

PRIMJENA NORMOBARIČNE HIPEROKSIJE U NEUROANESTEZIJI

MARTINA MIKLIĆ BUBLIĆ¹, MARIJANA MATAS¹ i ANTE SEKULIĆ^{1,2}

¹Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje i

²Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska

Normobarična hiperoksija se sporadično opisuje u literaturi o neurokirurškoj anesteziji. Mišljenja o toj temi su različita. Dugi niz godina hiperoksiju se povezivalo s mogućim štetnim učincima slobodnih kisikovih radikala, koji se tijekom hiperoksije stvaraju u količini većoj nego što je kapacitet antioksidansa, uzrokujući hiperoksičnu akutnu ozljedu pluća. Nedavna istraživanja pokazuju da normobarična hiperoksija može biti korisna u liječenju traumatske ozljede mozga. Glavni ciljevi u neuroanesteziji su održavanje intrakranijskog tlaka, cerebralnog perfuzijskog tlaka te sprječavanje sekundarne ozljede mozga. Hiperoksija poboljšava oksigenaciju moždanog tkiva i aerobni metabolizam u mozgu zbog čega može biti neuroprotektivna. Dodatna korist hiperoksije je u liječenju poslijeoperacijskog pneumocefalusa, u smanjenju poslijeoperacijske mučnine i povraćanja, učestalosti infekcija kirurških rana te njihovom bržem cijeljenju, što omogućuje bolju kvalitetu oporavka bolesnika. Uzevši u obzir moguće dobrobiti normobarične hiperoksije te njenih neželjenih učinaka potrebna su daljnja istraživanja kako bi se jasno izdvojile skupine bolesnika u kojih hiperoksija može poboljšati ishod liječenja.

Ključne riječi: normobarična hiperoksija, neuroanestezija, neurokirurgija, traumatska ozljeda mozga, moždani udar, pneumocefalus, hiperoksična akutna ozljeda pluća

Adresa za dopisivanje: dr. sc. Martina Miklić Bubić, dr. med.
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 11
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: mmbublic@gmail.com

UVOD

Provođenje opće anestezije koja najviše odgovara specifičnim potrebama bolesnika može smanjiti neželjene učinke anestezije u rizičnim skupinama, povećati protektivne učinke pojedinih anestetika te poboljšati ishod liječenja. U novijim istraživanjima u tom smislu ističe se hiperoksija sa svojim pozitivnim i negativnim osobitostima.

Hiperoksija je veća količina kisika u tkivima i organima od uobičajene, obično uzrokovana povećanom opskrbom ili koncentracijom kisika. Hiperoksija se može ostvariti u normobaričnim i hiperbaričnim uvjetima. Normobarična hiperoksija podrazumijeva uvjete normalnog atmosferskog tlaka od 1 bara (760 mm Hg), dok se hiperbarična hiperoksija provodi u uvjetima povišenog tlaka (1,5-2 bara) u posebnim barokomorama. Postupak u hiperbaričnoj komori je znatno skuplji i složeniji od postupka postizanja normobarične hiperoksije.

Hiperoksemija pak predstavlja povećan sadržaj kisika u arterijskoj krvi iznad preporučenih 100 mm Hg (13,3 kPa).

Upravo u području neuroanestezije hiperoksija budi veliki interes. Oprečni rezultati i procjene učinka hiperoksije temelje se na činjenici da u kliničkom radu koristimo metode koje su direktno i indirektno mjerenje stanične oksigenacije: mjerenje intrakranijskog tlaka, parcijalnog tlaka kisika u moždanom tkivu i cerebralna mikrodijaliza. Te metode su ili regionalne i procjenjuju tkivnu oksigenaciju u ograničenom području mozga, ili globalne, s nedovoljnim razlučivanjem, poput pozitronske emisijske tomografije. Neke su prikladne za dulje razdoblje uporabe, poput elektroencefalografije, a neke za kraće razdoblje, poput magnetske rezonancije. Upotreba odgovarajućih metoda mjerenja tkivne oksigenacije mozga treba uvijek biti u skladu s jasno definiranim kliničkim pitanjem.

