

# Klonidin'in sevofluran anestezisi altında, orta serebral arter akım hızı ve serebrovasküler CO<sub>2</sub> yanıtı üzerine etkileri

Levent ŞAHİN (\*), Mehrican ŞAHİN (\*\*), Sibel OBA (\*\*\*), Tayfun AYDIN (\*), Yunus AYDIN (\*\*\*\*)

## ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızda  $\alpha_2$  adrenerjik agonisti olan ve premedikan ajan olarak kullanılan oral klonidin, sevofluran anestezisi altında orta serebral arter akım hızı (Vmca) ve serebrovasküler CO<sub>2</sub> cevabı üzerine olan etkilerini transkraniyal doppler ultrasonografi kullanılarak incelemeyi amaçladık.

**Materyal ve Metod:** Hastalar üç gruba ayrıldı. Grup C (n:12)'de olgulara premedikasyon olarak klonidin tablet (Cateprasan) 75 µg verildi ve sevofluran anestezisi uygulandı. Grup S (n:12)'de olgulara preoperatif plasebo tablet verildi ve sevofluran anestezisi uygulandı. Grup A (n:12)'de premedikasyon ve anestezisi uygulanmaksızın kontrol grubu olarak çalışıldı. Tüm olguların sırasıyla normokapni, hipokapni ve hiperkapni sırasında transkraniyal doppler tekniği ile orta serebral arter akım hızı ölçüldü, eş zamanlı olarak arter kan gazı alındı.

**Sonuçlar:** Grup C ve S'deki Vmca değerleri, PaCO<sub>2</sub>'nin her aşamasında grup A ya göre anlamlı olarak düşük bulundu. Anestezisi alan iki grup karşılaştırıldığında yalnızca hiperkapnide klonidin alan grupta Vmca anlamlı düşük bulundu. CO<sub>2</sub> yanıt eğrisi Grup C de A ve S grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu.

**Sonuç:** Bu sonuçlar oral premedikan ajan olan klonidin, sevofluran anestezisi altında hiperkapni sırasında Vmca'ı düşürmesi ve serebrovasküler CO<sub>2</sub> yanıtı düşürmesi, bu ajanın cranial cerrahilerde kullanılabilecek faydalı ve uygun bir ajan olduğunu göstermiştir.

**Anahtar kelimeler:** Klonidin, orta serebral arter kan akım hızı, serebrovasküler CO<sub>2</sub> cevabı

## SUMMARY

**Effect of clonidine on middle cerebral artery flow velocity and cerebrovascular CO<sub>2</sub> response during sevoflurane anesthesia**

**Aim:** In this study we aimed to investigate the effects of clonidine, an  $\alpha_2$  adrenergic agonist and used as premedication, on middle cerebral artery flow rate (Vmca) and cerebrovascular CO<sub>2</sub> response under sevoflurane anaesthesia by transcranial doppler usg.

**Material and Methods:** We had three groups of patients. In Group C (n:12), sevoflurane anaesthesia and oral clonidine tablet (Cateprasan) 75 µg as premedication were used while preoperative placebo tablet and sevoflurane anaesthesia were used in group S (n:12). Group A (n:12) was the control group and no premedication and anaesthesia was applied. Middle cerebral artery flow rate was measured by transcranial doppler usg for all patients in status normocapni, hypocapni and hypercapnia respectively and arterial blood gas was measured same time.

**Results:** Vmca values in group C and S were significantly lower than group A in all states of PaCO<sub>2</sub>. In two anaesthesia applied groups, Vmca was significantly lower in clonidine group only in hypercapnia. CO<sub>2</sub> response curve was significantly lower in group C when compared with group A and B.

**Conclusion:** According to our results, clonidine as an oral premedicant agent, is an appropriate drug for cranial surgery as it decreases Vmca and cerebrovascular CO<sub>2</sub> response under sevoflurane anaesthesia and hypercapnia.

**Key words:** Clonidine, middle cerebral artery flow rate (Vmca), cerebrovascular CO<sub>2</sub> response

Modern anestezide, hastaların gerek anestezisi gerekse cerrahi girişim korkularının ve heyecanlarının giderilmesi premedikasyondaki temel hedeflerdendir. Aynı zamanda premedikasyonla intraoperatif hemodinaminin stabilize edilebileceği göster-

ilmiştir<sup>(1,2)</sup>. Bugüne kadar pek çok ilaç bu amaçla kullanılmıştır. Son yıllarda kullanımı yaygınlaşan ajanlardan biri de klonidindir.

