Utjecaj inhalacijskih anestetika na moždani protok krvi

Marketin, Antonio

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:489609

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Antonio Marketin

Utjecaj inhalacijskih anestetika na moždani protok krvi

DIPLOMSKI RAD

ZAGREB, 2017.

Ovaj diplomski rad je izrađen na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, KBC Zagreb. Rad je predan na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

Mentor: doc. dr. sc. Ante Sekulić

SAŽETAK

DJELOVANJE INHALACIJSKIH ANESTETIKA NA MOŽDANI PROTOK KRVI

Antonio Marketin

Primarni cilj anestezije je održavanje fiziološke homeostaze. To zahtijeva monitoring i tretman kardiovaskularnih, respiratornih, neuroloških i bubrežnih funkcijskih promjena tokom perioperativnog perioda kako bi se minimizirali neželjeni ishodi. Optimiziranje fiziologije pacijenta u intraoperativnom periodu može ubrzati oporavak i pružiti protekciju organskih sustava. Znanje o utjecaju anestetika na moždani protok krvi i metabolizam je potrebno kako bi se pacijentu osigurala sigurna anestezija. Jaki halogenirani inhalacijski anestetici uzrokuju vazodilataciju moždanog krvožilja ovisno o dozi. Unatoč tome što smanjuju metabolizam mozga, povećavaju moždani protok krvi kroz mozak ovisno o dozi gubitkom sveze protok-metabolizam. Međutim, potpuni gubitak te sveze se ne događa. Moždana autoregulacija se mijenja ovisno o dozi. Smanjenje moždanog metabolizma uzrokuje smanjenje protoka krvi, no tome se suprostavlja direktni vazodilatacijski učinak inhalacijskih anestetika. Održavanje odgovarajuće razine intrakranijalnog tlaka je izuzetno bitno za neurokirurške pacijente. Stupanj do kojeg jaki halogenirani inhalacijski agensi povećavaju moždani protok krvi, te tako i intrakranijalni tlak ovisi o zbroju posrednog vazokonstrikcijskog i izravnog vazodilatacijskog učinka. Dušični oksidul povećava moždani protok krvi, kao i moždani metabolizam. Ksenon povećava moždani protok krvi.

Ključne riječi: inhalacijski anestetik, moždani protok krvi, CNS

SUMMARY

EFFECT OF INHALATION ANESTHETICS ON CEREBRAL BLOOD FLOW

Antonio Marketin

The primary goal of anesthesia is the maintenance of physiologic homeostasis. This includes monitoring and treatment of cardiovascular, pulmonary, neurologic and kidney functions changes during the perioperative period to minimize adverse outcomes. Optimizing intraoperative physiology may help speed recovery and provide for perioperative organ system protection. Knowledge of the influence of anesthetics on cerebral blood flow and metabolism is important for safe anesthesia practice.The potent halogenated inhalation anesthetics are all dose-dependent cerebral vasodilators. While they reduce cerebral metabolic rate (CMR), they can blunt cerebral autoregulation by uncoupling cerebral blood flow (CBF) and metabolism and subsequently increase CBF. However, total uncoupling of the CBF and metabolism does not happen. Cerebral autoregulation is dose-dependently altered. Brain metabolism decreases which causes a decrease in CBF.That is counteracted by the direct vasodilatation of brain blood vessels by volatile anesthetics. Maintaining adequate ICP levels is crucial for neurosurgical patients. The degree to which the potent halogenated inhalation agents increase CBF and therefore intracranial pressure (ICP) depends on sum of the mediated vasoconstriction and the direct vasodilatation . Nitrous oxide gas increases cerebral metabolism and cerebral blood flow. Xenon increases cerebral blood flow as well.

Key words: inhalation anesthetic, cerebral blood flow, CNS

KRATICE

ACA - arteria cerebri anterior

ACM - arteria cerebri media

ACP - arteria carotis posterior

CBF- eng. Cerebral blood flow

CMRO2- eng. Cerebral oxygen consumption rate

CNS - eng. Central nervous system

CPP - eng. Cerebral perfusion pressure

CVR- eng. Cerebral venous resistance

EEG- elektroencefalografija

GABA- gama-aminomaslačna kiselina

ICP - eng. Intracerebral pressure

MAP- eng. Mean arterial blood pressure

NMDA- N-metil-D-aspartat

OEF- eng. Oxygen extraction fraction

$PbtO_2$- eng. Brain tissue oxygen partial pressure

$SjVO_2$- eng. Jugular venous oxygen saturation

TBI-eng. Traumatic brain injury

SADRŽAJ

1. Uvod.....1

2. Inhalacijska anestezija.....2

2.1 Mehanizam djelovanja inhalacijskih anestetika.....2

2.2 Utjecaj inhalacijskih anestetika na organske sustave.....3

2.3 Farmakokinetika.....4

2.4 MAK.....5

2.5 Maligna hipertermija.....6

3. Moždani protok krvi, moždani metabolizam, intrakranijalni tlak 7

3.1 Moždani protok krvi.....7

3.1.1 Mjerenje moždanog protoka krvi.....10

3.2 Moždani metabolizam.....11

3.3 Intrakranijalni tlak.....12

3.3.1 Mjerenje intrakranijalnog tlaka.....13

4. Inhalacijski anestetici i moždani protok krvi 14

4.1. Dušični oksidul.....14

4.1.1 Utjecaj dušičnog oksidula na moždani protok krvi.....16

4.2. Halogenirani inhalacijski anestetici.....16

4.2.1 Sevofluran.....16

4.2.2 Izofluran.....18

4.2.3 Desfluran.....18

4.2.4 Enfluran.....19

4.2.5 Halotan.....19

4.2.6 Utjecaj halogeniranih inhalacijskih anestetika na moždani protok krvi.....20

4.3.Ksenon.....22

4.3.1 Utjecaj ksenona na moždani protok krvi.....23

5. ZAKLJUČAK.....24

6. ZAHVALE 25

7. LITERATURA.....26

8. ŽIVOTOPIS.....30

I. UVOD

Inhalacijski anestetici su najčešće korišteni lijekovi za opću anesteziju. Dodavanje male inspiracijske koncentracije inhalacijskog anestetika udahnutom kisiku uzrokuje besvjesno stanje i amneziju. Primjenom s intravenskim lijekovima (opiodi, benzodiazepini) postiže se uravnotežena tehnika koja rezultira analegezijom, sedacijom/hipnozom i amnezijom. Često se rabi zbog jednostavnosti upotrebe i nadzora kliničkog učinka. Nadzor se provodi pomoću kliničkih i parakliničkih znakova (mjerenjem ekspiracijske koncentracije, bispektralnom analizom, entropijom, EEG-om, evociranim potencijalima). Danas se za anesteziju rabe sevofluran, desfluran i izofluran. Sevofluran se najviše primjenjuje u djece. Iako postoji mnogo sličnosti glede njihova djelovanja postoje i jedinstvene razlike koje navode kliničara na odabir određenog anestetika ovisno kliničkoj situaciji. (1)

Idealni inhalacijski anestetik bi imao brz nastup i uzrokovao bi sedaciju, hipnozu, amneziju, analgeziju i mišićnu relaksaciju. Ne bi imao nuspojave kao što u kardiovaskularna nestabilnost, oštećenje organa, respiratorna depresija, spontani pokreti ili ekscitatorna aktivnost. Imao bi predvidljiv oporavak bez postoperativnih nuspojava. Pružao bi rezidualnu analgeziju tokom ranog postoperativnog perioda te bi bio ekonomičan.(2)

Inhalacijski anestetici imaju mnoge učinke na organizam. Najznačajniji su oni na respiratorni sustav, kardiovaskularni sustav i CNS. U ovom radu će biti prikazana svojstva i mehanizmi djelovanja inhalacijskih anestetika, te njihov učinak na organske sustave i moždani protok krvi.

