

Remifentaniili neuroanestesiassa

Ann-Christine Lindroos ja Teemu Luostarinen

Nopea- ja lyhytvaikutteisen remifentaniilin käyttö neurokirurgisilla potilailla on nopeasti lisääntynyt. Tavanomaisilla annoksilla remifentaniililla ei tiedetä olevan vaikutusta aivoverenkiertoon, aivojen metaboliaan tai kallonsisäiseen paineeseen. Neurokirurgisilla potilailla remifentaniili mahdollistaa nopean ja tehokkaan voimakkaiden kipuärsykkeiden hoidon ja hemodynaamikan hyvän hallinnan leikkauksen aikana. Remifentaniilin ruutiinomainen käyttö neuroanestesiassa ei kuitenkaan ole perusteltua.

Lhytvaikutteinen opioidi remifentaniili sai myyntiluvan Suomessa 1996. Tämän jälkeen sen käyttö kipulääkkeenä anestesian aikana on nopeasti lisääntynyt, ja remifentaniili on nyt yleisesti käytössä myös neurokirurgisilla leikkauspotilailla. Remifentaniilin sopivuutta aivovammapotilaan sedaatioon on tutkittu¹⁻², mutta toistaiseksi se ei ole yleisesti käytössä tähän tarkoitukseen ainakaan Helsingin tai Turun yliopistollisessa sairaalassa (Riikka Takala, henkilökohtainen tiedonanto).

Farmakokinetiikka ja farmakodynamiikka

Remifentaniili on selektiivinen μ -opioidiagonisti, jonka vaikutus alkaa alle minuutissa. Myös vaikutuksen kesto on lyhyt. Remifentaniilin ”context-sensitive half-time” (lääkeannostelun kestosta riippuva puoliintumisaika) on 2–5 min infuusion kestosta riippumatta³⁻⁶, ja vaikutuksen kesto on riippumaton annostelun kestosta⁷. Käytännössä vaikutus häviää 5–10 minuutin kuluttua infuusion lopettamisesta. Remifentaniili metaboloituu pääasiallisesti veren ja kudosten epäspesifisten esteraasien välityksellä. Syntyvällä hiilihappometaboliitilla ei ole kliinistä merkitystä (teho 1/200–1/4000 remifentaniilin tehosta)⁸. Potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali, remifentaniilin ensisijaisen metaboliitin eliminaatio munuaisten kautta vie noin 7–10 tuntia. Remifentaniili ei ole plasman kolinesteraasin substraatti ja siksi elimis-

tön pseudokolinesteraasin puutos tai antikolinesteraasien käyttö ei vaikuta remifentaniilin metaboliaan⁹. Remifentaniilia voidaan käyttää sekä maksan että munuaisten vajaatoiminnassa.^{3,10}

Remifentaniilin μ -agonistivaikutukset ovat samat kuin muiden fentanyyli johdannaisten: analgesia, vähentynyt sympatikusvaste kipuärsykkeeseen, hengitysdepressio, lihasjäykkyys, pahoinvointi ja kutina¹¹. Remifentaniilin aiheuttama vasodilataatio voi johtaa hypotensioon¹². Tämä ei ole histamiinin¹³ vaan endoteelin typpioksidin ja prostasykliinin välittämä vaikutus¹⁴.

Aivoverenkierron säätely

Aivojen perfuusiopaineen (keskiverenpaine – kallonsisäinen paine) vaihdellessa välillä 50–150 mmHg on aivojen verenvirtaus verenpaineesta riippumaton, mutta tässä itsesäätelyssä on kuitenkin yksilöllistä vaihtelua. Itsesäätely saattaa häiriintyä erilaisten vammojen tai sairauksien takia, jolloin aivojen verenkierto on herkkä perfuusiopaineen muutoksille¹⁵.

Remifentaniililla ei näyttäisi olevan vaikutusta aivoverenkiertoon tavanomaisesti käytetyillä annoksilla (ad 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), mikäli aivoverenkierron säätely on normaali. Sydämen sepelvaltimoiden ohitusleikkaukseen tulevilla potilailla tehdystä tutkimuksesta kuitenkin todettiin, että käytettäessä remifentaniilia erittäin suurina annoksina (3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) voi aivojen verenvirtausnopeus vähentyä siitäkin huolimatta, että verenkierron aivo-

ja perfusoiva paine säilyy samana. Taustalla saat-
taa olla remifentaniilin suora vaikutus aivoveren-
kierron paikallisen säätelyyn¹⁶. Terveillä vapaaeh-
toisilla on todettu, että remifentaniilia käytettäessä
(2 ja 4 µg/kg/min) aivojen verenkierron reagoin-
ti veren hiilidioksidiosapaineen (PaCO₂) muutok-
siin säilyy ennallaan¹⁷.

