

백서에서 만니톨에 의한 혈뇌장벽 개방시 정맥 마취제의 영향

아주대학교 의과대학 마취과학고실 및 ¹신경외과학고실
²인하대학교 의과대학 마취과학고실

문봉기 · 윤수한¹ · 이영주 · 이경진
이규완 · 한상건 · 이영석 · 정종권²

- Abstract -

The Effects of Intravenous Anesthetics on Blood-Brain Barrier Disruption Induced with Mannitol in Rats

Bong Ki Moon, M.D., Soo Han Yoon, M.D.¹, Young Joo Lee, M.D.
Kyeong Jin Lee, M.D., Kue Wan Lee, M.D., Sang Gun Han, M.D.
Young Seok Lee, M.D. and Chong Kweon Chung, M.D.²

Department of Anesthesiology, ¹Department of Neurosurgery
Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

²Department of Anesthesiology, Inha University Medical College, Incheon, Korea

Background: In the anesthetic state, various anesthetic agents may effect on hyperosmolar blood-brain barrier disruption. Therefore, the effects of intravenous anesthetics, pentobarbital, ketamine and propofol, on the mannitol induced blood brain barrier disruption (BBBD) of 21 Spague-Dawly rats were evaluated.

Methods: Intravenous anesthetics, pentobarbital (group 1), propofol (group 2) and ketamine (group 3), were administrated before right intracarotid artery infusion of mannitol in three groups. BBBD was estimated by the calculation of the ratio of radioactivity between plasma and brain tissue using ^{99m}Tc-human serum albumin and Evans blue staining in cerebral hemisphere. Also cerebral blood flow(CBF) was monitored with laser doppler flowmetry.

Results: Percent albuminal space of right and left cerebral hemisphere was showed $9.01 \pm 3.47\%$, $1.65 \pm 1.25\%$ in group 1, $8.02 \pm 2.19\%$, $1.61 \pm 1.06\%$ in group 2 and $5.63 \pm 1.79\%$, $1.10 \pm 0.94\%$ in group 3 respectively. Evans blue dye staining was showed 2+~3+ in the right and 0 in the left cerebral hemisphere in all groups. Right cerebral hemisphere showed significantly more blood brain barrier disruption than left cerebral hemisphere in all groups($P < 0.01$). And there was no significant difference in BBBD among three groups. However, the degree of BBBD of group 3 was drop down to nearly 70-80% of group 1 and 2. The CBF of group 3 was significantly higher than that of group 1 and group 2 after intracarotid infusion of mannitol($p < 0.05$).

Conclusions: The results suggest that pentobarbital, propofol and ketamine could be used to be anesthetics for BBBD in rats, but some caution should be paid to use ketamine in mannitol induced BBBD. (Korean J Anesthesiol 1998; 34: 904~909)

Key Words: Anesthetics, intravenous: pentobarbital; propofol; ketamine. Brain, blood brain barrier disruption: mannitol.

논문접수일 : 1998년 1월 16일

책임저자 : 문봉기, 경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5번지, 아주대학교 의과대학 마취과학고실, 우편번호: 442-749,