OPĆE DJELOVANJE HIPEROKSIJE

Normobarična hiperoksija može se postići povećanjem inspiracijske frakcije kisika (FiO_2) što rezultira suprafiziološkom razinom parcijalnog tiska kisika u arterijskoj krvi. Preporučene vrijednosti arterijskog parcijalnog tlaka kisika (PaO_2) su 13,3 kPa (100 mm Hg) (1). Suprafiziološke vrijednosti parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi u prvih 24 sata ne povezuju se s višim predviđenim 6-mjesečnim mortalitetom osim kod vrijednosti PaO_2 ispod 11 kPa, ili višim od 42 kPa (2).

Perioperacijska hiperoksija može umanjiti pojavu infekcija kirurške rane (3). Infekcije kirurških rana su česte komplikacije kirurškog zahvata, a povećavaju morbiditet, trajanje hospitalizacije i troškove liječenja. Infekcije kirurških rana povezuju se s hipoperfuzijom, perioperacijskom hiperglikemijom i hipotermijom. Najbolji rezultati u prevenciji infekcija kirurške rane uporabom hiperoksije prikazani su nakon kolorektalnih operacija (4).

Poznato je da hiperoksija i hiperoksemija pomažu bržem cijeljenju kirurških rana (5,6). Istraživanja pokazuju da normobarična hiperoksija smanjuje učestalost poslijeoperacijske mučnine i povraćanja, koje se u unatoč farmakološkoj profilaksi mogu javiti u 20-70 % bolesnika (7).

Neželjeni učinci normobarične hiperoksije obično su rezultat djelovanja slobodnih kisikovih radikala te aktivacije puteva programirane stanične smrti i ekspresije proinflamacijskih i antiinflamacijskih citokina. Navedene pojave mogu uzrokovati staničnu smrt i akutnu ozljedu pluća (8-10). Rizik za hiperoksičnu akutnu ozljedu pluća (engl. *hyperoxaemic acute lung injury*, HALI) veći je kad je FiO_2 viši od 0,7, a štetni učinci se povećavaju s trajanjem hiperoksije, što rezultira pojavom atelektaza (8).

Ipak, jasan mehanizam nastanka HALI nije u potpunosti poznat. Nema dovoljno dokaza u kliničkim studijama koji bi pokazali da visoki FiO_2 povećava rizik za akutnu ozljedu pluća, neovisno o postojećim komorbiditetima (9).

Hiperoksija potiče alveolarnu staničnu tranziciju iz epitelijalnih u mezenhimne stanice (11), proces koji je povezan s ozljedom alveolarnog epitela, reparacijom i formiranjem ožiljaka.

Utjecaj hiperoksije na kardiovaskularni sustav u animalnim modelima može voditi do remodeliranja i hipertrofije lijeve klijetke srca (12).

Poznat je i nepovoljan ishod primjene hiperoksije u novorođenčadi s niskom porođajnom težinom, što se

očituje se nižim mentalnim razvojnim indeksom te oštećenjem pluća i retine (13). Epidemiološka istraživanja pokazuju i veću učestalost tumora i leukemija dječje dobi u novorođenčadi koja su oživljavana uz 100 % kisika pri porodu (13).

Kisik primijenjen na masku u trajanju do 4 sata nakon perkutane koronarne intervencije kod bolesnika s infarktom miokarda uz ST elevaciju povezuje se s povećanom ozljedom miokarda, ponovnim javljanjem infarkta i ozbiljnim srčanim aritmijama (14).

Harten i sur. opisuju značajne hemodinamske promjene kod bolesnika izloženih hiperoksiji nakon operacija na koronarnim krvnim žilama (15). Prema istraživanju Lunda i sur. iz 1999. g. i normobarična i hiperbarična hiperoksija povećavaju parasimpatički učinak na srce (16).

DJELOVANJE NORMOBARIČNE HIPEROKSIJE NA MOZAK

Povoljni učinci normobarične hiperoksije

Visoki FiO_2 povećava dostupnost kisika, što može poboljšati cerebralni aerobni metabolizam i smanjiti ishemijsku ozljedu (17). Citokrom C oksidaza (CCO), koja je krajnji primatelj elektrona u mitohondrijskom respiracijskom lancu, ne podržava oksidativnu fosforilaciju ispod kritičnog parcijalnog tlaka kisika u mitohondrijima (18), a kod akutne ozljede mozga prag ishemije može biti pomaknut na prividno normalnu razinu tkivne oksigenacije (18). Prema navedenom istraživanju (18), povećanje FiO_2 uzrokuje porast parcijalnog tlaka kisika u moždanom tkivu (engl. *brain tissue oxygen tension*, $PbtO_2$), smanjenje omjera laktat-piruvat u cerebralnom mikrodijalozatu te povećanje oksidacije CCO, uz poboljšanje staničnog redoks stanja.

