wartości EtCO<sub>2</sub> w grupie kontrolnej



Rycina 14. Średnie wartości EtCO<sub>2</sub> w grupie I

**Wpływ stopniowo i gwałtownie narastających stężeń desfluranu na mózgowe ciśnienie perfuzyjne**

**i wybrane parametry układu krążenia systemowego u królika**

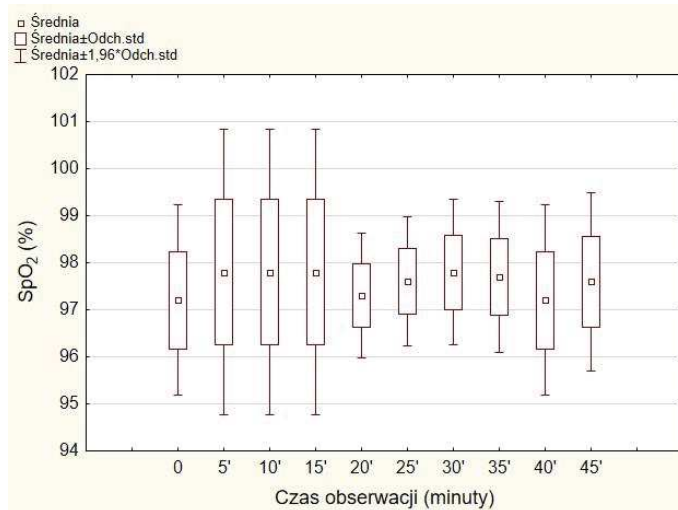


Rycina 15. Średnie wartości EtCO<sub>2</sub> w Grupie II.

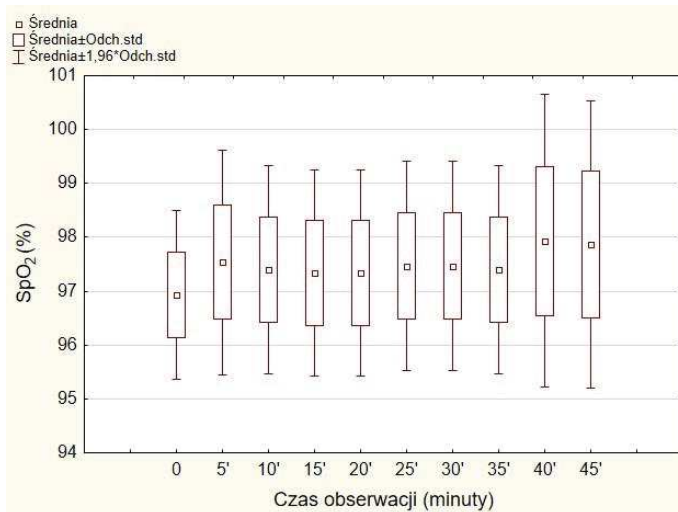
Tabela 4. Średnie wartości SpO<sub>2</sub> w badanych grupach

Czas	Kontrola		Grupa I		Grupa II	
	Średnia	SD	Średnia	SD	Średnia	SD
0	97,20000	1,032796	96,93333	0,798809	97,40000	0,985611
5'	97,80000	1,549193	97,53333	1,060099	97,93333	1,334523
10'	97,80000	1,549193	97,40000	0,985611	97,93333	1,334523
15'	97,80000	1,549193	97,33333	0,975900	97,86667	1,355764
20'	97,30000	0,674949	97,33333	0,975900	97,13333	0,743223
25'	97,60000	0,699206	97,46667	0,990430	97,40000	0,985611
30'	97,80000	0,788811	97,46667	0,990430	97,46667	1,060099
35'	97,70000	0,823273	97,40000	0,985611	97,46667	1,060099
40'	97,20000	1,032796	97,93333	1,387015	97,46667	1,060099
45'	97,60000	0,966092	97,86667	1,355764	97,40000	0,985611

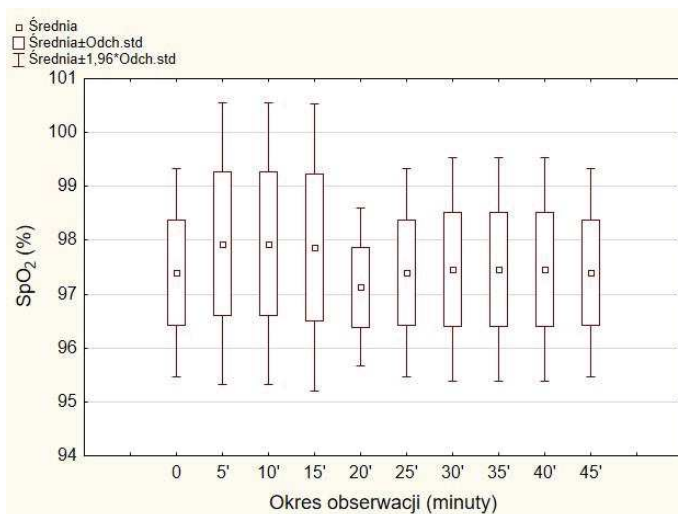
i wybrane parametry układu krążenia systemowego u królika



Rycina 16. Średnie wartości SpO<sub>2</sub> w grupie kontrolnej



Rycina 17. Średnie wartości SpO<sub>2</sub> w grupie I



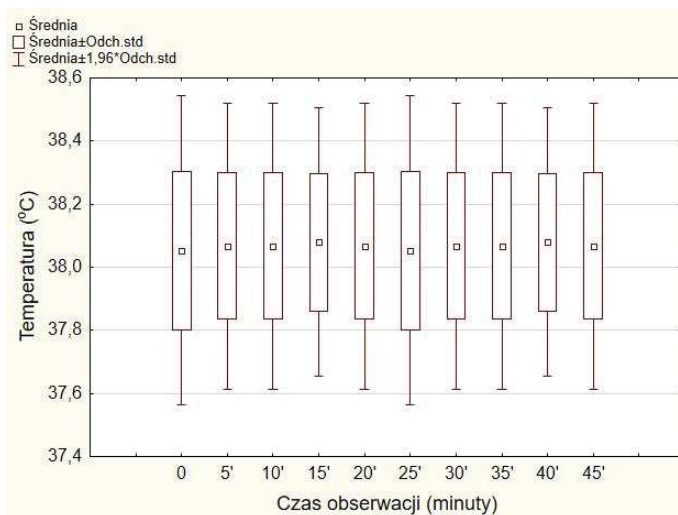
Rycina 18. Średnie wartości SpO<sub>2</sub> w grupie II

*Wpływ stopniowo i gwałtownie narastających stężeń desfluranu na mózgowe ciśnienie perfuzyjne  
i wybrane parametry układu krążenia systemowego u królika*

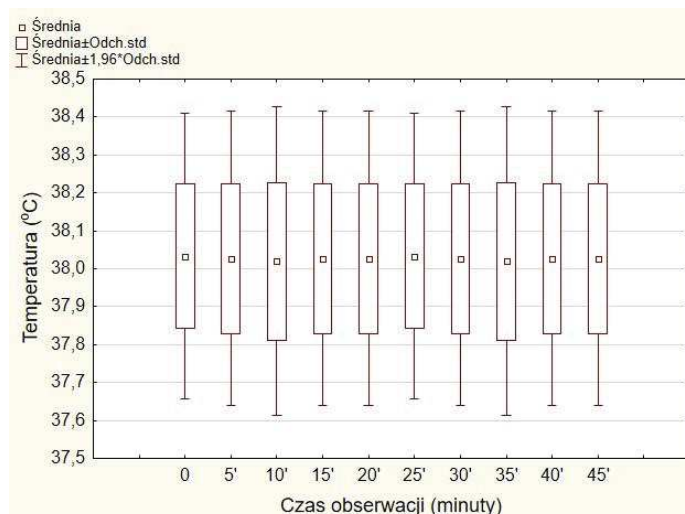
Analiza wartości EtCO<sub>2</sub> i SpO<sub>2</sub> uzyskanych w poszczególnych grupach wykazała porównywalny wpływ parametrów wentylacji na homeostazę wewnątrzczaszkową.

Tabela 5. Średnie wartości temperatury głębokiej w badanych grupach

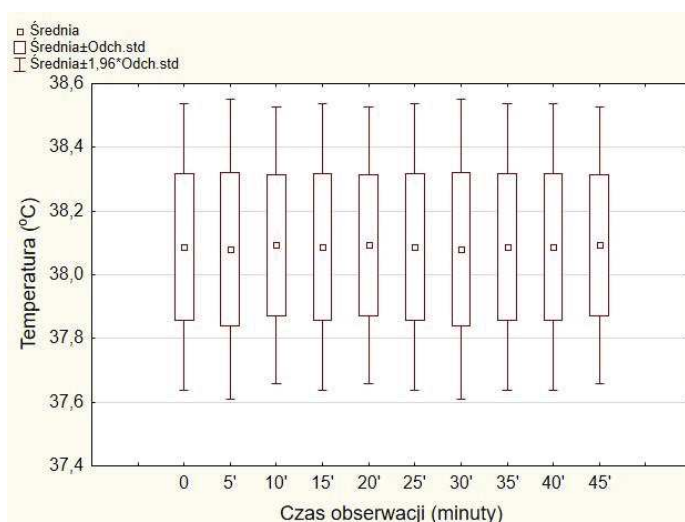
Czas	Kontrola		Grupa I		Grupa II	
	Średnia	SD	Średnia	SD	Średnia	SD
0	38,05333	0,250333	38,03333	0,191485	38,08667	0,229492
5'	38,06667	0,231969	38,02667	0,198086	38,08000	0,239643
10'	38,06667	0,231969	38,02000	0,207709	38,09333	0,221897
15'	38,08000	0,217781	38,02667	0,198086	38,08667	0,229492
20'	38,06667	0,231969	38,02667	0,198086	38,09333	0,221897
25'	38,05333	0,250333	38,03333	0,191485	38,08667	0,229492
30'	38,06667	0,231969	38,02667	0,198086	38,08000	0,239643
35'	38,06667	0,231969	38,02000	0,207709	38,08667	0,229492
40'	38,08000	0,217781	38,02667	0,198086	38,08667	0,229492
45'	38,06667	0,231969	38,02667	0,198086	38,09333	0,221897



Rycina 19. Średnie wartości temperatury głębokiej w grupie kontrolnej



Rycina 20. Średnie wartości temperatury głębokiej w grupie I



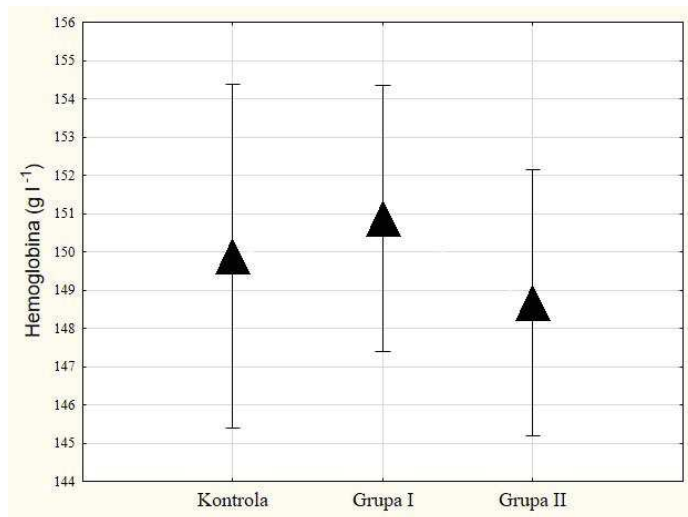
Rycina 21. Średnie wartości temperatury głębokiej w grupie II.

Analiza wartości  $\text{EtCO}_2$  i  $\text{SpO}_2$  i temperatury głębokiej ciała uzyskanych w poszczególnych grupach wykazała porównywalny ich wpływ na homeostazę wewnątrzczaszkową.

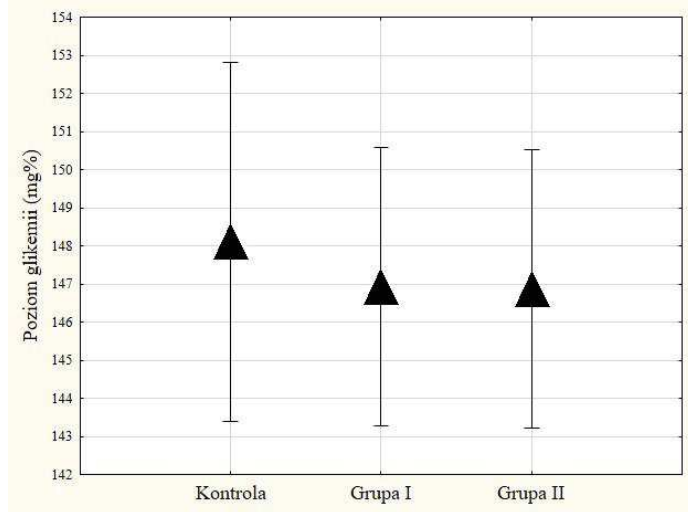
W połowie czasu trwania zasadniczej części eksperymentu oznaczano stężenie hemoglobiny i glukozy we krwi za pomocą analizatorów poziomu hemoglobiny i glukozy HemoCue (Hemocue AB). Nie wykazano różnic międzygrupowych co prezentują ryciny: 22, 23.



*Wpływ stopniowo i gwałtownie narastających stężeń desfluranu na mózgowie ciśnienie perfuzyjne i wybrane parametry układu krążenia systemowego u królika*



Rycina 22. Średnie wartości poziomu hemoglobiny w surowicy w badaniach grupach. Pionowe słupki prezentują odchylenia standardowe.



Rycina 23. Średnie wartości poziomu glukozy w surowicy w badaniach grupach. Pionowe słupki prezentują odchylenia standardowe.

Nie stwierdzono różnic międzygrupowych w poziomie glukozy i hemoglobiny w surowicy.

#### **4.Opracowanie statystyczne**

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  $E_{t_{desfluran}}$  z CPP, ICP i MAP określono wyznaczając współczynnik *korelacji liniowej Pearsona*. Dane liczbowe zostały przedstawione w postaci średniej  $\pm$  odchylenie standardowe. Istotność statystyczną przyjęto dla  $p < 0,05$ .

## IV. Wyniki

### 1. Mózgowe ciśnienie perfuzyjne (CPP)

Tabela 6. Średnie wartości CPP (mmHg) w grupach: I i II. Porównania wewnątrz- i międzygrupowe w poszczególnych momentach obserwacji.