II. INHALACIJSKA ANESTEZIJA

2.1 Mehanizam djelovanja inhalacijskih anestetika

Mehanizam djelovanja inhalacijskih anestetika se može subklasificirati kao makroskopski (mozak i kralježnična moždina), mikroskopski (sinapse i aksoni), te molekularni (pre i post-sinaptičke membrane). Inhalacijski anestetici smanjuju transmisiju noksičnih aferentnih infomacija iz kralježnične moždine u cerebralni korteks te na taj način smanjuju aktivaciju supraspinalnih putova. Inhibiraju eferentnu neuralnu aktivnost i tako smanjuju motorički odgovor na bol. Inhibiraju ekscitatornu presinaptičku aktivnost ionskih kanala posredovanu neuralnim nikotinskim, serotoninergičnim i glutaminergičkim receptorima, dok istodobno pojačavaju inhibitornu post-sinaptičku aktivnost kanala posredovanu $GABA_A$ i glicinskim receptorima. Inhalacijski anestetici produžuju aktivnost $GABA_A$ receptora i njime posredovane inhibitorne kloridne struje, te na taj način inhibiraju postsinaptičku neuralnu ekscitabilnost. (3)

2.2 Utjecaj inhalacijskih anestetika na organske sustave

Inhalacijski agensi koji se koriste za opću anesteziju su hlapljivi anestetici sevofluran, desfluran, isofluran i plin dušični oksidul. Doziranje ovisi o potentnosti koju opisuje MAK vrijednost. MAK se razlikuje za svaki inhalacijski anestetik, te na njega utječe dob pacijenta i komorbiditeti. Njegovu vrijednost smanjuje istovremena upotreba dušičnog oksidula ili intravenskog agensa kao što su sedativi-hipnotici ili opiodi. Brzina nastupa efekta anestetika, promjene u dubini anestezije i oporavak ovise o brzini povećanja koncentracije anestetika u alveolama. Idealni inhalacijski anestetik karakterizira potentnost te niska topljivost u krvi i tkivima. Ova svojstva omogućuju brz nastup anestezije, te brzu eliminaciju plućima i prekid djelovanja. Izvrsni su bronhodilatatori i stoga se tipično koriste kod održavanja anestezije u astmatičara (iznimka je desfluran). Uzrokuju pad tonusa skeletnog mišića ovisan o dozi što omogućava izbjegavanje upotrebe ili smanjenja doze neuromuskularnih blokatora. Glede kardiovaskularnog sustava, izazivaju sistemsku vazodilataciju ovisnu o dozi sa posljedičnim smanjenjem krvnog tlaka. Stoga bi se doze inhalirajućeg agensa trebale smanjiti kod hemodinamske nestabilnosti. Pokazali su se kardioprotektivnim u više studija. Većina inhalacijskih anestetika ima minimalni utjecaj na srčani izbačaj sa iznimkom halotana koji uzrokuje značajnu miokardijalnu depresiju. Smanjuju moždanu potrošnju kisika ($CMRO_2$) i povećavaju moždani protok krvi (CBF). Mogu izazvati malignu hipertermiju. Uzrokuju respiratornu depresiju ovisnu o dozi sa smanjenim ventilacijskim odgovorom na hiperkarbiju i hipoksiju. (4)

2.3 Farmakokinetika

Kako bi se isporučili u dišni put pacijenta, inhalacijski anestetici se isparavaju i miješaju sa plinom nosačem (kisik, kisik/zrak, kisik/N20). Apsorbiraju se iz alveola (uptake) u sistemsku cirkulaciju i distribuiraju se tijelom do mozga gdje vrše svoj učinak. Eliminiraju se primarno plućima. Cilj anestezije je postizanje ravnoteže u kojoj se optimalna količina anestetika dostavlja mozgu kako bi se održao konstantni parcijalni tlak. U ravnoteži, parcijalni pritisak u alveolama (P_A) je jednak parcijalnom pritisku u arterijskoj krvi (P_a) i parcijalnom pritisku u mozgu (P_{mozak}) : $P_A \leftrightarrow P_a \leftrightarrow P_{mozak}$

P_{mozak} se može indirektno kontrolirati utjecanjem na P_A. Posljedično tomu, P_A je index dubine anestezije te odraz brzine indukcije i oporavka od anestezije. Brzina indukcije i vrijeme oporavka ovisi o više faktora: koncentraciji plinova koje pacijent inhalira, apsorpciji iz alveola i ventilaciji. Što je veća brzina protoka plina, to će bliže biti koncentracija inhaliranih plinova koncentraciji plinova koja izlazi iz anesteziološkog aparata, te će stoga brzina indukcije i oporavka biti veća. Apsorpcija određenog plina je karakterizirana njegovom topljivošću u krvi, protokom krvi u alveolama, te razlikom parcijalnih tlakova plina između venske krvi i plina u aveolama. Topljivost je izražena koeficijentom raspodjele koji je omjer koncentracija anestetika u 2 faze u ravnoteži. Što je veći koeficijent raspodjele krv:plin to je veća i topljivost, te će apsorpcija biti veća. Za anestetike sa većom topljivošću i apsorpcijom u krv, porast P_A je sporiji te će i indukcija biti sporija jer će trebat više vremena da se postigne ravnoteža. Povećanjem srčanog izbačaja će se više anestetika apsorbirati u krv, te će porast P_A biti sporiji. Povećanjem alveolarne ventilacije doći će do veće brzine porasta P_A , stoga će indukcija biti brža. (2)

