

脳神経麻酔学における脳保護戦略と代謝・輸液療法

内野 博之¹, 田上 正², 近江 明文³

1 東京医科大学 麻酔科学講座

2 熊本地域医療センター 麻酔科

3 厚生中央病院 麻酔科

連絡先 〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1

Tel 03-3342-6111, Fax 03-5392-8561

e-mail: h-uchi@tokyo-med.ac.jp

脳神経麻酔学における脳保護戦略と代謝・輸液療法

1. はじめに

脳外科手術を主体とする神経麻酔学においては、術中、術後の脳機能を維持することが求められてくる。脳は高度に統合された臓器であるが、分化再生能力に乏しく虚血によって容易に障害を受ける。一過性の脳虚血侵襲は、脳への血流供給が何等かの原因によって遮断されて起こるが、虚血のようにエネルギー代謝が障害される生体侵襲においては神経細胞は防御機構をほとんど兼ね備えておらず、ときには不可逆性の重篤な脳障害を引き起こす。我々麻酔科医は、脳外科手術の麻酔管理中の急変時（心停止、重篤なショック、脳梗塞）などに伴って一過性に脳が低酸素や虚血などの生体侵襲に曝されることに遭遇する。我々は、このような危急の状態に曝された脳神経細胞が死へと至る病態を何とか阻止し、できるだけ後遺症を少なくしうる、すなわち「脳を守る」ための有効な麻酔管理法である神経麻酔学のあり方を長年に亘り模索してきた。それは、主に脳圧の管理と脳循環管理となる。殊に、脳腫張を増大させない、脳をできるだけ弛緩させた状態を作り出すような輸液管理を脳毛細血管に存在する脳血液関門の状態を考慮しながら行う必要があるとされ、これまで、dry sideの管理が長く推奨されてきたが、この概念はむしろ脳浮腫軽減効果が少なく、低血圧などの合併症を招来し、脳

虚血を誘発するリスクも包含していることが明らかとなり、循環血液量を正常に維持して、血行動態を安定させることの重要性が唱えられるようになってきている。また、近年、脳指向型集中治療法が進歩から、脳に障害を誘発する病態に陥った患者において、生死の境にある神経細胞を細胞死から保護して、脳機能を回復させるための医療技術（低体温療法など）が目覚しく発展し、これまで回復が困難とされてきた症例にも少しずつ光明を見出せることができるようになってきた。その一方で、神経麻酔に伴う脳虚血侵襲（脳圧亢進や血流遮断および脳梗塞）に対しては、血圧の維持や脳灌流圧の維持が強調されているがブレイクスルーとなるような治療法の確立はなされていない。そこで、本セッションでは、神経麻酔において遭遇する脳虚血侵襲がもたらす脳障害に焦点を当て神経麻酔における脳保護戦略として①脳生理学と脳代謝の基礎的知識の理解②脳圧亢進状態患者の評価、麻酔管理の実際、輸液や輸血の在り方④血糖の管理⑤神経細胞死のメカニズムと麻酔薬の脳保護作用⑥脳保護のためのモニタリングと合併症や低体温療法の実際について基礎と臨床を融合させて議論をしていきたい。また、我々の神経細胞死における研究結果から得られたミトコンドリア機能不全の脳障害形成における重要性や麻酔薬の神経毒性に対するpreliminaryなデータも紹介していきたい。

2. 脳保護の目的

麻酔における脳保護とは、麻酔中に脳虚血などで脳障害に陥る可能性の高い患者の神経学的な予後を良好に保つための治療手段を講じることが該当する。その目的は、虚血によりもたらされる破滅的な事象の発生を食い止めることである。本セミナーでは、脳の基礎的な生理学および虚血性神経細胞死の機構を述べ、臨床における脳保護の実際と実験レベルでの新規薬物の可能性についても言及する。

3. 脳保護を行う上で必要な脳の生理学

a 脳酸素代謝率 (CMRO₂) : 正常値3.5ml/100g脳組織 (成人)

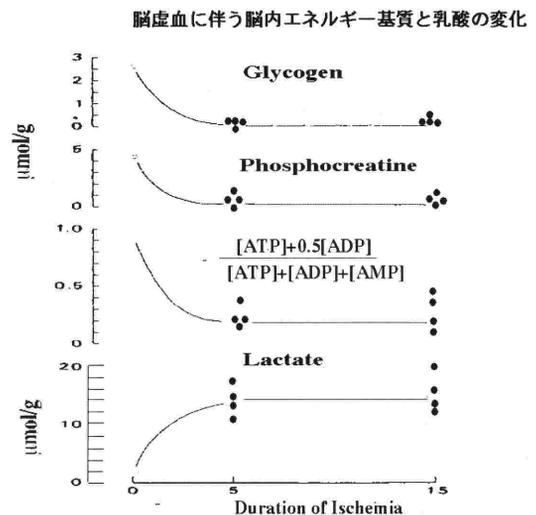
脳代謝は、血液によって運搬されるグルコースおよび酸素に依存している。脳はグルコースの酸化的代謝過程を経て生成されたアデノシン三リン酸などの高エネルギーリン酸塩を脳は貯蔵しない¹⁾。脳は体重の2%の重量を占めるにすぎないが全酸素供給量の20%を消費する。脳酸素代謝率 (CMRO₂) は小児では成人に比較して25%高く、老人では10%低い。体温1℃につき7%のCMRO₂の低下が認められる。麻酔薬、体温や痙攣発作がCMRO₂に影響を及ぼす。神経代謝活動の維持 (CMRO₂の40-45%を要する：グルコースからATPを産生して細胞の蛋白合成、イオン勾配の維持、細胞膜の安定化、ミトコントリア機能やCO₂の排出等を行う。) や神経機能維持 (CMRO₂の55-60%を要する：神経活動の発生や伝達を行い脳波を構成する。) には多くの酸素とグルコースを必要とする。

b 脳血流量 (CBF) : 正常値50ml/100g/分 :

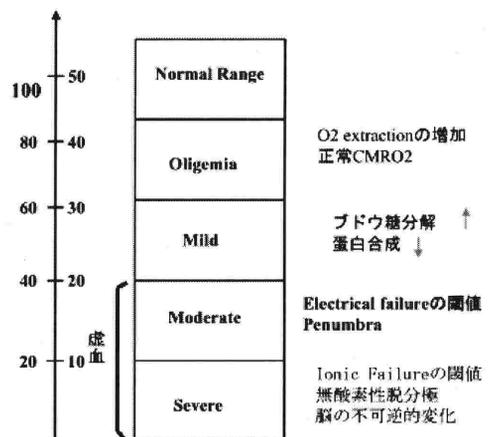
CBFは心拍出量の15%の供給を受けている。正常脳におけるCBFとCMRO₂の比は、およそ14-18と一定である。平均動脈圧が50-150mmHgの範囲ではCBFは自動調節能 (後述) によって一定のレベルに維持される²⁾。灰白質 (75-80ml/100g/分) と白質 (20-30ml/100g/分) の血流の違いは、灰白質は活発に代謝を行う神経細胞体からなり、神経線維からなる白質とは代謝率が異なるためである。CBFと脳代謝は病的な状態ではカップ