Czas (minuty)	Grupa I		Grupa II		p
	Średnia	±SD	Średnia	±SD	
0	82,10	3,76	82,16	3,80	
1'	82,04	4,00	82,16	3,79	
2'	82,10	4,19	81,82	4,14	
3'	81,56	3,97	79,84	3,98	
4'	81,30	4,02	78,07	4,07	<i>p&lt;0,05</i>
5'	81,10	4,11	78,02	4,02	<i>p&lt;0,05</i>
6'	80,83	4,22	78,02	4,03	<i>p&lt;0,05</i>
7'	80,50	4,46	77,88	3,98	<i>p&lt;0,05</i>
8'	80,30	4,34	78,08	4,13	
9'	79,76	4,33	78,15	3,90	
10'	79,82	4,22	78,08	4,26	
11'	79,36	4,21	78,22	4,12	
12'	79,10	4,44	78,42	3,91	
13'	78,82	4,27	78,01	4,02	
14'	78,54	4,11	78,02	4,01	
15'	78,05	4,02	78,22	4,24	
16'	77,76	4,11	77,44**	4,52	
17'	77,56	4,23	75,14**	3,97	<i>p&lt;0,05</i>
18'	77,09*	4,50	73,60**	4,22	<i>p&lt;0,05</i>
19'	76,60*	4,31	72,48**	4,23	<i>p&lt;0,05</i>
20'	76,20*	4,50	72,66**	4,10	<i>p&lt;0,05</i>
21'	76,10*	4,41	72,58**	4,13	<i>p&lt;0,05</i>
22'	75,76*	4,35	72,72**	4,10	<i>p&lt;0,05</i>
23'	75,47*	4,48	72,59**	4,12	<i>p&lt;0,05</i>
24'	75,17*	4,44	72,65**	4,01	<i>p&lt;0,05</i>
25'	74,82*	4,74	72,72**	4,20	
26'	74,36*	4,49	72,86**	4,03	
27'	74,22*	4,75	72,38**	4,18	
28'	73,59*	4,78	72,59**	4,02	
29'	73,22*	4,62	72,66**	4,10	
30'	72,51*	4,24	72,26**	3,93	
31'	71,81*	4,18	65,33**	4,02	<i>p&lt;0,05</i>
32'	70,86*	4,18	59,25**	3,23	<i>p&lt;0,05</i>
33'	69,85*	4,09	55,41**	3,81	<i>p&lt;0,05</i>
34'	68,94*	4,14	55,38**	3,71	<i>p&lt;0,05</i>
35'	67,84*	4,25	55,16**	4,05	<i>p&lt;0,05</i>
36'	66,56*	4,22	55,31**	3,64	<i>p&lt;0,05</i>
37'	65,72*	4,35	55,30**	3,752	<i>p&lt;0,05</i>
38'	64,51*	4,92	55,56**	3,85	<i>p&lt;0,05</i>
39'	63,35*	4,89	55,36**	3,70	<i>p&lt;0,05</i>
40'	62,32*	4,50	55,16**	4,43	<i>p&lt;0,05</i>
41'	60,71*	4,25	55,44**	3,77	<i>p&lt;0,05</i>
42'	59,17*	4,38	55,16**	3,81	<i>p&lt;0,05</i>
43'	57,70*	4,46	55,44**	3,99	<i>p&lt;0,05</i>
44'	56,40*	4,48	55,43***	3,76	
45'	55,50*	3,79	55,57**	4,08	

\**p*<0,05 w stosunku do wartości wyjściowej (Grupa I)

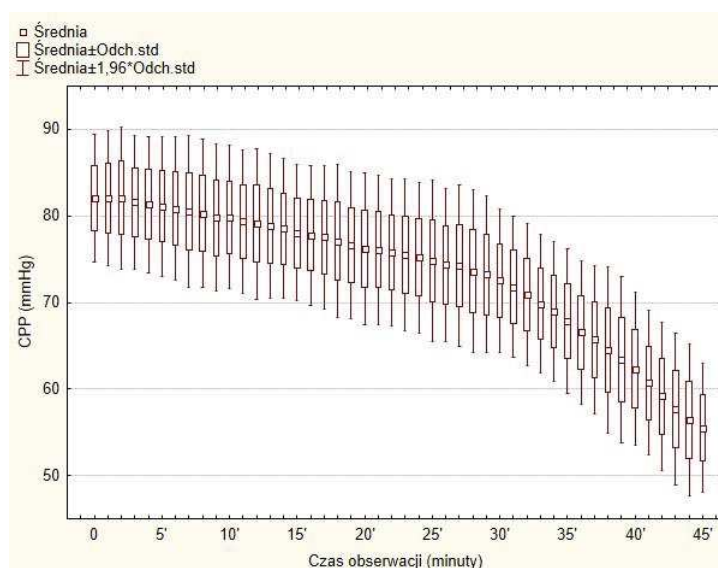
\*\* *p*<0,05 w stosunku do wartości wyjściowej (Grupa II)

*Wpływ stopniowo i gwałtownie narastających stężeń desfluranu na mózgowie ciśnienie perfuzyjne  
i wybrane parametry układu krążenia systemowego u królika*

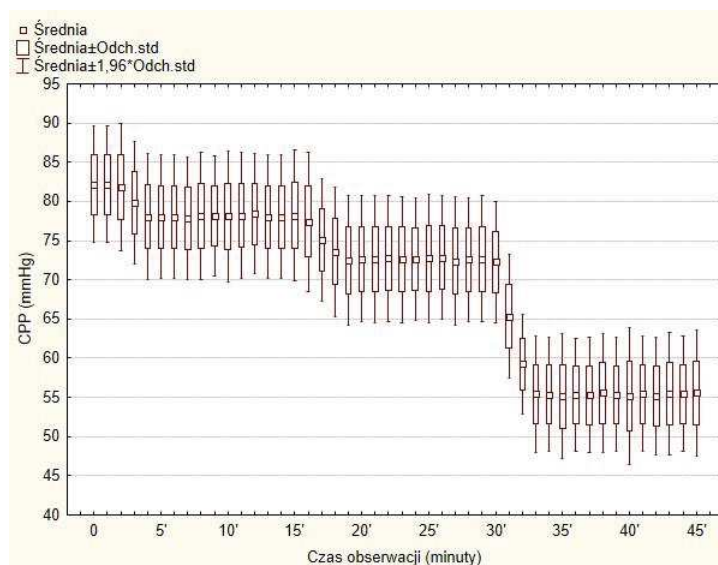
Przebieg średnich wartości CPP podczas obserwacji w obu grupach przedstawiają ryciny: 24, 25.

Wewnątrzgrupowe analizy wykazały obniżenie wszystkich kolejnych wartości w stosunku do wyjściowej w grupie I od 18 minuty, a w grupie II od 16 minuty obserwacji (Tab. 6)

Wykazano różnice międzygrupowe od 4 do 7 oraz od 17 do 24, a także od 31 do 43 minuty obserwacji. (Tab. 6) Były skorelowane z różnicami między grupowymi w wartościach  $Et_{Desfluran}$ .



Rycina 24. Średnie wartości mózgowego ciśnienia perfuzyjnego (CPP) w grupie I.



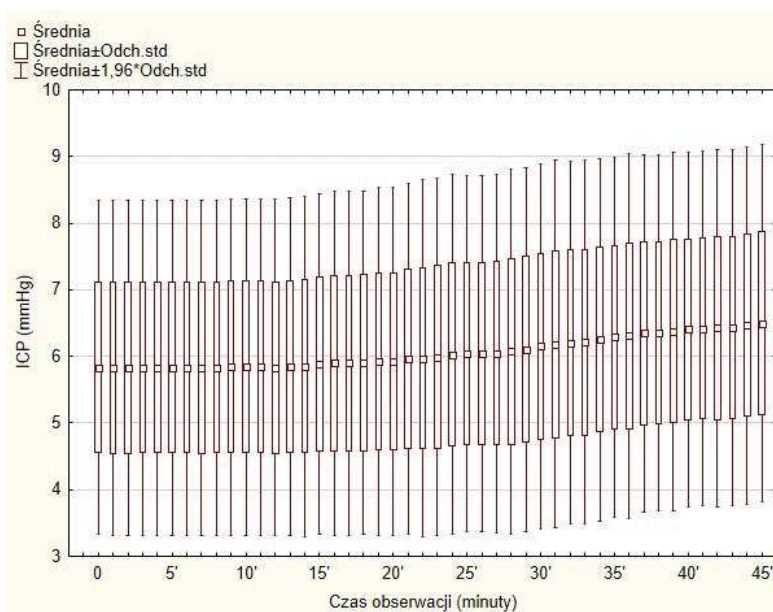
Rycina 25. Średnie wartości mózgowego ciśnienia perfuzyjnego (CPP) w grupie II).

## 2. Ciśnienie śródczaszkowe (ICP)

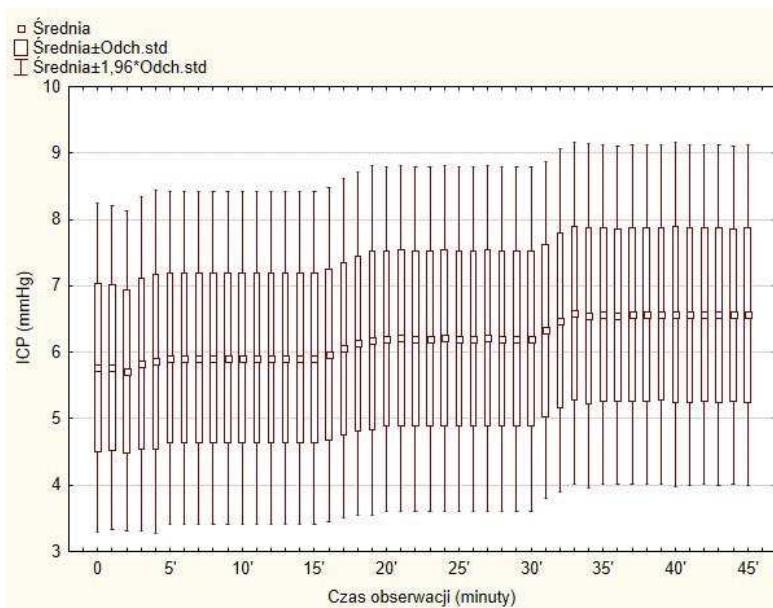
Tabela 7. Średnie Wartości ICP (mmHg) w grupach: I i II. Porównanie międzygrupowe w poszczególnych momentach obserwacji.

	Grupa I		Grupa II		p
	Średnia	±SD	Średnia	±SD	
0	5,83	1,28	5,76	1,26	
1'	5,82	1,28	5,77	1,24	
2'	5,83	1,28	5,71	1,22	
3'	5,83	1,27	5,82	1,28	
4'	5,81	1,28	5,86	1,32	
5'	5,82	1,26	5,91	1,27	
6'	5,83	1,28	5,91	1,28	
7'	5,82	1,29	5,91	1,27	
8'	5,83	1,28	5,91	1,28	
9'	5,84	1,29	5,91	1,27	
10'	5,84	1,29	5,91	1,25	
11'	5,84	1,28	5,91	1,28	
12'	5,83	1,29	5,91	1,27	
13'	5,84	1,29	5,91	1,27	
14'	5,85	1,30	5,91	1,26	
15'	5,88	1,30	5,91	1,28	
16'	5,90	1,32	5,96	1,28	
17'	5,90	1,32	6,05	1,30	<i>p&lt;0,05</i>
18'	5,91	1,32	6,13	1,32	<i>p&lt;0,05</i>
19'	5,94	1,33	6,18	1,34	<i>p&lt;0,05</i>
20'	5,93	1,33	6,21	1,32	<i>p&lt;0,05</i>
21'	5,96	1,34	6,23	1,33	
22'	5,97	1,36	6,21	1,32	
23'	5,99	1,37	6,20	1,31	
24'	6,03	1,38	6,21	1,33	
25'	6,04	1,36	6,22	1,31	
26'	6,04	1,35	6,21	1,32	
27'	6,05	1,37	6,23	1,33	
28'	6,07	1,39	6,20	1,31	
29'	6,11	1,39	6,23	1,32	
30'	6,15	1,40	6,20	1,30	
31'	6,19	1,40	6,33	1,29	
32'	6,21	1,39	6,48	1,31	<i>p&lt;0,05</i>
33'	6,21	1,39	6,58	1,30	<i>p&lt;0,05</i>
34'	6,25	1,38	6,54	1,32	<i>p&lt;0,05</i>
35'	6,29	1,37	6,56	1,30	<i>p&lt;0,05</i>
36'	6,31	1,39	6,55	1,29	
37'	6,35	1,37	6,57	1,30	
38'	6,35	1,36	6,56	1,39	
39'	6,38	1,37	6,57	1,31	
40'	6,41	1,35	6,57	1,32	
41'	6,42	1,34	6,56	1,31	
42'	6,43	1,37	6,58	1,30	
43'	6,44	1,36	6,56	1,31	
44'	6,47	1,37	6,57	1,29	
45'	6,50	1,37	6,56	1,31	

Przebieg średnich wartości ICP podczas obserwacji w obu grupach przedstawiają ryciny: 26, 27. Wewnątrzgrupowe analizy w grupie I i II nie wykazały istotnych zmian średnich wartości ICP, ale wyraźnie daje się zauważyć tendencję wzrostową (Tab. 7). Porównanie międzygrupowe wykazało różnice w 17, 18, 19, 20 oraz w 32, 33, 34, 35 minucie obserwacji.



Rycina 26. Średnie wartości ciśnienia wewnątrzczaszkowego (ICP) w grupie I.



Rycina 27. Średnie wartości ciśnienia wewnątrzczaszkowego (ICP) w grupie II.

### 3. Średnie ciśnienie tętnicze krwi (MAP)

Tabela 8. Średnie wartości MAP (mmHg) w grupach: I i II. Porównanie wewnątrz- i międzygrupowe w poszczególnych momentach obserwacji.

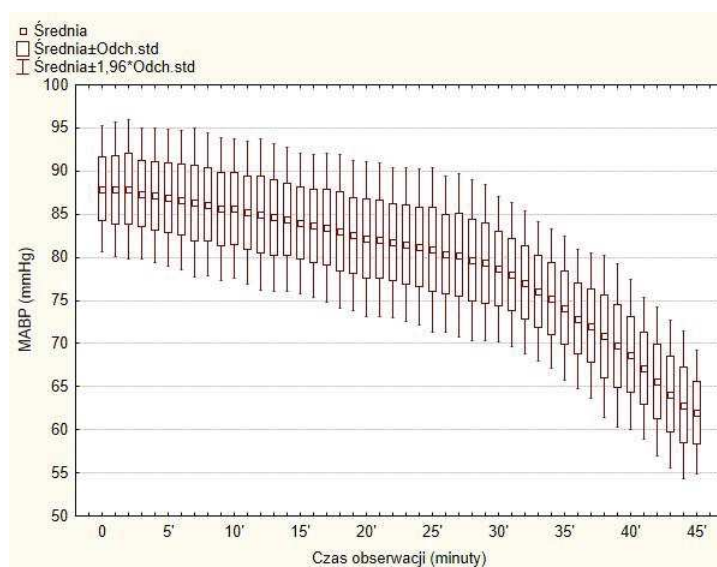
	Grupa I		Grupa II		p
	Średnia	±SD	Średnia	±SD	
0	87,93	3,71	87,89	3,69	
1'	87,86	3,97	87,93	3,71	
2'	87,93	4,13	87,53	4,01	
3'	87,40	3,86	85,66	4,04	
4'	87,13	3,97	83,93	4,16	<i>p&lt;0,05</i>
5'	86,93	4,06	83,88	4,17	<i>p&lt;0,05</i>
6'	86,66	4,13	83,93	4,10	<i>p&lt;0,05</i>
7'	86,33	4,38	83,80	4,17	<i>p&lt;0,05</i>
8'	86,13	4,24	84,00	4,25	<i>p&lt;0,05</i>
9'	85,60	4,23	84,06	4,00	
10'	85,66	4,15	84,00	4,42	
11'	85,20	4,21	84,13	4,25	
12'	84,93	4,46	84,33	3,99	
13'	84,66	4,36	83,93	4,46	
14'	84,40	4,23	83,98	4,16	
15'	83,93	4,16	84,13	4,32	
16'	83,66	4,22	83,40	4,82	
17'	83,46	4,40	81,20**	4,07	<i>p&lt;0,05</i>
18'	83,00	4,56	79,73**	4,28	<i>p&lt;0,05</i>
19'	82,53*	4,43	78,66**	4,30	<i>p&lt;0,05</i>
20'	82,13*	4,59	78,86**	4,12	<i>p&lt;0,05</i>
21'	82,06*	4,52	78,80**	4,16	<i>p&lt;0,05</i>
22'	81,73*	4,43	78,93**	4,07	<i>p&lt;0,05</i>
23'	81,46*	4,54	78,80**	4,16	<i>p&lt;0,05</i>
24'	81,20*	4,58	78,86**	3,97	
25'	80,86*	4,86	78,93**	4,16	
26'	80,40*	4,61	79,06**	4,06	
27'	80,26*	4,81	78,60**	4,27	
28'	79,66*	4,79	78,80**	4,05	
29'	79,33*	4,62	78,86**	4,12	
30'	78,66*	4,30	78,46**	4,08	
31'	78,00*	4,24	71,66**	4,28	
32'	77,06*	4,23	65,73**	3,34	
33'	76,01*	4,13	62,00**	3,66	
34'	75,20*	4,14	61,93**	3,59	
35'	74,13*	4,27	61,73**	3,88	
36'	72,86*	4,12	61,86**	3,54	
37'	72,06*	4,28	61,86**	3,66	
38'	70,86*	4,80	62,13**	3,70	
39'	69,73*	4,83	61,93**	3,59	
40'	68,73*	4,44	61,73**	4,18	
41'	67,13*	4,20	62,00**	3,66	
42'	65,60*	4,37	61,73**	3,69	
43'	64,13*	4,34	62,00**	3,92	
44'	62,86*	4,35	62,00**	3,66	
45'	62,00*	3,66	62,13**	3,77	

