

ESTUDO CLÍNICO

O efeito da anestesia intravenosa com propofol-sufentanil na circulação sistêmica e cerebral, autorregulação cerebral e reatividade ao CO₂: uma série de casos

Marianna Juhász^a, Dénes Páll^b, Béla Fülesdi^{a,c,*}, Levente Molnár^a, Tamás Végh^{a,c}, Csilla Molnár^a

^a University of Debrecen, Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Debrecen, Hungary

^b University of Debrecen, Faculty of Medicine, Department of Medicine, Debrecen, Hungary

^c University of Debrecen, Faculty of Medicine, Outcomes Research Consortium, Cleveland, USA

Recebido em 17 de outubro de 2019; aceito em 2 de abril de 2021

PALAVRAS-CHAVE:

Propofol;
Fluxo de sangue cerebral;
Autorregulação cerebral;
Reatividade de CO₂;
Tonometria de aplanção;
Doppler transcraniano

RESUMO:

Justificativa e objetivos: O objetivo do nosso estudo foi avaliar as alterações hemodinâmicas sistêmicas e cerebrais, bem como a reatividade cerebral de CO₂ durante a anestesia com propofol.

Métodos: 27 pacientes submetidos à anestesia geral foram incluídos. A manutenção da anestesia foi realizada pelo método de Infusão Controlada-Alvo (TCI) de acordo com o modelo Schnider, concentração de propofol no local de efeito de 4 g.mL⁻¹. As configurações ventilatórias (frequência respiratória e volume corrente) foram ajustadas para atingir e manter 40, 35 e 30 mmHg de EtCO₂ por 5 minutos, respectivamente. Ao final de cada período, o Doppler transcraniano e os parâmetros hemodinâmicos por meio da tonometria de aplanção foram registrados.

Resultados: A pressão arterial média sistêmica diminuiu significativamente durante a indução anestésica e permaneceu inalterada durante todo o período do estudo. A pressão de pulso aórtica central e periférica não mudou significativamente durante a indução e manutenção anestésica, enquanto o índice de aumento como marcador de rigidez arterial diminuiu significativamente durante a indução anestésica e permaneceu estável nos momentos em que os níveis-alvo de CO₂ foram atingidos. Tanto a autorregulação cerebral quanto a reatividade cerebral de CO₂ foram mantidas durante a anestesia com propofol.

Conclusões: O propofol em doses administradas clinicamente pela técnica de anestesia intravenosa total (TIVA / TCI) diminuiu a pressão arterial sistêmica, mas não afeta a autorregulação cerebral estática, o acoplamento do metabolismo do fluxo e a reatividade cerebrovascular de CO₂. De acordo com nossas medições, o propofol pode exercer seu efeito hemodinâmico sistêmico por meio da venodilatação.

Autor correspondente:

E-mail: fulesdi@med.unideb.hu (B. Fülesdi).

<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.04.002>

© 2021 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND licence (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Introdução

A autorregulação cerebral preservada e a reatividade ao CO_2 são questões-chave na neuroanestesia. Propofol é recomendado como um anestésico ideal para procedimentos neurocirúrgicos, seja como um agente de indução ou para manutenção como uma parte da Anestesia Total Intravenosa (TIVA).¹ A técnica de infusão controlada por alvo (TCI) permite a titulação do efeito hipnótico durante a cirurgia, juntamente com a rápida recuperação após cirurgia,² tornando o medicamento atraente para a prática neurocirúrgica. No entanto, o propofol tem a desvantagem de diminuir a pressão arterial sistêmica,³ e, portanto, desafiar a autorregulação cerebral, especialmente na fase de indução. Especialmente na neuroanestesia, o agente anestésico ideal para manutenção não deve ter efeito significativo na autorregulação cerebral e na reatividade ao CO_2 . Em outro estudo anterior usando a mesma metodologia, provamos que o sevoflurano em Concentração Alveolar Mínima (CAM) <1 atende a esses requisitos.⁴

Embora existam dados indicando que o propofol não afeta a vasorreatividade cerebral ao CO_2 e a autorregulação é preservada durante a anestesia com propofol,⁵ dados paralelos sobre os efeitos hemodinâmicos sistêmicos e cerebrais e suas consequências na autorregulação cerebral e vasorreatividade usando a técnica TIVA / TCI são limitados. Além disso, o histórico fisiopatológico exato da hipotensão sistêmica observada após a indução com propofol não é conhecido em todos os detalhes de estudos em humanos.