リングしない。このような状況下において、CBFは脳灌流圧 (CPP)、動脈酸素分圧 (PaO₂)、動脈酸素量 (CaO₂)、動脈二酸化炭素分圧 (PaCO₂)、血液粘稠度などの因子の影響を受ける。臨床的に脳虚血と言われる状態はCBFが18-20ml/100g/分以下となった状態で、CBFが10ml/100g/分以下でATP枯渇、細胞の脱分極が起こり、この状態が続くと脳の不可逆的な変性が起こる。高血圧患者では自動調節範囲が右方にシフトするので、健常者は正常と考えられている血圧でも脳虚血を

図1 : 脳虚血と脳内エネルギー代謝および脳血流との関係



CBF 脳血流低下と生理的変化



神経細胞が脳波上異常を示す閾値

脳が虚血になると数分以内に脳内の高エネルギー基質はゼロになる。また、脳血流量が20ml/100g/min以下になると脳虚血状態となる (A)。

起こすことがある³⁾⁴⁾。脳血流が完全に遮断されると10秒で意識消失が起こる(図1)。

4. 脳灌流圧と自動調節能(Autoregulation):

脳灌流圧(CPP:cerebral perfusion pressure)は脳血管を介した圧勾配である。正常値はおおよそ100mmHg前後である。すなわち、脳へ入る部分での平均血圧と頭蓋から出てくる部位での静脈圧との較差を表している。臨床では脳灌流圧(CPP)=平均血圧と平均頭蓋内圧(Intra Cranial Pressure:ICP)の差とする。ICPと静脈圧が低いときは血圧を脳灌流圧と考えてかまわない。健常成人の脳の自動調節能の下限はCPPで50mmHgで上限は150mmHgである⁵⁾。CPPが50mmHg以下では酸素供給不足により脳は虚血状態に陥いる。ICP亢進が生じ、ICPが平均血圧を上回れば、脳血流が途絶する。このような病態に対して血圧を上げて脳血流を維持しようとする生体反応がCushing現象である。全身の低血圧による低灌流圧は、高ICPによる低脳灌流圧よりもリスクが大きい。臨床的にはCPPが50mmHg以下で脳虚血になると考えられている。

5. 酸素分圧

CBFと酸素との関係を理解するには、動脈血酸素含量(CaO₂)から考えると理解しやすい。CaO₂は通常16-20mlO₂/100ml動脈血で、酸素運搬量(DO₂)は8-10mlO₂/100ml動脈血である。

$$\text{CaO}_2 = 1.34 \times ([\text{ヘモグロビン}] \times \text{酸素飽和度}) + (\text{PaO}_2 \times 0.003)$$
$$\text{DO}_2 = \text{CaO}_2 \times \text{CBF}$$

となる。CaO₂はヘモグロビン濃度と酸素飽和度との積に比例している。CaO₂とCBFとは線形関係にあるため、高度の貧血を来すとCBFは劇的に増大する⁶⁾。ヘモグロビン解離曲線の形状からみて、PaO₂が約50mmHgを下回るまでCaO₂はほとんど変化しないが、CBFは著明に増大する。

6. 動脈血二酸化炭素分圧

脳血管は、生理的範囲の動脈血二酸化炭

素分圧(PaCO₂)に感受性がある。PaCO₂が20~80mmHgであれば、PaCO₂とCBFとは直線関係(PaCO₂ 1mmHgの変化に対しCBFは1-2ml/100g/分の割合で増減する)にある。PaCO₂が40mmHgから20mmHgに低下すればCBFが40%低下し、PaCO₂が80mmHgに上昇すればCBFは倍加する⁷⁾。頭蓋内のコンプライアンスが高ければ、CBFが増加しても、CSFの移動により緩衝される。低コンプライアンス状態では、ごくわずかな高二酸化炭素症でもICPは著明に上昇する。

7. 温度

脳温を適正に保つことは、脳外科手術における脳保護法として重要となる。わずかな脳温の上昇により脳の病的な状態が招来されて、脳血液関門の破綻が起こる。近年、軽度低体温療法の脳保護効果が注目されている。低体温になるとCBFは1℃につき約6%低下する⁸⁾。

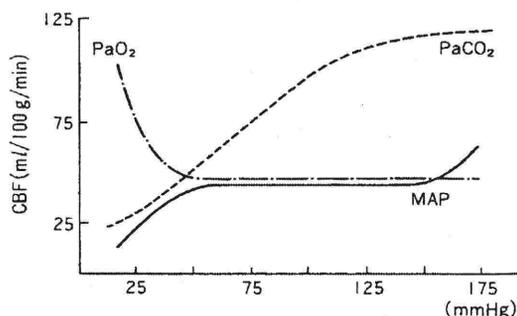
8. 血液粘稠度

ヘモグロビン濃度が低下すると、血液粘稠度は低下し、CBFは増大する⁹⁾。すなわち、脳の酸素運搬量に及ぼす影響が、ヘモグロビン濃度低下に伴う動脈血酸素含量(CaO₂)の減少によりある程度相殺されるため、酸素運搬量は低下するが、CBFが増大してCaO₂の減少を代償するという状況があり、脳への酸素運搬量の正味の変化はない。

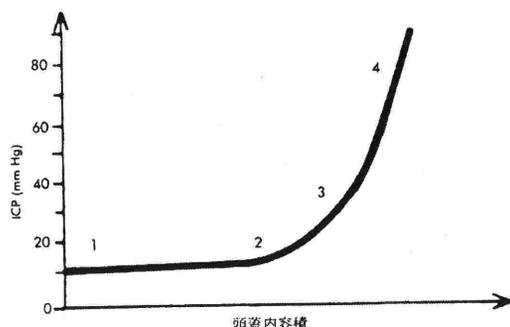
9. 頭蓋内圧-容積関係

頭蓋内圧の正常値は5-15mmHgである。ICPが15mmHg以上を頭蓋内圧亢進という。頭蓋内圧-容積関係は、頭蓋内コンプライアンスの点から理解することができる¹⁰⁾。頭蓋内容積が比較的小さい場合には、このシステムには圧縮の余地があり、容積の増大にも耐え、圧は上昇しない(図2の1-2)。総頭蓋内容積が増大すると、コンパートメントの圧縮の余地が少なくなり、麻酔、血圧の変動、CO₂蓄積による脳血管拡張に伴うわずかな容積の増大によりICPも急激に上昇する(図2の3-4)。

図2：脳の自動調節能と頭蓋内圧曲線の関係



脳血流の自動調節能



頭蓋内圧-容積曲線。点1~4へ進むに従ってコンプライアンスが減少し、容積の増加がより大きな圧の上昇を起こすようになる。ICPがすでに上昇しているとき、頭蓋内容積が少しでも増加すると顕著な頭蓋内圧亢進を引き起こす(点3)。

脳血流は、血圧50~150mmHgの範囲であれば一定である。これを脳の自動調節能と呼ぶ。脳はある程度まで頭蓋内圧(ICP)を一定に保つように緩衝するがある閾値を越えたと一気にICPが上昇する。この状況がICP亢進である。