\**p<0,05* w stosunku do wartości wyjściowej (Grupa I) \*\* *p<0,05* w stosunku do wartości wyjściowej (Grupa II)

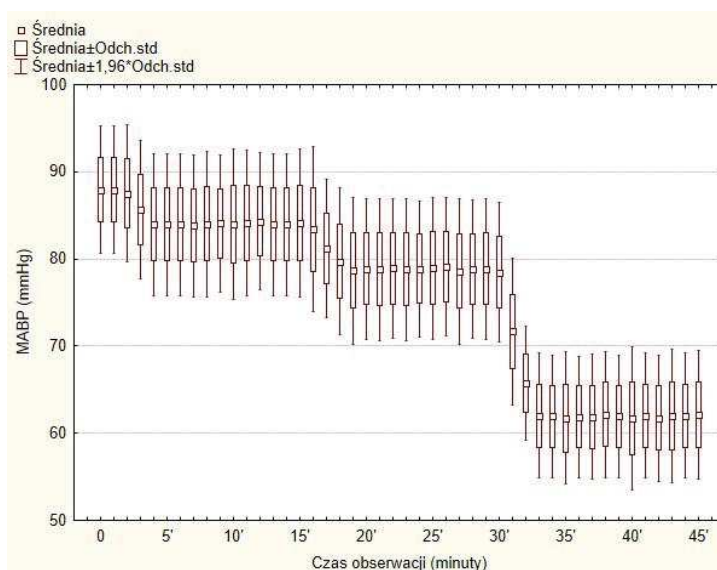
Przebieg średnich wartości MABP podczas obserwacji w obu grupach przedstawiają ryciny: 28, 29.

Wewnątrzgrupowe analizy wykazały obniżenie wszystkich kolejnych wartości w stosunku do wyjściowej w grupie I od 19 minuty, a w grupie II od 17 minuty obserwacji (Tab. 8).

Stwierdzono różnice międzygrupowe od 4 do 8 oraz od 17 do 23 minuty obserwacji (Tab. 8) i korelowały z różnicami międzygrupowymi z różnicą  $E_{t_{Desfluran}}$  w analogicznych momentach obserwacji.



Rycina 28. Średnie wartości średniego ciśnienia tętniczego krwi (MABP) w grupie I



Rycina 29. Średnie wartości średniego ciśnienia tętniczego krwi (MABP). W grupie II.



#### 4. Częstość akcji serca (AS)

Tabela 9. Średnie wartości częstości akcji serca ( $l \text{ min}^{-1}$ ) w grupach I i II. Porównanie wewnątrz- i międzygrupowe w poszczególnych momentach obserwacji.

	Grupa I		Grupa II		p
	Średnia	SD	Średnia	SD	
0	182,06	13,49	182,40	13,79	
1'	181,80	13,48	182,66	13,73	
2'	181,68	13,36	182,93	13,80	
3'	182,06	13,27	185,80	13,60	
4'	182,00	13,30	189,13	13,02	<i>p&lt;0,05</i>
5'	182,13	13,44	188,53	12,57	<i>p&lt;0,05</i>
6'	183,66	13,58	189,00	12,52	<i>p&lt;0,05</i>
7'	184,26	13,10	188,73	12,98	
8'	184,80	12,97	189,00	12,84	
9'	184,73	13,08	188,80	12,85	
10'	184,53	12,23	188,80	12,53	
11'	184,73	12,73	188,66	12,94	
12'	185,73	12,96	188,80	13,12	
13'	186,20	13,11	189,93	13,10	
14'	186,53	13,13	189,80	12,88	
15'	187,06	14,00	188,80	12,52	
16'	187,80	13,96	193,46	12,05	
17'	189,00	13,62	198,60	12,146	<i>p&lt;0,05</i>
18'	190,86	13,767	204,20**	14,44	<i>p&lt;0,05</i>
19'	192,13	14,03	203,20**	14,41	<i>p&lt;0,05</i>
20'	193,60	14,51	203,00**	14,29	<i>p&lt;0,05</i>
21'	195,60	14,31	203,13**	14,31	<i>p&lt;0,05</i>
22'	197,46	14,89	203,26**	14,23	<i>p&lt;0,05</i>
23'	198,46	14,96	203,20**	14,41	<i>p&lt;0,05</i>
24'	200,06*	16,12	203,40**	14,37	
25'	201,24*	16,63	203,66**	14,55	
26'	202,53*	16,48	203,73**	14,55	
27'	203,00*	16,59	203,66**	14,77	
28'	203,73*	16,54	203,53**	14,80	
29'	204,00*	16,03	203,53**	14,77	
30'	205,13*	16,26	203,80**	14,83	
31'	205,60*	15,67	205,46**	15,17	
32'	205,93*	15,92	207,00**	15,45	
33'	206,80*	15,73	209,80**	15,83	
34'	207,06*	15,87	209,20**	15,42	
35'	207,66*	16,30	209,20**	15,39	
36'	207,86*	16,02	209,26**	15,38	
37'	208,06*	15,74	209,66**	15,31	
38'	208,13*	15,69	209,46**	15,30	
39'	208,26*	15,61	209,80**	15,40	
40'	208,66*	15,73	209,73**	15,19	
41'	209,20*	15,36	209,86**	15,39	
42'	209,20*	15,45	210,33**	15,59	
43'	209,40*	15,63	210,40**	15,39	
44'	209,66*	15,85	210,56**	15,12	
45'	209,80*	15,83	210,93**	15,00	

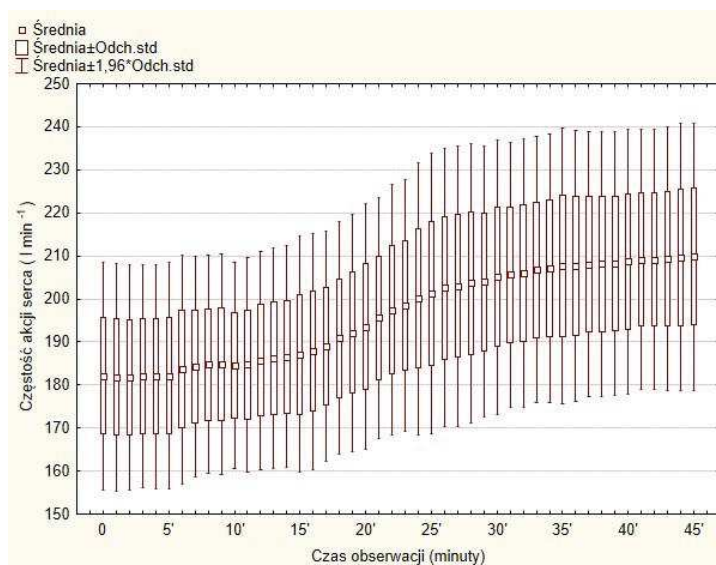
\* $p<0,05$  w stosunku do wartości wyjściowej (Grupa I) \*\*  $p<0,05$  w stosunku do wartości wyjściowej (Grupa II)

*Wpływ stopniowo i gwałtownie narastających stężeń desfluranu na mózgowe ciśnienie perfuzyjne  
i wybrane parametry układu krążenia systemowego u królika*

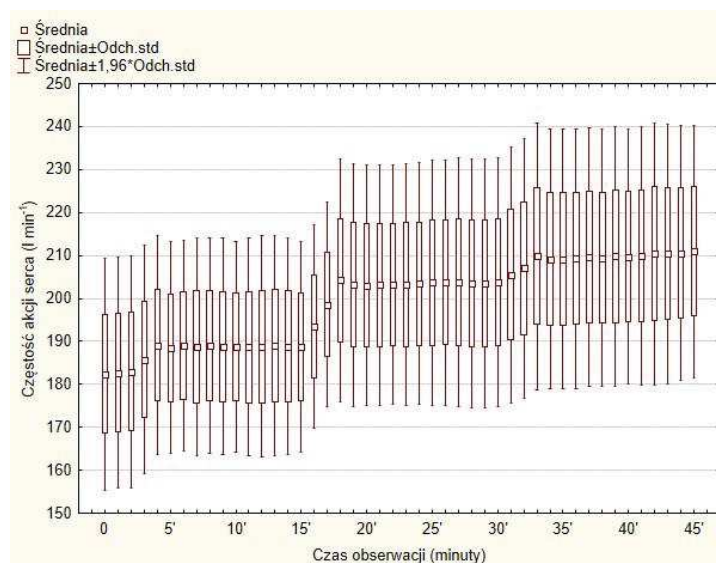
Przebieg średnich wartości częstości akcji serca podczas obserwacji w obu grupach przedstawiają ryciny: 30, 31.

Wewnątrzgrupowe analizy w grupie I wykazały wzrost kolejnych wartości w stosunku do wyjściowej od 24, a w grupie II od 18 minuty obserwacji.(Tab. 9)

Porównanie międzygrupowe wykazało różnice w 4, 5, 6 oraz w 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 minucie obserwacji co pokrywało się z wynikającymi z odmiennego sposobu podawania desfluranu międzygrupowymi różnicami  $Et_{Desfluran}$ .



Rycina 30. Średnie wartości częstości akcji serca w grupie I.

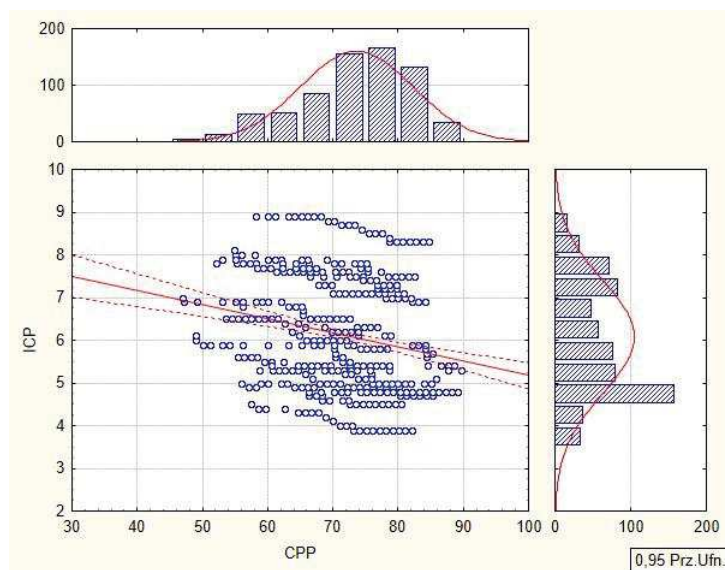


Rycina 31. Średnie wartości częstości akcji serca w grupie II

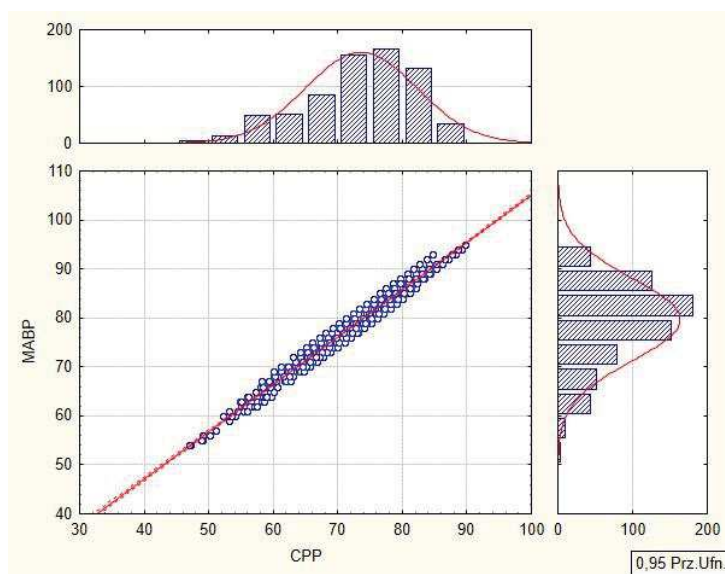
## 5. Korelacje w grupie I

Przeprowadzona analiza zależności zmian wartości między ICP i CPP w grupie I wykazała niski poziom korelacji ( $r = -0,2179$ ) (Ryc. 32), natomiast stwierdzono mocną zależność między MABP i CPP ( $r = 0,98829$ ) (Ryc. 33).

Wykazano ścisłą zależność przebiegu zmian wartości między  $Et_{\text{Desfluran}}$  a CPP ( $r = -0,8769$ ) i MAP ( $r = -0,8224$ ) oraz nikłą korelację z ICP ( $r = 0,15755$ ) (Ryc. 34, 35, 36)

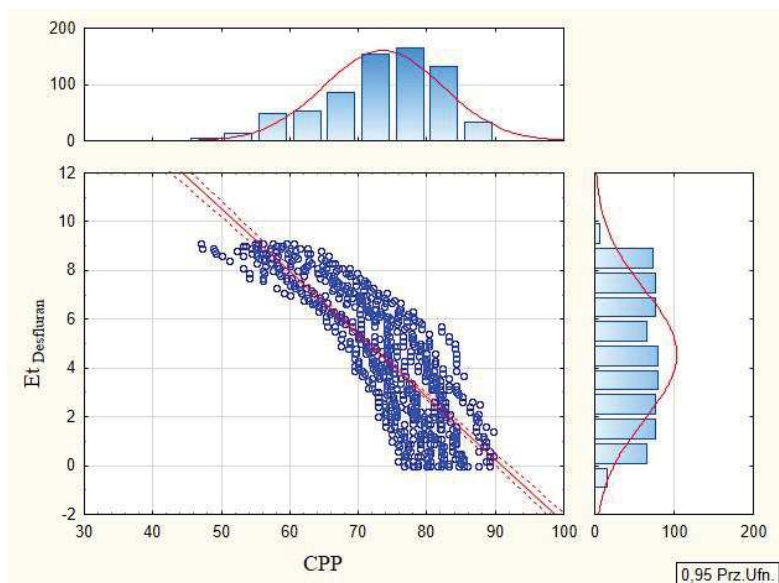


Rycina 32. Korelacja średnich wartości ICP i CPP w grupie I podczas obserwacji.

