

Oxigenación y Flujo Sanguíneo Cerebral, Revisión Comprensiva de la Literatura.

Brain Oxygenation And Cerebral Blood Flow, A Comprehensive Literature Review.

Esteban Ortiz-Prado,^{1,2} Alfredo Banderas León,¹ Luis Unigarro³ y Pablo Santillan⁴

Resumen

Antecedentes: El cerebro es un órgano que tiene una amplia perfusión sanguínea. Muchos factores como la hipoxia, la anestesia, el stress o la presencia de CO₂, iones hidrogeno en sangre arterial pueden modificar el flujo sanguíneo y por ende la oxigenación cerebral. **Objetivos:** El objetivo de esta revisión es analizar la literatura disponible sobre la fisiología del flujo sanguíneo y la oxigenación tisular dentro del cerebro. **Métodos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica dirigida a la identificación, recuperación y revisión bibliográfica de varios estudios independientes que sean claves dentro de la fisiología cerebral y que nos permitan entender mejor la perfusión y oxigenación cerebral. **Conclusiones:** El flujo sanguíneo cerebral es altamente dependiente de factores tanto internos como externos. Mantener una oxigenación cerebral adecuada es fundamental para garantizar el correcto funcionamiento del cerebro y mantener la homeostasis neuronal. El flujo sanguíneo del cerebro es en promedio de 45-50 ml 100g⁻¹ min⁻¹ y la presión parcial de oxígeno cerebral (PtO₂) tiene un rango entre 20 a 30 mmHg en condiciones normales.

Palabras claves: *Oxigenación, Flujo Sanguíneo Cerebral*

Abstract

Background: The brain is an organ that has a broad blood perfusion. Many factors such as hypoxia, anaesthesia, stress or the presence of CO₂ as well as hydrogen ions within arterial blood, modify cerebral blood flow and tisular perfusion. **Objectives:** The objective of this review is to analyse the available literature about cerebral blood flow and tisular oxygenation. **Methods:** A targeted literature review and specific search was carried out aimed at the identification, recovery and bibliographic review of several independent studies that are key in brain physiology and that allow us to better understand cerebral perfusion and oxygenation. **Conclusions:** Cerebral blood flow is highly dependent on both, internal and external factors. Maintaining adequate cerebral oxygenation is essential to ensure the proper functioning of the brain and maintain neuronal homeostasis. The cerebral blood flow of the brain is on average 45-50 ml/100g/min and the partial pressure of cerebral oxygen (PtO₂) ranges between 20 to 30 mmHg under normal conditions.

Keywords: *Oxygenation, Cerebral Blood Flow*

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 27, N° 1, 2018

Introducción

El cerebro, tiene un patrón único de circulación sanguínea que está abastecido directamente por sangre de la aorta, formando un intrincado sistema de arterias (Polígono de Willis) que perfunden todo el tejido cerebral, llevando cerca del 15% del total de la fracción de eyección cardíaca hacia el cerebro.¹ El tejido cerebral representa menos del 2% del total del peso corporal (1.3 – 1.5 kg), sin embargo consume cerca del 20% del oxígeno disponible en el cuerpo.² El cerebro, al ser el órgano que controla todas las

funciones corporales debe tener un sistema de regulación muy riguroso, abasteciéndose de oxígeno continuamente en respuesta a la demanda local inducida por la actividad metabólica, previniendo de esta forma la hipoxia neuronal inclusive durante situaciones de hipovolemia.³ La elevada demanda metabólica del cerebro en condiciones normales requiere un flujo de sangre de alrededor de 45-50 ml 100g⁻¹ min⁻¹ en un rango que va desde 20ml 100g⁻¹ min⁻¹ en la sustancia blanca hasta 70 ml 100g⁻¹ en la sustancia gris.⁴⁻⁸

¹OneHealth Research Group, Facultad de Medicina, Universidad De Las Américas, Quito, Ecuador.

²Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universitat de Barcelona, Barcelona, España.

³Postgrado de Emergencia y Medicina Critica, Universidad Central Del Ecuador, Quito, Ecuador.

⁴Postgrado de Anestesiología, Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador.

Correspondencia:

Esteban Ortiz-Prado

One Health Research Group, Universidad de las Américas

Calle de los Colimes y Avenida De los Granados

Quito 170137, Ecuador

Email: e.ortizprado@gmail.com

Teléfono: +593995760693

En circunstancias normales, cuando el flujo sanguíneo cerebral desciende a niveles menores de 18-20 ml 100g-1 min-1, la función eléctrica de las células nerviosas comienza a fallar, despertando los mecanismos intrínsecos de incremento en el flujo sanguíneo cerebral que se encuentra mediado por una vasodilatación reactiva altamente eficaz.^{9,10}

Dentro de los factores fisiológicos que pueden alterar el flujo sanguíneo del cerebro tenemos a la temperatura, la presión arterial, la presión de perfusión cerebral, la presión parcial de Oxígeno arterial (PaO₂), la presión parcial de dióxido de carbono (PaCO₂), vasodilatadores como el óxido nítrico (NO), vasoconstrictores como la adrenalina, la viscosidad sanguínea y la actividad simpática y parasimpática del sistema nervioso en general.¹¹⁻¹³

Autorregulación Cerebral

La autorregulación cerebral es un proceso de alta reactividad vascular producido en el cerebro, el mismo que permite el abastecimiento sanguíneo a pesar de los distintos cambios en la presión de perfusión cerebral.¹⁴ La autorregulación cerebral es un mecanismo neuroprotector que ayuda a mantener el flujo de sangre del cerebro cuando existen cambios importantes en el tejido cerebral que requieran de una compensación inmediata. A pesar de que se han descrito múltiples mecanismos miogénicos, neurogénicos y metabólicos, el mecanismo exacto para controlar la respuesta de la autorregulación cerebral no se ha descrito en su totalidad.¹⁵

La tendencia actual es considerar al tono muscular como el responsable absoluto de los cambios reflejos en el músculo liso capilar debido a cambios en la presión transmural, asegurando de esta forma un flujo sanguíneo cerebral adecuado a pesar de las caídas significativas de la presión de perfusión cerebral.¹⁶⁻²²

Presión de Perfusión Cerebral

La presión de perfusión cerebral (PPC) se define como la diferencia entre la presión arterial media (PAM) y la presión intracraneal (PIC) o la presión venosa central de la yugular, cualquiera que sea la mayor de ellas. En circunstancias normales va entre 60 y 150 mmHg y la PIC alrededor de 10mmHg. Estas características le vuelven al cerebro un órgano resistente a cambios importantes de la presión arterial, siendo mayoritariamente indemne a cambios que van por debajo los 60 mmHg.^{23,24} Por otro lado, los cambios bruscos de presión arterial que van por fuera de los límites de la autorregulación, pueden causar un incremento de la perfusión cerebral, aunque incrementos de la PIC disminuirán la presión de perfusión cerebral (figura 1).

