

## **Ксеноновая анестезия в нейрохирургии**

*В последнее время как в России, так и во всем мире возрождается интерес к ксенону. Множество положительных эффектов ксенона, в отсутствие доказанных побочных эффектов, позволяет предположить широкое изучение и распространение ксеноновой анестезии в недалеком будущем. Говоря о достоинствах ксенона как анестетика, следует отметить, что ксенон лишен токсического, тератогенного, мутагенного, канцерогенного, аллергического и эмбриотоксического действия. Наоборот, обладает умеренным иммуностимулирующим действием; экологически чист и безопасен и, что немаловажно, не представляет угрозы для персонала операционной. Многие авторы уже называют ксенон «идеальным анестетиком XXI века». Кардиопротективные свойства ксенона и способность поддерживать стабильность показателей гемодинамики делают ксенон анестетиком выбора у соматически ослабленных больных с высоким анестезиологическим риском.*

*В то же время, длительно существовавшее мнение о ксеноне как об ингаляционном анестетике повышающем внутричерепное давление препятствовало развитию ксеноновой анестезии в нейрохирургии. Сегодня представления о возможности применения ингаляционных анестетиков и в том числе ксенона в нейрохирургии изменились. В практику нейроанестезиологии успешно внедрены изофлуран и севофлуран в составе многокомпонентной сбалансированной анестезии. Появляются данные о том, что ксенон не только не противопоказан нейрохирургическим больным, но, наоборот, может и должен применяться в нейрохирургии. Отдельного рассмотрения заслуживает подтвержденное *in vivo* нейропротективное действие ксенона. Становится очевидной необходимость всестороннего изучения ксеноновой анестезии у нейрохирургических больных.*

### **Анестетические свойства ксенона**

Ксенон - мощный гипнотик. Nakata et al изучали возможность интраоперационного восстановления сознания на этапе разреза кожи при анестезии ксеноном и закисью азота (40, 41). При ингаляции закиси азота частота интраоперационного восстановления сознания была достоверно выше, чем при ингаляции ксенона. Сходные результаты получены в исследовании М.И.Руденко (2). В этом исследовании после насыщения и достижения концентрации ксенона 65-68% BIS составлял 30% (глубокая анестезия). В ходе операции снижение концентрации ксенона во вдыхаемом газе до 40% поддерживало BIS в пределах 40-60% (глубокая седация). Снижение концентрации ксенона во

вдыхаемом газе до 30 % и ниже повышало BIS до 70-78 % (возможность восстановления сознания). Интересно, что в контрольной группе, получавшей закись азота с кислородом в соотношении 60:40 у 20-25% больных во время операции BIS составлял 68-78%, что недопустимо для объемных хирургических вмешательств. В работах Н.Е.Булова также изучалась глубина анестезии ксеноном при помощи BIS-мониторинга. Авторы пришли к выводу, что ксенон обладает хорошим гипнотическим эффектом (1). Hirota совсем недавно (2006г.) показал, что ксенон дозозависимо снижает BIS и угнетает вызванные слуховые потенциалы (28). Это выгодно отличает ксенон от других анестетиков, действующих на NMDA-рецепторы, - закиси азота и кетамина. Автор заключает, что методики биспектрального индекса и вызванных слуховых потенциалов позволяют надежно и точно определить глубину ксеноновой анестезии и не подходят для определения адекватности анестезии кетаминем и закисью азота. Схожие данные, но только для слуховых вызванных потенциалов были еще раньше получены Goto (23). Только в этой работе акцент делался не на поддержание анестезии, а на пробуждение. Было показано, что динамика вызванных слуховых потенциалов позволяет достоверно предсказать пробуждение при ксеноновой анестезии и не подходит для анестезии закисью азота. Возможность дозозависимого углубления анестезии, низкая частота интраоперационного восстановления сознания, а также возможность получения достоверной информации о глубине анестезии и предсказуемость восстановления сознания без сомнения еще будут по достоинству оценены в нейрохирургической анестезиологии.

