

## ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

Συντονισμός: Μαρία ΓΙΑΝΝΑΚΟΥ-ΠΕΦΤΟΥΛΙΔΟΥ    Ειδικός συζητητής: Απόστολος ΚΟΜΝΟΣ

### Ο ΚΑΤΑΡΡΑΚΤΗΣ ΤΗΣ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ

*Κωνσταντίνος ΚΑΤΣΑΝΟΥΛΑΣ*

---

Εκατομμύρια άνθρωποι πεθαίνουν κάθε χρόνο σε όλο τον κόσμο, λόγω ισχαιμικής εγκεφαλικής βλάβης μετά από αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (stroke), υπαραχνοειδή αιμορραγία, τραυματική εγκεφαλική κάκωση, σοκ, και ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια μετά από αναζωογόνηση για καρδιακή ανακοπή. Χιλιάδες επίσης άνθρωποι, πεθαίνουν ή παραμένουν με μόνιμη νευρολογική βλάβη μετά από χειρουργικές διαδικασίες που τους εκθέτουν σε εγκεφαλική υποξία και ισχαιμία. Η νευρολογική νοσηρότητα και θνητότητα είναι συνέπεια της νέκρωσης ή της απόπτωσης των εγκεφαλικών κυττάρων και σε αυτές στοχεύουν οι διάφορες προστατευτικές παρεμβάσεις (νευροπροφύλαξη, neuroprotection). Ειδικότερα, η περιεγχειρητική νευροπροφύλαξη αναφέρεται σε μέτρα που λαμβάνονται κατά την περιεγχειρητική περίοδο και περιλαμβάνει τον έλεγχο των φυσιολογικών παραμέτρων, την αναισθησία, τη χορήγηση μη αναισθητικών φαρμακολογικών παραγόντων και το preconditioning.

Η μελέτη της παθοφυσιολογίας της εγκεφαλικής ισχαιμίας και της νευρωνικής βλάβης, προϋποθέτει την κατανόηση του εγκεφαλικού μεταβολισμού, δηλαδή την παραγωγή και τη χρησιμοποίηση ενέργειας. Η συναπτική μετάδοση, η μετακίνηση των ιόντων, η μοριακή ρύθμιση, η πρωτεϊνοσύνθεση και η διακυττάρια μεταφορά αποτελούν μερικές από τις βασικές κυτταρικές λειτουργίες που απαιτούν ενέργεια.

#### **A. Παραγωγή ενέργειας (Πως παράγονται στον εγκέφαλο οι φωσφορικές ενώσεις υψηλής ενέργειας;)**

Η γλυκόζη είναι η πρωταρχική πηγή ενέργειας για τους νευρώνες. Μεταφέρεται δια του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (BBB) και μέσα στους νευρώνες και διάφορες μεταβολικές οδοί την μετατρέπουν σε τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP). Το ATP είναι ένα μόριο που όταν διασπάται σε διφωσφορική αδενοσίνη (ADP), παρέχει ενέργεια απαραίτητη για τις περισσότερες κυτταρικές λειτουργίες. Χωρίς ATP τα εγκεφαλικά κύτταρα πεθαίνουν.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η γλυκόζη μεταβολίζεται σε πυροσταφυλικό οξύ δια της οδού της γλυκόλυσης. Αυτή η διαδικασία απελευθερώνει ATP (38 μόρια) και παράγει NADH. Το πυροσταφυλικό με την εισδό του στον κύκλο του κιτρικού οξέος παράγει επίσης NADH. Με τη σειρά τους, τα μιτοχόνδρια χρησιμοποιώντας οξυγόνο, ανάγουν το NADH πίσω σε NAD συνθέτοντας παράλληλα ATP (3 μόρια), από ADP και ανόργανο φωσφόρο (οξειδωτική φωσφορύλιωση).