10. 術前評価

患者の状態を十分に把握することが重要である。

a 身体所見

①呼吸(低酸素症および高CO₂血症、神経原性肺水腫の有無)②循環(虚血性心疾患(心筋梗塞、狭心症)や高血圧の既往)③体液、電解質④血液所見⑤心電図(くも膜下出血では、ST低下または上昇、陰性T波、QT延長を認めることがある)⑥腎機能⑦頭蓋底骨折の有無⑧頸椎損傷や他の臓器障害の有無⑨フルストマックの可能性を評価する。

b 神経学的評価

①痙攣発作の有無②病変による脳の圧迫に伴う巣症状③髄膜刺激症状④ICP亢進症状⑤一過性脳虚血発作⑥瞳孔径と対光反射および

四肢麻痺の有無⑦脳浮腫の状態と血液脳関門(Blood Brain Barrier:BBB)の破綻状態を評価する。

11. 脳保護を行う上で必要な脳の薬理学

麻酔薬の多くのは、CMRO₂とCBFに影響する。各麻酔薬の特徴を知った上で選択をすることが大切である。特に、頭蓋内占拠性病変を有する患者や頭蓋内コンプライアンスの低い患者の非脳外科手術において、脳血管拡張作用を有する麻酔薬の使用によってICP亢進が誘発される危険性があるため注意が必要である。

A 静脈麻酔薬：殆どの静脈麻酔薬(バルビツレート、プロポフォール、ベンゾジアゼピン系薬物、麻薬)は用量依存性にCBFとCMRO₂を減少させる。

1 バルビツレート系薬物：CBF, CBV, ICP, CMRO₂を低下させるが二酸化炭素に対する反応性は維持させる¹¹⁾。脳波が群発抑制(burst suppression)のときにはCBFとCMRO₂が覚醒時の40%まで減少する。麻酔薬の中では、最も強いICP低下作用を有する。ただし、血圧低下などの合併症に注意が必要である。CO₂反応性と自己調節能は維持される。

2 プロポフォール：CBF, ICP, CMRO₂を低下させる。ICP低下作用も有するが、強い循環抑制作用があるため血圧低下に注意する。CO₂反応性と自己調節能は維持される。イソフルランやセボフルランに比べ頸静脈酸素飽和度(SjO₂)低下作用が強い¹²⁾。動物実験では脳保護効果が報告されるも臨床研究では脳保護効果を実証できず。長時間の高濃度使用により、心筋障害、代謝性アシドーシス、横紋筋融解症を呈したとの報告もある¹³⁾。

3 ベンゾジアゼピン系薬物：GABA作動性ニューロンを賦活化する。CBF, CMRO₂を低下させるが二酸化炭素(CO₂)に対する反応性は維持させる。GABA作動性ニューロンを賦活化する。一過性の脳虚血発作後の患者に投与すると脳虚血発作時の神経脱落症状が再現されるとの報告がある¹⁴⁾。

4 麻薬系薬物：CBF, ICP, CMRO₂への影響

はあまりない。自動調節能およびCO₂に対する反応性は維持させる。しかし、脳障害患者ではICP上昇作用が報告されている。フェンタニルは大量使用で脳障害を誘発し、ナロキソンで拮抗されるとの報告がある。モルヒネは低酸素に伴う癲癇を抑制するという報告がある¹⁵⁾。また、人での脳保護作用については今後の検討を要する。

5 ケタミン：CBFおよびICPを増加させるが、CMRO₂は局所によって増加させる。その一方で自動調節能は消失させることが分かっている。ケタミンは痙攣誘発作用やICP上昇作用のため脳内病変を有する患者への使用は適切ではない。CO₂反応性と自己調節能は維持される。動物実験では脳保護作用が示されているが、心臓手術においては術後の高次脳機能障害発生において抑制効果が認められていない¹⁶⁾。ケタミンは痙攣誘発作用やICP上昇作用のため脳内病変を有する患者への使用は適切ではない。

B 局所麻酔薬：CMRO₂を低下させる可能性がある。臨床量での虚血性病変に対する脳保護作用は認められていない¹⁷⁾。

C 吸入麻酔薬：吸入麻酔薬は通常CBFおよびICPを増加させる。これは軽度過換気で抑制できる。CMRO₂を用量依存性に低下させる。CBFの自動調節能は障害されるが、CO₂に対する反応性は維持させる。脳外科手術ではイソフルランがよく用いられる。

a イソフルラン：軽度CBF増加作用があり¹⁸⁾、CMRO₂低下作用が最も強い。ICP上昇作用は、ないかあるいは軽度である。ただし、頭蓋内コンプライアンスの低下した患者ではICPを上昇させる。CO₂反応性と自己調節能は1MACイソフルランと67%亜酸化窒素併用では吸入では維持されるが、2MACでは自己調節能は障害される。基礎実験では脳保護効果を報告¹⁹⁾。臨床における脳保護作用は認められていない。

b セボフルラン：イソフルランと同様の特性を有する。軽度CBF増加作用があり、CBFの自動調節能は障害されにくい。しかし、頭蓋内コンプライアンスの低下した患者ではICPを増加させる。導入、覚醒が早く脳

外科麻酔にも適する。

基礎実験では脳保護効果を報告²⁰⁾。臨床における脳保護作用は認められていない。

c 亜酸化窒素

単独吸入でCBF、ICP、CMRO₂を増加させる。これは軽度過換気で抑制できる。吸入麻酔薬のイソフルランやセボフルラン1MACと50-70%亜酸化窒素の併用はCBFを増加させる。バルビツレート、ベンゾジアゼピン類、プロポフォールは亜酸化窒素の脳循環、代謝への作用を抑制するが、プロポフォールは大量投与によって脳波の平坦化が認められた際に70%亜酸化窒素を併用するとCBF、CMRO₂およびブドウ糖消費量を20%増加する。CO₂反応性は50%亜酸化窒素吸入では抑制される。CO₂反応性と自己調節能は静脈麻酔や麻薬と亜酸化窒素の併用の際には変化しない。脳外科手術後および気脳症のあるときは2週間以内での使用は避ける。さらに、空気塞栓症が疑われるときは使用を中止する。ラット中大脳動脈閉塞モデルでは脳保護効果²¹⁾は明確な結論が出ていない。

12. 脳保護のための輸液管理

a 血管と組織間の水の移動（輸液と脳浮腫との関係）（図3）

血管内と血管外腔の水の移動は、血管を介した静水圧勾配、浸透圧勾配、膠質浸透圧勾配と血管の透過性等の因子によって調節されている。

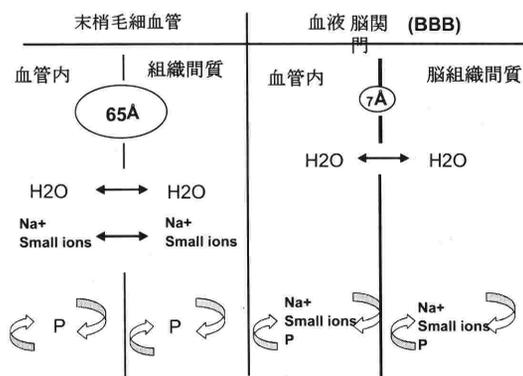
血管と組織間の水の移動は以下の式で規定される。

$$FM = k(P_c + p_i - P_i - p_c)$$

FM=水の移動、k=毛細血管の透過性を表す係数、P_c=毛細血管の静水圧、P_i=組織の間質の静水圧、p_i=組織の間質の膠質浸透圧、p_c=毛細血管の膠質浸透圧

