

血圧低下はどこまで容認できるか

—脳機能の観点から—

中木村 和彦*

はじめに

脳は、全身諸臓器の中でも最も虚血に弱い臓器であり、健常人が血圧低下をきたした場合には、心臓など他臓器の機能障害以前に脳虚血症状が現れる¹⁾。また、心停止などの完全脳虚血によって10秒以内に意識が消失し、血流途絶が5～10分以上持続すると不可逆性の障害が起きる。本稿では、術中容認できる血圧低下について、脳機能の面から検討する。

脳障害発生を考えるうえでは、血圧よりも酸素供給量や血流量が問題である。

酸素供給量＝動脈血中酸素含量×脳血流量

で表される。軽度の貧血であれば、動脈血中酸素含量が低下しても、通常は粘度の低下により心拍出量と脳血流量が増加し、脳酸素供給量への影響は少ない。多血症では粘度の上昇から脳血栓を生じやすくなる。本稿では、極端な貧血や多血症のない場合について論じる。また、低酸素血症の場合も除き、動脈血酸素飽和度および酸素含量はほぼ正常として、許容できる脳血流量と血圧について、覚醒時と麻酔時に分けて考察する。

覚醒時の自己調節能

脳は他の主要臓器と同様に灌流圧の変化に対して脳血流量を一定に保とうとする自己調節能がある。

脳灌流圧＝脳への流入動脈圧－流出静脈圧または頭蓋内圧

で表される。静脈圧や頭蓋内圧は正常では5～

10 mmHg であるので、平均動脈圧で脳灌流圧を代用することも多く、本稿でも、平均動脈圧を用いて自己調節の下限について論じる。

表に、覚醒時のヒトの自己調節の下限と脳虚血症状を呈し始める平均動脈圧に関する報告をまとめた。覚醒状態のヒトの脳血流の自己調節の下限は、教科書的には平均動脈圧で50～70 mmHgといわれてきた²⁾。また、術中低血圧法の安全限界も“自己調節範囲の下限までは脳血流量が一定に保たれるから安全である”と述べられてきた²⁾。しかし、表に示すように、脳血管拡張作用のない薬剤や体位などによって血圧を低下させて自己調節の下限を測定した報告によると、ほとんどが70～90 mmHgであり、安静時平均動脈圧の80～90%である^{1,3～11)}。

自己調節の下限が低く報告されてきた理由のひとつには、1980年代後半より、自己調節の下限の決定法が用手的な方法からコンピュータによる推定法に替ったことが関係している。用手的な方法に比べ、コンピュータによる自動推定法は約10 mmHg 自己調節の下限を高く推定する⁷⁾。用手的な方法による1985年以前の報告では自己調節の下限を安静時平均動脈圧の70～80%としているが、1985年以降の自動推定法による報告ではほぼ一致して安静時平均動脈圧の85～90%としている(表)。このほか、多くの教科書や総説が引用してきた報告の特異性があげられる^{12,13)}。この報告は、妊婦を対象に、*veratrum viridre* またはヒドララジンによる降圧時の脳血流量を測定したもので、自己調節の下限を調べたものではない¹²⁾。平均動脈圧は、*veratrum viridre* 投与で83から57 mmHg に、ヒドララジンで88から64 mmHg に低下し、脳血流量は

