

Travmatik Beyin Hasarlı Hastalarda Sedasyon ve Analjezi

Dr. Ayşe YILDIRIM

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Ağır kafa travması, yoğun bakımda tedavisi zor bir problem olmaya devam etmektedir (1,2). Sıklıkla genç erişkinlerde görülür ve sağ kalımdaki başarı, tedavi kalitesine bağlıdır (3).

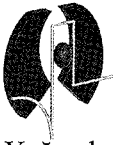
Ağır beyin hasarı kalıcı nörolojik sekel ile sonuçlanabileceği gibi, özellikle intrakranyal basıncın (İKB) ağırsif olarak düşürüldüğü ve serebral perfüzyon basıncının (SPB) optimize edildiği genç hastalarda, şaşırtıcı ölçüde iyi sonuçlar da alınabilmektedir (4). Travmatik beyin hasarı, intrakranyal kitle lezyonlarının erken dönemde cerrahi tedavisini takiben, beyini geliştirecek intrakranyal hipertansiyon ve sekonder hasara karşı korumak için dikkatli bir yoğun bakım tedavisi gerektirmektedir (5).

Ciddi kafa travmasının yönetiminde, 'Brain Trauma Foundation, The American Association of Neurosurgical Surgeons' ve 'Join Section on Neurotrauma and Critical Care' birleşerek 1995'te ulusal bir rehber oluşturdu ve 2000 yılında revizyonu yapıldı (6,7). Avrupa'da ise 'European Brain Injury Consortium' (EBIC) tarafından 1997'de diğer bir rehber oluşturuldu (8). Hazırlanan bu rehberler ışığında, basamak tedavileri yapılmaktadır. Travmatik beyin hasarı olan hastalara yaklaşım karmaşıktır ve koordinasyonlu klinik değerlendirme, görüntüleme, monitörizasyon, SPB'ını optimize edecek İKB'nin kontrolü için algoritmik bir yaklaşım gerekmektedir. Hastada İKB monitörize edildiği zaman, intrakranyal hipertansiyonu tedavi etmek için, birinci basamak tedaviye geçilir. Başın nötral pozisyonda 30-45° yükseltilmesi; sedasyon ve analjezi, birinci basamak tedavide önerilir (4-10).

Ağır beyin hasarı olan hastalarda intrakranyal hipertansiyonu önlemek, ajitasyonu düzeltmek ve mekanik ventilasyonu optimize etmek için genellikle sedasyon gereksinimi vardır (5,9,10). Bu nedenle sedasyon, suboptimal olarak sağlanmalıdır. Sedasyon ve analjezi düzeyi bu hastalarda travmatik komanın derecesine, hemodinamik stabiliteye, İKB'a ve

travmanın sistemik etkilerine göre uygulanmalıdır. Serebral hipoperfüzyonun sık olduğu resüsitasyon fazı süresince sedasyon, sistemik arteriyel hipotansiyondan kaçınılacak şekilde titre edilerek verilmelidir. Yoğun bakımda, travmayı takiben ilk 12 saat içinde sedasyon düzeyi, kontrollü olarak arttırılmalıdır (8,10). Genel bir kural; mekanik ventilasyonu kolaylaştıracak ve sık klinik nörolojik değerlendirmeye izin verecek yüzeysel sedasyon, olası epileptik nöbetin kontrolü ve trakeal aspirasyon için ağır sedasyon düzeyi sağlamaktır (4,5). Kısa etkili, reversibl ajanlar tekrarlayan nörolojik muayeneyi kolaylaştırmak için tercih edilmelidir (7,11). Bu ajanların hemodinamik değişkenlere (özellikle İKB ve SPB) etkisi, daha önceden nörolojik bozukluğu olanlarda sedatif etkileri ve çoklu ilaç uygulamalarına karşı daha hassas oldukları dikkate alınması gereken diğer faktörlerdir. Ayrıca yoğun bakım hastalarının sedatif ajanlara cevabı ve onları metabolize etmeleri kişiden kişiye değişmektedir. Sedasyonun süresi, miktarı ve sonlandırılma zamanı, SPB göz önüne alınarak hastaların yoğun bakımdan çıkışını saptamada önemlidir. Aşırı dozda sedatif analjezik kullanımına sekonder gelişen arteriyel hipotansiyondan kaçınılmalıdır. Muhtemelen bu; hastalardaki hipovolemiye bağlı gelişmektedir. Travmatik beyin hasarında sedasyonun desteklenmesi ya da artmış İKB'nin kontrolü amacıyla kas gevşeticilerin rutin kullanımı tavsiye edilmemektedir. Hastanın transpotu sırasında; ani, beklenmeyen öksürük veya valsava manevrası gibi hastayı ciddi İKB artışı riskine maruz bırakacak durumlarda, tercihen kısa etkili ajanlar kullanılabilir. Rutin uygulanan paralizi sonucunda nörolojik klinik sonuç iyileşme yoktur. Ayrıca yoğun bakım kalış süresi uzar; pnömoni ve sepsis görülme sıklığı artar. Bu nedenle kas gevşetici ajan kullanmadan, sedasyon ve analjezi yapılması, hastalar için daha uygun görülmüştür (7,12).

