

Fisiopatologia e Controle da Pressão Intracraniana

J. R. Nocite, TSA¹

Nocite J R – Pathophysiology and management of intracranial pressure.

The factors influencing intracranial pressure (ICP) are presented as well as the methods commonly employed in order to control it. The anesthetic technique may adversely affect ICP in the neurosurgical patient; the ways by which this can occur are pointed out.

Key Words: ANESTHESIA: neurosurgery; BRAIN: intracranial pressure.

Conceitos gerais

A pressão intracraniana (PIC) pode ser definida como a pressão hidrostática no espaço subaracnóideo ventricular e lombar no indivíduo em posição supina, com referência à pressão atmosférica. Em indivíduos normais, ela varia de 0 a 10 mmHg. A PIC constitui um reflexo dos fatores que influenciam a dinâmica do líquido cefalorraquidiano (LCR)^{1,2}. O LCR é produzido no plexo coróide à velocidade de 30% do volume total por hora. À medida que aumenta a PIC, esta velocidade de produção diminui pouco, até que a PIC se aproxima da pressão arterial. Por outro lado, a reabsorção do LCR ocorre nos seios venosos da dura-máter e a velocidade desta reabsorção aumenta com a elevação da PIC.

Podemos dizer que a medida estática da PIC corresponde à pressão na qual a formação de LCR é balanceada pela sua reabsorção. Assim, a elevação da PIC indica uma (ou mais) das seguintes ocorrências:

1. Aumento da produção de LCR (ou formação de edema).
2. Aumento da pressão nos seios venosos da dura-máter.

3. Aumento da resistência à reabsorção do LCR. Alterações dinâmicas da PIC, isto é, alterações de pressão que ocorrem após variação aguda no volume de um dos compartimentos intracranianos, relacionam-se com a elastância intracraniana. Os compartimentos intracranianos são três :

Compartimentos IC	% do conteúdo IC
Tecido e água cerebrais	85
Líquido cefalorraquidiano	8 - 12
Sangue	3 - 7

O resultado de uma única medida (estática) da PIC pode situar-se na faixa de normalidade, apesar de a dinâmica intracraniana estar alterada por tumor, edema ou coleção sangüínea, graças à elastância intracraniana¹, que depende de;

1. Elasticidade das meninges.
2. Capacidade de expansão do volume intracraniano através do forâmen magno.
3. Deslocamento do LCR do espaço subaracnóideo do crânio para o da coluna.

A elastância intracraniana pode ser medida através da relação volume/pressão: esta é a variação de pressão pela introdução de determinado volume de líquido (1,0ml) no espaço subaracnóideo. A relação volume/pressão foi proposta por Miller e Garibi⁴ estudando a correlação entre pressão e volume intracranianos em pacientes com traumas cranianos. Quando há lesão expansiva cerebral, à medida que aumenta o volume da lesão, diminui a capacidade da PIC para se adaptar as variações de volume. Em outras palavras: quando se parte de uma PIC já elevada, a relação volume/pressão dimi-

¹ Chefe do Serviço de Anestesia e Responsável pelo CET-SBA da Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto - SP

Correspondência para José Roberto Nocite
Caixa Postal 707
14100- Ribeirão Preto – SP

Apresentado em 13 de julho de 1989
Aceito para publicação em 16 de agosto de 1989
© 1989, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

nui pela introdução de um volume líquido no espaço subaracnóideo⁵⁻⁶.

Se as estruturas intracranianas mantêm suas relações anatômicas normais, a PIC pode elevar-se acentuadamente sem que haja disfunção neurológica¹. Se, entretanto, a elevada pressão tecidual dentro do crânio não é distribuída, gradientes de pressão podem originar desvios do cérebro e isquemia focal, ou obstrução nas vias do LCR.