Durante a indução e manutenção da anestesia geral, uma combinação de diferentes efeitos cerebrais sistêmicos e diretos dos agentes anestésicos deve ser levada em consideração para a interpretação dos resultados. Na verdade, diferentes estudos avaliaram as alterações hemodinâmicas cerebrais durante a anestesia intravenosa com propofol, mas a interação entre os efeitos sistêmicos e cerebrovasculares da droga não foi abordada.^{1,5} Assim, no presente estudo, nosso objetivo foi avaliar as alterações na circulação cerebral e as alterações hemodinâmicas sistêmicas periféricas paralelo durante a indução e manutenção da anestesia com propofol pela técnica TIVA / TCI.

Nosso objetivo foi avaliar a interação entre os efeitos sistêmicos e cerebrovasculares do propofol. Além disso, tentamos avaliar se a autorregulação cerebral é mantida no estado estacionário de propofol normocápnico e se a reatividade ao CO_2 da circulação cerebral é afetada pelo propofol.

Métodos

População do estudo

Após a aprovação do Comitê de Ética local (DERKEB / IKEB 4100-2014), foi obtido consentimento informado por escrito de 30 pacientes com estado físico ASA (American Society of Anesthesiologists) I-II agendadas para varicectomia eletiva, hernioplastia inguinal ou cirurgia de mama submetidas a anestesia geral. Este foi um estudo de série de casos. Os critérios de exclusão foram doença cardiovascular grave, estenose da artéria carótida grave, doença cerebro-

vascular, tabagismo, diabetes mellitus, doença renal, hiperlipidemia e hipertrofia ventricular esquerda. O estudo foi registrado em <http://www.clinicaltrials.gov>, identificador: NCT02203097, data de registro: 29 de julho de 2014.

Dispositivos e medidas

O dispositivo SphygmoCor (AtCor Medical, Sydney, Austrália) foi usado para tonometria de aplanção. O sensor foi colocado na pele do paciente sobre a artéria radial. Sob aplanção da artéria radial, a pressão transmural da parede da artéria radial é zero e a tonometria de aplanção intraluminal pode ser registrada pelo sensor. O uso da técnica no intraoperatório foi relatado previamente.^{6,7} No presente estudo os parâmetros foram registrados na artéria esquerda. Pressão aórtica sistólica e diastólica, pressão de pulso aórtico central, pressão de pulso periférica, pressão de aumento, índice de aumento normalizado na frequência cardíaca real (Alx @ HR) e duração de ejeção foram registrados em fases predeterminadas do estudo. Todas as medições foram realizadas pelo mesmo operador experiente (DP).

As medições de Doppler transcraniano (TCD) foram realizadas usando ultrassonografia Doppler transcraniana Rimed Digilite (Rimed Ltd, Israel). A janela acústica temporal foi utilizada para avaliação da artéria cerebral média. Uma sonda fixa foi usada para registrar as velocidades de fluxo sanguíneo sistólica, diastólica e média a 45-55 mm de profundidade; os índices de pulsatilidade foram calculados automaticamente pelo dispositivo.

Protocolo do estudo

Os pacientes foram medicados com 100 mg de diclofenaco por via oral 60 minutos antes da indução anestésica. As medidas pré-operatórias foram registradas uma hora antes da indução anestésica em posição supina em ambiente silencioso. A anestesia foi induzida com uma combinação de 2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ de bolus de sufentanil e propofol. A manutenção da anestesia foi realizada pelo método TCI de acordo com o modelo Schnider, concentração do local de efeito: 4 $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. O sistema TCI Alaris Asena PKTM (Cardinal Health, Alaris-Products, Basingstoke, UK) foi usado para a administração de propofol. A intubação foi facilitada pela administração de 0,6 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de rocurônio. O bloqueio neuromuscular foi monitorado com acelerômetro (TOF Watch SX, NV Organon, Oss, Holanda). O monitoramento padrão incluiu ECG de cinco derivações, NIBP, BIS e oximetria de pulso. A normotermia foi mantida com sistema de ar forçado (Bair Hugger 750, 3M, Eden Prairie, MN, EUA).

Os pacientes foram ventilados com ventilação padrão de fluxo de onda quadrada controlada por volume com 6-8 $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ de Volume Corrente (TV), PEEP de 5 cmH_2O , fluxo de gás fresco de 2 $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ e com volume mínimo ajustado para atingir e manter 40 mmHg Dióxido de Carbono Expirado (EtCO_2) (estação de trabalho de anestesia Draeger Primus, Draeger Lübeck, Alemanha).

Após a indução da anestesia geral e intubação, os pulmões foram ventilados em posição supina por 20 minutos para alcançar EtCO_2 de 40 mmHg. Nessa fase, foram regis-

trados simultaneamente Doppler hemodinâmico, transcranial, tonometria de aplanção e parâmetros ventilatórios (TV e frequência respiratória).

