

Εγκεφαλική Προστασία

Εγκεφαλική Αναζωογόνηση

ΑΘΗΝΑ ΖΑΜΠΙΟΥΡΗ - ΕΥΑΓΓΕΛΟΥ

Οι νευρώνες είναι τα κύτταρα του σώματος με τη μεγαλύτερη ευαισθησία στην υποξία, αφού έχουν έναν υποχρεωτικά αερόβιο γλυκολυτικό μεταβολισμό, και η απώλεια της συνείδησης συμβαίνει μέσα σε λίγα δευτερόλεπτα μετά από πλήρη στέρηση του οξυγόνου¹. Επί πλέον η αναπαραγωγή του ΚΝΣ είναι βραδεία και περιορισμένη. Εκτός από τα κύτταρα του Purkinje, δε σχηματίζονται πλέον άλλα κύτταρα. Αυτά τα δεδομένα, σε συνδυασμό με το γεγονός ότι οι νευρολογικές προσβολές τροποποιούν εκείνες τις σωματικές λειτουργίες που είναι πιο “ανθρώπινες”: συνείδηση, μνήμη κ.λ.π., εξηγούν γιατί η επιστημονική κοινότητα έχει αφιερώσει τεράστια έρευνα για την κατανόηση, πρόληψη και θεραπεία της εγκεφαλικής βλάβης.

Ο όρος “εγκεφαλική προστασία” (cerebral protection) υπονοεί κάποια παρέμβαση που αρχίζει πριν από το επεισόδιο. Αυτό διαφέρει αρκετά από τις προσπάθειες για θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών που έχουν ήδη υποστεί κάποιο ισχαιμικό/υποξικό επεισόδιο, παρέμβαση που αναφέρεται σαν “εγκεφαλική αναζωογόνηση” (cerebral resuscitation) και έχει σαν στόχο την αποκατάσταση της εγκεφαλικής λειτουργίας ή τον περιορισμό της δευτερογενούς εγκεφαλικής βλάβης².

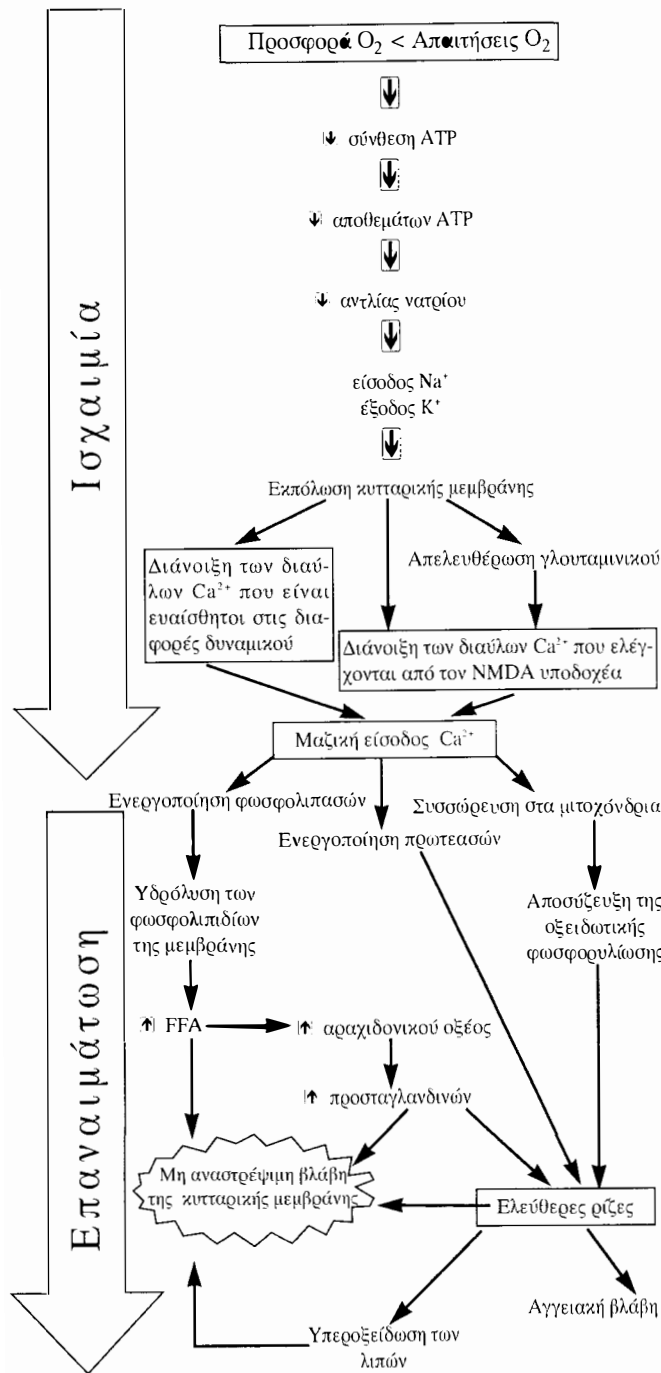
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ

Ισχαιμικές/υποξικές, νεοπλαστικές, τραυματικές, φλεγμονώδεις ή μεταβολικές διαδικασίες μπορεί να αποτελέσουν την αρχική προσβολή που θα οδηγήσει σε σφαιρική ή εστιακή εγκεφαλική βλάβη.

Η ισχαιμική βλάβη μπορεί να είναι το αποτέλεσμα αφνίδας απόφραξης μιας μεγάλης εγκεφαλικής αρτηρίας (π.χ. καρωτιδική ενδαρτηριακτομή), σφαιρικής ελάττωσης της CBF (π.χ. καρδιακή ανακοπή), ή ενός μικροέμβολου. Μια ελάττωση της CBF κάτω από τον

ουδό της κυτταρικής βλάβης είναι ο συνήθης μηχανισμός της βλάβης. Η ισχαιμία διακρίνεται σε **εστιακή** (τοπική ελάττωση της CBF) ή **σφαιρική** (γενικευμένη ελάττωση της CBF). Στην εστιακή ισχαιμία, η ύπαρξη αναστομώσεων μπορεί να περιορίσει την έκταση του εμφράκτου. Ωστόσο, η παρουσία κάποιας υπολειπόμενης ροής αποτελεί μια πηγή εξωγενούς γλυκόζης για τους ισχαιμικούς νευρώνες, η οποία μεταβολίζεται αναερόβια σε γαλακτικό οξύ, οδηγώντας σε έντονη οξέωση και σε επέκταση της αρχικής βλάβης³. Κατά τη διάρκεια της σφαιρικής ισχαιμίας δεν υπάρχει καθόλου παράπλευρη ροή. Σ’ έναν νορμοθερμικό εγκέφαλο, αν η ροή και η παροχή οξυγόνου δεν αποκατασταθούν μέσα σε 4-6 λεπτά, συμβαίνει μη αναστρέψιμη νευρολογική βλάβη. Παρόλο που η διάρκεια της ισχαιμίας είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας της νευρικής βλάβης, μπορεί να ενέχονται κι άλλοι παράγοντες όπως η θερμοκρασία και ο μεταβολισμός του εγκεφάλου. Επί πλέον, υπάρχουν εκλεκτικά ευάλωτες περιοχές του εγκεφάλου (π.χ. ιππόκαμπος) που είναι πιο ευαίσθητες στην ισχαιμία σε σύγκριση με τα περισσότερα ανθεκτικά νευρογλοιακά και αγγειακά κύτταρα⁴.

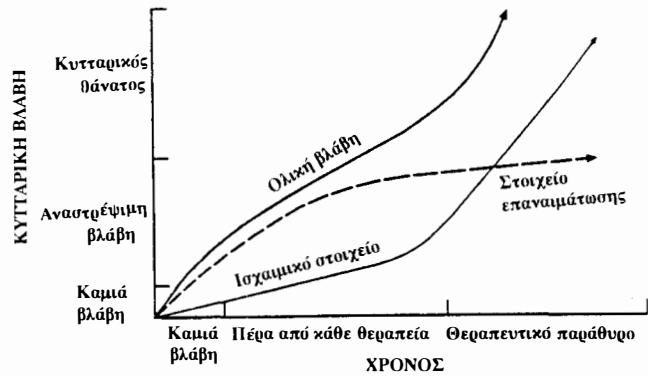
Όταν οι απαιτήσεις του κυττάρου σε οξυγόνο είναι μεγαλύτερες από την προσφορά, εκλύεται ένας καταρράκτης βιοχημικών μεταβολών που, εφ’ όσον επιμείνουν, οδηγούν προοδευτικά σε κυτταρική δυσλειτουργία, απώλεια της κυτταρικής ακεραιότητας και κυτταρικό θάνατο (σχήμα 1). Αυτό όμως είναι μια υπεραπλούστευση επειδή λαμβάνουν χώρα και άλλες βιοχημικές διαδικασίες που δεν εξαρτώνται από τη στιγμιαία διακοπή του οξυγόνου (απελευθέρωση διεγερτικών αμινοξέων, ελευθέρων ριζών, προστανοειδών). Επειδή τα αποθέματα του οξυγόνου και του ATP στον εγκέφαλο είναι μηδαμινά, κατά τη διάρκεια καταστάσεων ανεπαρκούς παροχής οξυγόνου σταματά η οξειδωτική φωσφορυλίω-



Σχ.1. Σχέση μεταξύ των κυτταρικών μεταβολών που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας και κατά τη φάση της επαναϊμάτωσης και που οδηγούν σε μη αναστρέψιμο κυτταρικό θάνατο.

ση. Χωρίς ATP, αναστέλλεται η ενεργητική μεταφορά και το κύτταρο δεν μπορεί να διατηρήσει τις φυσιολογικές ιοντικές κλίσεις (gradients) εκατέρωθεν της μεμβράνης. Κατά συνέπεια οι νευρώνες εκπολώνονται, τα επίπεδα του γαλακτικού αυξάνουν, ο μεταβολισμός των πρωτεϊνών και των λιπών τροποποιείται και συμβαίνει

διάσπαση της μεμβράνης⁵. Σε περίπτωση επαναϊμάτωσης δευτερογενείς μηχανισμοί βλάβης μπορούν επίσης να συμβάλλουν στην τελική βλάβη του εγκεφάλου (σχήμα 2).



Σχ.2. Ισχαιμική βλάβη/βλάβη επαναϊμάτωσης. Δυο στοιχεία ιστικής βλάβης συμβάλλουν στην τελική νευρολογική βλάβη. Το ισχαιμικό στοιχείο περιλαμβάνει τις διαδικασίες της ιστικής βλάβης που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας. Ο κυτταρικός θάνατος οφειλόμενος μόνο στο ισχαιμικό στοιχείο εξαρτάται από τη σοβαρότητα και διάρκεια της ισχαιμίας. Οι δευτερογενείς συνέπειες της ισχαιμίας περιλαμβάνουν τις βιοχημικές μεταβολές που λαμβάνουν χώρα μετά την επαναϊμάτωση και επανοξυγόνωση. Η διάρκεια αυτών των δευτερογενών διαδικασιών και ο βαθμός στον οποίο συμβάλλουν στην τελική νευρολογική βλάβη θα καθορίσουν το θεραπευτικό παράθυρο κατά τη διάρκεια του οποίου η εφαρμοζόμενη θεραπεία μετά την ισχαιμία θα είναι αποτελεσματική.

Εκλεκτική ευαισθησία νευρώνων

Η έννοια της εκλεκτικής ευαισθησίας αντιστοιχεί στο εύρος των αντιδράσεων που διάφορες περιοχές του εγκεφάλου εμφανίζουν στο ίδιο ισχαιμικό επεισόδιο. Συγκεκριμένοι νευρώνες φαίνονται ότι είναι περισσότερο ευαίσθητοι στις δευτερογενείς συνέπειες της ισχαιμίας. Περιοχές ιδιαίτερα ευάλωτες στην ισχαιμία είναι το λιμβικό σύστημα, ιδιαίτερα τα πυραμιδικά κύτταρα της CA₁ περιοχής του ιπποκάμπου, τα κύτταρα του Purkinje στην παρεγκεφαλίδα, οι μικρού ή μετρίου μεγέθους νευρώνες του ραβδωτού σώματος και οι σιβάδες 3, 5 και 6 του φλοιού⁶. Η βλάβη αυτών των εκλεκτικά ευαίσθητων νευρώνων διαταράσσει την αντίληψη, την κινητική λειτουργία, το συντονισμό των κινήσεων, την πρόσφατη μνήμη, το συναίσθημα και το drive. Αυτή η βλάβη είναι υπεύθυνη για τη φτωχή νευρολογική έκβαση των ατόμων που επέζησαν μετά από καρδιακή ανακοπή.

Σε ζωικά μοντέλα ισχαιμίας, εγκεφαλική ισχαιμία διάρκειας 2 min προκαλεί αύξηση της αυτόματης δραστηριότητας των νευρώνων (υπερμεταβολισμό) που επιμένει για 48 ώρες μετά την επαναϊμάτωση αλλά που

οδηγεί σε ελάχιστο ή καθόλου κυτταρικό θάνατο. Ισχαμία διάρκειας 5 min προκαλεί διαφασική απάντηση: ελάττωση της δραστηριότητας των νευρώνων αμέσως μετά την επανααμιάτωση (1-6 ώρες), η οποία ακολουθείται από μια περίοδο αυξημένης δραστηριότητας (6-72 ώρες). Πέντε λεπτά ισχαμίας προκαλούν απώλεια ορισμένων εκλεκτικά ευαίσθητων νευρώνων, των πυραμιδικών κυττάρων της CA₁ περιοχής του ιπποκάμπου. Αυτός ο θάνατος των πυραμιδικών κυττάρων καθυστερεί και συμβαίνει κατά τη διάρκεια των 6-72 ωρών του υπερμεταβολισμού. Ισχαμία διάρκειας 15 min ελαττώνει σημαντικά τη νευρωνική δραστηριότητα και 60% των νευρώνων πεθαίνουν. Αυτό δείχνει ότι ισχαμία διάρκειας 2-15 min μπορεί να καταστρέψει εκλεκτικά ευαίσθητες περιοχές του εγκεφάλου, ενώ ισχαμία μεγαλύτερη των 15 min μπορεί να καταστρέψει όλες τις περιοχές του εγκεφάλου⁸.

Αυτή η ίδια καθυστέρηση στον κυτταρικό θάνατο των εκλεκτικά ευαίσθητων περιοχών του εγκεφάλου έχει παρατηρηθεί επίσης σε ανθρώπους⁹. Σε ασθενείς που πέθαναν σε λιγότερες από 18 ώρες μετά την καρδιοαναπνευστική παύση, ελάχιστη βλάβη διαπιστώθηκε στις εκλεκτικά ευαίσθητες περιοχές του εγκεφάλου, αλλά διάχυτη βλάβη σε άλλες εγκεφαλικές περιοχές. Σ' εκείνους που επέζησαν περισσότερο από 24 ώρες, υπήρχε έντονη βλάβη στις εκλεκτικά ευαίσθητες περιοχές. Η κλινική σημασία αυτής της παρατήρησης είναι ότι ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου ίσως είναι βιώσιμες για ώρες μετά την καρδιακή ανακοπή και μπορούν να δεχτούν θεραπευτικές παρεμβάσεις κατά τη διάρκεια αυτής της ευαίσθητης περιόδου.

Οι πρόοδοι στην κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της κυτταρικής βλάβης κατά τη διάρκεια και μετά την ισχαμική προσβολή έχουν οδηγήσει σε νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις για την ελάττωση της ευαισθησίας των νευρώνων στην ισχαμία. Σε γενικές γραμμές, η χρησιμότητα της θεραπευτικής παρέμβασης μετά την ισχαμία (αναζωογόνηση) για την αντιμετώπιση της ιστικής βλάβης που προκύπτει από την ισχαμία, θα έχει σχέση με το ποσοστό της βλάβης που οφείλεται στην επανααμιάτωση έναντι του ποσοστού που οφείλεται στην ίδια την ισχαμία. Αν η περισσότερη ιστική βλάβη δε λαμβάνει χώρα μέχρι τη στιγμή της αναζωογόνησης, τότε οι θεραπευτικές δυνατότητες είναι μεγάλες (σχήμα 2).

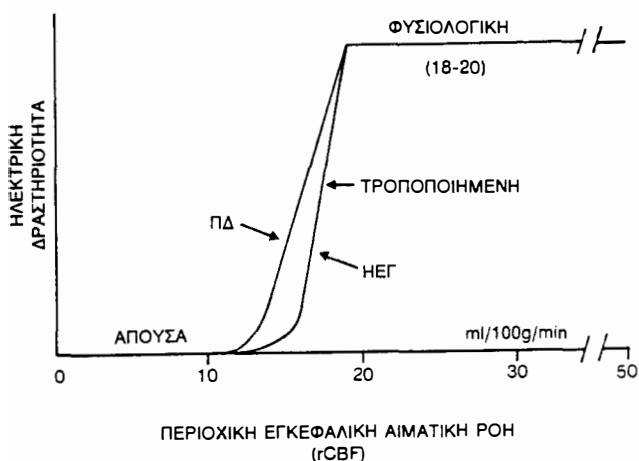
Εγκεφαλική αιματική ροή και εγκεφαλική ισχαμία

Το μέγεθος και η διάρκεια ελάττωσης της CBF είναι οι κύριοι παράγοντες που καθορίζουν την ισχαμική βλάβη και τη νευρολογική έκβαση. Όταν η CBF και η προσφορά O₂ δεν επαρκούν για τις μεταβολικές ανάγκες του κυττάρου, συμβαίνει ισχαμία. Αυτός ο ουδός μπορεί να τροποποιηθεί από τα αναισθητικά ή διάφορες φυσιολογικές μεθόδους (π.χ. υποθερμία).

Αυτό το στοιχείο είναι σημαντικό, επειδή η CBF σ' έναν υποθερμικό εγκέφαλο κατά τη διάρκεια έντονα υποθερμικής κυκλοφορικής παύσης είναι μηδενική, αλλά επειδή οι μεταβολικές απαιτήσεις είναι χαμηλές, η επέλευση της βλάβης καθυστερεί σημαντικά.

Απουσία αποφρακτικής εγκεφαλοαγγειακής νόσου, έντονη ελάττωση της CBF απαιτείται ώστε να έχουμε ενδείξεις νευρολογικής δυσλειτουργίας στο ΗΕΓ. Καθώς η CBF ελαττώνεται από τη φυσιολογική τιμή των 45-50 ml/100 g/min, η ηλεκτρική δραστηριότητα διατηρείται μέχρι τα 18-20 ml/100 g/min, τιμή πέρα από την οποία το ΗΕΓ και τα ΠΔ γίνονται παθολογικά. Η κυτταρική επιβίωση διατηρείται μέχρις ότου η ροή φτάσει στα 12 ml/100 g/min. Σ' αυτό το επίπεδο ο θάνατος επέρχεται μετά από 2-3 ώρες¹⁰. Με περαιτέρω ελάττωση της αιματικής ροής ο χρόνος επιβίωσης ελαττώνεται, έως ότου ο θάνατος είναι σχεδόν άμεσος σε μια ροή γύρω στα 6-10 ml/100 g/min¹¹ (σχήμα 3).

Κατά τη διάρκεια περιόδων stress, η ενέργεια καταναλώνεται σε λειτουργίες που είναι απαραίτητες για τη διατήρηση της κυτταρικής ακεραιότητας (και επιβίωσης) σε βάρος της ηλεκτρικής δραστηριότητας (δηλ. ΗΕΓ και ΠΔ). Παρά το ανώμαλο ΗΕΓ και τα ανώμαλα ΠΔ, ο ιστός με τη βεβλαμμένη ηλεκτρική δραστηριότητα φαίνεται ότι έχει επαρκή ενέργεια ώστε να ικανοποιήσει τις κυτταρικές του ανάγκες. Αυτή η περιοχή της ηλεκτρικής παράλυσης παρά την κυτταρική επιβίωση έχει περιγραφεί σαν μια "ισχαμική φωτοσκιαστική ζώνη" (ischemic penumbra) από τους Astrup και συν.¹². Οι παραπάνω αναφερόμενοι ουδοί της CBF πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη όταν οι μεταβολές του ΗΕΓ ερμηνεύονται στο χειρουργείο. Εν συντομία, η απουσία κάποιας μεταβολής στο ΗΕΓ δε σημαίνει ότι η CBF δεν έχει ελαττωθεί. Από την άλλη μεριά, εμφάνιση ισοηλεκτρικού ΗΕΓ για σχετικά σύντομες περιόδους δεν επιβεβαιώνει αναγκαστικά το θάνατο των νευρώνων.



Σχ.3. Σχέση μεταξύ ηλεκτρικής δραστηριότητας των εγκεφάλων και περιοχικής εγκεφαλικής αιματικής ροής (rCBF).