Sedasyon ve analjezi için tercih edilen bir standart yoktur. Uygulanan sedasyonun nörolojik klinik sonuç üzerine etkisini gösteren çalışma yoktur. Sedasyon kullanımını ve ajan seçimindeki kararlar, klinisyene bağlıdır (6-9).



Yoğun bakım hasta popülasyonlarında olduğu gibi, en sık uygulanan sedatif ilaçlar midazolam ve propofol; analjezik ilaçlar ise fentanil, morfin ve remifentanildir. Genellikle benzodiazepinler ile opioidlerin kombinasyonu kullanılır (4-10).

A-Travmalı Beyin Hasarında Kullanılan Sedatifler

I. Benzodiazepinler

Kısa etkili bir benzodiazepin olan midazolam, antikonvülzan özelliği nedeniyle yoğun bakım ünitelerinde tercih edilebilecek etkili bir sedatif ilaçtır. Hipnoz, amnezi, anksiyolitik olup analjezi sağlamazlar. GABA'yı stimüle eder, serebral kan akımı (SKA) ve serebral metabolik oksijen tüketim hızını (SMO₂H) azaltır. İKB'ı ise azaltır veya etkilemez (13). Doz ilişkili solunum depresyonu, ani deliryum belirtileri gözlemlenebilir (5,14). Aşırı sedasyon ve hipoventilasyon, CO₂ düzeyinde artmaya yol açar.

Dokularda birikmesi ve yoksunluk belirtileri nedeniyle uzun süreli kullanımı önerilmemektedir (15). Devamlı infüzyona ara verilmesi ve ilacın azaltılarak kesilmesi daha uygun olmaktadır.

Aralıklı ve devamlı infüzyon için midazolam 1mg/ml şeklinde hazırlanır, yükleme dozu 1-3 mg yapıldıktan sonra, idame dozu 0.02-0.3 mg/kg/saat arasında titre edilerek uygulanır.

II. İntravenöz Anestezi Ajanlar

II A. Propofol

Propofol, sedatif, hipnotik, anksiyolitik etkili bir alkil fenol bileşiğidir. Analjezik etkisi yoktur. Serebral vasokonstriksiyon ile SMO₂H, İKB ve SKA'yı azaltır; otoregülasyonu korur ve CO₂'e etkisizdir (16). Travmatik beyin hasarında sedasyon için etkileyici özelliklere sahiptir. Tek sedatif ajan olarak bile kullanılabilir, sempatik deşarj ve intrakranyal hipertansiyonun kontrolünü sağlayarak sedasyon derinlik seviyesini sağlar (5,17).

Propofol, serebral metabolizmayı düşürdüğünden ve bundan dolayı iskemiyi iyileştirdiğinden genellikle tercih edilen ajandır (11). Derin sedasyon sağlar ki; bu da sistemik sempatik dalgalanmaların ve İKB artışlarının kontrolünde etkilidir. İlaç kesildiğinde etkileri hızla geri döner. Nörolojik durumun kısa zamanda değerlendirilmesine izin verir ve birikimi yoktur. Bu özellik, klinik nörolojik

değerlendirmenin yapılabilmesini kolaylaştırdığı için önemlidir (4).

