

¿Anestesia halogenada o anestesia total endovenosa en neurocirugía?

Volatile or total intravenous anesthesia for neurosurgery?

Joel Marchant K.^{1*}, Michela Nardiello M.², Antonia Henríquez A.³

¹ Anestesiólogo, Hospital Guillermo Grant B., Concepción. Profesor Asociado de Facultad de Medicina Universidad de Concepción.

² Anestesióloga, Hospital Guillermo Grant B., Concepción.

³ Alumna Medicina UNAB, Concepción.

Fecha de recepción: 22 de septiembre de 2020 / Fecha de aceptación: 14 de octubre de 2020

ABSTRACT

Total intravenous anesthesia (TIVA) with propofol/remifentanyl appears in the literature as a good option for neurosurgical patients who have increased intracranial pressure (ICP), risk of postoperative nausea and vomiting (PONV), need for neuromonitoring, and in those with impaired brain self-regulation. On the other hand, in patients with normal neurological status, normal ICP, a technique with volatile (halogenated) agents plus an opioid can be used. This review describes two anesthetic techniques available for use in neurosurgery, highlighting the neurophysiological changes, advantages and disadvantages of each technique. **Material and Method:** PubMed search engine was used for bibliographic search. **Discussion:** The search for an ideal anesthetic in neurosurgery is still a matter of debate. There are numerous investigations aimed at finding an optimal agent that ensure the coupling between cerebral flow (CBF) and metabolism, keeping self-regulation intact without increasing the CBF and intracerebral pressure (ICP). **Conclusions:** Both anesthetic techniques, TIVA and volatile agents (halogenated), can be used in neurosurgical procedures and should provide neuroprotection, brain relaxation and a rapid awakening.

Key words: TIVA, halogenates, neurosurgery, neuroprotection.

RESUMEN

La anestesia total endovenosa (TIVA) con propofol/remifentanilo aparece en la literatura como una buena opción para pacientes neuroquirúrgicos que tienen aumento de la presión intracraneana (PIC), riesgo de náuseas y vómitos posoperatorios (NVPO), necesidad de neuromonitoreo, y en aquellos con alteración de la autorregulación cerebral. Por otra parte, en pacientes con estado neurológico normal, PIC normal puede usarse una técnica con agentes volátiles (halogenados) más un opioide. Esta revisión describe dos técnicas anestésicas disponibles para su uso en neurocirugía, destaca los cambios neurofisiológicos, ventajas y desventajas de cada técnica. **Material y Método:** Para búsqueda bibliográfica se usó buscador PubMed. **Discusión:** La búsqueda de un anestésico ideal en neurocirugía sigue siendo tema de debate. Existen numerosas investigaciones destinadas a buscar un agente óptimo que asegure el acoplamiento entre flujo sanguíneo cerebral (FSC) y metabolismo, manteniendo la autorregulación intacta sin aumentar el FSC y presión intracerebral (PIC). **Conclusiones:** Ambas técnicas anestésicas, TIVA y agentes volátiles (halogenados), pueden ser usadas en procedimientos neuroquirúrgicos y deben brindar neuroprotección, relajación cerebral y un despertar rápido.

Palabras clave: TIVA, halogenados, neurocirugía, neuroprotección.

joelmarchantkemp@gmail.com

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5276-0066>

Introducción

La elección óptima de los medicamentos utilizados para la mantención de la anestesia en neurocirugía supone un desafío para el anesthesiólogo, el cual debe ser capaz de integrar factores propios del procedimiento quirúrgico a realizar, de la utilización de implementos como la neuromonitorización intraoperatoria y de los factores relacionados al paciente como comorbilidades y síntomas clínicos. Es así como, por ejemplo, la anestesia para craneotomía debe incluir dentro de los aspectos a considerar el grado de hipertensión intracraneana presente, la necesidad de la relajación cerebral intraoperatoria y el uso de neuromonitorización, entre otros.

Un anestésico ideal en neuroanestesia sería aquel capaz de mantener un acoplamiento entre el flujo sanguíneo cerebral y el metabolismo cerebral, mantener la autorregulación cerebrovascular intacta y no aumentar el volumen sanguíneo cerebral ni la presión intracraneana[1].