Tel: 0331-219-5573, 5800, Fax: 0331-219-5579

서 론

혈뇌장벽은 혈중물질을 선택적으로 뇌실질내로 투과시킴으로써 뇌실질내의 투과물질의 조성을 변화시키는 작용을 한다. 그러나 혈뇌장벽의 이러한 역할은 뇌종양이나 뇌질환으로 인하여 치료제를 투여 할 경우 치료제가 뇌실질내로 전달되는 것을 제한하여 치료의 효과를 감소시킨다.¹⁾ 이러한 제한성을 극복하기 위하여 Rapoport등은^{2,3)} 경동맥으로 고삼투압성 제제를 투여하여 혈뇌장벽을 일시적으로 개방시킬 수 있음을 보고하였다. 그 후 만니톨과 같은 고삼투압성 제제에 의한 일시적인 혈뇌장벽개방의 조작은 악성종양시 화학치료제와 monoclonal antibody 등을 뇌실질내로 쉽게 통과시킴으로써 뇌질환의 치료에 상당한 효과를 볼 수 있었다.⁴⁻⁶⁾ 이러한 고삼투압성 제제에 의한 혈뇌장벽 개방은 간단하고 경제적이어서 뇌질환 치료나 혈뇌장벽의 구조와 역할을 연구하는 데 많이 이용되고 있다. 혈뇌장벽개방의 임상적용과 실험과정에서 마취제로는 정맥마취제와 흡입마취제가 사용될 수 있으나, 이때 투여된 마취제가 혈뇌장벽의 개방에 영향을 미칠 수 있으므로 마취제 선택에 있어 신중을 기해야 한다. 이러한 이유로 저자들은 이미 혈뇌장벽 개방에 널리 이용되고 있는 pentobarbital, ketamine을⁷⁾ 투여한 후 이 약제가 만니톨에 의한 혈뇌장벽의 개방도에 어떤 영향을 미치는가를 통상적인 방법인 Evans blue염색약의 염색정도를 측정할 뿐 아니라, 방사선 동위원소를 이용하여 뇌-혈장 방사선량을 측정함으로써 정확성을 기하고자 하였다. 또한 최근에 정맥 마취제로 널리 이용되는 propofol이 혈뇌장벽개방도에 미치는 영향에 대하여 보고된 바가 없기에 pentobarbital 및 ketamine과 비교 연구를 하고자 하였다.

대상 및 방법

몸무게가 300~500 gm의 21 마리의 수백서에 만니톨을 이용한 혈뇌장벽개방을 시행하였으며 이를 세 군으로 나누었고 각 군은 7마리씩 할당하였다. 1 군은 pentobarbital, 2군은 propofol, 3군은 ketamine으로 마취를 시행하였다. 실험방법은 백서(Sprague-Dawley rat)를 에테르로 초기마취를 시행하여 기관

절개튜브 및 대퇴동맥 및 정맥에 각기 카테터를 삽관하였다. 1군은 pentobarbital 40 mg/kg을 복강내로 투여하였고, 2군은 propofol 25~50 ug/min을 지속적으로 정맥 투여하였고, 3군은 ketamine 8~9 mg/kg을 복강내로 투여하여 마취를 시행하였다. 그 후 마취제 필요시 동일한 약제를 정맥이나 복강내로 투여하여 마취깊이를 조절하였다. 시술중 동물용 기계호흡기(Harvard Rodent Respirator Model 683, Harvard Instruments Co, USA)를 사용하여 pH는 7.35~7.45, 동맥 산소분압은 80~100 mmHg, 동맥 이산화탄소 분압은 35~45 mmHg를 유지하였다. 수축기 혈압은 phenylephrine을 점적투여하여 90 mmHg 이상을 유지하였다. 경동맥으로 만니톨을 투여하기 위하여 우측 경부를 절개하여 우측 외경동맥에 내경 0.58 mm의 폴리에틸렌 카테터를 삽관하였으며 내경동맥과 외경동맥으로 분지하는 점에서 약 5~10 mm 근위부의 총경동맥을 박리하여 일시적으로 결찰할 수 있도록 하였다. 혈뇌장벽 개방도를 측정하기 위하여 혈장내의 알부민(MW=68,000)과 완전히 결합되는 양의 2% Evans blue 염색약 2 ml/kg를 대퇴정맥으로 주입하고, 5 분후에 0.5~1.0 mCi ^{99m}Tc-human serum albumin을 대퇴정맥으로 주사한 후, 혈뇌장벽 개방을 위하여 5 분후에 37°C, 25% 만니톨 1.75 g/kg을 우측 외경동맥으로 35~50 초에 걸쳐서 투여하였으며, 이때 약물투여시 심장으로 약물이 역류되지 않도록 총경동맥을 일시적으로 결찰하였다. 약 40분후 KCl을 정맥주사하여 백서를 사망시킨 후 백서의 뇌를 분리하여 대뇌를 좌우의 두 부분으로 나누고, 각각에서 뇌부분의 단위무게당 방사선량을 Gamma Counter (Beckman Gamma-5500, Beckman Instrument, USA)로 측정하였고 또한 혈장의 단위량당 방사선량을 측정하여 최종적으로 뇌-혈장방사선량 비율(percent albuminal space)을 계산하였다. 또 육안적인 확인을 위해서 Evans blue의 염색정도를 관찰하였다. Evans blue의 염색정도는 Rapoport등이³⁾ 분류한 0; no staining, 1+; slight staining, 2+; moderate blue staining, 3+; dark blue staining로 분류하였다. 뇌-혈장방사선량 비율의 계산은 다음과 같다.