Na segunda fase do estudo, a ventilação minuto (frequência respiratória e volume corrente) foi alterada para atingir e manter 35 mmHg de EtCO₂. Após um período de estabilização de 5 minutos, todas as medições foram repetidas.

No próximo estágio da série de medições, as configurações ventilatórias foram alteradas para atingir e manter 30 mmHg de EtCO₂. Após um período de estabilização de 5 minutos, as medições de tonometria de aplanção e Doppler transcraniano foram repetidas. O fluxograma do estudo está resumido na Figura 1.

Durante cada medição, saturação periférica de oxigênio (SpO₂), frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica, velocidades sistólica diastólica e média do fluxo sanguíneo e índices de pulsatilidade na artéria cerebral média, pressão aórtica sistólica e diastólica, pressão de pulso aórtica, pressão de pulso periférica, pressão de aumento, índice de aumento normalizado na frequência cardíaca real (Alx@HR), duração da ejeção, e índice de operação foram registrados.

Método estatístico

A normalidade da distribuição dos dados foi testada pelo teste de Shapiro-Wilks. As diferenças foram analisadas com a Análise de Variância de Medidas Repetidas (ANOVA) com correção post hoc de Bonferroni. Valores de $p < 0,05$ foram aceitos como estatisticamente significativos. Os dados são apresentados como média (DP). Software MedCalcStatistics versão 18.2.1. (MedCalc Software bvba, Ostend, Bélgica) foi usado para análise estatística. A análise de correlação de Spearman foi usada para avaliar a correlação entre as alterações % dos valores de MCAV e PAM durante a indução.

Antes de iniciar o estudo, foi realizada uma análise de poder para calcular o número necessário de pacientes a serem incluídos. Nossa hipótese de desfecho primário era que o propofol não afetaria a reatividade cerebral de CO₂. Com base em um estudo anterior⁸, presumimos que a hiperventilação com duração de 1 minuto resulta em uma diminuição da PCO₂ em 7 mmHg, acompanhada por uma redução de 26,7 cm.s⁻¹ da velocidade do fluxo sanguíneo cerebral médio, que corresponde a 3,84 cm.s⁻¹ mudança na velocidade do fluxo sanguíneo por redução de 1 mmHg de PCO₂. Durante nosso estudo, planejamos uma redução geral de 10 mmHg (2 × 5 mmHg) em CO₂, calculada com uma mudança de 38,4 cm.s⁻¹ (30cm.s⁻¹ desvio padrão). Usando um poder de 0,9 e um alfa de 0,01, nosso cálculo indicou que 12 pacientes precisam ser incluídos para testar nossa hipótese. Como ambos os métodos de registro podem depender do operador, por uma questão de clareza, decidimos incluir 30 pacientes.

Resultados

Dados demográficos

Vinte e sete pacientes, com idade de 38 ± 9 anos, 15 mulheres, 12 homens foram incluídos. A altura média foi de 171,8

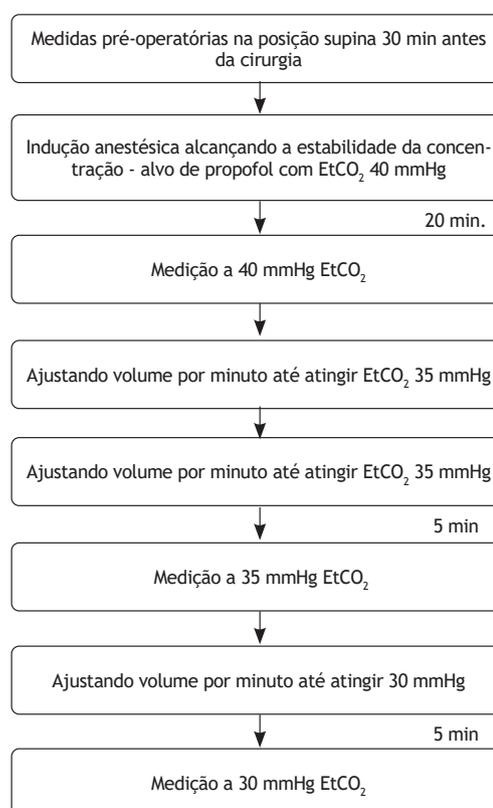


Figura 1 Diagrama de fluxo do estudo.

± 10cm, peso: 74,4 ± 20kg, Índice de Massa Corporal (IMC): 24,8 ± 5kg.m⁻². Houve 9 pacientes com cirurgias de hiato inguinal, 10 com cirurgias de mama e 8 com varicectomia. Três pacientes foram excluídos devido à janela temporal inadequada para Doppler transcraniano.