Las alternativas actuales corresponden al uso de los agentes volátiles *versus* el uso de la técnica de anestesia total intravenosa o TIVA (total intravenous anesthesia), la cual surge luego de la introducción de nuevas drogas de corta vida media contextual que permiten una rápida recuperación independiente de la duración del procedimiento.

La elección de una técnica u otra depende del cumplimiento de los objetivos específicos en neuroanestesia, que deben considerar una adecuada relajación cerebral, neuroprotección, obtención de seguridad del paciente durante el procedimiento, proporcionar una mínima interferencia con la monitorización intraoperatoria y permitir un adecuado y rápido despertar que permita realizar una evaluación neurológica precoz posterior a la cirugía[2].

Anestesia total intravenosa

La anestesia total intravenosa o TIVA por su sigla en inglés (total intravenous anesthesia) se define como una técnica de anestesia general en la que se utiliza una combinación de drogas administradas exclusivamente por vía intravenosa en ausencia de agentes halogenados u óxido nítrico. Esto se logra más comúnmente utilizando una infusión continua de propofol junto con una infusión de algún agente opioide de corta duración (remifentanil, fentanil o sufentanil) mediante sistemas de administración del tipo "target controlled infusión" (TCI).

Efectos neurofisiológicos de la TIVA

La infusión de propofol causa reducción en la TMC, FSC, VSC y la PIC, con mantención de la autorregulación y mantención de la reactividad al CO₂[3],[4].

Los opioides administrados como parte de la anestesia intravenosa junto con una ventilación controlada tienen efectos mínimos, clínicamente irrelevantes en la fisiología cerebral. La morfina causa liberación de histamina en algunos pacientes lo que puede incrementar el FSC[5],[6].

La dexmetomidina es un altamente selectivo agonista alfa 2 con efectos sedantes, simpaticolíticos y propiedades analgésicas. En estudios, animales y humanos ha demostrado producir vasoconstricción cerebral que causa una reducción dosis dependiente del FSC, reduciendo de forma acoplada la TMC[7],[8],[9],[10],[11],[12].

Ventajas y desventajas de la anestesia total intravenosa en neurocirugía

Relajación cerebral

La relajación cerebral aparece como la piedra angular de la anestesia para la cirugía intracraneana. Es considerada una medida de neuroprotección en la medida que reduce la compresión quirúrgica, la hipoperfusión local y la isquemia cerebral. Es importante en la cirugía mínimamente invasiva para tratar de remover lesiones cerebrales a través de pequeñas craneotomías.

En un estudio clínico randomizado, la PIC y el edema cerebral al momento de abrir la dura demostraron ser menores, con una PAM y PPC mayores en los pacientes sometidos a anestesia con propofol *versus* los anestesiados con agentes volátiles[13],[14]. Por otro lado, estudios han demostrado incidencia de una baja saturación yugular de oxígeno en el bulbo asociado a la anestesia con propofol, por lo que la hiperventilación debe ser utilizada de manera más cautelosa en los pacientes anestesiados con esta técnica[15],[16].

En resumen, en casos de poca compliance cerebral la PIC disminuye en la anestesia con propofol *versus* los anestésicos volátiles.

La anestesia con sevoflurano produce más episodios de hipotensión que comprometen la presión de perfusión cerebral (PPC) que con propofol durante cirugía intracraneana electiva[17].

Un metaanálisis incluyendo 14 estudios con más de 1.800 pacientes que fueron sometidos a craneotomía comparó TIVA *versus* anestesia inhalatoria. PIC fue aproximadamente 5 mmHg menor y PPC 16 mmHg mayor en el grupo de TIVA que en el grupo de anestesia inhalatoria, sin diferencia entre las condiciones operatorias luego de la apertura dural, perfil de recuperación, complicaciones posoperatorias u *outcome* neurológico[18].

Monitoreo electrofisiológico

En cuanto a los efectos sobre la monitorización electrofisiológica, propofol ofrece ventajas sobre los anestésicos volátiles[19].

En relación a los potenciales evocados, los agentes inhalatorios disminuyen de forma significativa la amplitud y aumentan la latencia de los potenciales somatosensoriales de forma dosis dependiente[20].

Los potenciales motores son inhibidos por el isoflurano en mayor medida que con propofol[21],[22].