2.4 MAK

Pokazatelj potrebne doze anestetika je MAK koji označava alveolarnu koncentraciju inhalacijskog anestetika pri tlaku od 1 atmosfere koja sprječava pokret skeletnog mišića kao odgovor na noksu (kirurška incizija kože) u 50 % pacijenata. Otprilike 1.3 MAK je potreban da bi se postigao isti efekt u 95% pacijenata. MAK reflektira efektivnu koncentraciju u mozgu i može se koristiti za usporedbu potentnosti između anestetika. Iako iste MAK vrijednosti (npr. 1 MAK sevoflurana i 1 MAK izoflurana) vrše jednak učinak na mozak i/ili kralježničnu moždinu, suptilno različiti stupnjevi efekta se vrše na vitalne organe. Te suptilne razlike mogu biti važne kod određenih pacijenata sa bolestima srca, pluća ili ostalih organa. MAK vrijednosti nisu konstantne. Različiti faktori kao što je temperatura tijela, dob, konzumacija alkohola, anemija, parcijalni tlak kisika, parcijalni tlak ugljikovog dioksida, funkcija štitnjače, krvni tlak, hipernatremija, hiponatremija, hiperkalcemija, trudnoća mogu utjecati na MAC vrijednost. Oporavak od anestezije definira brzina kojom se P_A smanjuje. Na vrijeme oporavka također utječe količina pohranjenog anestetika u tkivima. Taj efekt će ovisiti o trajanju anestezije i topljivosti anestetika u tkivima. (2)

2.5 Maligna hipertermija

Maligna hipertermija je farmakogenetički poremećaj skeletnog mišića koji se prezentira kao hipermetabolički odgovor na inhalacijske anestetike kao što su halotan, sevofluran, desfluran, izofluran i depolarizirajući mišićni relaksans sukcinilkolin. Incidencija MH se kreće od 1:10000 do 1:250000 anestezija. Klasični znakovi MH uključuju hipertermiju, tahikardiju, tahipneju, povećano stvaranje ugljičnog dioksida, povećanu potrošnju kisika, acidozu, hiperkalemiju, rigidnost mišića, te rabdomiolizu. Sindrom će vrlo vjerojatno imat fatalan ishod ako se ne liječi. Povećan ET C02 usprkos ventilaciji je rani dijagnostički znak. U ljudi se sindrom nasljeđuje autosomno dominantno. Nekontrolirani porast mioplazmičkog kalcija koji aktivira biokemijske procese vezane za aktivaciju mišića dovodi do patofizioloških promjena. U većini slučajeva, sindrom je uzrokovan defektom u rijanodinskom receptoru. Identificirano je preko 400 varijanti RYR1 gena smještenog na kromosomu 19q13.1 i barem 34 su uzrok malignoj hipertermiji. Određene varijante CACNA1S gena također mogu biti uzrok MH. Dantrolen je jedini poznati lijek koji se specifično liječi MH. Veže se na rijanodinski receptor i smanjuje otpuštanje kalcija iz sarkoplazmatskog retikuluma. Povećano razumijevanje ovoga sindroma je smanjilo smrtnost sa 80 % (koliko je iznosila prije 30 godina) na <5% (u 2006.).(5)

III. MOŽDANI PROTOK KRVI, MOŽDANI METABOLIZAM I INTRAKRANIJALNI TLAK

3.1 Moždani protok krvi

Učinkovita regulacija moždanog protoka krvi je preduvjet za moždano zdravlje i funkciju. Za razliku od masnog tkiva ili mišića u mirovanju, tkivo mozga je jedinstveno po svojoj visokoj razini bazalnog metabolizma, ograničenim rezervama intrinzične energije i visokoj ovisnosti o aerobnom glukoznom metabolizmu. Ove energetske osobine su podležeći uzrok vulnerabilnosti mozga ishemiji i pokazuju zašto je održavanje stabilnosti perfuzije potrebno za cerebrovaskularno zdravlje. (6)

Arterijska opskrba krvlju mozga dolazi iz prednje i stražnje cirkulacije. Prednja cirkulacija mozga polazi iz interne karotidne arterije u srednju cerebralnu arteriju (ACM), odakle prelazi u prednju cerebralnu arteriju (ACA). Stražnja cirkulacija polazi iz arterije subklavije u vertebralnu koja prelazi u basilarnu i na kraju stražnju cerebralnu arteriju (ACP). Prednja cirkulacija opskrbljuje oči, bazalne ganglije, dio hipotalamusa, frontalne i parijetalne režnjeve i većim dijelom temporalne režnjeve. Stražnja cirkulacija opskrbljuje moždano deblo, mali mozak, unutarnje uho, okcipitalne režnjeve, talamus, dio hipotalamusa i manji dio temporalnih režnjeva. Venska drenaža mozga se vrši površinskim i dubokim cerebralnim venama kroz sinuse dure u internu jugularnu venu i potom u venu cavu superior. Izolirane ozljede koja se nalaze na granici opskrbe dviju arterija, u tzv.watershed područjima, se smatraju posljedicom akutnog smanjenja CBF-a kao rezulat kratke epizode cerebralne hipoperfuzije koja je nedovoljna za stvaranje područja opširnog infarkta. (7)

Pod fiziološkim uvjetima, CBF je usko povezan sa potrebom tkiva za kisikom. $CMRO_2$ ovisi o gustoći neurona i o stanju njihove funkcionalne aktivacije. CBF se stoga razlikuje u različitim vrstama i različitim tipovima anestezije: veći je što je mozak manji (neuroni su bolje grupirani) i što je nivo anestezije manji. Uobičajeno CBF u moždanom korteksu u odraslih u budnom stanju iznosi 80 mL/100g/min. Pod anestezijom CBF se snizi za otprilike 20 %, a pod dubokom generalnom anestezijom do 50%. U bijeloj tvari, protok krvi je otprilike 25 % onoga u korteksu u budnom stanju, ali nije bitno utjecan anestezijom. Dakle razlika između bijele i sive tvari se smanji kod stanja duboke anestezije. U mozgu, moždani perfuzijski tlak (CPP) je tlak koji omogućava moždani protok krvi.(7)

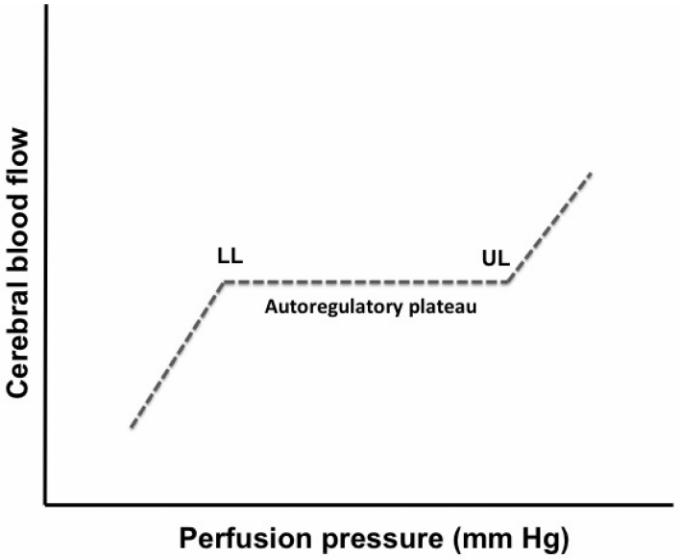
Kao posljedica značajnog porasta intrakranijalnog tlaka, ozljeda mozga može nastati zbog kompresije moždanog debla i/ili redukcije CBF-a. CBF je funkcija gradijenta tlaka kroz cerebralnu cirkulaciju podjeljenog sa cerebrovaskularnom rezistencijom kao što predviđa Ohmov zakon:

CBF = (CAP-JVP) / CVR. (8)

CPP je razlika srednjeg arterijskog tlaka (MAP) i intrakranijskog tlaka (ICP) i smatra se kliničkim surogatom CBF-a kojeg nije jednostavno izmjeriti uz postelju bolesnika. Preporučena razina CPP-a je 60 mmHg (50-70 mmHg). (9)

Cerebralni volumen krvi (CBV) određuju dva faktora- CBF i dijametar kapacitetnih žila (male vene i venule). CBV se povećava sa vazodilatacijom i smanjuje sa vazokonstrikcijom. Prosječan CBV iznosi 3-4 mL /100g tkiva. Patološke promjene koje utječu na CBF ili na cerebralni venski kapacitet mogu modulirati CBV sa posljedicama na ICP.(7)

Cerebralne arterije se dilatiraju pri smanjenju CPP-a i sužavaju pri povišenju CPP-a. Kao rezultat toga, CBF ostaje relativno konstantan kroz širok spektar arterijskog tlaka definiran kao autoregulatorni plato. Gornja i donja granica autoregulatornog platoa iznosi otprilike 50-60 mmHg i 150-160 mmHg. Smanjenje CPP-a ispod donjeg limita autoregulacije rezultira hipoperfuzijom mozga. Kao kompenzatorni mehanizam za smanjenje CBF-a , ekstrakcijski koeficijent kisika (OEF) će se povećati. Nema kliničkih simptoma sve dok se ne prekorači sposobnost ekstrakcije kisika da bi se zadovoljile metaboličke potrebe moždanog tkiva. (7)



Slika 1. Moždana autoregulacija (Preuzeto iz Tasker R, 2013)

Konstantni OEF reflektira povezanost između regionalnog $CMRO_2$ i regionalnog CBF-a. U nekim okolnostima $CMRO_2$-CBF poveznaost može biti narušena što može utjecati na OEF. Ishemija je prisutna kada $CMRO_2$ prekorači razinu dostupnog kisika putem CBF-a. Hiperemija je prisutna kada dostupnost kisika putem CBF-a prekorači tkivne potrebe ili $CMRO_2$. (7)

3.1.1 Mjerenje moždanog protoka krvi

Mjerenjem krvnog protoka u mozgu dobivamo informacije koje nam koriste u skrbi pacijenta smještenih na neurointenzivnoj jedinici liječenja. Imajući na umu dinamičnu prirodu intrakranijske patologije u pacijenata sa ozljedom mozga, kontinuirano mjerenje protoka krvi u mozgu može liječniku dati informacije vrijedne u sprječavanju sekundarne ozljede mozga. (10)

Kao dodatak monitoringu ICP-a razvile su se tehnike koje pomažu u tretmanu teških traumatskih ozljeda mozga (TBI). Ove tehnike dopuštaju mjerenje moždanih fizioloških i metaboličkih parametara povezanih sa CBF-om, dostavom kisika i metabolizmom sa ciljem poboljšavanja detekcije i terapije sekundarne ozljede mozga. U daljnjem tekstu ću nabrojati metode monitoringa. Jugularna venska oksimetrija se izvodi retrogradnom kanulacijom interne jugularne vene i omogućuje mjerenje saturacije kisika u krvi koja napušta cirkulaciju mozga. Normalna jugularna venska saturacija ($SjVO_2$) je otprilike 60 %. $SjVO_2$ < 50 % koja traje 10 minuta se smatra ishemičkom desaturacijom i povezana je sa neadekvatnim moždanim perfuzijskim tlakom i lošim prognostičkim ishodom. Mjerenje tkivne oksigenacije mozga ($PbtO_2$) se postiže postavljanjem intraparenhimnog katetera u bijelu tvar mozga gdje mjeri $PbtO_2$ .Normalni $PbtO_2$ je >20 mmHg dok je razina ispod 15 mmHg povezana sa pogoršanim ishodom. Cerebralna mikrodijaliza se izvodi postavljanjem intraparenhimnog katetear koji omogućava mjerenje ekstracelularne glukoze, laktata, piruvata, glutamata. Laktat:piruvat omjer >40 pokazuje da je metabolizam anaeroban za što se smatra da egzacerbira sekundarnu ozljedu mozga. Termička difuzija je metoda u kojoj intraparenhimski kateter omogućava kontinuirano mjerenje CBF-a.(9)

3.2 Moždani metabolizam

U stanju budnosti i mirovanja metabolizam mozga čini otprilike 15 % ukupnog metabolizma u tijelu, usprkos tome što masa mozga iznosi samo 2% ukupne tjelesne mase. Zbog toga je u mirovanju moždani metabolizam po jedinici tkivne mase 7,5 puta veći od prosječnog metabolizma u tkivima koji ne pripadaju živčanom sustavu. Glavnina tog povećanog metabolizma mozga odnosi se na neurone, a ne na potporno glijalno tkivo. Većina metabolizma u neuronima iskorištava se za prijenos iona kroz njihove membrane, uglavnom za prijenos natrijevih i kalcijevih iona kroz živčanu membranu prema van, a kalijevih iona prema unutra. Svaki put kada neuronom prođe akcijski potencijal, ti ioni prolaze kroz membrane, što povećava porebu za dodatnim membranskim prijenosom kako bi se s obje strane membrane neurona ponovno uspostavile uobičajene razlike koncentracija.Stoga se za vrijeme opsežne moždane aktivnosti metabolizam neurona može povećati čak 100% do 150 %. U normalnim okolnostima moždane stanice gotovo svu potrebnu energiju dobivaju iz glukoze. (11)

U odraslih, na mozak otpada otprilike 1/5 potrošnje kisika cijelog tijela. $CMRO_2$ u normalnog, budnog mladog čovjeka iznosi otprilike 3.5 ml 0_2/100g moždanog tkiva/min što ukupno iznosi otprilike 50 ml 0_2/min. Bazalni metabolizam odraslog čovjeka od 70 kg troši otprilike 250 ml 0_2/min. (7)

3.3 Intrakranijalni tlak

Pod normalnim uvjetima, intrakranijalni iznosi manje od 15 mmHg u odraslih ljudi dok patološku intrakranijsku hipertenziju karakterizira tlak veći od 20 mmHg. Homeostatski mehanizmi stabiliziraju ICP uz moguće povremene poraste povezane sa fiziološkim događajima kao što su kihanje, kašljanje i Valsalva manevar. Intrakranijski prostor je zaštićen lubanjom, rigidnom strukturom sa fiksiranim volumenom od 1400-1700 mL. Pod fiziološkim uvjetima intrakranijski prostor sadrži 80 % moždanog parenhima, 10 % cerebrospinalne tekućine i 10 % krvi. Patološke strukture kao što su apscesi, hematomi, tumori također mogu biti prisutni u intrakranijskom prostoru. Kako intrakranijalni prostor ima određeni volumen, svako povećanje jedne komponente intrakranijskog sadržaja ili prisutnost patološke tvorbe zahtijeva pomak ostalih struktura, porast ICP-a ili oboje. Stoga, ICP predstavlja funkciju volumena i rastezljivosti svake komponente intrakranijskog prostora- povezanost poznata kao Monro-Kellie doktrina. (8)