Быстрое пробуждение вследствие низкого коэффициента распределения кровь/газ – еще один плюс ксенона как анестетика. Говоря о нейрохирургии, следует упомянуть не только самые разные оперативные вмешательства, известные под общим названием «краниотомии в сознании». Быстрое пробуждение больного после операции с целью оценки неврологического статуса стало «золотым стандартом» послеоперационного ведения нейрохирургических больных, а замедленное пробуждение считается надежным критерием периоперационного осложнения – геморрагического или ишемического. Все современные анестетики (пропофол, изофлуран, севофлуран) оцениваются в нейрохирургии, исходя из их влияния на пробуждение. Получены достоверные данные, что после прекращения подачи ксенона в контур больной просыпается через 2 мин, а полное восстановление сознания отмечается через 4-5 мин. По скорости восстановления сознания ксенон сопоставим с пропофолом, традиционно используемым во время краниотомии в сознании. Было показано, что более быстрое пробуждение отмечается при анестезии ксеноном, чем при анестезии закисью азота/изофлураном и закисью

азота/севофлураном (25). Особенно важно, что пробуждение после ксеноновой анестезии не зависит от продолжительности анестезии (24). Все это указывает на заманчивые перспективы применения ксенона в нейрохирургии.

Анестетические свойства ксенона изучены подробно. Не изученным остается влияние ксенона на проницаемость ГЭБ, продукцию и резорбцию ликвора, судорожную активность. Имеются только данные, что при анестезии ксеноном на глубине, соответствующей биспектральному индексу 40-60% на ЭЭГ отмечалась синхронизация и записывались низкочастотные ритмы (дельта и тета) (1, 54). Следует подчеркнуть, что ксенон не снижает среднее АД и обеспечивает гемодинамически стабильное течение анестезии, что позволяет поддерживать гемодинамическую составляющую перфузии мозга на стабильно высоком уровне.

### **Влияние ксенона на метаболизм мозга, МК, сопряжение метаболизма и кровотока, ауторегуляцию мозговых сосудов и ВЧД.**

Данные о влиянии ксенона на МК более чем противоречивы. Исторически сложилось, что интерес к ксенону был обусловлен, в первую очередь, его хорошей диффузионной способностью и возможностью применения в функциональной диагностике с целью оценки кровотока. Радиоактивные и стабильные изотопы ксенона долгое время применялись и применяются при компьютерной томографии с целью оценки регионарного кровотока в поврежденных участках головного мозга. Очевидно, что достоверность исследования мозгового кровотока напрямую зависит от «нейтральности» ксенона в отношении мозгового кровотока, т.е. свойства не увеличивать его. Это входит в противоречие с характеристиками ксенона как анестетика, увеличивающего органный и в том числе церебральный кровоток. Вместе с вопросом достоверности исследования встала и проблема влияния ксенона на ВЧД. Как уже было отмечено, повышение мозгового кровотока является фактором нарастания внутричерепной гипертензии. Понятно, что томографическое исследование с усилением ксеноном показано больным с внутричерепной патологией. В большинстве случаев такие больные уже страдают от внутричерепной гипертензии, и дальнейшее повышение внутричерепного давления для них не безопасно.

В работах двадцатилетней давности исследователи были единодушны: краткосрочная ингаляция ксенона приводит к такому увеличению регионарного МК, которое не позволяет использовать ксенон для оценки мозгового кровотока (27, 32). Junck приводит данные, согласно которым ингаляция 80% ксенона в течение 1 или 2 мин или ингаляция 40% ксенона в течение 2 мин вызывает повышение кровотока в коре на 75-96%

(32). Hartmann, однако, добавляет, что повышение МК отмечалось при краткосрочной ингаляции ксенона, а при длительной ингаляции наблюдалось снижение МК (27). Так или иначе, долгие годы считалось, что ксенон повышает МК и с ним ВЧД. Такая позиция не могла не отразиться на внимании нейроанестезиологов к ксенону.

Со временем тенденции изменились. Многие ученые признавали, что ксенон увеличивает МК, но изучали не просто величину МК, а сопряжение МК с метаболизмом, регуляторные механизмы и конечное влияние на ВЧД. Акцент сместился с величины МК на собственно величину ВЧД и адекватность перфузии мозга. Эта двойственность лучше всего отражена в работе Plougmann et al (43). Авторы пишут, что у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой (менее 7 баллов по шкале комы Глазго) и изначальной умеренной гипервентиляцией ( $\text{PaCO}_2 = 32$  мм рт.ст.) ингаляция 33% ксенона достоверно и значительно повышала ВЧД и снижала ЦПД, причем ВЧД оставалось резистентным к увеличиваемой гипервентиляции. Правда, с оговоркой, что резистентность отмечалась только у больных с изначально более низким ВЧД и более высоким ЦПД. Авторы предположили, что имеется высокая индивидуальная вариабельность в изменении МК в ответ на ингаляцию ксенона. Далее авторы рекомендуют у больных с внутричерепной гипертензией во время ингаляции ксенона все же применять гипервентиляцию. И, наконец, в последнем выводе авторы указывают, что, исходя из значений артерио-венозной разницы по кислороду, ксенон не вызывает ни олигемии, ни ишемию.