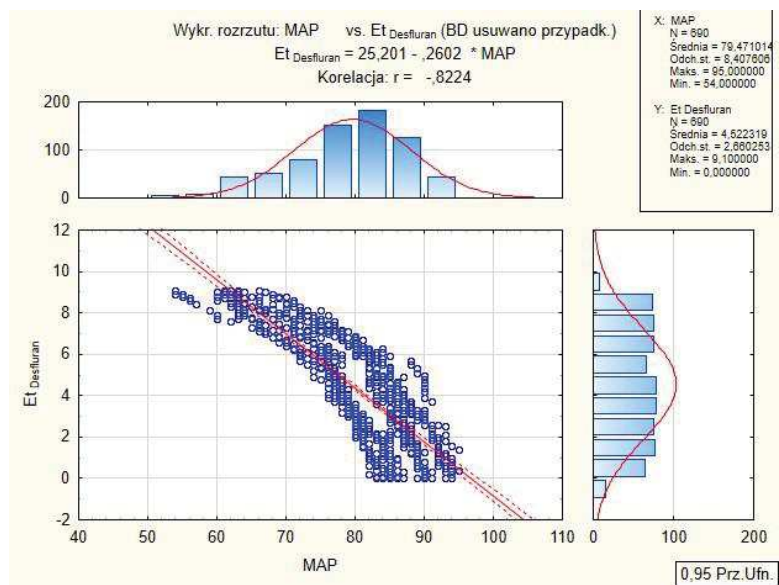


Rycina 33. Korelacja średnich wartości MABP i CPP w grupie I podczas obserwacji

**Wpływ stopniowo i gwałtownie narastających stężeń desfluranu na mózgowe ciśnienie perfuzyjne i wybrane parametry układu krążenia systemowego u królika**

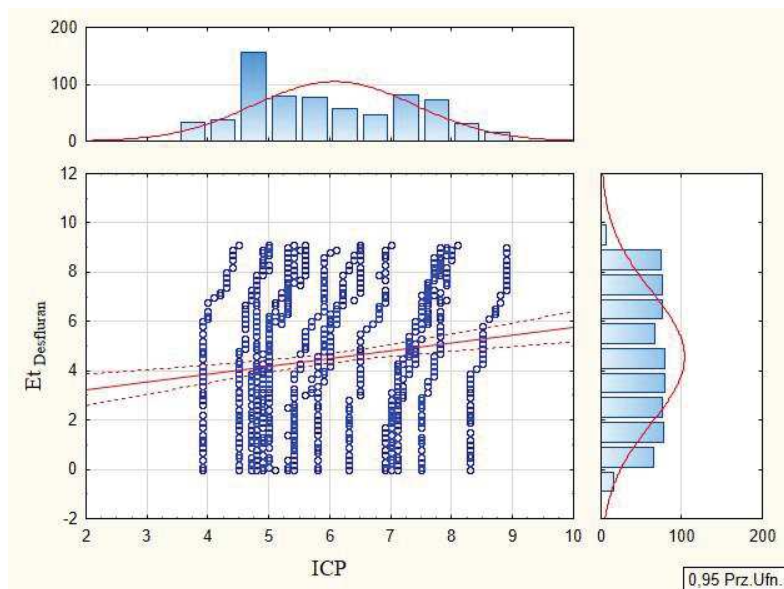


Rycina 34. Korelacja średnich wartości  $Et_{Desfluran}$  i CPP w grupie I podczas obserwacji



Rycina 35. Korelacja średnich wartości  $Et_{Desfluran}$  i MAP w grupie I podczas obserwacji

*Wpływ stopniowo i gwałtownie narastających stężeń desfluranu na mózgowe ciśnienie perfuzyjne  
i wybrane parametry układu krążenia systemowego u królika*

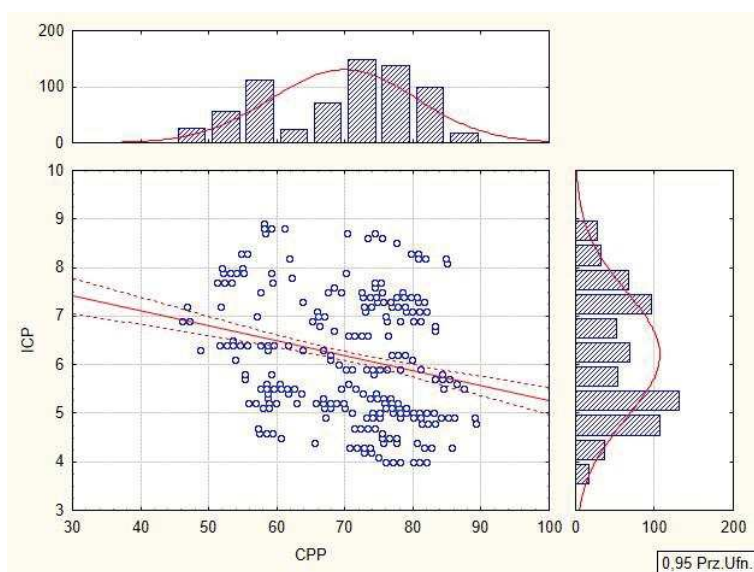


Rycina 36. Korelacja średnich wartości  $Et_{Desfluran}$  i ICP w grupie I podczas obserwacji

## 6. Korelacje w grupie II

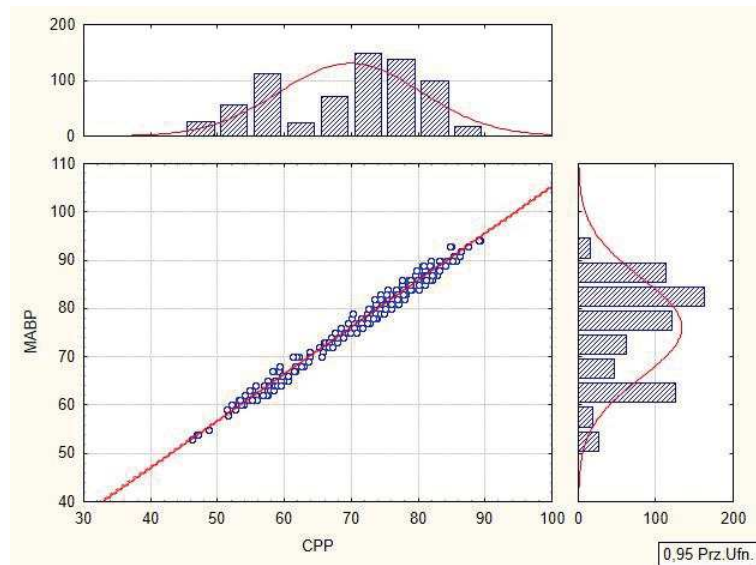
W grupie II wykazano niski współczynnik korelacji zmian wartości między ICP i CPP ( $r = -0,2523$ ) (Ryc. 37) oraz wysoki poziom między MABP i CPP ( $r = 0,99263$ ) (Ryc 38).

Stwierdzono wysoki poziom korelacji zmian wartości  $Et_{desfluran}$  z CPP ( $r = -0,8826$ ) i MAP ( $r = -0,8769$ ) i niski z ICP ( $r = 0,21621$ ) (Ryc. 39, 40, 41)

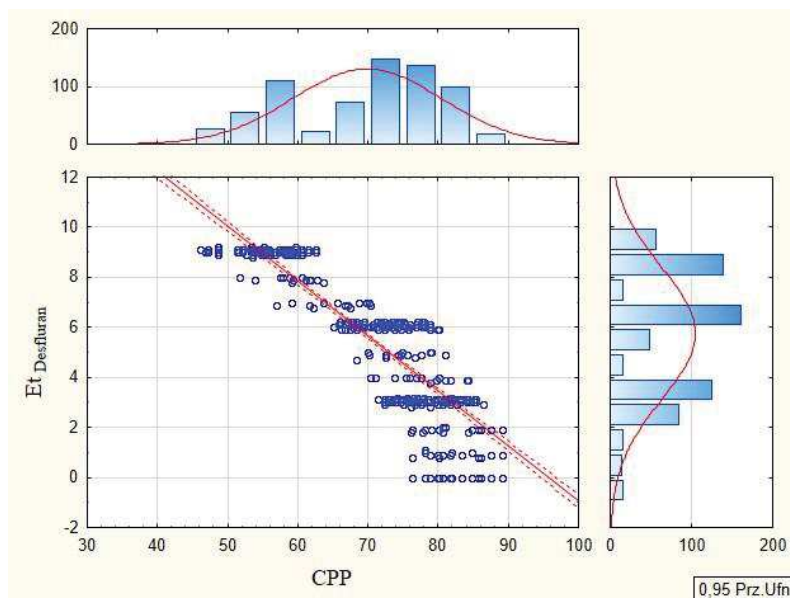


Rycina 37. Korelacja średnich wartości ICP i CPP w grupie II podczas obserwacji.

*Wpływ stopniowo i gwałtownie narastających stężeń desfluranu na mózgowe ciśnienie perfuzyjne  
i wybrane parametry układu krążenia systemowego u królika*



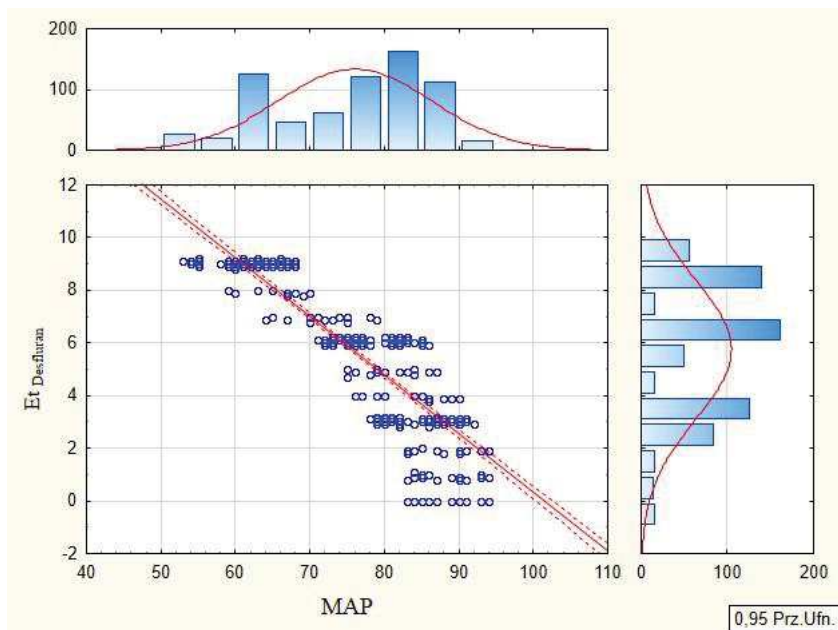
Rycina 38. Korelacja średnich wartości MABP i CPP w grupie II podczas obserwacji



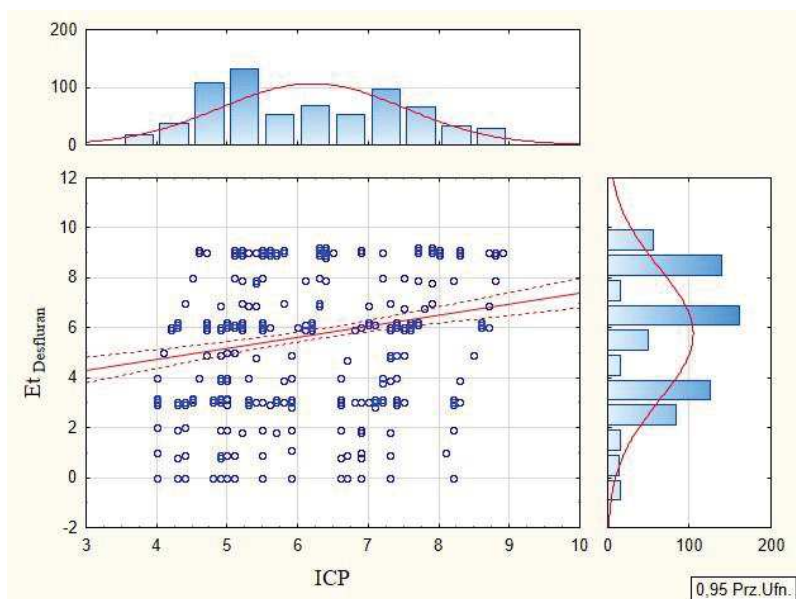
Rycina 39. Korelacja średnich wartości Et<sub>desfluran</sub> i CPP w grupie II podczas obserwacji



*Wpływ stopniowo i gwałtownie narastających stężeń desfluranu na mózgowe ciśnienie perfuzyjne  
i wybrane parametry układu krążenia systemowego u królika*



Rycina 40. Korelacja średnich wartości  $Et_{\text{desfluran}}$  i MAP w grupie II podczas obserwacji



Rycina 41. Korelacja średnich wartości  $Et_{\text{desfluran}}$  i ICP w grupie II podczas obserwacji

## **V. Dyskusja**

Desfluran, ze względu na najniższy spośród halotanowych anestetyków wziewnych współczynnik rozdziału krew/gaz i tkanka/krew, zapewnia wysoką sterowność, najszybsze wybudzenie ze znieczulenia ogólnego oraz powrót sprawności psychomotorycznej [66]. Fakt ten potwierdzono licznymi badaniami klinicznymi, oceniającymi wpływ różnych anestetyków lotnych na szybkość powrotu świadomości po krótkotrwałym [107,108,109,110] i dłuższym znieczuleniu ogólnym [107,114,115,116], a także w porównaniu z anestetykami dożylnymi [117,118,119]. Zjawisko znajduje zastosowanie przede wszystkim w anestezji ambulatoryjnej [110,111,112], bariatrycznej [120,121], u pacjentów w wieku podeszłym [120,122,123], ale też przydatne jest do szybkiej oceny neurologicznej, szczególnie chorych po operacjach neurochirurgicznych [124,125].

Indukcja stanowi kluczowy etap znieczulenia ogólnego, albowiem zastosowane w tym okresie środki anestetyczne, ich dawki oraz synergizm poszczególnych grup leków generują depresję zarówno układu krążenia, jak i ośrodkowego układu nerwowego. W ten sposób istotnie zaburza 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 mojej pracy stężenia desfluranu, niezależnie od charakteru narastania, naruszały stabilność krążenia systemowego oraz mózgowego.



Mózgowe ciśnienie perfuzyjne, uwarunkowane średnim ciśnieniem tętniczym i ciśnieniem śródczaszkowym, stanowi siłę napędową mózgowego przepływu krwi. Ten priorytetowy dla zapewnienia prawidłowości funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego fenomen podlega w warunkach fizjologicznych mechanizmowi autoregulacji, minimalizującemu niekorzystne skutki wahań parametrów układu krążenia i oddechowego [80,81,82,83,84].