Ιοντική ομοιοστασία κατά την εγκεφαλική υποξία

Επειδή τα ενεργειακά αποθέματα του εγκεφάλου είναι περιορισμένα, αν διακοπεί η CBF ακόμη και για σύντομο χρονικό διάστημα, συμβαίνει εξάντληση του ATP, πράγμα το οποίο κινητοποιεί μια σύνθετη σειρά βιοχημικών γεγονότων.

Πριν προχωρήσουμε είναι σημαντικό να ξεκαθαρίσουμε τις κύριες κατηγορίες εγκεφαλικής υποξίας (Πιν. 1)¹³. Στη σφαιρική εγκεφαλική υποξία, το “σφαιρική” αναφέρεται σε ολόκληρο τον εγκέφαλο. Αυτό μπορεί να οφείλεται είτε σε υποξαιμία (πνιγμός, ασφυξία και άλλες αιτίες αναπνευστικής ανεπάρκειας) είτε σε ατελή ισχαιμία λόγω αρτηριακής υπότασης ή ενδοκρανιακής υπέρτασης. Η δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνει την περιοχική ή εστιακή εγκεφαλική ισχαιμία, η οποία πάντοτε φαίνεται να είναι ατελής γιατί παραμένει κάποια παράπλευρη κυκλοφορία. Η τρίτη κατηγορία είναι η εγκεφαλική ανοξία ή πλήρης εγκεφαλική ισχαιμία, όπως συμβαίνει μετά από καρδιακή ανακοπή.

Στην **πλήρη εγκεφαλική ισχαιμία** συμβαίνουν:

- * απώλεια συνείδησης μέσα σε 6-7 sec
- * κατάργηση της ΗΕΓφικής δραστηριότητας μέσα σε 10-20 sec,
- * άμεση εξάντληση των αποθεμάτων κυτταρικής ενέργειας που με τη σειρά της προκαλεί:
 - αναστολή των ιοντικών αντλιών,
 - κατάργηση των ιοντικών κλίσεων (gradients) εκατέρωθεν των μεμβρανών με αποτέλεσμα εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης¹⁴,
 - μεταβολές στην κατανομή των ηλεκτρολυτών με αποτέλεσμα:

αύξηση στο εξωκυττάριο κάλιο και
 αύξηση στο ενδοκυττάριο ασβέστιο, νάτριο και
 χλώριο,
 * γρήγορη πτώση του εξωκυτταρίου pH μέχρι 6,7-6,2¹⁵.

Πίνακας 1

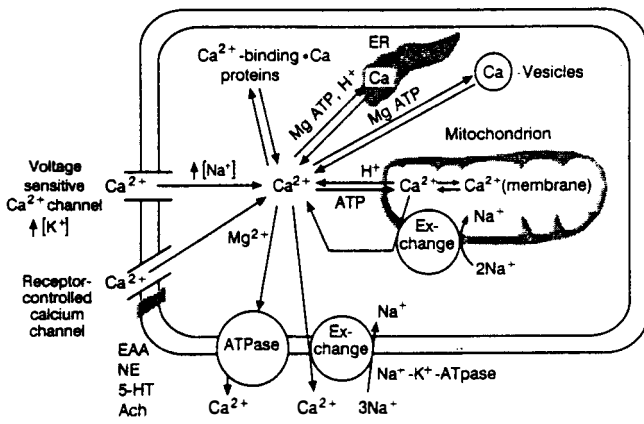
ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΥΠΟΞΙΑΣ	
ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΥΠΟΞΙΑ	
1. Σφαιρική	<ul style="list-style-type: none"> υποξαιμία ατελής ισχαιμία <ul style="list-style-type: none"> αρτηριακή υπόταση ενδοκρανιακή υπέρταση
2. Περιοχική ή εστιακή (σχεδόν πάντοτε ατελής ισχαιμία)	
ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΑΝΟΞΙΑ	
Πλήρης εγκεφαλική ισχαιμία (καρδιακή ανακοπή)	

Στην **ατελή ισχαιμική υποξία** οι ιοντικές μεταβολές εξαρτώνται από τα υπολειπόμενα επίπεδα ροής και από το διαθέσιμο οξυγόνο και τη γλυκόζη. Ανεπάρκεια μεμβράνης συμβαίνει σε επίπεδα ροής 10 ml/100 g/min. Σ’ αυτό το σημείο έχουμε εξάντληση του ATP που οδηγεί σε ανεπάρκεια των αντλιών K⁺, Ca²⁺, Na⁺ και Cl⁻. Οι μεταβολές του Ca²⁺ έχουν το χαμηλότερο ουδό CBF: 6-9 ml/100 g/min¹⁶. Όπως είπαμε, σε πλήρη ισχαιμία η ελάττωση του pH σταματά ανάμεσα στα 6,7 και 6,5. Αυτό δείχνει παύση της γλυκόλυσης. Όταν όμως υπάρχει κάποια υπολειπόμενη ροή, η ανερόβια γλυκόλυση συνεχίζεται με αποτέλεσμα παραγωγή τεραστίων ποσοτήτων γαλακτικού οξέος, οπότε το pH πέφτει κάτω από το 6.

Ασβέστιο και εγκεφαλική ισχαιμία

Η ρύθμιση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης των ιόντων ασβεστίου είναι πολύ σημαντική για τη φυσιολογική λειτουργία του κυττάρου (σχήμα 4). Το ασβέστιο είναι απαραίτητο για τη διέγερση του νευρικού κυττάρου και την απελευθέρωση νευρομεταφορέων: ρυθμίζει τη λειτουργία των διαύλων της μεμβράνης, αυξάνει το μεταβολισμό και την παραγωγή ATP και τροποποιεί τη λειτουργία πολλών ενζύμων. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες η εξωκυττάρια συγκέντρωση του Ca²⁺ είναι 10.000 φορές μεγαλύτερη από την ενδοκυττάρια¹⁷.

Αυτή τη μεγάλη κλίση συγκέντρωσης δημιουργεί παθητικό ρεύμα εισόδου Ca²⁺ στο κύτταρο.



Σχ.4. Διαδικασίες μεταφοράς ασβεστίου (Από: Milde LN: Pathophysiology of ischemic brain injury. Crit Care Clin 1989; 5: 729).

Τα ιόντα Ca²⁺ εισέρχονται μέσα στο νευρικό κύτταρο μέσω ειδικών διαύλων, οι οποίοι είναι στην ουσία διαμεμβρανικές πρωτεΐνες που επιτρέπουν την εκλεκτική διέοδο του ασβεστίου. Οι διάλυτοι των ιόντων ασβεστίου είναι δύο τύπων:

- (1) **Διάλυτοι που είναι ευαίσθητοι στις διαφορές δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης** (potential-sensitive or voltage-dependent Ca²⁺ channels). Οι διάλυτοι αυτοί ενεργοποιούνται από μια αύξηση στο εξωκυττάριο K⁺ ή μια αύξηση στο ενδοκυττάριο Na⁺.
- (2) **Διάλυτοι που λειτουργούν μέσω εξειδικευμένων υποδοχέων**, η κατάληψη των οποίων από έναν αγωνιστή (όπως τα διεγερτικά αμινοξέα, η νοραδρεναλίνη, η ακετυλοχολίνη ή η 5-υδροξυτρυπταμίνη) επιτρέπει τη διάνοιξή τους (receptor-controlled Ca²⁺ channels) (σχήμα 4)¹⁷.

Κάθε ιόν ασβεστίου που εισέρχεται μέσα στο κύτταρο (μέσω των δύο τύπων διαύλων), συνδέεται κατά κανόνα με πρωτεΐνες που έχουν δεσμευτική ικανότητα επί του ασβεστίου και φέρεται στις δεξαμενές του λείου ενδοπλασματικού δικτύου, οι οποίες παράλληλα με τα μιτοχόνδρια αποτελούν την κύρια ενδοκυττάρια παρακαταθήκη ασβεστίου. Η κινητοποίησή του από τις δεξαμενές αυτές γίνεται με τη δράση ορμονών και νευροδιαβιβαστών¹⁷.

Η υψηλή κλίση συγκέντρωσης του Ca²⁺ εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης διατηρείται με την ενεργό απομάκρυνσή του από το κυτταρόπλασμα. Υπάρχουν τέσσερα ενεργοεξαρτώμενα συστήματα μεταφοράς Ca²⁺ (Σχήμα 4). Υπάρχουν δύο αντλίες Ca²⁺ στην πρωτοπλασματική μεμβράνη. Μια μονόδρομη αντλία που εξαρτάται από τα ιόντα Mg²⁺ και ενεργοποιείται από την καλ-

μδουλίνη. Η μεγαλύτερη όμως έξοδος Ca²⁺ συμβαίνει μέσω ενός μηχανισμού που ανταλλάσσει το Ca²⁺ με Na⁺, στο οποίο τρία ιόντα νατρίου ανταλλάσσονται με ένα ιόν ασβεστίου¹⁸.

Ένα τρίτο σύστημα μεταφοράς Ca²⁺, που επίσης χρειάζεται ενέργεια από το ATP, μετακινεί Ca²⁺ στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Μόνον όταν η ενδοκυττάρια συγκέντρωση Ca²⁺ αυξάνεται παρά τη δράση των τριών παραπάνω μηχανισμών απομάκρυνσης, τίθεται σε λειτουργία ο τέταρτος μηχανισμός μεταφοράς. Τα μιτοχόνδρια είναι ικανά ν' απομακρύνουν την περίσσεια Ca²⁺ από το κυτταρόπλασμα. Στις μιτοχονδριακές μεμβράνες, το Ca²⁺ ανταλλάσσεται με H⁺ τη χρήση ενέργειας που λαμβάνεται από τη μιτοχονδριακή αναπνοή.

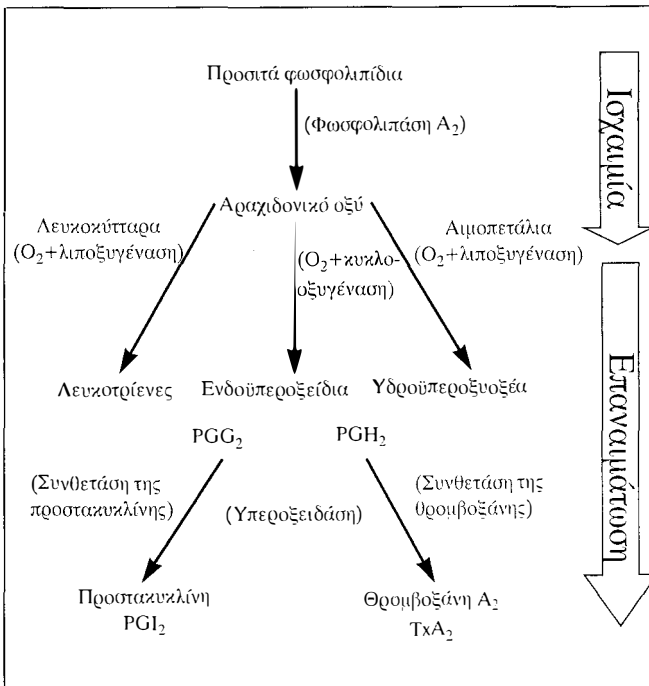
Εν περιλήψει, η είσοδος Ca²⁺ μέσα στο κύτταρο μέσω της κυτταρικής μεμβράνης και η απελευθέρωση του από τα μιτοχόνδρια είναι αυτόματες διαδικασίες (παθητικές), ενώ η μεταφορά Ca²⁺ έξω από το κύτταρο και η πρόσληψή του από τα μιτοχόνδρια και το ενδοπλασματικό δίκτυο απαιτούν ενέργεια με τη μορφή του ATP.

Επί εγκεφαλικής ισχαιμίας, λόγω της ενεργειακής πτώσης, τα νευρικά κύτταρα υπερφορτώνονται με ασβέστιο. Η υπερφόρτωση αυτή αποτελεί το εκλυτικό ερέθισμα μιας αλυσίδας παθολογικών αντιδράσεων που οδηγούν στο θάνατο του κυττάρου. Η είσοδος του ασβεστίου ενεργοποιεί τις πρωτεάσες που καταστρέφουν τις κυτταρικές μεμβράνες, αυτό δε οδηγεί σε δυσλειτουργία των υποδοχέων και ανεπάρκεια των ενδοκυττάρων μηχανισμών μεταφοράς. Το αυξημένο ενδοκυττάριο ασβέστιο ενεργοποιεί επίσης τις φωσφολιπάσες A₁, A₂ και C, οι οποίες υδrolύουν τα φωσφολιπίδια μέσα στις μιτοχονδριακές και πρωτοπλασματικές μεμβράνες και προκαλούν τη ρήξη τους. Αυτά τα ένζυμα δε χρειάζονται οξυγόνο ή ενέργεια και έτσι μπορούν να δρουν τόσο κατά όσο και μετά την ισχαιμία. Η υδρόλυση των φωσφολιπιδίων της μεμβράνης απελευθερώνει ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFAs), με κύριο εκπρόσωπο το αραχιδονικό οξύ, που μπορεί να μεταβολιστεί σε ελεύθερες ρίζες, προσταγλανδίνες και λευκοτριένες, μέσω των οποίων προκαλούνται περαιτέρω μεταβολές στη διαπερατότητα της μεμβράνης και την κατανομή των ιόντων (σχήμα 5)¹⁹.

Μεταβολισμός του αραχιδονικού οξέος

Το αραχιδονικό οξύ παράγεται από τη διάσπαση των φωσφολιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης με τη δράση της φωσφολιπάσης A₂ (σχήμα 5)¹⁸. Η συγκέντρωση του

αραχιδονικού οξέος στους φυσιολογικούς ιστούς είναι σχεδόν μηδενική. Μια αύξηση στη συγκέντρωσή του μπορεί να προκληθεί από μια ποικιλία καταστάσεων, συμπεριλαμβανομένων του τραύματος, της υποξίας, της σοβαρής υπογλυκαιμίας, των σπασμών ή της ισχαιμίας²⁰.



Σχ.5. Ο ρόλος του αραχιδονικού οξέος στην παραγωγή λευκοτριενών, ενδοϋπεροξειδίων, υδροϋπεροξοξέων, και προσταγλανδινών, με την επαναμιάτωση και επανοξυγόνωση μετά την ισχαιμία (Από: Milde LN: Pathophysiology of ischemic brain injury. Crit Care Clin 1989; 5: 729)

Με την επαναμιάτωση και επανοξυγόνωση μετά την ισχαιμία, το αραχιδονικό οξύ μετατρέπεται από την κυκλο-οξυγένωση στα ενδοϋπεροξειδία PGG_2 και PGH_2 , που είναι βραχείας διάρκειας ενδιάμεσα προϊόντα (σχήμα 5). Το PGG_2 είναι η πρόδρομη ουσία της προστακυκλίνης (PGI_2) που συντίθεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων, ενώ το PGH_2 είναι η πρόδρομη ουσία της θρομβοξάνης A_2 που συντίθεται στα αιμοπετάλια. Τα αραχιδονικό οξύ μετατρέπεται επίσης από τη λιποξυγένωση στα μεν λευκοκύτταρα σε λευκοτριένες στα δε αιμοπετάλια σε υδροξοξέα²¹.

Πιστεύεται ότι κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας αλλά και κατά την επαναμιάτωση τα ενδιάμεσα ενδοϋπεροξειδία έχουν την τάση να αδρανοποιούν τη συνθετάση της προστακυκλίνης, η οποία βρίσκεται στο τοίχωμα των ισχαιμικών εγκεφαλικών αγγείων με αποτέλεσμα να συντίθεται σχετικά λιγότερη προστακυκλίνη (ένα ισχυρό

αγγειοδιασταλτικό)²². Η ελαττωμένη σύνθεση προστακυκλίνης οδηγεί τότε σε αυξημένη σύνθεση θρομβοξάνης A_2 , μιας ισχυρής αγγειοσυσπαστικής ουσίας, η οποία μπορεί να συμβάλλει στην ελάττωση της ροής μετά την ισχαιμία. Το ίδιο το αραχιδονικό οξύ, τα βραχείας διάρκειας ενδοϋπεροξειδία, και η θρομβοξάνη A_2 είναι ισχυροί συσσωρευτές των αιμοπεταλίων. Τα ενδοϋπεροξειδία είναι επίσης δυνητικές ελεύθερες ρίζες. Φαίνεται λοιπόν ότι οι μεταβολίτες του αραχιδονικού οξέος παίζουν μεγάλο ρόλο στην ισχαιμική βλάβη του εγκεφάλου με άμεσο τρόπο προκαλώντας αγγειοσύσπαση και συσώρευση αιμοπεταλίων και με έμμεσο τρόπο παράγοντας ελεύθερες ρίζες (σχήμα 5).

Ο ρόλος των διεγερτικών αμινοξέων (excitatory amino acids)

Τα δικαροξυλικά αμινοξέα, **γλουταμινικό** και **ασπαρτικό**, είναι διεγερτικοί νευρομεταβιβαστές σε πολλές περιοχές του εγκεφάλου. Το γλουταμινικό φυσιολογικά είναι αποθηκευμένο σε κυστίδια στις προσυναπτικές νευρικές απολήξεις και απελευθερώνεται όταν ο προσυναπτικός νευράξονας εκπολώνεται από την είσοδο ασβεστίου. Στη συνέχεια δρα σε υποδοχείς στο μετασυναπτικό νευρώνα²³. Φυσιολογικά, οι εξωκυττάρια συγκεντρώσεις του γλουταμινικού αυξάνουν μόνο για σύντομο χρονικό διάστημα κατά τη διάρκεια της συναπτικής μεταβίβασης λόγω του ότι υφίστανται μηχανισμοί επαναπρόσληψης που απαιτούν ενέργεια. Κατά τη διάρκεια εγκεφαλικής ισχαιμίας, συμβαίνει αυξημένη συναπτική απελευθέρωση και διαταραχή της κυτταρικής επαναπρόσληψης του γλουταμινικού. Αυτή η αυξημένη εξωκυττάρια συγκέντρωση του γλουταμινικού γίνεται τότε νευροτοξική, κατάσταση την οποία εύλογα περιέγραψαν σαν **κυτταροτοξικότητα από διεγερση** (excitotoxicity).

Υπάρχουν πρωτίστως **τρεις** μετασυναπτικοί υποδοχείς για τους διεγερτικούς νευρομεταβιβαστές, ο **N-methyl-D-aspartate (NMDA) υποδοχέας**, ο **quisqualate (α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole [AMPA]) υποδοχέας** και ο **kainate υποδοχέας**, από τους οποίους ο περισσότερο μελετημένος είναι ο NMDA υποδοχέας²³. Ο NMDA υποδοχέας, που διεγείρεται και από το γλουταμινικό και από το ασπαρτικό οξύ, συνδέεται με έναν διάυλο της μεμβράνης που είναι διαβατός είτε στα ιόντα Na^+ είτε στα ιόντα Ca^{2+} , των οποίων η είσοδος μπορεί να αποκλειστεί από το μαγνήσιο (Mg^{2+}) που είναι προσκολλημένο σε υποδοχείς μέσα στον διάυλο. Η **γλυκίνη**, συνήθως είναι ένας ανασταλτικός μεταφορέας, διευκο-

λύνει τη σύνδεση του γλουταμινικού οξέος με τον NMDA υποδοχέα. Αν δεν υπάρχει γλυκίνη, οι φυσιολογικές συγκεντρώσεις του γλουταμινικού δε θ' ανοίξουν τους ιοντικούς διαύλους που ελέγχονται από τον NMDA υποδοχέα²⁴.

Όταν ο εγκέφαλος βρεθεί σε κατάσταση υποξίας ή ισχαιμίας απελευθερώνονται μεγάλες ποσότητες γλουταμινικού οξέος από τους νευρώνες και τη νευρογλοία, οι οποίες ενεργοποιούν έντονα τους NMDA υποδοχείς. Μόνιμη διέγερση των NMDA υποδοχέων έχει σαν αποτέλεσμα τα από αυτούς ελεγχόμενα ιοντικά κανάλια να παραμένουν ανοικτά, με συνοδό ενδοκυττάρια συσσώρευση Na^+ , η οποία προκαλεί ωσμωτική διόγκωση και κυτταρικό θάνατο, και Ca^{2+} , η οποία κινητοποιεί έναν καταρράκτη γεγονότων που μπορεί να οδηγήσουν σε κυτταρικό θάνατο²⁵.