Nakon kratkotrajne ishemije mozga normobarična hiperoksija značajno smanjuje oštećenja mozga i senzomotorni deficit (19).

Druga istraživanja također pokazuju povećanje aerobnog metabolizma i poboljšanje oksigenacije mozga nakon normobarične hiperoksije, posebno u ranoj fazi umjerene i teške traumatske ozljede mozga. Pri tome promjena razine CCO korelira s promjenama $PbtO_2$ (20, 21) osim kod bolesnika s normalnim početnim vrijednostima laktata u mozgu. To upućuje na zaključak da hiperoksija može biti učinkovita u specifičnoj skupini bolesnika (20).

Prema istraživanju Franconyja i sur. iz 2012. normobarična hiperoksija može biti korisna kada ishemija

moždanog tkiva postoji unatoč poboljšanju cerebralnog protoka i urednom parcijalnom tlaku kisika u arterijskoj krvi (22). I normobarična i hiperbarična hiperoksija rezultiraju sniženjem omjera laktat/ piruvat u cerebralnoj mikrodijalizi i smanjuju intrakranijski tlak (engl. *intracranial pressure*, ICP), bez znakova plućne ili cerebralne toksičnosti, prema vrijednostima razine CSF F2-izoprostana, glicerola u mikrodijalizatu, i BAL upalnih biljega (23,24).

Tolias i sur. pokazali su poboljšanje cerebralnog metabolizma nakon normobarične hiperoksije kod bolesnika s teškom ozljedom mozga, također uz značajno smanjenje intrakranijskog tlaka (25). Traumatska ozljeda mozga (engl. *traumatic brain injury*, TBI) i akutni ishemični moždani udar su među najčešćim uzrocima morbiditeta i mortaliteta u svijetu, što je povezano sa cerebralnom ishemijom i hipoksemijom (26,27). Velik dio bolesnika s TBI podvrgava se neurokirurškim postupcima u općoj anesteziji. Glavni zadatci anesteziologa u neurotraumi su kontrola intrakranijskog tlaka (engl. *intracranial pressure*, ICP) i cerebralnog perfuzijskog tlaka (engl. *cerebral perfusion pressure*, CPP), kao i održavanje odgovarajuće opskrbe mozga kisikom (28). To se može postići odgovarajućim izborom anestetika tijekom opće anestezije, što rezultira smanjenjem metaboličke potrošnje i cerebralnog protoka krvi, ali također i hiperoksijom.

Niski parcijalni tlak kisika u moždanom tkivu (PbtO₂), ili hipoksija mozga nezavisni je prediktor lošeg ishoda liječenja, neovisno o intrakranijskom tlaku (ICP), cerebralnom perfuzijskom tlaku (CPP) i težini ozljede (29). Stoga smjernice *Brain Trauma Foundation* preporučuju direktno mjerenje tkivne oksigenacije mozga u liječenju bolesnika s traumatskom ozljedom mozga (29).

Istraživanja upućuju na zaključak da se povećanje FiO₂ može koristiti u tretmanu niskog PbtO₂ (30,31), što je važno kada su vrijednosti ICP i CPP u normalnom rasponu. Stoga se normobarična hiperoksija ističe kao jedna od glavnih strategija za održavanje PbtO₂, zajedno sa smanjenjem ICP i održavanjem CPP. Takav udruženi pristup pokazuje bolji ishod liječenja traumatske ozljede mozga (30,32,33).

Poslijeoperacijski pneumocefalus čest je nakon neurokirurških zahvata u stražnjoj lubanjskoj jami, posebice u polusjedećem položaju. I dok se manje količine zraka spontano resorbiraju, veće količine mogu dovesti do tenzijskog pneumocefalusa, koji može uzrokovati fatalnu hernijaciju mozga (34). Primjena hiperoksije u ograničenom trajanju pomaže u zamjeni dušika i apsorpciji intrakranijskog zraka (35,36).