$$\text{뇌-혈장방사선량(\%)} = \frac{\text{단위무게당 뇌방사선량}}{\text{단위무게당 혈장방사선량}}$$

뇌혈류 측정을 위하여 백서의 두피를 절개하고 두개를 노출시킨 뒤 우측 전두부를 드릴로 구멍을 뚫고, 경막을 제거한 후 laser doppler flowmeter(Periflux, Perimed AB, Sweden)를 약 2 mm 정도의 깊이로 삽입하여 만니톨 투여전 각군의 뇌혈류를 측정하고 만니톨 투여후 뇌혈류의 최고치를 측정하였다.

모든 측정치는 평균±표준편차로 표시하였으며 통계학적 평가는 SPSS.PC 버전 7.0을 사용하였다. 뇌혈장방사선량 비율은 동일한 군에서는 Student's t-test로 하고 세 군간의 비교는 one way ANOVA test를 시행하였다. 뇌혈류 비교는 동일한 군에서는 paired t-test를 이용하고 세 군간의 비교는 Kruskal-Wallis test를 이용하여 중앙치를 비교하였으며 p<0.05인 경우 유의하다고 판정하였다.

결 과

뇌-혈장 방사선량 비율은 좌 우측대뇌에서 각각 1군은 1.65±1.25%, 9.01±3.47%, 2군은 1.61±1.06%, 8.02±2.19%, 3군은 1.10±0.94%, 5.63±1.79%로 세 군 모두 우측대뇌의 뇌-혈장 방사선량 비율이 좌측대뇌보다 유의하게 높았다(p<0.01)(Table 1).

Evans blue에 의한 염색정도도 세 군 모두에서 우측대뇌에는 2+~3+의 염색도를 나타내었으나 좌측대뇌에서는 염색이 거의 나타나지 않았다(Table 2)(Fig. 1). 즉 세 군 모두에서 만니톨을 투여한 우측대뇌에서 높은 혈뇌장벽개방도를 보이는 것으로 나타났다. 각 군간의 우측대뇌의 뇌-혈장 방사선량 비율과 육안적인 염색 비교에 있어서 통계적으로 의의가 없었으며, 좌측대뇌의 비교에 있었어도 의의가

Table 1. Effect of Intravenous Anesthetics on the Percent Albuminal Space of the Cerebral Hemisphere after the Mannitol Induced BBBD

Cerebral Hemisphere/ Group	Right	Left
Gr 1 (n=7)	9.01±3.47*	1.65±1.25
Gr 2 (n=7)	8.02±2.19*	1.61±1.06
Gr 3 (n=7)	5.63±1.79*	1.10±0.94

Values are Mean±SD. n: Number.

Gr 1: pentobarbital group. Gr 2: propofol group. Gr 3: ketamine group. *: P<0.01 vs. left.