Aivojen metabolia

Remifentaniilin vaikutusta aivojen metaboliaan on
tutkittu eläimillä ja terveillä vapaaehtoisilla. Sillä ei
normaalia annosta käytettäessä näytä olevan aivo-
jen aineenvaihduntaa lisäävää vaikutusta¹⁸. An-
noksen ollessa iso (ad 3 µg/kg/min), voi metabolia
kiihtyä¹⁹. Verenvirtaus aivojen eri alueilla vaihte-
lee hapen tarpeen mukaan. Remifentaniilin vaiku-
tusta tähän aivojen verenvirtauksen ja hapenkulu-
tuksen väliseen kytkentään (coupling) ei ole tut-
kittu.

Kallonsisäinen paine

Lukuisat aiemmin tehdyt tutkimukset muilla opi-
oideilla (fentanyl, sufentanyli, alfentaniili) ovat
antaneet viitteitä siitä, että nämä saattaisivat nos-
taa kallonsisäistä painetta^{20–22}. Asia ei kuitenkaan
ole yksiselitteinen, koska on mahdollista, että kal-
lonsisäisen paineen muutos on seurausta aivoveri-
suonten vasodilataatiosta opioidin laskiessa syste-
mistä verenpainetta. Aivovammapotilailla tehdys-
sä tutkimuksessa todettiin, että sufentaniili aiheut-
ti kallonsisäisen paineen nousua vain, jos saman-
aikaisesti keskiverenpaine laski yli 10 mmHg²³.
Toisaalta aivokasvainpotilailla tehdyssä tutkimuk-
sessa ei alfentaniililla todettu kallonsisäisen pai-
neen nousua huolimatta verenpaineen laskusta²⁴.

Remifentaniilin vaikutusta kallonsisäiseen pai-
neeseen on tutkittu sekä aivokasvainpotilailla et-
tä aivovamman saaneilla. Näiden tutkimusten pe-
rusteella vaikuttaa siltä, että remifentaniili ei nos-
ta kallonsisäistä painetta^{25,26}. Muutokset aivo-
selkäydinnesteen määrässä voivat vaikuttaa kal-
lonsisäiseen paineeseen. Koe-eläimillä tehdyn
tutkimuksen perusteella remifentaniili ei näyttäisi
lisäävän aivoselkäydinnesteen muodostumista ei-
kä absorptiota²⁷.

Aivosähkökäyrä ja herätevasteet

Aivosähkökäyrä (EEG) muuttuu yleisanestesian
aikana tyyppillisellä tavalla; ensin nopea toiminta li-
säntyy ja sitten delataajuinen toiminta lisääntyy

samalla kun beetatoiminta vähenee, ja anestesian
syventyessä esiintyy purskevaiementuma²⁸. Kuiten-
kin eri anesteettien EEG-vaikutukset ovat erilaisia.
Kevyen propofolianestesian aikana aivosähkökäy-
rässä esiintyvä suuritajuinen aktiivisuus vähenee
remifentaniilin vaikutuksesta, ja syvän anestesian
aikana delta-aktiivisuus vähenee ja alfa-aktiivisuus
lisääntyy²⁹. Remifentaniilin (0,1 µg/kg/min) vaiku-
tus elektrokortikografiaan (EcoG) on todettu mi-
nimaaliseksi valvekraniotomian aikana³⁰. Mielen-
kiintoinen tutkimuslöydös on, että remifentaniili
riittävän suurta annosta (bolus 2,5 µg/kg) käytet-
täessä näyttäisi lisäävän aivojen epileptogeenisen
alueen sähköistä aktiviteettia. Tämä voi helpottaa
alueen hahmottamista epilepsiakirurgiassa³¹.