Kao povoljan globalni učinak normobarične hiperoksije ističe se smanjenje mitohondrijske disfunkci-

je i hipofunkcije frontalnog režnja kod bolesnika sa shizofrenijom (37). S obzirom da je ekspresija gena za shizofreniju regulirana i hipoksijom (38), otvaraju se daljnje terapijske mogućnosti normobarične hiperoksije (37).

Brojna psihološka istraživanja pokazuju bolje kognitivne sposobnosti povezane s normobaričnom hiperoksijom (39-41).

Nepovoljni učinci normobarične hiperoksije

Nepovoljno djelovanje hiperoksije u animalnim modelima *in vivo*, kao i u istraživanjima *in vitro* u uvjetima ishemije, očituje se povećanim odumiranjem astrocita i većim oksidacijskim stresom, praćenim većom nitracijom proteina i većom oksidacijom nukleinskih kiselina (42).

Iako su već spomenute studije pokazale bolji cerebralni aerobni metabolizam u uvjetima hiperoksije, postoje i studije koje ne potkrepljuju stajalište da hiperoksija omogućuje bolju utilizaciju kisika te s obzirom na moguću toksičnost kisika naglašavaju potrebu za prikladnim prospektivnim studijama ishoda (43).

Normobarična hiperoksija može uzrokovati cerebralnu vazokonstrikciju smanjujući cerebralnu perfuziju i potencijalno povećavajući cerebralnu ishemiju (44,45).

Normobarična hiperoksija može voditi i u odgođenu cerebralnu ishemiju s pogoršanjem ishoda liječenja bolesnika sa subarahnoidalnim krvarenjem (SAH) (46).

Unatoč mogućim štetnim posljedicama, normobarična hiperoksija može biti terapijski pristup u liječenju niskog PbtO₂, zajedno s kontrolom ICPa i održavanjem perfuzijskog tlaka (CPPa) (25,47).

Eksperimentalne studije na životinjskim modelima pokazuju da dobiti hiperoksije nadmašuju rizike primjene (48).

ULOGA NORMOBARIČNE HIPEROKSIJE U NEUROPROTEKCIJI

Neposredno razdoblje nakon TBI i akutnog moždanog udara je razdoblje u kojem se događa 'ishemijska kaskada'. Ona se može ublažiti primjenom neuroprotektivnih strategija, smanjujući ishemijsku ozljedu neurona u području penumbre i zonama sa smanjenim protokom krvi. Točan terapijski prozor nije poznat, ali smatra se da su potrebne neposredne neuroprotektivne mjere za bolji učinak s obzirom da je vrijeme

glavni limitirajući faktor. Kako mnogi potencijalno neuroprotektivni lijekovi nisu pokazali zadovoljavajuću kliničku učinkovitost (49), primjena normobarične hiperoksije budi nadu kao potencijalno neuroprotektivna. U eksperimentalnim modelima rezultira poboljšanjem funkcionalnog ishoda i proširenjem terapijskog prozora za trombolizu nakon ishemije mozga, bez pridruženog povećanja biljega oksidacijskog stresa (48,50,51).

Postoji cijeli niz neuroprotektivnih postupaka koji se temelje na normobaričnoj hiperoksiji (52). Normobarična hiperoksija smanjuje tkivnu acidozu i brz gubitak adenozin-trifosfata (ATP) (53).

Normobarična hiperoksija u eksperimentalnoj fokalnoj ishemiji može poboljšati cerebralni protok i oksigenaciju te spriječiti depolarizacije u zoni oko infarkta (54). Stoga neki autori smatraju neuroprotektivnu primjenu normobarične hiperoksije iznimno obećavajućom (55).

ZAKLJUČAK

Jedan od glavnih zadataka u neuroanesteziji je osigurati neuroprotekciju. Pri tom najveće značenje imaju odgovarajuća perfuzija mozga i održavanje aerobnog metabolizma, kao i kontrola ICPa. Rezultati različitih istraživanja upućuju na moguće korisne, ali i štetne posljedice primjene normobarične hiperoksije u neuroprotekciji tijekom anestezije. Stoga kritički pristup normobaričnoj hiperoksiji tijekom neuroanestezije treba uključiti jasno definirane skupine bolesnika kod kojih očekivani koristan učinak nadmašuje mogući štetan učinak. S obzirom na navedeno možemo zaključiti da pitanje primjene hiperoksije tijekom opće anestezije ostaje važno kliničko pitanje, te da su potrebna daljnja istraživanja da se razjasni protektivni učinak hiperoksije kod neurokirurških bolesnika, posebice onih s traumatskom ozljedom mozga.