Estudos experimentais têm demonstrado que os gradientes de pressão no neuro-eixo desenvolvem-se em três estágios⁷. No inicial, a compensação para o aumento de volume em um dos compartimentos intracranianos evita o aparecimento de gradientes de pressão entre os mesmos. No segundo, começa hérnia transtentorial de componentes intracranianos, desenvolvendo-se um gradiente de pressão entre os compartimentos supra e infratentorial: neste estágio, a pressão ventricular é aproximadamente 20 mm Hg. No terceiro estágio, a hérnia está completa e a pressão supratentorial eleva-se rápida e catastroficamente.

Circulação cerebral e PIC

Sabe-se que alterações da pressão arterial média entre 50 e 150 mmHg possuem efeito mínimo sobre o fluxo sanguíneo cerebral (FSC) ou o volume cerebral, em leitos cerebrovasculares que mantêm intacto o mecanismo de auto-regulação do FSC⁸.

Entretanto, na vigência de diversas lesões cerebrais, há perda deste mecanismo, algumas vezes em áreas do cérebro muito mais extensas do que a da própria lesão. Entre estas lesões, incluem-se: neoplasias, abscessos, infartos e contusões cerebrais¹.

Nas áreas situadas ao redor destes processos, o FSC varia passivamente com a pressão arterial sistêmica, e a hipertensão arterial provoca expansão da massa cerebral e aumento do transudato líquido em regiões de edema vasogênico. O resultado final é aumento do volume do cérebro, desvio de estrutura intracranianas e elevação da PIC. O significado desta elevação é óbvio: atingido um gradiente de pressão transtentorial, qualquer aumento ulterior de volume supratentorial poderá causar grandes aumentos da pressão supratentorial, com desvio do cérebro e hérnia aguda.

Por outro lado, a elevação da PIC leva a isquemia cerebral por diminuição da pressão de perfusão cerebral (PPC), e portanto do FSC. Isto porque:

$$FSC = \frac{PPC}{RVC} = \frac{Pa - Pv}{RVC}$$

onde:

FSC = Fluxo sanguíneo cerebral

PPC = Pressão de perfusão cerebral
RVC = Resistência vascular cerebral
Pa = Pressão arterial média
Pv = Pressão venosa média (= PIC)

Existem evidências de que, quando a PPC sofre redução a valores inferiores a 50 mm Hg, ocorre isquemia cerebral⁶,

Muitas vezes a queda do FSC é regional, levando ao aparecimento de áreas isquêmicas marginais no cérebro.

Controle da PIC

Os métodos de controle da PIC podem ser entendidos com base na equação do modelo hidráulico⁵:

$$PIC = Pv = Pa \times \frac{Rs}{Re + Rs}$$

onde:

Pv = Pressão venosa média
Pa = Pressão arterial média
Re = Resistência ao fluxo sanguíneo de entrada
Rs = Resistência ao fluxo sanguíneo de saída.

Condições em que há elevação da pressão arterial e queda da resistência ao fluxo sanguíneo de entrada (vasodilatação cerebral) levam a aumento da PIC. Por outro lado, um aumento da resistência ao fluxo sanguíneo de saída (por exemplo, causado por má posição do paciente) leva também a aumento da PIC. Embora seja possível que um aumento da resistência ao fluxo sanguíneo de saída compense a queda da resistência ao fluxo de entrada, isto só ocorreria em situações onde a PIC se aproxima da pressão arterial.

Ventilação pulmonar e PIC

Como a PaCO₂ é a principal determinante de Re, um dos métodos fundamentais de controle da PIC é a redução do FSC através de alcalose respiratória e hipocapnia^{9,10}. Clinicamente, tanto os altos valores de PIC como os sinais de hérnia transtentorial aguda podem ser revestidos pela hipocapnia¹¹. E vice-versa: mesmo pequenos períodos de apnéia podem produzir aumento na PIC em função de elevação da PaCO₂, um efeito que é exacerbado quando a elastância intracraniana está diminuída¹².