Τα στοιχεία που υποστηρίζουν την κυτταροτοξικότητα από διέγερση είναι:

- (1) η απανταχού παρουσία του γλουταμινικού και ασπαρτικού οξέος στο ΚΝΣ,
- (2) οι υψηλές συγκεντρώσεις των διεγερτικών αμινοξέων κατά την ισχαιμία και επανααιμάτωση,
- (3) η έντονη κατανομή των NMDA υποδοχέων σ' εκείνες τις περιοχές του εγκεφάλου που θεωρούνται εκλεκτικά ευαίσθητες στην υποξία και
- (4) η βελτίωση της ισχαιμικής βλάβης όταν αποκλείονται οι NMDA υποδοχείς^{25,26}.

Ενδοκυττάρια οξείωση

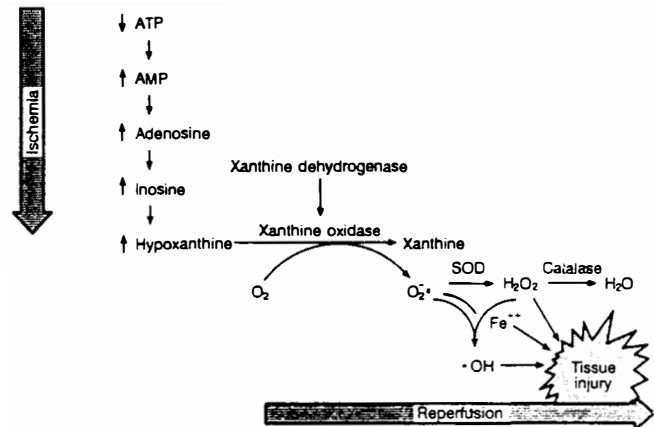
Το ενδοκυττάριο pH φυσιολογικά ρυθμίζεται με την απομάκρυνση του παραγομένου CO_2 , την οξείδωση του γαλακτικού οξέος, και τη διαμεμβρανική ανταλλαγή των ιόντων H^+ με ιόντα Na^+ . Κατά τη διάρκεια ισχαιμίας, συμβαίνει αναερόβιος μεταβολισμός, που προκαλεί γαλακτική και κυτταρική οξείωση. Σε ατελή ισχαιμία, τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα επηρεάζουν την ένταση της γαλακτικής οξείωσης. Σημειωτέον ότι η παρουσία κάποιων υπολειπόμενης ροής αποτελεί πηγή εξωγενούς γλυκόζης. Αν λοιπόν τα νευρικά κύτταρα τροφοδοτούνται με γλυκόζη αλλά η παροχή οξυγόνου είναι κάτω από τον ισχαιμικό ουδό, η ενδοκυττάρια συγκέντρωση του γαλακτικού θα αυξηθεί εξ αιτίας του αναερόβιου μεταβολισμού της γλυκόζης^{27,28}. Η γαλακτική οξείωση πιστεύεται ότι προκαλεί:

- (1) αναστολή της μιτοχονδριακής φωσφορυλίωσης και της παραγωγής ενέργειας,

- (2) μετουσίωση των πρωτεϊνών και νουκλεϊνικών οξέων,
- (3) διόγκωση των νευρογλοιακών κυττάρων και διαταραχή της μικροκυκλοφορίας και
- (4) αυξημένη απελευθέρωση σιδήρου (Fe^{2+}), που καταλύει το σχηματισμό ελευθέρων ριζών οξυγόνου, οδηγώντας σε υπεροξειδωση των λιπιδίων και καταστροφή της κυτταρικής μεμβράνης²⁹.

Σχηματισμός ελευθέρων ριζών

Ελεύθερες ρίζες είναι μόρια ή ιόντα που έχουν ένα μεμονωμένο ηλεκτρόνιο στην εξωτερική τους στιβάδα και κατ' αυτόν τον τρόπο είναι πολύ ενεργά. Το 98% του μοριακού O_2 μετατρέπεται σε νερό κατά τη διαδικασία της αναπνοής. Το υπόλοιπο 2% μετατρέπεται σε δυνητικά τοξικές ελεύθερες ρίζες³⁰. Πρόκειται για την ελεύθερη ρίζα υπεροξειδίου ($\text{O}_2^{\cdot-}$), το υπεροξειδίο του υδρογόνου (H_2O_2) και την υδροξυλική ρίζα ($\cdot\text{OH}$). Για την αποτοξίνωση από αυτά τα παραπροϊόντα του φυσιολογικού αερόβιου μεταβολισμού υπάρχει ένα αμυντικό σύστημα ενδοκυτταρικών ενζύμων που ονομάζονται **καταναλωτές των ελευθέρων ριζών** (free radical scavengers). Όταν όμως η παραγωγή των ελευθέρων ριζών υπερβαίνει αυτήν των καταναλωτών, συμβαίνει καταστροφή των ιστών.



Σχ.6. Μηχανισμός παραγωγής ελευθέρων ριζών σε ισχαιμικούς ιστούς μετά την επανααιμάτωση και επανοξυγόνωση. Μετά την έναρξη της ισχαιμίας, το ATP μεταβολίζεται σε αδεννονουκλεοτίδια και τελικά σε βάσεις πουρίνης προκαλώντας συσσώρευση υποξανθίνης. Κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας, η αφυδρογονάση της ξανθίνης μετατρέπεται σε οξειδάση της ξανθίνης. Κατά τη διάρκεια της επανααιμάτωσης και επανοξυγόνωσης, η υποξανθίνη μετατρέπεται σε ξανθίνη από την οξειδάση της ξανθίνης, η οποία παράγει ρίζες υπεροξειδίου ($\text{O}_2^{\cdot-}$) σαν ένα παραπροϊόν. Χρησιμοποιώντας διασθενή σίδηρο (Fe^{2+}) που απελευθερώνεται κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας, οι ρίζες του υπεροξειδίου μετατρέπονται στις πολύ περισσότερο αντιδραστικές υδροξυλικές ρίζες ($\cdot\text{OH}$) μέσω της αντίδρασης Fenton. Οι ελεύθερες ρίζες μπορούν να καταστρέψουν τις κυτταρικές μεμβράνες προκαλώντας μη αναστρέψιμη ιτική βλάβη.

Κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας, αρκετά γεγονότα λαμβάνουν χώρα τα οποία προδιαθέτουν στο σχηματισμό ελευθέρων ριζών (σχήμα 6). Η ισχαιμία σταματά την παραγωγή ATP και τα υπάρχοντα αποθέματα ATP γρήγορα μεταβολίζονται για την παραγωγή ενέργειας με αποτέλεσμα να αυξηθεί η ενδοκυττάρια συγκέντρωση AMP. Το AMP μεταβολίζεται σε ενδιάμεσες ουσίες, αδενοσίνη και ινοσίνη, και μετά σε υποξανθίνη. Κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας, η αφυδρογονάση της ξανθίνης μετατρέπεται σε οξειδάση της ξανθίνης. Κατά την επαναοξυγόνωση και επανοξυγόνωση, η υποξανθίνη, που έχει συσσωρευτεί στα κύτταρα, μετατρέπεται σε ξανθίνη από την οξειδάση της ξανθίνης, ανάγοντας το μοριακό O_2 σε ρίζες υπεροξειδίου ($O_2^{\cdot-}$) σαν ένα παραπροϊόν (σχήμα 6). Αυτή φαίνεται ότι είναι η κύρια πηγή των ριζών υπεροξειδίου στους ιστούς μετά την ισχαιμία (οι άλλες κυτταροτοξικές μορφές οξυγόνου, η υδροξυλική ρίζα και το υπεροξείδιο του υδρογόνου, είναι παράγωγα του υπεροξειδίου). Χρησιμοποιώντας δισθενή σίδηρο (Fe^{2+}) που απελευθερώνεται κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας, οι ρίζες υπεροξειδίου μετατρέπονται στις περισσότερες οξειδωτικές υδροξυλικές ρίζες ($\cdot OH$) όταν αντιδράσουν με το υπεροξείδιο του υδρογόνου (αντίδραση Fenton)³¹.

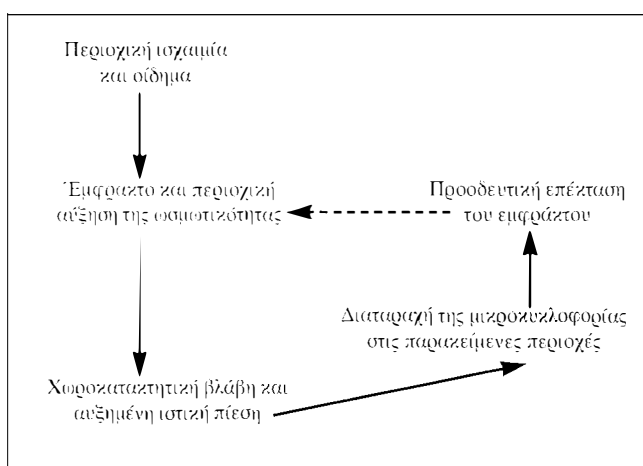
Πιστεύεται ότι η κυτταρική βλάβη που συμβαίνει μετά την ισχαιμία μπορεί να οφείλεται εν μέρει στις βιοχημικές μεταβολές που προκαλούνται από τα αυξημένα επίπεδα των ριζών του υπεροξειδίου και των υδροξυλικών ριζών³². Οι ελεύθερες ρίζες μπορούν να καταστρέψουν πρωτίστως τις πρωτεΐνες και τα φωσfolιπίδια των κυτταρικών μεμβρανών, αλλά και άλλες τάξεις μορίων. Αυτή η βλάβη συμβαίνει στα αγγεία της μικροκυκλοφορίας, έχει δε σαν αποτέλεσμα την πρόκληση οιδήματος και εμφράκτου⁵.

Οι καταναλωτές των ελευθέρων ριζών (αντιοξειδωτικά ένζυμα) είναι μόρια με δομή που προσδίδει χημική σταθερότητα στις ελεύθερες ρίζες. Σ' αυτήν την κατηγορία ανήκουν:

- (1) **η δισμουτάση του υπεροξειδίου** (superoxide dismutase), η οποία καταλύει τη μετατροπή δύο ριζών υπεροξειδίου σε υπεροξείδιο του υδρογόνου και νερό,
- (2) **η καταλάση**, η οποία μετατρέπει το H_2O_2 σε O_2 και H_2O ,
- (3) **η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης**, η οποία χρησιμοποιεί το H_2O_2 για να οξειδώσει τη γλουταθειόνη,
- (4) **η βιταμίνη Ε** (άλφα-τοκοφερόλη), ένας μη ειδικός καταναλωτής, που εξουδετερώνει τις ελεύθερες

ρίζες παραχωρώντας άτομα υδρογόνου,

- (5) **η κερουλοπλάσμινη**, που μπορεί να μετατρέψει το δισθενή σίδηρο σε τρισθενή (είναι η δισθενής κατάσταση που καταλύει την αντίδραση Fenton για το σχηματισμό ριζών υδροξυλίου) και
- (6) **η βιταμίνη C** (ασκορβικό οξύ), η οποία υπάρχει σαν μια σχετικά αδρανής ελεύθερη ρίζα, συνδυαζόμενη όμως με τις ρίζες του υπεροξειδίου και του υδροξυλίου εμποδίζει την περαιτέρω παραγωγή αλυσιδωτών αντιδράσεων. Δεν υπάρχουν ένζυμα που καταναλώνουν την υδροξυλική ρίζα αλλά υπάρχουν κυτταρικές διεργασίες που εμποδίζουν το σχηματισμό της³³.



Σχ.7. Σχηματικό διάγραμμα που δείχνει την αλληλωνχία γεγονότων κατά την προοδευτική ανάπτυξη ισχαιμικών βλαβών.

Αιματεγκεφαλικός φραγμός και μικροκυκλοφορία

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα των εγκεφαλικών τριχοειδών σχηματίζουν ένα φραγμό που είναι αδιάβατος στις πρωτεΐνες και στις περισσότερες πολικές ενώσεις. Στα αρχικά στάδια της ισχαιμίας παρατηρείται διόγκωση των κυτταρικών στοιχείων του εγκεφαλικού παρεγχύματος από τη δράση ορισμένων κυτταροτοξικών ουσιών (**κυτταροτοξικό εγκεφαλικό οίδημα**). Αυτή η ενδοκυττάρια συσσώρευση ύδατος είναι αποτέλεσμα της οξείας στέρωσης του ιστού σε γλυκόζη και οξυγόνο, και διαταραχής της κυτταρικής ωσμωρρύθμισης. Αν η ισχαιμία είναι σοβαρή, τελικά συμβαίνει διάσπαση του αιματεγκεφαλικού φραγμού (**αγγειογενές οίδημα**). Η διαρροή πρωτεϊνών του ορού μέσα στον εγκεφαλικό ιστό αναμφίβολα χειροτερεύει το υπάρχον κυτταροτοξικό οίδημα. Η αύξηση της ωσμωπικότητας οδηγεί σε περαιτέρω αύξηση της περιεκτικότητας σε νερό. Αναπτύσσεται τότε έντονη

ιστική πίεση που επηρεάζει την αιμάτωση των γύρω περιοχών και οδηγεί σε επέκταση του εμφράκτου (σχήμα 7)³⁴.

* Γύρω από την ισχαιμική περιοχή, που υφίσταται τις μείζονες μορφολογικές αλλοιώσεις λόγω της κυτταρικής νέκρωσης, αναπτύσσεται μια ζώνη μερικά ισχαιμική, η καλούμενη φωτοσσιαστική ή νεκροβιωτική ζώνη ή "penumbra", η οποία παρά το γεγονός ότι έχει ιδιαίτερα μειωμένη λειτουργικότητα, είναι βιώσιμη και διατηρεί τη μορφολογική της ακεραιότητα. Τα νευρικά και νευρολογικά κύτταρα, που βρίσκονται μέσα σ' αυτήν τη ζώνη, μπορούν να επιβιώσουν επί μακρόν και να ανακτήσουν τη λειτουργικότητά τους εφ' όσον αρθεί το οίδημα και αποκατασταθεί η αιμάτωση της περιοχής. Αντιθέτως, αν επιδεινωθεί το οίδημα και μειωθεί η αιματική ροή κάτω από τον κρίσιμο ουδό βιωσιμότητας, επέρχεται νέκρωση των νευρικών κυττάρων και κατ' επέκταση αύξηση των ορίων της εμφραγματικής περιοχής³⁵.

ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ

Εγκεφαλική προστασία σημαίνει διατήρηση της εγκεφαλικής λειτουργίας μετά από οποιαδήποτε βλάβη³⁶. Η αντιμετώπιση οξέων διαταραχών του ΚΝΣ από τον αναισθησιολόγο αποτελεί πραγματικότητα που εντάσσεται στην καθημερινή του δραστηριότητα. Ο άρρωστος σε κωματώδη κατάσταση, ο κρανιοεγκεφαλικός τραυματίας, ο έντονα υποτασικός άρρωστος, είναι συνηθισμένες καταστάσεις στο χειρουργείο και στις μονάδες εντατικής θεραπείας.

Η θεραπεία του πάσχοντα νευρώνα είναι δύσκολη και αμφισβητήσιμη, η δε μόνη θεραπευτική αντιμετώπιση είναι συχνά συμπτωματική και στοχεύει κυρίως στην αποφυγή επιδείνωσης της νευρικής βλάβης από διαταραχές άλλων ζωικών λειτουργιών, όπως του αναπνευστικού και κυκλοφορικού.

Η συνεχής προσπάθεια διαλεύκανσης των μηχανισμών της βλάβης των ιστών κατά την ισχαιμία οδήγησε στις ακόλουθες θεραπευτικές προσεγγίσεις:

1. Βελτίωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής (CBF) με σκοπό την αύξηση παροχής οξυγόνου στον εγκέφαλο.
2. Ελάττωση των μεταβολικών απαιτήσεων του εγκεφάλου.
3. Πρόληψη και καταστολή των σπασμών.
4. Βελτίωση της μικροκυκλοφορίας.
5. Αντιμετώπιση του αγγειόσπασμου.

6. Αντιμετώπιση του εγκεφαλικού οιδήματος και της ενδοκρανιακής υπέρτασης.
7. Σταθεροποίηση της δομής της μεμβράνης.
8. Αναστολή της καταστροφής του κυττάρου από το ασβέστιο.
9. Απομάκρυνση των ελευθέρων ριζών.
10. Τροποποίηση της λειτουργίας των νευρομεταβιβαστών.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ

Υποθερμία

Η υποθερμία εφαρμόζεται στην τρέχουσα κλινική πράξη κατά τη χειρουργική των εγκεφαλικών αγγείων (π.χ. γιγαντιαία ανευρύσματα), την αφαίρεση ενδοκρανιακών όγκων, την καρδιοπνευμονική παράκαμψη, και την τεχνητή κυκλοφορική παύση σε K/X επεμβάσεις. Οι σοβαρές καρδιακές αρρυθμίες που εμφανίζονται σε βαθειά επίπεδα υποθερμίας καθιστούν αναγκαία τη χρήση καρδιοπνευμονικής παράκαμψης. Κατά συνέπεια, η χρήση της υποθερμίας περιορίζεται συνήθως σε ήπια - ως - μέτρια επίπεδα.

Η δυνατότητα της υποθερμίας να ελαττώνει τις μεταβολικές απαιτήσεις του ΚΝΣ έχει αποδειχτεί ευρέως. Στον άνθρωπο μια ελάττωση της θερμοκρασίας σώματος κατά 10°C προκαλεί ελάττωση του CMRO₂ κατά 50% και διπλασιασμό έτσι της ανοχής του εγκεφάλου στην ισχαιμία³⁷. Ο μηχανισμός με τον οποίο η υποθερμία καταστέλλει το μεταβολισμό διαφέρει από το μηχανισμό δράσης των φαρμάκων. Δηλ. ενώ μερικά φάρμακα (και ειδικά τα βαρβιτουρικά) καταστέλλουν μόνον το μέρος του μεταβολισμού που έχει σχέση με την ενεργό ηλεκτρική δραστηριότητα, η υποθερμία προκαλεί γενικευμένη καταστολή του εγκεφαλικού μεταβολισμού. Έτσι, όταν η ηλεκτροφυσιολογική λειτουργία έχει καταργηθεί (ισοηλεκτρικό ΗΕΓ), η υποθερμία μπορεί ακόμη να εξασφαλίσει επιπρόσθετη εγκεφαλική προστασία³⁸.

Η πιο συνήθης εφαρμογή της υποθερμίας είναι σε αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις. Η έντονη υποθερμία (περίπου 18°C) επιτρέπει κυκλοφορική παύση διάρκειας 60 min χωρίς νευρολογική δυσλειτουργία. Η υποθερμία χρησιμοποιείται επίσης (περίπου 26-28°C) σε K/X επεμβάσεις σε συνδυασμό με καρδιοπνευμονική παράκαμψη. Ακόμη και ήπια υποθερμία μπορεί να είναι εξαιρετικά ωφέλιμη για τον εγκέφαλο³⁹. Μια πρόσφατη μελέτη απέδειξε ότι η ελάττωση της θερμοκρασίας κατά 3°C

ήταν έντονα προστατευτική σ' ένα μοντέλο ατελούς εγκεφαλικής ισχαιμίας σε επίμυς⁴⁰. Σε αντίθεση με την προστατευτική δράση της υποθερμίας, ακόμη και η μέτρια (39°C) υπερθερμία (όχι ασυμπίθη σε ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο) μπορεί να προκαλέσει επιδείνωση της νευρολογικής έκβασης⁴¹. Στην κλινική πράξη, είναι λογικό να επιτρέπουμε σε χειρουργικούς ασθενείς, που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να εμφανίσουν εγκεφαλική ισχαιμία, να ψύχονται παθητικά ή ενεργητικά μέχρι τους 33°C περίπου κατά την επικίνδυνη φάση. Αντίστροφα, η υπερθερμία θα πρέπει ν' αποφεύγεται.