L I T E R A T U R A

1. Maas AI, Dearden M, Teasdale GM, Braakman R, Co-hadon F, Iannotti F, Karimi A, Lapiere F, Murray G, Ohman J, Persson L, Servadei F, Stocchetti N, Unterberg A. EBIC- guidelines for management of severe head injury in adults. European Brain Injury Consortium. *Acta Neurochir (Wien)* 1997; 139: 286-94.

2. Raj R, Bendel S, Reinikainen M i sur. Hyperoxemia and long-term outcome after traumatic brain injury. *Critical Care* 2013; 17: R177.

3. Qadan M, Akca O, Mahid SS, Hornung CA, Polk HC. Perioperative supplemental oxygen therapy and surgical site infection. A meta-analysis of randomised controlled studies. *Arch Surg* 2009; 144(4): 359-66.

4. Grief R, Akca O, Horn EP, Kurz A, Sessler DI. The Outcomes Research Group: Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. *New Engl J Med* 2000; 342: 161-7.

5. Hopf HW, Holm J. Hyperoxia and infection. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2008; 22(3): 553-69.

6. Ueno C, Hunt TK, Hopf HW. Using physiology to improve surgical wound outcomes. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117(7 Suppl): 59S-71S.

7. Greif R, Laciny S, Rapf B, Hickel RS, Sessler DI. Supplemental oxygen reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 1999; 91(5): 1246-52.

8. Kallet RH, Matthay MA. Hyperoxic lung injury. *Respir Care* 2013; 58: 123-41.

9. Altemeier WA, Sinclair SE. Hyperoxia in the intensive care unit: why more is not always better. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13: 73-8.

10. Sinclair SE, Altemeier WA, Matute-Bello G, Chi EY. Augmented lung injury due to interaction between hyperoxia and mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2004; 32: 2496-2501.

11. Vyas-Read S, Wang W, Kato S i sur. Hyperoxia induces alveolar epithelial-to-mesenchymal cell transition. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014; 306(4): L326-40.

12. Panguluri SK, Tur J, Fukumoto J i sur. Hyperoxia-induced hypertrophy and ion channel remodeling in left ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 304(12): H1651-61.

13. Deulofeut R, Critz A, Adams-Chapman I, Sola A. Avoiding hyperoxia in infants or 1250 g is associated with improved short-and long-term outcomes. *J Perinatol* 2006; 26: 700-5.

14. Stub D, Smith K, Bernard S, Nehme Z, Stephenson M, Bray JE et al; AVOID Investigators. Air Versus Oxygen in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2015; 131(24): 2143-50.

15. Harten JM, Anderson KJ, Kinsella J, Higgins MJ. Normobaric hyperoxia reduces cardiac index in patients after coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 19(2): 173-5.

16. Lund VE, Kentala E, Scheinin H i sur. Heart rate variability in healthy volunteers during normobaric and hyperbaric hyperoxia. *Acta Physiol Scand* 1999; 167(1): 29-35.

17. Singhal AB, Benner T, Roccatagliata L i sur. A pilot study of normobaric oxygen therapy in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005; 36: 797-802.

18. Ghosh A, Highton D, Kolyva C, Tachtsidis I, Elwell CE, Smith M. Hyperoxia results in increased aerobic metabolism following acute brain injury. *J Cerebral Blood Flow Metab* 2017; 37(8): 2910-20.

19. Ejaz S, Emmrich JV, Sitnikov SL i sur. Normobaric hyperoxia markedly reduces brain damage and sensorimotor deficits following brief focal ischaemia. *Brain* 2016; 139(Pt3): 751-64.