血管壁を介した水の移動は静水圧勾配から膠質浸透圧勾配を引いた圧に比例すると考えられている。筋肉、肺、その他の部位の毛細血管の内皮は小さい分子量の物質やイオンが自由に通過できるがタンパクなどの大きな分子量の物質は通過できないという特徴を有する。脳の血液脳関門（BBB）は電解質など

図3：末梢血管－組織間と脳血管－脳組織間の
水と小イオン分子の移動の違い



末梢血管は水と小イオン分子(small ion)を通過させるが、BBBは水のみが通過可能である。脳は末梢組織と違い血清浸透圧の低下により血管から脳内へ水が移動するという特徴を有する。低張液は脳内に水を移動させる→脳浮腫になる。

$$\text{Serum Osmolality(血清浸透圧)} = 2\text{Na}^+ + \text{Urea} / 2.8 + \text{glucose} / 18 : 295\text{mOsm/L}$$

末梢血管は水と小イオン分子 (small ion) を通過させるが、BBBは水のみが通過可能である。脳は末梢組織と違い血清浸透圧の低下により血管から脳内へ水が移動するという特徴を有する。低張液は脳内に水を移動させる→脳浮腫になる。

の小さい分子量の物質のみならずタンパク質などの大きな物質も通過できない。そのため、BBBを介した水の移動はタンパク質などの分子量の大きな物質とイオンなどの分子量の小さな物質の両者によって形成される浸透圧勾配によって規定される。通常5%の血清浸透圧の変化により脳水分量増加や頭蓋内圧上昇が起こると言われている²²⁾。

しかし、BBBが外傷や腫瘍などによって障害を受けた場合には、BBBの状態はわずかなBBBの障害では、BBBはほぼ通常通りに機能すると考えられるが、BBBの完全な破綻が起こると、浸透圧勾配が成り立たなくなる。BBBの機能が正常か破綻しているかは浸透圧療法osmotherapyを行う上で重要な因子となる。

b 脳を保護するための輸液戦略

輸液管理としては、ICP亢進状態であっても循環血液量を正常に保ち (normovolemia), 同時にICPを低下させることが必要となる。

c 輸液剤の選択

脳腫瘍の麻酔管理において、輸液は血漿(血清) 浸透圧を低下させにくいものを選択する。少量の投与であるならば、麻酔導入時よ

り酢酸リンゲル液 (ヴィーンF) や乳酸リンゲル液 (ラクテック, ソルラクトなど) などの軽度低張性の輸液を選択しても構わない。輸液は中心静脈圧や尿量を参考に行う。しかし、脳浮腫が著明な場合は軽度低張性の輸液の大量投与は脳浮腫を助長するので生理食塩水を用いるが、大量投与による塩基過剰性の代謝性アシドーシスに注意する。循環血液量を正常に維持 (normovolemia) し、等張性isotonicかつ等浸透圧性 (等膠質性, 後出) isoosmoticな状態を目指す。過量の低張性輸液投与は脳浮腫の原因となるため避ける。また、ブドウ糖を含む輸液は短時間手術では原則として用いない。また、高張食塩水を用いることがマンニトールと同様の脳浮腫軽減作用とICP低下作用を有すると考えられ、注目されている。高張食塩水は浸透圧利尿を来さないという特徴を有する。頭部外傷患者の出血性ショックの治療に7.5%高張食塩水が有効であったという報告もあるが、高張食塩水の弊害に対しての研究は十分になされていない。高張食塩水使用に伴う反跳性のICP亢進症誘発の危険性は考慮すべきである

d 術前、術中の出血に対して

術前の貧血は必ずしも輸血の対象とはならない。慣習的に行われてきた術前輸血のいわゆる10/30ルール (Hb 10g/dl, Ht 30%以上であること) は、近年根拠のないものとされている。

テント上腫瘍の中では神経膠腫や髄膜腫が代表的である。神経膠腫は易出血性であり、神経膠腫では周囲の組織との癒着剥離操作に伴う出血が認められることがある。出血の多いときはまめにHtを測定して輸血のタイミングを逸さないようにする。さらに、後頭蓋窩手術では静脈洞からの大量出血および体位による空気塞栓に留意する必要がある。血管芽腫は腫瘍周囲の異常血管の発達があり手術操作によって大量出血を来す。血圧・脈拍数などのバイタルサインや尿量・心電図・血算、さらに血液ガスなどの所見を参考にして、必要な血液成分を追加する。また、モニターとして中心静脈圧を参考とし、血漿浸透圧をまめにチェックすることで血清浸透圧低下によ

る脳浮腫を予防する。

また、収縮期血圧を90mmHg以上、平均血圧を60~70mmHg以上に維持し脳低灌流を避け、一定の尿量(0.5~1ml/kg/時)を確保できるように輸液・輸血の管理を行う。これまでに脳外科手術時の輸血開始の明確なエビデンスはないが、我々は、術中にHb濃度とHtを測定しておおよそHb8g/dl以下、Ht25%以下のときに輸血を開始している。通常の脳外科以外の手術ではHb濃度が7~8g/dl程度あれば十分な酸素の供給が可能であるが、脳外科手術の患者ではHb濃度を10g/dl以上に維持することが脳保護の観点から推奨される²³⁾。

13. 臨床における脳保護とは

現実には、酸素供給を増やして、酸素需要を減らし、酸素利用効率を最大にすることである。CBFを維持して術中、術後の低酸素と低酸素血症の発生を阻止することが重要である。

脳保護を必要とする脳外科手術時の患者は以下の範疇である。

1 脳占拠性病変(脳腫瘍, 脳膿瘍, 頭部外傷や脳出血に伴なう血腫, 水頭症および嚢胞性疾患)を有しており、ICP(脳圧)の上昇の有無に拘わらず脳外科手術が予定されている患者。

2 脳動脈瘤のクリッピング, 脳動静脈奇形(AVM)や頸動脈内膜剥離および浅側頭動脈一中大脳動脈のバイパス術などの頭蓋外血管手術操作において、一過性の血管閉塞と脳梗塞発生の可能性がある患者。

3 巨大脳動脈瘤や脳底動脈瘤のクリッピングに対して超低体温下に心停止を誘発して手術を行う必要のある患者²⁴⁾²⁵⁾。

4 脳血管疾患に対する手術による脳虚血, 術中血流遮断, 脳動脈瘤破裂等に伴う再灌流障害(reperfusion injury)から脳を保護する。

14. 脳保護治療と実際

脳を虚血という侵襲から保護するためにこれまでさまざまな方策がなされてきた。これらは1)非薬物療法と2)薬物療法に2分さ

れる。脳外科手術における脳保護は神経変性防御学(脳を保護するための治療法)に包含される8つの項目が鍵となる。すなわち、1)手術手技の改善、2)血圧および脳圧の制御と脳灌流の維持3)脳保護のための新規薬物の開発、4)Therapeutic windowを考慮した薬物療法、5)術中高体温, 高血糖の回避, 術後低体温療法と再灌流障害の防止、6)生体にある脳保護機構(虚血耐性現象)の利用、7)脳指向型集中治療法のさらなる改善, Triple H療法(Hypertensive, Hypervolemic, Hemodilution)8)将来的には遺伝子治療の導入を組み合わせ、虚血性神経細胞障害の発症を完全にまたは最小限に抑える。万が一、機能障害が残るときは、神経再生学的なアプローチを行い、失われた神経の再生と機能の回復に努めることになると思われる²⁶⁾。これまでに、ICPを指標にした脳管理²⁷⁾、CPPを指標にした脳管理²⁸⁾、Lund大学の方法²⁹⁾、CBFを指標にした脳管理³⁰⁾などが提唱されているが、どの方法がよいかという結論には至っていないが、CBFを指標にした治療では、治療後のARDSの発症が5倍になることも報告されている。