Γλυκόζη

Η ρύθμιση της γλυκόζης είναι πρωταρχικής σημασίας για την προστασία του εγκεφάλου. Η βλάβη από την υπογλυκαιμία είναι εμφανής. Ωστόσο, η υπεργλυκαιμική βλάβη είναι λιγότερο οφθαλμοφανής, αποδίδεται δε στην ενδοκυττάρια γαλακτική οξέωση από τον αναερόβιο μεταβολισμό της γλυκόζης, η οποία διευκολύνει δευτερογενείς παθολογικές διαδικασίες. Η επίδραση της υπεργλυκαιμίας στην ισχαιμική εγκεφαλική βλάβη παρατηρήθηκε αρχικά σε διαβητικούς ασθενείς με εγκεφαλικό έμφρακτο, στους οποίους διαπιστώθηκε άμεση συσχέτιση της διαμέτρου της εμφραγματικής περιοχής με το επίπεδο της υπεργλυκαιμίας⁴². Διάφορα πειραματικά μοντέλα σφαιρικής ισχαιμίας έχουν αποδείξει επιδείνωση της ισχαιμίας από την υπεργλυκαιμία. Ωστόσο, η συσχέτιση μεταξύ της γλυκόζης και της νευρολογικής βλάβης μετά από εστιακή ισχαιμία είναι αντιφατική. Η **αποφυγή της γλυκόζης** προτείνεται στις κλινικές καταστάσεις με δυνητικό κίνδυνο εγκεφαλικής ισχαιμίας, αφού υπάρχουν μελέτες που έχουν δείξει ότι ακόμη και μικρές ποσότητες γλυκόζης (ισοδύναμες με 1 L 5% δεξτρόζης), όταν χορηγηθούν πριν από την ισχαιμία μπορούν ν' αυξήσουν τη νευρολογική βλάβη⁴³. Η ασύνετη εξ' άλλου χρήση ινσουλίνης μπορεί να αυξήσει τα ενδοκυττάρια επίπεδα της γλυκόζης και να ενισχύσει τη γαλακτική οξέωση. Κατά συνέπεια, συνίσταται η συντηρητική αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας.

Αρτηριακή πίεση

Ένας τρόπος περιορισμού της εστιακής ισχαιμίας είναι η αύξηση της περιοχικής CBF, και η προκλητή υπέρταση έχει υποστηριχθεί ότι βελτιώνει την ισχαιμική βλάβη. Σε φυσιολογικές καταστάσεις, η CBF ρυθμίζεται από τις τοπικές μεταβολικές απαιτήσεις. Κατά τη διάρκεια όμως της ισχαιμίας η αυτορρυθμιση διαταράσσεται

και η CBF σχετίζεται παθητικά με την αρτηριακή πίεση. Η αύξηση της συστηματικής ΑΠ πιστεύεται ότι ανοίγει παράπλευρα αγγεία, αυξάνοντας την αιματική ροή στην ισχαιμική περιοχή⁴⁴. Ο Klatzo όμως τονίζει ότι η υπέρταση σε χρονικές στιγμές που ο αιματεγκεφαλικός φραγμός είναι ανοικτός, θα επιδεινώσει το αγγειογενές οίδημα, ενώ η υπόταση, παρουσία υψηλής ιστικής πίεσης θα οδηγήσει σε επιδείνωση της ισχαιμίας, γι' αυτό υποστηρίζει την προσεκτική διατήρηση της ΑΠ σε φυσιολογικά επίπεδα³⁴. Ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς με εστιακή ισχαιμία, π.χ. με μια εξελισσόμενη μονοπάρεση μετά από απολίνωση ανευρύσματος, η προκλητή υπέρταση προκαλεί κλινική βελτίωση³⁵. Επίσης μπορεί να είναι οφέλιμη στην αντιμετώπιση του εγκεφαλικού αγγειόσπασμου⁴⁶. Η κατάσταση είναι περίπλοκη, όλοι όμως συμφωνούν ότι η υπόταση είναι κακή και οι περισσότεροι παραδέχονται ότι **η διατήρηση της ΑΠ σε φυσιολογικά επίπεδα** αποτελεί λογική και συνετή πρακτική.

Αιμοαραίωση

Η ελάττωση του αιματοκρίτη ελαττώνει τη γλοιότητα του αίματος, αυξάνει τη CBF και βελτιώνει την παροχή οξυγόνου στον εγκέφαλο⁴⁷. Αντίστροφα, η αύξηση του αιματοκρίτη (>50%) ελαττώνει τη CBF⁴⁸.

Μια σειρά μελετών έχει ερευνήσει πρόσφατα τις επιδράσεις της ισοογκαιμικής αιμοαραίωσης (με χαμηλού MB δεξτρόνη και γαλακτικό Ringer) σ' ένα μοντέλο εστιακής εγκεφαλικής ισχαιμίας (προσωρινή απολίνωση της μέσης εγκεφαλικής και έσω καρωτίδας αρτηρίας) σε σκύλους⁴⁹⁻⁵². Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ισοογκαιμική αιμοαραίωση με χαμηλού MB δεξτρόνη βελτιώνει την έκβαση και ελαττώνει τον όγκο του εγκεφαλικού εμφράκτου, ενώ, αντιθέτως, η ισοογκαιμική αιμοαραίωση με LR επιδεινώνει την έκβαση και αυξάνει τον όγκο του εμφράκτου. Οι συγγραφείς συνεπέραναν ότι εφ' όσον η αιμοαραίωση πρόκειται να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της εγκεφαλικής ισχαιμίας, τότε μόνον κολλοειδή διαλύματα θα πρέπει να προτιμώνται. Ωστόσο "μεγάλη προσοχή χρειάζεται στη μεταφορά αυτών των συμπερασμάτων στην κλινική πράξη", όπως χαρακτηριστικά τόνισε ο Korosue⁵⁰.

Η μέτρια αιμοαραίωση, σ' ένα επίπεδο αιματοκρίτη 25%-30%, με κολλοειδή βελτιώνει τη CBF ακόμη και όταν η αυτορρυθμιση είναι επηρεασμένη⁵²⁻⁵⁴.

Παρόλο που η εφαρμογή της αιμοαραίωσης σε μελέτες οξέων εγκεφαλικών επεισοδίων δεν είχε κάποιο καθα-

ρό όφελος⁵⁵, είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση των απώτερων επιπλοκών μετά από υπαραχνοειδή αιμορραγία⁵⁶.

Ο ρόλος της αιμοαραίωσης για την προστασία του εγκεφάλου από την εστιακή ισχαιμία κατά τη διάρκεια του χειρουργείου δεν έχει διευκρινιστεί. Η αιμοαραίωση εφαρμόζεται σήμερα με κολλοειδή διαλύματα όπως το υδροξυαιθυλικό άμυλο (hetastarch) και η αλβουμίνη. Υποκατάστατα αίματος που μεταφέρουν οξυγόνο μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν. Ο φθοριοάνθρακας Fluosol DA, που έχει την ικανότητα μεταφοράς O₂, βρέθηκε ότι μειώνει το μέγεθος του εγκεφαλικού εμφράκτου και βελτιώνει την νευρολογική έκβαση⁵⁷⁻⁵⁸. Οι ανεπιθύμητες όμως δράσεις του (βλάβες στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα και τα λευκοκύτταρα) έχουν περιορίσει τη χρήση του. Ο ρόλος της αιμοαραίωσης με τεχνητή αιμοσφαιρίνη και μακρομόρια στην προστασία του αιματεγκεφαλικού φραγμού μετά από ισχαιμία είναι υπό έρευνα⁵⁹. Τα αποτελέσματα, ωστόσο είναι ενθαρρυντικά⁶⁰.

Υπερκαπνία, υποκαπνία, υπεροξυγόνωση

Σε εστιακή ισχαιμία θα πρέπει να διατηρείται νορμοκαπνία. Είναι γνωστό ότι κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας, τα εγκεφαλικά αγγεία διαστέλλονται και χάνουν την απαντητικότητά τους στο CO₂ και τη δυνατότητα αυτορρύθμισης. Επομένως η προκλητή υπερκαπνία δεν αναμένεται ότι θα διαστείλει περαιτέρω αυτά τα αγγεία. Αν λοιπόν μια ισχαιμική περιοχή έχει διασταλεί πλήρως, η προσθήκη CO₂ ή αγγειοδιασταλτικών φαρμάκων θα ελαττώσει την αντίσταση στις φυσιολογικές παρακείμενες περιοχές και μπορεί να οδηγήσει σε μια καθαρή ελάττωση της ροής (φαινόμενο κλοπής).

Παρόλο που η υποκαπνία έχει τη θεωρητική δυνατότητα να συστέλλει τα φυσιολογικά αγγεία και να διοχετεύει το αίμα στην περιοχή της ισχαιμίας, μπορεί στην πραγματικότητα να αποβεί επιβλαβής και να επιδεινώσει περαιτέρω την περιοχική CBF και την τελική έκβαση του αρρώστου⁶¹. Γι αυτό σε αρρώστους με ΚΕΚ που χρειάζονται παρατεταμένο μηχανικό αερισμό, υπεραερισμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνον όταν υπάρχει πραγματική αύξηση της ICP και όχι για λόγους πρόληψης. Αναφέρεται ότι η αποτελεσματικότητα του υπεραερισμού στην ελάττωση του CBV περιορίζεται σε λιγότερο από 24 ώρες (αν και αυτό είναι συζητήσιμο).

Ο Cold έχει υποστηρίξει ότι ο προφυλακτικός υπεραερισμός ίσως είναι ωφέλιμος για τους ασθενείς με εγκε-

φαλική υπεραϊμάτωση (hyperperfusion), που συχνά παρατηρείται σε νεαρά άτομα με ΚΕΚ και έντονα συμπτώματα εγκεφαλικού οιδήματος αλλά ακέραιη λειτουργία του εγκεφαλικούς στελέχους⁶². Παρά τα πιθανά οφέλη, ο γενικός ρόλος του υπεραερισμού στον ασθενή με ΚΕΚ υποβάλλεται πρόσφατα σε επανεκτίμηση. Η τυφλή εφαρμογή υποκαπνίας σε όλες τις περιπτώσεις ΚΕΚ ή ενδοκρανιακής χειρουργικής χρειάζεται αναθεώρηση⁶³⁻⁶⁴.

Η υπεροξία προσφέρει το θεωρητικό πλεονέκτημα της αύξησης της ιστικής οξυγόνωσης. Ωστόσο, η ωφέλειά της δεν έχει αποδειχτεί.

Παρουσία νευρολογικής βλάβης, ιδιαίτερα όταν συνδυάζεται με άλλες ανωμαλίες - π.χ. διαταραχή της αυτορρύθμισης και του BBB - το αποτέλεσμα μιας θεραπευτικής παρέμβασης, όπως μετάγγιση, αιμοαραίωση, υπεραερισμός, υπέρταση ή ήπια υπόταση, είναι δύσκολο να προβλεφθεί. Επί πλέον, η απάντηση του πάσχοντα και του φυσιολογικού εγκεφάλου σε μια συγκεκριμένη θεραπευτική παρέμβαση μπορεί να διαφέρουν.

Σε γενικές γραμμές, όταν η αυτορρύθμιση έχει διαταραχθεί, η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να διατηρείται κοντά στα φυσιολογικά επίπεδα για να διατηρηθεί η CBF. Ο βελτιωμένος έλεγχος της εγκεφαλικής λειτουργίας ή του εγκεφαλικού μεταβολισμού στο μέλλον θα επιτρέψει ώστε οι θεραπευτικές αποφάσεις να βασίζονται σε πραγματικά δεδομένα, ακόμη και στον ασθενή που είναι σε κωματώδη κατάσταση. Ίσως η εγκεφαλική οξυγονομετρία εκπληρώσει αυτήν την ανάγκη.

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ

Οι μέθοδοι φαρμακολογικής προστασίας του εγκεφάλου αποτέλεσαν ιδιαίτερα γοητευτική προοπτική θεραπείας των ποικίλων διαταραχών του ΚΝΣ. το δε ενδιαφέρον του θέματος για τους αναισθησιολόγους είναι μεγάλο, επειδή τα περισσότερα από αυτά τα φάρμακα περιέχονται στην αναισθησιολογική φαρέτρα.

Μετά όμως από χρόνια έρευνας, η φαρμακολογική αντιμετώπιση της εγκεφαλικής υποξίας/ισχαιμίας εξακολουθεί ν' αποτελεί αντικείμενο διαμάχης και καμιά θεραπεία δε φαίνεται να έχει σταθερά επιβληθεί. Ένα μέρος της διαμάχης στη βιβλιογραφία οφείλεται στη μεγάλη ποικιλία πειραματικών μοντέλων που χρησιμοποιούνται για να ελέγξουν την προστασία του εγκεφάλου.

Η παθοφυσιολογία των διαφορετικών μορφών εγκεφαλικής υποξίας (σφαιρικής, εστιακής, ατελούς, πλήρους)(Πιν.1), μπορεί να ποικίλει τόσο ώστε ένα φάρμακο μπορεί να μην έχει την ίδια προστατευτική δράση σε όλες τις κατηγορίες. Για παράδειγμα, μερικά αναθισιολογικά φάρμακα ελαττώνουν την κατανάλωση O₂ από τον εγκέφαλο, καταστέλλοντας την ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου. Αυτός ο μηχανισμός αναμένεται ότι είναι προστατευτικός όταν υπάρχει ηλεκτρική δραστηριότητα που μπορεί να ελαττωθεί, αλλά δεν μπορεί να ισχύσει στην πλήρη εγκεφαλική ισχαιμία, όπου το ΗΕΓ γίνεται ισοηλεκτρικό μέσα σε δευτερόλεπτα⁶⁵. Ωστόσο αυτό δεν αποκλείει προστατευτική δράση με κάποιον άλλο μηχανισμό. Παρόμοια, ένα φάρμακο που ελαττώνει την ICP μπορεί φαινομενικά να δρα μόνο σε μοντέλα όπου η ICP είναι αυξημένη. Ένα φάρμακο που προκαλεί αγγειοσύσπαση στις φυσιολογικές περιοχές του εγκεφάλου θα διοχετεύσει το αίμα από τις φυσιολογικές στις ισχαιμικές περιοχές (φαινόμενο αντιστροφής κλοπής) και αυτό μπορεί να συμβεί στην περιοχική (εστιακή) ισχαιμία, όπως στην εγκεφαλική αγγειακή δυσλειτουργία (stroke), όχι όμως στις καταστάσεις όπου όλος ο εγκέφαλος υποφέρει από έλλειψη οξυγόνου.

Βαρβιτουρικά

Πολλοί είναι οι προτεινόμενοι μηχανισμοί μέσω των οποίων τα βαρβιτουρικά θεωρείται ότι προστατεύουν τον εγκέφαλο από την ισχαιμία (αποκλεισμός των διαύλων ασβεστίου, ελάττωση των κατεχολαμινών, σταθεροποίηση της μεμβράνης, καταστολή των αντιδράσεων των ελευθέρων ριζών, κατάλληλη ανακατανομή της περιοχικής CBF, ελάττωση του μεταβολισμού και της ενδοκρανιακής πίεσης)⁶⁶.

Υπάρχει σήμερα γενική ομοφωνία ότι τα βαρβιτουρικά **δεν έχουν πλέον θέση στην πλήρη ισχαιμία** (π.χ. μετά από καρδιακή ανακοπή) είτε δοθούν πριν, είτε κατά, είτε μετά το επεισόδιο⁶⁷⁻⁶⁸. Αυτή η έλλειψη ωφέλιμης δράσης μπορεί να εξηγηθεί με βάση το γεγονός ότι τα αναισθητικά δεν μπορούν να καταστείλουν τον εγκεφαλικό μεταβολισμό απουσία ηλεκτροφυσιολογικής λειτουργίας. Αφού το ΗΕΓ γίνεται ισοηλεκτρικό σχεδόν ταυτόχρονα με την καρδιακή ανακοπή και παραμένει έτσι για πολλά λεπτά μετά την έναρξη αναζωογόνησης, δεν μπορεί να υπάρξει λογική βάση για θεραπεία με βαρβιτουρικά βασισμένη πάνω στις μεταβολικές τους δράσεις.

Η δυνατότητα των βαρβιτουρικών να ελαττώνουν το μέγεθος της εμφραγματικής περιοχής έχει αποδειχτεί

επανελημμένα κάτω από μια ποικιλία πειραματικών μοντέλων **εστιακής εγκεφαλικής ισχαιμίας**. Πιθανοί μηχανισμοί θεωρούνται η ελάττωση του μεταβολισμού και η βελτίωση της παράπλευρης ροής⁶⁹. Ενώ όμως η έννοια της εγκεφαλικής προστασίας με βαρβιτουρικά κατά την εστιακή εγκεφαλική ισχαιμία φαίνεται εδραιωμένη με πειραματικές μελέτες, η υπάρχουσα κλινική εμπειρία είναι περιορισμένη και ανέκδοτη. Η χρήση τους σε ασθενείς με οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο (acute stroke) φάνηκε απογοητευτική και περιορίζεται από τις ανεπιθύμητες δράσεις τους στο αναπνευστικό και καρδιαγγειακό σύστημα⁷⁰.

Συνολικά, οι μέχρι τώρα ενδείξεις δεν υποστηρίζουν τη χρήση των βαρβιτουρικών στη μόνιμη εστιακή ισχαιμία. Υπάρχουν όμως κλινικές ενδείξεις που υποστηρίζουν τη χρήση τους κατά την **παροδική εστιακή ισχαιμία**. Σε Κ/Χ επεμβάσεις στις οποίες χρησιμοποιείται καρδιοπνευμονική παράκαμψη (bypass), η συχνότητα εμβολών στην εγκεφαλική κυκλοφορία (εστιακή ισχαιμία) είναι υψηλή. Σ' αυτές τις επεμβάσεις τα βαρβιτουρικά προστατεύουν από την εμφάνιση νευρολογικών επιπλοκών⁷¹. Ιδανική κλινική εφαρμογή των βαρβιτουρικών αποτελεί η χορήγησή τους σε εγχειρήσεις εξω- και ενδοκρανιακής επαναγγείωσης. Πολλά κέντρα χρησιμοποιούν θειοπεντάλη 4-5 mg/kg, που τη χορηγούν μόλις πριν από την προσωρινή απολίνωση του αγγείου⁷². Η αποτελεσματικότητα των βαρβιτουρικών σε εστιακή ισχαιμία εξαρτάται άμεσα από το αν μπορεί να φτάσει επαρκής ποσότητα στην περιοχή της ισχαιμίας.

Η αυξημένη ICP φαίνεται ότι είναι ένας σημαντικός παράγοντας που αυξάνει τη θνησιμότητα στους αρρώστους με ΚΕΚ⁷³. Η κύρια χρήση των βαρβιτουρικών σ' αυτούς τους αρρώστους είναι ο **έλεγχος της ενδοκρανιακής υπέρτασης**. Η χρήση όμως του **βαρβιτουρικού κώματος** για την προστασία του εγκεφάλου μετά από ΚΕΚ φαίνεται απογοητευτική⁷⁴⁻⁷⁵. Ωστόσο, μια πρόσφατη μελέτη δείχνει ότι σ' ένα μικρό αριθμό ασθενών που δεν απαντούν στη συνήθη θεραπεία, η πεντοβαρβιτάλη σε υψηλές δόσεις μπορεί να είναι αποτελεσματική στον έλεγχο της ICP⁷⁶. Επί πλέον, τα βαρβιτουρικά παραμένουν χρήσιμα για την **αντιμετώπιση των οξέων αυξησεων της ICP στο χειρουργείο** ή στη μονάδα εντατικής.

Ισοφλουράνιο

Το ισοφλουράνιο προκαλεί δοσοεξαρτώμενη ελάττωση του εγκεφαλικού μεταβολισμού και αύξηση της CBF. Κλινικά, το ισοφλουράνιο είναι μοναδικό μεταξύ των

πτητικών αναισθητικών γιατί σε κυψελιδική συγκέντρωση 3% (2 MAC) προκαλεί ισοηλεκτρικό ΗΕΓ⁷⁷, δράση παρόμοια με αυτήν των βαρβιτουρικών. Η υπόθεση ότι το ισοφλουράνιο μπορεί να έχει εγκεφαλικές προστατευτικές ιδιότητες στηρίχτηκε στις παρατηρήσεις ότι διατηρεί την ενεργειακή κατάσταση του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια ισχαιμίας⁷⁸.

Παρά τις έντονες εγκεφαλικές μεταβολικές επιδράσεις του ισοφλουρανίου, η πλειονότητα των κλινικών και πειραματικών μελετών απέτυχε να αποδείξει οποιαδήποτε προστατευτική επίδρασή του στην εστιακή ή στη σοβαρή σφαιρική εγκεφαλική ισχαιμία. Σ' ένα μοντέλο σφαιρικής ισχαιμίας σε επίμυς, το ισοφλουράνιο σε εισπνεόμενη συγκέντρωση 3-4% δεν είχε καμιά προστατευτική επίδραση στους νευρώνες (ιστοπαθολογική μελέτη) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου στην οποία χρησιμοποιήθηκε N₂O⁷⁹. Σ' ένα παρόμοιο μοντέλο, δε διαπιστώθηκαν ιστοπαθολογικές ενδείξεις προστασίας με το ισοφλουράνιο (1.3 MAC) σε σύγκριση με ισοδύναμη συγκέντρωση αλοθανίου, ενώ η ήπια υποθερμία (3°C ελάττωση της θερμοκρασίας) σε συνδυασμό με το αλοθάνιο ήταν προστατευτική⁴⁰. Οι Nehls και συν. (σ' ένα μοντέλο παροδικής εστιακής ισχαιμίας) ανέφεραν καλύτερη νευρολογική έκβαση και σημαντικά λιγότερες ιστοπαθολογικές βλάβες σε πιθήκους που αναισθητοποιήθηκαν με ισοφλουράνιο⁸⁰. Αυτή η μελέτη επαναλήφθηκε από τους Milde και συν. οι οποίοι δεν παρατήρησαν καμιά διαφορά (νευρολογική και ιστοπαθολογική) μεταξύ θειοπεντάλης και ισοφλουρανίου και ως εκ τούτου συνεπέραναν ότι το ισοφλουράνιο έχει τις ίδιες εγκεφαλικές προστατευτικές ιδιότητες με τη θειοπεντάλη⁸¹. Ωστόσο, αυτή η μελέτη επικρίθηκε γιατί δεν είχε ομάδα ελέγχου. Μια μεταγενέστερη μελέτη απέτυχε να αποδείξει οποιαδήποτε διαφορά στη νευρολογική και ιστολογική έκβαση μεταξύ αλοθανίου και ισοφλουρανίου σε πιθήκους που υποβλήθηκαν σε απόφραξη της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας και υπόταση⁸².