* 山口大学医学部麻酔・蘇生学教室

表 脳血流量の自己調節の下限, および脳虚血症状を呈し始める血圧・脳血流量に関する報告

報告者 (発表年)	対象	年齢 [§] 歳	症例数	安静時 平均動脈圧 mmHg	安静時 脳血流量 ml/100g/分	自己調節下限 mmHg (%) 決定法		脳虚血症状を呈し始める 平均動脈圧 と 脳血流量 mmHg (%) ml/100g/分 (%)		血圧低下法	脳血流量測定 (推定) 法 [§]
Finnerty (1954) ¹⁾	若年正常血圧	37	7	84	46			35 (42)	31 (67)	ヘキサメトニウム +頭部挙上	N ₂ O
	高齢正常血圧	75	10	79	48			29 (37)	29 (60)		
	高血圧	62	8	113	48			47 (41)	29 (61)		
	悪性高血圧	40	7	179	60			89 (50)	35 (58)		
Moyer (1954) ³⁾	正常血圧		3	94	41			48 (51)	28 (68)	トリメタファン	N ₂ O
Strandgaard (1973) ⁴⁾	正常血圧	70	3	112		70 (63)	手動的	40 (36)	(66)	トリメタファン +頭部挙上	I/a-v
	高血圧	54	10	146		120 (82)		68 (47)	(73)		
Strandgaard (1976) ⁵⁾	正常血圧	60	8~10	98		73 (74)	手動的	43 (44)	(71)	トリメタファン +頭部挙上	I/a-v
	高血圧, 治療群	59	7~9	116		96 (83)		53 (46)	(70)		
	高血圧, 治療前	59	4	146		118 (81)		72 (49)	(74)		
	高血圧, 治療後	59	4	124		115 (93)		66 (53)	(73)		
	高血圧, 未治療*	52	11~13	145		113 (78)		65 (45)	(70)		
Waldemar (1989) ⁶⁾	正常血圧	21~36	12	92		81 (89)	自動			トリメタファン +下半身陰圧負荷	I/a-v
	高血圧	27~57	7	119		101 (85)					
Schmidt (1990) ⁷⁾	正常血圧	21~36	12	96		83 (86)	自動			トリメタファン +下半身陰圧負荷	I/a-v
	高血圧	26~56	7	125		107 (86)					
Jørgensen (1993) ⁸⁾	正常血圧	21~40	8	91 [#]				45 [#]		頭部挙上	TCD
Larsen (1994) ⁹⁾	正常血圧	21~61	12	89 [#]	66 [#]	79 [#]	自動			トリメタファンまたは ラベタロール+陰圧	¹³³ Xe
	正常血圧	21~61	12	89 [#]		91 [#]					TCD
Olsen (1995) ¹⁰⁾	正常血圧	23	8	94		88 (94)	自動			ラベタロール+陰圧	I/a-v
Olsen (1996) ¹¹⁾	正常血圧	23	8	93		83 (89)	自動			ラベタロール+陰圧	I/a-v
	正常血圧	23	8	93		77 (83)					NIRS

* : 降圧薬に反応しない高血圧患者を含む § : N₂O: 亜酸化窒素による Kety-Schmidt 法, I/a-v: 脳動静脈含量隔差 (CaO₂-CjvO₂) の逆数から脳血流量変化を推定
 § : 平均または範囲 # : 中央値 ¹³³Xe : ¹³³Xe クリアランス法, TCD : 経頭蓋ドプラ法, NIRS : 近赤外線分光法

veratrum viridre では不変, ヒドララジンでは増加している¹²⁾. Veratrum viridre は古い降圧薬であり, 脳血管への作用の詳細は不明である. 一方, ヒドララジンは脳血管拡張作用を有し, 本薬を用いて血圧を低下させると脳血流量が保持されやすく, 正確な自己調節の下限は測定できない. この報告の後, 健常者を対象に, 脳血管に直接作用しない方法で自己調節の下限を調べた多くの報告がほぼ一様に, 自己調節の下限を70~90 mmHg としていることから, この初期の報告がむしろ特殊なものであり, 一般化するのに無理があったように思われる.

図に示すように, 高血圧例の自己調節範囲が, 正常血圧例よりも高くなることはよく知られている^{4,5)}. また, 降圧薬によって長期間正常血圧に維持された高血圧患者では, 自己調節範囲が正常

に近づく⁵⁾. ただし, 正常血圧例および高血圧例ともに, 自動推定法による自己調節の下限は安静時平均動脈圧の85~90%である (表)^{6,7)}. また, 8~12ヶ月間の降圧治療により, 平均動脈圧を22 mmHg 低下させても, 自己調節の下限はほとんど変化しない⁵⁾. 自己調節の下限以下の血圧では, 正常血圧例よりも高血圧例の“脳血流量変化/血圧変化”の傾きが小さく, ゆるやかである (図). したがって, 低血圧時の脳血流量変化について, 高血圧例を含めて議論する場合には, 血圧の絶対値変化ではなく, 自己調節の下限または安静時血圧からのパーセント変化で評価するのがよい.

なお, 脳血管障害のないヒトで, 自己調節の下限以下に血圧が低下した際の局所脳血流量の分布は安静時と差がないといわれる⁷⁾.