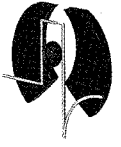
Pupil cevaba müdahale etmediğinden dolayı avantaja; potansiyel ve negatif inotropik etki ile yüksek kardiyovasküler etkisinden dolayı dezavantaja sahiptir. Bu yüzden propofol, hemodinamisi stabil olmayan hastalarda doz titre edilerek kullanılmalıdır. Sistemik arteriyel basıncı koruyabilmek için aynı zamanda vazopressör veya inotroplara ihtiyaç olabilir (5,18). Miyokard depresyonu ve ani kardiyak ölüme neden olduğuna dair düşünceler ortaya atılmıştır (19). Uzamış kullanımı özellikle pediatrik popülasyonda, yüksek lipid düzeyleri ve taşiflaksi gelişmesi nedeniyle tercih edilmemektedir (20,21). Ülkemizde kullanılmakta olan mevcut preparatların içinde kontaminasyonu önleyici maddelerin olmaması, uzun süre kullanıma engel olmaktadır. Yükleme dozu 1-2 mg/kg, idame infüzyon dozu ise 2-6 mg/kg/saattir.

II B. Barbitüratlar

Barbitüratların sedatif ajan olarak kullanımı sık değildir. 1930'lardan beri İKB'ı düşürücü etkisi bilinmekle birlikte, uzamış perfüzyonlarda; komplikasyonları ve riskleri nedeniyle uygulamaları sınırlı kalmıştır (22). Profilaktik olarak kullanımı yoktur (23,24).

Barbitüratlar fokal iskemik hasarlara karşı beyin korunmasında etkili oldukları kanıtlanmış tek ilaçtır (25,26). SKA ve serebral kan volümünü azaltarak İKB'ı azaltırlar (27). Hemodinamik açıdan stabil olan, maksimum medikal ve cerrahi tedaviye dirençli intrakranyal hipertansiyonu olan ciddi kafa travmalarında yüksek doz barbitürat tedavisi kullanılması önerilmektedir (7).

Epileptik nöbet tedavisinde veya tedaviye cevap vermeyen intrakranyal hipertansiyon tedavisi gibi spesifik endikasyonlar için kullanılır. EEG monitörizasyonu eşliğinde ve ilaç, titre edilmek suretiyle verilmelidir. Amaç burst supresyonudur. Sistemik arteriyel kan basıncının ve SKA'nın düşmesine; sonuçta organ perfüzyonunda bozulmaya neden olabilir (24). Travmatik beyin hasarında hipoperfüzyondan korumak için vazopressör kullanmak gerekir. Ayrıca hastanın uyanması gecikir ve klinik nörolojik değerlendirme sıklığı azalır. Fokal iskemide doz, EEG'de burst supresyona göre, titre edilecek ve 15-20 mg/kg'i geçmeyecek şekilde 5-10 dakikada bir 3-5 mg/kg'dır. Ya da, yükleme dozu 30 dakika için 10 mg/kg, sonraki 3 saatte her saat için 5 mg/kg ve idame olarak 1 mg/kg/saat önerilmektedir (7). İndüksiyon dozu 1.5-2.5 mg/kg, sedasyon dozu ise 0.5-1.5 mg/kg olarak uygulanmaktadır.



II C. Ketamin

Ketamin, bir nonkompetatif N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistidir. Primer etki bölgesi talamoneokortikal yolaktır. Talamokortikal sistem deprese olurken, limbik sistem aktive olur. SMO₂H değişmez ama oteregülasyon bozulur. SKA ve İKB'ı arttırdığından intrakranyal kompliyansı azalmış olan hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır (5,28,29). Teorik olarak, nöbet hikayesi olan hastalarda, epileptik odakları aktive edebilir. Hızlı etki süresi ve analjezik özelliğine rağmen, beyin hasarında kullanımı kabul görmemiştir. Yapılan birçok yeni çalışmada bu sonuçlar, çelişkili bulunmuştur. Ketaminin travmatik beyin hasarlı hastalarda sempatik uyarı ile İKB arttırması; birlikte fentanil ve remifentanil gibi opioidlerin, propofolun ve de midazolamın verilmesi ile önlenemediği vurgulanmıştır (30-32). Bu durumda ketaminin kullanılmasının bir sebebi, direkt olarak sempatik stimülasyon ile stabil hemodinamik devamlılığı sağlayabilme özelliğidir. Ketamin kullanımının opioide göre üstünlüğü; hemodinamik durumun korunmasının yanısıra daha iyi SPB kontrolü, enteral beslenme toleransının daha iyi olması ve yoksunluk semptomlarının bulunmamasıdır.