Niezależnie od sposobu zwiększania stężenia anestetyku wziewnego w mieszaninie oddechowej, zanotowano obniżenie wartości CPP po przekroczeniu 1/3 MAC. Ponadto odnotowano różnice międzygrupowe na trzech etapach badania, ściśle powiązane z modelem osiągnięcia założonej dla danej fazy wartości  $ET_{Desfluran}$ . W przypadku gwałtownego wzrostu stężenia desfluranu, tuż po zmianie stężenia anestetyku wziewnego, występowało istotne obniżenie CPP, które następnie utrzymywało się na zbliżonym poziomie w danym interwale czasowym, podczas gdy przy stopniowym narastaniu  $ET_{Desfluran}$  obserwowano tendencję do stopniowego obniżania CPP przez cały czas obserwacji. Jednakże wartości CPP, niezależnie od sposobu zwiększania stężenia desfluranu, po uzyskaniu takich samych wartości  $ET_{Desfluran}$ , jak również na koniec okresu objętego badaniem, nie różniły się między sobą. Wartym podkreślenia jest fakt występowania najbardziej nasilonego obniżenia wartości CPP w trzecim okresie badania, powyżej stężenia odpowiadającego 2/3 MAC, a odnotowane wówczas bezwzględne wartości CPP spadły poniżej uznanej za bezpieczną granicy 60 mmHg.

W literaturze dostępne są nieliczne prace kliniczne w sposób bezpośredni oceniające wpływ desfluranu na CPP [126,127,128]. W badaniu analizującym wpływ 0,5 i 1,0 MAC izofluranu, sewofluranu i desfluranu na

ciśnienie śródczaszkowe i mózgowe ciśnienie perfuzyjne u dzieci uzyskano podobne do moich wyniki. Jednak należy podkreślić, że badaną grupę stanowili pacjenci z istniejącą patologią wewnątrzczaszkową [126].

Podobne prace badawcze przeprowadzono na grupie pacjentów dorosłych, poddanych operacji usunięcia guza nadnamiotowego mózgu. Dokonano oceny wpływu izofluranu i desfluranu w stężeniach odpowiadających 1,0 MAC na ICP, CPP i AVDO<sub>2</sub>, a wyniki tych obserwacji również wykazały obniżenie wartości CPP, zarówno dla izofluranu, jak i desfluranu [128].

Wyniki obu prac bezpośrednio korelują z rezultatami uzyskanymi przez mnie na modelu zwierzęcym, 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 mojego, zastosowano podtlenek azotu w mieszaninie oddechowej, co mogło mieć wpływ na efekt końcowy obserwacji. Jednak biorąc pod uwagę powszechne stosowanie N<sub>2</sub>O (także dokumentowane w stosunkowo nowych pracach [129]) - dla anestezjologa-praktyka może być to dodatkowa, cenna obserwacja.

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

Przeprowadzona przeze mnie analiza zmian wartości ICP podczas badania nie wykazała różnic w stosunku do wartości początkowej, niezależnie od sposobu narastania stężeń badanego anestetyku wziewnego. Analogicznie do CPP, również w przypadku ICP dwukrotnie odnotowano różnicę pomiędzy grupami, co ściśle korelowało z osiągnięciem założonego

$ET_{Desfluran}$  na danym etapie badania. Chociaż nie można nie zauważyć tendencji wzrostowej ICP, należy podkreślić fakt utrzymywania się poziomu wartości ciśnienia wewnątrzczaszkowego w granicach normy podczas całego okresu obserwacji. We wspomnianych wcześniej doniesieniach, wyniki wykonywanego metodą bezpośrednią pomiaru ICP bądź pozostają bez zmian [128], bądź wykazują tendencję wzrostową [126], pozostając jednak nadal na górnej granicy normy, a więc podobnie jak w moim doświadczeniu. Niska korelacja zmian wartości  $ET_{Desfluran}$  i ICP wydaje się być dodatkowym argumentem potwierdzającym słuszność tej tezy.

Bezpośredni pomiar ICP, niezbędny do wyliczenia CPP, ze względu na dużą inwazyjność, nie był stosowany u osób bez patologii wewnątrzczaszkowej. Niektórzy autorzy do oceny wpływu desfluranu na homeostazę wewnątrzczaszkową zastosowali pomiar CBF [131,133,134,135,136,137,145,146,148,149], oraz ciśnienie płynu mózgowo rdzeniowego w odcinku lędźwiowym (ang. Lumbar Cerebrospinal Fluid Pressure - LCSFP) [139,140,141,143].

Analizując wpływ desfluranu w stężeniach odpowiadających 1,1 MAC u chorych z wewnątrzczaszkowymi procesami rozrostowymi wykazano wzrost ciśnienia płynu mózgowo rdzeniowego w odcinku lędźwiowym kręgosłupa [139]. W badaniu tym halotanowy anestetyk wziewny aplikowany był w mieszaninie tlenu z powietrzem. W innym badaniu, pomimo zastosowania nieco wyższego końcowo-wydechowego stężenia desfluranu (1,2 MAC) nie stwierdzono wzrostu LCSFP [140]. Zarówno dobór pacjentów, technika pomiaru, zastosowana w obu pracach umiarkowana hiperwentylacja były podobne. Być może różnice w wynikach badań są efektem postępu technologicznego, bowiem czas ich przeprowadzenia dzieli ponad 20 lat.

Natomiast badania wykonane w warunkach normokapnii wykazują co najwyżej tendencję wzrostową LCBF pod wpływem analogicznych koncentracji desfluranu [143]. Przyjmując, że przy zachowaniu odpowiednich warunków, wzrost LCBF odpowiada wzrostowi ICP, można uznać, że jest to wynik korespondujący z moimi spostrzeżeniami.

Ocena zmienności CBF w kontekście zmian ICP opiera się na założeniu (dla warunków fizjologicznych), że wzrost przepływu mózgowego powoduje zwiększenie wewnątrzczaszkowej objętości krwi (ang. Cerebral Blood Volume – CBV), co z kolei prowadzi do wzrostu ICP. Jednak bezpośredni wpływ anestetyków wziewnych na mięśniówkę gładką naczyń krwionośnych, powodujący ich rozszerzenie, zaburzenia autoregulacji krążenia mózgowego oraz obniżenie metabolizmu mózgowego utrudniają jednoznaczną interpretację wyników [80,81]. Wydaje się jednak, że zmiana CBF wywołana desfluranem jest wypadkową spadku wynikającego z obniżenia CMR oraz wzrostu 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 przepływu mózgowego do obszarów podkorowych oraz tylnej jamy czaszki [80].

W badaniu wpływu desfluranu i izofluranu na CBF przy użyciu  $^{133}\text{Xe}$  nie wykazano różnic w mózgowym przepływie krwi przy 1,5 MAC w stosunku do 1,0 MAC w warunkach hipokapnii, jednak w normokapnii wystąpił wzrost CBF [133]. W innym badaniu, wykorzystując metodę Kety-Schmidt, obserwowano obniżenie CBF w stosunku do wartości początkowej przy stężeniu 1MAC desfluranu – zarówno w normo- jak i hipokapnii, natomiast w hiperkapnii, zanotowano gwałtowny wzrost CBF. Ponadto wykazano obniżenie  $\text{CMRO}_2$  i  $\text{CMR}_{\text{glc}}$  niezależnie od  $\text{PaCO}_2$ , a znaczący

wzrost CBF nie korespondował z niskim CMR w fazie hipowentylacji, co dowodzi zachowania reaktywności naczyń mózgowych na PaCO<sub>2</sub> [135].

Wyniki innych badań dowodzą osłabienia mechanizmu autoregulacji przy 1 MAC desfluranu i całkowitego zniesienia powyżej 1,5 MAC [83].

Również wyniki doświadczeń na modelach zwierzęcych [130,131,132,142,147] nie są jednoznaczne. W pracach na świniami wykazano wzrost ICP i CBF po zastosowaniu desfluranu, w warunkach normokapnii. Natomiast w przypadku obniżenia prężności CO<sub>2</sub> we krwi tętniczej poniżej dolnej granicy normy, wpływ desfluranu na wzrost ICP i CBF był praktycznie bez znaczenia [130,131]. Z kolei, w doświadczeniu na psach poddanych znieczuleniu desfluranem w stężeniu odpowiadającym 0,5 – 1,0 – 1,5 MAC, nie wykazano wpływu na ICP, zarówno w warunkach normo- jak i hypokapnii [147,148]. Odmienność wyników może wynikać z różnic gatunkowych poddanych eksperymentowi zwierząt oraz różnic metodologii pomiaru CBF.

Wypadkowa tendencja do wzrostu 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 1MAC ma minimalny wpływ na ciśnieni wewnątrzczaszkowe, co koresponduje z wynikami moich badań.

Średnie ciśnienie tętnicze krwi, 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 szereg 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.

W moim badaniu wykazano stałą tendencję spadkową MAP, a obniżenie w stosunku do wartości początkowej obserwowano po przekroczeniu stężenia 2/3 MAC. Pomiędzy grupami wystąpiły dwukrotnie różnice: na początku pierwszego i drugiego etapu badania. Podobnie jak w przypadku omawianych powyżej parametrów, wartości ciśnienia na koniec równoważnych etapów doświadczenia, niezależnie od sposobu zwiększania stężenia desfluranu, nie różniły się. Warto zauważyć, że w ostatnim etapie badania, przy zgodnym z założeniem poziomem  $ET_{Desfluran}$ , stopień depresji MAP był największy. Potwierdza to mająca miejsce w moich obserwacjach mocna korelacja między tymi parametrami.

Średnie ciśnienie tętnicze jest jednym z podstawowych parametrów analizowanych podczas badań naukowych. Stąd bogate piśmiennictwo odnoszące się do prac klinicznych [67,108,109,113,150,151,152,156,162] i doświadczalnych [67,130,131,132,147,165,166,167], nie tylko w kontekście wpływu desfluranu na krążenie mózgowe, ale przede wszystkim systemowe. Ocena wpływu desfluranu na układ krążenia u zdrowych ochotników w warunkach normowentylacji i normotermii wykazała obniżenie MAP, które wywołane jest głównie zmniejszeniem systemowego oporu obwodowego, w mniejszym stopniu obniżeniem rzutu serca [67,151]. W innej publikacji wyciągnięto analogiczne wnioski na podstawie obserwacji parametrów u osób obciążonych chorobą wieńcową [154]. Natomiast wcześniejsza praca na młodych, zdrowych ochotników znieczulanych desfluranem w stężeniu poniżej 1,0 MAC wykazały brak wpływu na stabilność hemodynamiczną krążenia systemowego [155].

Opisywany w literaturze przejściowy wzrost wartości parametrów układu krążenia w wyniku gwałtownego narastania stężenia desfluranu w mieszaninie oddechowej jest efektem stymulacji współczulnej [156,158,159,160]. W badaniu klinicznym, desfluran podawany w stężeniach gwałtownie zwiększanych do 0,5, 1,0 i 1,5 MAC wywoływał przejściowy, kilkuminutowy, wzrost częstości akcji serca i średniego ciśnienia tętniczego, przy czym wartości MAP następnie obniżały się poniżej wyjściowych, natomiast częstość akcji serca pozostawała podwyższona. Tendencja ta była wyraźniejsza z każdym kolejnym wzrostem poziomu stężenia desfluranu [159].

Podobne rezultaty uzyskali inni badacze, którzy analizowali wpływ gwałtownie narastających stężeń desfluranu od 0,55 MAC do 1,66 MAC, a następnie ponownie zredukowanych do 0,55 MAC. Przy niższych stężeniach nie obserwowano wzrostu częstości akcji serca, a MAP wykazywał łagodną tendencję spadkową. Po zwiększeniu stężenia anestetyku wziewnego do założonej wyższej wartości, zarówno MAP, jak i częstość akcji serca gwałtownie wzrosły, by po kilku minutach obniżyć się: MAP do wartości niższych od wyjściowych, częstość akcji serca pozostawała na poziomie powyżej wyjściowego [161]. Inne analizy potwierdzają powyższe zjawisko, a ich autorzy proponują jako zasadne, stosowanie niewielkich dawek leków opioidowych, klonidyny lub beta-blokerów w celu zapobieżenia jego wystąpieniu [163]. Propofol, natomiast, nie powoduje zniesienia odpowiedzi krążeniowej wynikającej z gwałtownego wzrostu stężenia desfluranu [164].

Przejściowy wzrost średniego ciśnienia tętniczego w grupie, w której zwiększono stężenie desfluranu w sposób skokowy, nie był obserwowany w moim badaniu, a stosowany we wlewie podstawowym podczas całego czasu



objętego badaniem propofol nie powinien być tego przyczyną [164]. Zastosowane stężenia lotnego anestetyku nie przekroczyły wartości 1,0 MAC, powyżej której przejściowy wzrost MAP widoczny jest najwyraźniej. Również gatunek zwierzęcia może mieć na to wpływ. Liczne prace doświadczalne na zwierzętach, niezależnie od gatunku, nie wykazały istotnego wpływu desfluranu na układ krążenia [165,166,167,168]. Badania Pac-Soo i wsp. [165,166] na królikach nie udokumentowały występowania przejściowego wzrostu MAP i częstości akcji serca podczas znieczulenia desfluranem, także w zakresie wartości powyżej 1,0 MAC. Koresponduje to z moimi wynikami, bowiem przy żadnym stężeniu desfluranu nie zarejestrowano przejściowego wzrostu MAP, ani częstości akcji serca. Podkreślić jednak należy, że w moim eksperymencie, zwierzęta oprócz propofolu otrzymywały fentanyl, dehydrobenzperidol i midazolam, co mogło mieć pewien wpływ na rezultaty.

Częstość akcji serca, która jest najważniejszym parametrem, umożliwiającym szybką zmianę rzutu serca w reakcji na zmienione zapotrzebowanie organizmu, podlega kontroli autonomicznego układu nerwowego. Niezwykle ważnym elementem tego mechanizmu jest odruch z baroreceptorów tętniczych, polegający na przyspieszeniu akcji serca wskutek obniżenia ciśnienia krwi tętniczej, np. w wyniku rozszerzenia systemowego łożyska naczyniowego.

W badaniu, niezależnie od zastosowanej metody zwiększania stężenia anestetyku wziewnego, obserwowano sukcesywny wzrost częstości akcji serca. Ponadto wykazano różnice międzygrupowe na początku pierwszego i drugiego etapu doświadczenia, co związane było z szybkością osiągnięcia założonego  $ET_{Desfluran}$ . Większość prac klinicznych, niezależnie od założonej



tezy, dokumentuje przyspieszenie akcji serca pod wpływem działania desfluranu. [67,108,109,113,150,151,152,156,158,159,160]

Wydawać by się mogło, że zjawisko to można wytłumaczyć odruchem z baroreceptorów, bowiem dostępne prace kliniczne [169] i doświadczalne [171,172,173,174] potwierdzają, iż desfluran w sposób zależny od dawki powoduje spadek oporu obwodowego. Jednak inne badania dowiodły, że desfluran w stężeniach stosowanych w praktyce klinicznej zależnie od koncentracji minimalizuje odruch z baroreceptorów tętnicznych [41,160]. Pośrednio, na podstawie badań innych autorów [176] oceniających wpływ innych anestetyków wziewnych w stężeniach przekraczających 1,0 MAC na omawiany mechanizm, można wnioskować, że jego zniesienie będzie występowało również przy wyższych stężeniach desfluranu. W literaturze dostępne są prace dotyczące reaktywności baroreceptorów u królika w zależności od stężenia sewofluranu, a ich wynik jest zbieżny z badaniami klinicznymi [177,178].