Parâmetros respiratórios durante o procedimento

Durante o estudo, as configurações ventilatórias foram alteradas em diferentes estágios para atingir e manter diferentes níveis de EtCO₂ (40, 35 e 30 mmHg, respectivamente). Dessa forma, observamos diferenças significativas nos valores dos volumes correntes e das frequências respiratórias (Tabela 1).

Parâmetros hemodinâmicos

A pressão arterial sistólica diminuiu significativamente durante a indução anestésica e permaneceu inalterada no decorrer do estudo. Os valores da pressão arterial diastólica mostraram um padrão semelhante. Em contraste, nenhuma alteração estatisticamente significativa foi observada na frequência cardíaca durante a indução anestésica (Tabela 1).

Parâmetros de tonometria de aplanção

A pressão arterial média diminuiu significativamente durante a indução da anestesia e atingiu o estado de equilíbrio e permaneceu estável durante todo o estudo. Em contraste, as pressões de pulso aórtica e periférica não se alteraram signi-

Tabela 1 Parâmetros hemodinâmicos e respiratórios ao longo do estudo

	Pré-op.	ETCO ₂ 40	ETCO ₂ 35	ETCO ₂ 30	Efeito principal de tempo p-value
Pressão arterial sistólica (mmHg)	124,8 (13,4)	99,2*** (10,4)	97,7*** (9,8)	99,1*** (10,2)	p=0,001
Pressão arterial diastólica (mmHg)	81,2 (11,5)	57,2*** (8,7)	58,5*** (9,2)	58,6*** (8,9)	p<0,001
Frequência Cardíaca (1/min)	68 (9,9)	62 (9,4)	60,3* (9,3)	58,7* (8,2)	p=0,05
Volume corrente (ml)	N.a.	460 (99)	505 (95)	530 (124)	p<0,001
Frequência respiratória (1/min)	N.a.	8,7 (1,1)	11,8 (1,3)	13,6 (1,7)	p<0,001

As diferenças foram analisadas com a Análise de Variância de Medidas Repetidas (ANOVA) com correção post hoc de Bonferroni.

*** indica diferenças em comparação com os valores da linha de base. Pré-operatório: pré-operatório, ETCO₂: CO₂ expirado a 40-35-30 mmHg.

ficativamente durante a indução e atingindo a concentração de propofol alvo e nas fases do estudo (alterações no PCO₂). Uma diminuição significativa foi observada no índice de aumento durante a indução da anestesia e atingindo o estado estacionário com propofol, mas permaneceu inalterado durante as fases de reatividade ao CO₂ do estudo (fig. 2).

Parâmetros de ultrassonografia doppler transcraniana

A artéria cerebral média pré-operatória significa que os valores da velocidade do fluxo sanguíneo diminuíram significativamente durante a indução da anestesia em condições normocápnicas (EtCO₂ 40 mmHg). Os valores médios da velocidade do fluxo sanguíneo diminuíram significativamente com EtCO₂ 35 e 30 mmHg. Os valores do índice de pulsatilidade aumentaram significativamente durante a fase de indução e aumentaram significativamente junto com os valores de EtCO₂ diminuídos (Fig. 3, painéis aeb). Houve uma correlação significativa forte entre a média e os valores de EtCO₂ (p < 0,001, r de Pearson = 0,79).

A relação entre a pressão arterial média e as alterações da velocidade do fluxo sanguíneo cerebral após a indução e estabilização da anestesia

Avaliamos a variação percentual entre a pressão arterial média e a velocidade média do fluxo sanguíneo da artéria cerebral média antes da indução anestésica e 20 minutos após a indução da anestesia e um estado estacionário de propofol anestesia foi alcançado com PCO₂ normocápnica (40 mmHg). Nesse estado normocápnico, uma relação linear significativa foi encontrada entre a alteração percentual da pressão arterial média e a velocidade média do fluxo sanguíneo, indicando autorregulação cerebral estática preservada (Fig. 4).