Propofol ha sido utilizado de manera exitosa en pacientes sometidos a cirugía de columna sometidos a estimulación transcraneal eléctrica de doble tren[23].

En resumen, tanto los anestésicos volátiles como propofol pueden alterar los potenciales evocados, el efecto es significativamente menor con propofol, característica a tener en cuenta al momento de elegir esta droga, cuando la monitorización electrofisiológica es necesaria.

Recuperación y craneotomías con paciente despierto

Luego de una craneotomía clásica la función neurológica es evaluada cuando el paciente emerge de la anestesia general y recupera la conciencia. Es así como una emergencia rápida permitirá realizar un examen neurológico inmediato. En un estu-

dio comparando un grupo propofol/remifentanil con propofol/sufentanil para craneotomía supratentorial, el grupo propofol/remifentanil demostró una recuperación más rápida, mientras que otros estudios no han encontrado diferencias[24],[25],[26].

Se ha demostrado una menor incidencia de náuseas y vómitos posoperatorios en los pacientes que reciben propofol *versus* anestésicos volátiles, lo cual puede ser fundamental en la recuperación de un paciente neuroquirúrgico y es un efecto que se desea evitar[27].

En algunas ocasiones el neurocirujano puede requerir la colaboración del paciente durante la cirugía, para monitorizar la resección de lesiones cercanas a áreas funcionales como la visión, lenguaje o áreas motoras, lo que se realiza en craneotomías vigiles. Para este procedimiento se han utilizado diversos agentes anestésicos, siendo el propofol aún la primera elección, dado la versatilidad de la droga y su corta vida media contextual que permite un despertar en 5 a 15 minutos desde suspendida la infusión y puede ser rápidamente reestablecido[28].

Neuroprotección

La capacidad de la anestesia general de incrementar la tolerancia neuronal a la injuria hipóxico-isquémica se ha establecido por largo tiempo[18]. Tanto gases anestésicos inhalatorios como intravenosos han demostrado esta propiedad de neuroprotección.

El propofol posee propiedades neuroprotectoras, las que pueden estar mediadas por propiedades antioxidantes que juegan un rol en la apoptosis, en la injuria por isquemia de reperfusión y en el daño neuronal inducido por la inflamación producida por la cirugía[18].

Anestesia inhalatoria

La anestesia inhalatoria corresponde a la administración de agentes anestésicos volátiles con o sin la administración concomitante de óxido nítrico. Es así como los gases anestésicos viajan desde la máquina de anestesia para determinar una fracción inspirada alveolar que luego traspasa hacia el torrente sanguíneo y luego llega a la diana a nivel cerebral.

A continuación, se describen los efectos de los anestésicos halogenados y sus implicancias en el ámbito de la neuroanestesia.

Efectos neurofisiológicos

Los anestésicos halogenados tienen efecto vasodilatador cerebral de forma dosis dependiente, con un efecto dual dependiendo de la concentración. En bajas concentraciones, halotano, isoflurano y sevoflurano contraen los vasos sanguíneos cerebrales debido a la supresión de la tasa metabólica cerebral (TMC). A concentraciones mayores predomina la vasodilatación cerebral lo que produce aumento del flujo sanguíneo cerebral (FSC), del volumen cerebral y aumento de la presión intracraneana (PIC) produciendo desacople entre el FSC y el metabolismo que puede ser perjudicial para la autorregulación[1],[29],[30].

El quiebre en la concentración del halogenado para producir este efecto es de 1.0 MAC. Sobre este valor se produce significativa vasodilatación cerebral. Desflurano es el gas anestésico que tiene el efecto vasodilatador más profundo a nivel cerebral, mientras que sevoflurano e isoflurano son menos vasoactivos[31],[32],[33],[34]. En un estudio clínico randomizado

en 20 pacientes sevoflurano demostró menos efecto vasodilatador que isoflurano a los mismos valores de profundidad anestésica[35].

La respuesta al CO₂ se mantiene durante la administración de anestésicos volátiles[36].