Η μόνη ένδειξη ότι το ισοφλουράνιο έχει εγκεφαλοπροστατευτικές ιδιότητες προέρχεται από μελέτες που αφορούν μέτριο βαθμού σφαιρική ισχαιμία. Σε επίμυς που εκτέθηκαν σε ετερόπλευρη απολίνωση της έσω καρωτίδας και σε αιμορραγική υπόταση, η νευρολογική και ιστολογική έκβαση ήταν παρόμοια για τα ζώα που αναισθητοποιήθηκαν με ισοφλουράνιο ή μεθοξείτηλη⁸³. Ωστόσο, αυτοί οι συγγραφείς παρατήρησαν σε άλλες μελέτες, που χρησιμοποίησαν το ίδιο μοντέλο, μια ευνοϊ-

κή επίδραση όλων των αναισθητικών που μελετήθηκαν (μεθοξείτηλη, ετομιδάτη, αλοθάνιο, ισοφλουράνιο) σε σύγκριση με την ομάδα των ζώων που έλαβε N₂O. Η προστασία επομένως ήταν αποτέλεσμα αυτής καθ' εαυτής της αναισθησίας και όχι ενός συγκεκριμένου αναισθητικού παράγοντος. Ασφαλώς η πιο έντονη επιχειρηματολογία για τις εγκεφαλοπροστατευτικές ιδιότητες του ισοφλουρανίου προήλθε από τη μελέτη των Michenfelder και συν. σε 2223 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρωτιδική ενδαρτηριακτομή⁸⁴. Αυτοί παρατήρησαν ότι η κρίσιμη CBF (δηλ. η αιματική ροή κάτω από την οποία οι ασθενείς εμφανίζουν ΗΕΓκές ενδείξεις ισχαιμίας) ήταν χαμηλότερη για το ισοφλουράνιο (10 ml/100 g/min) σε σύγκριση με το ενφλουράνιο (15 ml/100 g/min) και το αλοθάνιο (20 ml/100 g/min). Συνεπέραναν τότε ότι η δυνατότητα του ισοφλουρανίου να ελαττώνει την κρίσιμη CBF ήταν ένδειξη της προστατευτικής του δράσης κατά τη διάρκεια παροδικής ατελούς περιοχικής ισχαιμίας. Ωστόσο, αυτή η μελέτη ήταν αναδρομική, χωρίς ομοιογενείς ομάδες και το σημαντικότερο, δεν υπήρχε καμιά διαφορά στη νευρολογική έκβαση μεταξύ των τριών αναισθητικών.

Για την ώρα δεν υπάρχουν πειστικές ενδείξεις για μια ιδιαίτερη εγκεφαλοπροστατευτική επίδραση του ισοφλουρανίου πέρα από τη δυναμική εγκεφαλική προστασία που εξασφαλίζεται από αυτήν καθ' εαυτήν την αναισθησία. Η αποτυχία του ισοφλουρανίου να προστατεύσει από την εγκεφαλική ισχαιμία παραμένει ανεξήγητη. Ίσως αυτό να οφείλεται στην αγγειοδιαστολή που προκαλεί στις μη ισχαιμικές περιοχές και στο φαινόμενο κλοπής που αναπτύσσεται σ' αυτές τις περιπτώσεις. Το ισοφλουράνιο καταστέλλει το μεταβολισμό του εγκεφάλου, αλλά, όπως φαίνεται, αυτό δεν αρκεί για να εξασφαλίσει εγκεφαλική προστασία.

Ετομιδάτη

Η ετομιδάτη ελαττώνει τον εγκεφαλικό μεταβολισμό και τη CBF σε βαθμό παρόμοιο με τα βαρβιτουρικά. Λόγω της βραχύτερης δράσης, του σταθερού αιμοδυναμικού προφίλ και των μεταβολικών κατασταλακτικών επιδράσεων, η ετομιδάτη έχει χρησιμοποιηθεί με καλά αποτελέσματα κατά τη διάρκεια της προσωρινής αγγειακής απόφραξης για την απολίνωση γιγαντιαίων ενδοκρανιακών ανευρυσμάτων⁸⁵. Παρόλο που σε πειραματικές μελέτες έχει αναφερθεί ότι προστατεύει τον εγκέφαλο από την υποξία και την ισχαιμία⁸⁶⁻⁸⁸, ο νευροπροστατευτικός ρόλος της χρειάζεται περαιτέρω έρευνα⁸⁹.

Προποφύλη

Σημαντικό ενδιαφέρον έχει εστιαστεί στη χρήση της προποφύλης για τη διατήρηση της αναισθησίας σε N/X επεμβάσεις λόγω της γρήγορης ανάνηψης που θα διευκόλυνε μετεγχειρητικά την έγκαιρη εκτίμηση της λειτουργίας του ΚΝΣ. Στην κλινική πράξη, η χρήση της προποφύλης συνοδεύεται με εγκεφαλική αγγειοσύσπαση και ελάττωση της CBF και του CMRO₂.

Έχει αποδειχτεί ότι η προποφύλη μπορεί να ελαττώσει τη βλάβη των νευρώνων μετά από ατελή ισχαιμία ελαττώνοντας τον CMRO₂⁹⁰. Χρησιμοποιώντας το υποξικό μοντέλο σε μυς, η προποφύλη διαπιστώθηκε ότι βελτιώνει, παρόμοια με τη θειοπεντάλη, την ανοχή του εγκεφάλου στην σφαιρική υποξία⁹¹. Σ' ένα υποτασικό όμως μοντέλο σφαιρικής ισχαιμίας, ενώ τα ζώα που έλαβαν έγχυση προποφύλης παρουσίασαν καλύτερη ΗΕΓφική ανάνηψη και ηλεκτρολυτική ομοιόσταση από τα ζώα της ομάδας ελέγχου, εν τούτοις δεν είχαν διαφορετική ιστολογική έκβαση⁹². Γι αυτό και η προστατευτική της δράση έχει πρόσφατα αμφισβητηθεί⁹³.

Σαν φάρμακο εισαγωγής και διατήρησης στην αναισθησία έχει χρησιμοποιηθεί με καλά αποτελέσματα σε επεμβάσεις εγκεφαλικών ανευρυσμάτων⁹⁴.

Μιδαζολάμη

Η μιδαζολάμη είναι μια βενζοδιαζεπίνη που ελαττώνει σημαντικά τον CMRO₂ στον άνθρωπο και άλλα θηλαστικά⁹⁵. Προκάλεσε μια δοσοεξαρτώμενη προστατευτική δράση από την εγκεφαλική υποξία, αποδεικνυόμενη από την επιμήκυνση του χρόνου επιβίωσης μυών, όταν αυτοί τοποθετήθηκαν σε O₂ 5%⁹⁶. Σε συμφωνία με τα in vitro αποτελέσματα που απέδειξαν ότι η μιδαζολάμη προστατεύει τους νευρώνες του ιπλόκαμπου από την ανοξική βλάβη διατηρώντας τα επίπεδα του ATP και ελαττώνοντας την είσοδο του ασβεστίου⁹⁷, οι Baughman και συν. βρήκαν ότι η μιδαζολάμη προστατεύει τους επίμυς από την ατελή σφαιρική ισχαιμία⁹⁸.

Τα ανωτέρω ευρήματα μαζί με τις αντιεπιληπτικές και φαρμακοκινητικές της ιδιότητες καθιστούν τη μιδαζολάμη κατάλληλη για καταστολή στις ΜΕΘ⁹⁹.

Φαιντοΐνη

Η φαιντοΐνη αποτελεί το πιο διαδεδομένο αντιεπιληπτικό φάρμακο από το 1938. Ανάμεσα στις πολλές θεραπευτικές χρήσεις της αναφέρθηκε ότι προστατεύει τον εγκέφαλο κατά τη διάρκεια περιόδων ελαττωμένης παροχής οξυγόνου¹⁰⁰. Η φαιντοΐνη ελαττώνει τον

CMRO₂ κατά 40-60%¹⁰¹ με αμφιλεγόμενες δράσεις πάνω στη CBF¹⁰²⁻¹⁰³. Έχει αποδειχτεί ότι εμποδίζει την αύξηση του εξωκυτταρίου καλίου¹⁰³ και την αύξηση του ενδοκυτταρίου νατρίου που παρατηρείται σε υποξικές καταστάσεις, σταθεροποιώντας τη μεμβράνη των νευρώνων^{101,104-105}. Επίσης εμποδίζει την είσοδο ιόντων ασβεστίου στο κύτταρο γιατί αποκλείει τους διαύλους ασβεστίου, αναστέλλοντας έτσι την υπερφόρτωση του κυττάρου με ασβέστιο που παρατηρείται σε συνθήκες επανειλημμένης διέγερσης των νευρώνων (επιληψία), υποξίας ή ισχαιμίας¹⁰⁶.

Η χορήγηση φαιντοΐνης (7mg/kg) σε προηγουμένως υγιή άτομα που υπέστησαν καρδιακή ανακοπή κατά τη διάρκεια ή μετά την αναισθησία και μετά την αποκατάσταση αυτόματης καρδιακής λειτουργίας παρουσίασαν νευρολογική βλάβη, είχε σαν αποτέλεσμα τη σχεδόν πλήρη επάνοδο της νευρολογικής λειτουργίας¹⁰⁷.

Λιδοκαΐνη

Είναι γνωστό ότι τα τοπικά αναισθητικά αποκλείουν τους διαύλους νατρίου στην κυτταρική μεμβράνη. Η δράση τους στη διαρροή ιόντων κατά τη διάρκεια ισχαιμίας έχει ερευνηθεί από τους Astrup και συν.¹⁰⁸, που έδειξαν ότι μια πολύ υψηλή δόση λιδοκαΐνης (160 mg/kg) καθυστέρησε σημαντικά την ισχαιμική εκροή K⁺ κατά τη διάρκεια σφαιρικής ισχαιμίας - αποτέλεσμα που αποδείχτηκε πως ήταν αθροιστικό με αυτό της υποθερμίας.

Η αποτελεσματικότητα της λιδοκαΐνης περιορίζεται λόγω των επιληπτογόνων και καρδιοτοξικών ιδιοτήτων της (δόσεις που χρησιμοποιούνται για να επιτύχουν ισοηλεκτρικό ΗΕΓ προκαλούν καρδιακή ανακοπή). Παρά τη δυναμική προστατευτική της δράση, μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η προηγούμενη χορήγηση μη τοξικών δόσεων λιδοκαΐνης δεν προσέφεραν προστασία^{109,110}. Εν τούτοις, νεώτερες μελέτες σε κουνέλια είναι περισσότερο ενθαρρυντικές¹¹¹⁻¹¹². Η χρήση της λιδοκαΐνης ως εγκεφαλοπροστατευτικού φαρμάκου είναι ελκυστική αλλά χρειάζεται περαιτέρω έρευνα.

Αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου

Οι αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου αποτελούν μια ετερογενή ομάδα φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων παραγώγων της παπαβερίνης, διυδροπυριδίνης και πιπεραζίνης. Αυτά τα φάρμακα αποκλείουν την είσοδο Ca²⁺ στο κύτταρο μέσω των διαύλων που είναι ευαίσθητοι στις διαφορές του δυναμικού¹¹³. Διαφέρουν δομικά και

λειτουργικά από τους ανταγωνιστές των διεγερτικών αμινοξέων, οι οποίοι επίσης αποκλείουν την είσοδο Ca^{2+} μέσα στο κύτταρο αλλά μέσω εκείνων των διαύλων που ελέγχονται από τους υποδοχείς των νευρομεταβιβαστών.

Οι αποκλειστές ασβεστίου που έχουν μελετηθεί για εγκεφαλική προστασία επιλέχθηκαν επειδή ασκούν εκλεκτική δράση στα εγκεφαλικά αγγεία. Αυτοί περιλαμβάνουν τη λιδοφλαζίνη, τη φλουναριζίνη, τη νιμοδιπίνη και τη νικαρδιπίνη. Η προστασία με αυτές τις ουσίες έχει μελετηθεί στην εστιακή ισχαιμία και στην πλήρη σφαιρική ισχαιμία μετά από καρδιακή ανακοπή.

Λιδοφλαζίνη

Η λιδοφλαζίνη έχει μελετηθεί μόνον για την πρόληψη της νευρολογικής βλάβης μετά από καρδιακή ανακοπή. Σε ζωικά μοντέλα καρδιακής ανακοπής, τα αποτελέσματά ήταν αναφατικά. Μια μελέτη ανέφερε βελτίωση της εγκεφαλικής αιμάτωσης μετά την ισχαιμία¹¹⁴, ενώ μεταγενέστερες μελέτες απέτυχαν να αποδείξουν οποιαδήποτε επίδραση της λιδοφλαζίνης στη CBF¹¹⁵⁻¹¹⁶. Δύο μελέτες σε σκύλους έχουν αναφέρει βελτίωση της νευρολογικής έκβασης μετά από πλήρη εγκεφαλική ισχαιμία¹¹⁶⁻¹¹⁷ ενώ άλλες μελέτες απέτυχαν να αποδείξουν οποιαδήποτε βελτίωση στη νευρολογική έκβαση^{115, 118}. Η χορήγηση της λιδοφλαζίνης (στα πλαίσια μιας τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης) σε ασθενείς που αναζωογονήθηκαν μετά από καρδιακή ανακοπή και παρέμειναν κωματώδεις, δεν είχε κανένα θετικό αποτέλεσμα¹¹⁹. Επομένως, μπορεί να συμπεράνει κανείς ότι η λιδοφλαζίνη, μόνη της, δεν έχει καμιά επίδραση στη βελτίωση της νευρολογικής βλάβης μετά από παρατεταμένη καρδιακή ανακοπή.

Φλουναριζίνη

Η φλουναριζίνη, παράγωγο των πιπεραζιनों, είναι ένας αποκλειστής ασβεστίου με εκλεκτική δράση στο επίπεδο των λείων μυϊκών ινών του τοιχώματος των αγγείων, των ερυθρών αιμοσφαιρίων, των θρομβοκυττάρων και του εγκεφαλικού ιστού. Προλαμβάνει τόσο την αγγειοσύσπαση των εγκεφαλικών αγγείων, όσο και τις διαταραχές της μορφολογίας των ερυθρών αιμοσφαιρίων, ελαττώνοντας έτσι τη γλοιότητα του αίματος. Προστατεύει το νευρικό κύτταρο από την παθολογική είσοδο Ca^{2+} , σε χαμηλές δε δόσεις έχει την τάση να βελτιώνει την ανάνηψη της συναπτικής δραστηριότητας των νευρώνων, μετά από ένα υποξικό επεισόδιο.

Η φλουναριζίνη βρέθηκε ότι, όταν χορηγείται πριν ή

μετά την ισχαιμία σε ζώα, ελαττώνει τη βλάβη στον ιππόκαμπο¹²⁰. Σ' ένα πειραματικό μοντέλο καρδιακής ανακοπής (διαρκείας 20 min) σε σκύλους η CBF και ο $CMRO_2$ στο φλοιό ελαττώθηκαν κατά 50% μετά την αναζωογόνηση. Αυτή η ελάττωση συνεχίστηκε μέχρι που οι τιμές έφτασαν στο μηδέν 90 min μετά την αναζωογόνηση, λόγω έντονης και προοδευτικής αύξησης των εγκεφαλικών αγγειακών αντιστάσεων μετά την καρδιακή ανακοπή. Η φλουναριζίνη χορηγηθείσα μετά την αναζωογόνηση ανέστειλε την αύξηση των CVR και διατήρησε φυσιολογική τη CBF και τον $CMRO_2$ ¹²¹. Σε άλλο μοντέλο εγκεφαλικής ισχαιμίας σε σκύλους βελτίωσε τη λειτουργική ανάνηψη του εγκεφάλου, αλλά δεν κατέστειλε την εμφάνιση του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου¹²². Σ' ένα μοντέλο εγκεφαλικής ισχαιμίας σε γερβίλους εμπόδισε σημαντικά την ελάττωση της $Na^+ - K^+ - ATP$ άσης (που συμβαίνει σε ισχαιμικές καταστάσεις), και ελάττωσε τη θνησιμότητα των ζώων¹²³.

Όταν όμως χορηγήθηκε 10 min μετά από σφαιρική ισχαιμία σε σκύλους δεν προκάλεσε καμιά βελτίωση στην κλινική εικόνα¹²⁴. Επίσης όταν χορηγήθηκε σε έμμυς πριν και μετά από εγκεφαλική ισχαιμία διάρκειας 15 min, δεν επηρέασε την τοπική CBF κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας, ούτε βελτίωσε τη CBF μετά την επαναμιάτωση¹²⁵.

Η φλουναριζίνη, ωστόσο, διαθέτει πολλές ιδιότητες που μπορούν να εξηγήσουν τις ωφέλιμες δράσεις της στην ισχαιμία.

Νιμοδιπίνη

Η νιμοδιπίνη, παράγωγο της διϋδροπυριδίνης, είναι ο αποκλειστής ασβεστίου που έχει μελετηθεί περισσότερο για τις προστατευτικές της δράσεις έναντι της εγκεφαλικής ισχαιμίας. Έχει μελετηθεί σε ζωικά μοντέλα εστιακής ισχαιμίας και σε ασθενείς με οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή μετά από υπαραχνοειδή αιμορραγία. Έχει επίσης μελετηθεί σε ζωικά μοντέλα πλήρους εγκεφαλικής ισχαιμίας και σε ασθενείς που επέζησαν μετά από καρδιακή ανακοπή.

Οι μελέτες όσον αφορά την επίδραση της νιμοδιπίνης στην περιοχική CBF όταν η θεραπεία αρχίσει μετά την έναρξη της εστιακής ισχαιμίας είναι αντιφατικές. Δύο αναφέρουν βελτίωση της αιμάτωσης στις ισχαιμικές περιοχές, σμίκρυνση της εμφραγματικής ζώνης και βελτίωση της νευρολογικής ανάνηψης¹²⁶⁻¹²⁷. Ωστόσο, μια άλλη μελέτη ανέφερε ότι η χορήγηση νιμοδιπίνης δεν επηρέασε την κατανομή της περιοχικής CBF ούτε το

μέγεθος του εμφράκτου¹²⁸.

Σε δυο τυχαιοποιημένες, τυφλές μελέτες ασθενών με οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η χορήγηση νιμοδιπίνης από το στόμα (120 mg ημερησίως) για ένα μήνα μετά το επεισόδιο είχε σαν αποτέλεσμα σημαντική ελάττωση και σημαντικά γρηγορότερη και καλύτερη βελτίωση της νευρολογικής λειτουργίας¹²⁹⁻¹³⁰. Αυτές οι κλινικές μελέτες είναι ενθαρρυντικές και δείχνουν ότι η νιμοδιπίνη είναι αποτελεσματική αν η χορήγησή της αρχίσει μέσα στο πρώτο 24ωρο μετά το επεισόδιο, σε συνδυασμό πάντα με τη συνήθη θεραπευτική αγωγή.

Η νιμοδιπίνη έχει επίσης μελετηθεί εκτεταμένα για το ρόλο της στην **αντιμετώπιση του αγγειόσπασμου μετά από υπαραχνοειδή αιμορραγία**. Αρκετές προοπτικές, τυχαιοποιημένες, τυφλές μελέτες ανέφεραν ότι οι ασθενείς που αντιμετώπιστηκαν με νιμοδιπίνη είχαν σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα όψιμης ισχαιμικής βλάβης ή θανάτου ή είχαν σημαντικά καλύτερη νευρολογική έκβαση από εκείνους τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε αδρανές φάρμακο (placebo)¹³¹⁻¹³⁴. Η εμφάνιση και σοβαρότητα του όψιμου (delayed) αγγειογραφικού αγγειόσπασμου δε φαίνεται να επηρεάζεται από τη νιμοδιπίνη. Πιθανόν, όμως, οι παθοφυσιολογικές μεταβολές να αφορούν μικρότερα αγγεία, που δεν είναι ορατά στο αγγειόγραμμα¹³⁵.