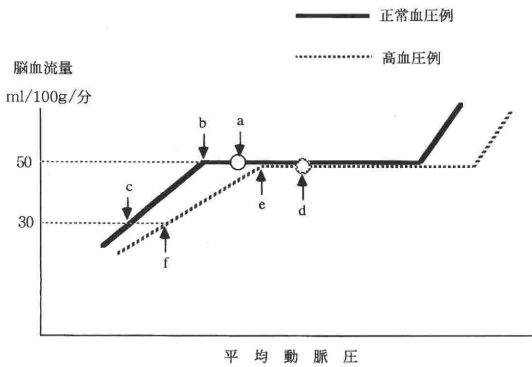


図 正常血圧例と高血圧例の脳血流の自己調節能
 安静時平均動脈圧：正常血圧例 (a), 高血圧例 (d)
 脳血流の自己調節の下限：正常血圧例 (b), 高血圧例 (e)
 脳虚血症状を呈し始める脳血流量と血圧：正常血圧例 (c), 高血圧例 (f)
 正常血圧例, 高血圧例ともに, 自己調節の下限と脳虚血症状を呈し始める血圧は, それぞれ安静時血圧の約85%と45%。

覚醒時, 脳血流量減少による脳機能変化

脳機能変化を示す脳血流量閾値に関して, 多くの教科書は20~25 ml/100 g/分としている。これらが論拠としている文献は, 覚醒状態のサルを用いて, 一時的または永久的な中大脳動脈閉塞を行い, 中大脳動脈渾流域の局所脳血流量と神経学および組織学的所見を調べたものである¹⁴⁾。それによると, 脳血流量が23 ml/100 g/分以上では運動麻痺や脳傷害は生じず, 18 ml/100 g/分が持続すると脳梗塞が起きるとしている¹⁴⁾。一方, 脳血管障害のないヒトで, 頭部挙上またはヘキサメトニウムやトリメタファンにより血圧を低下させた際, 欠伸, めまい, 悪心, 嘔吐, 失見当識, 意識障害, 錯乱などの脳虚血症状を呈し始める脳血流量は, 年齢や高血圧の有無にかかわらず30~35 ml/100 g/分である(表)^{1,3~5)}。すなわち, 20~25 ml/100 g/分は運動麻痺が生じる閾値であり, より高次の機能は30~35 ml/100 g/分(安静時の60~70%)で障害される可能性が高い。この脳機能変化が生じ始めるときの血圧は, 正常血圧例, 高血圧例ともに, 安静時血圧の40~50%である^{1,3~5)}。一般に, 覚醒時では脳波変化が生じる前に脳低酸素の臨床症状が出現する¹⁵⁾。

以上をまとめると, 覚醒状態では, 正常血圧例,

高血圧例ともに, 自己調節の下限は安静時平均動脈圧の85~90%であり, 安静時と比べて, 平均動脈圧が40~50%に低下すると脳血流量が60~70%となり, 脳虚血症状を呈する。ただし, これらは平均値である。表に示す報告をもとに^{1,3~5)}, 脳血管障害や頭蓋内病変のない延べ88例について解析したところ, 90~99%のヒトが脳虚血症状を示さない低血圧の閾値は, 安静時平均動脈圧の約60~70%であった。

麻酔薬の脳保護作用

動物実験では, 覚醒時と比較すると, バルビツレート, プロポフォール, ケタミン, ハロタン, イソフルラン, セボフルランなど多くの麻酔薬が脳保護作用を有することが明らかとなっている。

これらの麻酔薬の脳保護作用機序として, いままで, 脳代謝抑制, 細胞内カルシウム流入抑制, ナトリウムチャネル阻害, グルタミン酸受容体拮抗作用, フリーラジカル産生抑制, GABA作用増強などが報告されている。このうち, 脳代謝抑制は, 脳代謝抑制程度が異なる麻酔薬間または投与量でも同程度の保護作用がみられることから, 現在では麻酔薬の脳保護作用の主たる機序ではないとみなされている^{16~18)}。