図4: ICP, 脳灌流圧(CPP)あるいはCBFを標的にした管理が維持する

ICPを標的にした管理か脳灌流圧を標的にした管理かあるいはCBFを標的にした管理か			
①ICP targeted therapy	②CPP-targeted therapy	③Lund therapy	④CBF-targeted therapy
CPP>50mmHg ICP<20mmHgを 目標に治療 正常血圧 (Robertson et al 1999)(Bullock et al 2000)	CPP>70-80mmHg 自動調節能の下限 より少し高い値を 目標に治療	CPP:60-70mmHg ①脳血液量を低下 させるため チオペンタール の持続投与	CPP>60mmHg CBFを容量負荷によって 増加させ、SjO2の値を維持 することで脳虚血を防ぐ。 脳の2次性虚血障害を減 らしたが他の治療法にくらべ ARDSの発生率が5倍 ②正常の血液量を 目標にする ③膠質浸透圧の維持高かった。 ④選択的脳血管収縮(CURUZ et al 1998) ⑤高血圧の予防 (Asgerisson et al 1994)
現在は、患者の状態に応じてさまざまな治療を組み合わせ治療することが推奨されている 脳低灌流または虚血: CBFを改善してCPPを増やす 適切な脳灌流: 正常のCPPを維持する(60mmHg前後)。			

どの方法が良いかという明確なエビデンスはないが、CBF標的としてCBFを容量負荷によって増加させ、SjO2の値を維持することで脳虚血を防ぐ方法は脳の2次性虚血障害を減らしたが他の治療法にくらべARDSの発生率が5倍高かった。

現在は、患者の状態に応じてさまざまな治療を組み合わせ治療することが推奨されている。脳低灌流または虚血に対しては、CBFを改善してCPPを増やす適切な脳灌流: 正常のCPPを維持する(60mmHg前後)。

15. 脳保護を行う上でコントロールが重要と思われるパラメーター

- 1 血糖値：血糖値を60-150mg/dlの間で調節し、高血糖を避ける。
- 2 血圧のコントロール：高血圧、低血圧、高血圧は脳浮腫を助長するためCa²⁺拮抗薬、プロスタグランジン製剤、硝酸薬等により降圧を計る。
- 3 体温：高体温は脳障害を助長するため避けるべきである。脳保護を目的とする場合、軽度低体温（34-35度）を用いる。
- 4 ヘマトクリット：ヘマトクリットを32-34%に維持して血液の粘稠度を下げてCBFを増加させる。
低すぎるヘマトクリットは脳の低酸素状態を招来し、脳障害を誘発する可能性が指摘されている。貧血のない場合は、ヘマトクリット25%を目安に輸血を考慮する。
- 5 アシドーシスと電解質（Na⁺やK⁺）の補正
- 6 中心静脈圧および尿量
輸液、輸血の指標として参考にする。
- 7 低酸素、低酸素血症および高CO₂血症を避ける。

16. 術中、術後の脳保護のためのモニター³¹⁾⁻³⁴⁾

術中モニターとしては、以下のものが考えられる。

- A 循環モニター
 - a 心電図
 - b 観血的動脈圧
 - c 中心静脈圧測定：心疾患を有する患者、Hypovolemiaの患者、大量出血の予測される場合、ショックの場合などが適応となる。脳外科手術では循環血液量の変動が激しいため、中心静脈圧測定が必要である。
 - d swan-Ganzカテーテル：左心系の異常、心筋虚血による心機能異常のある場合や心不全で薬物投与の必要となる場合が適応となる。術後にTriple H療法を行う場合にも用いる。空気塞栓を肺動脈圧の変化から予測にも用いられる。
 - e 経食道心エコー：左心系の機能評価と空

気塞栓の早期発見にも有用である。

- f 尿量：大量の尿が排泄される時は尿崩症の発生にも注意を払う。
- B 呼吸モニター
 - a パルスオキシメーター
 - b カプノメーター：呼気二酸化炭素分圧（PETCO₂）を測定し、低換気、体温の変化による影響を評価する。また、PETCO₂の低下により空気塞栓症等の早期発見のモニタに用いる。
- C 筋弛緩モニター
- D 体温モニター：脳温に比較的近いとされる鼓膜温や食道温を用いる。
- E 空気塞栓モニター：座位による手術で起こりやすい。低酸素血症、低血圧、ときには心筋虚血や脳虚血を引き起こす。
 - a 胸壁ドップラー：水車音
 - b カプノメーター：急激な低下
 - c 経食道心エコー：空気による気泡の捕捉
 - d 肺動脈圧：上昇する
- F 検査：全身状態の悪い患者では血液ガス、ヘマトクリット、電解質、血糖、血漿浸透圧を適宜（15分-60分毎）に測定し、必要に応じて補正を行う。
- G 中枢神経モニター³⁵⁾
 - a 脳波、MEP、SEP、AEPなどの生理学的モニターで神経機能をモニターする。
 - b BIS：麻酔深度モニターとして有用であるが、手術野に近いと干渉を受け十分なモニターができなくなる。覚醒下脳外科手術ではBISやSEPが有用となる。
 - c 内頸静脈酸素飽和度（SjvO₂）：脳の酸素需給バランスを推し量ること可能³⁶⁾。
 - d 局所脳酸素飽和度（rSO₂）：大脳皮質の酸素化状態を連続的に測定、評価できる。また、頸動脈手術時の脳保護モニターとしては有用である³⁷⁾。
- ETCD（経頭蓋ドプラによる血流速度の測定）：脳血流の直接評価、微小塞栓や空気塞栓の検出ができる³⁸⁾。
- e CT、SPECT：脳血管攣縮の早期発見。
- f 頭蓋内圧モニター：脳圧センサーを留置してその変化をモニターする³⁹⁾。
脳圧波は以下の3型が知られている⁴⁰⁾。

A波：50-100mmHgの高さの波。持続的プラトー波でCPP低下に伴う脳血管拡張を表す。急性ICP亢進時には見られない。

B波：30-120秒間隔で生じる持続的な短い波(40-60mmHg)。脳血管容量の減少に起因。急性ICP亢進時に見られる。

C波：動脈圧変化に対応した20mmHg程度の小さな波。急性ICP亢進時に見られる。

Czosnyka等は、RAP (Cerebrospinal Compensatory Reserve) としてICPの拍動波の振幅と平均ICPの相関係数から脳代償予備能の枯渇の有無を解析できることや、Pressure Reactivity Indexとして血圧とICPの変動から求めた相関係数が自動調節能と血管反応性の指標となり負の相関は予後良好を正の相関は予後不良を示すことを報告している^{41) 42)}。

g マイクロダイアリシス：現在術中に脳虚血や脳の何等かの障害を予測するためのモニターとして注目されているものにin vivo microdialysisがある⁴³⁾。術野のモニタリング