El óxido nítrico causa incremento en el FSC, TMC y PIC. La autorregulación al CO₂ se mantiene. La magnitud de los cambios en la fisiología cerebral es afectada por la administración concomitante de otros anestésicos, de manera que, asociado a la anestesia con barbitúricos, opioides, benzodiazepinas y propofol, se han reportado mínimos incrementos en FSC, mientras que la administración concomitante con anestésicos volátiles produce un aumento sustancial del FSC. En general no confiere beneficios adicionales en este escenario, por lo cual su uso es desaconsejado para los procedimientos neuroquirúrgicos[37],[38],[39],[40],[41].

Ventajas y desventajas de la anestesia inhalatoria en neurocirugía

Flujo sanguíneo cerebral y autorregulación

La autorregulación en respuesta a la disminución de la presión de perfusión cerebral (PPC) se ve alterada ante concentraciones altas de isoflurano, desflurano y sevoflurano. No obstante, se ha observado que este efecto es dosis dependiente, por lo que manteniendo valores menores a 1.0 MAC la autorregulación con sevoflurano se mantiene intacta[42]. Propofol no altera la autorregulación independiente de la dosis utilizada.

Volumen sanguíneo cerebral y presión intracraneana

Sevoflurano es el halogenado con menor efecto vasoactivo, logrando prácticamente ningún impacto en el volumen sanguíneo cerebral o en la PIC con concentraciones menores a 1.0 MAC[43],[44],[45]. En comparación, propofol tiene un efecto en disminuir el volumen sanguíneo cerebral y la PIC, mejorando la relajación cerebral, por lo cual es más deseable en pacientes con compliance cerebral reducida.

Neuroprotección

Los gases anestésicos, así como los agentes intravenosos tienen propiedades neuroprotectoras debidamente estudiadas. En el caso de los anestésicos volátiles la inhibición de las vías excitatorias dependientes de glutamato (receptores NMDA) en el hipocampo, activa receptores GABA-A facilitando supresión neuronal. No obstante, no es claro si esto puede traducirse en una situación clínica[1].

Potencial epileptogénico

Sevoflurano causa patrones epileptiformes en el electroencefalograma (EEG) como espigas simples o complejas seguidas de descarga periódica[46]. Esto se ha observado particularmente en la población pediátrica con epilepsia o niños con historia de convulsiones febriles. También se observan cambios en el EEG tipo convulsiones en la inducción inhalatoria con altas concentraciones de sevoflurano. No se ha demostrado que esto tenga un correlato clínico ni que produzca una morbilidad epileptogénica. Es por ello, que el sevoflurano puede ser usado con seguridad en pacientes que han convulsionado evitando una hiperventilación excesiva que baja el umbral convulsivante y evitando concentraciones mayores a 1.5 MAC.

No obstante, se han discutido efectos proconvulsivantes asociados al uso de propofol. Una revisión sistemática de fenómenos tipo convulsiones (convulsiones, mioclonías, opistótonos) durante la anestesia con propofol mostró que estas ocurren en su mayoría durante la inducción y la emergencia de la anestesia, en situaciones de cambio en las concentraciones del propofol[47]. Se plantea la hipótesis que, variaciones en la concentración del propofol, pudiesen causar un predominio de los fenómenos excitatorios a nivel cerebral. La relevancia clínica de estos fenómenos es desconocida. En 20 pacientes epilépticos sometidos a resección del lóbulo temporal no se encontraron diferencias significativas en la actividad epileptogénica entre tiopental y propofol[48].

Monitoreo electrofisiológico

Los gases anestésicos afectan el monitoreo electrofisiológico en mayor medida que el propofol[49]. Sevoflurano e isoflurano aumentan la latencia del nervio mediano en los potenciales somatosensoriales y deprimen los potenciales motores de manera dosis dependiente[50]. El efecto de los anestésicos volátiles en los potenciales de tronco son mínimos, mientras que los auditivos son atenuados o incluso abolidos con concentraciones de 0.75 y 1.0 MAC, concentración que es cercana a la necesaria para suprimir las percepciones auditivas y el awareness intraoperatorio[51].