Η χορήγηση νιμοδιπίνης, μετά από **πλήρη εγκεφαλική ισχαιμία** σε ζώα, βελτίωσε την κατανομή της αιματικής ροής κατά τη φάση της επανααιμάτωσης καθώς και τη νευρολογική έκβαση¹³⁶⁻¹³⁸.

Μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, τυφλή κλινική μελέτη χορήγησης χαμηλής δόσης νιμοδιπίνης σ' ένα μικρό αριθμό ασθενών μετά από καρδιακή ανακοπή έδειξε ότι η νιμοδιπίνη σημαντικά βελτίωσε τη CBF μετά την αναζωογόνηση και επιτάχυνε την επάνοδο της συνείδησης, αλλά δε βελτίωσε την τελική νευρολογική έκβαση¹³⁹. Μια μεγαλύτερη μελέτη σε ασθενείς που αναζωογονήθηκαν μετά από καρδιακή ανακοπή δε διαπίστωσε καμιά βελτίωση στην επιβίωση ή στη νευρολογική λειτουργία σ' εκείνους τους ασθενείς που έλαβαν νιμοδιπίνη. Ωστόσο, σε μια υποομάδα ασθενών στους οποίους τα μέτρα αναζωογόνησης καθυστέρησαν 10 min ή και περισσότερο από την έναρξη της καρδιακής ανακοπής, η χορήγηση νιμοδιπίνης σημαντικά βελτίωσε την επιβίωση¹⁴⁰⁻¹⁴¹.

Νικαρδιπίνη

Η νικαρδιπίνη, ένας αποκλειστής Ca^{2+} με εγκεφαλικές αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες και προστατευτικές επι-

δράσεις παρόμοιες με αυτές της νιμοδιπίνης¹⁴²⁻¹⁴³, είναι ευκολότερο να χορηγηθεί ενδοφλεβίως (και επομένως οξέως) και πρόσφατα έχει χρησιμοποιηθεί σε μια πολυκεντρική μελέτη σε ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία. Όπως και η νιμοδιπίνη, τα αποτελέσματα είναι μικτά: τα αγγειογραφικά και τα επί της CBF αποτελέσματα έδειξαν βελτίωση¹⁴⁴, με ανάλογη ελάττωση του αγγειόσπασμου, αλλά "καμιά βελτίωση στη συνολική έκβαση στους 3 μήνες σε σύγκριση με τη συνήθη αντιμετώπιση"¹⁴⁵. Επίσης σε μια αναδρομική μελέτη που συνέκρινε τα αποτελέσματα της χορήγησης ή μη αποκλειστών Ca^{2+} στη χειρουργική εγκεφαλικών ανευρυσμάτων, καμιά σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε, μεταξύ των ομάδων με ή χωρίς αποκλειστή Ca^{2+} , ούτε μεταξύ των υποομάδων της νιμοδιπίνης και της νικαρδιπίνης, όσον αφορά τη βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη έκβαση των ασθενών¹⁴⁶.

Μαγνήσιο

Το μαγνήσιο, ένα ιόν που παρεμβαίνει στην είσοδο του ασβεστίου στους νευρώνες, προστατεύει από την ανοξική βλάβη in vitro¹⁴⁷. Επί πλέον, αποκλείει τη συναπτική μεταβίβαση πιθανώς εμποδίζοντας την απελευθέρωση νευρομεταβιβαστών¹⁴⁸. Το γεγονός ότι το Mg^{2+} είναι ισχυρό προστατευτικό in vitro, δείχνει ότι ίσως δρα ελαττώνοντας την είσοδο του Ca^{2+} στους νευρώνες, και αυτή η δράση του διαχωρίζεται από τη βελτίωση της CBF που προκαλεί μέσω διαστολής των εγκεφαλικών αγγείων¹⁴². Η χρήση του in vivo έχει δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα¹⁴⁹⁻¹⁵¹.

Χαμηλές δόσεις θειικού μαγνησίου χρησιμοποιούνται με ασφάλεια στον άνθρωπο για την αντιμετώπιση της προεκλαμψίας. Το θειικό μαγνήσιο μπορεί επίσης να ελαττώσει τους σπασμούς κατά τη διάρκεια επιληπτικής κρίσης όταν χορηγηθεί ενδοφλεβίως¹⁵².

Τα ανωτέρω αποτελέσματα δείχνουν ότι οι αποκλειστές ασβεστίου μπορούν να προσφέρουν περιορισμένη προστασία ή βελτίωση της νευρολογικής λειτουργίας όταν χορηγηθούν μετά από εγκεφαλική ισχαιμία. Το αν ο κύριος μηχανισμός δράσης γι αυτήν την προστασία είναι η επίδραση στα εγκεφαλικά αγγεία και η βελτίωση ή η ανακατανομή της CBF ή αν οφείλεται σε άμεση επίδραση στους νευρώνες χρειάζεται διευκρίνιση. Τα αποτελέσματα πάντως επιβεβαιώνουν την υπόθεση ότι τα γεγονότα που συμβαίνουν στη φάση της επανααιμάτωσης που ακολουθεί την ισχαιμία πράγματι συμβάλλουν στην

τελική νευρολογική έκβαση. Αυτό δίνει την ώθηση για περισσότερες μελέτες που θα διευκρινίσουν τους μηχανισμούς δράσης αυτών ή άλλων αποκλειστών ασβεστίου σ' αυτήν την καθοριστική περίοδο.

Ανταγωνιστές των διεγερτικών αμινοξέων

Υπάρχουν αρκετά είδη ανταγωνιστών του συμπλέγματος NMDA υποδοχέα-ιοντικού διαύλου. Οι **ανταγωνιστικοί ανταγωνιστές** (ενώσεις που ανταγωνίζονται το γλουταμινικό στη θέση σύνδεσής του με τον υποδοχέα) είναι μόρια με υψηλή πολικότητα που δε διέρχονται εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (BBB). Ένας συνθετικός ανταγωνιστικός ανταγωνιστής που διέρχεται τον BBB και έτσι μπορεί να δράσει αν δοθεί συστηματικά είναι ο CGS 19755¹⁵³. Ωστόσο, λόγω της δυσκολίας παρασκευής ενός μη τοξικού ανταγωνιστικού ανταγωνιστή με επαρκή διέλυση μέσω του BBB που να είναι αποτελεσματικός σε χαμηλές συγκεντρώσεις, η περισσότερη βιοχημική έρευνα έχει επικεντρωθεί στους μη ανταγωνιστικούς ανταγωνιστές.

Οι **μη ανταγωνιστικοί ανταγωνιστές** είναι ενώσεις που εισέρχονται στους διαύλους, συνδέονται σε συγκεκριμένες θέσεις και εμποδίζουν την ελεύθερη ροή ιόντων. Τέτοιες ενώσεις είναι τα ιόντα Mg^{2+} , Zn^{2+} , η μαλαϊκή διζοκιλίνη (MK-801) και η κεταμίνη που αποκλείουν τους ιοντικούς διαύλους (τους ελεγχόμενους από τον NMDA υποδοχέα) σε ανοικτή θέση και η δεξτρορφάνη και η δεξτρομεθορφάνη, οι οποίες αποκλείουν τους διαύλους σε κλειστή θέση. Αυτοί οι μη ανταγωνιστικοί ανταγωνιστές είναι λιποδιαλυτοί, εύκολα διαπερνούν τον BBB, έχουν την τάση να συγκεντρώνονται στον εγκέφαλο και έχουν σύντομη και προβλέψιμη ημιπερίοδο ζωής.

Οι ανταγωνιστές μπορούν επίσης να αποκλείσουν τη θέση σύνδεσης του υποδοχέα με τη γλυκίνη. Παραδείγματα τέτοιων ανταγωνιστών είναι οι HA-966, χλωροκνουρενικό οξύ, ACBC και 12CA, οι οποίοι έχουν αποδειχτεί ότι εμποδίζουν τη νευρωνική βλάβη μετά από ισχαιμία¹⁵⁴⁻¹⁵⁵.

Αρκετές μελέτες έχουν γίνει με τους ανταγωνιστές του NMDA υποδοχέα για να καταστείλουν τη διεγερτική μεταβίβαση μετά από ισχαιμία και για να καθορίσουν την επίδραση στη νευρολογική έκβαση. Ωστόσο, τα αποτελέσματα είναι αλληλοσυγκρουόμενα. Βελτίωση της έκβασης έχει αναφερθεί όταν οι NMDA υποδοχείς χορηγήθηκαν μετά την έναρξη ισχαιμίας¹⁵⁶⁻¹⁵⁸. Πολλές από αυτές τις αναφερθείσες βελτιώσεις βασίστηκαν

μόνο στις ιστολογικές μεταβολές, δίνοντας έμφαση σε περιοχές με γνωστή συγκέντρωση του NMDA υποδοχέα, που θεωρούνται εκλεκτικά ευαίσθητες στην ισχαιμία. Ωστόσο, οι μελέτες της δράσης των NMDA ανταγωνιστών στη σφαιρική ισχαιμία έχουν δώσει μικτά αποτελέσματα¹⁵⁵. Σε ορισμένες μελέτες που ανέφεραν βελτίωση μετά από πλήρη ισχαιμία, χορηγήθηκε ο μη ανταγωνιστικός ανταγωνιστής MK-801 (διζοκιλίνη). Αυτό το φάρμακο είναι γνωστό ότι ελαττώνει τη θερμοκρασία σώματος, έτσι ώστε η ελάττωση στη θερμοκρασία του εγκεφάλου θα μπορούσε να εξασφαλίσει την παρατηρηθείσα νευρολογική προστασία μάλλον παρά η ίδια η διζοκιλίνη¹⁵⁹. Παρόλα αυτά, η χορήγηση του MK-801 αποδείχθηκε αποτελεσματική σε μια ποικιλία πειραματικών μοντέλων και ανεξάρτητα από την υποθερμία¹⁶⁰⁻¹⁶¹ και όταν συνδυάστηκε με τη νιμοδιπίνη¹⁶². Σε άλλα, όμως, λιγότερο ευαίσθητα μοντέλα η διζοκιλίνη ήταν απογοητευτική. Το ενδιαφέρον είναι ότι, όταν χορηγήθηκε σε κουνέλια, προκάλεσε έντονη καταστολή. Αυτό δείχνει ότι έχει επίσης αναισθητικές ιδιότητες, όπως αποδεικνύεται από τη δόσοεξαρτώμενη ελάττωση που προκαλεί στη MAC του ισοφλουρανίου¹⁶³.

Η κεταμίνη έχει δώσει αντιφατικά αποτελέσματα σε μια ποικιλία πειραματικών μοντέλων και ίσως οι πιθανές προστατευτικές της επιδράσεις να οφείλονται σε ελάττωση των κατεχολαμινών παρά σε ανταγωνισμό του γλουταμινικού οξέος¹⁶⁴. Παρόμοια, η δεξμεντομιδίνη, ένας α_2 -αγωνιστής που αλληλεπιδρά με τον NMDA υποδοχέα, έχει προστατευτική επίδραση (σε πειραματικό επίπεδο) που ίσως οφείλεται σε ελάττωση των κατεχολαμινών¹⁶⁵. Η δεξτρομεθορφάνη, ένα συνηθισμένο αντιβηχικό φάρμακο, όταν χορηγήθηκε πριν από παροδική σφαιρική ισχαιμία ελάττωσε την ισχαιμική βλάβη¹⁶⁶ και προς το παρόν υποβάλλεται σε μελέτες φάσης I σε ανθρώπους¹⁶⁷.

Η πρόσφατη έρευνα έχει επικεντρωθεί στο σύμπλεγμα του AMPA υποδοχέα (quisqualate) με τον ιοντικό διάλυλο. Έχει αποδειχτεί ότι ένας ανταγωνιστής του AMPA υποδοχέα (NBQX) διέρχεται εύκολα τον BBB και μπορεί να ελαττώσει την ισχαιμική βλάβη των νευρώνων ακόμη και όταν χορηγηθεί μετά την ισχαιμία¹⁶⁸.

Η μέχρι τώρα έρευνα υποστηρίζει την υπόθεση ότι ο εκλεκτικός θάνατος των νευρώνων μετά από παροδική εγκεφαλική ισχαιμία οφείλεται και στη δράση των διεγερτικών νευρομεταβιβαστών. Οι NMDA ή AMPA ανταγωνιστές ίσως προσφέρουν μια νέα στρατηγική για την αντιμετώπιση της ισχαιμικής εγκεφαλικής βλάβης.

Επιπρόσθετες μελέτες θα καθορίσουν αν η προστατευτική (σε πειραματικό επίπεδο) δράση αυτών των ουσιών μπορεί να εφαρμοστεί στην κλινική πράξη ώστε να προσφέρει προστασία από τη νευρολογική βλάβη μετά από μια ισχαιμική προσβολή¹⁶⁹.

Δεσμευτές (ή καταναλωτές) των ελευθέρων ριζών.

Τελικό στοιχείο της κυτταροτοξικότητας από διέγερση και η πιο άμεση αιτία της νευρωνικής βλάβης, ίσως είναι η άφθονη παραγωγή ελευθέρων ριζών. Το νιτρικό οξείδιο και το μονοξειδίο του άνθρακος είναι παραδείγματα ελευθέρων ριζών που παίζουν το σημαντικό ρόλο του δεύτερου αγγελιοφόρου στα νευρικά κύτταρα σε φυσιολογικές καταστάσεις, αλλά μπορεί να αποβούν θανατηφόρα όταν παραχθούν σε μεγάλες ποσότητες¹⁷⁰.

Η θεραπεία πρόληψης της βλάβης από τις ελεύθερες ρίζες περιλαμβάνει:

- (1) **ανοξική επαναϊμάτωση** για την παροχή καταναλωτών των ελευθέρων ριζών πριν την επανοξυγόνωση,
- (2) **χορήγηση ειδικών καταναλωτών των ελευθέρων ριζών** όπως **δισμουτάσης του υπεροξειδίου** ή **καταλάσης** ή του μη ειδικού καταναλωτή, **της βιταμίνης E**, για να εξουδετερώνει τις ελεύθερες ρίζες και να αναστέλλει τις αλυσιδωτές αντιδράσεις σχηματισμού περισσότερων ελευθέρων ριζών,
- (3) **δέσμευση του ελευθέρου σιδήρου** από χηλικές ενώσεις σιδήρου, όπως η **δεφεροξαμίνη**, για την πρόληψη σχηματισμού υδροξυλικών ριζών και
- (4) **αναστολή της οξειδάσης της ξανθίνης με την αλλοπουρινόλη** για να αναστέλλει το σχηματισμό ξανθίνης και τον μετέπειτα σχηματισμό ριζών υπεροξειδίου.

Η βιταμίνη E έχει αποδειχτεί προστατευτική *in vitro*¹⁷¹, με ενθαρρυντικές μαρτυρίες *in vivo*¹⁷². Σε πειραματική μελέτη σε σκύλους τα ένζυμα καταλάση και δισμουτάση του υπεροξειδίου δε βελτίωσαν το νευρολογικό αποτέλεσμα όταν χορηγήθηκαν μετά από σφαιρική ισχαιμία¹⁷³. Εν τούτοις, η δισμουτάση του υπεροξειδίου πρόσφατα έχει δώσει ενθαρρυντικές ενδείξεις, σαν ένας δεσμευτής των ελευθέρων ριζών, ότι εξασφαλίζει προστασία κατά τη φάση της επαναϊμάτωσης¹⁷⁴. Ο δεσμευτής της υδροξυλικής ρίζας, διμεθυλοθειουρία, φαίνεται ότι έχει τη δυνατότητα να ελαττώνει το μέγεθος του εμφράκτου και το εγκεφαλικό οίδημα μετά από απόφραξη της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας στους επίμυς, χωρίς να επηρεάζει τη CBF¹⁷⁵.

Προς το παρόν, η βλάβη από τις ελεύθερες ρίζες σαν μια από τις αιτίες θανάτου του νευρικού κυττάρου είναι

μια πιθανότητα αλλά όχι μια αποδεδειγμένη πραγματικότητα. Ενώ οι *in vitro* μελέτες αναφέρουν ότι οι ελεύθερες ρίζες είναι ικανές να προκαλέσουν βλάβη του νευρικού ιστού, δεν είναι ακόμη ξεκαθαρισμένο αν και που οι ελεύθερες ρίζες συμβάλλουν στην ισχαιμική εγκεφαλική βλάβη *in vivo*. Αυτό θα πρέπει να αποδειχτεί πριν καθοριστεί ότι η έγκαιρη χορήγηση ουσιών που εξουδετερώνουν και απομακρύνουν τις ελεύθερες ρίζες μπορεί να υποστηρίξει την επιβίωση και την ανάνηψη μετά από κάκωση του ΚΝΣ¹⁷⁶.

Αναστολείς του καταρράκτη του αραχιδονικού οξέος

Κατά την ισχαιμία του εγκεφάλου, η παραγωγή και απελευθέρωση θρομβοξανών και ιδιαίτερα θρομβοξάνης A₂, από το αραχιδονικό οξύ, προκαλεί αγγειοσυσπασση και ενδαγγειακή πήξη ενώ η σύγχρονη παραγωγή προσταγλανδινών, με ακριβώς αντίθετη δράση, ελαττώνεται (σχήμα 5). Η **ινδομεθακίνη**, που είναι αναστολέας της κυκλο-οξυγενάσης, αναστέλλει τις διεργασίες αυτές, βελτιώνοντας έτσι τις τοπικές συνθήκες αιμάτωσης. Η χορήγησή της πριν από το ισχαιμικό επεισόδιο επηρέασε θετικά τη νευρολογική ανάνηψη¹⁷⁷. Ωστόσο, όταν χορηγήθηκε μετά την ισχαιμία δεν είχε καμιά επίδραση ούτε στη CBF ούτε στη νευρολογική έκβαση¹⁷⁸.

Η **προστακυκλίνη** (PGI₂), είναι ο πιο ισχυρός ενδογενής αναστολέας της συσώρευσης των αιμοπεταλίων. Αρκετές μελέτες έχουν γίνει για να εξετάσουν τη χρησιμότητά της στην αντιμετώπιση της εγκεφαλικής αγγειακής δυσλειτουργίας (stroke), σε κλινικό και πειραματικό επίπεδο, παρ' όλο που τα αποτελέσματα, ιδιαίτερα στις κλινικές μελέτες, δε δίνουν σαφή συμπεράσματα¹⁷⁹⁻¹⁸⁰. Ένας λόγος για αυτήν την αμφίβολη δράση της προστακυκλίνης ίσως είναι οι πολύ ασταθείς χημικές της ιδιότητες (t 1/2 στους 37°C=3 min), έτσι ώστε η διατήρησή μιας δραστικής συγκέντρωσης στην κυκλοφορία φαίνεται να είναι πολύ δύσκολη. Επί πλέον είναι ισχυρή αγγειοδιασταλτική ουσία και προκαλεί έντονη υπόταση, η οποία μπορεί να ελαττώσει πολύ την αιμάτωση στον ισχαιμικό εγκεφαλικό ιστό, όπου η αυτορρύθμιση της CBF συχνά διαταράσσεται. Αρκετά συνθετικά παράγωγα της προστακυκλίνης έχουν συντεθεί τα τελευταία χρόνια. Ανάμεσα σ' αυτά, το TRK-100 είναι χημικά πολύ σταθερό, και μπορεί να χορηγηθεί και από το στόμα¹⁸¹.

Η εκλεκτική αναστολή της μετατροπής του αραχιδονικού οξέος σε θρομβοξάνη A₂ είναι επίσης εφικτή φαρμακευτικά, χωρίς να παρεμποδίζεται η σύνθεση της PGI₂¹⁸².

Στεροειδή

Πιθανοί μηχανισμοί μέσω των οποίων ορισμένα **κορτικοστεροειδή** πιστεύεται ότι ασκούν κάποια προστατευτική επίδραση στον εγκέφαλο είναι η αναστολή της διάσπασης των φωσφολιπιδίων της μεμβράνης, ο περιορισμός του εγκεφαλικού οιδήματος και η απομάκρυνση των ελευθέρων ριζών.