Propofol sedasyonu altında, mekanik ventilasyon uygulanan kafa travmalı hastalarda, 3 ayrı dozda (1.5, 3, 5 mg/kg), 6 saat ara ile 30 saat üzerinde verilen ketaminin EEG aktivitesini ve İKB'ı azalttığı gösterilmiştir (33).

Bourgoin ve arkadaşlarının GCS'ü 9'un altı ve İKB monitörizasyonu olan travmatik beyin hasarlı hastalarda, ketamin-midazolam ile sufentanil-midazolam infüzyonlarını karşılaştırdığı bir çalışmada İKB ve SPB'nin korunduğu gösterilmiştir (31). Daha sonraki çalışmalarında ise sedasyonda; geleneksel infüzyon tekniği uygulaması yerine, hedef kontrollü infüzyon sistemini uygulamışlardır. Aynı midazolam konsantrasyonu altındaki ciddi beyin hasarı olan hastalarda, ketamin ve sufentanilin hedef kontrollü infüzyon ile plazma konsantrasyonlarında arttırılması ile serebral hemodinamik parametreleri değiştirmedeği ortaya konulmuştur (34).

Hedef kontrollü infüzyon tekniği dünya çapında tanınmış olmasına rağmen, Amerika'da FDA onayı almaması nedeniyle uygulanabilirliği mümkün değildir. Özel hasta gruplarında (özellikle travmatik beyin hasarında) terapötik plazma değerlerinin uygun bir şekilde çalışmaması ve düşük konsantrasyonda kullanılmasına dair verilerin bulunmaması nedeniyle de bu sistemin sedasyon için kullanılması belirginleşmemiştir (35).

Yükleme dozu 0.5-1 mg/kg, infüzyon dozu 10-15 µg/kg/dk olarak uygulanmaktadır.

II D. Etomidat

Etomidat, bir imidazol türevi, analjezi etkisi olmayan sedatif-hipnotik bir ajandır. Benzodiazepinlere benzer şekilde SKA, SMO₂H ve İKB'ı azaltır. Minimal kardiyovasküler etkilerinden dolayı SPB iyi korunur. Adrenokortikal fonksiyonu deprese eder. Epileptik nöbet tedavisinde kullanılmasına karşın, nöbet aktivitesinin gözlenmesi nedeniyle bu tür hastalarda kullanılması sakıncalıdır. Devamlı infüzyonu uygulanmamaktadır.

Vincent ve arkadaşları, etomidatın endotrakeal entübasyon için seçilebilecek güvenli bir ajan olduğunu bildirmişlerdir (4). Ancak yapılan son çalışmalarda, yoğun bakımda yatan, travmatik beyin hasarının da içinde bulunduğu farklı hasta gruplarında, tek doz yapılan etomidatın 24 saat içinde relatif adrenal yetersizlik gelişimine neden olan major bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (36-38). Bu nedenle travmatik beyin hasarlı hastalarda, endotrakeal entübasyonu sağlamak için benzodiazepin ve opioidlerin daha uygun olduğunu; eğer etomidat kullanılacak ise, adrenal replasman tedavisi gerekebileceği vurgulanmıştır (38,39).

B- Travmalı Beyin Hasarında Kullanılan Analjezikler

Opioidler

Travmatik beyin hasarı gelişen hastada en sık kullanılan analjezik ajanlar fentanil, remifentanil ve morfindir (4-11). Genel olarak opioidlerin SKA, SMO₂H ve İKB'a etkileri değişkendir. Özellikle hipovolemik olan hastalarda, sistemik hipotansiyon veya arteryel PCO₂ değişikliklerine sekonder gelişen, vazodilatasyon cevabı sonucunda İKB'ı arttığı gösterilmiştir (40-42). Kullanılan opioide bağlı, hastada hipotansiyon gelişti ise, düşük dozlar kullanılmalıdır. Bu arada hasta mutlaka normovolemik hale getirilmelidir. Yüksek doz verildiğinde EEG'de yavaş delta dalgaları görülür, burst görülmez. Opioidlerin kullanımından önce hastada mutlaka pupil muayenesi yapılmalıdır. Tedavi sırasında GKS'nu kaybettiğimizden dolayı pupil durumu, İKB ve beyin tomografileri ile hasta daha sık takip edilmelidir. Fentanil, morfinden daha potent olması, hızlı başlangıç etkisi, düşük maliyet, aktif metabolitinin olmaması, daha kolay titre edilebilmesi, hemodinamik etkilerinin daha az olması nedeniyle daha çok tercih edilen bir ajandır. Dezavantaj olarak, kafa travmalı hastaların nörolojik fonksiyonlarının değerlendirilmesi gecikir (4). Kısa etkili opioidler, kardiyovasküler ve serebral stabiliteyi sağlar ve travma sonrası sık olarak gelişen sempatik etkileri azaltmak gibi bir ek katkısı mevcuttur.