Σε περίπτωση υποξίας ή ισχαιμίας (εγκεφαλική ροή αίματος  $CBF < 10 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100\text{g}^{-1}$  εγκεφαλικού ιστού), η παραγωγή ATP στα μιτοχόνδρια διακόπτεται καθώς και η απελευθέρωση NAD. Το NAD όμως είναι απαραίτητο στον αερόβιο μεταβολισμό της γλυκόζης. Έτσι, η οδός της γλυκόλυσης γίνεται αναγκαστικά αναερόβια με την παραγωγή μόνο 2 μορίων ATP, γαλακτικού οξέος και ιόντων υδρογόνου που επιτείνουν τη νευρωνική βλάβη. Με αυτό τον τρόπο ερμηνεύεται η χρόνια επίπτωση της μεθισχαιμικής εγκεφαλικής γαλακτικής οξέωσης στη νευρολογική εξέλιξη των ασθενών. Κομβικό σημείο στον μεταβολισμό του πυροσταφυλικού οξέος αποτελεί το ένζυμο πυροσταφυλική αφυδρογονάση (PDH), το οποίο όχι μόνο αναγεννά NADH, απαραίτητο για τη λειτουργία των μιτοχονδρίων όπως είδαμε παραπάνω, αλλά αποτελεί και τη γέφυρα για τον περαιτέρω αερόβιο μεταβολισμό του πυροσταφυλικού μέσω του κύκλου του τρικαρβοξυλικού οξέος. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι εν μέρει αυτή η δυσλειτουργία της PDH, μπορεί να παρακαμφθεί με τη νευροπροστασία που προσφέρει η χορήγηση διγλωροξεϊκού, κετονοσομάτων και ακετυλ-L-καρνιτίνης. Η ισχαιμία αποκόπτει την παροχή γλυκόζης και οξυγόνου και ακόμη και αυτή η αναερόβια γλυκόλυση μπορεί να σταματήσει.

#### **B. Κυτταρικές διαδικασίες που απαιτούν ενέργεια (Γιατί χρειάζεται ο εγκέφαλος την ενέργεια;)**

Η άντληση ιόντων κατά μήκος της κυτταρικής μεμβράνης είναι η δαπανηρότερη ενεργειακά εγκεφαλική λειτουργία. Το νάτριο, το κάλιο και το ασβέστιο διαφεύγουν συνεχώς διαμέσου της μεμβράνης και χρειάζεται ATP για την άντλησή τους πίσω στις σωστές θέσεις. Όσο μεγαλύτερη είναι η νευρωνική δραστηριότητα τόσο μεγαλύτερη είναι και η ενεργειακή δαπάνη για τη διατήρηση των φυσιολογικών κυτταρικών ιοντικών συγκε-

ντρώσεων εκατέρωθεν της μεμβράνης. Οι νευρώνες δεν παραμένουν ποτέ στατικοί. Η δομή τους μεταβάλλεται ανάλογα με τη δραστηριότητά τους. Υπολογίζεται ότι μόνο η λειτουργία της αντλίας Na-K που είναι απαραίτητη για τη νευρωνική επιβίωση και λειτουργία, καταναλώνει το 40% των ενεργειακών αναγκών.

Οι νευρώνες απαιτούν επίσης ενέργεια για τη διατήρηση της δομής και της εσωτερικής τους λειτουργίας. Η σύνθεση των κυτταρικών μεμβρανών, των εσωτερικών οργανιδίων και του κυτταροπλάσματος απαιτούν ενέργεια. Οι διάλυτοι ιόντων, τα ένζυμα και άλλα κυτταρικά δομικά συστατικά είναι μόρια υπό συνεχή διαμόρφωση, τροποποίηση και διάσπαση, και όταν δεν υπάρχει ATP η σύνθεσή τους διαταράσσεται και ο νευρώνας πεθαίνει. Ομοίως ενέργεια απαιτεί η σύνθεση και η αποδόμηση των υδατανθράκων και των λιπιδίων, όπως και η μεταφορά των κυτταρικών συστατικών από το σώμα του νευρώνα στον νευράξονα και τους δενδρίτες.

Ο εγκέφαλος δέχεται περίπου το 15% της καρδιακής παροχής, ενώ ουσιαστικά αποτελεί μόνο το 2% της μάζας του σώματος. Αυτή η μεγάλη αιματική ροή αντανακλά τον υψηλό μεταβολικό ρυθμό του εγκεφάλου. Οι νευρώνες είναι εξαιρετικά ευαίσθητοι στην διακοπή παροχής ενέργειας. Ακόμη και βραχείες περιόδους υποξίας ή ισχαιμίας μπορούν να οδηγήσουν σε μη αναστρέψιμη εγκεφαλική βλάβη.

**Γ. Υποξία και ισχαιμία** (Τι συμβαίνει όταν η παροχή ενέργειας στον εγκέφαλο είναι μικρότερη από τη ζήτηση;)

Όταν η παροχή αίματος ή/και οξυγόνου στον εγκέφαλο διακόπτεται, σταματά η παραγωγή ATP και τα επίπεδα ATP των νευρώνων γρήγορα μειώνονται. Αυτό οδηγεί σε αναστολή της αντλίας Na-K (μέσω αναστολής της Na-K ATPάσης), ενεργοποίηση των διαύλων K-ATP και διάνοιξη των διαύλων K. Τα δύο τελευταία γεγονότα οδηγούν αρχικά σε *υπερπόλωση* της κυτταρικής μεμβράνης η οποία σταματά την αυτόματη νευρωνική δραστηριότητα και οδηγεί τους νευρώνες σε υπολανθάνουσα κατάσταση. Η δυσλειτουργία όμως της αντλίας Na-K, διατηρεί το K εκτός των κυττάρων και προκαλεί μια βραδεία αρχικά *αποπόλωση*. Όταν αυτή η αποπόλωση φθάσει στον ουδό της, ακολουθεί μια αθρόα διακίνηση Na, K και Ca που προκαλεί μια ταχεία αποπόλωση και πλήρη απώλεια του δυναμικού της μεμβράνης.