Jak już wcześniej wspomniałam, prace oceniające zmienność częstości akcji serca i MAP podczas znieczulenia desfluranem, przy jednoczesnym monitorowaniu aktywności katecholamin, wazopresyny, reniny, pobudzenia nerkowych włókien współczulnych czy nerwu strzałkowego, a także szerokości źrenicy [151,156,158,159] potwierdzają bezpośrednie pobudzenie części współczulnej autonomicznego układu nerwowego przez desfluran, a mechanizm tego zjawiska nie jest dotychczas dokładnie poznany. Analogiczne prace z wykorzystaniem innych anestetyków wziewnych nie wykazały ich wpływu na aktywację układu współczulnego. Powyższe analizy odnoszą się do ludzi, bowiem podobne badania na zwierzętach [165,166,167,168], niezależnie od gatunku, a także niezależnie od badanego anestetyku lotnego, nie wykazały istotnego wpływu, lub wręcz

działanie depresyjne na układ współczulny. Niemniej jednak w większości obserwacji wykazuje się tendencję do wzrostu częstości akcji serca, co zasadniczo zgodne jest z wynikami przedstawionymi w mojej pracy.

Z punktu widzenia praktyki anestezjologicznej ważnym jest ustalenie, który z badanych parametrów ma największy wpływ na potencjalnie groźne dla homeostazy wewnątrzczaszkowej obniżenie mózgowego ciśnienia perfuzyjnego. W tym celu poddano analizie zależność CPP od parametrów wpływających na jego wartość, tj. ICP i MAP.

W moim badaniu, niezależnie od zastosowanej metody narastania stężenia zmian wartości desfluranu, wykazano niski poziom korelacji dla CPP i ICP, natomiast stwierdzono mocną zależność pomiędzy CPP i MAP oraz wysoki poziom zależności tych parametrów z  $ET_{Desfluran}$ . Warty odnotowania jest fakt, że po przekroczeniu stężenia desfluranu odpowiadającego 2/3 MAC, zarówno CPP, jak i MAP obniżyły się w największym stopniu, przekraczając granice referencyjne.

Nieliczne prace kliniczne odnoszą się w sposób bezpośredni do powyższych zależności. Fraga i wsp. [128] w swoim badaniu dokonywali pomiaru ICP metodą bezpośrednią, przy użyciu czujnika śródmięszowego. Nie wykazali różnic pomiędzy wartościami ICP w trakcie obserwacji, w stosunku do wartości wyjściowej. Nadmienić należy jednak, że już wyjściowo wartości ICP oscylowały w górnej granicy normy, zapewne z powodu współistniejącej patologii OUN. Natomiast wartości MAP i CPP obniżyły się istotnie statystycznie po przekroczeniu 1,0 MAC, utrzymując się na tym poziomie do końca 30-minutowego okresu obserwacji. Wynika z tego, że obniżenie CPP pod wpływem desfluranu zależy od MAP. W innym badaniu, u chorych z wodogłowie wewnętrznym, wzrost ICP i prowadzący do krytycznego obniżenia CPP spadek MAP wystąpił w stężeniach odpowiadających 0,5 i

1,0 MAC [126]. Wyniki powyższej pracy są zgodne z moimi obserwacjami, które dokumentują fakt wpływu MAP na obniżenie CPP, podczas gdy ICP pozostaje obojętne w tym zakresie.

W niektórych badaniach do analizy zmian ciśnienia śródczaszkowego wykorzystywano pomiar LCSFP [139,140,141,143] lub CBF [131,133,134,135,136]. Wzrost CBF, przyspieszenie częstości akcji serca oraz obniżenie MAP pod wpływem desfluranu w stężeniach 0,5, 1,0, 1,5 MAC nawiązują do wyników mojego doświadczenia [136].

W pracach eksperymentalnych Lutz i wsp. [147,148] poddając ocenie wpływ 0,5, 1,0 i 1,5 MAC desfluranu na CBF, opór naczyń mózgowych oraz parametry systemowego układu krążenia u psów stwierdzili obniżenie MAP. Można przyjąć, że CPP również obniżyło się, zwłaszcza, że ICP pozostawało bez zmian, a co pośrednio potwierdza słuszność wyników moich obserwacji.

Niewiele jest publikacji, szczególnie klinicznych, dotyczących bezpośrednio wpływu desfluranu na CPP, ICP i MAP, a wyciągnięte wnioski oparte są często na spekulacjach. Ponadto wyniki badań doświadczalnych na modelu zwierzęcym, jak przedstawiono kilkakrotnie wcześniej w dyskusji, mogą się istotnie różnić od badań klinicznych prowadzonych na chorych lub zdrowych ochotnikach. Należy zwrócić uwagę na szczególne znaczenie nielicznych publikacji dotyczących patologii wewnątrzczaszkowej. Brak jest także piśmiennictwa poruszającego kwestię sposobu aplikacji wzrastających stężeń anestetyku wziewnego w kontekście wpływu na CPP i ICP, MAP oraz inne parametry determinujące homeostazę wewnątrzczaszkową. Warto podkreślić, że w mojej pracy nie wykazano różnic wynikających z metody zwiększania  $ET_{Desfluran}$ , a obserwowane efekty,

jak można sądzić, są wynikiem oddziaływania efektywnego stężenia desfluranu na organizm.

Przyjęty i zrealizowany model doświadczalny narzuca pewne ograniczenia interpretacyjne zwłaszcza w odniesieniu do codziennej praktyki klinicznej. Chociaż obserwacje grupy kontrolnej wskazują, że użyte 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 [103]. Trudno sobie wyobrazić zaprzestanie wlewu i rozpoczęcie zasadniczej części eksperymentu po osiągnięciu pewności, że propofolu nie ma w organizmie zwierzęcia. Różnice gatunkowe, implikujące stopień złożoności struktury i funkcji ośrodkowego układu nerwowego oraz pozostałych narządów i układów sprawiają, że do uzyskanych wyników należy podchodzić z ostrożnością. Chociażby różnice bezwzględnych wartości stężeń MAC wydają się potwierdzać tę tezę [175]. Jednak pomimo wskazanych zastrzeżeń nie sposób nie zauważyć kompatybilności moich obserwacji z wynikami badań innych autorów prac doświadczalnych i klinicznych.

W codziennej praktyce anestezjologicznej wielokrotnie mamy do czynienia z etapami operacji, wymagającymi gwałtownego pogłębienia znieczulenia. Desfluran, ze względu na swoje właściwości, sprawdza się wówczas najlepiej spośród dostępnych obecnie anestetyków wziewnych. Otwartym jednak pozostaje pytanie czy korzyść wynikająca z sterowności znieczulenia nie ma negatywnego wpływu na ośrodkowy układ nerwowy i elementy warunkujące jego integralność strukturalną i czynnościową. Kluczowy wniosek płynący z niniejszej pracy, mówiący, że warunkująca prawidłowe funkcjonowanie OUN wartość mózgowego ciśnienia

perfuzyjnego podczas znieczulenia desfluranem zależy głównie od poziomu średniego ciśnienia tętniczego, jest niezwykle istotną informacją dla anestezjologa – praktyka. Bowiemy dysponujemy szeroką gamą środków farmakologicznych oraz innych metod umożliwiających podniesienie ciśnienia tętniczego, tak aby utrzymać CPP w granicach normy. Zatem w stosunkowo prosty sposób możemy zapobiegać powikłaniom neurologicznym takim jak dość często występującej pooperacyjnej dysfunkcji poznawczej, a podczas znieczulenia do operacji neurochirurgicznych przyczynić się do ostatecznego pomyślnego rezultatu. Chociaż w badaniu, biorąc pod uwagę bezwzględne wartości mierzonych parametrów, nie wykazano różnic między stopniowo i gwałtownie rosnącymi stężeniami, jednak powolny charakter narastania zmian w praktyce klinicznej daje możliwość szybszej reakcji oraz zapobieżenia narastaniu patologii.

## **VI. Wnioski**

- Wzrost poziomu efektywnej koncentracji desfluranu w granicach 1MAC wywołuje obniżenie CPP
- Desfluran w efektywnych stężeniach do 1 MAC pozostaje bez wpływu na ICP
- 1 MAC  $Et_{\text{Desfluran}}$  wywołuje depresję krążenia systemowego, czego wyrazem jest obniżenie MAP
- Wywołane desfluranem obniżenie CPP związane jest ze spadkiem MAP, a nie wzrostem ICP
- Efekt depresyjny desfluranu na krążenie mózgowe i systemowe jest pochodną jego stężenia efektorowego
- Charakter narastania stężenia desfluranu w gazach końcowo-wydechowych pozostaje bez wpływu na dynamikę zmian hemodynamicznych krążenia mózgowego i systemowego przy analogicznych wartościach koncentracji
- Desfluran prowadzi do wzrostu częstości akcji serca

## VII. Piśmiennictwo

1. Leigh J. *An experimental inquiry into the properties of opium, and its effects on living subjects : with observations on its history, preparations and uses : being the disputation which gained the Harveian prize for the year 1785.* w: The Wood Library Museum.
2. Takroui MS. *Anesthetic uses of hyoscine and atropine alkaloids in surgical Arabic book.* *Anesthesiology* 1999 Jun;90(6): 1795-6.
3. Davison A. *The Evolution of Anesthesia.* Baltimore. Williams&Wilkins 1965: 112-113.
4. Bause GS, Sim PP. *Valerius Cordus synthesizes sulfuric ether.* *Newsletter ASA* 2009 Nov;73(11):20-24
5. Calverley RK *Anesthesia as a speciality: past, present and future.* w: *Clinical Anesthesia.* Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Lippincot Company, 1989: 3-33
6. Kuś M. *Z dziejów anestezji w Polsce.* *Anestezja i Reanimacja* 1969;1-2:45-52
7. Churchill-Davidson H.C. *A Practice of Anaesthesia.* Wylie&Churchill-Davidson's, Fith Edition, 1984:1157-1187
8. Eger EI, Eisenkraft JB, Weiskopf RB. *History of Modern Inhaled Anesthetics.* W: *The Farmakology of Inhaled Anesthetics, Second Edition,* Library of Congress 2003:1-5
9. Sakai EM, Connolly LA, Klauck JA. *Inhalation anesthesiology and volatile liquid anesthetics: focus on isoflurane, desflurane, and sevoflurane.* *Pharmacotherapy* 2005 Dec; 25(12): 1773-88.

10. Miller RD, Erikson LJ, Fleisher LA, Miller's Anesthesia, Seventh Edition, Churchill Livingstone Elsevier 2010:720
11. [Advances in anesthesiology in the 90's]. Incze F. Orv Hetil. 1998 Apr 26;139(17):1003-10.
12. Rudolph U, Antkowiak B. *Molecular and neuronal substrates for general anesthetics*. Nat Rev Neurosci 2004; 5:709-720.
13. Antognini JF, Schwartz K. *Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain*. Anesthesiology 1993; 79:1244-1249.
14. Rampil IJ, Mason P, Singh H. *Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in rats*. Anesthesiology 1993;78:707-712.
15. Rampil IJ, King BS. *Volatile anesthetics depress spinal motor neurons*, Anesthesiology 1996; 85: 129-134.
16. Bonin RP, Orser BA. *GABA<sub>A</sub> receptor subtypes underlying general anesthesia*. Pharmacol Biochem Behav 2008; 90(1): 105-112.
17. Martin LJ, Bonin RP, Orser BA. *The physiological properties and therapeutic potential of alpha5-GABA<sub>A</sub> receptors*. Biochem Soc Trans 2009; 37: 1334-1337.
18. Lynch JW. *Molecular structure and function of the glycine receptor chloride channel*. Physiol. REV 2004; 84: 1051-1095.
19. Solt K, Eger EI, Raines DE. *Differential modulation of human N-methyl-D-aspartate receptors by structurally diverse general anesthetics*. Anesth Analg 2006; 102: 1407-1411.
20. Young WL. *Effects of desflurane on the central nervous system*. Anesth Analg 1992 Oct; 75(4 Suppl): S32-7.



21. Mitsuata H, Saitoh J, Shimizu R, et al. *Sevoflurane and isoflurane protect against bronchospasm in dogs*. *Anesthesiology* 2004; 81:1230-4.
22. Katoh T, Ikeda K. *Comparison of sevoflurane with halothane, enflurane and isoflurane on bronchoconstriction caused by histamine*. *Can J Anaesth* 1994 Dec;41(12):1214-9.
23. Mazzeo AJ, Cheng EY, Bosnjak ZJ, et al. *Differential effects of desflurane and halothane on peripheral airway smooth muscle*. *Br J Anesth* 1996;76:841-6.
24. Matsuura S, Shirakami G, Iada H, et al. *The effect of sevoflurane on ciliary motility in rat cultured tracheal epithelial cells: A comparison with isoflurane and halothane*. *Anesth Analg* 2006;102:1703-8.
25. Dikmen Y, Eminoglou E, Salihoglou Z, et al. *Pulmonary mechanics during isoflurane, sevoflurane and desflurane anesthesia*. *Anesthesiology* 2003;58:745-8.
26. Takala RSK, Soukka H, Salo MS, et al. *Pulmonary inflammatory mediators after sevoflurane and thiopentone anaesthesia in pigs*. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:40-5.
27. Nader-Djalal N, Knight P, Bacon MF, et al. *Alterations in the course of acid-induced lung injury in rats after general anesthesia: Volatile anesthetics versus ketamine*. *Anesth Analg* 1998 Jan;86(1):141-6.
28. Dahan A, Teppema L. *Influence of low-dose anesthetic agents on ventilator control: Where do we stand?* *Br J Anesth* 1999; 83 (2):199-201.
29. Pandit JJ, Moreau B, Donoghue S. *Effect of pain and audiovisual stimulation on the depression of acute hypoxic ventilatory response by low-dose halothane in humans*. *Anesthesiology* 2004, 101:1409-16.

30. Pagel PS, Farber NE, Pratt PH et al. *Farmakologia układu krążenia*. w: *Anestezjologia*, Miller RD (red)., Wydanie I polskie, Elsevier Urban&Partner, 2012;387-425
31. Weiskopf RB, Holmes MA, Eger EI et al. *Cardiovascular effects of 1653 in swine*. *Anesthesiology* 1988; 69:303-9.
32. 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 Jul;85(1):112-20.
33. Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, et al. *Influence of volatile anesthetics on myocardial contractility in vivo: Desflurane versus isoflurane*. *Anesthesiology* 1991; 74:900-7.
34. Harkin CP, Pagel PS, Kersten JR et al. *Direct negative inotropic and lusitropic effects of sevoflurane*. *Anesthesiology* 1994; 81:156-67.
35. Miyata Y, Iwasaki M, Yamanaka H et al. *Prophylactic antiarrhythmic effect of anesthetics at subanesthetic concentration on epinephrine-induced arrhythmias in rats after brain death*. *Biomed Res Int*. 2015; 2015:575474.
36. Ornek E, Ornek D, Alkent ZP, et al. *The effects of volatile induction and maintenance of anesthesia and selective spinal anesthesia on QT interval, QT dispersion, and arrhythmia incidence*. *Clinics (Sao Paulo)* 2010 Jun;65(8):763-7.
37. Fukuda H, Hirabayashi Y, Shimizu R et al. *Sevoflurane is equivalent to isoflurane for attenuating bupivacaine-induced arrhythmias and seizures in rats*. *Anesth Analg* 1996 Sep;83(3):570-3.
38. Moore MA, Weiskopf RB, Eger EI 2<sup>nd</sup>, et al. *Arrhythmogenic doses of epinephrine are similar during desflurane or isoflurane anesthesia in humans*. *Anesthesiology* 1993 Nov;79(5):943-7.