Opioidler içinde sufentanil ve remifentanil yarılanma ömrü eğrisinin iyi profili nedeniyle uzamış uygulamalarda tercih edilmelidir (5).

Karabnis ve arkadaşlarının beyin hasarı olan hastalarda yaptığı çalışmalarında, analjezi ağırlıklı sedasyon için remifentanil, hipnotik ağırlıklı sedasyon için fentanil ve morfin kullanılmıştır. Sonuçta; remifentanil; çok kısa etkili olması, sürekli infüzyondan sonra çabuk derlenme, organ fonksiyonundan bağımsız metabolize edilmesi ve birikim göstermemesi nedeniyle, 5 gün boyunca yoğun bakım ihtiyacı gösteren nörotravmalı hastalarda kullanımı güvenli bulunmuştur. Ayrıca beraberinde kullanılan propofol dozunda da bariz bir azalma saptanmıştır (43). Opioidlerin sedasyon için kullanılan dozları; Fentanil her 5-10 dakikada bir 25-75 µg IV bolus, 50-300 µg/saat sürekli infüzyon; Remifentanil 1µg/kg yükleme dozundan sonra, 0.2-20 µg/kg/dk, Morfin 10-15 dakikada bir 1-4 mg, 1-6 mg/saat olup titre edilerek ve hemodinamik duruma göre verilmelidir.

C- Diğer

Deksmedetomidin

Deksmedetomidin, sedatif, anksiyolitik ve analjezik etkisi olan, solunum depresyonu yapmayan, oldukça selektif bir alfa 2 adrenerjik reseptör agonistidir. Nöroanestezi ve nöro yoğun bakımda, son günlerde popülerite kazanmış, yeni bir ajandır. Yan etki olarak hipertansiyon, hipotansiyon ve bradikardi görülebilir. Beyin hasarı olan hastalarda yapılan pek çok deneysel çalışmalar, α-2 adrenoseptör etkisi ile deksmedetomidinin, nöroprotektif bir ajan olduğu gösterilmiştir (44-46). Serebral etkiler, genellikle nöroprotektif etki ve istenen nörofizyolojik profil ile uyumludur. Beyin Cerrahisi girişimlerinde hemodinamik stabilite, deksmedetomidinin, sempatotik ve antinoseptif özellikleri sayesinde sağlanmaktadır. Bu tür hastalarda, tedaviye ek olarak uygulanabileceği söylenmektedir (47).

Travmatik beyin hasarı olan hastalar üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, intrakranyal hemodinamik ve hemometabolik parametrelerde deksmedetomidinin etkisi araştırılmış ve SPB'in minimal azalması dışında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (48). Bu da bize, beyin hasarlı hastalardaki sedasyon uygulamalarında, güvenle kullanılabilmesi mesajını vermektedir.

24 saati geçen infüzyonlarda, hipotansiyon ve bradikardi dışında, herhangi bir yan etkinin gözlenmediği bir çok çalışmada söylenmiştir (49,50). Ancak FDA onayının 24 saatlik kullanım için olması; etkinlik ve güvenilirliğinin

yeterli düzeyde değerlendirilememesi nedeniyle, uzun süreli infüzyonlar önerilmemektedir. Yükleme dozu, 1 µg/kg 10 dakika içinde; 0.2-0.7 µg/kg/saat idame infüzyon dozu ise olarak devam edilmektedir.

Travmatik Beyin Hasarında Sedasyon Düzeyinin Değerlendirilmesi

Kritik hastalardaki amaca yönelik sedatif ve analjezik medikasyon, büyük oranda standart bir hale gelmiştir. Bu popülasyonda tedavinin başarısı için, sedasyonun monitörizasyonu gerekmektedir (51). Hastalar genellikle periodik fiziki muayene ile takip edilmektedir. Yalnız başına yapılan fizik muayene, nörolojik fonksiyonlardaki minimal değişiklikleri gözden kaçırmamıza neden olabilir.