Table 2. Effect of Intravenous Anesthetics on the Evans Blue Staining of the Cerebral Hemisphere after Mannitol induced BBBD

Cerebral Hemisphere/ Group	Right	Left
Gr 1 (n=7)	2+~3+	0
Gr 2 (n=7)	2+~3+	0
Gr 3 (n=7)	2+~3+	0

Gr 1: pentobarbital group. Gr 2: propofol group. Gr 3: ketamine group. n: Number, BBBD: blood brain barrier disruption, BBBD is indicated by dark staining. Evans blue staining was graded from 0 to 3+. 0: no blue stain, 1+: light blue stain, 2+: moderate blue stain, 3+: deep blue stain.

Fig. 1. Three groups showed 2+~3+ Evans blue staining with mannitol induced BBBD in the right cerebral hemisphere. BBBD is indicated by dark staining. BBBD; blood brain barrier disruption.

Table 3. Effect of Intravenous Anesthetics on the Cerebral Blood Flow of the Mannitol Infusion

CBF/Group	CBF before mannitol infusion	Maximal CBF after mannitol infusion
Gr 1 (n=7)	357 ± 54	1696 ± 297*
Gr 2 (n=7)	312 ± 76	1537 ± 365*
Gr 3 (n=7)	398 ± 79	2153 ± 398* [†]

Values are Mean ± SD. Unit: PU(Perfusion Unit). n: Number, Gr 1: pentobarbital group. Gr 2: propofol group. Gr 3: ketamine group, CBF: cerebral blood flow, *: P<0.05 vs. before mannitol infusion, [†]: P<0.01 vs. gr 1 and 2.

없었다.

뇌혈류 측정에서는 만니톨 투여전 1군은 357 ± 54 PU(Perfusion Unit), 2군은 312 ± 76 PU, 3군은 398 ± 79 PU의 뇌혈류를 보이며, 각 군간의 유의한 차이는 없었으며, 만니톨 투여 후 뇌혈류량의 변화는 세 군 모두에서 만니톨 투여 후 바로 증가하기 시작하여 5분 전 후로 1군 1696 ± 297 PU, 2군 1537 ± 365 PU, 3군은 2153 ± 398 PU의 최고치의 혈류를 보여, 세 군 모두 뇌혈류가 만니톨 투여 전 보다 유의있게 증가하였고 (P<0.01), 3군의 경우 1, 2군보다 유의있는 높은 뇌혈류를 보였다(P<0.05)(Table 3).

고 찰

본 실험에서 혈뇌장벽을 개방하기 위하여 세 군 모두 우측 경동맥으로 25% 만니톨을 투여하였는데 세 군 모두에서 우측대뇌가 좌측대뇌 보다 통계적으로 유의있게 뇌-혈장 방사선량 비율이 높았으며, 육안적으로도 Evans blue의 염색이 많이 되었다. 즉 혈뇌장벽개방을 위해 고농도의 만니톨을 경동맥으로 투여 할 때 투여된 쪽의 대뇌에서 혈뇌장벽 개방이 이뤄지고 그 반대쪽은 거의 일어나지 않았다. 이러한 결과는 혈뇌장벽개방에 관한 다른 사람들의 연구결과와 일치하였다.^{3,7,8)} 이같이 고농도의 만니톨을 경동맥으로 투여하면 만니톨이 동측의 전대뇌동맥과 중대뇌동맥을 통하여 주로 동측의 대뇌에 전달된다. 이 과정에서 투여된 고삼투압성제제는 투여된 쪽의 혈뇌장벽을 개방시키는데 그 이유는 다음과 같은 기전으로 설명되고 있다.