Este gráfico representa la autorregulación del flujo cerebral durante los cambios en la presión arterial media. Este flujo se reduce en condiciones de hipotensión extrema y se incrementa cuando existe una hipertensión severa, siempre que la presión ejercida para mover la sangre hacia el cerebro sea menor o mayor respectivamente.

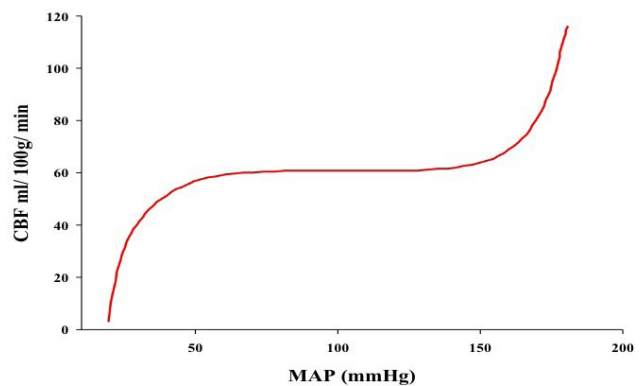


Figura 1. Representación esquemática de la autorregulación del flujo sanguíneo del cerebro, elaborado por el Autor. CBF= Cerebral Blood Flow MAP= Mean Arterial Pressure.

En condiciones patológicas, cuando la presión de perfusión hacia el cerebro es disminuida (hipotensión severa o trauma cerebral) el flujo cerebral cae inicialmente, a los pocos minutos regresa a los niveles normales.²⁵ Los factores que provocan este incremento local del flujo sanguíneo cerebral están regulados por factores metabólicos, miogénicos y endoteliales, produciendo vasodilatación a pesar de la reducción de las resistencias vasculares periféricas.²⁶⁻²⁸

Uno de los análisis más importantes sobre el tema viene por parte de Lang y su grupo en el año 2003.²⁰ Lang et al demostró que la aparente relación de autorregulación entre la presión de perfusión cerebral y la PtO₂ tienen un rol muy importante para la regulación de la vasodilatación cerebral, probablemente debido al incremento de la adenosina.^{29,30,31} así como de otros metabolitos endoteliales.³²⁻³⁵

En los pacientes que han tenido algún tipo de daño o trauma cerebral, valores inferiores a 70 mmHg de presión de perfusión cerebral se asocian con un peor pronóstico en comparación con pacientes que tienen una presión de perfusión cerebral mayor.³⁶⁻³⁹ Durante la hipotensión moderada, a pesar de la estimulación de los baroreceptores periféricos, excelentes auto reguladores, el flujo de sangre hacia el cerebro no disminuye significativamente hasta que la presión arterial media sea reducida a niveles críticos (< a 60 mmHg) y los mecanismos auto-reguladores comiencen a fallar.^{19,40}

El equilibrio adecuado entre la perfusión cerebral, presión arterial media y la presión intracraneal asegura un suministro adecuado de oxígeno a los tejidos hasta que se llegue a un límite crítico definido como sería uno menor a 50 mmHg.^{36-39,41}

Factores que Afectan el Flujo Cerebral

El flujo sanguíneo cerebral (FSC) es heterogéneo y dinámico, muchos factores locales se encuentran involucrados en la regulación y autorregulación de este. La demanda de sustratos que requiere el cerebro, en especial

el oxígeno y la glucosa debe ser siempre abastecida, ya que el cerebro es virtualmente un tejido aerobio obligado. Esta dependencia hace que muchos factores coexistan para asegurar una adecuada oferta de nutrientes, principalmente son factores químicos (metabólicos), miogénicos y neurogénicos.⁴²⁻⁴⁷

Tasa Metabólica del Cerebro

Un incremento en la tasa metabólica del cerebro (TMC) está asociada con cambios en el flujo sanguíneo cerebral local (FSC) en relación a la demanda de oxígeno.^{6,48-50} A pesar de que existe mucha evidencia sobre los mecanismos existentes de regulación cerebral y su relación con el metabolismo neuronal, la relación directa entre el flujo cerebral y el consumo de oxígeno aun no han sido bien definidos. En un esfuerzo por resumir la evidencia mas representativa disponible sobre el metabolismo celular del cerebro sugiere que los productos químicos locales cerebrales que son liberados en respuesta al incremento de la actividad neuronal son los que están involucrados en la regulación del tono vascular local y por ende el abastecimiento absoluto de sangre oxigenada.^{40,51,44} Los factores principales involucrados en la regulación local del FSC son el potasio (K⁺), el hidrógeno (H⁺), el lactato, la adenosina, el adenosin-trifosfato (ATP) y la gran parte de los factores endoteliales producidos en respuesta a varios estímulos entre los que se incluyen al tromboxano A2, la endotelina, los factores de relajación derivados del endotelio y NO.^{9,40,46}

La temperatura y su Relación con el Flujo Sanguíneo Cerebral

Uno de los factores mejor conocidos y estudiados sobre la regulación del flujo sanguíneo cerebral es la temperatura tisular. Los efectos de la temperatura del cuerpo sobre el FSC cambian la demanda metabólica del tejido cerebral. La tasa metabólica del cerebro disminuye significativamente cuando cae la temperatura cerebral.⁵²⁻⁵⁹ La hipotermia disminuye la tasa de uso de energía asociada con el mantenimiento de la integridad celular tanto en la función electrofisiológica como con el componente basal.⁶⁰⁻⁶² Los efectos de la hipotermia moderada en la oxigenación del cerebro han sido utilizados como un mecanismo protector contra la hipoxia severa o el daño neurológico en varios tipos de pacientes entre los cuales están aquellos con trauma craneo encefálico, ahogamiento, cirugías prolongadas, entre otros.^{53,55,56,63,62}

En contraposición a la baja de temperatura, la hipotermia tiene un efecto contrario en el FSC cuando la temperatura cerebral se mantiene entre los 37° C y 42° C.^{57,64,65} El gasto metabólico de las células neuronales aumenta, incrementando la demanda de oxígeno y glucosa, disminuyendo la oxigenación tisular de oxígeno (PtO₂).⁶⁶

La Presión Parcial de Oxígeno Arterial y su Relación con el Flujo Sanguíneo Cerebral

Cuando el oxígeno disminuye en su vía desde la atmósfera hasta la mitocondria gracias a un gradiente de presión bien conocido, el oxígeno y la presión que le ayuda a atravesar las distintas barreras van perdiendo fuerza, desde 104 mmHg en los alveolos pulmonares, hasta 1 mmHg en la mitocondria.^{67,68} Cuando la presión de oxígeno en sangre arterial es mayor a los 60 mmHg (presión parcial de oxígeno arterial, PaO₂) tiene muy poca influencia sobre el FSC, sin embargo, cuando la PaO₂ llega a valores inferiores a 60 mmHg, se puede observar de manera significativa una respuesta marcada en el flujo sanguíneo cerebral, aumentando el diámetro vascular y de esta forma la oxigenación tisular compensatoria.⁶⁹⁻⁷¹ Cuando la PaO₂ es reducida de manera severa a 25 mmHg o menos, hay un incremento del FSC muy marcado, aunque este nunca supera el estímulo ocasionado por el aumento de la presión parcial del dióxido de carbono PaCO₂.¹¹