3.3.1 Mjerenje intrakranijalnog tlaka

Svrha monitoringa ICP-a je da se poveća mogućnost održavanja adekvatnog CPP-a i oksigenacije .Jedini način da se pouzdano izmjeri CPP (definiran kao razlika MAP-a i ICP-a) je da se kontinuirano mjeri ICP i krvni tlak. Kako je ICP monitoring povezan sa malim rizikom od ozbiljnih komplikacija kao što su infekcije CNS-a i intrakranijskog krvarenja razumno je ograničiti njegovu upotrebu na pacijente koji su najviše pod rizikom od povišenog ICP-a. Općenito je invazivni monitoring ICP-a indiciran kod pacijenata za koje se smatra da su pod rizikom od povišenog ICP-a, komatoznih pacijenata (GCS <8) i pacijenata koji zahtijevaju

agresivnu medicinsku skrb. Postoje četiri glavna anatomska mjesta koja se koriste u kliničkom mjerenju ICP-a: intraventrikularno, intraparenhimno, subarahnoidno i epiduralno. Intraventrikularni monitoring se smatra zlatnim standardom. Primarni nedostatak je mogućnost infekcije koje se mogu pojaviti i u do 20 posto pacijenata. Također postoji mali rizik (otprilike 2 posto) rizika od krvarenja tokom postavljanja katetera. Uvođenje katetera u klijetke može biti teško ako je komora mala. Intraparenhimni kateter se postavlja direktno u moždani parenhim kroz izbušenu rupu u lubanji. Nedostatak je nemogućnost drenaže CSF-a za dijagnostičke i terapeutske svrhe, te mogućnost gubljenja točnosti s vremenom jer se ne može rekalibrirati nakon postavljanja. Subarahnoidni vijak se postavi kroz mali tvor u subarahnoidnom prostoru. Ovi uređaji imaju niži rizik od krvarenja i infekcije, ali se često začepe sa debrisom i stogu su nepouzdani. Epiduralni monitoring sadrži optičke senzore koji moraju biti umetnuti potpuno u kost lubanje. Imaju niži rizik od krvarenja, ali su često netočni jer dura priguši pritisak koji se prenosi u epiduralni prostor . Koriste se kod pacijenata sa koagulopatijom i hepatičkom encefalopatijom sa razvitkom moždanog edema. (8)

IV. INHALACIJSKI ANESTETICI I UTJECAJ NA MOŽDANI PROTOK KRVI

4.1 Dušični oksidul

Dušični oksidul je anorganski inhalacijski agens bez boje, slatkasta mirisa koji ne izaziva iritaciju tkiva. Nije zapaljiv ali podržava gorenje. Apsorpcija i distribucija inhalacijskog anestetika do mozga ovisi većim dijelom o koeficijentu raspodjele. Zbog ovog razloga, dušični oksidul ima najbrži nastup djelovanja među inhalacijskim anesteticima. Transportira se krvlju kao slobodni plin, ne veže se za hemoglobin i ne prolazi kroz biotransformaciju. Eliminacija se događa izdisanjem plina, te njegova niska topljivost omogućava brzo odstranjivanje iz organizma. Dušični oksidul ima nisku potentnost sa MAK-om 104. Za razliku od ostalih anestetika , uzrokuje analgetički učinak i pri subanestetskim koncentracijama. Mehanizam ovog učinka najvjerojatnije uključuje interakciju sa endogenim opioidnim sustavom jer učinak nestaje primjenom naloksona. Procjenjuje se da je 30% N20 dostavljen maskom ekvivalent 10-15 mg morfija. Interakcija sa endogenim opioidnim sustavom djelomično objašnjava njegov potencijal za zlouporabu. Krv:plin particijski koeficijent mu iznosi 0.46 što je 30 puta više od dušikovog koji iznosi 0.014. Kada pacijent prestane udisat zrak koji sadrži 78% dušika i počne udisati anestetsku smjesu plinova koja sadrži 70% dušičnog oksidula, dušični oksidul će ući u zrakom ispunjene prostore 30 puta brže nego dušik stigne izaći. Kao rezultat toga, volumen ili tlak takvog prostora će narasti. Plinski volumen i tlak mogu postati opasno visoki u opstruiranom crijevu, pneumotoraksu ili u srednjem uhu ako je prolaznost kompromitirana upalom. Ruptura timpanične membrane je moguća kod primjene N20. Minimalno utječe na respiratornu i kardiovaskularnu funkciju, ali u primjeni sa drugim agensima kao što su opioidi, sedativi ili drugi anestetici koji smanjuju njegov MAK, te sinergistički deprimiraju respiratorni i

kardiovaskularni sustav treba biti oprezan jer se može pojaviti izraženija i klinički značajna respiratorna depresija. Dušični oksidul blago deprimira miokardijalnu kontraktilnost , ali ovo je maskirano njegovim aktiviranjem simpatikusa. U zdravih i pacijenata sa koronarnom bolešću srca, subanestetske koncentracije dušičnog oksidul nemaju značajan učinak na srčani izbačaj, udarni volumen i frekvenciju srca dok ih kod većih koncentracija povećava. Bilo kakav depresivni učinak dušičnog oksidula maskira njegova aktivacija simpatičkog tonusa. Treba imati na umu da primjenom opioida koji smanjuju tonus simpatikusa može doći do prestanka maskiranja deprimirajućeg učinka dušičnog oksidula na miokard. Ovo može biti značajno kod pacijenata sa uznapredovalim stupnjem srčanog zatajenja. (12)

Dušični oksidul inaktivira vitamin B12 te na taj način smanjuje aktivnost enzima koji su ovisni o njemu kao što je metionin sintaza. To može imati neurotoksični učinak manifestiran senzornom neuropatijom, mijelopatijom i encefalopatijom u pacijenata sa preegzistirajućom deficijencijom vitamina B12. Inhibicija aktivnosti metionin sintaze također može rezultirati povišenom razinom plazmatskog homocistetina i endotelnom disfunkcijom. Dušični oksidul je povezan sa teratogenim učincima na životinjama, ali to nije dokazano na ljudima. Postoji vjerojatnost zlouporabe dušičnog oksidula jer uzrokuje analgeziju, anksiolizu i euforiju (4)

Ispiranje visokih koncentracija dušikova oksidula tijekom prvih 5-10 minuta buđenja iz anestezije može smanjiti koncentraciju alveolarnog kisika. Ovaj fenomen se naziva difuzijskom hipoksijom. Ovo se može izbjeći administracijom 100 %-nog kisika za vrijeme buđenja. (13)