Discussão

A informação mais recente do presente estudo é que durante a indução intravenosa com propofol, a pressão arterial média diminuiu significativamente, mas as pressões sanguíneas aórticas centrais e as pressões de pulso periféricas permaneceram inalteradas. Isso pode indicar

um efeito venodilatador do propofol, conforme discutido abaixo em detalhes.^{9,10} Para nosso melhor conhecimento, esta é a primeira observação não experimental referente a este efeito do propofol em humanos usando monitoramento hemodinâmico não invasivo. À medida que diminui a pressão de perfusão cerebral, a velocidade do fluxo sanguíneo cerebral diminuiu significativamente na artéria cerebral média durante a indução e esse fenômeno foi acompanhado por um aumento no índice de pulsatilidade, indicando vasoconstrição dos vasos de resistência no território MCA. Durante a alteração da pressão arterial sistêmica, também encontramos uma relação linear significativa entre as mudanças na pressão arterial sistêmica e a velocidade média do fluxo sanguíneo na artéria cerebral média (fig. 5), indicando regulação cerebral estática preservada.¹¹

Os mecanismos propostos para a compreensão do efeito do propofol na circulação cerebral incluem os seguintes componentes: a) Hipotensão sistêmica desafiando a autorregulação cerebral por meio da redução da pressão de perfusão cerebral e b) O efeito direto do propofol no metabolismo do tecido cerebral. A interação entre esses fatores está resumida na Figura 5. É concebível que haja um equilíbrio entre a vasodilatação arteriolar autorregulatória (como consequência da diminuição da pressão de perfusão cerebral) e a vasoconstrição arteriolar (como consequência da diminuição do CMRO₂) durante a anestesia com propofol. Estudos anteriores observaram que o propofol diminui a taxa metabólica do tecido cerebral. Um dos fatores mais importantes é a diminuição da produção local de CO₂ em decorrência da diminuição do metabolismo.

Junto com a diminuição da produção local de CO₂, ocorre uma vasoconstrição das arteríolas de resistência. Com base no mecanismo fisiológico do acoplamento fluxo-metabolismo, se o metabolismo do tecido cerebral diminui, ocorre uma vasoconstrição das arteríolas cerebrais correspondentes para diminuir a hiperperfusão desnecessária do tecido cerebral. O efeito do propofol na circulação cerebral é o processo do complexo thusa: durante a administração de propofol, o fluxo sanguíneo cerebral global (e regional) diminuiu^{14,17} e é contrabalançado pela diminuição do CMRO₂, garantindo a preservação do metabolismo do tecido cerebral.¹⁵