#### **Γ.1. Διεγερτικά αμινοξέα**

Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας απελευθερώνονται διεγερτικά αμινοξέα (*γλουταμικό, ασπαρτικό*) που ενεργοποιούν μετασυναπτικούς διαύλους, συνδεδεμένα σε ειδικούς υποδοχείς, τους AMPA και τους NMDA. Οι πρώτοι επιτρέπουν τη ταχεία είσοδο Na, οι δεύτεροι Na και Ca. Η αύξηση του κυτταροπλασματικού Ca, λόγω της διέγερσης των NMDA υποδοχέων, η εισροή Ca μέσω ευαίσθητων στα δυναμικά διαύλων, η αναστολή της δράσης μεταφορέων Ca και η απελευθέρωση Ca από τα μιτοχόνδρια και το ενδοπλασματικό δίκτυο, θεωρείται το πρωταρχικό γεγονός της ισχαιμικής νευρωνικής βλάβης. Πολλές πειραματικές θεραπείες στοχεύουν σε αυτό το στάδιο. Η νέκρωση ή η απόπτωση, οι δύο κύριες οδοί που οδηγούν σε μόνιμη νευρωνική βλάβη ίσως διεγείρονται από αυτή την αύξηση του κυτταροπλασματικού Ca. Πέραν όμως αυτού και άλλοι παράγοντες συνεισφέρουν στην έναρξη νέκρωσης ή απόπτωσης.

#### **Γ.2. Ελεύθερες ρίζες**

Οι ελεύθερες ρίζες είτε οξυγόνου είτε άλλων στοιχείων παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην ιστική βλάβη, ιδίως μετά από βλάβη ισχαιμίας/επανάρδευσης ή ΚΕΚ. Οι ελεύθερες ρίζες στον εγκέφαλο παίζουν ένα φυσιολογικό ρόλο, ως ρυθμιστές του αγγειακού τόνου, αλλά σε περίπτωση ισχαιμίας, δρουν καταστρεπτικά επηρεάζοντας την τριχοειδική ενδοθηλιακή κυτταρική μεταφορά και την περιεκτικότητα των μεμβρανών του εγκεφάλου σε νερό.

#### **Γ.3. Μεταβολίτες πουρινών**

Η περίσσεια αδενοσίνης, εφόσον μένει αχρησιμοποίητη για σχηματισμό ATP, λόγω της έλλειψης οξυγόνου, καταλήγει στο μεταβολισμό της με σχηματισμό *ινοσίνης* και *υποξανθίνης* που αποτελούν υπόστρωμα για την παραγωγή ελευθέρων ριζών υδροξυλίου, όταν τελικά η παροχή οξυγόνου αποκατασταθεί. Οι *αναστολείς της οξειδάσης της ξανθίνης* ίσως μπορούν να δράσουν νευροπροστατευτικά στο σημείο αυτό.

#### **Γ.4. Μεταβολίτες ελεύθερων λιπαρών οξέων**

Ο ακριβής μηχανισμός της απώλειας της ακεραιότητας της λιπιδικής μεμβράνης των νευρώνων παραμένει ασαφής. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η ενδοκυττάρια αύξηση του Ca κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας, ενεργοποιεί φωσφολιπάσες και απελευθερώνει ελεύθερα λιπαρά οξέα, όπως το *αραχιδονικό οξύ*. Τα υψηλά επίπεδα

αραχιδονικού οξέος έχουν συνδυαστεί με απευθείας ιστική βλάβη, εγκεφαλικό οίδημα, οίδημα της γλοίας και μειωμένη επαναπρόσληψη τοξικών νευροδιαβιβαστών. Η συσσώρευση αραχιδονικού οξέος διεγείρει επίσης τις οδούς της *λιποξυγενάσης* και της *κυκλοξυγενάσης* για παραγωγή *προσταγλανδινών*, *θρομβοξάνης* και ριζών οξυγόνου. Αυτές οι ουσίες επηρεάζουν τον αγγειακό τόνο των εγκεφαλικών τριχοειδών και πιθανόν προκαλούν εγκεφαλική βλάβη μέσω αγγειακών μηχανισμών. Φαίνεται λοιπόν ότι και η ενεργοποίηση της οδού των *προσταγλανδινών* αποτελεί σημαντικό μηχανισμό εγκεφαλικής βλάβης μετά ισχαιμική προσβολή και ίσως η χορήγηση *αναστολέων της κυκλοξυγενάσης* ή της *θρομβοξάνης* θα μπορούσε να καταστείλει τη συσσώρευση του αραχιδονικού, αλλά και εδώ τα ερευνητικά δεδομένα είναι πενιχρά.