4.1.1 Utjecaj dušičnog oksidula na moždani protok krvi

Dušični oksidul primjenjen samostalno može uzrokovati značajan porast ICP-a i CBF-a u normalnih pacijenata, te u pacijenata sa intrakranijalnim tumorima. Konkomitantna uporaba intravenskih anestetika može smanjit porast CBF-a koji se javlja kod uporabe samog N20. Studije moždanog protoka krvi u kojima je N20 kombiniran u anesteziji sa barbituratima, opioidima, benzodiazepinima i propofolom su pokazale minimalan ili nikakav porast CBF-a. Dušični oksidul primjenjen sa inhalacijskim anesteticima (izofluran, sevofluran, desfluran, halotan) može značajno povisiti CBF. Studija koja je uspoređivala CBF tokom anestezije sa 1.5 MAK izofluranom i anestezije sa 0.75 MAK izofluranom i 65 % N20 je pokazala 43 % veći CBF sa anestezijom koja je uključivala dušični oksidul. Pokazalo se da hiperventilacija može prevenirati porast u CBF-u tijekom anestezije sa N20. (14)

4.2 Halogenirani inhalacijski anestetici

4.2.1 Sevofluran

Sevofluran je bezbojna, nezapaljiva tekućina sa karakterističnim mirisom. Kemijski je poliflurorirani metil-izopropil. MAK mu iznosi 2.05 što pokazuje da ima značajno nižu potentnost od halotana i izoflurana, ali je 3 puta potentniji od desflurana. Krv:plin particijski koeficijent mu iznosi 0.69, stoga je manje topljiv od starijih inhalacijskih anestetika, ali više topljiv od desflurana (0.42) ili dušičnog oksidula (0.47). Pri kontaktu sa C02 adsorberom sevofluran se degradira. Najvažniji produkt te degradacije je fluorometil-2,2-1-difluoro-1-vinil eter nazvan spojem A . Spoj A je nefrotoksičan u štakora. (15). Sevofluran ne iritira dišne

puteve za razliku od desflurana i izoflurana. Ne podiže razinu simpatičke aktivnosti. Metabolizira se brže nego desfluran i izofluran te producira više plazmatske razine anorganskog fluorida koji je nefrotoksični nusprodukt. Studije su pokazale da usprkos visokim razinama fluorida u plazmi (>50 μM), sevofluran ne uzrokuje klinički značajno oštećenje bubrega. Klinički značaj spoja A je kontroverzno pitanje. Nije pokazao nefrotoksični učinak na ljudima usprkos svom djelovanju na štakore. (2)

Kako bi se minimizirala izloženost spoju A, ne preporučuje se protok svježih plinova < 1 L/min. (16)

Respiratorna depresija koju uzrokuje sevofluran je kombinacija centralne depresije medularnih respiratornih neurona, depresije dijafragmatičke funkcije i kontraktilnosti. Sevofluran djeluje bronhodilatacijski i smanjuje kontstrikciju bronhalnog glatkog mišićja uzrokovanu histaminom ili acetilkolinom te se može sigurno koristiti u astmatičara. Snižava krvni tlak ovisno o dozi snižavajući ukupni periferni otpor. Pri klinički relevantnim koncentracijama, srčani izbačaj je očuvan. Frekvenciju srca ne mijenja ili je čak snizi. Koronarni protok krvi ostaje očuvan kada je sistemska hemodinamika stabilna. Za razliku od desflurana, ne aktivira simpatički živčani sustav.Zbog toga što ne iritira dišne puteve i ugodnog je mirisa, te ne ruši hemodinamsku stabilnost pogodan je i za indukciju anestezije putem maske u pedijatrijskoj populaciji. Studije pokazuju značajno veću razinu ekscitacije za vrijeme buđenja pri anesteziji sa sevofluranom. Ovo se može prevenirati adekvatnim tretmanom boli. (17)

4.2.2 Izofluran

Ovaj inhalacijski anestetik je nezapaljivi halogenirani metil-etil eter. Krv: plin koeficijent mu je 1.4 , a MAK 1.15. Rezistentan je na degradaciju pri kontaktu sa adsorberom zbog čega se može koristiti za vrijeme niskoprotočne anestezije. Uzrokuje pad krvnog tlaka ovisno o dozi zbog periferne vazodilatacije. Može dilatirati koronarne krvne žile što može dovesti do sindroma koronarne krađe u kojem se krv preusmjerava iz ishemičnih područja srca u zdrave zbog vazodilatacije. Usprkos tome, većina kliničkih studija nisu uspjele dokazati veću incidenciju miokardijalne ishemije u pacijenata anesteziranih sevofluranom. Trebao bi se izbjegavati u pacijenata sa aortalnom stenozom jer oni loše podnose pad sistemskog vaskularnog otpora. Poput halotana, može uzrokvati malignu hipertermiju. (13)

Izofluran se uobičajeno koristi kao primarni agens za održavanje anestezije u vremenski zahtjevnim operacijama. Najpotentniji je među inhalacijskim anesteticima koji se uobičajeno koriste, široko je dostupan i nije skup. Nedostatak mu je sporija indukcija i oporavak zbog visoke topljivosti u usporedbi sa sevoluranom i desfluranom. Neugodnog je mirisa i iritira dišne puteve. Zbog ovih svojstava se rijetko koristi kao jedini agens u indukciji. Oporovak može biti produžen, osobito nakon dulje primjene.(17)

4.2.3 Desfluran

Slabo je topljiv inhalacijski anestetik što rezultira njegovom brzom apsorpcijom i eliminacijom. Ova svojstva omogućavaju laku kontrolu nad dubinom anestezije i brz oporavak. Vrlo nizak krv:mast koeficijent i niska apsorpcija u masno tkivo su poželjne karakteristike kod pretilih

pacijenata, starijih i onih koji pate od apneje u spavanju. U usporedbi sa sevofluranom, prednost mu je i sigurnost u anesteziji s malim protokom. Njegova primjena ima visoku incidenciju uzrokovanja iritacije dišnih puteva kada je primjenjen u koncentracijama većima od 1.5 MAK-a. Stoga se ne bi trebao koristiti u indukciji. Uzrokuje simpatičku stimulaciju, tahikardiju i hipertenziju ako se inspiracijske koncetracije naglo povećaju ili ako se visoke koncentracije primjene. (4)

4.2.4 Enfluran

Ovaj nezapaljivi inhalacijski anestetik ima krv:plin koeficijent 1.8 i MAK 1.68. Ne degradira se pri kontaktu sa soda lime i stoga se može koristiti pri niskoprotočnoj anesteziji. Biotransformacijom se povećava koncentracija fluorida u plazmi, ali ne doseže nefrotoksičnu razinu. Ne čini miokard podložnim aritmijama senzitizacijom na kateholamine, te ne uzrokuje sindrom koronarne krađe. Povećava intrakranijalni tlak i rizik za konvulzivni napadaj, pogotovo uz hiperventilaciju. Može uzrokovati malignu hipertermiju. Pojačava učinak paralizirajućih agenasa više od ostalih inhalacijskih anestetika. (13)