Klonidin  $\alpha_2$  adrenerjik agonisti olan bir antihiper-

Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yrd. Doç. Dr.\*; Evliya Çelebi Devlet Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Kütahya\*\*; Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Klinik Şefi\*\*\*; Şişli Etfal Eğ. Arş. Hastanesi Nöroşürüjji Klinik Şefi\*\*\*\*

tansif ajandır. Santral analjezik, sedatif ve sempatik inhibitör etkilerinden dolayı rejyonel ve genel anesteziye adjuvan olarak kullanılır (3). Klonidin premedikasyonda oral olarak verilerek gerekli anesteziğin idame doz gereksinimlerini azaltır ve hemodinamik stabiliteyi düzenlerler (4,5). Ayrıca serebral arteriyel vazokonstriksiyona neden olarak, serebral arter akım hızını azaltırlar (6,7).

Bir  $\alpha_2$  adrenerjik agonisti olan dexmedetomidin klonidinden 10-100 kat daha selektiftir. Dexmedetomidinin sağlıklı insanlarda ve halotan anestezisi verilen köpeklerde serebral kan akım hızını azalttığı gösterilmiştir (8).

Transkranyal Doppler Ultrasonografi sürekli ve non invaziv olarak orta serebral arter akım hızını (Vmca) ölçebilecek bir tekniğe sahiptir. Her ne kadar orta serebral arter akım hızı mutlak serebral kan akımını yansıtmasa da, serebral arter akımındaki değişiklikler serebral kan akımındaki değişikliklerle doğru orantılıdır (9). Bu yüzden CO<sub>2</sub>'e yanıt olarak gelişen serebrovasküler değişiklikleri değerlendirmek için transkranyal doppler ultrasonografi geçerliliğini kanıtlamış bir yöntemdir (10).

Çalışmamızda  $\alpha_2$  adrenerjik agonisti olan ve premedikasyon olarak kullanılan oral klonidinin, sevofluran anestezisi altında orta serebral arter akım hızı ve serebrovasküler CO<sub>2</sub> cevabı üzerine olan etkilerini transkranyal doppler ultrasonografi kullanılarak ölçmeyi amaçladık.

## MATERYAL ve METOD

Hastane etik kurulundan ve çalışmaya katılacak hastalar bilgilendirilerek izin alındı. Beyin cerrahi kliniğinden, genel anestezi yöntemi ile lomber diskektomi operasyonu planlanan ASA I-II grubu, yaşları 20-60 arasında değişen 36 hasta prospektif rastlantısal ve tek kör olan çalışma kapsamına alındı. Nörolojik, respiratuar, kardiovasküler hastalığı, renal ve karaciğer hastalığı olanlar ile psikotrop ilaç kullananlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınacak hastalar 24 saat öncesinden alkol, kafein,

tütün almamaları konusunda uyarıldılar.

Ameliyat odasına alınan tüm hastaların rutin monitörizasyonu (PM 8060 Vıtara, Drager, Germany) yapıldıktan sonra 20G angiocath ile damar yolu açıldı. Direkt arteriyel kan basıncı ölçümü ve kan gazı takibi için daha öncesinde topikal anestezi uygulanan bölgeden 22G agiocath ile radial arter kanülasyonu sağlandı. Anestezi gazlarının ve CO<sub>2</sub>'nin end-tidal konsantrasyonları (ETCO<sub>2</sub>) multigaz analizörü (Drager Julian, Germany) kullanılarak ölçüldü. Hasta ısısı işlem boyunca bir ısı battanisi kullanılarak 36-37°C de kalması sağlandı.

Hastalar üç gruba ayrıldı. Grup C (n:12)'de olgulara preoperatif 2 saat önce premedikasyon olarak peroral klonidin tablet (Cateprasan) 75 mcg verildi ve sevofluran anestezisi uygulandı. Grup S (n:12)'de olgulara preoperatif 2 saat önce peroral plasebo tablet verildi ve sevofluran anestezisi uygulandı. Grup A (n:12)'de premedikasyon ve anestezi uygulanmaksızın kontrol grubu olarak çalışıldı. Bu gruba Mapleson D solunum sistemi kullanıldı. Bir nasoclip takılmak suretiyle ağız yoluyla solutuldu. Solunum devresinin expiryum kısmına ETCO<sub>2</sub> monitörizasyonu için bağlantı yapıldı.