Dentro de los estímulos principales que ocasionan un aumento de la vasodilatación cerebral tenemos a la hipoxia, la hipercapnia y la acidosis. A pesar de conocer los mecanismos mediadores de la vasodilatación cerebral durante la hipoxia, su regulación exógena no se conoce en su totalidad, sin embargo, se hipotetiza que esta reactividad vascular nace también de estímulos neurogénicos iniciados por quimiorreceptores centrales y periféricos al igual que sustancias humorales como el NO, la adenosina, los canales de potasio, la sustancia P y las prostaglandinas.^{70,72,73}

Presión Arterial de Dióxido de Carbono (Paco2) y Su Relación con el Flujo Sanguíneo Cerebral

La presión parcial arterial de dióxido de carbono (PaCO₂) probablemente es el estímulo más sensible y fuerte a nivel cerebral que regula el flujo sanguíneo cerebral (FSC). El dióxido de carbono (CO₂) es un vasodilatador potente que incrementa el FSC en estados de hipercapnia y reduce el flujo sanguíneo del cerebro en estados de hipocapnia.⁷⁴

Durante la exposición a la altura, los quimiorreceptores centrales y periféricos son estimulados por la reducción de la PaO₂, generando una hiperventilación marcada como respuesta a la hipoxia sistémica. La hiperventilación consecuente causa una disminución en la PaCO₂. Por lo tanto, la regulación del FSC esta mediada por el balance entre una baja PaO₂ (estímulo vasodilatador) y una baja PaCO₂ (estímulo vasoconstrictor) causados ambos por la hiperventilación.⁷⁵ Durante la hipercapnia el FSC incrementa en 4% aproximadamente por cada 1 mmHg que aumenta de PaCO₂ (hasta 10-20 mmHg sobre el rango normal), mientras que en la hipocapnia, el FSC disminuye en 2% aproximadamente por cada 1 mmHg que cae de la PaCO₂.⁷⁶

Respuesta a la Hipoxia por Parte del Flujo Sanguíneo Cerebral

El mecanismo por el cual el FSC se ajusta a la hipoxia, especialmente a la hipoxia hipobárica es complejo y depende de la gravedad de la hipoxia, así como de la sensibilidad propia del tejido cerebral a cambios en la PaO₂ y PaCO₂.⁷⁰

Un análisis muy acertado sobre el tema fue publicado hace más de 10 años por Brugniaux et al.⁷⁰ El y su grupo analizaron cuáles eran los cambios presentados durante la exposición a la altura en relación con la circulación cerebral y por una baja PaO₂ y una baja PCO₂.⁷⁰

La magnitud de los cambios en el FSC durante la hipoxia está relacionado en parte debido a estos mecanismos compensatorios:

1. respuesta hipóxica ventilatoria (HVR)
2. respuesta hipercápnica ventilatoria (HCVR)
3. vasodilatación cerebral post hipoxia
4. vasoconstricción debido a la hiperventilación y la consiguiente hipocapnia.⁷⁰

Después de varios minutos e inclusive horas post-hipoxia, el FSC incrementa al doble a pesar de la hipocapnia continua que se puede presentar.^{78,78,7} En este sentido, es importante entender la dinámica entre el FCS y la hipoxia aguda como desencadenante de hiperactividad cerebral compensatoria.

Flujo Sanguíneo Cerebral en Respuesta a la Hipoxia Crónica

Unas semanas después de la exposición prolongada a la hipoxia, el flujo sanguíneo cerebral comienza su retorno hacia los niveles basales, dejando a otros mecanismos con la función compensatoria de mejorar la oxigenación cerebral.^{79,80,81} Uno de estos mecanismos es el de la aclimatación post-hipoxia, proceso que ocurre en respuesta a los niveles bajos de PaO₂ y que incluye principalmente a la poliglobulia compensatoria y al aumento del número de vasos sanguíneos, proceso conocido como angiogénesis.^{66,82} La eritropoyesis, mecanismo fisiológico que incentiva la producción de más glóbulos rojos en el plasma y que se da en respuesta a la hipoxia ventilatoria crónica^{83,84} se evidencia principalmente entre los 10 y 14 días post exposición. Por otro lado, el re-modelamiento capilar, mecanismo de aclimatación más efectivo, aparece entre los 28 a 30 días y es caracterizado por la reducción de la distancia intercapilar y la formación de nuevos vasos sanguíneos.^{66,85-89} Todos estos cambios fisiológicos y estructurales, en conjunto mejoran la disponibilidad y entrega de oxígeno a los tejidos, sin embargo, esto no quiere decir que la PaO₂ ha regresado a niveles normales después de la aclimatación, sino inclusive a niveles mayores a los basales.^{66,89,90}

Presión Parcial de Oxígeno Cerebral (PtO₂)

La presión parcial de oxígeno del tejido (PtO₂), brinda información sobre la calidad de la oxigenación de las células neuronales, la oferta y la demanda, así como el balance final entre la entrega de oxígeno y el consumo de oxígeno por parte del cerebro. La PtO₂ del cerebro indica cual es la disponibilidad del oxígeno disuelto en el fluido intersticial a lo largo del gradiente de difusión entre capilares y mitocondrias neuronales (Tabla 1).⁷⁵

Desde que la tecnología nos ha permitido medir la PtO₂ en unidades absolutas, hemos podido medir con gran utilidad para las neurociencias el nivel de oxigenación de la corteza cerebral.⁶⁶ Los estudios de la PtO₂ cerebral se han llevado a cabo en el cerebro, especialmente durante cirugías y para medir la oxigenación durante lesiones traumáticas.^{91,92} Adicionalmente, la PtO₂ se ha utilizado para observar el efecto de la alteración en la oxigenación utilizando como variables a la hemoglobina P50, el hematocrito, la angiogénesis, la densidad vascular, las alteraciones en la tasa metabólica cerebral y la adaptabilidad a la hipoxia aguda o crónica.^{90,93,94,95} Desde una perspectiva clínica se conoce que un suplemento adecuado de oxígeno es vital para la supervivencia celular en el cerebro. La medida de la PtO₂ del cerebro indica una medida cuantificable de la oxigenación lo cual está relacionado con la facilidad de supervivencia celular cerebral.^{91,92}

De acuerdo con la literatura, la definición de PtO₂ cerebral crítica varía según el método utilizado.⁹⁶ A pesar de que es difícil establecer un valor crítico, algunos estudios demuestran que los valores de PtO₂ debajo de 10 mmHg están asociados con un mal pronóstico.⁹⁷ La determinación del valor crítico es sumamente importante para la supervivencia y conservación del cerebro,^{91,98,99} estipulándose un rango de la PtO₂ cerebral promedio que va desde los 20 a 30mmHg.^{4,66,91,95,97,100}