図5：ICP から得られる情報

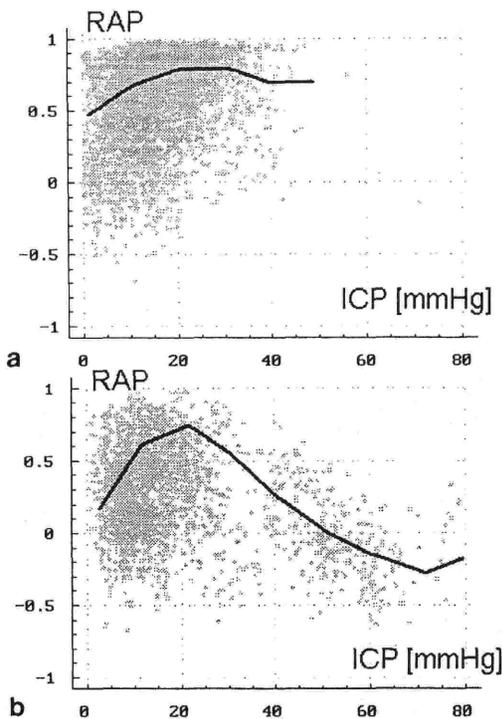


Fig. 4. Scatterplots of RAP versus ICP. Dark line shows empirical regression curve of RAP versus mean ICP. (a) Patients with good/moderate outcome. (b) Patients with fatal outcome (dead or persistent vegetative state)

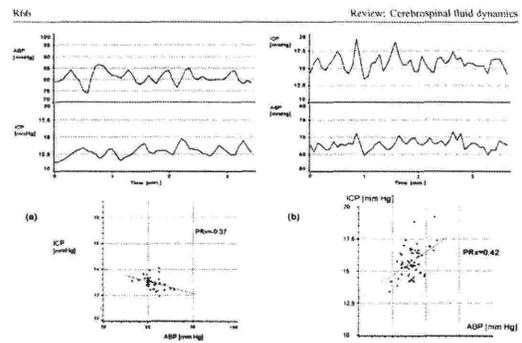


Figure 10. Relationship between slow waves of arterial pressure (ABP) and intracranial pressure (ICP). (a) Negative correlation signifies good pressure reactivity (active vascular response, PRx negative). (b) Positive correlation (PRx > 0) indicates positive cerebrovascular response, therefore pressure reactivity is disturbed.

<p>RAP Cerebrospinal Compensatory Reserve ICPの拍動波の振幅と平均ICPの相関係数から脳代償予備能の枯渇の有無を解析</p>	<p>Pressure Reactivity Index 血圧とICPの変動から求めた相関係数 自動調節能と血管反応性の指標 負の相関は予後良好 正の相関は予後不良</p>
---	---

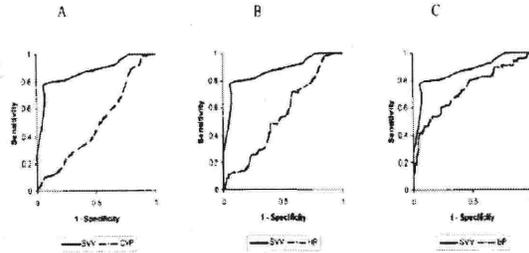
Czosnyka等は、RAP (Cerebrospinal Compensatory Reserve) としてICPの拍動波の振幅と平均ICPの相関係数から脳代償予備能の枯渇の有無を解析できることや、Pressure Reactivity Indexとして血圧とICPの変動から求めた相関係数が自動調節能と血管反応性の指標となり負の相関は予後良好を正の相関は予後不良を示すことを報告している。

したい部位（一般にはpenumbra）が選択されることが多い。脳にプローベを刺入して人工脳脊髄液を灌流してサンプリングし、細胞外の興奮性アミノ酸、乳酸、ピルビン酸、グリセロール等を測定して脳機能を評価する。
h バイオマーカー：S-100β⁴⁴⁾やNSEなどの脳内から血液に放出されるバイオマーカーも脳障害の評価に有用となる可能性がある。また、フリーラジカルによる酸化修飾の指標としての髄液中または尿中8OHdGも新規のバイオマーカーとして注目されている。

H. 輸液のモニタリング

これまで脳外科手術における輸液のモニタリングは確実な方法は確立されていない。近年、動脈圧波形の解析から、1回拍出量を推定し、心拍数の積から心拍出量を求めることができる機器が登場してきた。とくに、SVV (Stroke Volume Variation) は前負荷の指標となることも報告されている⁴⁵⁾。

図6：輸液負荷によってSVが5%増加することを予測するための指標

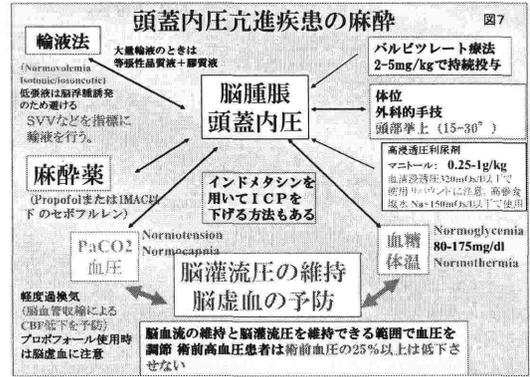


PiCCOモニターを用いてSV, SVVを測定した。輸液負荷の指標として, SVVとCVP(A), SVVとHR(B), SVVとBP(C)を比較した結果, SVVが輸液の指標として有用であることが示唆された。

17. 頭蓋内圧亢進に対する治療⁴⁶⁾⁴⁷⁾

- 1 頭部挙上：15-30°の頭高位, 脳灌流圧低下を防ぐため十分に輸液を行う。
- 2 浸透圧利尿剤の投与：マンニトール⁴⁷⁾, グリセオールの投与 0.25-1g/kg, 急速投与を避ける。リバウンド現象に注意。血清浸透圧320mOsm/l以下で使用。フロセミド0.2-1mg/kg投与⁴⁷⁾。
- 3 バルビツレート：チオペンタール5mg/kg急速静注, 2-5mg/kgで持続投与。循環抑制, 肝腎機能障害に注意
- 4 過換気：PaCO₂:30-35mmHgに維持, 脳虚血の誘発に注意。
- 5 軽度低体温：深部体温を32-34℃に維持。シバリング, 低カリウム血症, 血小板減少, 免疫能低下に注意。
- 6 外科的手法：内, 外減圧脳室ドレナージ。減圧開頭によるリバウンド(脳腫脹)に注意。なるべく脳圧を下げるようにする。
- 7 輸液：生理食塩水など等張-高張液を用いる。必要に応じて高張塩化ナトリウム液(1.8-7.5%)を用いる⁴⁸⁾。