A hiperventilação pulmonar, ocasionando hipocapnia, reduz o FSC sem alterar o metabolismo cerebral até o valor de PaCO₂ = 25 mmHg. Quando a PaCO₂ é diminuída abaixo de 25 mmHg, aparecem sinais de isquemia cerebral, atestada por aumento

da diferença artério-venosa de oxigênio cerebral ($D_{a-v}O_2$ cerebral)¹. Há perda da resposta cerebrovascular ao CO_2 e nenhum ganho terapêutico em termos de redução da PIC, em valores de $PaCO_2$ abaixo de 25 mm Hg. Nesta situação, o efeito benéfico da hiperventilação pode ser sobrepujado pelo efeito nocivo da hipóxia tecidual.

Ocorre hipóxia em cerca de 70% dos pacientes comatosos após traumas cranianos¹². Nestes pacientes, a melhoria da oxigenação pode diminuir a PIC e melhorar a relação volume-pressão intracraniana. A FiO_2 na mistura gasosa a eles administrada nunca deve ser inferior a 0,3².

Em outra observação, também em pacientes comatosos após traumas cranianos, verificou-se que a aplicação de valores moderados (média de 10 cm H_2O) de pressão positiva em final de expiração (PEEP) para melhorar a oxigenação, pode se fazer sem efeitos adversos sobre a PIC¹³. Esta pode elevar-se em alguns casos, em função dos efeitos de PEEP sobre variáveis fisiológicas, especialmente pressão inspiratória máxima (PIM) e $PaCO_2$, mas esta elevação é mínima e não se acompanha de consequências clínicas.

Durante ventilação controlado, devem ser tomadas medidas no sentido de impedir que o aumento da pressão intratorácica (PIT) se transmita à circulação venosa cerebral, elevando Rs. Isto pode ser obtido com a posição de cefalo-oclivo (inclinação 15-30°), e é importante especialmente quando se utiliza PEEP para melhorar a oxigenação¹².

Intubação traqueal e PIC

A intubação traqueal acompanha-se de elevação da PIC¹. Assim, tanto de forma aguda (o ato da intubação) como de forma crônica, e desde que as condições do paciente o permitam, devem ser tomadas algumas medidas no sentido de minimizar o aumento da PIC pela intubação traqueal. Trata-se, em última análise, de obter boas condições para a intubação traqueal.

1. dose "antifasciculação" de relaxante não-depolarizante

É muito comum o emprego da seqüência tiopental (4-5 mg. kg^{-1}) + succinilcolina (1 mg. kg^{-1}) por via venosa, para proporcionar condições de intubação traqueal. Sabe-se que a administração de succinilcolina aumenta por si só, mesmo na ausência de intubação traqueal, a PIC¹⁴. Deve-se administrar uma dose prévia "antifasciculação" de relaxante não-depolarizante (por exemplo, pancurônio), no sentido de prevenir esta elevação da PIC¹⁵.

2. Lidocaína venosa

A lidocaína venosa, na dose de 1,0-1,5 mg. kg^{-1} , pode prevenir aumento da PIC pela intubação traqueal¹⁶.

3. Segunda dose de tiopental

Espaçando duas doses de tiopental, a primeira 5 mg. kg^{-1} e a segunda 2,5 mg. kg^{-1} , de três minutos, obtiveram-se boas condições de intubação sem elevação da PIC¹⁷. É interessante salientar que, nesta série, a pressão arterial média aumentou em 55% dos pacientes por ocasião da intubação orotraqueal, mas sem elevação da PIC, o que demonstra que a pressão ainda permaneceu dentro dos limites da auto-regulação do FSC. O relaxante utilizado foi o pancurônio (0,1 mg. kg^{-1}), administrada conjuntamente com a primeira dose de tiopental. Entre as duas doses de tiopental, foi praticada durante os três minutos hiperventilação manual com óxido nitroso/oxigênio na proporção de 2:1.