### **Γ.5. Υπεροξειδωση λιπών**

Καθώς το εγκεφαλικό παρέγχυμα είναι πλούσιο σε πολυκεκορεσμένα λιπαρά οξέα, η υπεροξειδωσή τους είναι μία πιθανή διαδικασία κατά τα φαινόμενα ισχαιμίας/επανάρδευσης. Άπαξ και ξεκινήσουν οι αντιδράσεις της υπεροξειδωσης, εξελίσσονται αλυσιδωτά εάν υπάρχει επάρκεια οξυγόνου. Η υπεροξειδωση των εγκεφαλικών λιπαρών οξέων εξαρτάται από την παρουσία ριζών οξυγόνου και σιδήρου στις περιοχές παραγωγής των ριζών. Ενώ κατά την επανάρδευση παρατηρείται μόνο μια παροδική άνοδος του σιδήρου, η λιπιδική υπεροξειδωση συνεχίζεται για αρκετές ώρες, ενισχυόμενη μάλιστα από την παρουσία γαλακτικού οξέος. Το γαλακτικό οξύ προάγει την παραγωγή ελευθέρων ριζών επειδή μπορεί να αποσυνδέει τον σίδηρο που είναι συνδεδεμένος με τις πρωτεΐνες, κάνοντάς τον διαθέσιμο για την παραγωγή ριζών υδροξυλίου.

### **Γ.6. Λευκά αιμοσφαίρια**

Τα λευκοκύτταρα αποτελούν γνωστές πηγές ελευθέρων ριζών για αντιμικροβιακούς και βακτηριοκτόνους λόγους και έχει παρατηρηθεί σημαντική συσσώρευση λευκών αιμοσφαιρίων 60 λεπτά μετά εγκεφαλική ισχαιμία και μείωση της CBF. Το αποτέλεσμα είναι απόφραξη μικρών αγγείων και διήθηση του εγκεφαλικού ιστού από ουδετερόφιλα. Η πειραματική προφυλακτική χορήγηση αντι-ουδετερόφιλου ορού φάνηκε ότι μειώνει τη συσσώρευση των λευκών και βελτιώνει τη μεθισχαιμική υποάρδευση. Παρομοίως η χορήγηση αντισώματος έναντι του συμπλέγματος της γλυκοπρωτεΐνης CD 18, ασκεί νευροπροστασία σε πθήκους, βελτιώνοντας ίσως τη μικροαγγειακή άρδευση. Αντίστοιχα ήταν τα αποτελέσματα και σε περιπτώσεις παροδικής ισχαιμικής προσβολής του νωτιαίου μυελού. Αν και τα αποτελέσματα παρόμοιων πειραματικών μελετών είναι συχνά αντικρουόμενα, φαίνεται ότι οι μηχανισμοί που εξαρτώνται από τα λευκά αιμοσφαίρια ίσως παίζουν σημαντικό ρόλο αν όχι στην ισχαιμία, τουλάχιστον στο νευροτραύμα. Επειδή η επάρκεια του αιματεγκεφαλικού φραγμού θίγεται σε πολλές περιπτώσεις νευροτραύματος, αυτά τα κύτταρα και οι παραγόμενες από αυτά *κυτταροκίνες* έχει φανεί ότι μπορούν να θίξουν άμεσα τον τραυματισμένο εγκέφαλο. Η παρουσία των μακροφάγων επίσης, ως πηγές φλεγμονωδών κυτταροκινών (TNFα και ιντερλευκινών) δρα με παρόμοιο τρόπο. Τα δεδομένα όμως παραμένουν ελλιπή.