Тон более поздних работ не категоричен. Есть даже сообщение о том, что ксенон снижает МК в зрительной коре (34). Nahn описывает увеличение линейной скорости кровотока при ингаляции ксенона, но параллельно указывает на его положительные гемодинамические эффекты, заключая, что ксенон был бы идеальным анестетиком, если бы не его влияние на МК (26). Horn также подтверждает увеличение регионарного МК, но описывает выраженные индивидуальные различия (30). Schmidt приводит следующие данные: после ингаляции 79% ксенона перфузия ствола мозга возросла на 63%, коры – на 38%, продолговатого мозга – на 35%, мозжечка – на 34%; и рекомендует применять ксенон у больных с внутричерепной гипертензией с осторожностью (50). В ряде работ показано, что во время насыщения ксеноном регионарный МК увеличивается, а по достижении равновесного состояния остается в стадии плато (21, 31). Frietsch et al продемонстрировали, что во время равновесного состояния значения регионарного МК и потребления мозгом глюкозы не отличались от значений в контрольной группе, не получавшей анестетик (21). При этом в группе ксенона сопряжение мозгового кровотока и метаболизма было сохранено, хотя и установлено на более высоком уровне. В исследованиях Darby et al ингаляция 33% ксенона на фоне гипервентиляции приводила к

повышению ВЧД, но не более чем на 1 мм рт.ст (13, 14). Schmidt et al в последовательной серии работ отмечают сохранность ауторегуляции при ингаляции ксенона в максимальной концентрации (79%), отсутствие повышения регионарного МК и ВЧД и сохранность ауторегуляции при ингаляции ксенона в концентрации 75% в течение 4 часов (в отличие от закиси азота, которая существенно увеличивала МК и ВЧД) (48, 51, 53). Следует отметить, что ВЧД в этих работах измерялось прямым способом при помощи датчика внутричерепного давления. Таким образом, авторы заключили, что ксенон безопасен у больных с внутричерепной гипертензией, а добиться снижения ВЧД при ингаляции ксенона можно при помощи гипервентиляции. Кроме того, по соотношению лактат/пируват и уровню глицерола исследователи подтвердили отсутствие у ксенона нейротоксического действия в сравнении с закисью азота (52). Апологией ксеноновой анестезии можно считать статью Fink et al, в которой написано, что ксенон не влияет на регионарный МК и ауторегуляцию МК и поэтому может применяться в нейроанестезиологии (20).

В последнее время прослеживается четкая тенденция к признанию ксенона в качестве анестетика для нейрохирургических вмешательств. И основания для этого весьма серьезные. Стали известны другие механизмы предотвращения интраоперационной ишемии и улучшения неврологического исхода. Опосредованная ксеноном блокада NMDA-рецепторов позволила причислить ксенон к препаратам с нейропротективным действием.

### **Нейропротективные свойства ксенона**

Известно, что в основе вторичного повреждения головного мозга, во многом определяющего исход острой церебральной патологии, лежит явление экситотоксичности. Образующиеся в процессе ишемии, гипоксии и реперфузии свободные радикалы вызывают высвобождение возбуждающей аминокислоты глутамата. Одновременно с этим нарушается обратный захват глутамата. Глутамат взаимодействует с NMDA-рецепторами, в результате открываются вольтаж-зависимые медленные кальциевые каналы и начинается неконтролируемое накопление кальция в клетке. Повышение концентрации свободного внутриклеточного кальция запускает процесс образования мощных межклеточных мессенджеров, таких как оксид азота и метаболиты жирных кислот. Опосредованный кальцием каскад внутриклеточных реакций быстро приводит к внутриклеточному ацидозу и гибели нейрона. Для запуска нейродегенеративных процессов через взаимодействие глутамата с NMDA-рецептором достаточно короткой, всего в несколько минут, ишемии. Современные исследования направлены на размыкание