El Efecto de la Anestesia Sobre la Oxigenación Cerebral

La anestesia es un factor que afecta la oxigenación cerebral al momento de medir la PtO₂.⁶⁶ Explorando los efectos de la anestesia sobre la oxigenación cerebral nos encontramos con varios análisis que muestran el efecto global de este tipo de fármacos sobre la PtO₂.¹⁰¹⁻¹⁰⁹ Los efectos de la anestesia o de algún agente sedante es variable y depende del tipo de fármaco usado así como la dosis administrada. Los efectos de la anestesia sobre la PtO₂ del cerebro son complejos ya que no solamente afecta al flujo sanguíneo cerebral, sino también a la función pulmonar general y la ventilación, resaltando que la tasa metabólica del cerebro también aumenta.¹¹⁰⁻¹¹³

Tabla 1. Medidas de PtO₂ cerebral durante varias FiO₂.

PtO ₂	FiO ₂	Método y Especie Animal	Notas/Anestésico	Referencia
14.4±2.5* 13.7±3 *	0.21	RPE en ratas Wistar	isoflurano 0.8-1.0% halothano 0.7-0.8%	Hou, 2005
6.7±1.9* 13.9±3* 16.0±4.5* 22.6±1.1* 44.6±5.1 *	0.33	RPE en ratas	Ketamina/xilozina pentobarbital urethano/chloralosa halothano 1.5% isoflurano 2.2%	Swartz, 2003
26.7±7 29.6±8 19±7.8	0.26	REP en ratas	isoflurano 1.1% ketamina ketamina/xilozina	Lei, 2001
26.0±4.8 14.8.0±5.2	0.28	Oxylite en ratas	Grupo de control Después de 10 min hiperventilación 2% isoflurano	Nwaigwe, 2000
27.1.0±7.5 49.0±11	0.21	RPE en ratas	Despiertos, antes de aclimatación después vivieron 4 días a 10% O ₂	Dunn, 2000
15.1±1.8* 8.8±0.4* 6.8±0.3 *	0.30 0.15 0.10	RPE en ratas	ketamina/xilozina	Rolett, 2000
30±8	0.30	Electrodo de platino en cuy	Trozos cerebrales	Bingmann, 1982
20.6±10	0.30	Sensores de oro O ₂ en ratas		Metzger, 1977
14.4±1.6 9.6±1.1	0.21 0.10	Electrodo polarográfico en ratas	rata	Weiss, 1976
21.2±2.0*	0.21	Electrodo polarográfico en ardilla	Eutermia	Ma, 2008
28.3 ± 1.1 5.2 ± 0.4	0.21 0.08	Electrodo polarográfico en ardilla	despierta	Ma, 2009
16.07±0.9 22.5±0.9	0.08 0.21	Oxylite en ratas	Despierta sin anestesia	Ortiz-Prado, 2010

Esta tabla, muestra el resultado de diferentes estudios (promedio ±D.S. o ES*) donde la PtO₂ cerebral fue medida en diferentes especies y en diferentes condiciones.

La mayoría de los estudios han utilizado anestésicos volátiles y la descripción de sus efectos en la PtO₂ del cerebro son extensos. De acuerdo con la literatura, la oxigenación cerebral mejora durante la anestesia con gases volátiles,¹¹³⁻¹¹⁵ mientras que disminuye al utilizar agentes inyectables como el pentobarbital o la ketamina-xilazina.¹¹⁶

Hoffman et al., han reportado que varios agentes anestésicos volátiles como el desflurano y el isoflurano mejoran la oxigenación cerebral, e hipotéticamente protegen el tejido cerebral durante el periodo trans-quirúrgico.^{113,114,117} Los efectos de otros agentes en especial aquellos de presentación inyectable, han demostrado que pueden reducir la PtO₂ cerebral. Por ejemplo, Hou et al., en 2003 reportó que 87/17 mg/kg de ketamina-xilazina inyectable redujo el FSC entre el 50 al 65% después de iniciar la anestesia, y de esta manera, redujo la PtO₂ cerebral.¹¹⁶

Conclusiones

El flujo sanguíneo cerebral es altamente dependiente de factores tanto internos como externos. Mantener una oxigenación cerebral adecuada es fundamental para garantizar el correcto funcionamiento del cerebro y mantener la

homeostasis neuronal. La oxigenación cerebral altamente dependiente de factores como la hipoxia, el metabolismo cerebral, el flujo sanguíneo cerebral y el uso de anestésicos, dificulta generalizar cuáles son los valores definitivos de perfusión tisular neuronal.

Por otro lado, existen varias formas de evidenciar si la perfusión cerebral es adecuada, teniendo a nuestra disposición métodos directos e indirectos para medir la presión parcial de oxígeno cerebral así como el consumo propio de oxígeno.

La gran mayoría de los estudios revisados demuestran que el flujo sanguíneo cerebral, altamente dependiente de la demanda metabólica del cerebro es en promedio 45-50 ml/100g-1/ min-1 con un rango que va desde 20ml/100g-1/min-1 en la sustancia blanca hasta 70 ml 100g-1 en la sustancia gris. Este flujo sanguíneo cerebral causa que la presión parcial de oxígeno cerebral (PtO₂) tenga un rango entre 20 a 30 mmHg en condiciones normales con una FiO₂ de 21%.

Finalmente podemos decir que la presión parcial de oxígeno es altamente dependiente de la anestesia, la temperatura y especialmente de la aclimatación a la hipoxia que los sujetos puedan tener.