20. Vilalta A, Sahuquillo J, Merino MA i sur. Normobaric hyperoxia in traumatic brain injury: does brain metabolic state influence the response to hyperoxic challenge? *J Neurotrauma* 2011; 28(7): 1139-48.
21. Tisdall MM, Tachtsidis I, Leung TS, Elwell CE, Smith M. Increase in cerebral aerobic metabolism by normobaric hyperoxia after traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2008; 109(3): 424-32.
22. Francony G, Bouzat P, Picard J, Fevre MC, Gay S, Payen JF. Normobaric hyperoxia therapy for patients with traumatic brain injury. *Ann Fr Anesth Reanim* 2012; 31(3): 224-7.
23. Rockswold SB, Rockswold GL, Zaun DA i sur. A prospective, randomized clinical trial to compare the effect of hyperbaric to normobaric hyperoxia on cerebral metabolism, intracranial pressure, and oxygen toxicity in severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2010; 112(5): 1080-94.
24. Rockswold SB, Rockswold GL, Zaun DA, Liu J. A prospective, randomized Phase II clinical trial to evaluate the effect of combined hyperbaric and normobaric hyperoxia on cerebral metabolism, intracranial pressure, oxygen toxicity, and clinical outcome in severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2013; 118(6): 1317-28.
25. Tolias CM1, Reinert M, Seiler R, Gilman C, Scharf A, Bullock MR. Normobaric hyperoxia-induced improvement in cerebral metabolism and reduction in intracranial pressure in patients with severe head injury: a prospective historical cohort-matched study. *J Neurosurg* 2004; 101(3): 435-44.
26. McHugh GS, Engel DC, Butcher I i sur. Prognostic value of secondary insults in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma* 2007; 24: 287-93.
27. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR i sur. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma* 1993; 34: 216-22.
28. Ramakrishna R, Stiefel M, Udoetuk J i sur. Brain oxygen tension and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2008; 109(6): 1075-82.
29. Brain Trauma Foundation. American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons: Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2007; 24: S1-S106.
30. Narotam PK, Morrison JF, Nathoo N. Brain tissue oxygen monitoring in traumatic brain injury and major trauma: outcome analysis of a brain tissue oxygen-directed therapy. *J Neurosurg* 2009; 111: 672-82.
31. Stiefel MF, Spiotta A, Gracias VH i sur. Reduced mortality rate in patients with severe traumatic brain injury treated with brain tissue oxygen monitoring. *J Neurosurg* 2005; 103: 805-11.
32. Spiotta AM, Stiefel MF, Gracias VH i sur. Brain tissue oxygen-directed management and outcome in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2010; 113: 571-80.
33. Nangouri R, Maloney-Wilensky E, Stiefel M i sur. Brain tissue oxygen-based therapy and outcome after severe traumatic brain injury: a systematic literature review. *Neurocrit Care* 2012; 17: 131-8.
34. Hong B, Biertz F, Raab P i sur. Normobaric hyperoxia for treatment of pneumocephalus after posterior fossa surgery in the semisitting position: a prospective randomised controlled trial. *Plos One*. 2015; 20: 10(5): e0125710.
35. Dexter F, Reasoner DK. Theoretical assessment of normobaric oxygen therapy to treat pneumocephalus: recommendations for dose and duration of treatment. *Anesthesiology* 1996; 84: 442-7.
36. Gore PA, Maan H, Chang S, Pitt AM, Spetzler RF, Nakaji P. Normobaric oxygen therapy strategies in the treatment of postcraniotomy pneumocephalus. *J Neurosurg* 2008; 108(5): 926-9.
37. Bloch Y, Applebaum J, Osher Y i sur. Normobaric hyperoxia treatment of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32(4): 525-30.
38. Schmidt-Kastner R, van Os J, Steinbusch HWM, Schmitz C. Gene regulation by hypoxia and the neurodevelopmental origin of schizophrenia. *Schizophr Res* 2006; 84(2-3): 253-71.
39. Scholey AB, Moss MC, Neave N, Wesnes K. Cognitive performance, hyperoxia, and heart rate following oxygen administration in healthy young adults. *Physiol Behav* 1999; 67(5): 783-9.
40. Moss MC, Scholey AB, Wesnes K. Oxygen administration selectively enhances cognitive performance in healthy young adults: a placebo-controlled double-blind crossover study. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; 138(1): 27-33.
41. Scholey AB, Moss MC, Wesnes K. Oxygen and cognitive performance: the temporal relationship between hyperoxia and enhanced memory. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; 140(1): 123-6.
42. Danilov CA, Fiskum G. Hyperoxia promotes astrocyte cell death after oxygen and glucose deprivation. *Glia* 2008; 56(7): 801-8.
43. Diringner MN. Hyperoxia: good or bad for the injured brain? *Curr Opin Crit Care* 2008; 14(2): 167-71.
44. Gole Y, Gargne O, Coulange M i sur. Hyperoxia-induced alterations in cardiovascular function and autonomic control during return to normoxic breathing. *Eur J Appl Physiol* 2011; 111: 937-46.
45. Floyd TF, Clark JM, Gelfand R i sur. Independent cerebral vasoconstrictive effects of hyperoxia and accompanying arterial hypocapnia at 1 ATA. *J Appl Physiol* 2003; 95: 2453-61.
46. Jeon SB, Choi HA, Badjatia N i sur. Hyperoxia may be related to delayed cerebral ischemia and poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 1301-07.
47. Longhi L, Valeriani V, Rossi S, De Marchi M, Egidi M, Stocchetti N. Effects of hyperoxia on brain tissue oxygen tension in cerebral focal lesions. *Acta Neurochir Suppl* 2002; 81: 315-17.
48. Singhal AB, Wang X, Sumii T, Mori T, Lo EH. Effects of normobaric hyperoxia in a rat model of focal cerebral ischemia-reperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22: 861-8.
49. Rundek T, Sacco RL, Demarin V. Neuroprotection in Acute Stroke: Is there Still Hope? *Acta Clin Croat* 2002; 41: 45-9.