замкнутого круга, возникающего при ишемии и реперфузии. Ведется поиск путей фармакологического воздействия на процессы, вызывающие вторичное повреждение ЦНС. Изучаются все звенья цепи: образование свободных радикалов, накопление возбуждающей аминокислоты глутамата, взаимодействие глутамата с NMDA-рецепторами, открытие кальциевых каналов, накопление внутриклеточного кальция и т.д. Исследуются возможности применения ингибиторов высвобождения глутамата, антагонистов NMDA-рецепторов, блокаторов вольтаж-зависимых кальциевых каналов, ингибиторов образования супероксида (ингибиторов простагландинсинтазы, 5-липоксигеназы, ксантинооксидазы), естественных (СОД, альфа-токоферол) или синтетических ловушек свободных радикалов, хелатов железа, стабилизаторов клеточных мембран.

Ксенон – естественный антагонист NMDA-рецепторов.

В отличие от других анестетиков с аналогичным действием (закиси азота и кетамина), ксенон не обладает нейротоксичностью, что может быть связано с их различным влиянием на высвобождение дофамина (37, 46). В работах Ma et al. крысам вводили крысам NMDA и оценивали экспрессию гена c-Fos в гипоталамусе как показатель повреждения нервной ткани (37). Было показано, что ксенон оказывал дозозависимое подавляющее воздействие на экспрессию этого гена, тогда как закись азота и кетамин оказывали дозозависимое стимулирующее воздействие. Нивелировать отрицательное воздействие закиси азота и кетамина удалось при помощи галоперидола – антагониста допаминовых рецепторов. Это исследование еще раз подчеркнуло уникальность ксенона в ряду анестетиков. Лишь в немногочисленных работах, где не ставится под сомнение нейропротективное действие ксенона, предполагают наличие у него нейротоксичности при использовании высоких концентраций (выше 75%) (3, 4, 15). Тем не менее, при использовании ксеноно-кислородной смеси 75:25 Schmidt et al отмечают, что после четырехминутной остановки кровообращения и последующей реперфузии у свиней уровень маркера нейронального повреждения глицерола во время реперфузии был ниже и быстрее возвратился к норме в группе ксенона по сравнению с контрольной группой, получившей ТВВА (49).

Говоря о биохимических показателях нейронального повреждения, следует отметить, что ксенон оказывает дозозависимое действие. В работе Wilhelm et al было показано, что при воздействии на культуру клеток нейрон-глия депривацией кислорода ксенон в концентрации 60% снижал уровень ЛДГ до исходного, а при воздействии NMDA и глутаматом ксенон в концентрации 75% снижал уровень ЛДГ на 80%. Сходные результаты были получены in vivo. Важно, что биохимические результаты in vivo (на

крысах) соотносились с гистологическими результатами при оценке дегенерации нейронов в *nucleus arcuatus* гипоталамуса (56). В исследовании *Nomi* так же получена корреляция между положительным влиянием ксенона на функциональный исход и гистологическими данными о размере очага инфаркта у мышей через 24 часа после 60минутной окклюзии средней мозговой артерии (29).

Аналогичные результаты получены в работах *Dingley*, в которых у новорожденных крыс моделировали гипоксический инсульт, перевязывая одну из сонных артерий (16). Животных поделили на 2 группы: получающих в течение 3 часов смесь 50%Xe / 30%O<sub>2</sub> / 20%N<sub>2</sub> или 30%O<sub>2</sub> / 70%N<sub>2</sub>. Через неделю после гипоксии-ишемии в группе, получавшей ксенон, наблюдали выраженный общий защитный эффект (на 80% меньше повреждений), распространяющийся на кору/белое вещество, гиппокамп, базальные ганглии, таламус. Это позволило авторам заключить, что трехчасовая ингаляция ксенона после ишемии-гипоксии у новорожденных крыс обеспечивала кратковременную нейропротекцию. Результаты, полученные на крысах, дают основания надеяться на защитное действие ксенона при перинатальной асфиксии и уменьшение неврологического дефицита у новорожденных, испытавших гипоксию в родах. Авторы утверждают, что поскольку ксенон не обладает параллельно нейротоксическим действием и не имеет побочных эффектов при анестезии, он может стать препаратом выбора при лечении перинатальной гипоксии-ишемии у новорожденных.