Herätevasteseuranta käytetään esimerkiksi
epilepsia- ja tuumorileikkauksien aikana, jotta väl-
tetään sensoristen ratojen, motorisen aivokuoren,
kuulon ja näön vaurioita. Anestetit yleensä hei-
kentävät herätevasteita. Erityisesti visuaalinen he-
rätetepotentiaali (VEP) on herkkä anesteeteille, toi-
sin kuin aivorunkoherätetepotentiaalit (BAEP)³².
Remifentaniili heikentää motorisia lihasvastei-
ta (MEP) ja somatosensorisia herätetepotentiaaleja
(SEP) muita opioideja vähemmän^{33,34}. Leikkauk-
sissa, joissa lihasrelaksaatio ei ole mahdollista (esi-
merkkinä leikkaukset, joiden aikana tehdään li-
hasvastemittauksia), tiedetään remifentaniilin an-
noksen noston vähentävän potilaan liikkumisen
riskiä leikkauksen aikana³⁵.

Aivojen suojaus

Aivoiskemia johtaa eri mekanismien kautta aivo-
solujen kuolemaan. Endogeeniset opioidit mah-
dollisesti sekä suojaavat aivoja (µ ja κ1 reseptorien
kautta) että vaikuttavat neurotoksisesti (κ2 resep-
torin kautta) sekundaarisen aivovamman yhtey-
dessä³⁶. Kokeellisten töiden perusteella anesteet-
tit näyttävät suojaavan aivoja iskemian yhteydessä.
Verrattaessa ketamiinia remifentaniiliin sydänlei-
katuilla potilailla ei saavutettu eroa neurokognitiiv-
visessa funktiossa³⁷. Remifentaniililla ei ole kui-
tenkaan osoitettu olevan aivoja suojaavaa vaiku-
tusta ja asiasta tarvitaan lisää tutkimusnäyttöä.

Neurotoksisuus

Aikaisemmissa tutkimuksissa on epäilty remi-
fentaniilin mahdollista neurotoksista vaikutusta
ja esitetty tämän liittyvän NMDA-vaikutukseen.
Tuoremmat tutkimustulokset kuitenkin osoitta-
vat, että remifentaniili ei aktivoi NMDA-reseptore-

ja³⁸. Koe-eläintöistä tiedetään, että isot opioidianokset aiheuttavat limbisen järjestelmän hypermetaboliaa ja kudosuutoksia. Rotilla on todettu EEG-aktivaatio ja limbisen järjestelmän eriasteisia degeneratiivisia muutoksia 3 tunnin suuriannoksen remifentaniili-infuusion jälkeen (20–160 µg/kg/min)¹⁹.

Kliininen käyttö

Remifentaniililla on farmakologisia ominaisuuksia, jotka soveltuvat neuroanestesiaan. Remifentaniilin vaikutuksen nopea alkua ja loppu mahdollistavat erittäin kivuliaiden leikkauksivaiheiden hoidon ja hemodynaamikan hyvän hallinnan leikkauksen aikana. Tämä mahdollistaa myös leikkauksen jälkeisen nopean oman hengityksen palautumisen ja heräämisen leikkauksen jälkeen. Potilaan neurologinen tila voidaan myös tutkia pian toimenpiteen jälkeen. Huomionarvoista kuitenkin on, että remifentaniilia käytettäessä ei heräämisen ole todettu olevan nopeampaa yleisesti käytettyyn fentanyyliin verrattuna³⁹. Neurokirurgisen leikkauksen jälkeinen verenpaineen nousu altistaa kallonsisäiselle verenvuodolle, joten normaali tai jopa matalampikin verenpaine välittömästi leikkauksen jälkeen on suotavaa. Kun kraniotomiatilaiden anestesia ylläpidettiin sevofluraanilla ja fentanyyli- ja propofolin kanssa, oli heillä herätyksen jälkeen vähemmän hypertensiota ja lihasvärinää kuin laskimonsisäistä (propofoli- ja remifentaniili-infuusio) menetelmää käytettäessä⁴⁰. Samassa tutkimuksessa todettiin laskimonsisäistä menetelmää käytettäessä enemmän leikkauksen aikaista hypotensiota⁴⁰.