4.2.5 Halotan

Zbog hepatotoksičnosti koju uzrokuje je eliminiran iz uporabe u Sjevernoj Americi, no globalno se još uvijek koristi za indukciju i održavanje anestezije, pogotovo u djece. Jeftin je i djeluje bronhodilatacijski. Ne iritira dišne puteve. Ima najsporiji početak djelovanja i oporavak među

potentnim inhalacijskim anesteticima zbog visoke topljivosti. Uzrokuje značajnu depresiju miokarda pri većim dozama, te rizik od aritimija zbog senzitizacije miokarda na kateholamine. (4)

Može uzrokovati malignu hipertermiju. Fulminantna nekroza jetre i/ili žutica (halotanski hepatitis) je također jedna ozbiljna komplikacija halotanske anestezije. Nekroza jetre se događa u 1 od 6.000-35.000 pacijenata i često je fatalna. Anti-trifluoroacetilna antitijela vjerojatno uzrokuju halotanski hepatitis. Ova protutijela mogu izazvati masivnu hepatičku nekrozu nakon ponovne ekspozicije pacijenta halotanu. (13)

4.2.6 Utjecaj halogeniranih inhalacijskih anestetika na moždani protok krvi

Svi jaki anestetici povećavaju moždani protok krvi ovisno o dozi. Izofluran, sevofluran i desfluran uzrokuju znatno manju moždanu vazodilataciju nego halotan. Moždani se protok tijekom primjene izoflurana beznačajno mijenja. Desfluran i sevofluran imaju sličan utjecaj. Svi inhalacijski anestetici utječu na moždani protok krvi ovisno o dozi. Povećanje protoka s povećanjem doze događa se unatoč smanjenju moždanog metabolizma. Ovaj fenomen se naziva gubitkom sveze protok- metabolizam (uncoupling). Međutim, pravi gubitak sveze se ne događa. Moždani metabolizam je smanjen i uzrokuje pad protoka, a tome se suprotstavlja istodobna vazodilatacija moždanih žila. Ukupni učinak na krvne žile je zbroj posrednog vazokonstrikcijskog i izravnog vazodilatacijskog učinka. Autoregulacija je intrinzični miogeni mehanizam regulacije žilnog tonusa. U normalnom mozgu slabo objašnjeni mehanizmi

autoregulacije u rasponu srednjeg arterijskog tlaka od 50 mm Hg do 150 mm Hg. Inhalacijski su anestetici vazodilatatori i svi uzrokuju smanjenje autoregulacijskog odgovora ovisno o dozi. Sevofluran ne umanjuje autoregulaciju do 1 MAK-a. Kod 1,5 MAK-a autoregulacija je bolje očuvana kod sevoflurana nego izoflurana. Desfluran i izofluran znatno smanjuju mogućnost autoregulacije kod 1,5 MAK-a. (1)

Jaki halogenirani inhalacijski anestetici (izofluran, sevofluran, desfluran, halotan) uzrokuju moždanu vazodilataciju ovisno o dozi. Smanjuju moždani metablizam, ali usprkos tome mogu povećati protok ovisno o dozi prekidom sveze protok-metabolizam. Stupanj do kojeg mogu povećati protok i na taj način ICP ovisi o ravnoteži među ovim učincima. Ispod 1 MAK-a , neto učinak je umjereno smanjenje moždanog protoka krvi, dok se iznad 1 MAK-a protok povećava. (14).

Svi inhalacijski agensi smanjuju cerebralni metabolizam i potrošnju kisika. Također djelomično prekidaju reaktivnost moždanog protoka krvi na CO2. Pri kliničkim koncentracijama desflurana i izoflurana očuvana je reaktivnost moždane cirkulacije na CO2, kao i sveza protok-metabolizam. Prema Summors i suradnicima, sevofluran ne utječe na autoregulaciju moždanog protoka krvi kada koncentracija ne prelazi 1.5 MAK. Vazodilatacija moždanog krvožilja može povisiti intrakranijalni tlak. Fraga i suradnici su prikazali kako nema porasta intrakranijalnog tlaka sa izofluranom ili desfluranom u normokapničnih pacijenata. Sličan rezultat za sevofluran su prikazali Artru i suradnici. (18)

Usprkos tome što izofluran ne povećava moždani protok krvi u normokapničkih, normotenzivnih volontera pri MAK-u od 0.6 do 1.1 , udvostručava ga pri 1.6. Enfluran i halotan povećavaju protok pri 1.1 MAK , dok halotan pri 1.6 može utrostručiti protok. (19)

4.3 Ksenon

Upotreba dušičnog oksidula uzrokuje probleme vezane za zagađivanje okoliša, stoga se razvio interes za upotrebu ksenona kao anestetika. Ksenon je intertni plin koji se prirodno pojavljuje u atmosferi. Zbog svoje niske reaktivnosti ne uzrokuje depleciju ozona. Nije toksičan, nije eksplozivan i nije teratogen. Koeficijent raspodjele krv:plin je 0.14 , MAK iznosi 71. Zbog niskog koeficijenta raspodjele pruža bržu indukciju i oporavak od dušičnog oksidula. Cullen i Gross , te Pittinger i suradnici su demonstrirali izvrsni analgetski učinak ksenona. Novije studije su pokazale da su pacijenti anestezirani sa 70 % ksenona i 30 % kisika trebali 80 % manje fentanila nego grupa pacijenata anestezirana sa 70% dušičng oksidula i 30% kisika. Zbog svoje potentnosti može smanjiti potrebnu dozu inhalacijskih anestetika. (20)

Karakterizira ga kardiovaskularna stabilnost. Lachmann je pretpostavio da je to rezultat slabije aktivacije simpatičkog sustava što potkrepljuje nalaz stabilnih razina epinefrina pod ksenonskom anestezijom. Ima neuroprotektivni učinak. Zbog visoke cijene su potrebni anestezijski sustavi koji bi omogućili recikliranje ksenona. (21)

4.3.1 Utjecaj ksenona na moždani protok krvi

Studije su pokazale da ksenon povećava MP 75% do 96% u štakora, te 28% do 31% u zdravih ljudi. Povećani moždani protok krvi može povećati intrakranijalni tlak, pogotovo ako se poveća i moždani volumen krvi. Povišenje intrakranijalnog tlaka smanjuje moždani perfuzijski tlak. Ovo je posebno zabrinjavajuće kod pacijenata sa akutnom ozljedom glave. Nedostataju definitivni rezultata pa se upotreba ksenona smatra kontraindicirana kod kirurških pacijenata sa ozljedom glave ili intrakranijskom patologijom. (20)

U drugoj studiji je inhalacija ksenona (33%) u trajanju od 20 minuta u 13 pacijenata koji su imali akutnu ozljedu glave staru 3 dana pokazala klinički značajan porast intrakranijalnog tlaka i moždanog perfuzijskog tlaka. Usprkos tim promjenama, nije bilo smanjenja arteriovenske razlike kisika što bi ukazivalo na moždanu oligemiju ili ishemiju. (20)