Anestezi indikasyonu; sevofluran ve % 50 hava % 50 O<sub>2</sub> ile, bir F solutma sistemi kullanılarak yüz maskesi yoluyla yapıldı. Trakeal entübasyon iv 0,15 mg kg<sup>-1</sup> vekuronyum bromid ile sağlandı. Anestezi idamesi 1,2 MAC sevofluran % 50 hava % 50 O<sub>2</sub> içerisinde vekuronyum bromid ve fentanyl ile devam edildi.

Olguların uyanık olduğu A grubunda hastaların solunum sistemine alışmalarından sonra ölçümlere geçildi ve hastaların normal bir respirasyonla istenilen frekansta solumaları sağlanarak normokapnik dönemdeki Vmca değerleri ölçüldü. Daha sonra hastalara ETCO<sub>2</sub> basıncı 10mmHg düşecek şekilde hiperventilasyon yaptırıldı. Stabil ETCO<sub>2</sub> basıncı platosu oluştuğunda Vm (hipokapni) değerleri ölçüldü. Normokapnik ve hipokapnik dönemde has-

talar % 100 O<sub>2</sub> ile solutuldu. Sonrasında hastalar 5 dk. kadar normal solutulduktan sonra hiperkapni oluşturmak için yeniden solutma tekniği kullanılarak (sodalime solunum devresinden çıkarıldı) % 5 CO<sub>2</sub> - % 95 O<sub>2</sub> karışımıyla solumaları sağlandı. ETCO<sub>2</sub> basıncı 10mmHg kadar yükseldiğinde Vm (hiperkapni) değerleri ölçüldü. Her Vmca ölçümüyle eş zamanlı olarak arteriyel kan gazı örneği alındı.

Diğer iki grupta da Vmca ölçümleri cerrahi stimülasyonun etkilerinden kaçınmak için cerrahi başlamadan önce yapıldı. İlk olarak hastanın 10 dk. normokapnide kalması sağlandı. Normokapnideki ölçümlerden sonra sırasıyla hipokapni ve hiperkapniye geçildi. Geçiş aralarında hastalar 5 dk. normokapnide bırakıldı. Tüm zamanlarda Vmca ölçümleri en az üç kez kayıt alınarak yapıldı. Tüm ölçümlerde alınan her kayıt esnasında, eş zamanlı olarak arteriyel kanülden kan gazı örneği alındı. Hipokapni ve hiperkapni, tidal volüm sabit tutularak (10 ml kg<sup>-1</sup>) frekansı değiştirilmek suretiyle sağlandı.

Middle serebral arter (MCA) akım hızı ölümü 2MHz lik transcranial doppler (Multidop T2 DWL, Uberlingen, Germany) kullanılarak ölçüldü. Vmca değerleri ile birlikte Pulsatil indexi (PI) [(peak sistolik hız)-(peak diastolik hız)/Vm] değerleride kaydedildi.

CO<sub>2</sub> Yanıt Eğrisi: Vmca- PaCO<sub>2</sub> ilişkisini en iyi şekilde belirleyebilmek için her bir grupta hipokapni, normokapni ve hiperkapni sırasında elde

edilen Vmca değerlerindeki yüzdelerik değişimler ile CO<sub>2</sub> Yanıt Eğrisi oluşturuldu. Bu eğri lineer regresyon analizi kullanılarak oluşturuldu.

Verilerin değerlendirilmesi, SPSS 10.0 paket program kullanılarak yapıldı. Değerler ortalama ve standart deviasyon (Ort±SD) olarak ifade edildi. Bir değişkenin, gruplarda ortak değişken üzerindeki etkisini incelemek üzere varyans analizi olarak ANOVA testi kullanıldı. Bu test sonucunda anlamlı çıkan durumlarda, Tukey HSD uygulandı. P<0.05'ten küçük değerler anlamlı kabul edildi. CO<sub>2</sub> yanıt eğrisinin hesaplanmasında da lineer regresyon analizi kullanıldı.

## SONUÇLAR

Gruplar arasında yaş, cinsiyet, ağırlık ve boy ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 1).

Tablo 1. Demografik veriler (Ort±SD).