図7：頭蓋内圧亢進患者の麻酔管理



輸液はNormovolemia, Isotonic, Isooncoticとし, 低張性の輸液は避ける。麻酔薬はCBFに変動に影響が少ない濃度の吸入麻酔薬および静脈麻酔薬を用いる。血圧およびPaCO₂は, Normotension, Normocapniaを目指す。脳血流の維持と脳灌流圧を維持できる範囲で血圧を調節 術前高血圧患者は術前血圧の25%以上は低下させない。高血糖, 高体温を避ける。頭部を挙上し, 高浸透圧利尿剤は適度に用いリバウンドに注意する。

18. 術後管理および電解質異常

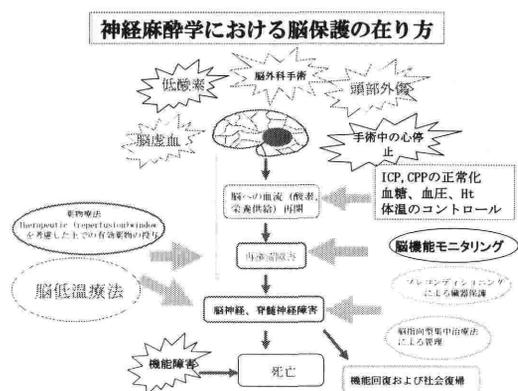
頭蓋内手術患者の術後の管理のポイントは以下ようになる。

- 1 頭部の挙上 (約30°)⁴⁶⁾
 - 2 意識レベル, 見当識, 瞳孔径, 筋力などの神経機能評価
 - 3 適切な換気と酸素化
 - 4 ICPのモニタリング
 - 5 血清浸透圧と血清電解質のチェック
- ① 尿崩症 (DI)：尿崩症は下垂体や脳外科疾患の術後に誘発されてくる。抗利尿ホルモン (ADH) の分泌低下が原因となり腎尿管での尿濃縮障害を来し, 多尿, 高Na血症, 尿低比重 (1.002<), 脱水を呈する。中心静脈圧や時間尿量を参考に0.45%生理食塩水で補正を行い, バソプレシン5~10単位を筋注する⁴⁹⁾。
- ② ADH不適合分泌症候群 (SIADH)：脳外科手術後にADHの過剰な分泌が起こり, 尿中Na排泄増加, 血清Na低下, 低浸透圧血症となる⁵⁰⁾。基本的には, 水分制限を行い, 1000ml/24hで等張液を投与する。血清Na低下が高度な場合 (血清Na110~115mEq/L以下) は高張食塩水 (3-5%) とフロセミドを投与する。血清Naの補正は2mEq/L/h以下

で行う。

③ Cerebral salt wasting syndrome (CSWS) : 心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) の関与が重要視されている⁵¹⁾。尿中Na排泄増加, 血清Na低下, 脱水となる。SIADHとの違いは高度の尿中Na排泄増加と脱水である。治療は生理食塩水あるいは乳酸リンゲル液を循環血液量の指標を参考にしながら投与する。循環血液量が正常になるように輸液を行う。

図8 : 神経麻酔学における脳保護の在り方



脳虚血, 低酸素, 頭部外傷, 心停止, 脳外科手術などにより脳血流が途絶えた血流が復活する際に再灌流障害が誘発される。ICP, CPPの正常化, 血糖血圧, Htの調節を行い, 体温を調節する。治療としては薬物療法や脳低温療法を軸とする脳指向型集中治療法と脳機能モニタリングを駆使して脳障害の発生を防ぐことを目的としている。

最後に

脳を守るとは, 脳の構造, 生理学的特徴を熟知した上で脳を虚血 (低酸素) という危機的状況から保護する麻酔管理を意味するが, 脳神経麻酔の扱う疾患は多岐に亘り非常に広範な知識が要求される。今回の講演がその一助となれば幸いである。

参考文献

1) Siesjö BK, ed. Brain Energy Metabolism. New York:John Wiley & Sons, 1978.
 2) Lassen NA, Christensen MS. Physiology of cerebral blood flow. Br J Anaesthesiol 48:719-734, 1976

3) Lassen NA, Christensen MS. Upper limits of autoregulation of cerebral blood flow on the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. Scand J Clin Lab Invest Suppl 30:113-121, 1972
 4) Reed G, Devous M. Cerebral blood flow and autoregulation and hypertension. Am J Med Sci 289:37-44, 1985
 5) Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. Cerebrovasc Brain Metab Rev 2:161-192, 1990
 6) Todd MM, Wu B, Warner DS. The hemispheric cerebrovascular response to hemodilution is attenuated by a focal cytogenic brain injury. J Neurotrauma 11:149-160, 1994;
 7) Albrecht RF, Miletich DJ, Ruttle M. Cerebral effects of extended hyperventilation in unanesthetized goats. Stroke 18:649-655, 1987
 8) Carlsson A, Hagerdal M, Siesjö BK. The effect of hyperthermia upon oxygen consumption and organic phosphates glycolytic metabolites, citric acid cycle intermediates and associated amino acids in rat cerebral cortex. J Neurochem 26:1001-1036, 1976
 9) Muizelaar JP, Wei EP, Kontos HA, et al. Cerebral blood flow is regulated by changes in blood pressure and in blood viscosity alike. Stroke 17:44-48, 1986
 10) Leech P, Miller JD. Intracranial volume-pressure relationships during experimental brain compression in primates: effect of induced changes in systematic arterial pressure and cerebral blood flow. J Neurol Neurosurg Psychiatry 37:1099-1104, 1974
 11) Drummond JC and Patel PM: Cerebral physiology and the effects of anesthetics and techniques. In: Anesthesia (5th ed). Edited by Miller RD, Philadelphia, Churchill Livingstone 695-733, 2000