Referencias

1. Lantz BM, Foerster JM, Link DP, Holcroft JW. Regional distribution of cardiac output: Normal values in man determined by video dilution technique. *AJR Am J Roentgenol.* 1981; 137: 903-907.
2. Rolfe DF, Brown GC. Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate in mammals. *Physiol Rev.* 1997; 77: 731-758.
3. Van Der Ster BJ, Bennis FC, Delhaas T, Stok WJ, Westerhof BE, Van Lieshout J. Support Vector Machine Based Monitoring of Cardio-Cerebrovascular Reserve during Simulated Hemorrhage. *Front Physiol.* 2017;8:1057.
4. Doppenberg EM, Zauner A, Bullock R, Ward JD, Fatouros PP, Young HF. Correlations between brain tissue oxygen tension, carbon dioxide tension, pH and cerebral blood flow-a better way of monitoring the severely injured brain? *Surg Neurol.* 1998; 49: 650-654.
5. Zhou H, Saidel GM, LaManna JC. Cerebral blood flow adaptation to chronic hypoxia. *Adv Exp Med Biol.* 2008; 614: 371-377.
6. Powers WJ, Grubb RL, Jr., Darriet D, Raichle ME. Cerebral blood flow and cerebral metabolic rate of oxygen requirements for cerebral function and viability in humans. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1985; 5: 600-608.
7. Dahlgren N. Local cerebral blood flow in spontaneously breathing rats subjected to graded isobaric hypoxia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1990; 34: 463-467.
8. Bickler PE, Julian D. Regional cerebral blood flow and tissue oxygenation during hypocarbia in geese. *Am J Physiol.* 1992; 263:R221-225.
9. Ainslie PN, Ogoh S. Regulation of cerebral blood flow during chronic hypoxia: A matter of balance. *Exp Physiol.* 2009.
10. Onetti Y, Dantas AP, Pérez B, Cugota R, Chamorro A, Planas AM, et al. Middle cerebral artery remodeling following transient brain ischemia is linked to early postischemic hyperemia: a target of uric acid treatment. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* 2015;308(8):H862-H874.
11. Piyush MP, Drummond JC. Miller's anesthesia, 7th ed., cerebral physiology and the effects of anesthetic drugs. Elsevier; 2009.
12. Cole DJ, Drummond JC, Patel PM, Marcantonio S. Effects of viscosity and oxygen content on cerebral blood flow in ischemic and normal rat brain. *J Neurol Sci.* 1994; 124: 15-20.
13. Tomiyama Y, Brian JE, Jr., Todd MM. Plasma viscosity and cerebral blood flow. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000; 279:H1949-1954.
14. Schumann P, Touzani O, Young AR, Morello R, Baron JC, MacKenzie ET. Evaluation of the ratio of cerebral blood flow to cerebral blood volume as an index of local cerebral perfusion pressure. *Brain.* 1998; 121 (Pt 7): 1369-1379.
15. Cerebral Autoregulation: An Overview of Current Concepts and Methodology with Special Focus on the Elderly - Arenda HEA van Beek, Jurgen AHR Claassen, Marcel GM Olde Rikkert, René WMM Jansen, 2008 [Internet]. [citado 13 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/full/10.1038/jcbfm.2008.13>
16. Wagner EM, Traystman RJ. Cerebrovascular transmural pressure and autoregulation. *Ann Biomed Eng.* 1985; 13: 311-320.
17. Baranov D, Armstead WM. Selective blockade of α_1 receptor attenuates impairment of hypotensive autoregulation and improves cerebral blood flow after brain injury in the newborn pig. *Anesthesiology.* 2003; 99: 1118-1124.
18. Figaji AA, Zwane E, Fieggen AG, Argent AC, Le Roux PD, Siesjo P, Peter JC. Pressure autoregulation, intracranial pressure and brain tissue oxygenation in children with severe traumatic brain injury. *J Neurosurg Pediatr.* 2009; 4: 420-428.
19. Jennings JR. Autoregulation of blood pressure and thought: Preliminary results of an application of brain imaging to psychosomatic medicine. *Psychosom Med.* 2003; 65: 384-395.
20. Lang EW, Czosnyka M, Mehdorn HM. Tissue oxygen reactivity and cerebral autoregulation after severe traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2003; 31: 267-271.
21. Rangel-Castilla L, Gasco J, Nauta HJ, Okonkwo DO, Robertson CS. Cerebral pressure autoregulation in traumatic brain injury. *Neurosurg Focus.* 2008; 25:E7.
22. Soehle M, Jaeger M, Meixensberger J. Online assessment of brain tissue oxygen autoregulation in traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res.* 2003; 25: 411-417.
23. Gupta AK. Monitoring the injured brain in the intensive care unit. *J Postgrad Med.* 2002; 48: 218-225.
24. Steiner LA, Andrews PJ. Monitoring the injured brain: ICP and CBF. *Br J Anaesth.* 2006; 97: 26-38.
25. Prabhakar H, Sandhu K, Bhagat H, Durga P, Chawla R. Current concepts of optimal cerebral perfusion pressure in traumatic brain injury. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2014;30(3):318-27.
26. Mertineit C, Samlalsingh-Parker J, Glibetic M, Ricard G, Noya FJ, Aranda JV. Nitric oxide, prostaglandins and impaired cerebral blood flow autoregulation in group B streptococcal neonatal meningitis. *Can J Physiol Pharmacol.* 2000; 78: 217-227.
27. Tanaka K, Fukuuchi Y, Gomi S, Mihara B, Shirai T, Nogawa S, Nozaki H, Nagata E. Inhibition of nitric oxide synthesis impairs autoregulation of local cerebral blood flow in the rat. *Neuroreport.* 1993; 4: 267-270.
28. Takada J, Ibayashi S, Nagao T, Ooboshi H, Kitazono T, Fujishima M. Bradykinin mediates the acute effect of an angiotensin-converting enzyme inhibitor on cerebral autoregulation in rats. *Stroke.* 2001; 32: 1216-1219.