Kraniotomialeikkauksesta aiheutuva kipu ajoittuu leikkauksen alkuvaiheeseen (intubaatio, kallo- ja kranialeikkaukset, ihoviilto, kranialektomia). Itse aivokudoksen kirurgia ei aiheuta kipua, joten jatkuvan opioidi-infuusion käyttö tässä vaiheessa leikkauksista ei ole välttämätöntä. Myös tilanteissa, joissa tiedetään potilaan jäävän hengityskoneeseen leikkauksen jälkeen eikä pikainen potilaan herättäminen ole tarpeen, voidaan anestesia yhtä hyvin hoitaa pidempivaikutteista opioidia kuten fentanyyliä käyttäen. Mahdollisiin hemodynaamikan muutoksiin voidaan vaikuttaa myös varsinaisen anesteetin määrää muuttamalla tai suoraan verenpaineeseen vaikuttavilla lääkeaineilla.

Optimaalisen remifentaniiliannoksen määrittäminen on vaikeaa, ja usein infuusionopeus määritetään potilaan painon, iän ja hemodynaamisen vasteen mukaan. Verrattaessa remifentaniilia kolmella eri annosnopeudella (0,0625, 0,125 ja

0,250 µg/kg/min) yhdessä desfluraanin kanssa, infuusionopeudella 0,125 µg/kg/min saatiin hemodynaamisesti tasaisin anestesia kraniotomiatilailta. Tällöin sekä remifentaniilin lisäannosten että verenpainetta nostavan lääkkeen tarve oli vähäisin⁴¹.

Valveilla tehtävän aivoleikkauksen aikana potilaan on oltava yhteistyökykyinen, koska toimenpiteen aikana seurataan motorista toimintaa tai puheen tuottamista ja ymmärtämistä riippuen leikkauksialueen sijainnista. Remifentaniili yhdessä propofolin tai deksmedetomidiniin kanssa sopii hyvin valvekraniotomiatilaan sedaatioon avauksen ja sulkuvaiheen aikana, tarvittaessa ilmatietä turvaten^{42–43}.

Hyperalgesia

Suuriannoksinen remifentaniilin käyttö leikkauksen aikana voi aiheuttaa leikkauksen jälkeistä hyperalgesiaa⁴⁴. Neurokirurgisilla potilailla asiaa ei ole tutkittu, mutta hyperalgesian mahdollisuus leikkauksen jälkeen on huomioitava edellä mainittujen hemodynaamisten haasteiden lisäksi. Remifentaniililääkitystä lopetettaessa on muistettava ajoissa aloittaa riittävä korvaava kipulääkitys.

Yhteenveto

Remifentaniililla on ominaisuuksia, jotka ovat hyödyksi neuroanestesiassa. Remifentaniili mahdollistaa nopean ja tehokkaan voimakkaiden kipuärsykkeiden hoidon ja äkilliset verenpaineen muutokset voidaan minimoida (esimerkiksi pään kiinnitys kallotelineeseen). Joissain neurokirurgisissa leikkauksissa (esimerkiksi transfenoidaali- ja kranialeikkaukset) voidaan joutua antamaan toistuvia suuria opioidimääriä. Tällöin remifentaniilin käytöstä voi olla hyötyä, koska herääminen ei pitkity ja potilaan neurologinen arvio ei viivästy opioidin kumuloitumisen takia. Tästä asiasta ei kuitenkaan ole vakuuttavaa tutkimusnäyttöä. Remifentaniili on fentanyyliä selvästi kalliimpaa. Fentanyylin etu remifentaniiliin nähden on myös se, että leikkauksen jälkeistä hypertensiota ja mahdollisesti hyperalgesiaa esiintyy vähemmän.

Jo 1800-luvun lopulla William Horsley kuvasi kraniotomialle tyypillisen anestesian kulun: avaus ja sulkuvaiheessa tarvitaan syvä anestesia tai hyvä puudutus ja varsinaisessa aivoihin kohdistuvassa vaiheessa riittää kevyempi anestesia⁴⁵. On siten mielekäästä, että anesteettien tarve huomioidaan myös kipulääkkeen annostelussa – käsityksemme

mukaan remifentaniili-infuusion rutiininomainen käyttöei ole perusteltua. Toimenpiteenaikana jouskus tarpeellinen verenpaineen manipulaatio ei myöskään ole ensisijainen remifentaniilin indikaatio. □