### **Γ.7. Νιτρικό οξείδιο**

Το νιτρικό οξείδιο (NO), είναι ένα σημαντικό μόριο που δρα ως νευρωνικός αγγελιοφόρος και ως ρυθμιστής της λειτουργίας του ενδοθηλίου, προκαλώντας αγγειοδιαστολή. Το ένζυμο που καταλύει την παραγωγή του, η *συνθετάση του νιτρικού οξειδίου* (NOS), υπάρχει στον εγκέφαλο με τη μορφή τριών ισοενζύμων. Ένα στους νευρώνες (nNOS), ένα στο ενδοθήλιο και μια τρίτη μορφή ισοενζύμου, στη γλοία και στα μακροφάγα, του οποίου η ποσότητα μπορεί να επηρεασθεί από την ισχαιμία (inducible NOS, iNOS). Ενώ σε φυσιολογικές συνθήκες το NO δεν είναι τοξικό για τον εγκέφαλο, σε συνθήκες ισχαιμίας μπορεί είτε έμμεσα, μέσω ενίσχυσης της τοξικότητας του γλουταμικού είτε άμεσα, να γίνει κυτταροτοξικό. Η τρίτη μορφή της συνθετάσης του NO (iNOS), διεγείρεται σε συνθήκες ισχαιμίας και οδηγεί σε απόπτωση των νευρώνων, μέσω: 1) μείωσης του δυναμικού της μεμβράνης των μιτοχονδρίων, 2) απελευθέρωσης του κυτταροχρώματος *c* από τα μιτοχόνδρια και 3) ενεργοποίησης των κασπασών-9 και -3. Πολλές μελέτες έχουν εξετάσει την υπόθεση αναστολής της NOS και κατά συνέπεια της παραγωγής NO, η οποία φάνηκε να λειτουργεί ευεργετικά στην έκβαση της ισχαιμίας σε διάφορα πειραματικά μοντέλα.

## **Δ. Μοριακή βιολογία του κυτταρικού θανάτου (Πώς πεθαίνουν οι νευρώνες; Απόπτωση ή νέκρωση;)**

Υπάρχουν δύο κυρίες οδοί που οδηγούν στο θάνατο των νευρώνων. Η πρώτη, της νέκρωσης, χαρακτηρίζεται από κατακερματισμό του κυττάρου, ενεργοποίηση της μικρογλοίας και ανοσολογική φλεγμονώδη απάντηση που προκαλεί στράτευση ουδετεροφίλων και μακρογλοίας που με τη σειρά τους παράγουν ελεύθερες ρίζες και παραβλάπτουν τους παρακείμενους νευρώνες. Έτσι η βλάβη, αυξανόμενη σε όγκο, επεκτείνεται με την πάροδο του χρόνου, προκαλώντας συνεχιζόμενη και επεκτεινόμενη νευρωνική βλάβη. Αντιθέτως, η δεύτερη διαδικασία, της απόπτωσης ή του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου, εμπλέκει μια ενεργό διαδικασία που δεν παραβλάπτει τους παρακείμενους νευρώνες. Η απόπτωση χρησιμοποιεί τη φυσιολογική μεταβολική οδό, που κανονικά χρησιμοποιείται από τον εγκέφαλο για την απαλλαγή από άχρηστους νευρώνες. Η οδός αυτή είναι υπεύθυνη για το θάνατο πολλών νευρώνων κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του εγκεφάλου, μπορεί όμως να επανενεργοποιηθεί όταν οι νευρώνες βρεθούν σε συνθήκες ισχαιμίας. Μια σοβαρή ισχαιμική προσβολή, προκαλεί κυρίως νέκρωση στο κέντρο της βλάβης, ενώ οι λιγότερο θιγόμενες περιφερικές περιοχές, οδηγούνται σε απόπτωση. Η νευρολογική νοσηρότητα και θνητότητα χιλιάδων ασθενών ετησίως εξαρτάται από το βαθμό του νεκρωτικού ή του αποπτωτικού κυτταρικού θανάτου και τη σχέση μεταξύ τους.

### **Δ.1. Η ενδογενής μιτοχονδριακή οδός της απόπτωσης**

Τα μιτοχόνδρια αποτελούν το κομβικό σημείο της διαδικασίας της απόπτωσης. Μέχρι πρόσφατα θεωρούνταν ότι η συμμετοχή των μιτοχονδρίων στην ισχαιμική βλάβη περιοριζόταν μόνο στη διατήρηση επαρκών επιπέδων ATP για την αποφυγή της νέκρωσης. Επίσης, είχαν χαρακτηριστεί ως κύρια πηγή τοξικών ριζών οξυγόνου, μεσολαβώντας με αυτόν τον τρόπο στον οξύ κυτταρικό θάνατο, μέσω του αυξημένου ενδοκυττάρου ασβεστίου. Αναγνωρίζεται όμως σήμερα ότι τα μιτοχόνδρια είναι υπεύθυνα για τα πρώιμα στάδια της απόπτωσης, μέσω απελευθέρωσης συγκεκριμένων πρωτεϊνών τους όπως το *κυτταρόχρωμα c* και ο *παράγοντας έναρξης της απόπτωσης* (apoptosis initiating factor, AIF). Γενικά, ήπια μιτοχονδριακή βλάβη οδηγεί σε απόπτωση ενώ σοβαρότερη βλάβη σε νέκρωση.