Recuperación anestésica

Una rápida emergencia de la anestesia es esencial en el control de los pacientes neuroquirúrgicos para controlar posibles complicaciones quirúrgicas como resangrado, edema cerebral o isquemia. Existen diversos estudios que muestran que la anestesia con sevoflurano da más rápida, similar o más lenta recuperación anestésica que utilizando propofol en TIVA. Un metaanálisis realizado el año 2014 incluyendo 14 estudios con más de 1.800 pacientes que fueron sometidos a craneotomía comparó TIVA *versus* anestesia inhalatoria, en el cual no se encontraron diferencias en el perfil de recuperación, complicaciones posoperatorias u *outcome* neurológico[18].

Náuseas y vómitos posoperatorios

PONV incrementa la presión intracraneana y el riesgo de resangrado luego de procedimientos neuroquirúrgicos. Propofol tiene propiedades antieméticas, mientras que todos los gases anestésicos poseen un riesgo de NVPO que es dosis dependiente, el cual puede disminuirse con el uso de triple profilaxis antiemética[1].

Conclusiones

La ventaja del propofol sobre los anestésicos volátiles se ha confirmado en cuanto a la menor interferencia con los potenciales evocados somatosensoriales, auditivos y motores. Condiciones de recuperación excelentes y predecibles, así como mínimos efectos adversos para el posoperatorio haciéndolo deseable como agente de mantención para procedimientos neuroquirúrgicos. Se debe priorizar el propofol entonces, cuando existe monitorización intraoperatoria y en aquellos pacientes con compliance cerebral disminuida, donde este agente tiene ventajas claras sobre los gases anestésicos.

No obstante, los últimos estudios han demostrado que la anestesia con propofol se asocia a menores valores de presión intracraneana y a menor edema cerebral que los anestésicos volátiles, sin diferencias en las condiciones operatorias luego de la apertura dural, perfil de recuperación, complicaciones posoperatorias u *outcome* neurológico. Esta nueva información pone de manifiesto que ambas técnicas anestésicas pueden ser utilizadas en procedimientos neuroquirúrgicos, mientras exista un anesthesiologo criterioso que conozca los efectos neurofisiológicos y sea capaz de tomar la elección adecuada para cada paciente.

Referencias

1. Engelhard K, Werner C. Inhalational or intravenous anesthetics for craniotomies? Pro inhalational. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19:504-508.
2. Aguila C, Anestesia total intravenosa (TIVA) basada en propofol-remifentanil para neurocirugía electiva en adultos. *Rev. Chil. Anestesia* 2008; 37:100-112.
3. 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.
4. Kaisti KK, Långsjö JW, Aalto S, et al. Effects of sevoflurane, propofol, and adjunct nitrous oxide on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans. *Anesthesiology* 2003; 99:603.
5. Alkire MT, Haier RJ, Barker SJ, et al. Cerebral metabolism during propofol anesthesia in humans studied with positron emission tomography. *Anesthesiology* 1995; 82:393.
6. Todd MM, Warner DS, Sokoll MD, et al. A prospective, comparative trial of three anesthetics for elective supratentorial craniotomy. Propofol/fentanyl, isoflurane/nitrous oxide, and fentanyl/nitrous oxide. *Anesthesiology* 1993; 78:1005.
7. Cole CD, Gottfried ON, Gupta DK, Couldwell WT. Total intravenous anesthesia: advantages for intracranial surgery. *Neurosurgery* 2007; 61:369.
8. Prielipp RC, Wall MH, Tobin JR, et al. Dexmedetomidine-induced sedation in volunteers decreases regional and global cerebral blood flow. *Anesth Analg* 2002; 95:1052.
9. Drummond JC, Dao AV, Roth DM, et al. Effect of dexmedetomidine on cerebral blood flow velocity, cerebral metabolic rate, and carbon dioxide response in normal humans. *Anesthesiology* 2008; 108:225.
10. Zornow MH, Fleischer JE, Scheller MS, et al. Dexmedetomidine, an alpha 2-adrenergic agonist, decreases cerebral blood flow in the isoflurane-anesthetized dog. *Anesth Analg* 1990; 70:624.
11. Karlsson BR, Forsman M, Roald OK, et al. Effect of dexmedetomidine, a selective and potent alpha 2-agonist, on cerebral blood flow and oxygen consumption during halothane anesthesia in dogs. *Anesth Analg* 1990; 71:125.
12. Zornow MH, Maze M, Dyck JB, Shafer SL. Dexmedetomidine decreases cerebral blood flow velocity in humans. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993; 13:350.
13. Drummond JC, Sturaitis MK. Brain tissue oxygenation during dexmedetomidine administration in surgical patients with neurovascular injuries. *J Neurosurg Anesthesiol* 2010; 22:336.
14. Petersen KD, Landsfeldt U, Cold GE, et al. Intracranial pressure