Barbitúricos e PIC

O tiopental reduz rapidamente a PIC elevada. Em casos de hipertensão intracraniana grave, os benefícios obtidos pela redução da pressão e pelas menores necessidades de diuréticos, em geral sobrepujam a interferência do barbitúrico com o exame neurológico¹⁸. Na ocorrência de hipotensão arterial pela administração do barbitúrico, pequenas doses de vasopressores contornam o problema.

Há relato de redução de 36 para 14 mmHg na PIC, após injeção em "bolus" de 250mg de tiopental, efeito este obtido em três minutos¹².

A infusão de tiopental a velocidade de 4 mg. $kg^{-1} h^{-1}$, após dose em "bolus" inicial de 6 mg. kg^{-1} , mantém a PIC em níveis baixos, em pacientes sob respiração espontânea¹⁹. Nestas condições, ocorrem reduções do FSC e do consumo metabólico cerebral de oxigênio ($CMRO_2$), sem alterações hemodinâmicas e respiratórias importantes. A redução do FSC é da ordem de 50% enquanto a do $CMRO_2$ é de 55%; estas alterações são concomitantes com aumento pronunciado da resistência vascular cerebral².

Diuréticos e PIC

A redução do engurgitamento cerebral com diuréticos osmóticos produz melhora rápida da elasticidade intracraniana. O manitol em doses de 0,25-2 g. $kg^{-1} h^{-1}$ diminui a PIC por remover água do

cérebro, quando este conserva normais suas características de permeabilidade²⁰. O método seria particularmente interessante quando empregado antes da intubação traqueal.

Não obstante, a infusão de manitol tem algumas desvantagens, quais sejam, aumentos do volume sanguíneo circulante, da pressão de oclusão do capilar pulmonar, da osmolaridade sérica e do potássio sérico^{21,22}. A hipervolemia, ainda que transitória, é uma desvantagem particularmente perigosa na presença de insuficiência cardíaca incipiente. Por isto, muitos autores preferem utilizar a furosemida, que atua mais rapidamente e provoca menores distúrbios da osmolaridade e dos eletrólitos séricos²³.

Esteroídes e PIC

A corticoterapia pode proteger a barreira hemato-encefálica, diminuindo o edema cerebral e a PIC. Seu modo de ação é por intercalação de moléculas de esteróide entre as moléculas fosfolípídicas da membrana celular, o que "estabiliza" a membrana. Como resultado, parece melhorar o metabolismo cerebral, seja por aumento dos estoques de energia seja por redução na liberação de enzimas das lisozimas²⁴.

Os esteróides são particularmente efetivos no tratamento do edema associado a tumores metastáticos, glioblastoma e abscessos cerebrais. São pouco efetivos nos tumores infiltrativos e menos ainda no edema devido a traumas cranianos.

O mais utilizado é sem dúvida a dexametasona, na dose inicial de 10mg por via venosa ou muscular em doses seqüenciais de 4mg por via muscular cada seis horas.

A terapia só se torna efetiva 12 a 24 horas após seu início, de modo que em situações agudas, nas primeiras 24 horas outras medidas (diuréticos) devem ser tomadas para controle do edema.

Anestésicos gerais e PIC

A escolha do anestésico para pacientes com elevação da PIC deve recair sobre agentes que permitam o controle desta e do edema cerebral.

Entre os anestésicos venosos, praticamente todos com exceção da quetamina promovem diminuição do FSC e da PIC, paralelamente a redução do CMRO₂¹². O tiopental é o mais eficaz sob este aspecto, seguido do etomidato. Etomidato em pacientes com lesões intracranianas reduz a PIC, sem variação significativa da pressão de perfusão cerebral²⁵. Este efeito do etomidato é explicado com base na diminuição do FSC (e portanto do volume sanguíneo cerebral) induzida por este

anestésico. Como a pressão de perfusão cerebral permanece constante, deve-se concluir que o etomidato eleva a resistência vascular cerebral.