脳波が消失する完全に近い前脳虚血(以下, near complete ischemia)と脳波が消失しない不完全前脳虚血とにおいて, イソフルランの保護作用を検討し, 不完全前脳虚血下ではイソフルランの保護作用が認められず, near complete ischemiaの場合のみ保護作用がみられるとの報告がある¹⁹⁾。ただし, この報告では不完全前脳虚血の侵襲が比較的軽く, そのためイソフルランの脳保護作用が明らかとならなかった可能性がある。イソフルランの脳保護作用は, 脳虚血開始時にトリメタファンを使用した場合にはみられないといわれ²⁰⁾, 以前, near complete ischemiaでイソフルランの脳保護作用が認められなかったのはトリメタファンを使用していたためと思われる²¹⁾。このイソフルランの脳保護作用は, バルビツレートの保護作用が不完全脳虚血でみられ, 完全全脳虚血では認められないのと対照的である。

中大脳動脈閉塞による局所脳虚血に対する脳保護作用の程度は, ハロタン, セボフルラン, イソフルランの間に明らかな差はない^{16,17)}。また, バ

ルビツレートとプロポフォルとの間にも保護作用に大きな差はない²²⁾。吸入麻酔薬と静脈麻酔薬との比較では、ハロタンまたはイソフルランと比べて、バルビツレートやプロポフォルの方が中大脳動脈閉塞後の梗塞体積が小さいとの報告^{16, 23, 24)}と有意差がないとの報告がある²⁵⁾。脳波上、burst suppression とする量の約40%の投与量で3種類のバルビツレートを比較した報告によると、ペントバルビタールやチオペンタールよりも、メトヘキシタールの脳保護作用が強いといわれる²⁶⁾。

頸動脈血栓内膜切除術中に、虚血性脳波変化を呈するときの局所脳血流量 (critical CBF) は、イソフルラン、セポフルラン、エンフルラン、およびハロタン麻酔時、それぞれ、10, 11.5, 15, 20 ml/100 g/分といわれている^{27, 28)}。ただし、これらの吸入麻酔薬間で脳保護の程度が異なるかは明らかでない。

ヒトでの麻酔薬の脳保護作用は、常温人工心肺中 (気泡型、動脈フィルターなし) にチオペンタールを投与した場合に報告されているのみである²⁹⁾。

麻酔薬の脳保護作用機序は未だ解明されていないが、多くの動物実験で保護作用が認められていることから、ヒトでも、覚醒時と比べて麻酔状態の方が脳保護的であるかもしれない。

低血圧法

近年、麻酔時低血圧法を行う機会が少なくなってきたが、術中容認できる血圧低下の限界を考えるうえで、低血圧法に言及する。

心血管系に異常がないヒトに対する術中の人為的低血圧法では、ハロタン麻酔下、ベントリニウム (神経節遮断薬) を用いて、延べ527例に対して収縮期血圧50 mmHg 以下の低血圧法を行い、明らかな神経障害を認めなかったとの報告がある³⁰⁾。脳血管障害のない正常血圧患者に対して、ハロタン0.5%と亜酸化窒素60%麻酔下、ニトロプルシッドまたはトリメタファンで平均動脈圧を40 mmHgまで低下させると、平均動脈圧が55~60 mmHg以下となった時点から脳波の振幅が減少してくる³¹⁾。平均動脈圧40~55 mmHgでは、トリメタファンによる低血圧の方が振幅減少が顕著であり、このような高度の低血圧ではニトロプルシッドが適している³¹⁾。ただし、トリメタファンによる低血圧時

の脳波変化はイソフルラン1%麻酔下ではみられていない³²⁾。また、脳動脈瘤手術時、収縮期血圧60 mmHg 以下の低血圧が術後の神経症状増悪に関与するとの報告がある³³⁾。長時間の低血圧法としては、イソフルラン0.6%と亜酸化窒素50%麻酔下、ニカルジピン (n=10) またはニトロプルシッド (n=10) で、約4時間平均動脈圧を55~60 mmHgに維持し、術後神経障害がみられなかったとの報告がある³⁴⁾。脳血流量変化を調べた報告によると、脳動脈瘤手術患者に、ニトロプルシッド (n=9) または平均2.3%のイソフルラン (n=12) を用いて、平均動脈圧を78~84 mmHg から50~55 mmHgに低下させても、脳血流量は減少していない^{35, 36)}。