Standartize edilmiş olan klinik sedasyon skalaları; Ramsey (Sedasyon Skalası), RASS (Richmond Ajitasyon-Sedasyon Skalası) ve SAS (Riker Sedasyon- Ajitasyon Skalası), ve GKS sıklıkla sedasyon takibinde yardımcıdır (52,53).

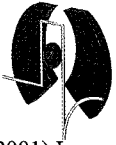
Bispectral Index (BIS), beyin hasarlı hastalardaki bilinç düzeyinin objektif değerlendirmesi için yararlı bir monitörizasyondur. BIS skoru, 0 (izoelektrik) ile 100 (normal,uyanık) arasında belirtilen, EEG'nin frontal bölgede, 3 noktadan algılandığı bir varyasyonudur. BIS monitörizasyonu, yoğun bakımlardaki sedasyon ve analjezi tedavisinin titre edilerek uygulanmasına yardımcı olmaktadır (54).

Yoğun bakım hastalarında yapılan çalışmalarda, BIS skorları ile sedasyon skala skorları arasında değişken korelasyon gösterilmiştir (55).

Daha sonra geliştirilen BIS'in yeni versiyonu BIS Software (XP), EEG'yi frontal bölgede 4 ayrı noktadan algılamakta olup, ısıdan ve myoklonik kasılmalarından etkilenmemektedir. Hassas ölçüm yaptığından daha doğru sayısal değerler vermektedir (56).

Deogaonkar ve arkadaşlarının çalışmasında, travmatik beyin hasarı olan hastalarda, BIS XP monitörizasyonu ile klinik sedasyon skalaları arasında iyi bir korelasyon bulunmuştur. Bu monitörizasyon, devamlı şuur değerlendirmesi için bir avantaj oluşturur (57). Gelecekte beyin hasarının patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla, elimizde etkin, diagnostik, prognostik monitörizasyon yöntemleri olması beklenmektedir.

Oluşturulmuş kılavuzlarda öneri olan tedavi yaklaşımları, gelişen yeni monitörizasyonlar ve bulgular eşliğinde

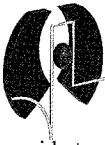


gelecekte standart tedavi olarak kabul görebilir. Kanıta dayalı bulgular, yeni yöntemlerin geliştirilmesine de katkıda bulunacaktır. Ancak gelecekte standardizasyon için çok merkezli, prospektif, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Teasdale G, Jennett B (1974) Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *Lancet* 2: 81-84.
2. Jenett B, Bond M (1975) Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1: 480-484.
3. Bulger EM, Nathens AB, Rivara FP, et al (2002) Management of severe head injury: institutional variations in care and effect on outcome. *Crit Care Med* 30: 1870-1876.
4. Vincent JL, Bere J (2005) Primer on medical management of severe brain injury. *Crit Care Med* 33(6): 1392-1399.
5. Gaudio AR, Rinaldi S (2005) Traumatic brain injury In: Papadakos PJ, Szalados JE (eds) *Critical care the requisites in anesthesiology*, Elsevier Mosby, USA, pp 214-232.
6. The Brain Trauma Foundation, The American Association of Neurosurgical Surgeons, The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care (1996) Guidelines for management of severe head injury. *J Neurotrauma* 13: 643-734.
7. Bullock R, Chesnut RM, Clifton G, et al (2000) Guidelines for management of severe head injury- revision. *J Neurotrauma* 17: 457-627.
8. Maas AI, Dearden M, Teasdale GM, et al (1997) EBIC-Guidelines for management of severe head injury in adults. *Acta Neurochir (Wien)* 139: 286-294.
9. Cohen SM, Marion DW (2005) Traumatic brain injury In: Fink MP, Abraham E, Vincent JL (eds) *Textbook of critical care*, Elsevier Saunders, USA, pp 377-389.
10. Myburgh JA (2003) Severe head injury In: Bertsen AD, Soni N, Oh Te (eds) *Oh's intensive care manual*, 5th edition, Elsevier, Oxford, pp 689-709.
11. Chesnut RM (2004) Management of brain and spine injuries. *Crit Care Clin* 20: 25-55.
12. Hsiang JK, Chesnur RM, Crisp CB, et al (1994) Early routine paralysis for intracranial pressure control in severe head injury: is it necessary. *Crit Care Med* 22: 1471-1476.
13. Papazian L, Albanese J, Thirion Y, et al (1993) Effects of bolus doses of midazolam on intracranial pressure and cerebral perfusion in patients with severe head injury. *Br J Anaesth* 71: 267-271.
14. McCollam JS, O'Neil MG, Norcross ED, et al (1999) Continuous infusions of lorazepam, midazolam and propofol for sedation of the critically ill surgery trauma patient: a prospective, randomized comparison. *Crit Care Med* 27: 2454-2458.
15. Korak-Leiter M, Likar R, Oher M, et al (2005) Withdrawal following sufentanil/propofol and sufentanil/midazolam. *Intensive Care Med* 31: 380-387.
16. Ravussin P, Tempelhoff R, Modica PA, et al (1991) Propofol vs thiopental-isoflurane for neurosurgical anesthesia: comparison of hemodynamics, CSF pressure, and recovery. *J Neurosurg Anesthesiol* 3: 85-95.
17. Kelly DF, Goodale DB, Williams J, et al (1999) Propofol in the treatment of moderate and severe head injury: a randomized, prospective double-blinded pilot trial. *J Neurosurg* 90: 1042-1052.
18. McKeage K, Perry CM (2003) Propofol: a review of its use in intensive care sedation of adults. *CNS Drugs* 17: 711-717.