고삼투압성제제를 경동맥으로 투여하면 대뇌 미세혈관이 고삼투압성 제제에 의해서 수축되어 폐쇄소대(tight junction)를 당기게 된다. 이때 생긴 이차적인 현상으로 폐쇄소대가 일시적으로 열리게되어 혈뇌장벽 개방이 이루어진다고 추측되어 왔다.⁹⁻¹¹⁾ 그러나 Nagy등¹²⁾이 고삼투압성 제제 투여후에도 대뇌 혈관내막 세포의 동결절편(freeze fracture)에서 폐쇄소대의 직접적인 구조변화의 증거를 볼 수 없었다는 상반된 결과를 보고함으로써 이에 대한 논란이 진행 중이다. 그리고 Houthoff등과¹³⁾ Farrel 및 Shivers도¹⁴⁾ 경동맥으로 고삼투압성 제제를 투여한 후 대뇌 혈관내막세포(endothelial)의 세포질에서 내막세포의 소포(vesicle)형성이 증가하고, 경혈관 내막세포통로(transendothelial channel)를 내막세포의 세포질에서 관찰할 수 있었다고 보고하였다. 이들에 의하면 고삼투압성 제제 투여 후 대뇌혈관 내막세포 내에서 소포 형성이 증가하고, 이들의 합류에 의해서 경혈관 내막세포 통로가 형성된다는^{7,11)} 일종의 세포내 이입작용(endocytosis)이나 경세포 이입작용(transcytosis)이 대뇌의 혈관 내막세포에서 고분자의 통과에 주된 역할을 한다는 것이다. 그리고 이 과정에서 세포내 cyclic nucleotide의 생성이 에너지원으로서 중요하며,¹⁵⁾ cyclic nucleotide 생성이나 대사에 관여하는 약물도 세포내 이입작용과 고분자의 이동에 영향을 주어 혈뇌장벽개방에 영향을 준다는 것이다.^{16,17)} 그러나 지금까지의 연구는 주로 혈뇌장벽의 구조 및 기능과 이를 적용한 치료 분야에 관한 것이었다.²⁻¹⁶⁾

Gumerlock 및 Neuwelt은⁷⁾ 백서를 이용하여 마취제가 혈뇌장벽개방에 미치는 영향에 대해 보고하였다. 그의 보고에 의하면 흡입마취제중 Methoxyflurane을 사용할 때의 혈뇌장벽 개방도가 isoflurane 사용시보다 유의있게 감소하였으며, 정맥마취제중 pentobarbital과 ketamine을 사용한 군은 동일한 혈뇌장벽개방도를 보였고 fentanyl과 droperidol을 혼합 사용한 군은 두 군에 비해 유의있게 감소된 혈뇌장벽개방도를 보였다. 본 실험에서도 pentobarbital 군과 ketamine 군간의 뇌-혈장 방사선량 비율과 Evans blue의 염색도 비교에 있어서 각 군 간의 통계적 차이는 없었다. 그러나 ketamine을 사용한 3군에서는 비록 통계적 의의는 없었지만 pentobarbital 군과 propofol 군에 비하여 낮은 뇌-혈장방사선량 비율을 보였다. Ketamine은 마취시 NMDA(N-methyl-D-aspartate) 수용