このように、心血管や脳血管系、および腎機能に異常がない正常血圧症例に対しては、麻酔時、ニトロプルシッド投与や高濃度イソフルラン吸入によって、平均動脈圧50~60 mmHgまで低下させることができる。ただし、その際には、脳波などの脳モニタを行うことが望ましい。このほか、正常血圧例では、平均動脈圧60~70 mmHgまでは、ニトログリセリン、プロスタグランジンE₁、アデノシンなどの降圧薬によって安全に低下させることができる。高血圧例に対して低血圧法を行う際には、安静時平均血圧の70%までが安全と考える。

頭蓋内病変により脳コンプライアンスが低下している場合には、ニトロプルシッドなどの脳血管拡張薬により頭蓋内圧が亢進し、極度に脳灌流圧が減少することがあるので注意を要する³⁷⁾。また、脳血管障害や頭蓋内病変を有する症例では、軽度の血圧低下により、脳障害が増悪する危険がある³⁸⁾。このほか、自己調節能が十分に機能するのに60~90秒を要するので、急激な血圧低下を避ける。高濃度の揮発性吸入麻酔薬による低血圧後は、吸入中止により正常血圧に戻った後も自己調節の障害が持続するので、反跳性高血圧などの血圧変動に注意する³⁹⁾。反跳性高血圧に対してはβ遮断薬などで対処する。トリメタファンに比べ、ニトロプルシッドによる低血圧後は血液-脳関門の破綻が生じやすい⁴⁰⁾。

麻酔時、容認できる血圧下限に影響する因子

低血圧法の場合と他の原因で血圧低下をきたした場合とでは、血圧低下の安全限界が異なる。大

量出血によりやむを得ず浅麻酔状態とした場合や、脊椎麻酔・硬膜外麻酔で覚醒状態あるいはそれに近い状態では、脳障害のないヒトの容認できる血圧低下は、安静時平均動脈圧の60~70%であろう。また、このような場合には、低血圧と心拍出量低下により、 PaCO_2 が低下しやすい。自己調節の下限以下では、 PaCO_2 低下により脳血流量は減少しないとされるが、極度の低血圧と PaCO_2 低下が合併すると、脳障害が増強される場合もあり、注意を要する⁴¹⁾。

低血圧の程度だけでなく、持続時間や血圧変化の速度も障害発生に関与する。覚醒状態のサルでは、15~30分間であれば、5~10 ml/100 g/分まで脳血流量が減少しても、脳傷害を生じない¹⁴⁾。一方、脳血流量10~12 ml/100 g/分の状態が2~3時間持続すると脳梗塞を生じる¹⁴⁾。

まとめ

血圧低下による脳障害の発生を考えるうえで重要な点をまとめる。①高血圧例では脳血流量の自己調節範囲が右方（高血圧側）に移動しており、許容される血圧の下限が上昇している。②脳血管障害や頭蓋内病変を有する患者では、全脳的には十分な血流量が保たれていても局所脳虚血をきたすことがある。③ニトロプルシッドや高濃度イソフルランによる健常人に対する低血圧法では、平均動脈圧50~60 mmHgまで容認できる。④血圧変化の速さ（急激な血圧の下降や上昇）および低二酸化炭素血症が脳障害発生に関与する。⑤浅麻酔、または無麻酔状態に比べ、全身麻酔下の方が脳保護的かもしれない。

脳血管障害や頭蓋内病変のない症例では、覚醒時、麻酔時ともに、安静時平均動脈圧の60~70%（健常人では約60 mmHg）までの血圧低下は安全と考えられる。このレベルは脳血流の自己調節の下限以下と考えられるが、血流量の減少が10~20%程度にとどまり、脳機能がほぼ正常に保たれる。ただし、脳血管障害や頭蓋内病変を有する患者の安全限界を明示するのは困難である。また、冠動脈疾患患者では、脳障害発生以前に心筋虚血をきたすことがあり、注意を要する。

文 献

1) Finnerty FA Jr., Witkin L, Fazekas JF, et al : Cerebral

hemodynamics during cerebral ischemia induced by acute hypotension. *J Clin Invest* 33 : 1227-1232, 1954

2) Drummond JC : The lower limit of autoregulation: Time to revise our thinking? *Anesthesiology* 86 : 1431-1433, 1997