Η προσφορά των κορτικοστεροειδών στις κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις και στα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια δεν έχει ξεκαθαριστεί¹⁸³. Το μεγαλύτερο μέρος της πειραματικής μαρτυρίας στον άνθρωπο έντονα στηρίζει το συμπέρασμα ότι ακόμη και μαζικές δόσεις στεροειδών δεν τροποποιούν επί το ευνοϊκότερο την έκβαση σε ΚΕΚ¹⁸⁴⁻¹⁸⁵. Επί πλέον, η προκαλούμενη από τα κορτικοστεροειδή αύξηση της γλυκόζης μπορεί να επιδεινώσει την εγκεφαλική βλάβη μετά από ισχαιμία. Φαρμακολογικές δόσεις γλυκοκορτικοειδών έχει δείξει ότι προκαλούν βλάβη στον ιπλόκαμπο επιμύων¹⁸⁶.

Μετά τα απογοητευτικά αποτελέσματα της χορήγησης γλυκοκορτικοειδών μετά από καρδιακή ανακοπή σε ανθρώπους¹⁸⁷, μια μεγάλη, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη έδειξε ότι η **μεθυλοπρεδνιζολόνη** μπορεί να

ελαττώσει τη νευρολογική βλάβη μετά από κάκωση του ΝΜ, αν χορηγηθεί μέσα σε 8 ώρες από την κάκωση¹⁸⁸.

Μια νέα κατηγορία στεροειδών, τα **21-αμινοστεροειδή ή λαζαροειδή**, δεν έχουν γλυκοκορτικοειδή δραστηριότητα, διέρχονται τον BBB και αναστέλλουν έντονα την υπεροξειδωση των λιπιδίων που καταλύεται από τον σίδηρο. Λίγες μελέτες σε ζώα έχουν ερευνήσει την αποτελεσματικότητα των 21-αμινοστεροειδών στην πρόληψη της νευρολογικής βλάβης μετά από εστιακή ή σφαιρική εγκεφαλική ισχαιμία. Τα U74006F και U74500A όταν χορηγηθούν μετά την ισχαιμία έχει αποδειχτεί ότι προστατεύουν κάποιους εκλεκτικά ευαίσθητους CA₁ νευρώνες του ιπποκάμπτου και συγκεκριμένες περιοχές του νεοφλοιού από την ισχαιμία και βελτιώνουν την επιβίωση¹⁸⁹, ελαττώνουν το ισχαιμικό εγκεφαλικό οίδημα¹⁹⁰ και βελτιώνουν την εγκεφαλική αιμάτωση μετά την ισχαιμία¹⁹¹. Το U74500A μπορεί επίσης να δεσμεύει τον σίδηρο και αυτό ίσως εξηγεί την μεγαλύτερη αποτελεσματικότητά του έναντι της υπεροξειδωσης των λιπών. Εν τούτοις, σε μια πρόσφατη μελέτη ατελούς ισχαιμίας σε επίμυς, το U74006F δε βελτίωσε σημαντικά την έκβαση¹⁹².

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι αναισθησιολόγοι συνήθως ασχολούνται με την αντιμετώπιση των αρρώστων που έχουν υποστεί εγκεφαλική ισχαιμία, π.χ. μετά από καρδιακή ανακοπή, ΚΕΚ ή εγκεφαλική υποξία δευτεροπαθή λόγω πνευμονικής δυσλειτουργίας. Επί πλέον η αναισθησιολογική χρήση προκλητικής υπότασης, τεχνητής κυκλοφορικής παύσης στην καρδιοχειρουργική και η τοπική εγκεφαλική κυκλοφορική παύση στη νευροχειρουργική (π.χ. καρωτιδική ενδαρτηριακτομή, απολίνωση ενδοκρανιακών ανευρυσμάτων), απαιτούν κατανόηση των ανεκτών ορίων τέτοιων "προσβολών".

Έχει γίνει σημαντική πρόοδος όσον αφορά τη διαλεύκανση της παθοφυσιολογίας της εγκεφαλικής ισχαιμίας και κάποιες πρόοδοι όσον αφορά τη θεραπεία. Αναμφίβολα, ωστόσο, η καλύτερη αντιμετώπιση εξακολουθεί να είναι η **πρόληψη**.

Η επαρκής καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση σε περίπτωση καρδιακής ανακοπής (ή η επαρκής αναζωογόνηση με υγρά μετά από αιμορραγικό shock) - ακόμη και αν οι συστηματικές αιμοδυναμικές παράμετροι αποκατα-

σταθούν - δε σημαίνει και επαρκή εγκεφαλική αναζωογόνηση.

Η πρόσφατη έρευνα έδειξε ότι **τα ενδοκυττάρια γεγονότα που λαμβάνουν χώρα κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας ή μετά την αποκατάσταση της κυκλοφορίας και την επανοξυγόνωση που ακολουθεί ένα ισχαιμικό επεισόδιο συμβάλλουν στην τελική νευρολογική βλάβη**.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση στόχο έχει να σταματήσει τις δευτερογενείς συνέπειες της ισχαιμίας και να προλάβει τη βλάβη του ΚΝΣ. Η καλή νευρολογική έκβαση απαιτεί λεπτομερειακή προσοχή και στην ενδοκρανιακή και στην εξωκρανιακή ομοιόσταση. Αυτό περιλαμβάνει κατάλληλη καρδιοαναπνευστική υποστήριξη και παροχή O₂ μετά την αποκατάσταση της κυκλοφορίας, καθώς επίσης διατήρηση ενός φυσιολογικού όγκου εξωκυττάρου υγρού και ηλεκτρολυτικού περιβάλλοντος. Προς το παρόν, οποιαδήποτε φαρμακολογική παρέμβαση που στοχεύει στη βελτίωση της συνολικής επιβίωσης, έχει αποβεί κλινικά άκαρπη, εκτός από το πειραματικό εργαστήριο. Το πρόβλημα με τις ζωικές μελέτες είναι ότι

εφαρμόζουν μεθόδους που δε μιμούνται την ανθρώπινη κλινική πραγματικότητα.

Όταν οι κυτταρικοί μηχανισμοί της βλάβης γίνουν καλύτερα κατανοητοί, ίσως είναι λογικό να εφαρμόζεται **συνδυασμένη θεραπευτική αγωγή που να στοχεύει σε όλες τις δευτερογενείς συνέπειες της ισχαιμίας.**

Οι ιδέες του σήμερα είναι πραγματικότερες του αύριο. Το σημερινό επίπεδο κατανόησης της παθοφυσιολογίας της υποξικής-ισχαιμικής βλάβης θα χρησιμεύσει σαν

βάση πάνω στην οποία αυτές οι ιδέες θα αποφέρουν καρπούς με τη μορφή των αποτελεσματικών θεραπευτικών μέτρων που θα αντιστρέψουν τις κυτταρικές μεταβολές που σήμερα είναι μη αναστρέψιμες. Αν αναλογιστούμε τις αξιοσημείωτες προόδους των τελευταίων 30 ετών, **μπορούμε να ελπίζουμε** ότι, με τις παρούσες και μελλοντικές επιτεύξεις της τεχνολογίας, τα επόμενα 30 χρόνια θα δώσουν αποτελέσματα τα οποία σήμερα μπορούμε μόνο να ονειρευτούμε.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Adams JH: Hypoxic brain damage. *Br J Anaesth* 1975; 47: 121-9
- Messick JM, Milde LM: Brain protection. *Adv Anesth* 1987; 4: 47
- Prado R, Ginsberg M, Dietrich W, Watsin B, Busto R: Hyperglycaemia increases infarct size in collaterally perfused but not end-arterial vascular territories. *J Cereb Flow Metab* 1988; 8: 186-92
- Garcia JH: Experimental ischemic stroke: A review. *Stroke* 1984; 15: 5
- Nordstrom C-H, Siesjo BK: Neurochemical determinants of ischemic cell damage. In: Weinstein PR, Faden AI(eds): *Protection of the brain from ischemia*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1990, p.49
- Hossmann KA: Post-ischemic resuscitation of the brain: Selective vulnerability versus global resistance. *Prog Brain Res* 1985; 63: 3
- Collins RC, Dobkin BH, Choi DW: Selective vulnerability of the brain: New insights into the pathophysiology of stroke. *Ann Intern Med* 1989; 110: 992
- Kironi T: Delayed neuronal death in the gerbil hippocampus following ischemia. *Brain Res* 1982; 239: 57
- Petito CK, Feldman E, Pulsinelli WA, et al: Delayed hippocampal damage in humans following cardiac arrest. *Neurology* 1987; 37: 1281
- Jones T, Morawetz R, et al: Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg* 1981; 54: 773
- Sloan T: Clinical application of electrophysiologic monitoring. 36th Annual ASA refresher course lectures 1985; 211
- Astrup J, Siesjo B, Symon L: Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke* 1981; 12: 723
- Gisvold SE, Steen PA: Drug Therapy in brain ischaemia. *Br J Anaesth* 1985; 57: 96-107
- Heuser D, Morris PJ, McDowell DG: Ionic changes in the brain with ischemia. In: Zindler M, Rugheime E (eds): *Anaesthesiology*. Amsterdam, Oxford, Princeton: Excerpta Medica, 1981, p. 821
- Mutch WAC, Hansen AJ: Extracellular pH changes during spreading depression and cerebral ischemia: Mechanisms of brain pH regulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1984; 4:17
- Harris RJ, Symon L, Branston NM, Bahan M: Changes in extracellular calcium activity in cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1981; 2: 203
- Μπαλογιάννης ΣΙ: Ο ρόλος του ασβεστίου εις την ζωήν και τον θάνατον του νευρικού κυττάρου. Θεσσαλονίκη 1994
- Milde LN: Pathophysiology of ischemic brain injury. *Crit Care Clin* 1989; 5: 729
- Raichle ME: The pathophysiology of brain ischemia. *Ann Neurol* 1983; 13: 2
- Wolf LS: Eicosanoids: Prostaglandins, thromboxanes, leukotrienes and other derivatives of carbon-20 unsaturated fatty acids. *J Neurochem* 1982; 38: 1
- Higgs GA, Mugridge KG, Moncada S: Arachidonic acid metabolism and calcium flux. In: Godfraind T, Vanhoutte P, Govoni S, Paoletti R(eds): *Calcium entry blockers and tissue protection*. Raven Press. New York, 1985, pp 51-8
- Egan RW, Paxton J, Kuehl FA: Mechanism for irreversible selfdeactivation of prostaglandin synthetase. *J Biol Chem* 1976; 257: 7329
- Kronsgaard-Larsen P: Excitatory amino acid receptors:

- Multiplicity and ligand specificity of the NMDA and AMPA receptor subtype. In: Simon RP (ed) Excitatory amino acids. Thieme, New York 1992, pp 55-61
24. Albers GW: Potential therapeutic uses of N-methyl-D-aspartate antagonists in cerebral ischemia. *Clin Neuropharmacol* 1990; 13: 177
 25. Choi DW, Koh J, Peters S: Pharmacology of glutamate neurotoxicity in cortical cell culture attenuation by NMDA antagonists. *J Neurosci* 1988; 8: 185
 26. Collins RC: Selective vulnerability of brain: New insights from the excitatory synapse. *Metab Br Dis* 1986; 1: 231
 27. Siesjo BK: Cell damage in the brain: A speculative synthesis. *J Cereb Blood Flow Metab* 1981; 1: 155-85
 28. Pulsinelli WA, Waldman S, Rawlinson D, Plum F: Moderate hyperglycemia augments ischemic brain damage: A neuropathologic study in the rat. *Neurology* 1982; 32: 1239-46
 29. Siesjo BK: Acidosis and ischemic brain damage. *Neurochem Pathol* 1988; 9: 31
 30. McCord JM: Oxygen derived free radicals in post ischemic tissue injury. *NEJM* 1985; 312: 159-63
 31. Schmidley JW: Free radicals in central nervous system ischemia. *Stroke* 1990; 21: 1086
 32. White BC, Aust SD, Arfors E, et al: Brain injury by ischemic anoxia: Hypothesis extension - A tale of two ions? *Ann Emerg Med* 1984; 13: 862
 33. Southorn PA, Powis G: Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 381
 34. Klatzo I: Brain oedema following brain ischaemia and the influence of therapy. *Br J Anaesth* 1985; 57: 18-22
 35. Fieschi C, Argentino C, Lenzi GL, Sacchetti M, Toni D, Bozzao L: Clinical and instrumental evaluation of patients with ischemic stroke within the first six hours. *J Neurol Sci* 1989; 91: 311-22
 36. Frost E: Brain preservation. *Anesth Analg* 1981; 60: 821-32
 37. Michenfelder JD: The experts opine on brain protection. *Survey of Anesthesiology* 1987; 31: 122-5
 38. Michenfelder JD: Anesthesia and the brain: Clinical, Functional, Metabolic and Vascular Correlates. New York, Churchill Livingstone, 1988
 39. Minamisawa H, Nordstrom C-H, Smith M-L, et al: The influence of mild body and brain hypothermia on ischemic brain damage. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990; 10: 365
 40. Sano T, Patel PM, Drummond JC et al: A comparison of the cerebral protective effects of isoflurane and mild hypothermia in a model of incomplete forebrain ischemia in the rat. *Anesthesiology* 1992; 76: 221-8
 41. Dietrich WD, Busto R, Valdes I, et al: Effects of normothermic versus mild hyperthermic forebrain ischemia in rats. *Stroke* 1990; 21: 318
 42. Candelise L, Landi G, Orazio E, Boccardi E: Prognostic significance of hyperglycaemia in acute stroke. *Arch Neurol* 1985; 42: 661-3
 43. Drummond JC, Moore SS: The influence of dextrose administration on neurologic outcome after temporary spinal cord ischemia in the rabbit. *Anesthesiology* 1989; 74: 64
 44. Drummond JC, Oh YS, Cole DJ, et al: Phenylephrine induced hypertension decreases the area of ischemia following middle cerebral artery occlusion in the rat. *Stroke* 1989; 20: 1538
 45. Kosnik EJ, Hunt WE: Postoperative hypertension in the management of patients with intracranial arterial aneurysms. *J Neurosurg* 1976; 45: 148-54
 46. Awad IA, Carter LP, Spetzler RF, et al: Clinical vasospasm after subarachnoid hemorrhage: Response to hypervolemic hemodilution and arterial hypertension. *Stroke* 1987; 18: 365
 47. Cole DJ, Drummond JC, Osborne TN, et al: Hypertension and hemodilution during cerebral ischemia reduce brain injury and edema. *Am J Physiol* 1990; 259: H211
 48. Tohgi H, Yamanouchi H, Murakami M, et al: Importance of the hematocrit as a risk factor in cerebral infraction. *Stroke* 1978; 9: 369-74
 49. Hyodo A, Heros RC, Tu Y-K, et al: Acute effects of isovolemic hemodilution with crystalloids in a canine model of focal cerebral ischemia. *Stroke* 1989; 20(4): 534
 50. Korosue K, Heros RC, Ogilvy CS, et al: Comparison of crystalloids and colloids for hemodilution in a model of focal cerebral ischemia. *J Neurosurg* 1990; 73: 576
 51. Tu Y-K, Heros RC, Guillermo C, et al: Isovolemic hemodilution in experimental focal cerebral ischemia. Part 1: Effects on hemodynamics, hemorrhology, and intracranial pressure. *J Neurosurg* 1988; 69: 72-81
 52. Tu Y-K, Heros RC, Karakostas D, et al: Isovolemic hemodilution in experimental focal cerebral ischemia. Part 2: Effects on regional cerebral blood flow and size of infarction. *J Neurosurg* 1988; 69: 82-91
 53. Korosue K, Ishida K, Matsuka H, et al: Clinical,

- hemodynamic and hemorrhheological effects of isovolemic hemodilution in acute cerebral infraction. *Neurosurgery* 1988; 23: 148
54. Vorstrup S, Andersen A, Juhler M, et al: Hemodilution increases cerebral blood flow in acute ischemic stroke. *Stroke* 1989; 20: 884
55. Adams HP Jr: Trials of trials in acute ischemic stroke: The Humana Lecture. *Stroke* 1993; 24: 1410-5
56. Solomon RA, Fink ME, Lennihan L: Early aneurysm surgery and prophylactic hypervolemic hypertensive therapy for the treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1988; 23: 699-704
57. Kusske J, Pritz M, Tremper K: Perfluorchemical emulsions for the treatment of cerebral ischemia. *I.A.C.* 1985; 23(1): 131-41
58. Faithfull NS: Fluocarbons current status and future applications. *Anaesthesia* 1987; 42: 234-42
59. Schell RM, Cole DJ, Osborne TN: Pentastarch decreases blood-brain barrier permeability following temporary cerebral ischemia in rats. *Anesth Analg* 1991; 72: S235
60. Cole DJ, Schell RM, Drummond JC, Reynolds L: Focal cerebral ischemia in rats. Effect of hypervolemic hemodilution with dextran cross-linked hemoglobin versus albumin on brain injury and edema. *Anesthesiology* 1993; 78: 335-42
61. Ward JD, Choi S, Marmarou A, et al: Effect of prophylactic hyperventilation on outcome in patients with severe head injury. In: Hoff JT, Betz AL (eds). *Intracranial Pressure VII*. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag 1989; 630-3
62. Gold GE: Cerebral blood flow in acute head injury. *Acta Neurochirurgica (suppl)* 1990; 49: 1-66
63. Patel PM: Hyperventilation as a therapeutic intervention: Do the potential benefits outweigh the known risks? (Points of view). *J Neurosurg Anesth* 1993; 5: 62-5
64. Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD, et al: Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: A randomized clinical trial. *J Neurosurg* 1991; 75: 731-9
65. Steen PA, Milde SH, Michenfelder JD: Cerebral metabolic and vascular effects of barbiturate therapy following complete global ischemia. *J Neurochem* 1978; 31: 1317-22
66. Steen PA, Michenfelder JD: Mechanisms of barbiturate protection. *Anesthesiology* 1980; 53: 183-7
67. Abramson NS, Safar P, Detre K, Kelsey S, Monroe J, Reinmuth O, et al: The results of a randomized clinical trial of brain resuscitation with thiopental. *Anesthesiology* 1983; 59: A101
68. Gisvold SE, Safar P, Hendrickx HHI, Rao G, Moossy J, Alexander H: Thiopental treatment after global brain ischemia in pigtail monkeys. *Anesthesiology* 1984; 60: 88-96
69. Shapiro HN: Barbiturates in brain ischemia. *Br J Anaesth* 1985; 57: 82-95
70. Agnoli A, Palesse N, Ruggieri S, et al: Barbiturate treatment of acute stroke. *Adv Neurol* 1979; 25: 269
71. Nussmeier NA, Arlund C, Slogoff SL: Neuropsychiatric complications after cardiopulmonary bypass: Cerebral protection by a barbiturate. *Anesthesiology* 1986; 64: 165
72. Moffat JA, McDougall MJ, Brunet B, Saunders F, Shelley ES, Cervenco FW, Milne B: Thiopental bolus during carotid endarterectomy-rational drug therapy. *Can Anaesth Soc J* 1983; 30: 615
73. Miller JD: Assessing patients with head injury. *Br J Surg* 1990; 77: 241
74. Schwartz ML, Tator CH, Rowed DW, et al: The University of Toronto Head Injury Treatment Study: A prospective randomized comparison of pentobarbital and mannitol. *Can J Neurol Sci* 1984; 11: 434
75. Ward JD, Becker DP, Miller JD, et al: Failure of prophylactic barbiturate coma in the treatment of severe head injury. *J Neurosurg* 1985; 62: 383
76. Eisenberg HM, Frankowski RF, Contact CF, et al: High dosage barbiturate control of elevated intracranial pressure in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 1988; 69: 15
77. Eger EI: Isoflurane: a review. *Anesthesiology* 1981; 55: 559-67
78. Newberg LA, Michenfelder JD: Cerebral protection by isoflurane during hypoxemia or ischemia. *Anesthesiology* 1983; 59: 29-35
79. Warner DS, Deshpande JK, Wieloch T: The effect of isoflurane in neuronal necrosis following near complete forebrain ischemia in the rat. *Anesthesiology* 1986; 64: 19-23
80. Nehls DG, Todd MM, Spetzler RF, et al: A comparison of the cerebral protective effects of isoflurane and barbiturates during temporal focal ischemia in primates. *Anesthesiology* 1987; 66: 453-64
81. Milde LN, Milde JH, Lanier WL, et al: Comparison of the effects of isoflurane and thiopental on neurologic