A quetamina é potente vasodilatador cerebral, podendo ocasionar elevações dramáticas da PIC. Está contra-indicada em pacientes com lesões expansivas intracranianas sem drenagem do LCR¹².

A neuroleptanalgesia, utilizando uma combinação de óxido nitroso/oxigênio, fentanil e droperidol, associada à hiperventilação leve, promove boas condições neurocirúrgicas¹.

A hipertensão arterial sistêmica é, entretanto, um problema comum com a neuroleptanalgesia. A adição de anestésicos voláteis potentes, como o halonato e o isoflurano, a 0,5-1,0 CAM, proporciona bom controle da pressão arterial. Embora o halotano seja um potente vasodilatador cerebral e se tenha demonstrado que ele eleva a PIC no homem, a hipocapnia induzida antes do início de sua administração bloqueia, pelo menos parcialmente, seu efeito sobre a PIC²⁶. Trata-se na realidade de uma competição fisiológica entre a vasoconstricção induzida pela hipocapnia e a vasodilatação induzida pelo halotano.

Recentemente, o isoflurano tem sido proposto como um agente volátil superior ao halotano para emprego em pacientes neurocirúrgicos: estudos realizados em pacientes com lesões expansivas cerebrais acusaram alterações muito pequenas da PIC quando este anestésico foi adicionado à associação barbitúrico-narcótico para indução, combinada a hiperventilação e hipocapnia²⁷.

Não ocorrem alterações do FSC em pacientes normocápnicos e normotensos com a administração de isoflurano em concentrações próximas de 1,0 CAM: nas mesmas condições, o FSC aumenta em 200% com o halotano e em 30-50% com o enflurano²⁸.

Na realidade, o que ocorre é a manutenção do mecanismo de auto-regulação do FSC durante a administração de isoflurano, e a perda do mesmo mecanismo com o halotano, ambos os agentes à concentração de 1,0 CAM²⁹.

Convém salientar que, ao contrário do que ocorre com o halotano, a hiperventilação não necessita ser instalada antes do início da administração do isoflurano no sentido de controlar a PIC²⁷. Esta é uma vantagem definida de um anestésico sobre o outro. Não obstante, deve-se lembrar de que em um estudo ocorreram pequenas elevações da PIC durante a administração de isoflurano em pacientes com tumores cerebrais, ainda que hiperventilados³⁰.

Recentemente, diversas observações têm chamado a atenção para o efeito protetor do isoflurano sobre o tecido cerebral durante neurocirurgia. Com

efeito, a administração de isoflurano a 0,75 %—1,5° produz diminuição significativa do $CMRO_2$ sem alterar o FSC, em pacientes submetidos a cirurgias, tanto de tumores como de aneurismas cerebrais^{31,32}. O anestésico parece ser particularmente útil em cirurgias de aneurismas cerebrais, durante as quais a hipotensão por ele induzida atenua as respostas endócrino-circulatórias ao estresse³³.

Drenagem do líquido cerebro-espinhal e PIC

Um método especial de redução do volume intracraniano e portanto da PIC é a drenagem do LCR, a partir dos ventrículos laterais ou do espaço subaracnóideo lombar¹⁰. A drenagem lombar deve ser reservada para os pacientes que não apresentam lesão expansiva intracraniana já com aumento da PIC, pois nestes a retirada de líquido a partir do espaço subaracnóideo lombar pode precipitar hérnia aguda das amígdalas cerebelares através do

Nocite J R – Fisiopatologia e controle da pressão intracraniana

São apresentados os fatores que influenciam a pressão intracraniana (PIC) bem como os métodos mais comumente utilizados para controlá-la. São apontadas as maneiras pelas quais a técnica anestésica pode afetar adversamente a PIC no paciente neurocirúrgico.

Unitermos: ANESTESIA: neurocirúrgica; ENCÉFALO: pressão intracraniana

forâmen magno. A drenagem lombar é geralmente reservada para microcirurgias de aneurismas.