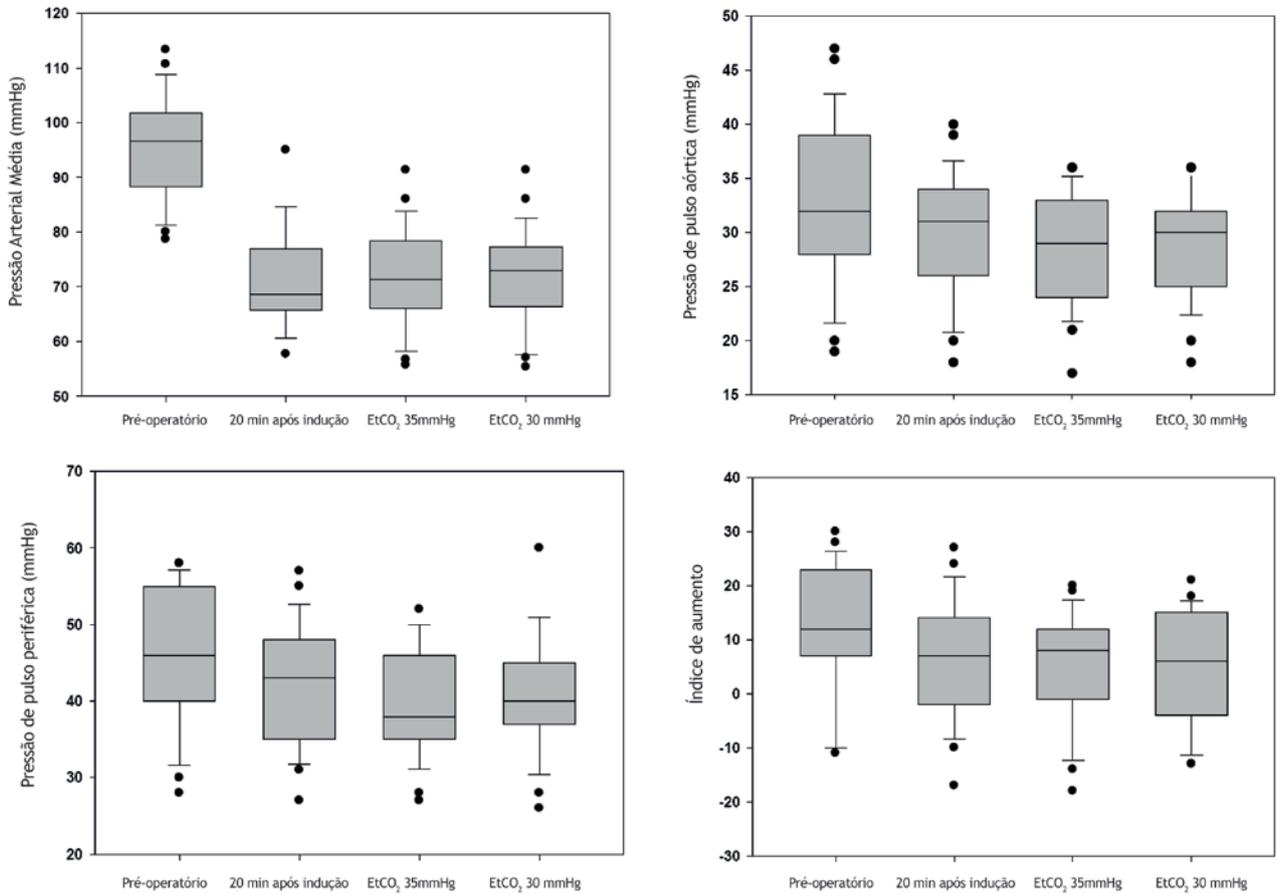


Figura 2 Parâmetros de tonometria de aplanção em repouso e durante o estudo. As medianas e os valores de IC são mostrados. ** Indica $p < 0,01$, *** Indica diferença de $p < 0,001$ em comparação com os valores de estado estacionário.

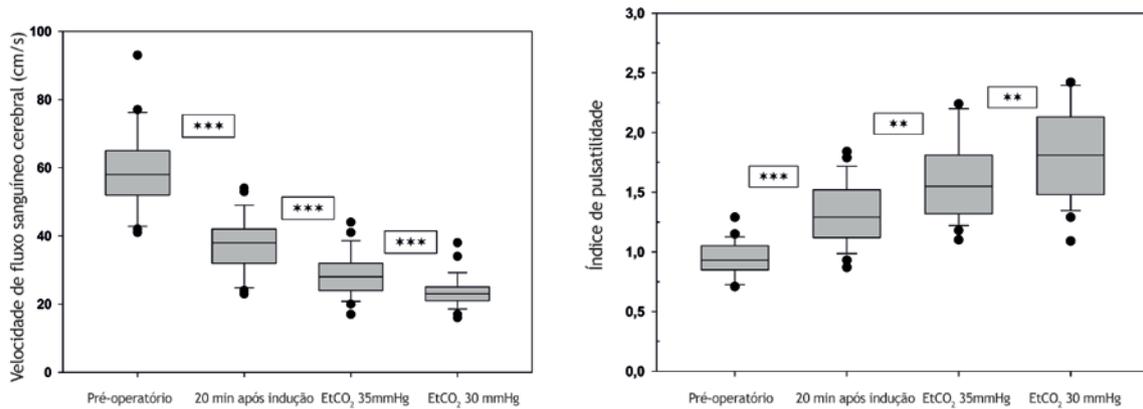


Figura 3 (a e b) Mudanças na velocidade média do fluxo sanguíneo da artéria cerebral média (painel a) e índice de pulsatilidade (painel b) durante o curso do estudo. As medianas e os valores de IC são mostrados. ** Indica $p < 0,01$, *** Indica diferenças de $p < 0,001$ em comparação com os valores do estado estacionário.

A relação entre a pressão arterial do dióxido de carbono e o fluxo sanguíneo cerebral durante a anestesia geral entre as faixas de 30 a 50 mmHg CO₂ mostra uma relação exponencial.^{18,19} Em estudos anteriores com voluntários, foi demonstrado que a hiperventilação forçada com duração de 60 segundos resulta em uma diminuição de 38% da velocidade média do fluxo sanguíneo da artéria cerebral média

em comparação com a velocidade do fluxo sanguíneo em repouso (BFV).⁸ Os valores normais de vasorreatividade cerebral para CO₂ correspondem a 1 - 2 mL / 100g / minutos / 1 mmHg fluxo sanguíneo cerebral ou para uma alteração na velocidade do fluxo sanguíneo cerebral de 2 a 5cm.s⁻¹/1 mmHg.¹⁹ Foi demonstrado anteriormente que o propofol em baixas doses (4 a 6mg.kg⁻¹.h⁻¹) não altera a vasorreati-