- outcome and neuropathology after temporary focal cerebral ischemia in primates. *Anesthesiology* 1988; 69: 905-13
82. Gelb AW, Boisvert DP, Tang C, et al: Primate brain tolerance to temporary focal cerebral ischemia during isoflurane - or sodium nitroprusside - induced hypotension. *Anesthesiology* 1989; 70: 678-83
 83. Baughman VL, Hoffman WE, Thomas C, et al: Comparison of methohexital and isoflurane on neurologic outcome and histopathology following incomplete ischemia in rats. *Anesthesiology* 1990; 72: 85-94
 84. Michenfelder JD, Sundt TM, Fode N, et al: Isoflurane when compared to enflurane and halothane decreases the frequency of cerebral ischemia during carotid endarterectomy. *Anesthesiology* 1987; 67: 336-40
 85. Batjer HH, Frankfurt AI, Purdy PD, et al: Use of etomidate, temporary arterial occlusion and intraoperative angiography in surgical treatment of large and giant cerebral aneurysms. *J Neurosurg* 1988; 68: 234
 86. Venables GS, Strong A-J, Miller SA, et al: The effects of etomidate in the cat middle cerebral artery occlusion model of brain ischemia. *Neurol Res* 1986; 8: 209
 87. Smith DS, Keykhah MM, O'Neil JJ, et al: The effect of etomidate pretreatment on cerebral high energy metabolites, lactate and glucose during severe hypoxia in the rat. *Anesthesiology* 1989; 71: 438
 88. Watson JC, Drummond JC, Patel PM, Sano T, Akrawi W, et al: An assessment of the cerebral protective effects of etomidate in a model of incomplete forebrain ischemia in the rat. *Neurosurgery* 1992; 30(4): 540-54
 89. Drummond JC: Cerebral Ischemia: state of the art management. IARS 66th Congress and Review Course Lectures 1992; pp 120-8
 90. Kochs E, Hoffman WE, Werner C, Thomas C, Albrecht RF, Schulte an Esch J: The effects of propofol on brain electrical activity. Neurological outcome and neuronal damage following incomplete ischemia in rats. *Anesthesiology* 1992; 76: 245-52
 91. Varner PD, Vinik HR, Funderburg C: Survival during severe hypoxia and propofol or ketamine anesthesia in mice (abstract). *Anesthesiology* 1988; 69: A571
 92. Weir DL, Goodchild CS, Graham DI: Effects on indices of cerebral ischemia. *J Neurosurg Anesth* 1989; 1: 284-9
 93. Ridenour TR, Warner DS, Todd MM, Gionet TX: Comparative effects of propofol and halothane an outcome from temporary middle cerebral artery occlusion in the rat. *Anesthesiology* 1992; 76: 807-12
 94. Ravussin P, de Tribolet N: Total intravenous anesthesia with propofol for burst suppression in cerebral aneurysm surgery: Preliminary report of 42 patients. *Neurosurgery* 1993; 32: 236-240
 95. Hoffman WE, et al: Benzodiazepines and antagonists. Effects on ischemia. *J Neurosurg Anesthesiol* 1989; 1: 272-7
 96. Nugent M, Artru A, Michenfelder JD: Cerebral metabolic, vascular and protective effects of midazolam maleate. Comparison to diazepam. *Anesthesiology* 1982; 56: 172-6
 97. Abramowicz AE, et al: Midazolam improves electrophysiologic recovery after anoxia and reduces changes in ATP levels and calcium influx during anoxia in the rat hippocampal slice. *Anesthesiology* 1991; 74: 1121-28
 98. Baughman VL, et al: Cerebral metabolic depression and brain protection produced by midazolam and etomidate in the rat. *J Neurosurg Anesthesiol* 1989; 1: 22-28
 99. Shapiro HM, Westphal M, et al: Midazolam infusion for sedation in the ICU. Effect on adrenal function. *Anesthesiology* 1986; 64: 394-8
 100. Cullen JP, Aldrete JA, Jankovsky L, Romo-Salas F: Protective action of phenytoin in cerebral ischemic hypoxia. *Anesth Analg* 1979; 58: 165-9
 101. Brodie W, Nelson SR: The effect of diphenylhydantoin in energy reserve levels in the brain. *Fed Proc* 1968; 27: 751
 102. Sokoloff L: The action of drugs on the cerebral circulation. *Pharmacol Rev* 1959; 11: 1-85
 103. Artru AA, Michenfelder JD: Cerebral protective, metabolic and vascular effects of phenytoin. *Stroke* 1980; 11: 377-82
 104. Pincus JH, Grove I, Marino BB, Glaser GE: Studies on the mechanism of action of diphenylhydantoin, *Arch Neurol* 1970; 22: 566-71.
 105. Gelb AW: Local anesthetics in cerebral ischemia. *J Neurosurg Anesthesiol* 1989; 1: 383-6
 106. Yaari Y, Selzer ME, Pincus JH: Phenytoin: Mechanisms of its anticonvulsant action. *Ann Neurol* 1986; 20: 171-83
 107. Aldrete AJ, Romo-Salas F, Mazzia VDB, Tan SL: Phenytoin for brain resuscitation after cardiac arrest: an uncontrolled clinical trial. *Crit Care Med* 1981; 9: 474-7
 108. Artrup J, Sorensen PM, Sorensen HR: Inhibition of cerebral oxygen and glucose consumption in the dog by

- hypothermia, pentobarbital and lidocaine. *Anesthesiology* 1981; 55: 263
109. Shokunbi MT, Gelb AW, Peerless SJ: An evaluation of the effect of lidocaine in experimental focal cerebral ischemia. *Stroke* 1986; 17: 962
110. Warner DS, Godersky JC, Smith ML: Failure of pre-ischemic lidocaine administration to ameliorate global ischemic brain damage in the rat. *Anesthesiology* 1988; 68: 73
111. Rasool N, Farouqi F, Rubinstein EH: Lidocaine accelerates neuroelectrical recovery after incomplete global ischemia in rabbits. *Stroke* 1990; 21: 929-35
112. Sutsch G and Rubinstein EH: Lidocaine accelerates recovery of brain electrical activity after 3 minutes of complete ischemia in the rabbit. *J Neurosurg Anesthesiol* 1991; 3: 124-31
113. Vanhoutte PM: Calcium entry blockers and vascular smooth muscle. *Circulation* 1982; 65(suppl.): 11
114. White BC, Winegar CD, Wilson RF, et al: Calcium blockers in cerebral resuscitation. *J Trauma* 1983; 23: 788
115. Fleisher JE, Lanier WL, Milde JH, Michenfelder JD: Effect of lidoflazine on cerebral blood flow and neurological outcome when administered after complete cerebral ischemia in dogs. *Anesthesiology* 1987; 66: 304-11
116. Winegar CP, Henderson O, White BC, Jackson RE, et al: Early amelioration of neurologic deficit by lidoflazine after fifteen minutes of cardiopulmonary arrest in dogs. *Ann Emerg Med* 1983; 12: 471-7
117. Vaagenes P, Cantadore R, Safar P, Moossy J, et al: Amelioration of brain damage by lidoflazine after prolonged ventricular fibrillation cardiac arrest in dogs. *Crit Care Med* 1984; 12: 846-55
118. Fleischer JE, Lanier WL, Milde JH, et al: Lidoflazine does not improve neurologic outcome when administered after complete cerebral ischemia in primates. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1987; 7: 366
119. Brain Resuscitation Clinical Trial Group: A randomized clinical study of a calcium entry blocker (lidoflazine) in the treatment of comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med* 1991; 324: 1225-31
120. Deshpande JK, Wielock T: Amelioration of ischemic brain damage following postischemic treatment with flunarizine. *Neurol Res* 1985; 7: 27-9
121. White BC, Gudzinski DS, Hoehner PJ, Krome C, et al: Effect of flunarizine on canine cerebral cortical blood flow and vascular resistance post cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 1982; 11: 119-26
122. Abiko H, Mizoi K, Suzuki J, Oba M, Yoshimoto T: Cerebral protection effect of flunarizine in a canine model of cerebral ischemia. *Neurol Res* 1988; 10: 145-50
123. Palmer GC, Palmer SJ, Christie-Pope BC: Protective action of calcium channel blockers on Na⁺, K⁺-ATPase in gerbil cerebral cortex following ischemia. *J Neurosci Res* 1988; 19: 252-7
124. Newberg LA, Steen PA, Milde JH, Michenfelder JD: Failure of flunarizine to improve cerebral blood flow on neurological recovery in a canine model of complete cerebral ischemia. *Stroke* 1984; 15: 666-71
125. Grgaard B, Gerdin B, Arfors KE: Inability of flunarizine, lidoflazine or magnesium to counteract delayed hypoperfusion after forebrain ischaemia in the rat. *Acta Neurochir (Wien)* 1988; 95: 136-42
126. Germano IM, Bartkowskilt M, Cassel ME, et al: The therapeutic value of nimodipine in experimental focal cerebral ischemia. *J Neurosurg* 1987; 67: 81
127. Meyer FB, Anderson RA, Yaksh TL, et al: Effect of nimodipine on intracellular brain pH, cortical blood flow, and EEG in experimental focal cerebral ischemia. *J Neurosurg* 1986; 64: 617
128. Gotoh O, Mohamed AA, McCulloch J, et al: Nimodipine and the haemodynamic and histopathological consequences of middle cerebral artery occlusion in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1986; 6: 321
129. Gelmers HJ: The effects of nimodipine on the clinical course of patients with acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 1984; 69: 232
130. Gelmers HJ, Gorter K, deWeert CJ, Wiezer HJA: A controlled trial of nimodipine in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1988; 318: 203-7
131. Neil-Dwyer G, Mee E, Dorrance D, et al: Early intervention with nimodipine in subarachnoid hemorrhage. *Eur Heart J* 1987; 8: 48
132. Ohman J, Heiskanen O: Effect of nimodipine in the outcome of patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery. *J Neurosurg* 1988; 69: 683
133. Petruk KC, West M, Mohr C, et al: Nimodipine treatment in poor-grade aneurysm patients: Results of a multicenter double-blind placebo-controlled trial. *J Neurosurg* 1988; 68: 505-17
134. Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, et al: Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome

- after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *Br Med J* 1989; 298: 636
135. Takayasu M, Bessett JE, Dacey RG Jr: Effects of calcium antagonists on intracerebral penetrating arterioles in rats. *J Neurosurg* 1988; 69: 104-9
 136. Steen PA, Newberg LA, Milde JH, Michenfelder JD: Cerebral blood flow and neurologic outcome when nimodipine is given after complete cerebral ischemia in the dog. *J Cereb Blood Flow Metab* 1984; 4: 82-7
 137. Milde LN, Milde JH, Michenfelder JD: Delayed treatment with nimodipine improves cerebral blood flow after complete cerebral ischemia in the dog. *J Cereb Blood Flow Metab* 1986; 6: 332-7
 138. Steen PA, Gisvold SE, Milde JH, Newberg AL, et al: Nimodipine improves outcome when given after complete cerebral ischemia in primates. *Anesthesiology* 1985; 62: 406-14
 139. Forsman M, Aarseth H, Nordby HK, et al: Cerebral blood flow, intracranial pressure and neurologic outcome after cardiac arrest. Effects of nimodipine. *Anesth Analg* 1989; 68: 436
 140. Roine RO, Kaste M, Kinnunen A, et al: Safety and efficacy of nimodipine in resuscitation of patients outside hospital. *Br Med J* 1987; 294: 20
 141. Roine RO, Kaste M, Kinnunen A, et al: Nimodipine after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation. *JAMA* 1990; 264: 3171-7
 142. Alborch E, Salom JB, Perales AJ, et al: Comparison of the anticonstrictor action of dihydropyridines (nimodipine and nicardipine) and Mg^{2+} in isolated human cerebral arteries. *Eur J Pharmacol* 1992; 229: 83-9
 143. Iwatsuki N, Takahashi M, Ono K, Tajima T: Hyperbaric oxygen combined with nicardipine administration accelerates neurologic recovery after cerebral ischemia in a canine model. *Crit Care Med* 1994; 22: 858-63
 144. Haley EC Jr, Kassell NF, Torner JC: A randomized trial of nicardipine in subarachnoid hemorrhage: angiographic and transcranial Doppler ultrasound results. A report of the Cooperative Aneurysm Study. *J Neurosurg* 1993; 78: 548-53
 145. Haley EC Jr, Kassell NF, Torner JC: A randomized controlled trial of high-dose intravenous nicardipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A report of the Cooperative Aneurysm Study. *J Neurosurg* 1993; 78: 537-47
 146. Mercier P, Allhayek G, Rizk T, et al: Are the calcium antagonists really useful in cerebral aneurysmal surgery? A retrospective study. *Neurosurgery* 1994; 34: 30-6; discussion 36-7.
 147. Kass IS, Cotrell JE, Chambers G: Magnesium and cobalt, not nimodipine, protect neurons against anoxic damage in the rat hippocampal slice. *Anesthesiology* 1988; 69: 710-15
 148. Hori N, Carpenter DO: Transient ischemia causes a reduction of Mg^{2+} blockade of NMDA receptors. *Neurosci Lett* 1994; 173: 75-8
 149. McIntosh TK, Faden AI, Yamakami I, et al: Magnesium deficiency exacerbates and pretreatment improves outcome following traumatic brain injury in rats: P31 magnetic resonance spectroscopy and behavioral studies. *J Neurotrauma* 1988; 5: 17
 150. Warner DS: Magnesium and the injured brain. *J Neurosurg Anesthesiol* 1989; 1: 360-63
 151. Thorstein M, Bagenholm R, Thiringer K, et al: Scavengers of free oxygen radicals in combination with magnesium ameliorate perinatal hypoxic-ischemic brain damage in the rat. *Pediatr Res* 1993; 34: 23-6
 152. Borges LF, Grucer G: Effect of magnesium on epileptic foci. *Epilepsia* 1978; 19: 81-91
 153. Grotta JC, et al: CGS 19755. A competitive NMDA receptor antagonist reduces calcium-calmodulin binding and improves outcome after global cerebral ischemia. *Ann Neurol* 1990; 27: 612-19
 154. Patel JB, Ross LE, Duncan B, et al: Administration of glycine antagonists, HA-966 and 7-chlorokynurenic acid, reduces ischemic brain damage in gerbils. *Soc Neurosci Abstr* 1989; 15: 43
 155. Albers GW: Potential therapeutic uses of N-methyl-D-aspartate antagonists in cerebral ischemia. *Clin Neuropharmacol* 1990; 13: 177
 156. McDonald JW, Silverstein FS, Johnston MV: MK-801 protects the neonatal brain from hypoxic-ischemic damage. *Eur J Pharmacol* 1987; 140: 359
 157. Simon RP, Bartkowski H, Roman R: Attenuation of infarct size by pharmacologic inhibition of excitatory amino acid neurotransmission by specific NMDA antagonist administered 15 minutes after stroke. *Neurology* 1988; 38: 147
 158. Steinberg GK, Saleh J, Kunis D: Delayed treatment with dextromethorphan and dextrophan reduces cerebral damage after transient focal ischemia. *Neurosci Lett* 1988; 89: 193
 159. Corbett D, et al: MK-801 reduced cerebral ischemic

- injury by inducing hypothermia. *Brain Res* 1990; 514: 300-04
160. Gill R, Woodruff GN: The neuroprotective actions of kynurenic acid and MK-801 in gerbils are synergistic and not related to hypothermia. *Eur J Pharm* 1990; 176: 143-9
161. Papagapiou MP, Auer RN: Regional neuroprotective effects of the NMDA receptor antagonist MK-801 (Dizocilpine) in hypoglycemic brain damage. *J Cereb Blood Flow* 1990; 10: 270-6
162. Uematsu D, et al: Combined therapy with MK-801 and nimodipine for protection of ischemic brain damage. *Neurology* 1991; 41: 88-94
163. Zornow MH, Scheller MS, Fleischer JE, et al: MK-801, a glutamate antagonist, reduces isoflurane MAC in the New Zealand white rabbit. *Anesth Analg* 1989; 68: S319
164. Hoffman WE, Pelligrino D, Werner C: Ketamine decreases plasma catecholamines and improves outcome from incomplete cerebral ischemia in rats. *Anesthesiology* 1992; 76: 755-62
165. Hoffman WE, Kochs E, Werner C, Thomas C, Albrecht R: Dexmedetomidine improves neurologic outcome from incomplete ischemia in the rat: Reversal by the α_2 -adrenergic antagonist atipamezole. *Anesthesiology* 1991; 75: 328-32
166. Van Rijen PC, Verheul HB, Van Echteld CJA, et al: Effects of dextromethorphan on rat brain during ischemia and reperfusion assessed by magnetic resonance spectroscopy. *Stroke* 1991; 22: 343
167. Albers GW, et al: Safety and tolerance of oral dextromethorphan in patients at risk for brain ischemia. *Stroke* 1991; 22: 105-7
168. Sheardown MJ, et al: 2, 3-Dihydroxy-6-nitro-7-sulfamoyl-benzo(F)quinoxaline: A neuroprotectant for cerebral ischemia. *Science* 1990; 247: 571-4
169. Buchan A: Do NMDA antagonists protect against cerebral ischemia; are clinical trials warranted? *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1990; 2: 1-26
170. Snyder SH, et al: Biological roles of nitric oxide. *Sci Amer* 1992; 266: 68-77
171. Acosta D, et al: Effect of α -Tocopherol and free radicals on anoxic damage in the rat hippocampal slice. *Experimental Neurol* 1987; 97: 607-14
172. Suzuki J, et al: The protective effect of combined administration of antioxidants and perfluorochemicals on cerebral ischemia. *Stroke* 1984; 15: 672-9
173. Forsman M, Fleischer JE, Milde JH, et al: Superoxide dismutase and catalase failed to improve neurologic outcome after complete cerebral ischemia in the dog. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32: 152-5
174. Pereira BM, et al: Cerebral protection during reperfusion with superoxide dismutase in focal cerebral ischemia. *Adv Neurol* 1990; 52: 97-103
175. Martz D, Beer M, Betz L: Dimethylthiourea reduces ischemic brain edema without affecting cerebral blood flow. *J Cereb Blood Flow* 1990; 10: 352-7
176. Southorn PA, Powis G: Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 381
177. Demsey RJ, Roy MW, Meyer KL, et al: Indomethacin-mediated improvement following middle cerebral artery occlusion in cats. *J Neurosurg* 1985; 62: 874
178. Boulu RG, Plotkine M, Gueniau C, et al: Effect of indomethacin in experimental cerebral ischemia. *J Pathol Biol* 1982; 30: 278
179. Miller VT, Coull BM, Yatsu FM, et al: Prostacyclin infusion in acute cerebral infarction. *Neurology* 1984; 34: 1431-35
180. Hsu CY, Faught RE Jr, Furlan AJ, et al: Intravenous prostacyclin in acute nonhemorrhagic stroke: A placebo-controlled double-blind trial. *Stroke* 1987; 18: 352-8
181. Tanaka K, Gotoh F, Fukuuchi Y, et al: Stable prostacyclin analogue preventing microcirculatory derangement in experimental, cerebral ischemia in cats. *Stroke* 1988; 19: 1267-74
182. Tani E, Maeda Y, Fukumori T, et al: Effectiveness of selective inhibitor of thromboxane A_2 synthetase on cerebral vasospasm after early surgery. *J Neurosurg* 1984; 61: 24-29
183. Anderson DC, Cranford RE: Corticosteroids in ischemic stroke. *Stroke* 1979; 10: 68
184. Braakman R, Schouten HJA, et al: Megadose steroids in severe head injury. *J Neurosurg* 1983; 58: 326
185. Dearden NM, Gibson JS, McDowall DG, et al: Effect of high-dose dexamethasone on outcome from severe head injury. *J Neurosurg* 1986; 64: 81-88
186. Sapolsky RM, Pulsinelli WA: Glucocorticoids potentiate ischemic injury to neurons. *Science* 1985; 229: 1379-1400
187. Jastremski M, Sutton-Tyrrell K, Vaagenes P, et al: Glycorticoid treatment does not improve neurological recovery following cardiac arrest. *JAMA* 1989; 262: 3427-30

188. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al: A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone on the treatment of acute spinal-cord injury. *N Engl J Med* 1990; 322: 1405-11
189. Hall ED, Pazara E, Braugler JM: 21-aminosteroid lipid peroxidation inhibitor U74006F protects against cerebral ischemia in gerbils. *Stroke* 1987; 19: 997
190. Young W, Wojak JC, De Cresito V: 21-aminosteroid reduces ion shifts and edema in rat middle cerebral artery occlusion model of regional ischemia. *Stroke* 1988; 19: 1013-19
191. Hall ED, Yonkers PA: Attenuation of postischemic cerebral hypoperfusion by the 21-aminosteroid U47006F. *Stroke* 1988; 19: 340
192. Hoffman WE, et al: The 21-aminosteroid does not markedly improve outcome from incomplete ischemia in the rat. *J Neurosurg Anesthesiol* 1991; 3: 96-102
-