CONCLUSÃO

Pelo exposto, podemos concluir que a técnica anestésica adotada no paciente neurocirúrgico pode afetar adversamente a PIC, elevando-a, nas seguintes circunstâncias:

1. Ventilação pulmonar defeituosa, com aumento da $PaCO_2$, e portanto do FSC.
2. Uso de anestésicos que promovem elevação acentuada do FSC.
3. Desenvolvimento de hipertensão arterial, especialmente quando o mecanismo de auto-regulação do FSC está comprometido.
4. Más condições de intubação traqueal.
5. Elevação da pressão venosa cerebral por posição imprópria do paciente.
6. Fluidoterapia defeituosa.

Nocite J R – Fisiopatología y control de la presión intracraniana.

Son presentados los factores que influyen en la presión intracraniana (PIC) así como 10 métodos mas comunmente utilizados para controlarla. Son indicadas las maneras por las cuales la técnica anestesia puede afectar la PIC en el paciente neuroquirúrgico.

REFERÊNCIAS

1. Archer D P – Intracranial pressure and the anesthetist. *Can J Anaesth*, 1987; 34: S 51-S54.
2. Matjasko M J – Management of intracranial hypertension. Refresher Course Lectures 9th World Congress of Anesthesiologists, Washington DC, USA, 1988; 421:1-7.
3. Shapiro H M – Neurosurgical Anesthesia and Intracranial Hypertension, In *Anesthesia*, R D Miller, New York, Churchill Livingstone, 1981, 2nd Vol: 1079-1132.
4. Miller J D, Garibi J – Intracranial volume – pressure studies in patients with head injury. *The British Journal of Accident Surgery*, 1974;5: 265-269.
5. Chopp M, Portnoy H D, Branch C – Hydraulic model of cerebro-vascular bed: an aid to understanding the volume-pressure test, *Neurosurgery*, 1983; 13: 5 - II.
6. Allen S J – Management of intracranial hypertension after head injury. Refresher Courses in Anesthesiology The ASA Inc, Philadelphia, 1987; 15:1-11.
7. Takizawa H, Gabra-Sanders T, Miller J D – Analysis of changes in intracranial pressure and pressure-volume index at different locations in the craniospinal axis during supratentorial epidural balloon inflation. *Neurosurgery*, 1986; 19:1-7.
8. Shapiro H M – Physiologic and pharmacologic regulation of cerebral blood flow. Refresher Course in Anesthesiology, Philadelphia, The ASA Inc, 1977; 5:161-178.
9. Bozza Marrubini M L, Rossanda M, Tretola L – The role of artificial hyperventilation in control of brain tension during neurosurgical operations. *Br J Anaesth*, 1961; 36:415-420.
10. Michenfelder J D – Anesthesia for intracranial surgery: physiologic considerations. Refresher Courses in Anesthesiology, Philadelphia, The ASA Inc, 1975; 2:129-138.
11. Zervas N Y, Hedley-Whyte J – Successful treatment of cerebral herniation in five patients. *N Engl J Med*, 1972; 286: 1075-1077.
12. Frost E A M – Unsettled issues in neurosurgical anesthesia: pros and cons. Refresher Courses in Anesthesiology, Philadelphia, The ASA Inc, 1979;7: 115-129.
13. Cooper K R, Boswell P A, Choi S G – Safe use of PEEP in patients with severe head injury. *J Neurosurg*, 1985; 63:552-555.
14. Thiagarajah S, Sophie S, Lear E, Azar 1, Frost E A M – Effect of suxamethonium on the ICP cats with and without thiopentone pre-treatment. *Br J Anaesth*, 1988; 60:157-160.