Продолжая тему перинатальной ишемии-гипоксии, следует упомянуть работу *Ma* по комбинированному применению ксенона и гипотермии для нейропротекции при асфиксии новорожденных (35). *In vitro* использовали культивируемые нейроны, поврежденные депривацией глюкозы. Раздельное воздействие ксеноном и гипотермией не оказало нейропротективный эффект, совместное применение было более эффективным. *In vivo* создали ишемию-гипоксию у новорожденных крыс. Через четыре часа после ишемии на крыс воздействовали ксеноном и гипотермией. По морфологическим и функциональным критериям определили выраженное синергическое нейропротективное действие сочетания ксенона и гипотермии. Здесь акцент сделан не на способность ксенона блокировать NMDA-рецепторы, а на возможное его антиапоптозное действие. Высказано предположение, что не только гипотермия, но и ксенон обладают влиянием на апоптоз, и поэтому эффективны в терапии перинатальной асфиксии. Так же, как и *Dingley et al*, *Ma et al* показали на примере перинатальной асфиксии, что ксенон необходимо использовать в лечении острого ишемического повреждения головного мозга.

Интересно, что ксенон как антагонист NMDA-рецепторов способен потенцировать действие других препаратов или методик применяемых для борьбы с ишемией. Так,

далеко не все анестетики можно сочетать с гипотермией. Например, закись азота в концентрации равной МАК оказывает стимулирующее действие на симпатическую нервную систему и повышает порог вазоконстрикции. В отличие от закиси азота ксенон не вызывает симпатическую активацию и не повышает порог вазоконстрикции. В работе Goto поддерживали температуру среды 23° и определяли порог холодовой вазоконстрикции по градиенту кожной температуры предплечье-палец кисти для смеси ксенон 43% / изофлуран 0,5%; закись азота 63% / изофлуран 0,5%; изофлуран изолированно 1,2% (22). Для смеси ксенон / изофлуран порог вазоконстрикции составил  $34,6 \pm 0,8^\circ$ ; для смеси закись азота / изофлуран –  $35,7 \pm 0,6^\circ$ ; изофлурана –  $35,1 \pm 0,6^\circ$ . Таким образом, низкий порог холодовой вазоконстрикции позволяет сочетать ингаляцию ксенона с интраоперационной гипотермией и достигать синергизма в отношении интраоперационной гипоксии.

Совсем недавно (декабрь 2006г.) описано сочетанное нейропротективное действие ксенона и агониста альфа2-адренорецепторов дексметомидина *in vitro* (оценивалось по морфологическим критериям через неделю после депривации культуры клеток нейрон-глия глюкозы и кислорода) и *in vivo* (оценивалось по функциональному исходу через месяц после 90минутной окклюзии у мышей общей сонной артерии) (44). Это сообщение особенно интересно в свете появляющихся данных о достоинствах дексметомидина при краниотомии в сознании (5-7, 10, 19, 38, 39, 45). Таким образом, открываются перспективы сочетания ксенона с другими фармакологическими и не фармакологическими методами защиты мозга.

Другое новое направление в изучении нейропротективных свойств ксенона – это прекондиционирование ксеноном в условиях высокого риска гипоксии и ишемии. О профилактическом использовании ксенона для предупреждения развития ишемических повреждений в условиях гипоксии идет речь в статье Ma et al «Предварительное воздействие ксенона уменьшает повреждение мозга при асфиксии новорожденных у крыс» (36). Авторы изучали нейропротективную эффективность ксенона при использовании его перед инсультом (так называемое прекондиционирование). *In vitro* использовали культуру клеток нейрон-глия. Ишемию провоцировали депривацией кислорода и глюкозы. Перед ишемией на культуру клеток в течение двух часов воздействовали ксеноном. Через 24 часа после ишемии оценивали уровень лактатдегидрогеназы. Исследователи отмечают дозозависимое снижение высвобождения лактатдегидрогеназы из клеток, на которые перед ишемией воздействовали ксеноном. *In vivo* исследования проводились на подвергшихся асфиксии новорожденных крысах. Было отмечено, что предварительное воздействие ксенона уменьшало размеры инфаркта мозга.