3) Moyer JH, Morris G, Smith CP : Cerebral hemodynamics during controlled hypotension induced by the continuous infusion of ganglionic blocking agents (hexamethonium, pendiomide and arfonad). *J Clin Invest* 33 : 1081-1088, 1954

4) Strandgaard S, Olesen J, Skinhøj E, et al : Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension. *BMJ* 1 : 507-510, 1973

5) Strandgaard S : Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients, The modifying influence of prolonged antihypertensive treatment on the tolerance to acute, drug-induced hypotension. *Circulation* 53 : 720-727, 1976

6) Waldemar G, Schmidt JF, Andersen AR, et al : Angiotensin converting enzyme inhibition and cerebral blood flow autoregulation in normotensive and hypertensive man. *J Hypertens* 7 : 229-235, 1989

7) Schmidt JF, Waldemar G, Vorstrup S, et al : Computerized analysis of cerebral blood flow autoregulation in humans: Validation of a method for pharmacologic studies. *J Cardiovasc Pharm* 15 : 983-988, 1990

8) Jørgensen LG, Perko M, Perko G, et al : Middle cerebral artery velocity during head-up tilt induced hypovolaemic shock in humans. *Clin Physiol* 13 : 323-336, 1993

9) Larsen FS, Olsen KS, Hansen BA, et al : Transcranial doppler is valid for determination of the lower limit of cerebral blood flow autoregulation. *Stroke* 25 : 1985-1988, 1994

10) Olsen KS, Svendsen LB, Larsen FS, et al : Effect of labetalol on cerebral blood flow, oxygen metabolism and autoregulation in healthy humans. *Br J Anaesth* 75 : 51-54, 1995

11) Olsen KS, Svendsen LB, Larsen FS : Validation of transcranial near-infrared spectroscopy for evaluation of cerebral blood flow autoregulation. *J Neurosurg Anesthesiol* 8 : 280-285, 1996

12) McCall ML : Cerebral circulation and metabolism in toxemia of pregnancy. Observations on the effects of veratrum viride and apresoline (1-hydrazinophthalazine). *Am J Obst Gynecol* 66 : 1015-1030, 1953

13) Lassen NA : Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev* 39 : 183-238, 1959

14) Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, et al : Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg* 54 : 773-782, 1981

15) Harp JR, Wollman H : Cerebral metabolic effects of hyperventilation and deliberate hypotension. *Br J Anaesth* 45 : 256-262, 1973

16) Warner DS, Zhou J, Ramani R, et al : Reversible focal ischemia in the rat: Effects of halothane, isoflurane, and methohexital anesthesia. *J Cereb Blood Flow Metab* 11 : 794-802, 1991

17) Warner DS, McFarlane C, Todd MM, et al : Sevoflurane and halotane reduce focal ischemic brain damage in the rat, Possible influence on thermoregulation. *Anesthesiology* 79 : 985-992, 1993