29. Morii S, Ngai AC, Ko KR, Winn HR. Role of adenosine in regulation of cerebral blood flow: Effects of theophylline during normoxia and hypoxia. *Am J Physiol.* 1987; 253:H165-175.
30. Winn HR, Morii S, Berne RM. The role of adenosine in autoregulation of cerebral blood flow. *Ann Biomed Eng.* 1985; 13: 321-328.
31. Winn HR, Rubio GR, Berne RM. The role of adenosine in the regulation of cerebral blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1981; 1: 239-244.
32. Faraci FM. Regulation of the cerebral circulation by endothelium. *Pharmacol Ther.* 1992; 56: 1-22.
33. Faraci FM, Heistad DD. Regulation of cerebral blood vessels by humoral and endothelium-dependent mechanisms. Update on humoral regulation of vascular tone. *Hypertension.* 1991; 17: 917-922.
34. Faraci FM, Heistad DD. Regulation of the cerebral circulation: Role of endothelium and potassium channels. *Physiol Rev.* 1998; 78: 53-97.
35. Meadow W, Rudinsky B, Bell A, Lozon M, Randle C, Hipps R. The role of prostaglandins and endothelium-derived relaxation factor in the regulation of cerebral blood flow and cerebral oxygen utilization in the piglet: Operationalizing the concept of an essential circulation. *Pediatr Res.* 1994; 35: 649-656.
36. Cruz J. Cerebral perfusion pressure and clinical outcome. *J Neurosurg.* 2000; 93: 158-159.
37. Feng H, Huang G, Gao L, Tan H, Liao X. Effect of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure on outcome prediction of severe traumatic brain injury. *Chin J Traumatol.* 2000; 3: 226-230.
38. Kirkness CJ, Burr RL, Cain KC, Newell DW, Mitchell PH. Relationship of cerebral perfusion pressure levels to outcome in traumatic brain injury. *Acta Neurochir Suppl.* 2005; 95: 13-16.
39. Kirkness CJ, Burr RL, Cain KC, Newell DW, Mitchell PH. The impact of a highly visible display of cerebral perfusion pressure on outcome in individuals with cerebral aneurysms. *Heart Lung.* 2008; 37: 227-237.
40. O'Regan M. Adenosine and the regulation of cerebral blood flow. *Neurol Res.* 2005; 27: 175-181.
41. Bragin DE, Statom GL, Yonas H, Dai X, Nemoto EM. Critical cerebral perfusion pressure at high intracranial pressure measured by induced cerebrovascular and intracranial pressure reactivity. *Crit Care Med.* 2014;42(12):2582-2590.
42. Wahl M, Schilling L. Regulation of cerebral blood flow: A brief review. *Acta Neurochir Suppl (Wien).* 1993; 59: 3-10.
43. Ursino M. Mechanisms of cerebral blood flow regulation. *Crit Rev Biomed Eng.* 1991; 18: 255-288.
44. Toda N, Ayajiki K, Okamura T. Cerebral blood flow regulation by nitric oxide in neurological disorders. *Can J Physiol Pharmacol.* 2009; 87: 581-594.
45. Rudzinski W, Swiat M, Tomaszewski M, Krejza J. Cerebral hemodynamics and investigations of cerebral blood flow regulation. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2007; 10: 29-42.
46. Davies DG. Chemical regulation of cerebral blood flow in turtles. *Am J Physiol.* 1991; 260:R382-384.
47. Aoi M, Gremaud P, Tran HT, Novak V, Olufsen MS. Modeling cerebral blood flow and regulation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2009; 1: 5470-5473.
48. Frewen TC, Sumabat WO, Del Maestro RF. Cerebral blood flow, metabolic rate and cross-brain oxygen consumption in brain injury. *J Pediatr.* 1985; 107: 510-513.
49. Lying-Tunell U, Lindblad BS, Malmlund HO, Persson B. Cerebral blood flow and metabolic rate of oxygen, glucose, lactate, pyruvate, ketone bodies and amino acids. *Acta Neurol Scand.* 1981; 63: 337-350.
50. Berntman L, Carlsson C, Siesjo BK. Cerebral blood flow and cerebral metabolic rate in arterial hypoxia and in immobilization stress. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1977; 64: 96-97.
51. Sato A, Sato Y, Uchida S. Regulation of regional cerebral blood flow by cholinergic fibers originating in the basal forebrain. *Int J Dev Neurosci.* 2001; 19: 327-337.
52. Zhang S, Zhi D, Lin X, Shang Y, Niu Y. Effect of mild hypothermia on partial pressure of oxygen in brain tissue and brain temperature in patients with severe head injury. *Chin J Traumatol.* 2002; 5: 43-45.
53. Zygun D. Hypothermia in severe traumatic brain injury: Questions remain. *J Crit Care.* 2007; 22: 235-236.
54. Chihara H, Blood AB, Hunter CJ, Power GG. Effect of mild hypothermia and hypoxia on blood flow and oxygen consumption of the fetal sheep brain. *Pediatr Res.* 2003; 54: 665-671.
55. Keller E, Steiner T, Fandino J, Schwab S, Hacke W. Changes in cerebral blood flow and oxygen metabolism during moderate hypothermia in patients with severe middle cerebral artery infarction. *Neurosurg Focus.* 2000; 8:e4.
56. Kawamura S, Suzuki A, Hadeishi H, Yasui N, Hatazawa J. Cerebral blood flow and oxygen metabolism during mild hypothermia in patients with subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien).* 2000; 142: 1117-1121; discussion 1121-1112.
57. Moriyama E. Cerebral blood flow changes during localized hyperthermia. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1990; 30: 923-929.
58. Englum BR, He X, Gulack BC, Ganapathi AM, Mathew JP, Brennan JM, et al. Hypothermia and cerebral protection strategies in aortic arch surgery: a comparative effectiveness analysis from the STS Adult Cardiac Surgery Database. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;52(3):492-498.

59. Okita Y, Miyata H, Motomura N, Takamoto S. A study of brain protection during total arch replacement comparing antegrade cerebral perfusion versus hypothermic circulatory arrest, with or without retrograde cerebral perfusion: analysis based on the Japan Adult Cardiovascular Surgery Database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149(2):S65–S73.
60. Royl G, Fuchtemeier M, Leithner C, Megow D, Offenhauser N, Steinbrink J, Kohl-Bareis M, Dirnagl U, Lindauer U. Hypothermia effects on neurovascular coupling and cerebral metabolic rate of oxygen. *Neuroimage.* 2008; 40: 1523-1532.
61. Nemoto EM, Klementavicius R, Melick JA, Yonas H. Suppression of cerebral metabolic rate for oxygen (CMRO₂) by mild hypothermia compared with thiopental. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1996; 8: 52-59.
62. Lanier WL. Cerebral metabolic rate and hypothermia: Their relationship with ischemic neurologic injury. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1995; 7: 216-221.
63. Suen K-FK, Leung R, Leung L-P. Therapeutic Hypothermia for Asphyxial Out-of-Hospital Cardiac Arrest Due to Drowning: A Systematic Review of Case Series and Case Reports. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2017;7(4):210–221.
64. Yamada N. [the effects of hyperthermia on cerebral blood flow, metabolism and electroencephalogram]. *No To Shinkei.* 1989; 41: 205-212.
65. Busija DW, Leffler CW, Pourcyrous M. Hyperthermia increases cerebral metabolic rate and blood flow in neonatal pigs. *Am J Physiol.* 1988; 255:H343-346.
66. Ortiz-Prado E, Natah S, Srinivasan S, Dunn JF. A method for measuring brain partial pressure of oxygen in unanesthetized unrestrained subjects: the effect of acute and chronic hypoxia on brain tissue PO₂. *J Neurosci Methods.* 30 de noviembre de 2010;193(2):217-25.
67. Ma Y, Wu S. Simultaneous measurement of brain tissue oxygen partial pressure, temperature, and global oxygen consumption during hibernation, arousal, and euthermia in non-sedated and non-anesthetized Arctic ground squirrels. *J Neurosci Methods.* 2008;174(2):237–244.
68. Lilienthal Jr JL, Riley RL, Proemmel DD, Franke RE. An experimental analysis in man of the oxygen pressure gradient from alveolar air to arterial blood during rest and exercise at sea level and at altitude. *Am J Physiol-Leg Content.* 1946;147(1):199–216.
69. Ainslie PN, Ogoh S, Burgess K, Celi L, McGrattan K, Peebles K, Murrell C, Subedi P, Burgess KR. Differential effects of acute hypoxia and high altitude on cerebral blood flow velocity and dynamic cerebral autoregulation: Alterations with hyperoxia. *J Appl Physiol.* 2008; 104: 490-498.
70. Brugniaux JV, Hodges AN, Hanly PJ, Poulin MJ. Cerebrovascular responses to altitude. *Respir Physiol Neurobiol.* 2007; 158: 212-223.
71. Ainslie PN, Poulin MJ. Ventilatory, cerebrovascular and cardiovascular interactions in acute hypoxia: Regulation by carbon dioxide. *J Appl Physiol.* 2004; 97: 149-159.
72. Gourine AV. On the peripheral and central chemoreception and control of breathing: an emerging role of ATP. *J Physiol.* 1 de noviembre de 2005;568(Pt 3):715-24.
73. Galkin A, Higgs A, Moncada S. Nitric oxide and hypoxia. *Essays Biochem.* 2007;43:29–42.
74. van Hulst RA, Hasan D, Lachmann B. Intracranial pressure, brain PCO₂, PO₂, and pH during hypo- and hyperventilation at constant mean airway pressure in pigs. *Intensive Care Med.* 2002;28(1):68–73.
75. Hall J. Guyton and Hall textbook of medical physiology (Guyton Physiology) [Internet]. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. Disponible en: <http://haierwifi.com/medical-books/basic-sciences/1455770167~guyton-and-hall-textbook-of-medical-physiology-guyton-physiology.pdf>
76. Ide K, Eliasziw M, Poulin MJ. Relationship between middle cerebral artery blood velocity and end-tidal PCO₂ in the hypocapnic-hypercapnic range in humans. *J Appl Physiol.* 2003; 95: 129-137.
77. Wagerle LC, Orr JA, Shirer HW, Kiorpes AL, Fraser DB, DeSoignie RC. Cerebrovascular response to acute decreases in arterial PO₂. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1983; 3: 507-515.
78. Wolff CB. Cerebral blood flow and oxygen delivery at high altitude. *High Alt Med Biol.* 2000; 1: 33-38.
79. Leniger-Follert E, Wrabetz W, Lubbers DW. Local tissue PO₂ and microflow of the brain cortex under varying arterial oxygen pressure. *Adv Exp Med Biol.* 1976; 75: 361-367.
80. Poulin MJ, Fatemian M, Tansley JG, O'Connor DF, Robbins PA. Changes in cerebral blood flow during and after 48 h of both isocapnic and poikilocapnic hypoxia in humans. *Exp Physiol.* 2002; 87: 633-642.
81. Kreisman NR, Olson JE, Horne DS, Holtzman D. Cerebral oxygenation and blood flow in infant and young adult rats. *Am J Physiol.* 1989; 256:R78-85.
82. Severinghaus JW, Chiodi H, Eger EI, 2nd, Brandstater B, Hornbein TF. Cerebral blood flow in man at high altitude. Role of cerebrospinal fluid pH in normalization of flow in chronic hypocapnia. *Circ Res.* 1966; 19: 274-282.
83. Tenney SM, Ou LC. Hypoxic ventilatory response of cats at high altitude: An interpretation of «blunting». *Respir Physiol.* 1977; 30: 185-199.
84. Beall CM, Strohl KP, Blangero J, Williams-Blangero S, Almasy LA, Decker MJ, Worthman CM, Goldstein MC, Vargas E, Villena M, Soria R, Alarcon AM, Gonzales C. Ventilation and hypoxic ventilatory response of Tibetan and Aymara high altitude natives. *Am J Phys Anthropol.* 1997; 104: 427-447.
85. LaManna JC. Rat brain adaptation to chronic hypobaric hypoxia. *Adv Exp Med Biol.* 1992; 317: 107-114.