Более того, в течение месяца сохранялось улучшение неврологического статуса. Предварительная ингаляция ксенона способствовала увеличению уровня посттранскрипционного фактора pCREB (фосфорилированного цАМФ-зависимого элемента связывающего белка) и повышающей регуляции белков Bcl-2 и нейротрофического фактора мозга. Высказано предположение, что выживание нейронов после прекондиционирования ксеноном связано с синтезом белков, регулируемым pCREB. К сожалению, пока достаточно мало работ, посвященных прекондиционированию ксеноном, чтобы можно было предположить, что со временем эта методика войдет в анестезиологическую практику, в первую очередь, в ситуациях, когда требуется антигипоксическая защита мозга в наркозе.

В статье Sanders с говорящим названием *Anesthesia induced neuroprotection* говорится о прекрасных результатах применения ксенона в ряду ингаляционных анестетиков воздействующих на NMDA-рецепторы (47). В статье Wilhelm et al. «Эффект ксенона на моделях нейронального повреждения *in vivo* и *in vitro*» авторы пишут, что необходимость исследований по ксенону связана с *«ключевой ролью NMDA-рецепторов в повреждении нейронов»* (56).

Тем не менее, уже появились сообщения о хорошем долгосрочном эффекте ксенона, правда, не в чистом виде, а в комбинации с другими противоишемическими методиками или препаратами. Среди приведенных выше работ можно выделить исследование Ma по комбинированию ксенона с гипотермией, где высказано предположение об антиапоптозном действии ксенона, и исследование Rajakumaraswamy по комбинированию ксенона с дексметомидином, в котором также отмечается хороший функциональный исход (35, 44). Кроме того, хороший функциональный исход отмечен при проведении прекондиционирования ксеноном (36).

Очевидно, что существуют перспективы применения ксенона в качестве средства, направленного на предотвращение интраоперационной ишемии и улучшение неврологического исхода. Нейропротективные свойства ксенона требуют дальнейшего изучения.

На сегодняшний день ксенон зарекомендовал себя как многообещающий анестетик, который со временем займет свое место в нейроанестезиологии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Буров Н.Е., Потапов В.Н., Макеев Г.Н. *Ксенон в анестезиологии*. Пульс. 2000.
2. Руденко М.И., Паськов В.Г., Таубаев Б.М. et al. Опыт применения ксеноновой анестезии в Главном военном клиническом госпитале им. акад. Н.Н.Бурденко.// *Клиническая анестезиология и реаниматология* .2006. 3: 58-64
3. Abraini JH, David HN, Lemaire M. Potentially neuroprotective and therapeutic properties of nitrous oxide and xenon.// *Ann N Y Acad Sci*. 2005. 1053: 289-300
4. Abraini JH, David HN, Nicole O. Neuroprotection by nitrous oxide and xenon and its relation to minimum alveolar concentration.// *Anesthesiology* .2004.101: 260-1; author reply 1
5. Almeida AN, Tavares C, Tibano A. Dexmedetomidine for awake craniotomy without laryngeal mask.// *Arq Neuropsiquiatr*. 2005. 63: 748-50
6. Ard J, Doyle W, Bekker A. Awake craniotomy with dexmedetomidine in pediatric patients. // *J Neurosurg Anesthesiol* . 2003.15: 263-6
7. Ard JL, Jr., Bekker AY, Doyle WK. Dexmedetomidine in awake craniotomy: a technical note.// *Surg Neurol* . 2005. 63: 114-6; discussion 6-7
8. Basu A, Krady JK, Levison SW. Interleukin-1: a master regulator of neuroinflammation.// *J Neurosci Res* . 2004. 78: 151-6
9. Basu A, Krady JK, O'Malley M. The type 1 interleukin-1 receptor is essential for the efficient activation of microglia and the induction of multiple proinflammatory mediators in response to brain injury. // *J Neurosci* . 2002. 22: 6071-82
10. Bekker AY, Kaufman B, Samir H, Doyle W.// The use of dexmedetomidine infusion for awake craniotomy. *Anesth Analg* .2001. 92: 1251-3
11. Block F BI, Nolden-Koch M. Inflammation contribute to the postponed ischemic neuronal damage following treatment with glutamate antagonists in rats. // *Neurosci Lett* 2001.298: 103-6
12. Coimbra C, Drake M, Boris-Moller F et al.. Long-lasting neuroprotective effect of postischemic hypothermia and treatment with an anti-inflammatory/antipyretic drug. Evidence for chronic encephalopathic processes following ischemia.// *Stroke*. 1996.27: 1578-85
13. Darby JM, Nemoto EM, Yonas H et al. Stable xenon does not increase intracranial pressure in primates with freeze-injury-induced intracranial hypertension. // *J Cereb Blood Flow Metab* 1991.11: 522-6
14. Darby JM, Yonas H, Pentheny S et al. Intracranial pressure response to stable xenon inhalation in patients with head injury. // *Surg Neurol* .1989.32: 343-5