39. Ebert TJ, Perez F, Uhrich TD, et al. *Desflurane-mediated sympathetic activation occurs in humans despite preventing hypotension and baroreceptor unloading*. Anesthesiology 1998 May;88(5):1227-32.
40. Muzi M, Ebert TJ. *Randomized, prospective comparison of halothane, isoflurane, and enflurane on baroreflex control of heart rate in humans*. Adv Pharmacol 1994;31:379-87.
41. Muzi M, Ebert TJ. *A comparison of baroreflex sensitivity during isoflurane and desflurane anesthesia in humans*. Anesthesiology 1995 Apr;82(4):919-25.
42. Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, et al. *Comparison of the systemic and coronary hemodynamic actions of desflurane, isoflurane, halothane, and enflurane in the chronically instrumented dog*. Anesthesiology 1991 Mar;74(3):539-51.
43. Sundeman H, Biber B, Raner C, et al. *Autoregulation and vasodilator responses by isoflurane and desflurane in the feline renal vascular bed*. Acta Anaesthesiol Scand 1997 Oct;41(9):1180-6.
44. Sundeman H, Biber B, Martner J, et al. *Vasodilator effects of desflurane and isoflurane in the feline small intestine*. Acta Anaesthesiol Scand 1995 Nov;39(8):1105-10.
45. Meissner A, Weber TP, Van Aken H, et al. *Recovery from myocardial stunning is faster with desflurane compared with propofol in chronically instrumented dogs*. Anesth Analg 2000 Dec;91(6):1333-8.
46. Pagel PS, Hettrick DA, Lowe D, et al. *Desflurane and isoflurane exert modest beneficial actions on left ventricular diastolic function during myocardial ischemia in dogs*. Anesthesiology 1995 Nov; 83(5):1021-35.
47. Preckel B, Thämer V, Schlack W. *Beneficial effects of sevoflurane and desflurane against myocardial reperfusion injury after cardioplegic arrest*. Can J Anaesth 1999 Nov;46(11):1076-81.

48. Landoni G, Bignami E, Oliviero F, et al. *Halogenated anaesthetics and cardiac protection in cardiac and non-cardiac anaesthesia*. Ann Card Anaesth 2009 Jan-Jun;12(1):4-9.
49. Landoni G, Fochi O, Torri G. *Cardiac protection by volatile anaesthetics: a review*. Curr Vasc Pharmacol 2008 Apr;6(2):108-11. Review.
50. Kawaguchi M, Furuya H, Patel PM. *Neuroprotective effects of anesthetic agents*. J Anesth 2005;19(2):150-6. Review.
51. Haelewyn B, Yvon A, Hanouz JL, et al. *Desflurane affords greater protection than halothane against focal cerebral ischaemia in the rat*. Br J Anaesth 2003 Sep;91(3):390-6.
52. Matchett GA, Allard MW, Martin RD, et al. *Neuroprotective effect of volatile anesthetic agents: molecular mechanisms*. Neurol Res 2009 Mar;31(2):128-34.
53. Head BP, Patel P. *Anesthetics and brain protection*. Curr Opin Anaesthesiol 2007 Oct;20(5):395-9.
54. Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, et al. *Malignant hyperthermia: a review*. Orphanet J Rare Dis 2015 Aug 4;10:93.
55. Kumar N, Mirakhur RK, Symington MJ, et al. *A comparison of the effects of isoflurane and desflurane on the neuromuscular effects of mivacurium*. Anaesthesia 1996;51:547-50.
56. Hart PS, Wright PMC, Lau M, et al. *Neuromuscular recovery during washout of desflurane vs. isoflurane*. Anesthesiology 1994;81:A1115.
57. Larsen R, *Znieczulenie wziewne.*, w: Anestezjologia, Larsen R, Elsevier Urban&Partner 2013, tom I: 20-30.
58. Larsen R, *Znieczulenie wziewne.* w: Anestezjologia, Larsen R, Elsevier Urban&Partner 2013, tom I: 32-34.

59. Ebert TJ, Muzi M, Lopatka CW. *Neurocirculatory responses to sevoflurane in humans. A comparison to desflurane.* Anesthesiology 1995 Jul;83(1):88-95.
60. Eger EI. *Partition coefficients for I-653 in human blood, saline and olive oil.* Anesth Analg 1987;66:971-3.
61. Larsen R, *Znieczulenie wziewne.* w: Anestezjologia, Larsen R, Elsevier Urban&Partner 2013, tom I: 42-46.
62. Yasuda N, Targ AG, Eger EI 2<sup>nd</sup>. *Solubility of I-653, sevoflurane, isoflurane, and halothane in human tissues.* Anesth Analg 1989 Sep;69(3):370-3.
63. Weiskopf RB, Sampson D, Moore MA. *The desflurane (Tec 6) vaporizer: Design, design considerations, and performance evaluation.* Br J Anaesth 1994;72:474-9
64. Miller D. *The Tec 6 vaporizer: why desflurane needs to be heated.* AANA J 1994 Dec;62(6):527-31.
65. Jones RM, Koblin DD, Cashman JN, et al. *Biotransformation and hepato-renal function in volunteers after exposure to desflurane (I653).* Br J Anaesth 1990;64:482-7.
66. Larsen R, *Znieczulenie wziewne.* w: Anestezjologia, Larsen R, Elsevier Urban&Partner 2013, tom I: 35-42.
67. Weiskopf RB. *Cardiovascular effects of desflurane in experimental animals and volunteers.* Anaesthesia 1995 Oct;50 Suppl:14-7.
68. Eger EI, Eisenkraft JB, Weiskopf RB. *Circulatory effects of Inhaled Anesthetics.* W: The Farmakology of Inhaled Anesthetics, Second Edition, Library of Congress 2003:93-124.
69. Shan J, Sun L, Wang D, Li X. *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 Feb 1;8(2):2001-9.

70. 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 Aug;81(2):155-60.
71. Rampil IJ, Lockhart SH, Eger EI 2nd, et al. *The electroencephalographic effects of desflurane in humans*. Anesthesiology 1991 Mar;74(3):434-9.
72. Hoffman WE, Edelman G. *Comparison of isoflurane and desflurane anesthetic depth using burst suppression of the electroencephalogram in neurosurgical patients*. Anesth Analg 1995 Oct;81(4):811-6.
73. Mirsattari SM, Sharpe MD, Young GB. *Treatment of refractory status epilepticus with inhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane*. Arch Neurol 2004 Aug;61(8):1254-9.
74. Müller JN, Kreuzer M, García PS, et al. *Monitoring depth of sedation: evaluating the agreement between the Bispectral Index, qCON and the Entropy Module's State Entropy during flexible bronchoscopy*. Minerva Anesthesiol 2017 Feb 8. doi: 10.23736/S0375-9393.17.11262-9.
75. Sciusco A, Standing JF, Sheng Y, et al. *Effect of age on the performance of bispectral and entropy indices during sevoflurane pediatric anesthesia: a pharmacometric study*. Paediatr Anaesth 2017 Apr;27(4):399-408.
76. Halliburton JR. *Awareness during general anesthesia: new technology for an old problem*. CRNA 1998 May;9(2):39-43.
77. Sleight JW, Donovan J. *Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia*. Br J Anaesth 1999 May;82(5):666-71.
78. Le Roux PD, Lam AM. *Monitoring cerebral blood flow and metabolism*. w: Fundamentals of Neuroanesthesia (Eds. Ruskin KJ, Rosenbaum SH, Rampil IJ) Oxford University Press 2014; pp: 25 – 49.



79. Newman S, Stygall J, Hirani S. et al. *Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery*. *Anesthesiology* 2007; 106: 572 – 59.
80. Patel PM, Drummond JC. *Fizjologia mózgowia oraz skutki działania leków anestetycznych*. w: *Anestezjologia*, Miller R.D (red), Wydanie I polskie, Elsevier Urban&Partner, 2012, 79-109.
81. Czernicki Z. *Krążenie mózgowie i metabolizm*. W *Zarys Neuroanestezji*, Szpiro-Żurkowska A, Czernicki Z, PZWL 1997:9-19.
82. Gelb AW, Werner C. *Control of the cerebral circulation*. *ASA Refresher Courses in Anesthesiology* 2003;31(1):35-41.
83. Bedfordth NM, Girling KJ, Skinner HJ, et al. *Effects of desflurane on cerebral autoregulation*. *BrJ Anaesth* 2001; 87:193 - 197.
84. Strebel S, Lam AM, Matta B, et al. *Dynamic and static cerebral autoregulation during isoflurane, desflurane and propofol anesthesia*. *Anesthesiology* 1995; 83: 66 – 76.
85. Duffy CM, Matta BF. *Sevoflurane and anesthesia for neurosurgery: a review*. *J Neurosurg Anesthesiol* 2000; 12: 125 -140.
86. Gupta S, Heath K, Matta BF. *Effect of incremental doses of sevoflurane on cerebral pressure autoregulation in humans*. *Br J Anaesth* 1997;79:469-472.
87. Brian JE Jr. *Carbon dioxide and the cerebral circulation*. *Anesthesiology* 1998;88:1365-1386.
88. Sloan TB. *Anesthetics and the brain*. *Anesthesiol Clin North America* 2002; 20: 265 – 292.
89. Gupta AK, Menon DK, Czosnyka M, et al. *Thresholds for hypoxic vasodilatation in volunteers*. *Anest Analg* 1997;85:817-820.

90. Bergsneider M, Becker DDP. *Intracranial pressure monitoring*. w: *Anesthesia and Neurosurgery* (Eds. Cottrell JE, Smith DS.) Mosby 2001; pp. 101 – 115.
91. De Ieva A, Schmitz EM, Cusimano MD. *Analysis of intracranial pressure: past, present, and future*. *Neuroscientist* 2013; 19: 592 – 603.
92. Dubourg J, Javouhey E, Geeraerts T, et al. *Ultrasonography of optic nerve sheath diameter for detection of raised intracranial pressure; a systemic review and meta-analysis*. *Intensive Care Med* 2011;37: 1059 – 1068.
93. Sun LS, Schwarzenberger JC, *Fizjologia serca*. w: Miller RD *Anestezjologia*, Elsevier Urban&Partner 2012; tom I: 173-190.
94. Larsen R. *Znieczulenie całkowicie dożylnie – TIVA*, w: Larsen R. *Anestezjologia*, Elsevier Urban&Partner 2013; tom I: 105-112.
95. Larsen R. *Znieczulenie wziewne*, w: Larsen R. *Anestezjologia*, Elsevier Urban&Partner 2013; tom I: 50-53.
96. Eger EI. *Characteristic of anesthetic agents used for induction and maintenance of general anesthesia*. *Am J Health Syst Pharm* 2004; Oct 15; 61 Suppl4: S3-10.
97. Sukhupragarn W, Leurcharusmee P, Soththisopha T. *Cardiovascular effects of volatile induction and maintenance of anesthesia (VIMA) and total intravenous anesthesia (TIVA) for laryngeal mask airway (LMA) anesthesia: a comparison study*. *J Med Assoc Thai* 2015 Apr;98(4):388-93.
98. Watson KR, Shah MV. *Clinical comparison of 'single agent' anaesthesia with sevoflurane versus target controlled infusion of propofol*. *Br J Anaesth* 2000 Oct;85(4):541-6.
99. Brockwell RC, Andrews JJ. *Układy dostarczające gazy anestetyczne*. w: Miller RD *Anestezjologia*, Elsevier Urban&Partner 2012; tom I: 480-490.



100. Hinz J, Rieske N, Schwien B, et al. *Cost analysis of two anaesthetic machines: Primus and Zeus*. BMC Research Notes 2012;5: 1 - 8.
101. Herling SF, Dreijer B, Wrist Lam G, et al. *Total intravenous anaesthesia versus inhalational anaesthesia for adults undergoing transabdominal robotic assisted laparoscopic surgery*. Cochrane Database Syst Rev. 2017
102. Song D, Chung F, Wong J, et al. *The assessment of postural stability after ambulatory anesthesia: a comparison of desflurane with propofol*. Anesth Analg 2002 Jan;94(1):60-4.
103. Zangrillo A, Testa V, Aldrovandi V, et al. *Volatile agents for cardiac protection in noncardiac surgery: a randomized controlled study*. J Cardiothorac Vasc Anesth 2011 Dec;25(6):902-7.
104. 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 Mar; 98(3):632-41.
105. Song D, van Vlymen J, White PF. *Is the bispectral index useful in predicting fast-track eligibility after ambulatory anesthesia with propofol and desflurane?* Anesth Analg 1998 Dec; 87(6):1245-8.
106. Royse CF, Liew DFL, Wright ChE et al. *Persistent depression of contractility and vasodilatation with propofol but not with sevoflurane or desflurane in rabbits*. Anesthesiology 2008; 108: 87-93.
107. Hatch DJ *New inhalation agents in paediatric anaesthesia*. Br J Anaesth 1999 Jul;83(1):42-9.
108. Dalal KS, Choudhary MV, Palsania AJ, et al. *Desflurane for ambulatory anaesthesia: A comparison with sevoflurane for recovery profile and airway responses*. Indian J Anaesth 2017 Apr;61(4):315-320.
109. Naidu-Sjösvärd K, Sjöberg F, Gupta A. *Anaesthesia for videoarthroscopy of the knee. A comparison between desflurane and sevoflurane*. Acta Anaesthesiol Scand 1998 Apr;42(4):464-71.

110. De Oliveira GS Jr, Fitzgerald PC, Ahmad S, et al. *Desflurane/fentanyl compared with sevoflurane/fentanyl on awakening and quality of recovery in outpatient surgery using a laryngeal mask airway: a randomized, double-blinded controlled trial.* J Clin Anesth 2013 Dec; 25(8):651-8.
111. White PF, Tang J, Wender RH, et al. *Desflurane versus sevoflurane for maintenance of outpatient anesthesia: the effect on early versus late recovery and perioperative coughing.* Anesth Analg 2009 Aug; 109(2):387-93.
112. Song D, Joshi GP, White PF. *Fast-track eligibility after ambulatory anesthesia: a comparison of desflurane, sevoflurane, and propofol.* Anesth Analg 1998 Feb;86(2):267-73.
113. Mathew PJ, Mathew JL. Cochrane *Early versus late removal of the laryngeal mask airway (LMA) for general anaesthesia.* Database Syst Rev. 2015 Aug 10; (8):CD007082.
114. Teng WN, Tsou MY, Chen PT, et al. *A desflurane and fentanyl dosing regimen for wake-up testing during scoliosis surgery: Implications for the time-course of emergence from anesthesia.* J Formos Med Assoc 2016 Nov 4. pii: S0929-6646(16)30280-7.
115. Beaussier M, Deriaz H, Abdelahim Z, et al. *Comparative effects of desflurane and isoflurane on recovery after long lasting anaesthesia.* Can J Anaesth 1998 May;45(5 Pt 1):429-34.
116. Dupont J, Tavernier B, Ghosez Y, et al. *Recovery after anaesthesia for pulmonary surgery: desflurane, sevoflurane and isoflurane.* Br J Anaesth 1999 Mar;82(3):355-9.
117. Wu ZF, Jian GS, Lee MS, et al. *An analysis of anesthesia-controlled operating room time after propofol-based total intravenous anesthesia compared with desflurane anesthesia in ophthalmic surgery: a retrospective study.* Anesth Analg 2014 Dec; 119(6):1393-406.