Η ανακάλυψη της συμμετοχής της απελευθέρωσης του μιτοχονδριακού κυτταροχρώματος *c* στην ενεργοποίηση της πρωτεάσης του κυτταρικού θανάτου (*κασπάσης*), που οδηγεί σε απόπτωση, είναι πιθανόν ένα από τα πιο σημαντικά και εντυπωσιακά γεγονότα της ιστορίας της έρευνας του κυτταρικού θανάτου. Η οδός της απόπτωσης είναι στενά αυτουρυθμιζόμενη μέσω *προ-αποπτωτικών πρωτεϊνών*, από τις οποίες άλλες δρουν ανασταλτικά (Bcl-2) και άλλες ευοδωτικά στην εξέλιξη της διαδικασίας (Bid, Bax). Ο βασικός μηχανισμός είναι ο εξής: Διάφοροι παράγοντες π.χ. ασβέστιο και *προ-αποπτωτικές πρωτεΐνες* όπως η Bax, προκαλούν την απελευθέρωση άλλων *προ-αποπτωτικών πρωτεϊνών* όπως η *προ-κασπάση-9* και το *κυτταρόχρωμα c* από τον διαμεμβρανικό χώρο του μιτοχονδρίου όπου διατηρούνται φυσιολογικά, μέσα στο *κυτταρόπλασμα*. Μόλις το *κυτταρόχρωμα c* και η *προ-κασπάση-9* βρεθούν μέσα στο *κυτταρόπλασμα*, μαζί με τον AIF, δημιουργούν ένα σύμπλοκο πολυπρωτεϊνικό μόριο, το *αποπόσωμα*, και αυτό με τη σειρά του ενεργοποιεί την *κασπάση-9*. Η *κασπάση-9* διασπά την *προ-κασπάση-3* σε ενεργό *κασπάση-3*. Αυτή η τελευταία δρα πάνω σε διάφορες πρωτεΐνες, προκαλώντας κατακερματισμό του DNA, αποδιοργάνωση της κυτταροσκελετικής δομής και όλα τα χαρακτηριστικά του αποπτωτικού θανάτου.

Πώς όμως διαρρηγνύεται η έξω στοιβάδα της μεμβράνης του μιτοχονδρίου, ώστε να γίνει η απελευθέρωση των *προ-αποπτωτικών πρωτεϊνών*; Υποστηρίζεται ότι είναι αποτέλεσμα οσμωτικού οιδήματος λόγω αυξημένης διαπερατότητας του έσω τοιχώματος (matrix) του διαμεμβρανικού χώρου. Το φαινόμενο ονομάζεται *μετάβαση διαπερατότητας μιτοχονδριακής μεμβράνης* (mitochondrial membrane permeability transition, MPT) και διεγείρεται από το αυξημένο μιτοχονδριακό ασβέστιο, το οξειδωτικό στρες και τοξικούς μεταβολίτες. Αντίθετα αναστέλλεται παρουσία του ανοσοκατασταλτικού παράγοντα *κυκλοσπορίνη A* (cyclosporin A, CsA). Έτσι εξηγείται η νευροπροστατευτική δράση της CsA σε διάφορα μοντέλα ισχαιμίας ή τραυματικής εγκεφαλικής κάκωσης.

Παρομοίως, σε μοντέλα ισχαιμικού preconditioning, η διέγερση της ανασταλτικής *προ-αποπτωτικής πρωτεΐνης* Bcl-2, με τη χορήγηση *οιστρογόνων*, φάνηκε να ασκεί προστατευτική δράση.

## Δ.2. Τροφικοί παράγοντες

Ένας άλλος μηχανισμός απόπτωσης φαίνεται να ερμηνεύεται από την έλλειψη διαφόρων τροφικών παραγόντων. Οι νευρώνες έχουν στην επιφάνειά τους υποδοχείς για τροφικούς παράγοντες, όπως ο *αυξητικός νευρικός παράγοντας* (nerve growth factor), *νευροτροφίνες* και ο *εγκεφαλικός αυξητικός παράγοντας* (brain derived growth factor). Αυτοί οι παράγοντες ενεργοποιούν υποδοχείς που προκαλούν φωσφορυλίωση αμινοξέων διαφόρων πρωτεϊνών και έτσι εμποδίζουν την απόπτωση. Εάν αυτοί οι αυξητικοί παράγοντες απουσιάζουν, όπως παρατηρείται σε περιόδους ισχαιμίας, οι ανωτέρω υποδοχείς δεν ενεργοποιούνται, οι πρωτεΐνες δεν φωσφορυλιώνονται και οι νευρώνες οδηγούνται σε απόπτωση.