Grup	A	C	S
N	12	12	12
Yaş	39±7	42±10	42±11
Ağırlık	76±5	75±9	76±10
Boy	169±3	171±6	168±10
Cinsiyet	6/6	5/7	6/6

p>0.05 Grup A,S,C için.

Hipokapni, normokapni ve hiperkapni sırasında kaydedilen veriler karşılaştırıldığında, gruplar arasında aynı dönem için pulsatil indeks, kalp tepesi ve PaCO<sub>2</sub> değerleri arasında istatistiksel ola-

Tablo 1. Grupların PaCO<sub>2</sub> Vmca, KTA, OAB ve PI değerleri (Ort±SD).

		Vmca (Ort±SD)	PaCO <sub>2</sub> (Ort±SD)	KTA (Ort±SD)	OAB (Ort±SD)	PI (Ort±SD)
A Grubu	Hipokapni	56±14	30±4	75±9	87±16	,98±,36
	Normokapni	76±17	36±2	76±8	88±16	,79±,20
	Hiperkapni	104±10	46±11	78±8	89±19	,76±,07
C Grubu	Hipokapni	31±6*	32±3	65±13	72±8*	1,14±,26
	Normokapni	39±7*	40±6	67±9	75±8*	,95±,17
	Hiperkapni	46±7*#	47±7	67±16	73±9*	,88±,14
S Grubu	Hipokapni	33±8*	32±5	74±16	74±13*	,94±,25
	Normokapni	44±6*	39±5	74±18	77±14*	,90±,32
	Hiperkapni	64±16*	45±6	69±15	72±14*	,85±,33

\*p<0.05 Grup A'ya göre

#p<0.05 Grup ve S arasında

rak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). (Tablo 2). Ortalama arter basıncı ve Vmca değerleri anestezi alan C ve S grubunda almayan gruba göre anlamlı olarak daha düşük çıkmıştır ( $p<0.05$ ) (Tablo 2). Ayrıca hiperkapni sırasında Vmca değeri Grup C’de S grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Tablo 2).

CO<sub>2</sub> yanıt eğrisi incelendiğinde Grup C’de A ve S grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3. Serebrovasküler PaCO<sub>2</sub> yanıtı.**

	Eğri (cm/s/mmHg)
Grup A	2,9±0,5
Grup S	2,4±0,5
Grup C	1,0±0,1*#

\* $p<0.05$  Grup C ile A arasında anlamlılık

# $p<0.05$  Grup C ile S arasında anlamlılık

## TARTIŞMA

Çalışmamızda plesabo alan sevofluran grubundaki hastalarda (Grup S) Vmca değerleri uyanık olan gruba göre anlamlı düşük çıkarken serebrovasküler CO<sub>2</sub>’nin etkilenmediği görüldü. Klonidin alan hastalarda ise plesabo alan hastalara göre yalnızca hiperkapni halindeki Vmca değerleri anlamlı düşük çıkmıştır. Serebrovasküler CO<sub>2</sub> yalnızca klonidin grubunda anlamlı düşük bulundu.

Sevofluran’ın diğer inhalasyon anestezikleri gibi myokardiyal kontraktileti ve erteryel vazokonstriksiyonu baskılayarak hipotansiyon ve bradikardiye yol açtığı bilinmektedir (11). Genel olarak inhalasyon anesteziklerinin, serebral damarlar üzerine olan etkisinin, normal çift akım metabolizmasının sonucu olarak indirekt vazokonstriktör ve direkt serebral vazodilatör etkileri arasındaki dengeye bağlı olduğu kabul edilmektedir (12). Böylece serebral kan akımı (CBF) üzerindeki net etki, ajan verilmeden önceki serebral metabolizmaya bağlıdır. Çalışmamızda uygulanan 1.2 MAC sevofluran her üç ETCO<sub>2</sub> durumunda Vmca’nı düşürmüş ancak serebrovasküler cevabı etkilememiştir.