- 12) Petersen KD, Landsfeldt U, Cold GE, Petersen CB, Mau S, Hauerberg J, Holst P, Olsen KS. Intracranial pressure and cerebral hemodynamic in patients with cerebral tumors: a randomized prospective study of patients subjected to craniotomy in propofol-fentanyl, isoflurane-fentanyl, or sevoflurane-fentanyl anesthesia. *Anesthesiology*. 98(2):329-36, 2003
- 13) Cremer OL, Moons KG, Bouman EA et al. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet*. 13:357(9250):117-8, 2001
- 14) Lazar RM, Fitzsimmons BF, Marshall RS, Mohr JP, Berman MF. Midazolam challenge reinduces neurological deficits after transient ischemic attack. *Stroke*. 34(3):794-6, 2003
- 15) Rubaj A, Gustaw K, Zgodzinski W, Kleinrok Z, Sieklucka-Dziuba M. The role of opioid receptors in hypoxic preconditioning against seizures in brain. *Pharmacol Biochem Behav*. 67(1): 65-70, 2000
- 16) Nagels W, Demeyere R, Van Hemelrijck J, Vandenbussche E, Gijbels K, Vandermeersch E. Evaluation of the neuroprotective effects of S(+)-ketamine during open-heart surgery. *Anesth Analg*. 98(6):1595-603, 2004
- 17) Butterworth J, Hammon JW. Lidocaine for neuroprotection: more evidence of efficacy. *Anesth Analg*. Nov;95(5):1131-3, 2002
- 18) Reinstrup P, Ryding E, Algotsson L et al.: Distribution of cerebral blood flow during anesthesia with isoflurane or halothane in humans. *Anesthesiology* 82:359-366, 1995
- 19) Statler KD, Kochanek PM, Dixon CE et al.: Isoflurane improves long-term neurologic outcome versus fentanyl after traumatic brain injury in rats. *J Neurotrauma*. 17(12):1179-89, 2000
- 20) Warner DS, McFarlane C, Todd MM, Ludwig P, McAllister AM. Sevoflurane and halothane reduce focal ischemic brain damage in the rat. Possible influence on thermoregulation. *Anesthesiology*. 79(5):985-92, 1993
- 21) David HN, Leveille F, Chazalviel L, MacKenzie ET, Buisson A, Lemaire M, Abraini JH. Reduction of ischemic brain damage by nitrous oxide and xenon. *J Cereb Blood Flow Metab*. 23(10):116, 2003
- 22) Tommasino C, Moore S, Todd MM. Cerebral effects of isovolemic hemodilution with crystalloid or colloid solutions. *Crit Care Med*. 16(9):862-8, 1988
- 23) Hindman BJ, Funatsu N, Cheng DC, Bolles R, Todd MM, Tinker JH. Differential effect of oncotic pressure on cerebral and extracerebral water content during cardiopulmonary bypass in rabbits. *Anesthesiology*. 73(5):951-7, 1990
- 24) Spetzler RF, Hadley MN, Rigamonti D et al. Aneurysms of the basilar artery treated with circulatory arrest, hypothermia, and barbiturate cerebral protection. *J Neurosurg* 68:868-879, 1988
- 25) Lawton MT, Spetzler RF. Surgical strategies for giant intracranial aneurysms. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 72:141-56, 1999
- 26) Villa A, Snyder EY, Vescovi A et al. A. Establishment and properties of growth factor-dependent, perpetual neural stem cell line from the human CNS. *Exp. Neurol* 161:67, 2000
- 27) Robertson CS, Valadka AB, Hannay HJ, Contant CF, Gopinath SP, Cormio M,

- Uzura M, Grossman RG.
Prevention of secondary ischemic insults after severe head injury.
Crit Care Med. 27(10):2086-95, 1999
- 28) Grände PO, Asgeirsson B, Nordström CH.
Volume-targeted therapy of increased intracranial pressure: the Lund concept unifies surgical and non-surgical treatments.
Acta Anaesthesiol Scand. 46(8):929-41, 2002 Review
- 29) Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH.
Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results.
J Neurosurg. 83(6):949-62, 1995
- 30) Contant CF, Valadka AB, Gopinath SP, Hannay HJ, Robertson CS.
Adult respiratory distress syndrome: a complication of induced hypertension after severe head injury.
J Neurosurg. 95(4):560-8, 2001
- 31) Soriano SG, McCann ME, Laussen PC. Neuroanesthesia. Innovative techniques and monitoring. *Anesthesiol Clin North America.* 20(1):137-51, 2002 Review.
- 32) Himmelseher S, Pfenninger E, Werner C. Intraoperative monitoring in neuroanesthesia: a national comparison between two surveys in Germany in 1991 and 1997. Scientific Neuroanesthesia Research Group of the German Society of Anesthesia and Intensive Care Medicine. *Anesth Analg.* 92(1):166-71, 2001
- 33) Procaccio F, Polo A, Lanteri P, Sala F. Electrophysiologic monitoring in neurointensive care. *Curr Opin Crit Care.* 7(2):74-80, 2001 Review.
- 34) Young GB, Jordan KG, Doig GS. An assessment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: an investigation of variables associated with mortality. *Neurology.* 47(1):83-9, 1996
- 35) Neuloh G, Schramm J. Monitoring of motor evoked potentials compared with somatosensory evoked potentials and microvascular Doppler ultrasonography in cerebral aneurysm surgery. *J Neurosurg.* 100(3):389-99, 2004
- 36) Wilder-Smith OH, Fransen P, de Tribolet N, Tassonyi E. Jugular venous bulb oxygen saturation monitoring in arteriovenous malformation surgery. *J Neurosurg Anesthesiol.* 9(2):162-5, 1997
- 37) Sato K, Shirane R, Kato M, Yoshimoto T. Effect of inhalational anesthesia on cerebral circulation in Moyamoya disease. *J Neurosurg Anesthesiol.* 11(1):25-30, 1999
- 38) Bunegin L, Gelineau J, Albin MS. Physiologic, histologic, and neurologic responses to simultaneous bilateral cerebral vessel Doppler imaging at high beam intensity. *J Neurosurg Anesthesiol.* 10(1):42-8, 1998
- 39) Rasmussen M, Bundgaard H, Cold GE. Craniotomy for supratentorial brain tumors: risk factors for brain swelling after opening the dura mater. *J Neurosurg.* 101(4):621-6, 2004
- 40) LUNDBERG N. Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta Psychiatr Scand.* 36(Suppl 149):1-193, 1960
- 41) Kim DJ, Czosnyka Z, Keong N, Radolovich DK, Smielewski P, Sutcliffe MP, Pickard JD, Czosnyka M. Index of cerebrospinal compensatory reserve in hydrocephalus. *Neurosurgery.* 64(3):494-501, 2009
- 42) Steiner LA, Coles JP, Czosnyka M,

- Minhas PS, Fryer TD, Aigbirhio FI, Clark JC, Smielewski P, Chatfield DA, Donovan T, Pickard JD, Menon DK. Cerebrovascular pressure reactivity is related to global cerebral oxygen metabolism after head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 74(6): 765-70, 2003
- 43) Ungerstedt U, Rostami E.:Microdialysis in neurointensive care. *Curr Pharm Des.* 10(18):2145-52, 2004 Review
- 44) Pleines UE, Morganti-Kossmann MC, Rancan M, Joller H, Trentz O, Kossmann T. S-100 beta reflects the extent of injury and outcome, whereas neuronal specific enolase is a better indicator of neuroinflammation in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 18(5):491-8, 2001
- 45) Berkenstadt H, Margalit N, Hadani M, Friedman Z, Segal E, Villa Y, Perel A. Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing brain surgery. *Anesth Analg.* 92(4):984-9, 2001
- 46) Martin NA, Patwardhan RV, Alexander MJ et al.:Characterization of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma: hypoperfusion, hyperemia, and vasospasm. *J Neurosurg.* 87(1):9-19, 1997
- 47) Juul N, Morris GF, Marshall SB, Marshall LF : Intracranial hypertension and cerebral perfusion pressure: influence on neurological deterioration and outcome in severe head injury. *J Neurosurg.* 92:1-6, 2000
- 48) Ghajar J.:Traumatic brain injury. *Lancet.* 356(9233):923-9, 2000 Review.
- 49) Lee WP, Lippe BM, La Franchi SH, Kaplan SA.:Vasopressin analog DDAVP in the treatment of diabetes insipidus. *Am J Dis Child.* 130(2):166-9, 1976 Review.
- 50) Kurokawa Y, Uede T, Honda O, Kato T.:Pathogenesis of hyponatremia observed in the treatment of acute subarachnoid hemorrhage. *No To Shinkei.* 44(10):905-11, 1992 Japanese.
- 51) Harrigan MR. :Cerebral salt wasting syndrome: a review. *Neurosurgery.* 38(1):152-60, 1996 Review.