19. Cremer OL, Moons KGM, Bouman ACB, et al (2001) Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet* 357: 117-118.
20. Bray RI (1998) Propofol infusion syndrome in children. *Pediatr Anesthesiol* 8: 491-499.
21. Adellson PD, Bratton SL, Carney NA, et al (2003) Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents. Chapter 9: Use of sedation and neuromuscular blockade in the treatment of severe pediatric traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med* 4(3 suppl): 34-37.
22. Horsley JS (1937) The intracranial pressure during barbiturate narcosis. *Lancet* 1: 141-143.
23. Schwartz M, Tator C, Towed, et al (1984) The University of Toronto Head Injury Treatment Study: a prospective, randomized comparison of pentobarbital and mannitol. *Can J Neurol Sci* 11: 434-440.
24. Ward JD, Becker DP, Miller JD, et al (1985) Failure or prophylactic barbiturate coma in the treatment of severe head injury. *J Neurosurg* 62: 383-388.
25. Smith AL, Hoff JT, Nielsen SL, et al (1974) Barbiturate protection in acute focal cerebral ischemia. *Stroke* 5: 1-7.
26. Selman WR, Spetzler RF, Roski RA, et al (1982) Barbiturate coma in focal cerebral ischemia: relationship of protection to timing of therapy. *J Neurosurg* 56: 685-690.
27. Eisenberg HM, Frankowski RF, Contant CF, et al (1988) High dose barbiturate control of elevated intracranial pressure in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 69: 15-23.
28. Gardner AE, Dannemiller FJ, Dean D (1972) Intracranial cerebrospinal fluid pressure in man during ketamine anesthesia. *Anesth Analg* 51: 741-745.
29. Takeshita H, Okuda Y, Sari A (1972) The effects of ketamine on cerebral circulation and metabolism in man. *Anesthesiology* 36: 69-75.
30. Albanese J, Garnier F, Bourgoin A, et al (2004) The agents used for sedation in neurointensive care unit. *Ann Fr Anesth Reanim* 23: 528-534.
31. Bourgoin A, Albanese J, Wereszczynski N, et al (2003) Safety of sedation with ketamine in severe head injury patients: Comparison with sufentanil. *Crit Care Med* 31: 711-717.
32. Kalenda H, Gremmelt A, Rading S, et al (1996) Ketamine for analgosedative therapy in intensive care treatment of head-injury patients. *Acta Neurochir (Wien)* 138: 1193-1199.
33. Albanese J, Arnoud S, Rey M, et al (1997) Ketamine decreases intracranial pressure and electroencephalographic activity in traumatic brain injury patients during propofol sedation. *Anesthesiology* 87: 1328-1334.
34. Bourgoin A, Albanese J, Leone M, et al (2005) Effects of sufentanil or ketamine administered in target-controlled infusion on the cerebral hemodynamics of severely brain-injured patients. *Crit Care Med* 33: 1109-1113.
35. Abhijit L, Wendy CZ (2005) Target-controlled infusion for sedation of traumatic brain-injured patients: Role uncertain. *Crit Care Med* 33(5): 1172-1174.
36. Malerba G, Romano-Girard F, Cravoisy A, et al (2005) Risk factors of relative adrenal insufficiency in intensive care patients needing mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 31: 388-392.
37. Jackson WL (2005) Should we use etomidate as an induction agent for endotracheal intubation in patients with septic shock? A critical appraisal. *Chest* 127: 1031-1038.
38. Dimopoulou I, Tsagarakis (2005) Hypothalamic-pituitary dysfunction in critically ill patients with traumatic and nontraumatic brain injury. *Intensive Care Med* 31: 1020-1028.
39. Schulz-Stübner S (2005) Sedation in traumatic brain injury:



avoid etomidate. Crit Care Med 33(11): 2723.

40. Albanese J, Viviani X, Potie P, et al (1999) Sufentanil, fentanyl and alfentanil in head trauma patients: a study on cerebral hemodynamics. Crit Care Med 27: 407-411.

41. Herrick IA, Gelb AW, Manninen PH, et al (1991) Effects of fentanyl, sufentanil, and alfentanil on brain retractor pressure. Anesth Analg 72: 359-363.

42. Albanese J, Durbec O, Vivian X (1993) Sufentanil increases intracranial pressure in patients with head trauma. Anaesthesiology 79: 493-497.

43. Karabinis A, Mandragos K, Stergiopoulos S, et al (2004) Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanil versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: a randomised, controlled trial. Crit Care 8: 268-280.

44. Ma D, Hossain M, Rajakumaraswamy N, et al (2004) Dexmedetomidine produces its neuroprotective effect via the alpha 2A-adrenoceptor subtype. Eur J Pharmacol 502(1-2): 87-97.

45. Laudenbach V, Mantz J, Lagercrantz H, et al (2002) Effects of α_2 -adrenoceptor agonists on perinatal excitotoxic brain injury. Anesthesiology 96: 134-141.

46. Jolkkonen J, Puurunen K, Koistinaho J, et al (1999) Neuroprotective effects of dexmedetomidine, in rat focal cerebral ischemia. Eur J Pharmacol 372: 31-36.

47. Bekker A, Sturaitis MK (2005) Dexmedetomidine for neurological surgery. Neurosurgery 57 (1 suppl): 1-10.

48. Grille P, Biestro A, Farina G, et al (2005) Effects of dexmedetomidine on intracranial hemodynamics in severe head

injured patients. Neurocirugia (Astur) 16(5): 411-418.

49. Shehabi Y, Ruettimann U, Adamson H, et al (2004) Dexmedetomidine infusion for more than 24 hours in critically ill patients: sedative and cardiovascular effects. Intensive Care Med 30(12): 2188-2196.

50. Coursin DB, Maccioli Ga (2001) Dexmedetomidine. Curr Opin Crit Care 7(4): 221-6.

51. Nasraway SA, Jacobi J, Murray MJ, et al (2002) Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade of the critically ill adult: revised clinical practice guidelines for 2002. Crit Care Med 30: 117-118.

52. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, et al (2002) The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. Am J Respir Crit Care Med 166: 1338-1344.

53. Riker RR, Fraser GL, Simmons LE, et al (2001) Validating the Sedation-Agitation Scale with the Bispectral Index and Visual analog scale in adult ICU patients after cardiac surgery. Intensive Care Med 27: 853-858.

54. De Deyne C, Struys M, Decruyenaere J, et al (1998) Use of continuous bispectral EEG monitoring to assess depth of sedation in ICU patients. Intensive Care Med 24: 1294-1298.

55. Nasraway SS, Wu EC, Kelleher RM, et al (2002) How reliable is the Bispectral Index in critically ill patients? A prospective, comparative, single-blinded observer study. Crit Care Med 30: 1483-1487.

56. Coluzzi F, Di Filippo C, Rosetti E, et al (2002) BIS monitoring in ICU: Advantages of the new XP generation. Critical Care 6 (suppl 1): 68.

57. Deogaonkar A, Gupta R, DeGeorgia M, et al (2004) Bispectral Index monitoring correlates with sedation scales in brain-injured patients. Crit Care Med 32 (12): 2403-2406.