- and cerebralhemodynamic in patients with cerebral tumors: a randomized prospectivestudy of patients subjected to craniotomy in propofol–fentanyl, isoflurane–fentanyl, or sevoflurane–fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 2003; 98:329-336
15. Munoz HR, Nunez GE, de la Fuente JE, Campos MG. The effect of nitrous oxide on jugular bulb oxygen saturation during remifentanyl plus target-controlled infusion propofol or sevoflurane in patients with brain tumors. *Anesth Analg* 2002; 94:389-392.
 16. Kawano Y, Kawaguchi M, Inoue S, et al. Jugular bulb oxygen saturation under propofol or sevoflurane/nitrous oxide anesthesia during deliberate mild hypothermia in neurosurgical patients. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004; 16: 6–10.
 - 17.
 18. Sneyd JR, Andrews CJ, Tsubokawa T. Comparison of propofol/remifentanyl and sevoflurane/remifentanyl for maintenance of anaesthesia for elective intracranial surgery. *Br J Anaesth* 2005; 94:778-783.
 19. Chui J, Mariappan R, Mehta J, et al. Comparison of propofol and volatile agents for maintenance of anesthesia during elective craniotomy procedures: systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth* 2014; 61:347.
 20. Curr Opin Anaesthesiol 19:498-503. 2006 Why we still use intravenous drugs as the basic regimen for neurosurgical anaesthesia Pol Hans and Vincent Bonhomme.
 21. Why we still use intravenous drugs as the basic regimen for neurosurgical anaesthesia Pol Hans and Vincent Bonhomme
 22. Murrell JC, De Groot HN, Psatha E, Hellebrekers LJ. Investigation of changes in the middle latency auditory evoked potential during anesthesia with sevoflurane in dogs. *Am J Vet Res* 2005; 66:1156-1161.
 23. Chen Z. The effects of isoflurane and propofol on intraoperative neurophysiological monitoring during spinal surgery. *J Clin Monit Comput* 2004; 18:303-308.
 24. Journee HL, Polak HE, de Kleuver M, et al. Improved neuromonitoring during spinal surgery using double-train transcranial electrical stimulation. *Med Biol Eng Comput* 2004; 42:110-113
 25. Gerlach K, Uhlig T, Huppe M, et al. Remifentanyl–propofol versus sufentanyl–propofol anaesthesia for supratentorial craniotomy: a randomized trial. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20:813-820
 26. Magni G, Baisi F, La Rosa I, et al. No difference in emergence time and early cognitive function between sevoflurane–fentanyl and propofol–remifentanyl in patients undergoing craniotomy for supratentorial intracranial surgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005; 17:134-138.
 27. Weninger B, Czerner S, Steude U, Weninger E. Comparison between TCI-TIVA, manual TIVA and balanced anaesthesia for stereotactic biopsy of the brain. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2004; 39: 212-219.
 28. Gupta A, Stierer T, Zuckerman R, et al. Comparison of recovery profile after ambulatory anesthesia with propofol, isoflurane, sevoflurane and desflurane: a systematic review. *Anesth Analg* 2004; 98:632-641; table.
 29. Fukaya C, Katayama Y, Yoshino A, et al. Intraoperative wake-up procedure with propofol and laryngeal mask for optimal excision of brain tumour in eloquent areas. *J Clin Neurosci* 2001; 8:253-255.
 30. Todd MM, Drummond JC. A comparison of the cerebrovascular and metabolic effects of halothane and isoflurane in the cat. *Anesthesiology* 1984; 60:276.
 31. Lutz LJ, Milde JH, Milde LN. The cerebral functional, metabolic, and hemodynamic effects of desflurane in dogs. *Anesthesiology* 1990; 73:125.
 32. Mielck F, Stephan H, Weyland A, Sonntag H. Effects of one minimum alveolar anesthetic concentration sevoflurane on cerebral metabolism, blood flow, and CO₂ reactivity in cardiac patients. *Anesth Analg* 1999; 89:364.