Klonidin hem santral hem de periferik sinir uçlarında katekolamin salınımını azaltarak kan basıncı ve kalp atım hızını azaltır. Bu şekilde refleks kan basıncı kontrolünü düzenler (1). Bununla birlikte klonidinle yapılan farklı çalışmalarda, OAB ve KTA üzerine farklı sonuçlar ortaya konmuştur. Klonidin’in 4 µ kg<sup>-1</sup> a kadar OAB ve KTA’n da doz bağımlı azalma yaptığı, bu dozdan sonra vazokonstriksiyon etkisiyle kan basıncı ve kalp hızında artış görüldüğü bildirilmiştir (13,14). Lee ve ark. (15) yaptıkları çalışmada klonidini 5 µ kg<sup>-1</sup> dozda kullandıklarında, OAB’ nın anlamlı olarak düştüğünü, KTA üzerine anlamlı etkisinin olmadığını göstermişlerdir. Carabina ve ark. (16) çalışmalarında klonidinin hipotansif ve bradikardik etkisinin doz bağımlı olduğunu, bu etkilerin artan dozlarla ortaya çıkabileceğini göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda da klonidin 1 µ kg<sup>-1</sup> dozda uygulanmış olup OAB ve KTA’nda anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Klonidinin farklı dozlarda kullanılmış olması, daha yüksek dozlarda hipotansif etkisinin ortaya çıkıyor olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Bu çalışmada klonidin alan grupta yalnızca hiperkapnide serebrovasküler CO<sub>2</sub> yanıtının ve serebral kan akımının anlamlı olarak azaldığını gördük. Bunun yalnızca klonidinin etkisini yoksa sevofluran ve klonidinin sinerjik etkisiyle mi oluştuğunu anlamak zor. Bunun için klonidin verilen ancak anestezi almayan bir grup daha çalışmak gerekirdi. Lee ve ark. (15) klonidin verilen uyanık bireylerde Vmca’nın hipokapnide % 17, normokapnide % 23, hiperkapnide % 27 düştüğünü ve CO<sub>2</sub> vazoreaktivite eğrisinin 2.2 cm/s/mmHg’den 1.2 cm/s/mmHg’ye düştüğünü açıklamışlardır. Bizim çalışmamızda ise bu eğrinin 2.4 cm/s/mmHg’den 1 cm/s/mmHg’ye düştüğü görüldü.

Serebrovasküler CO<sub>2</sub> yanıtının klonidintarafından azaltılmasındaki karmaşık mekanizma çok açık değildir, fakat daha önceki çalışmalar ışığında bazı olası sebepler ortaya koymak mümkündür:

1. Klonidin azalmış bazal Vmca ile CO<sub>2</sub> yanıtını azaltabilir. Bu çalışmada da klonidin Vmca ile birlikte CO<sub>2</sub> yanıt eğrisinde düşürmüştür.
2. CO<sub>2</sub> vazoreaktivite eğrisinde ki düşüşün bir nedeni de muhtemelen klonidine bağlı arteryel basınçta ki düşüşün bir sonucudur (17,18). OAB'nın preklonidin düzeylerine dönesinden sonra Vmca'nın değişmemesinden dolayı CO<sub>2</sub> yanıt eğrisi değişmemiştir. Bu nedenle klonidin etkisinin yalnızca arteryel basınç üzerinden yaptığını söylemekte zordur.
3. Klonidin santral venöz resistansı (CVR) artırarak CO<sub>2</sub> yanıtını azaltabilir. Yüksek CVR, düşük PaCO<sub>2</sub> nedeniyle CBF değişikliklerine neden olur. Klonidin verilmesinden sonra CVR daha da artarak CO<sub>2</sub> vazoreaktivite eğrisini düşürür. Ackerman ve ark. (19) daha yüksek CVR ile PaCO<sub>2</sub>'ye bağlı serebral kan akımı değişikliğinin inhibe olduğunu bildirmişlerdir.
4. Klonidin CO<sub>2</sub> cevabını hiperkapniye bağlı locus coreleus tetiklemesini inhibe ederek azaltıyor olabilir. Elam ve ark. (20) hiperkapni sırasında artan locus coreleus aktivitesinin klonidinle suprese olduğunu göstermiştir. Dolayısıyla klonidin hiperkapniye bağımlı olarak oluşan serebrovasküler dilatasyonu, locus coreleus aktivitesini inhibe ederek azaltır.

Sonuç olarak sevofluran anestezisinde premedikasyon olarak kullanılan  $\alpha_2$  reseptör agonisti olan klonidin, hiperkapni sırasında Vmca değerini düşürmesi ve CO<sub>2</sub>'e olan serebrovasküler cevabı azaltması nedeniyle kranial cerrahilerde kullanılmasının uygun olduğu görüşündeyiz.