50. Miyamoto O, Auer RN. Hypoxia, hyperoxia, ischemia, and brain necrosis. *Neurology* 2000; 54(2): 362-71.

51. Flynn EP, Auer RN. Eubarc hyperoxemia and experimental cerebral infarction. *Ann Neurol* 2002; 52(5): 566-72.

52. Qi Z, Liu W, Luo Y, Ji X, Liu KJ. Normobaric hyperoxia-based neuroprotective therapies in ischemic stroke. *Med Gas Res* 2013; 3: 2.

53. Sun L, Strelow H, Mies G, Veltkamp R. Oxygen therapy improves energy metabolism in focal cerebral ischemia. *Brain Res* 2011;1415: 103-8.

54. Shin HK, Dunn AK, Jones PB i sur. Normobaric hyperoxia improves cerebral blood flow and oxygenation, and inhibits peri- infarct depolarisations in experimental focal ischemia. *Brain* 2007; 130: 1631-42.

55. Kumaria A, Tolias CM. Normobaric hyperoxia therapy for traumatic brain injury and stroke: a review. *Br J Neurosurg* 2009; 23(6): 576-84.

SUMMARY

NORMOBARIC HYPEROXIA IN NEUROANESTHESIA

M. MIKLIĆ BUBIĆ¹, M. MATAS¹ and A. SEKULIĆ^{1,2}

¹*Zagreb University Hospital Center, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care*
and ²*University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb, Croatia*

Normobaric hyperoxia is occasionally mentioned in the literature concerning neurosurgical anesthesia. Opinions vary on this subject. Hyperoxia was long related to the potentially harmful influence of reactive oxygen species that are produced during hyperoxia in the amounts greater than the antioxidant capacity, thus causing hyperoxic acute lung injury. Recent research shows that hyperoxia may be beneficial in treating traumatic brain injury. The main goals in neuroanesthesia are maintaining intracranial pressure and cerebral perfusion pressure while preventing secondary brain injury. Hyperoxia enhances brain tissue oxygenation and brain aerobic metabolism, thus being neuroprotective. Additional benefit of hyperoxia may be found in the treatment of postoperative pneumocephalus by diminishing postoperative nausea and vomiting, and reducing the incidence of surgical site infections and facilitating their healing, thus providing better patient recovery. Considering the potential benefits of normobaric hyperoxia and its possible detrimental effect, additional investigation is needed to clearly define the patient category where hyperoxia may have positive effect on patient outcome.

Key words: normobaric hyperoxia, neuroanesthesia, neurosurgery, traumatic brain injury, stroke, pneumocephalus, hyperoxic lung injury