 33. Ornstein E, Young WL, Fleischer LH, Ostapovich N. Desflurane and isoflurane have similar effects on cerebral blood flow in patients with intracranial mass lesions. *Anesthesiology* 1993; 79:498.
 34. Patel PM, Drummond JC, Lemkuil BP. Cerebral physiology and the effects of anesthetic drugs. In: Miller's Anesthesia, 8th ed, Miller RD, Cohen NH, Eriksson LI, et al. (Eds), Philadelphia 2014. p.387.
 35. Holmstrom A, Akeson J. Desflurane increases intracranial pressure more and sevoflurane less than isoflurane in pigs subjected to intracranial hypertension. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004; 16:136-143.
 36. Holmstrom A, Akeson J. Sevoflurane induce less cerebral vasodilatation than isoflurane at the same A-line autoregressive index level. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:16-22.
 37. Madsen JB, Cold GE, Hansen ES, 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.
 38. Phirman JR, Shapiro HM. Modification of nitrous oxide-induced intracranial hypertension by prior induction of anesthesia. *Anesthesiology* 1977; 46:150.
 39. Misfeldt BB, Jörgensen PB, Rishøj M. The effect of nitrous oxide and halothane upon the intracranial pressure in hypocapnic patients with intracranial disorders. *Br J Anaesth* 1974; 46:853.
 40. Jobs DR, Kennell EM, Bush GL, et al. Cerebral blood flow and metabolism during morphine-nitrous oxide anesthesia in man. *Anesthesiology* 1977; 47:16.
 41. Eng C, Lam AM, Mayberg TS, et al. The influence of propofol with and without nitrous oxide on cerebral blood flow velocity and CO₂ reactivity in humans. *Anesthesiology* 1992; 77:872.
 42. Algotsson L, Messeter K, Rosén I, Holmin T. Effects of nitrous oxide on cerebral haemodynamics and metabolism during isoflurane anaesthesia in man. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36:46.
 43. Werner C, Lu H, Engelhard K et al. Sevoflurane impairs cerebral blood flow autoregulation in rats: reversal by nonselective nitric oxide synthase inhibition. *Anesth Analg* 2005; 101:509-516.
 44. Kaisti KK, Langsjo JW, Aalto S, et al. Effects of sevoflurane, propofol, and adjunct nitrous oxide on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans. *Anesthesiology* 2003; 99:603-613.
 45. Holmström A, Rosén I, Akeson J. Desflurane results in higher cerebral blood flow than sevoflurane or isoflurane at hypocapnia in pigs. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48:400–404.
 46. Bundgaard H, Von Oettingen G, Larsen KM, et al. Effects of sevoflurane on intracranial pressure, cerebral blood flow and cerebral metabolism. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42:621-627.
 47. Constant I, Seeman R, Murat I. Sevoflurane and epileptiform EEG changes. *Pediatr Anesth* 2005; 15:266-274. The possible proconvulsive effects of sevoflurane are profoundly discussed on the basis of the latest literature. With this review this complex topic is easy to understand
 48. Walder B, Tramer M, Seck M. Seizure-like phenomena and propofol. *Neurology* 2002; 58:1327-1332.

49. Hewitt PB, Chu DL, Polkey CE, et al. Effect of propofol on the electrocorticogram in epileptic patients undergoing cortical resection. *Br J Anaesth* 1999;82:199-202.
50. Boisseau N, Madany M, Staccini P, et al. Comparison of the effects of sevoflurane and propofol on cortical somatosensory evoked potentials. *Br J Anaesth* 2002; 88:785-789.
51. Sekimoto K, Nishikawa K, Ishizeki J, et al. The effects of volatile anesthetics on intraoperative monitoring of myogenic motor-evoked potentials to transcranial electrical stimulation and on partial neuromuscular blockade during propofol/ fentanyl/nitrous oxide anesthesia in humans. *J Neurosurg Anesthesiol* 2006; 18:106-111.
52. Schwender D, Conzen P, Klasing S, et al. The effects of anesthesia with increasing end-expiratory concentrations of sevoflurane on midlatency auditory evoked potentials. *Anesth Analg* 1995; 81:817-822.