체를 통하여 뇌전기활동에 자극을 줄 수 있으며, 상당수에서 뇌압의 증가를 초래할 수 있고, 뇌혈류량이 증가한다는 보고도^{18,19)} 있지만 뇌혈류량이 증가하지 않는다는 연구도^{20,21)} 있다. 그래서 본 실험에서는 정맥마취제 투여 후 뇌혈류의 변화가 혈뇌장벽 개방도에 영향을 미칠 수 있다는 생각에 이들간의 관계를 살펴보고자 했으며 또 Hiesiger 등이⁵⁾ 혈뇌장벽 개방을 위하여 만니톨을 투여한 후 대뇌 피질(cortex)의 혈류가 상당히 증가한다고 보고하였기에 작은혈관의 미세한 혈류변화를 관찰할 수 있는 레이저 도플러를 이용하여 혈류변화를 비교하고자 하였다. 그러나 만니톨 투여 전후로 혈류변화를 측정하는 과정에서 만니톨 투여 후, 뇌혈류량이 짧은 시간 내에 급격한 증가를 보였고 단위분당 변화가 너무 심하여 시간적으로 측정하기엔 수기상의 어려움이 있었다. 그래서 뇌혈류의 최고치를 측정하여 새 군을 비교하였다. 본 실험에서 마취제 투여 후 만니톨로 혈뇌장벽 개방시도 전에는 세 군 간의 뇌혈류는 차이는 없었다. 즉 이때는 ketamine 마취군은 다른 군과 비교시 대뇌피질의 뇌혈류가 높지 않았다. 그러나 만니톨 투여 후 5분 근처에서 세 군 모두의 뇌혈류가 만니톨 투여전보다 4-5배 가량 급격히 증가하여 최고치를 보였다. 이때는 각 군간의 비교에서는 ketamine군의 뇌혈류가 다른 군 보다 유의하게 높았다. 이러한 사실은 만니톨을 이용한 혈뇌장벽 개방시 만니톨 투여 후에 뇌혈류는 상당한 증가를 보이며 이때 갑작스런 뇌압상승과 이로 인한 여러 증상이 야기될 수 있어 세심한 주의가 필요하다는 것을 시사한다고 하겠다. 또 혈뇌장벽 개방도와 뇌혈류를 연관지어 생각해보면 본 실험에서 ketamine 군은 만니톨로 혈뇌장벽개방을 시행한 후 뇌혈류는 다른 마취제 비해 많이 증가되었고, 상대적인 동위원소의 혈뇌장벽 투과도는 세 가지 마취제 중에서 가장 낮은 수치를 보여, 다른 약제에 비해 뇌혈류 증가에 의한 뇌압상승의 가능성이 높은 반면, 혈뇌장벽 개방도는 낮을 수 있음을 보여준다. 그리고 Gumerlock 및 Neuwelt의⁷⁾ 연구에 의하면 마취제의 종류에 따라 혈뇌장벽 개방도가 차이가 날 수 있으므로, 임상적용이나 실험시 마취제를 선택하기 전 그 마취제에 대한 실험이 선행되어야한다. 그래서 저자들은 최근 정맥마취제로 널리 사용되는 propofol 이 혈뇌장벽개방에 사용될 수 있는 가를 알고자 하

었다. 본 실험에서 propofol은 이미 혈뇌장벽개방에 안전하고 효과가 있다고 증명된 pentobarbital군과 비교시 뇌-혈장방사선량 및 Evans blue의 염색도에서 차이가 없었으며, 뇌혈류도 차이가 없었다. 이는 propofol로 마취한 후 혈뇌장벽개방을 시도할 경우 만족 할만한 혈뇌장벽개방도를 얻을 수 있음을 시사한다.

결론적으로 실험적 및 임상적으로 혈뇌장벽 개방을 시도할 경우, 만니톨의 경동맥 투여로 인하여 뇌혈류가 급격히 상승하므로, 마취제 선택에 있어서 뇌혈류 증가나 뇌압을 증가시킬 수 있는 약제의 선택은 주의를 요한다. 이러한 이유로 ketamine의 사용은 고려되어야 할 것으로 생각되며 최근에 널리 사용되는 propofol은 pentobarbital과 유사하게 좋은 혈뇌장벽 개방도를 보여 혈뇌장벽개방을 위한 마취에 유용하게 사용될 수 있다고 사료된다.