15. David HN, Leveille F, Chazalviel L et al.. Reduction of ischemic brain damage by nitrous oxide and xenon. // *J Cereb Blood Flow Metab* . 2003.23: 1168-73
16. Dingley J, Tooley J, Porter H et al. Xenon provides short-term neuroprotection in neonatal rats when administered after hypoxia-ischemia. *Stroke* .2006.37: 501-6
17. Du C HR, Scernansky C, Hsu C et al. Very delayed infarction after mild focal cerebral ischemia: a role for apoptosis? // *J Cereb Blood Flow Metab* .1996.16: 195-201
18. Elsersy H, Sheng H, Lynch JR et al.. Effects of isoflurane versus fentanyl-nitrous oxide anesthesia on long-term outcome from severe forebrain ischemia in the rat.// *Anesthesiology* .2004.100: 1160-6
19. Everett LL, van Rooyen IF, Warner MH et al. Use of dexmedetomidine in awake craniotomy in adolescents: report of two cases.// *Paediatr Anaesth* .2006.16: 338-42
20. Fink H, Blobner M, Bogdanski R et al. Effects of xenon on cerebral blood flow and autoregulation: an experimental study in pigs. // *Br J Anaesth* .2000.84: 221-5
21. Frietsch T, Bogdanski R, Blobner M et al. Effects of xenon on cerebral blood flow and cerebral glucose utilization in rats.// *Anesthesiology* .2001.94: 290-7
22. Goto T, Matsukawa T, Sessler DI et al. Thermoregulatory thresholds for vasoconstriction in patients anesthetized with various 1-minimum alveolar concentration combinations of xenon, nitrous oxide, and isoflurane. // *Anesthesiology* .1999.91: 626-32
23. Goto T, Nakata Y, Saito H et al. The midlatency auditory evoked potentials predict responsiveness to verbal commands in patients emerging from anesthesia with xenon, isoflurane, and sevoflurane but not with nitrous oxide.// *Anesthesiology* .2001.94: 782-9
24. Goto T, Saito H, Nakata Y et al. Emergence times from xenon anaesthesia are independent of the duration of anaesthesia. // *Br J Anaesth* .1997.79: 595-9
25. Goto T, Saito H, Shinkai M et al.. Xenon provides faster emergence from anesthesia than does nitrous oxide-sevoflurane or nitrous oxide-isoflurane. // *Anesthesiology* .1997.86: 1273-8
26. Hahn C WF, Stork J, Rath T et al. Effects of xenon on cerebral blood flow velocities are time-dependent.// *Anesthesiology* 2001.95
27. Hartmann A, Dettmers C, Schuier FJ et al. Effect of stable xenon on regional cerebral blood flow and the electroencephalogram in normal volunteers. // *Stroke* 1991.22: 182-9
28. Hirota K. Special cases: ketamine, nitrous oxide and xenon. // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* .2006.20: 69-79
29. Homi HM, Yokoo N, Ma D et al. The neuroprotective effect of xenon administration during transient middle cerebral artery occlusion in mice. *Anesthesiology*. 2003. 99: 876-81