118. 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 Mar; 98(3):632-41.
119. Erk G, Erdogan G, Sahin F, et al. *Anesthesia for laparoscopic cholecystectomy: comparative evaluation--desflurane/sevoflurane vs. propofol.* Middle East J Anaesthesiol 2007 Oct; 19(3):553-62.
120. Tanaka P, Goodman S, Sommer BR, et al. *The effect of desflurane versus propofol anesthesia on postoperative delirium in elderly obese patients undergoing total knee replacement: A randomized, controlled, double-blinded clinical trial.* J Clin Anesth 2017 Jun;39:17-22.
121. Juvin P, Vadam C, Malek, et al. *Postoperative recovery after desflurane, propofol, or isoflurane anesthesia among morbidly obese patients: a prospective, randomized study.* Anesth Analg 2000 Sep; 91(3):714-9.
122. 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 Dec; 93(6):1489-94.
123. Bennett JA, Lingaraju N, Horrow JC, et al. *Elderly patients recover more rapidly from desflurane than from isoflurane anesthesia.* J Clin Anesth 1992 Sep-Oct;4(5):378-81.
124. Ghoneim AA, Azer MS, Ghobrial HZ, et al. *Awakening properties of isoflurane, sevoflurane, and desflurane in pediatric patients after craniotomy for supratentorial tumours.* J Neurosurg Anesthesiol 2015 Jan;27(1):1-6.
125. Magni G, Rosa IL, Melillo G, et al. *A comparison between sevoflurane and desflurane anesthesia in patients undergoing craniotomy for supratentorial intracranial surgery.* Anesth Analg 2009 Aug;109(2):567-71
126. 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 Sep;47(8):932-8.

127. 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 Apr;72(2):49-59
128. 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 May;98(5):1085-90.
129. 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 Apr-Jun;9(2):167-73.
130. 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 Apr;15(2):90-7.
131. 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 Apr;48(4):400-4.
132. Holmström A, Akeson J. *Desflurane increases intracranial pressure more and sevoflurane less than isoflurane in pigs subjected to intracranial hypertension.* J Neurosurg Anesthesiol 2004 Apr;16(2):136-43.
133. 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 Sep;79(3):498-502.
134. 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 Oct; 51(8):824-8.

135. 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 Aug;81(2):155-60.
136. Luginbuehl IA, Fredrickson MJ, Karsli C, et al. *Cerebral blood flow velocity in children anaesthetized with desflurane*. Paediatr Anaesth 2003 Jul;13(6):496-500.
137. Luginbuehl IA, Karsli C, Bissonnette B. *Cerebrovascular reactivity to carbon dioxide is preserved during hypocapnia in children anesthetized with 1.0 MAC, but not with 1.5 MAC desflurane*. Can J Anaesth 2003 Feb;50(2):166-71.
138. Landoni G, Fochi O, Torri G. *Cardiac protection by volatile anaesthetics: a review*. Curr Vasc Pharmacol 2008 Apr;6(2):108-11.
139. 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 May;76(5):720-4.
140. Kaye AD, Kucera IJ, Heavner J, et al. *The comparative effects of desflurane and isoflurane on lumbar cerebrospinal fluid pressure in patients undergoing craniotomy for supratentorial tumors*. Anesth Analg 2004 Apr;98(4):1127-32.
141. Talke P, Caldwell JE, Richardson CA. *Sevoflurane increases lumbar cerebrospinal fluid pressure in normocapnic patients undergoing transsphenoidal hypophysectomy*. Anesthesiology 1999 Jul;91(1):127-30.
142. 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 Jul;5(3):178-86.
143. Talke P, Caldwell J, Dodsont , et al. *Desflurane and isoflurane increase lumbar cerebrospinal fluid pressure in normocapnic patients undergoing transsphenoidal hypophysectomy*. Anesthesiology 1996 Nov;85(5):999-1004.

144. Tritapepe L, Landoni G, Guarracino F, et al. *Cardiac protection by volatile anaesthetics: a multicentre randomized controlled study in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass.* Eur J Anaesthesiol 2007 Apr; 24(4):323-31.
145. Bedfordth NM, Girling KJ, Harrison JM, et al. *The effects of sevoflurane and nitrous oxide on middle cerebral artery blood flow velocity and transient hyperemic response.* Anesth Analg 1999 Jul;89(1):170-4.
146. Bedfordth NM, Hardman JG, Nathanson MH. *Cerebral hemodynamic response to the introduction of desflurane: A comparison with sevoflurane.* Anesth Analg 2000 Jul; 91(1):152-5.
147. Lutz LJ, Milde JH, Milde LN. *The cerebral functional, metabolic, and hemodynamic effects of desflurane in dogs.* Anesthesiology 1990 Jul;73(1):125-31.
148. Lutz LJ, Milde JH, Milde LN. *The response of the canine cerebral circulation to hyperventilation during anesthesia with desflurane.* Anesthesiology 1991 Mar;74(3):504-7.
149. Artru AA. *Intracranial volume/pressure relationship during desflurane anesthesia in dogs: comparison with isoflurane and thiopental/halothane.* Anesth Analg 1994 Oct;79(4):751-60.
150. Ozdogan HK, Cetinkunar S, Karateke F, et al. *The effects of sevoflurane and desflurane on the hemodynamics and respiratory functions in laparoscopic sleeve gastrectomy.* J Clin Anesth 2016 Dec;35:441-445.
151. Weiskopf RB, Cahalan MK, Eger EI, et al. *Cardiovascular actions of desflurane in normocarbic volunteers.* Anesth Analg 1991 Aug;73(2):143-56.
152. 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 Jul;85(1):112-20.



153. Landoni G, Bignami E, Oliviero F, et al. *Halogenated anaesthetics and cardiac protection in cardiac and non-cardiac anaesthesia*. Ann Card Anaesth 2009 Jan-Jun;12(1):4-9.
154. Grundmann U, Müller M, Kleinschmidt S, et al. *Cardiovascular effects of desflurane and isoflurane in patients with coronary artery disease*. Acta Anaesthesiol Scand 1996 Oct;40(9):1101-7.
155. Jones RM, Cashman JN, Mant TG. *Clinical impressions and cardiorespiratory effects of a new fluorinated inhalation anaesthetic, desflurane (I-653), in volunteers*. Br J Anaesth 1990 Jan;64(1):11-5.
156. Eger EI, Weiskopf RB. *Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia*. Anesthesiology 1994 Feb;80(2):482-3.
157. Eger EI. *The clinical use of desflurane*. Yale J Biol Med 1993 Sep-Oct;66(5):491-500.
158. Weiskopf RB, Eger EI 2nd, 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 Dec;83(6):1173-8.
159. Ebert TJ, Muzi M. *Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia in healthy volunteers. A comparison with isoflurane*. Anesthesiology 1993 Sep;79(3):444-53.
160. Ebert TJ, Perez F, Uhrich TD, et al. *Desflurane-mediated sympathetic activation occurs in humans despite preventing hypotension and baroreceptor unloading*. Anesthesiology 1998 May;88(5):1227-32.
161. Weiskopf RB, Moore MA, Eger EI 2<sup>nd</sup>, et al. *Rapid increase in desflurane concentration is associated with greater transient cardiovascular stimulation than with rapid increase in isoflurane concentration in humans*. Anesthesiology 1994 May;80(5):1035-45.

162. Weiskopf RB, Eger EI 2nd, Noorani M, et al. *Repetitive rapid increases in desflurane concentration blunt transient cardiovascular stimulation in humans*. Anesthesiology 1994 Oct;81(4):843-9.
163. Weiskopf RB, Eger EI 2nd, Noorani , et al. *Fentanyl, esmolol, and clonidine blunt the transient cardiovascular stimulation induced by desflurane in humans*. Anesthesiology 1994 Dec;81(6):1350-5.
164. Daniel M, Eger EI 2nd, Weiskopf RB, et al. *Propofol fails to attenuate the cardiovascular response to rapid increases in desflurane concentration*. Anesthesiology 1996 Jan;84(1):75-80.
165. 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 May;17(5):311-8.
166. Pac-Soo CK, Wang C, Ma D, et al. *Vagally mediated sympathoexcitation and central depression by desflurane in rabbits*. Br J Anaesth 2000 Jun;84(6):777-82.
167. Pac-Soo CK, Ma D, Wang C, et al. *Specific actions of halothane, isoflurane, and desflurane on sympathetic activity and A delta and C somatosympathetic reflexes recorded in renal nerves in dogs*. Anesthesiology 1999 Aug;91(2):470-8
168. 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 Jul;31(3):279-82.
169. Rödiger G, Keyl C, Kaluza M, et al. *Effects of rapid increases of desflurane and sevoflurane to concentrations of 1.5 MAC on systemic vascular resistance and catecholamine response during cardiopulmonary bypass*. Anesthesiology 1997 Oct;87(4):801-7.
170. Rödiger G, Wild K, Behr R, et al. *Effects of desflurane and isoflurane on systemic vascular resistance during hypothermic cardiopulmonary bypass*. J Cardiothorac Vasc Anesth 1997 Feb;11(1):54-7.



171. Sundeman H, Biber B, Raner C, et al. *Autoregulation and vasodilator responses by isoflurane and desflurane in the feline renal vascular bed.* Acta Anaesthesiol Scand 1997 Oct;41(9):1180-6.
172. Sundeman H, Biber B, Henriksson BA, et al. *Effects of desflurane on systemic, preportal and renal circulatory responses to infra-renal aortic cross-clamping in the pig.* Acta Anaesthesiol Scand 1996 Sep; 40(8 Pt 1):876-82.
173. Sundeman H, Aneman A, Broomé M, et al. *Effects of desflurane on the pig intestinal circulation during hypotension.* Acta Anaesthesiol Scand 1999 Nov; 43(10):1069-77.
174. Lischke V, Busse R, Hecker M. *Inhalation anesthetics inhibit the release of endothelium-derived hyperpolarizing factor in the rabbit carotid artery.* Anesthesiology 1995 Sep;83(3):574-82.
175. Eger EI, Eisenkraft JB, Weiskopf RB. *MAC. W: The Farmakology of Inhaled Anesthetics, Library of Congress 2003:22-29*
176. Seagard JL, Elegbe EO, Hopp FA, et al. *Effects of isoflurane on the baroreceptor reflex.* Anesthesiology 1983 Dec;59(6):511-20.
177. Ma D, Sapsed-Byrne SM, Chakrabarti MK, et al. *Effect of sevoflurane on spontaneous sympathetic activity and baroreflexes in rabbits.* Br J Anaesth 1998 Jan;80(1):68-72.
178. Saeki Y, Hasegawa Y, Shibamoto T, et al. *The effects of sevoflurane, enflurane, and isoflurane on baroreceptor-sympathetic reflex in rabbits.* Anesth Analg 1996 Feb;82(2):342-8.
179. Tanaka S, Tsuchida H, Nakabayashi K, et al. *The effects of sevoflurane, isoflurane, halothane, and enflurane on hemodynamic responses during an inhaled induction of anesthesia via a mask in humans.* Anesth Analg 1996 Apr;82(4):821-6.
180. Tobias JD. *Propofol: effects on the central nervous system.* J of Intensive Care Medicine 2000; 15: 217-230.

## **VIII. Streszczenie**

Desfluran, ze względu na unikalne właściwości farmakokinetyczne umożliwiające doskonałą sterowność znieczuleniem szybką indukcję oraz wybudzenie i powrót sprawności psychomotorycznej zajmuje istotne miejsce we współczesnej praktyce anestezyjologicznej. Jednak to właśnie powszechnie podkreślana zaleta tego anestetyku wziewnego, dająca możliwość szybkiego pogłębienia znieczulenia ogólnego poprzez zwiększenie jego stężenia w mieszaninie oddechowej może prowadzić do zaburzeń czynników warunkujących homeostazę wewnątrzczaszkową.

Celem pracy była próba oceny wpływu 1/3, 2/3 i 1 MAC desfluranu podawanego w stopniowo i gwałtownie narastających stężeniach na krążenie mózgowe i wybrane elementy krążenia systemowego.

Badanie przeprowadzono na 40 dorosłych królikach. Zwierzęta zostały podzielone losowo na trzy grupy: kontrolną oraz I i II. W grupie kontrolnej oceniono wpływ obecności czujnika ICP na badane parametry podczas trwającej 45 minut obserwacji. W grupie I, w trzech trwających 15 minut okresach podawano desfluran w stężeniach stopniowo narastających tak aby na końcu każdego osiągną kolejno  $Et_{DES}$  wynoszące 3, 6, 9 vol%. W grupie II, w ciągu pierwszych 5 minut zwiększano  $Et_{DES}$  do maksymalnej wartości właściwej dla danego okresu. Monitorowano w sposób ciągły:  $Et_{DES}$ , CPP, MAP, ICP,  $EtCO_2$ ,  $SpO_2$ , temperaturę głęboką ciała.

Uzyskane wyniki pozwalają stwierdzić, że wzrost poziomu efektywnej koncentracji desfluranu w granicach 1MAC wywołuje obniżenie CPP. Anestetyk w efektywnych stężeniach do 1 MAC pozostaje bez wpływu na ICP, ale działa depresyjnie na krążenie systemowe, czego wyrazem jest

obniżenie MAP. Wywołane desfluranem obniżenie CPP związane jest ze spadkiem MAP. Desfluran prowadzi ponadto do wzrostu częstości akcji serca. Charakter narastania stężenia poddanego analizie anestetyku wziewnego w gazach końcowo-wydechowych pozostaje bez wpływu na dynamikę zmian hemodynamicznych krążenia mózgowego i systemowego przy analogicznych wartościach koncentracji.

Analizowane wyniki, choć uzyskane w badaniach doświadczalnych na zwierzętach mogą stanowić cenną wskazówkę w codziennej pracy kliniczne anestezjologa.

## ***IX. Abstract***

Because of its pharmacological properties, desflurane might allow better conduct of anesthesia, more rapid induction, recovery and cognitive behavior recurrence. Therefore, it is considered to be the most relevant of all potent inhaled anesthetics given today. However, the advantage of desflurane allowing to increase the depth of anesthesia by increasing concentration in inflow may cause some untoward effects on factors determining preservation of homeostasis.

The objective of this research study was an attempt to assess the influence of gradual and rapid increase in desflurane concentration (1/3, 2/3 and 1.0 MAC) on cerebral and systemic circulation.

40 adult rabbits were used in the study. They were randomized to three groups: control, I and II. In the control group the influence of ICP sensor was assessed during 45 minute observation. In group I desflurane concentration was increased gradually to 3, 6, 9% end-tidal to reach the goal level in the end of each of three 15 minute interval. In group II desflurane concentration was increased rapidly to reach goal level in 5 minute and maintained till the end of each interval.  $Et_{DES}$  CPP, MAP, ICP,  $EtCO_2$   $SpO_2$  and deep body temperature were recorded continuously.

On the basis of the obtained results we can conclude that increase in desflurane concentration not exceeding 1,0 MAC causes decrease CPP. It does not alter ICP but provides the systemic circulatory depression, particularly decreases MAP. Desflurane-related decrease in CPP is caused by decrease in MAP. Moreover, desflurane causes increase the heart rate. There is no relevancy between the increase in desflurane concentration

*Wpływ stopniowo i gwałtownie narastających stężeń desfluranu na mózgowie ciśnienie perfuzyjne  
i wybrane parametry układu krążenia systemowego u królika*

manner and dynamics of brain and systemic circulatory changes at the analogical MAC.

Although experimental, the study results might be useful in clinical practice.