Viitteet

- Karabnis A, Mandragos K, Stergiopoulos S, ym. Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanyl versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: a randomised, controlled trial [ISRCTN 50308308]. *Crit Care* 2004; 8: R268–80.
- Payen JF, Francony G, Canet C, Fauvage B. Sedation in Neurointensive care unit. *Annales Francaises d Anesthesie et Reanimation* 2009; 28: 1015–1019.
- Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, ym. Pharmacokinetics of remifentanyl (G187084B) and its major metabolite (G190291) in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology* 1993; 79: 893–903.
- Egan TD, Minto CF, Lemmens HJM, ym. Remifentanyl versus alfentanil: comparative pharmacodynamics (Abstract). *Anesthesiology* 1994; 81: A374.
- Kapila A, Muir KT, Hermann DJ, ym. Measured context sensitive half-times of remifentanyl and alfentanil (Abstract). *Anesthesiology* 1993; 79: A377.
- Michelsen LG, Hug CC Jr. The pharmacokinetics of remifentanyl. *J Clin Anesth* 1996; 8: 679–682.
- Olkkola K. Laskimoannostelun farmakokinetiikka ja farmakodynamiikka. *Finnanest* 2006; 39: 191–198.
- Cunningham FE, Hoke JF, Muir KT, ym. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of remifentanyl, GR90291, and alfentanil (Abstract). *Anesthesiology* 1995; 83: A376.
- Manullang J, Egan TD. Remifentanyl's effect is not prolonged in a patient with pseudocholinesterase deficiency. *Anesth Analg* 1999; 89: 529–530.
- Bürkle H, Dunbar S, Van Aken H. Remifentanyl: A novel short-acting μ -opioid. *Anesth Analg* 1996; 83: 646–651.
- Servin FS. Remifentanyl: an update. *Curr Opin in Anaesthesiol* 2003; 16: 367–372.
- Elliott P, O'Hare R, Bill KM, ym. Severe cardiovascular depression with remifentanyl. *Anesth Analg* 2000; 91: 58–61.
- Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, ym. Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanyl. *Anesth Analg* 1995; 80: 990–993.
- Unlugenc H, Itegin M, Ocal I, ym. Remifentanyl produces vasorelaxation in isolated rat thoracic aorta strips. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 65–69.
- Kyttä J, Randell T. Neurokirurgisen potilaan anestesia. Kirjassa: Anestesiologia ja tehohoito. 2. painos, eripainos 2007 s. 2–3. Toim. Rosenberg P, Alahuhta S, Lindgren L, Olkkola K, Takkunen O. Kustannus Oy Duodecim, 2006.
- Paris A, Scholz J, von Knobelstorff G, ym. The effect of remifentanyl on cerebral blood flow velocity. *Anesth Analg* 1998; 87: 569–573.
- Klimscha W, Ullrich R, Nasel C, ym. High-dose remifentanyl does not impair cerebrovascular carbon dioxide reactivity in healthy male volunteers. *Anesthesiology* 2003; 99: 834–840.
- Fodale V, Schifilliti D, Praticò C, Santamaria B. Remifentanyl and the brain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 319–326.
- Kofke WA, Attallah AF, Kuwabara H, ym. The neuropathologic effects in rats and neurometabolic effects in humans of large-dose remifentanyl. *Anesth Analg* 2002; 94: 1229–1236.
- Marx W, Shah N, Long C, ym. Sufentanil, alfentanil, and fentanyl: impact on cerebrospinal fluid pressure in patients with brain tumors. *J Neurosurg Anesth* 1989; 1: 3–7.
- Albanèse J, Durbec O, Viviand X, ym. Sufentanil increases intracranial pressure in head trauma patients. *Anesthesiology* 1993; 79: 493–497.
- Sperry R, Bailey P, Reichman M, ym. Fentanyl and sufentanyl increase intracranial pressure in head trauma patients. *Anesthesiology* 1992; 77: 416–420.
- Werner C, Kochs E, Bause H, ym. Effects of sufentanil on cerebral hemodynamics and intracranial pressure in patients with brain injury. *Anesthesiology* 1995; 83: 721–726.
- Olsen KS, Juul N, Cold GE. Effect of alfentanil on intracranial pressure during propofol-fentanyl anesthesia for craniotomy. A randomized prospective dose-response study. *Acta Anaesthesiol* 2005; 49: 445–452.