## KAYNAKLAR

1. **Maze M, Tranquilli W:** Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 74(3):581-605.
2. **Kamibayashi T, Maze M:** Clinical uses of alpha2 -adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000;93(5):1345-9.
3. **Lichter JL:** Psychological preparation and preoperative medication. In: *Anesthesia*, Miller RD (ed), Churchill Livingstone, New York 1986;895-929.
4. **Lee AJ, Atkinson RS:** The pharmacology of drugs used for preoperative and postoperative medication. In: *A synopsis*

- of anaesthesia, IOP Pub Ltd, Bristol pp. 118-145, 1987.
5. **Trevor AJ, Way WL:** Sedative-hypnotics. In: *Basic and Clinical Pharmacology*, Katzung BG (ed), fifth edition, Librarie du Liban, printed in Lebanon, p.306 -320, 1992.
6. **James IM, Larbi E, Zaimis E:** The effect of the acute intravenous administration clonidine (St 155) on cerebral blood flow in man. *Br J Pharmacol* 1970;39(1):198P-199P
7. **Skärby T:** Pharmacological properties of prejunctional alpha-adrenoceptors in isolated feline middle cerebral arteries; comparison with the postjunctional alpha-adrenoceptors. *Acta Physiol Scand* 1984;122(2):165-74.
8. **Massara F, Limone P, Cagliero E, Tagliabue M, Isaia GC, Molinatti GM:** Effects of naloxone on the insulin and GH responses to alpha-adrenergic stimulation with clonidine. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1983;103(3):371-5.
9. **Bishop CC, Powell S, Rutt D, Browse NL:** Transcranial Doppler measurement of middle cerebral artery blood flow velocity: a validation study. *Stroke* 1986;17(5):913-5.
10. **Markwalder TM, Grolimund P, Seiler RW, Roth F, Aaslid R:** Dependency of blood flow velocity in the middle cerebral artery on end-tidal carbon dioxide partial pressure--a transcranial ultrasound Doppler study. *J Cereb Blood Flow Metab* 1984;4(3):368-72.
11. **Edward Morgan G:** *Clinical Anesthesiology*, 3. ed 145-6, 2004.
12. **Related Articles, Links Drummond JC, Todd MM, Scheller MS, Shapiro HM:** A comparison of the direct cerebral vasodilating potencies of halothane and isoflurane in the New Zealand white rabbit. *Anesthesiology* 1986;65(5):462-7.
13. **Costello TG, Cormack JR:** Clonidine premedication decreases hemodynamic responses to pin head-holder application during craniotomy. *Anesth Analg* 1998;86(5):1001-4.
14. **Engelman E, Lipszyc M, Gilbert E, Van der Linden P, Bellens B, Van Romphey A, de Rood M:** Effects of clonidine on anesthetic drug requirements and hemodynamic response during aortic surgery. *Anesthesiology* 1989;71(2):178-87.
15. **Lee HW, Caldwell JE, Dodson B, Talke P, Howley J:** The effect of clonidine on cerebral blood flow velocity, carbon dioxide cerebral vasoreactivity, and response to increased arterial pressure in human volunteers. *Anesthesiology* 1997; 87(3):553-8.
16. **Carabine UA, Wright PM, Moore J:** Preanaesthetic medication with clonidine: a dose-response study. *Br J Anaesth* 1991;67(1):79-83.
17. **Schmidt JF, Waldemar G, Paulson OB:** Arterial CO<sub>2</sub> tension and cerebral vascular reactivity during the induction of acute hypertension and hypotension in the awake human. *J Neurosurg Anesthesiol* 1990;2(2):92-6
18. **Harper AM, Glass HI:** Effect of alterations in the arterial carbon dioxide tension on the blood flow through the cerebral cortex at normal and low arterial blood pressures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1965;28(5):449-52.
19. **Ackerman RH, Zilkha E, Bull JW, Du Boulay GH, Marshall J, Russell RW, Symon L:** The relationship of the CO<sub>2</sub> reactivity of cerebral vessels to blood pressure and mean resting blood flow. *Neurology* 1973;23(1):21-6.
20. **Elam M, Yao T, Thorén P, Svensson TH:** Hypercapnia and hypoxia: chemoreceptor-mediated control of locus coeruleus neurons and splanchnic, sympathetic nerves. *Brain Res* 1981;222(2):373-81.