참 고 문 헌

1. Greig NH: Optimizing drug delivery to brain tumor. *Cancer treat Rev* 1987; 14: 1-28.
2. Rapoport SI, Hori M, Klatzo I, Pettigrew KD: Testing of a hypothesis for osmotic opening of the blood-brain barrier. *Am J Physiol* 1972; 223: 323-31.
3. Rapoport SI, Fredricks WR, Ohno K, Pettigrew KD: Quantitative aspects of reversible osmotic opening of the blood-brain barrier. *Am J Physiol* 1980; 238: 421-31.
4. Gumerlock MK, Belshe BD, Madsen R, Watts C: Osmotic brain barrier disruption and chemotherapy in the treatment of high grade malignant glioma. Patient series and literature review. *J Neurol Onco* 1992; 12: 33-46.
5. Hiesiger EM, Voorthies RM, Basler GA, Lipschutz LE, Posner JB, Shapiro WR: Opening the blood-brain and blood-tumor barriers in experimental rat brain tumors: The effect of intracarotid hyperosmolar mannitol on capillary permeability and blood flow. *Ann Neurol* 1986; 19: 50-9.
6. Neuwelt E, Dahlborg S: Blood-brain barrier disruption in the treatment of brain tumors: Clinical implications. In *Implications of the blood-brain barrier and its manipulation*. New York, Plenum Publishing Co. 1989, pp 195-261.
7. Gumerlock MK, Neuwelt EA: Anesthetic effects on osmotic disruption of the blood-brain barrier. *Neuro-*

- surgery 1990; 26: 268-77.
8. 문봉기, 윤수환, 이영주, 허철령, 김창호, 이성중등: 백서에서 경부교감신경 차단이 Mannitol에 의한 혈뇌장벽 개방도에 미치는 영향. 대한중환자의학회 1997; 12: 69-73.
 9. Westergaard E: Ultrastructural permeability properties of cerebral microvasculature under normal and experimental conditions after application of tracers. *Adv Neurol* 1980; 28: 55-74.
 10. Nagy Z, Pappius HM, Mathieson G, Huttner I: Opening of tight junction in cerebral endothelium : I. Effect of hyperosmolar mannitol infused through the internal carotid artery. *J Com Neurol* 1979; 185: 569-78.
 11. Brightman MW: The anatomic basis of the blood-brain barrier. In implications of the blood-brain barrier and its manipulation, New York, Plenum Publishing Co. 1989, pp 53-83.
 12. Nagy Z, Peters H, Huttner I: Fracture faces of cell junctions in cerebral endothelium during normal and hyperosmotic conditions. *Lab Invest* 1984; 50: 313-22.
 13. Houthoff HJ, Go KG, Gerrits PO: The mechanisms of blood-brain barrier impairment by hyperosmolar perfusion. *Acta Neuropathol (Berl)* 1982; 56: 99-112.
 14. Farrel CL, Shivers RR: Capillary junctions of the rat are not affected by osmotic opening of the blood-brain barrier. *Acta Neuropathol* 1984; 63: 179-89.
 15. Broadwell RD: Transcytosis of macromolecules through the blood-brain barrier: A cell biological perspective and critical appraisal. *Acta Neuropathol* 1989; 79: 117-28.
 16. Joo F, Lengyel I, Kovacs J, Penke B: Regulation of transendothelial transport in the cerebral microvessels: The role of second messengers-generating systems. *Pro Brain Res* 1992; 91: 177-87.
 17. Nag S: Cerebral endothelial surface charge in hypertension. *Acta Neuropathol* 1984; 63: 276-82.
 18. Burdett NG, Menon DK, Carpenter TA: Visualisation of changes in regional cerebral blood flow (rCBF) produced by ketamine using long TE gradient-echo sequences: preliminary results. *J Magn Reson Imaging* 1995; 13: 549-53.
 19. Strebel S, Kaufmann M, Maitre L: Ketamine does not increase cerebral blood flow velocity or interactional pressure during isoflurane/nitrous oxide anesthesia in patients undergoing craniotomy. *Anaesthesia* 1995; 50: 223-8.
 20. Mayberg TS, Lam AM, Matta BF, Domino KB, Winn HR: Ketamine does not increase cerebral blood flow velocity or interactional pressure during isoflurane/nitrous oxide anesthesia in patients undergoing craniotomy. *Anesth Analg* 1995; 81: 84-9.
 21. Saija A, Princi P, De Pasquale R: Modifications of the permeability of the blood-brain barrier and local cerebral metabolism in pentobarbital and ketamine-anaesthetized rats. *Neuropharmacology* 1989; 28: 997-1002.
-