- Warner DS, Hindman BJ, Todd MM, ym. Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanyl versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Anesth Analg* 1996; 83: 348–353.
- Engelhard K, Reeker W, Kochs E, ym. Effect of remifentanyl on intracranial pressure and cerebral blood flow velocity in patients with head trauma. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 396–399.
- Artru AA, Momota T. Rate of CFS formation and resistance or reabsorption of CFS during sevoflurane or remifentanyl in rabbits. *J Neurosurg Anesthesiol* 2000; 12: 37–43.
- Jääntti V. Aivojen fysiologia anestesian aikana. Kirjassa: Anestesiologia ja tehohoito. 2. painos, s. 217–232. Toim. Rosenberg P, Alahuhta S, Lindgren L, Olkkola K, Takkunen O. Kustannus Oy Duodecim, 2006.
- Kortelainen J, Koskinen M, Mustola S, Seppänen T. Effects of remifentanyl on the spectrum and quantitative parameters of electroencephalogram in propofol anesthesia. *Anesthesiology* 2009; 111: 574–583.
- Herrick IA, Craen RA, Blume WT, ym. Sedative doses of remifentanyl have minimal effect on EcoG spike activity during awake epilepsy surgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 2002; 14: 55–58.
- Wass CT, Grady RE, Fessler AJ, ym. The effects of remifentanyl on epileptiform discharges during intraoperative electrocorticography in patients undergoing Epilepsy Surgery. *Epilepsia* 2001; 42: 1340–1344.
- Banoub M, Tetzlaff J, Schubert A. Pharmacologic and physiologic influences affecting sensory evoked potentials. *Anesthesiology* 2003; 99: 716–737.
- Scheufler KM, Zentner J. Total intravenous anesthesia for intraoperative monitoring of the motor pathways: an integral view combining clinical and experimental data. *J Neurosurg* 2002; 96: 571–579.
- Samra SK, Dy EA, Welch KB, ym. Remifentanyl- and fentanyl-based anesthesia for intraoperative monitoring of somatosensory evoked potentials. *Anesth Analg* 2001; 92: 1510–1515.
- Maurtua M, Deogaonkar A, Bakri M, ym. Dosing of remifentanyl to prevent movement during craniotomy in the absence of neuromuscular blockade. *J Neurosurg Anesthesiol* 2008; 20: 221–225.
- Faden AI. Neurotoxic versus neuroprotective actions of endogenous opioid peptides: implications for treatment of CNS injury. *NIDA Res Monogr* 1996; 163: 318–330.
- Nagels W, Demeyere R, Van Hemelrijck J, ym. Evaluation of the neuroprotective effects of S (+)-ketamine during open-heart surgery. *Anesth Analg* 2004; 98: 595–603.
- Guntz E, Dumont H, Roussel C, ym. Effects of remifentanyl on N-methyl-D-aspartate receptor: an electrophysiologic study in rat spinal cord. *Anesthesiology* 2005; 102: 1235–1241.
- Coles J, Leary T, Monteiro J, ym. Propofol anesthesia for craniotomy: A double-blind comparison of remifentanyl, alfentanil, and fentanyl. *J Neurosurg Anesthesiol* 2000; 12: 15–20.
- Magni G, Baisi F, La Rosa I, ym. 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.
- Gesztesi Z, Mootz B, White P. The use of a remifentanyl infusion for hemodynamic control during intracranial Surgery. *Anesth Analg* 1999; 89: 1282–1287.
- Sarang A, Dinsmore J. Anaesthesia for awake craniotomy-evolution of a technique that facilitates awake neurological testing. *Br J Anaesth* 2003; 90: 161–165.
- Bilotta F, Rosa G. Anesthesia for awake neurosurgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22: 560–565.
- Joly V, Richebe P, Guignard B, ym. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology* 2005; 103: 147–155.
- Frost E. History of neuroanesthesia. *Textbook of neuroanesthesia with neurosurgical and neuroscience perspectives.* s.10–11. Albin M. The McGraw-Hill Companies 1997.

Ann-Christine Lindroos

LL, Anestesiologian ja tehohoidon erikoislääkäri
HUS, Töölön sairaala
ann-christine.lindroos[a]hus.fi

Teemu Luostarinen

LL, Anestesiologian ja tehohoidon erikoislääkäri
HUS, Töölön sairaala
teemu.luostarinen[a]hus.fi