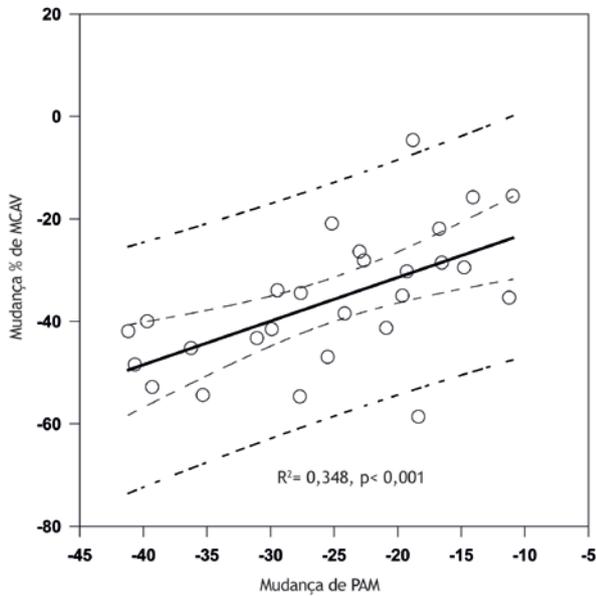


Figura 4 Correlação de Spearman entre a% --- mudança da Pressão Arterial Média (PAM) e% --- mudança da Velocidade Média do Fluxo Sanguíneo da Arteria Cerebral Média (MCAV) desde a linha de base até a indução anestésica, atingindo o estado estacionário.

vidade cerebral.^{5,6,19} Em conformidade com essas observações anteriores, no presente estudo, a hipocapnia graduada resultou em uma alteração de 2 cm.s⁻¹/1 mmHg na velocidade do fluxo sanguíneo cerebral na artéria cerebral

média acompanhada por um índice de pulsatilidade aumentado, indicando preservado a vasorreatividade hipocápnica durante a anestesia com propofol.

Disponibilidade de dados e materiais

Os dados estarão disponíveis mediante solicitação do autor correspondente.

Financiamento

O trabalho foi apoiado pelo Hungarian Brain Research Program (número de concessão 2017-1.2.1-NKP-2017-00002), o fundador é a Academia de Ciências da Hungria. Função: apoio a estudos de anestesiologia do sistema nervoso central, CM, BF são apoiados para projetar, realizar e interpretar estudos que avaliem o efeito de anestésicos no fluxo sanguíneo cerebral.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Schmieder K, Schregel W, Engelhardt M, et al. Cerebral vascular reactivity response to anaesthetic induction with propofol in patients with intracranial space-occupying lesions and vascular malformations. Eur J Anaesthesiol. 2003;20:457---60.

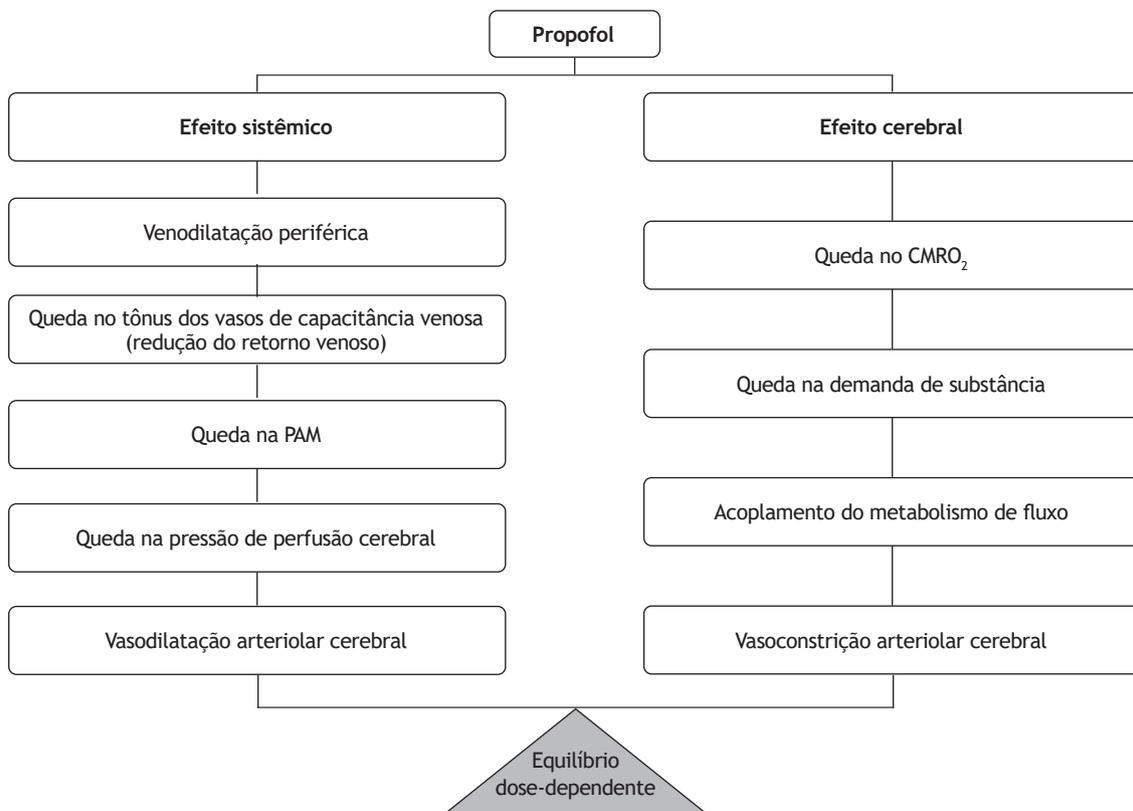


Figura 5 O mecanismo de ação proposto do propofol na regulação do fluxo sanguíneo cerebral.