30. Horn P, Vajkoczy P, Thome C et al. Xenon-induced flow activation in patients with cerebral insult who undergo xenon-enhanced CT blood flow studies. // *AJNR Am J Neuroradiol* .2001.22: 1543-9
31. Horn P, Vajkoczy P, Thome C et al. Effects of 30% stable xenon on regional cerebral blood flow in patients with intracranial pathology.// *Keio J Med* .2000.49 Suppl 1: A161-3
32. Junck L, Dhawan V, Thaler HT et al. Effects of xenon and krypton on regional cerebral blood flow in the rat.// *J Cereb Blood Flow Metab* .1985.5: 126-32
33. Koerner IP, Brambrink AM. Brain protection by anesthetic agents. // *Curr Opin Anaesthesiol* .2006. 19: 481-6
34. Liotti M, Martin CC, Gao JH et al. Xenon effects on regional cerebral blood flow assessed by 15O-H2O positron emission tomography: implications for hyperpolarized xenon MRI.// *J Magn Reson Imaging* .1997.7: 761-4
35. Ma D, Hossain M, Chow A et al. Xenon and hypothermia combine to provide neuroprotection from neonatal asphyxia. // *Ann Neurol* .2005.58: 182-93
36. Ma D, Hossain M, Pettet GK et al. Xenon preconditioning reduces brain damage from neonatal asphyxia in rats. // *J Cereb Blood Flow Metab* .2006. 26: 199-208
37. Ma D, Wilhelm S, Maze M et al. Neuroprotective and neurotoxic properties of the 'inert' gas, xenon. // *Br J Anaesth* . 2002.89: 739-46
38. Mack PF, Perrine K, Kobylarz E et al. Dexmedetomidine and neurocognitive testing in awake craniotomy.// *J Neurosurg Anesthesiol* .2004.16: 20-5
39. Moore TA, 2nd, Markert JM, Knowlton RC. Dexmedetomidine as rescue drug during awake craniotomy for cortical motor mapping and tumor resection. // *Anesth Analg* 2006.102: 1556-8
40. Nakata Y, Goto T, Ishiguro Y et al. Xenon suppresses the hypnotic arousal in response to surgical stimulation.// *J Clin Anesth* .1999.11: 305-9
41. Nakata Y, Goto T, Saito H et al. Plasma concentration of fentanyl with xenon to block somatic and hemodynamic responses to surgical incision. // *Anesthesiology* .2000.92: 1043-8
42. Patel P. No magic bullets: the ephemeral nature of anesthetic-mediated neuroprotection.// *Anesthesiology* .2004.100: 1049-51
43. Plougmann J, Astrup J, Pedersen J et al. Effect of stable xenon inhalation on intracranial pressure during measurement of cerebral blood flow in head injury.// *J Neurosurg* 1994.81: 822-8

44. Rajakumaraswamy N, Ma D, Hossain M et al. Neuroprotective interaction produced by xenon and dexmedetomidine on in vitro and in vivo neuronal injury models.// *Neurosci Lett* .2006.409: 128-33
45. Sakaguchi Y, Takahashi S. [Dexmedetomidine]. // *Masui*. 2006.55: 856-63
46. Sakamoto S, Nakao S, Masuzawa M et al. The differential effects of nitrous oxide and xenon on extracellular dopamine levels in the rat nucleus accumbens: a microdialysis study. // *Anesth Analg* . 2006.103: 1459-63
47. Sanders RD, Ma D, Maze M. Anaesthesia induced neuroprotection. // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* .2005.19: 461-74
48. Schmidt M, Marx T, Armbruster S et al. Effect of Xenon on elevated intracranial pressure as compared with nitrous oxide and total intravenous anesthesia in pigs. // *Acta Anaesthesiol Scand* .2005.49: 494-501
49. Schmidt M, Marx T, Gloggl E et al. Xenon attenuates cerebral damage after ischemia in pigs. // *Anesthesiology* .2005.102: 929-36
50. Schmidt M, Marx T, Kotzerke J et al. Cerebral and regional organ perfusion in pigs during xenon anaesthesia.// *Anaesthesia* .2001.56: 1154-9
51. Schmidt M, Marx T, Papp-Jambor C et al. Effect of xenon on cerebral autoregulation in pigs. // *Anaesthesia* .2002.57: 960-6
52. Schmidt M, Armbruster S, Schirmer U et al. Effects on cerebral cell metabolism and cell integrity of xenon anesthesia compared to TIVA/nitrous oxygen and TIVA/oxygen in pigs. // *Anesthesiology* .2001.95
53. Schmidt M, Armbruster S, Schirmer U. Pathologic intracranial pressure is not increased further during 75% xenon inhalation and is partially reversible by hyperventilation.// *Anesthesiology*. 2001.95
54. Sclabassi RJ, Lofink RM, Guthkelch AN et al. Effect of low concentration stable xenon on the EEG power spectrum. // *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* .1987.67: 340-7
55. Valtysson HL, Andine P, Hagberg H et al. Neuropathological endpoints in experimental stroke pharmacotherapy: the importance of both early and late evaluation.// *Acta Neurochir* .1994.129: 58-63
56. Wilhelm S, Ma D, Maze M et al. Effects of xenon on in vitro and in vivo models of neuronal injury. // *Anesthesiology* .2002.96: 1485-91