86. LaManna JC, Chavez JC, Pichiule P. Structural and functional adaptation to hypoxia in the rat brain. *J Exp Biol.* 2004; 207: 3163-3169.
87. Boero JA, Ascher J, Arregui A, Rovainen C, Woolsey TA. Increased brain capillaries in chronic hypoxia. *J Appl Physiol.* 1999; 86: 1211-1219.
88. LaManna JC, Vendel LM, Farrell RM. Brain adaptation to chronic hypobaric hypoxia in rats. *J Appl Physiol.* 1992; 72: 2238-2243.
89. Kanaan A, Farahani R, Douglas RM, Lamanna JC, Haddad GG. Effect of chronic continuous or intermittent hypoxia and reoxygenation on cerebral capillary density and myelination. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006; 290:R1105-1114.
90. Dunn JF, Grinberg O, Roche M, Nwaigwe CI, Hou HG, Swartz HM. Noninvasive assessment of cerebral oxygenation during acclimation to hypobaric hypoxia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2000; 20: 1632-1635.
91. Dings J, Jager A, Meixensberger J, Roosen K. Brain tissue PO₂ and outcome after severe head injury. *Neurol Res.* 1998; 20 Suppl 1:S71-75.
92. Dings J, Meixensberger J, Amschler J, Roosen K. Continuous monitoring of brain tissue PO₂: A new tool to minimize the risk of ischemia caused by hyperventilation therapy. *Zentralbl Neurochir.* 1996; 57: 177-183.
93. Plock JA, Contaldo C, Sakai H, Tsuchida E, Leunig M, Banic A, Menger MD, Erni D. Is hemoglobin in hemoglobin vesicles infused for isovolemic hemodilution necessary to improve oxygenation in critically ischemic hamster skin? *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 289:H2624-2631.
94. Grinakovskaya OS andreeva ER, Buravkova LB. Effects of hypoxic gas mixtures on viability, expression of adhesion molecules, migration and synthesis of interleukins by cultured human endothelial cells. *Bull Exp Biol Med.* 2007; 144: 130-135.
95. Rascon B, Harrison JF. Oxygen partial pressure effects on metabolic rate and behavior of tethered flying locusts. *J Insect Physiol.* 2005; 51: 1193-1199.
96. Vovenko E. Distribution of oxygen tension on the surface of arterioles, capillaries and venules of brain cortex and in tissue in normoxia: An experimental study on rats. *Pflugers Arch.* 1999; 437: 617-623.
97. Rolett EL, Azzawi A, Liu KJ, Yongbi MN, Swartz HM, Dunn JF. Critical oxygen tension in rat brain: A combined (31) P-NMR and EPR oximetry study. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000; 279:R9-R16.
98. Stiefel MF, Spiotta A, Gracias VH, Garuffe AM, Guillaumondegui O, Maloney-Wilensky E, Bloom S, Grady MS, LeRoux PD. Reduced mortality rate in patients with severe traumatic brain injury treated with brain tissue oxygen monitoring. *J Neurosurg.* 2005; 103: 805-811.
99. Stiefel MF, Udoetuk JD, Spiotta AM, Gracias VH, Goldberg A, Maloney-Wilensky E, Bloom S, Le Roux PD. Conventional neurocritical care and cerebral oxygenation after traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2006; 105: 568-575.
100. Charbel FT, Hoffman WE, Misra M, Hannigan K, Ausman JI. Cerebral interstitial tissue oxygen tension, pH, HCO₃, CO₂. *Surg Neurol.* 1997; 48: 414-417.
101. Khan N, Li H, Hou H, Lariviere JP, Gladstone DJ, Demidenko E, Swartz HM. Tissue PO₂ of orthotopic 9L and C6 gliomas and tumor-specific response to radiotherapy and hyperoxygenation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 73: 878-885.
102. Nwaigwe CI, Roche MA, Grinberg O, Dunn JF. Brain tissue and sagittal sinus PO₂ measurements using the lifetimes of oxygen-quenched luminescence of a ruthenium compound. *Adv Exp Med Biol.* 2003; 530: 101-111.
103. Dunn JF, Nwaigwe CI, Roche M. Measurement of arterial, venous and interstitial PO₂ during acute hypoxia in rat brain using a time-resolved luminescence-based oxygen sensor. *Adv Exp Med Biol.* 1999; 471: 43-48.
104. Leniger-Follert E, Lubbers DW, Wrabetz W. Regulation of local tissue PO₂ of the brain cortex at different arterial O₂ pressures. *Pflugers Arch.* 1975; 359: 81-95.
105. Bardt TF, Unterberg AW, Hartl R, Kiening KL, Schneider GH, Lanksch WR. Monitoring of brain tissue PO₂ in traumatic brain injury: Effect of cerebral hypoxia on outcome. *Acta Neurochir Suppl.* 1998; 71: 153-156.
106. Liu KJ, Bacic G, Hoopes PJ, Jiang J, Du H, Ou LC, Dunn JF, Swartz HM. Assessment of cerebral PO₂ by EPR oximetry in rodents: Effects of anesthesia, ischemia and breathing gas. *Brain Res.* 1995; 685: 91-98.
107. Wen B, Urano M, O'Donoghue JA, Ling CC. Measurements of partial oxygen pressure PO₂ using the Oxylite system in R3327-at tumors under isoflurane anesthesia. *Radiat Res.* 2006; 166: 512-518.
108. Liu S, Shi H, Liu W, Furuichi T, Timmins GS, Liu KJ. Interstitial PO₂ in ischemic penumbra and core are differentially affected following transient focal cerebral ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2004; 24: 343-349.
109. Roth S, Menzel M, Rieger A, Soukup J, Furka I, Miko I, Hennig C, Peuse C, Radke J. Continuous PO₂ and PCO₂ measurement in brain tissue and cerebrovenous blood during different inspired oxygen settings. A porcine model. *Acta Chir Hung.* 1997; 36: 289-291.
110. Swartz HM, Taie S, Miyake M, Grinberg OY, Hou H, el-Kadi H, Dunn JF. The effects of anesthesia on cerebral tissue oxygen tension: Use of EPR oximetry to make repeated measurements. *Adv Exp Med Biol.* 2003; 530: 569-575.