Φαίνεται από όλα τα παραπάνω, ότι ο καταρράκτης της ισχαιμίας των εγκεφαλικών κυττάρων είναι αρκετά πολύπλοκος. Η κατανόησή του όμως, μπορεί να αποκαλύψει διάφορα ευένδοτα σημεία, όπου η επίδραση διαφόρων παραγόντων, μπορεί να μεταστρέψει την εξέλιξή του και να προφυλάξει τους νευρώνες από νέκρωση ή απόπτωση. Μένει να γεφυρωθεί το χάσμα μεταξύ πειραματικών δεδομένων και κλινικής εφαρμογής.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kass I.S. Brain metabolism and mechanisms of cerebral ischemia. American Society of Anesthesiology Refresher Courses, 2004;375:1-6.
2. Hurn P.D, Kirsch J.R. Principles of cerebroprotection, in Critical Care Medicine: Perioperative Management, M.J.Murray et al (eds.), Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, 233-243.
3. Fiskum G. Mechanisms of neuronal death and neuroprotection. J Neurosurg Anesthesiol, 2004;16(1):108-110.
4. Nomura Y. Neuronal apoptosis and protection: Effects of nitric oxide and endoplasmic reticulum-related proteins. Biol Pharm Bull 2004; 27(7):961-963.
5. Hans P, Bonhomme V. The rationale for perioperative brain protection. Eur J Anaesth 2004; 21:1-5.

## Η ΘΕΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

Γεωργία ΤΣΑΟΥΣΗ

---

## ΓΕΝΙΚΑ

Η ισχαιμία του εγκεφάλου ενεργοποιεί έναν περίπλοκο καταρράκτη παθοφυσιολογικών αντιδράσεων, βιοχημικών διεργασιών, αντιφλεγμονώδους απάντησης & γονιδιακής έκφρασης. Ο όρος *νευροπροστασία* αναφέρεται στην χρήση μιας προφυλακτικής παρέμβασης, η οποία εφαρμόζεται πριν ή συγχρόνως με μια υποξική ή ισχαιμική προσβολή με στόχο να ενισχύσει την αντοχή και να βελτιώσει την επιβίωση των νευρώνων (**pretreatment**). Ο όρος αυτός έχει επεκταθεί ώστε να περιλαμβάνει επίσης και τις παρεμβάσεις εκείνες που πραγματοποιούνται μετά την προσβολή του εγκεφάλου με σκοπό την πρόληψη της απώτερης κυτταρικής βλάβης (**resuscitation**).<sup>1</sup> Κάθε στάδιο του «ισχαιμικού καταρράκτη» αντιπροσωπεύει ένα δυνητικό στόχο για φαρμακολογική παρέμβαση.<sup>1</sup>

Οι αναισθητικοί και μη-παράγοντες παρουσιάζουν φαρμακολογικούς μηχανισμούς δράσης που παρέχουν την πιθανότητα νευροπροστασίας σε μεγάλο αριθμό ασθενών που υποβάλλονται σε τύπους χειρουργικών επεμβάσεων με αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης ήπιων διεγχειρητικών ισχαιμικών/υποξικών επεισοδίων ή υφίστανται τραυματική βλάβη του ΚΝΣ.<sup>1</sup> Η δράση τους εξασκείται μέσω επίδρασης: α) στον μεταβολισμό του εγκεφάλου, β) σε ιοντικούς και μετασυναπτικούς υποδοχείς (GABA, NMDA & AMPA) και γ) πιθανόν μέσω του preconditioning.<sup>1</sup>

Μέχρι σήμερα όμως δεν υπάρχουν φαρμακολογικοί παράγοντες η χρήση των οποίων να θεωρείται ως «ένδειξη» για τη νευροπροστασία, αλλά αξίζει να γίνει ειδική αναφορά σε ορισμένους από αυτούς.