2. Absalom AR, Mani V, De Smet T, et al. Pharmacokinetic models for propofol - defining and illuminating the devil in the detail. *Br J Anaesth.* 2009;103:26---37.
3. de Wit F, van Vliet AL, de Wilde RB, et al. The effect of propofol on haemodynamics: cardiac output, venous return, mean systemic filling pressure, and vascular resistances. *Br J Anaesth.* 2016;116:784---9.
4. Juhász M, Molnár L, Fülesdi B, et al. Effect of sevoflurane on systemic and cerebral circulation, cerebral autoregulation and CO₂ reactivity. *BMC Anesthesiol.* 2019;19:109.
5. Conti A, Iacopino DG, Fodale V, et al. Cerebral haemodynamic changes during propofol-remifentanyl or sevoflurane anaesthesia: transcranial Doppler study under bispectral index monitoring. *Br J Anaesth.* 2006;97:333---9.
6. Sárkány P, Lengyel S, Nemes R, et al. Non-invasive pulse-wave analysis for monitoring the cardiovascular effects of CO₂ pneumoperitoneum during laparoscopic cholecystectomy - a prospective case-series study. *BMC Anesthesiol.* 2014;14:98.
7. Leve C, Hong A, Millasseau S, et al. Influence of noninvasive central blood pressure devices for afterload monitoring with aortic velocity-pressure Loop in anesthetized patients. *Blood Press Monit.* 2020;25:184---94.
8. Settakis G, Lengyel A, Molnár C, et al. Transcranial Doppler study of the cerebral hemodynamic changes during breath-holding and hyperventilation tests. *J Neuroimaging.* 2002;12:252---8.
9. Muzi M, Berens RA, Kampine JP, et al. Venodilation contributes to propofol-mediated hypotension in humans. *Anesth Analg.* 1992;74:877---83.
10. Hoka S, Yamaura K, Takenaka T, et al. Propofol-induced increase in vascular capacitance is due to inhibition of sympathetic vaso-constrictive activity. *Anesthesiology.* 1998;89:1495---500.
11. Dagal A, Lam AM. Cerebral autoregulation and anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009;22:547---52.
12. Möller Petrun A, Kamenik M. Bispectral index-guided induction of general anaesthesia in patients undergoing major abdominal surgery using propofol or etomidate: a double-blind, randomized, clinical trial. *Br J Anaesth.* 2013;110:388---96.
13. Goodchild CS, Serrao JM. Propofol-induced cardiovascular depression: science and art. *Br J Anaesth.* 2015;115:641---2.
14. Song XX, Yu BW. Anesthetic effects of propofol in the healthy human brain: functional imaging evidence. *J Anesth.* 2015;29:279---88.
15. Vandesteene A, Trempont V, Engelman E, et al. Effect of propofol on cerebral blood flow and metabolism in man. *Anaesthesia.* 1988;43 Suppl:42---3.
16. Kaisti KK, Metsähonkala L, Teräs M, et al. Effects of surgical levels of propofol and sevoflurane anesthesia on cerebral blood flow in healthy subjects studied with positron emission tomography. *Anesthesiology.* 2002;96:1358---70.
17. Jansen GF, van Praagh BH, Kedar MB, et al. Jugular bulb oxygen saturation during propofol and isoflurane/nitrous oxide anesthesia in patients undergoing brain tumor surgery. *Anesth Analg.* 1999;89:358---63.
18. Grüne F, Kazmaier S, Stolker RJ, et al. Carbon dioxide induced changes in cerebral blood flow and flow velocity: role of cerebrovascular resistance and effective cerebral perfusion pressure. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015;35:1470---7.
19. Mariappan R, Mehta J, Chui J, et al. Cerebrovascular reactivity to carbon dioxide under anesthesia: a qualitative systematic review. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2015;27:123---35.
20. Nakagomi A, Shoji T, Okada S, et al. Validity of the augmentation index and pulse pressure amplification as determined by the SphygmoCor XCEL device: a comparison with invasive measurements. *Hypertens Res.* 2018;41:27---32.7