111. Murr R, Schurer L, Berger S, Enzenbach R, Peter K, Baethmann A. Effects of isoflurane, fentanyl or thiopental anesthesia on regional cerebral blood flow and brain surface PO₂ in the presence of a focal lesion in rabbits. *Anesth Analg*. 1993; 77: 898-907.
112. Lei H, Grinberg O, Nwaigwe CI, Hou HG, Williams H, Swartz HM, Dunn JF. The effects of ketamine-xylazine anesthesia on cerebral blood flow and oxygenation observed using nuclear magnetic resonance perfusion imaging and electron paramagnetic resonance oximetry. *Brain Res*. 2001; 913: 174-179.
113. Hoffman WE, Edelman G. Enhancement of brain tissue oxygenation during high dose isoflurane anesthesia in the dog. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2000; 12: 95-98.
114. Hoffman WE, Charbel FT, Edelman G. Desflurane increases brain tissue oxygenation and pH. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997; 41: 1162-1166.
115. Hoffman WE, Charbel FT, Edelman G, Ausman JI. Thiopental and desflurane treatment for brain protection. *Neurosurgery*. 1998; 43: 1050-1053.
116. Hou H, Grinberg OY, Taie S, Leichtweis S, Miyake M, Grinberg S, Xie H, Csete M, Swartz HM. Electron paramagnetic resonance assessment of brain tissue oxygen tension in anesthetized rats. *Anesth Analg*. 2003; 96: 1467-1472, table of contents.
117. Hoffman WE, Charbel FT, Edelman G. Brain tissue oxygen, carbon dioxide and pH in neurosurgical patients at risk for ischemia. *Anesth Analg*. 1996; 82: 582-586.
118. Paisansathan C, Hoffman WE, Gatto RG, Baughman VL, Mueller M, Charbel FT. Increased brain oxygenation during intubation-related stress. *Eur J Anaesthesiol*. 2007; 24: 1016-1020.
119. Lasbennes F, Lestage P, Bobillier P, Seylaz J. Stress and local cerebral blood flow: Studies on restrained and unrestrained rats. *Exp Brain Res*. 1986; 63: 163-168.
120. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA*. 1992; 267: 1244-1252.
121. Ohata M, Fredericks WR, Sundaram U, Rapoport SI. Effects of immobilization stress on regional cerebral blood flow in the conscious rat. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1981; 1: 187-194.
122. Bryan RM, Jr. Cerebral blood flow and energy metabolism during stress. *Am J Physiol*. 1990; 259:H269-280.
123. Opitz E. Increased vascularization of the tissue due to acclimatization to high altitude and its significance for the oxygen transport. *Exp Med Surg*. 1951; 9: 389-403.
124. Jamieson D, van den Brenk HA. Electrode size and tissue PO₂ measurement in rats exposed to air or high pressure oxygen. *J Appl Physiol*. 1965; 20: 514-518.
125. Hou H, Grinberg OY, Grinberg SA, Khan N, Dunn JF, Swartz HM. Cerebral PtO₂, acute hypoxia and volatile anesthetics in the rat brain. *Adv Exp Med Biol*. 2005; 566: 179-185.
126. Ma Y, Wu S. Simultaneous measurement of brain tissue oxygen partial pressure, temperature and global oxygen consumption during hibernation, arousal and euthermia in non-sedated and non-anesthetized arctic ground squirrels. *J Neurosci Methods*. 2008; 174: 237-244.
127. Valadka AB, Gopinath SP, Contant CF, Uzura M, Robertson CS. Relationship of brain tissue PO₂ to outcome after severe head injury. *Crit Care Med*. 1998; 26: 1576-1581.
128. Weiss HR, Cohen JA, McPherson LA. Blood flow and relative tissue PO₂ of brain and muscle: Effect of various gas mixtures. *Am J Physiol*. 1976; 230: 839-844.
129. Metzger H, Heuber S. Local oxygen tension and spike activity of the cerebral grey matter of the rat and its response to short intervals of O₂ deficiency or CO₂ excess. *Pflugers Arch*. 1977; 370: 201-209.
130. Ma Y, Wu S, Rasley B, Duffy L. Adaptive response of brain tissue oxygenation to environmental hypoxia in non-sedated, non-anesthetized arctic ground squirrels. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2009; 154: 315-322.
131. Nwaigwe CI, Roche MA, Grinberg O, Dunn JF. Effect of hyperventilation on brain tissue oxygenation and cerebrovenous PO₂ in rats. *Brain Res*. 2000; 868: 150-156.