15. Stirt J A, Crosslight K R, Bedford R F, Vollmer D – “Defasciculation” with metocurina prevents succinylcholine induced increases in intracranial pressure. *Anesthesiology*, 1987; 67:50-53.
16. Bedford R F, Winn H R, Tyson G, Park T S, Jane J – Lidocaine prevents increased ICP after endotracheal intubation. In: *Intracranial Pressure IV*, K Schulman, Berlin, Springer-Verlag, 1980, 595.
17. Unni V K N, Johnston R A, Young H S A, McBride R J – Prevention of intracranial hypertension during laryngoscopy and endotracheal intubation: use of a second dose of thiopentone. *Br J Anaesth*, 1984; 56:1219-1223.
18. Bruce DA, Genarelli T A, Langfitt TW – Resuscitation from coma due to head injury. *Crit Care Med*, 1978; 6:254-269.
19. Côté J, Simard D, Rouillard M – Repercussion sur le debit sanguin cerebral d'une perfusion de tiopental, *Canad Anaesth Soc J*, 1979; 26:269-276.
20. Marshall L F, Smith RW, Raucsher LA – Mannitol dose requirements in brain-injured patients. *J Neurosurg*, 1978;48:169-172.
21. Rudehill A, Lagerkranser M, Lindquist C, Gordon E – Effects of mannitol on blood volume and central hemodynamics in patients undergoing cerebral aneurysm surgery. *Anesth Analg*, 1983; 62:875-880.
22. Manninen P H, Lam A M, Gelb A W, Brown S C – The effect of high-dose mannitol on serum and urine electrolytes and osmolality in neurosurgical patients. *Can J Anaesth*, 1987; 34:442-446.
23. Cottrell J R, Robustelli A, Post K – Furosemide and mannitol induced changes in intracranial pressure and serum osmolality and electrolytes. *Anesthesiology*, 1977; 49: 28-30.
24. McDowall D G – Neurosurgical anaesthesia and intensive care. In *Recent Advances in Anesthesia and Analgesia*. CL Hewer & RS Atkinson, Boston, Little Brown & Co, 1978; 16: 16-43.
25. Moss E, Powell D, Gibson R M, McDowall D G – Effect of etomidate on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *Br J Anaesth*, 1979; 51:347-352.
26. Adams R W, Gronert GA, Sundt TM, Michenfelder J D – Halothane, hypocapnia, and cerebrospinal fluid pressure in neurosurgery. *Anesthesiology*, 1972; 37:510-517.
27. Adams R W, Cucchiara RF, Gronert GA, Messick J M, Michenfelder J D – Isoflurano and cerebrospinal fluid pressure in neurosurgical patients. *Anesthesiology*, 1981; 54:97-99.
28. Eger II E I – The pharmacology of isoflurane. *Br J Anesth*, 1984; 56(Suppl 1):71S-99S.
29. Drummond J C, Todd MM, Shapiro H M – Cerebral blood flow auto-regulation in the cat during anesthesia with halothane and isoflurano. *Anesthesiology*, 1983; 59 (Suppl 3 A): A 305.
30. Crosslight K, Roster R, Colohan A R, Bedford R F – Isoflurane for neuroanesthesia: risk factors for increase in intracranial pressure. *Anesthesiology*, 1985; 63:533-536.
31. Madsen J B, Cold G E, Hansen E S, Bardrum B - The effect of isoflurane on cerebral blood flow and metabolism in humans during craniotomy for small supratentorial cerebral tumors. *Anesthesiology*, 1987; 66:332-336.
32. Madsen J B, Cold G E, Hansen E S, Bardrum B, Kruse-Larsen C – Cerebral blood flow and metabolism during isoflurane-induced hypotension in patient subjected to surgery for cerebral aneurisms. *Br J Anaesth*, 1987; 59: 1204-1207.
33. Macnab M S P, Manninen P H, Lam A M, Gelb A W – The stress response to induced hypotension for cerebral aneurysm surgery: a comparison of two hypotensive techniques. *Can J Anaesth*, 1988; 35:111-115.