18) Warner DS, Takaoka S, Wu B, et al : Electroencepha-

- lographic burst suppression is not required to elicit maximal neuroprotection from pentobarbital in a rat model of focal cerebral ischemia. *Anesthesiology* 84 : 1475-1484, 1996
- 19) Miura Y, Grocott HP, Bart RD, et al : Differential effects of anesthetic agents on outcome from near-complete but not incomplete global ischemia in the rat. *Anesthesiology* 89 : 391-400, 1998
 - 20) Mackensen GB, Nellard B, Miura Y, et al : Sympathetic ganglionic blockade masks positive effect of isoflurane on histologic outcome from near-complete cerebral ischemia in rats. *Anesthesiology* 89 suppl : A784, 1998
 - 21) Warner DS, Deshpande JK, Wieloch T : The effect of isoflurane on neuronal necrosis following near-complete forebrain ischemia in the rat. *Anesthesiology* 64 : 19-23, 1986
 - 22) Pittman JE, Sheng H, Pearlstein R, et al : Comparison of the effects of propofol and pentobarbital on neurologic outcome and cerebral infarct size after temporary focal ischemia in the rat. *Anesthesiology* 87 : 1139-1144, 1997
 - 23) Nehls DG, Todd MM, Spetzler RF, et al : A comparison of the cerebral protective effects of isoflurane and barbiturates during temporary focal ischemia in primates. *Anesthesiology* 66 : 453-464, 1987
 - 24) Young Y, Menon DK, Tisavipat N, et al : Propofol neuroprotection in a rat model of ischaemia reperfusion injury. *Eur J Anaesthesiol* 14 : 320-326, 1997
 - 25) Milde LN, Milde JH, Lanier WL, et al : Comparison of the effects of isoflurane and thiopental on neurologic outcome and neuropathology after temporary focal cerebral ischemia in primates. *Anesthesiology* 69 : 905-913, 1988
 - 26) Drummond JC, Cross L, Cole DJ, et al : A comparison of the effect of thiopental, methohexital and pentobarbital on the extent of injury after focal cerebral ischemia in rats. *Anesth Analg* 86 suppl : S343, 1998
 - 27) Michenfelder JD, Sundt TM, Fode N, et al : Isoflurane when compared to enflurane and halothane decreases the frequency of cerebral ischemia during carotid endarterectomy. *Anesthesiology* 67 : 336-340, 1987
 - 28) Grady RE, Weglinski MR, Sharbrough FW, et al : Correlation of regional cerebral blood flow with ischemic electroencephalographic changes during sevoflurane-nitrous oxide anesthesia for carotid endarterectomy. *Anesthesiology* 88 : 892-897, 1998
 - 29) Nussmeier NA, Arlund C, Slogoff S : Neuropsychiatric complications after cardiopulmonary bypass: Cerebral protection by a barbiturate. *Anesthesiology* 64 : 165-170, 1986
 - 30) Kerr AR : Anaesthesia with profound hypotension for middle ear surgery. *Br J Anaesth* 49 : 447-452, 1977
 - 31) Thomas WA, Cole PV, Etherington NJ, et al : Electrical activity of the cerebral cortex during induced hypotension in man, A comparison of sodium nitroprusside and trimethaphan. *Br J Anaesth* 57 : 134-141, 1985
 - 32) LLOYD-Thomas AR, Cole PV, Prior PF : Isoflurane prevents EEG depression during trimethaphan-induced hypotension in man. *Br J Anaesth* 65 : 313-318, 1990
 - 33) Hitchcock ER, Tsementzis SA, Doe AA : Short and long term prognosis of patients with a subarachnoid haemorrhage in relation to intraoperative period of hypotension. *Acta Neurochirurgica* 70 : 235-242, 1984
 - 34) Bernard J-M, Passuti N, Pinaud M : Long-term hypotensive technique with nicardipine and nitroprusside during isoflurane anesthesia for spinal surgery. *Anesth Analg* 75 : 179-185, 1992
 - 35) Larsen R, Teichmann J, Hilfiker O, et al : Nitroprusside-hypotension: Cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption in neurosurgical patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 26 : 327-330, 1982
 - 36) Newman B, Gelb AW, Lam AM : The effect of isoflurane-induced hypotension on cerebral blood flow and cerebral metabolic rate for oxygen in humans. *Anesthesiology* 64 : 307-310, 1986
 - 37) Cottrell JE, Patel K, Turndorf H, et al : Intracranial pressure changes induced by sodium nitroprusside in patients with intracranial mass lesions. *J Neurosurg* 48 : 329-331, 1978
 - 38) Nakakimura K, Uchimoto R, Sano T, et al : Effects of anesthetics on neurologic outcome and blood-brain barrier function following acute subdural hematoma in rats. In: Nagai H, Kamiya K, Ishii S eds, *Intracranial Pressure IX*, Tokyo, Springer-Verlag, 1994, pp.401-403
 - 39) Van Aken H, Fitch W, Graham DI, et al : Cardiovascular and cerebrovascular effects of isoflurane-induced hypotension in the baboon. *Anesth Analg* 65 : 565-574, 1986
 - 40) Ishikawa T, Funatsu N, Okamoto K, et al : Blood-Brain barrier function following drug-induced hypotension in the dog. *Anesthesiology* 59 : 526-531, 1983
 - 41) Nilsson L, Siesjö BK : The effect of deep halothane hypotension upon labile phosphates and upon extra- and intracellular lactate and pyruvate concentrations in the rat brain. *Acta Physiol Scand* 81 : 508-516, 1971