5. ZAKLJUČAK

Svi jaki, halogenirani anestetici povećavaju moždani protok krvi ovisno o dozi. Dušični oksidul primjenjen samostalno ili u kombinaciji sa drugim inhalacijskim anesteticima uzrokuje povišenje moždanog protoka krvi. Ksenon također povisuje moždani protok krvi. Vrijednost intrakranijalnog tlaka je, između ostalog, određena i moždanim protokom krvi. Intrakranijalni tlak se mora posebno pratiti u neurokirurških pacijenata. To povlači za sobom pitanje adekvatne upotrebe anestetika. Koncentracija izoflurana, sevoflurana i desflurana bi se trebali održavati ispod 1 MAK-a kako bi se spriječio porast moždanog protoka krvi koji je ovisan o dozi. Upotreba dušičnog oksidula se izbjegava u neurokiruških pacijenata. Ksenon se ne koristi rutinski u anesteziji zbog skupoće, no zbog toga što povisuje moždani protok krvi treba biti oprezan sa njegovom upotrebom u neuroanesteziji.

6. ZAHVALE

Zahvaljujem se mentoru, doc.dr.sc Anti Sekuliću, na pruženim savjetima i potpori tijekom pisanja ovoga rada.

Zahvaljujem svojim dragim prijateljima Adamu Zabiniju, Dinu Mikuliću i Kristini Bičanić koji su mi mnogobrojne sate učenja i stres studiranja učinili podnošljivima, a život obogatili nebrojenim pričama i zgodama.

Želim se posebno zahvaliti voljenoj baki Nedi, koja me strpljivo čuvala, te poticala na učenje i razumijevanje u najranijim godinama.

Hvala Dorotei, Vlatki, Karli i Tomislavu na konstantnoj potpori i podršci tokom suočavanja sa svim teškoćama u profesionalnom, a i privatnom životu.

Najviše se zahvaljujem majci Silvani na njenom teškom radu, bezuvjetnoj potpori tijekom cjelokupnog školovanja i čeličnoj vjeri u moj potencijal.

7. LITERATURA

1. Jukić M. i sur. Klinička anesteziologija. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.

2. Sakai E, Connolly L, Klauck J. Inhalation Anesthesiology and Volatile Liquid Anesthetics: Focus on Isoflurane, Desflurane, and Sevoflurane. Pharmacotherapy. 2005;25(12):1773-1788.

3. Khan K, Hayes I, Buggy D. Pharmacology of anaesthetic agents II: inhalation anaesthetic agents. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain. 2013;14(3):106-111.

4. King A, Weavind LM. General anesthesia : Maintenance and emergence. U: UpToDate, Joshi GP ur. UpToDate[Internet]. Waltham,MA : UpToDate;2017 [pristupljeno 17.5.2017.] Dostupno na: http://www.uptodate.com

5. Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T, Stowell K. Malignant hyperthermia: a review. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2015;10(1). doi: 10.1186/s13023-015-0310-1

6. Tzeng Y, MacRae B, Ainslie P, Chan G. Fundamental relationships between blood pressure and cerebral blood flow in humans. Journal of Applied Physiology. 2014;117(9):1037-1048. doi: 10.1152/japplphysiol.00366.2014.

7. Tasker R. Brain vascular and hydrodynamic physiology. Seminars in Pediatric Surgery. 2013;22(4):168-173. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2013.10.003

8. Smith ER, Sepideh AH. Evaluation and managent of elevated intracranial pressure in adults.U:UpToDate[Internet], Aminoff MJ ur. Up Waltham,MA : UpToDate;2017 [pristupljeno 17.5.2017.] Dostupno na: http://www.uptodate.com

9. Hemphill JC, Phan N. Management of acute severe traumatic brain injury.U:UpToDate,Aminoff MJ, Moreira ME ur. Up Waltham,MA : UpToDate;2017 [pristupljeno 17.5.2017.] Dostupno na: http://www.uptodate.com

10. Kim M, Durduran T, Frangos S, Edlow B, Buckley E, Moss H et al. Noninvasive Measurement of Cerebral Blood Flow and Blood Oxygenation Using Near-Infrared and Diffuse Correlation Spectroscopies in Critically Brain-Injured Adults. Neurocritical Care. 2009;12(2):173-180.

11. Guyton AC. i Hall JE. Medicinska fiziologija.12 izdanje.Medicinska naklada, Zagreb 2011.

12. Becker D, Rosenberg M. Nitrous Oxide and the Inhalation Anesthetics. Anesthesia Progress. 2008;55(4):124-131.

13. Wenker O. Review Of Currently Used Inhalation Anesthetics: Part I. The Internet Journal of Anesthesiology. 1999;3(2).

14. Paisansathan C, Ozcan MS. Anesthesia for craniotomy.U:UpToDate[Internet], Pasternak JJ ur. Up Waltham,MA : UpToDate;2017 [pristupljeno 17.5.2017.] Dostupno na: http://www.uptodate.com

15. Behne M, Wilke H, Harder S. Clinical Pharmacokinetics of Sevoflurane. Clinical Pharmacokinetics. 1999;36(1):13-26.

16. Delgado-Herrera L, Ostroff R, Rogers S. Sevoflurane: Approaching the Ideal Inhalational Anesthetic A Pharmacologic, Pharmacoeconomic, and Clinical Review. CNS Drug Reviews. 2006;7(1):48-120.

17. De Hert S, Moerman A. Sevoflurane. F1000Research. 2015;. doi: 10.12688/f1000research.6288.1

18. Torri G. Inhalation anesthetics: a review. Minerva Anestesiol 2010;76:215-28

19. Eger E. Isoflurane. Anesthesiology. 1981;55(5):559-576.

20. Joseph A. Joyce. Xenon : Anesthesia for the 21st century. 12.AANA Journal/June 2000/Vol. 68. , No. 3

21. Sanders R. Xenon: no stranger to anaesthesia. British Journal of Anaesthesia. 2003;91(5):709-717.

8. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Antonio Marketin

Godina rođenja: 1993.

Mjesto rođenja: Mutlangen, Njemačka SR

ŠKOLOVANJE:

Fakultet: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet (2011. – 2017.)

Srednja škola: Prirodoslovna gimazija, Split, Hrvatska (2007. – 2011.)

IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI PRI MEDICINSKOM FAKULTETU:

2016/17 – Demonstrator na Katedri za Pedijatriju

2016/17 - Demonstrator na Katedri za internu medicinu

8/2015- Znanstvena razmjena, Projekt: „Antioxidant activity action nucleasis and potential reversal of MDR using hydrolyzed flavonoid involved in adenocarcinoma“ Ustanova: Universidade São Francisco, Brazil

2012/13 - Demonstrator na Katedri za anatomiju

NAGRADE I PRIZNANJA:

2012. Dekanova nagrada za najboljeg studenta druge godine studija medicine

STRANI JEZICI: Aktivno služenje engleskim i njemačkim jezikom