## A. PRECONDITIONING

Το ισχαιμικό preconditioning είναι ένας ενδογενής νευροπροστατευτικός μηχανισμός κατά τον οποίο διάφορα ερεθίσματα, που βρίσκονται κάτω από το όριο πρόκλησης μόνιμης ισχαιμικής βλάβης, καθιστούν τους νευρώνες ανθεκτικούς σε μεταγενέστερη εκδήλωσή της. Η πρώτη αναφορά στο συγκεκριμένο μηχανισμό αφο-

ρούσε την λανθάνουσα ισχαιμία δηλ. την εκδήλωση παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου.<sup>2</sup> Επακόλουθες μελέτες έδειξαν ότι διάφορα άλλα ερεθίσματα μπορούν να συμβάλλουν στο preconditioning των νευρώνων.<sup>2</sup> (Πίνακας 1)

Η πιθανότητα πρόκλησης preconditioning του εγκεφάλου πριν από κάποια προγραμματισμένη επέμβαση συνιστά μια αρκετά ελπιδοφόρα προοπτική που βρίσκεται υπό έρευνα. Στην κλινική μελέτη των Ehrenreich H et al<sup>3</sup> χρησιμοποιήθηκε η *ερυθροποιητίνη* (ένας μεσολαβητής των κυτταροτοκινών που παράγεται ενδογενώς στον εγκέφαλο μετά από υποξικές ή ισχαιμικές προσβολές από τα αστροκύτταρα της ισχαιμικής «λυκοφωτικής» ζώνης (penumbra) προκαλώντας προς τα πάνω ρύθμιση των υποδοχέων της) με ιδιαίτερα ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Η αντίδραση της ερυθροποιητίνης (EPO) με τους υποδοχείς αυτούς, διεγείρει την παραγωγή πρωτεϊνών αναδόμησης, μειώνει την έκλυση διεγερτικών νευροδιαβιβαστών και εξασκεί ισχυρή ανασταλτική δράση τόσο στον καταρράκτη της φλεγμονής, όσο και στην διαδικασία απόπτωσης των νευρώνων, διεγείροντας τόσο τη νευρογένεση όσο και την αγγειογένεση έπειτα από ισχαιμική, υποξική και τοξική βλάβη του εγκεφάλου.<sup>4</sup>

Πίνακας 1. Παράγοντες που προκαλούν preconditioning των νευρώνων
Λανθάνουσα ισχαιμία
Χημικοί παράγοντες (3NP, κυανίδια, αναστολείς της Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ΑΤΡάσης, αγωνιστές των NMDA υποδοχέων)
Βιολογικοί παράγοντες (ελεύθερες ρίζες, λιποπολυσακχαρίδια, αδενοσίνη, θρομβίνη)
Μεταβολικές διαδικασίες (στέρση οξυγόνου-γλυκόζης,διαιθυλοδιθιοκαρβαμάτη)
Καταστολή της φλοϊκής δραστηριότητας
Σπασμοί
Υποθερμία
Υπερθερμία
Κρανιοεγκεφαλική κάκωση

Η δυνατότητα ενδοφλέβιας χορήγησής κατά τη διάρκεια της περιεγχειρητικής περιόδου κάνει την χρήση της ιδιαίτερα ελπιδοφόρα. Για την αποφυγή της αύξησης του αιματοκρίτη που είναι ανεπιθύμητη σε ισχαιμική βλάβη, έχουν αναπτυχθεί μη αιματοποιητικά ανάλογα της EPO (asialoEPO) τα οποία δείχνουν ισοδύναμη νευροπροστατευτική ικανότητα.<sup>3</sup>

Με ανάλογο τρόπο έχει χρησιμοποιηθεί και η *διαζοξειδή*, η οποία εξασκεί την δράση της ανοίγοντας τους διαύλους K<sup>+</sup> των μιτοχονδρίων (MitoK-ATP), προσφέρει νευροπροστασία κατά την υποθερμική άρση της κυκλοφορίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κοινές καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.<sup>5</sup>

Το preconditioning του εγκεφάλου πιθανόν να δώσει καλύτερα αποτελέσματα εφόσον ξεκινήσει 24-48 ώρες πριν την χειρουργική επέμβαση και αυξηθεί μετά από μια ισχαιμική προσβολή.<sup>2</sup> Η νευροπροστασία που επιτυγχάνεται με αυτόν το μηχανισμό είναι ισχυρή και αντίθετα με την παροδική μείωση της βλάβης που προκαλείται με τους ανταγωνιστές του γλουταμινικού οξέος και τα πτητικά αναισθητικά, διαρκεί για αρκετούς μήνες.<sup>2</sup>

## B. ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΟΙ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Για αρκετό καιρό τα *βαρβιτουρικά* θεωρούνταν οι παράγοντες «κλειδιά» στη νευροπροστασία. Η δράση τους αποδίδεται στην μείωση του μεταβολισμού του εγκεφάλου, στην παρεμπόδιση της ενδοκυττάριας μετακίνησης των ιόντων ασβεστίου, στην αναστολή του σχηματισμού ελευθέρων ριζών και της απελευθέρωσης των διεγερτικών αμινοξέων γλουταμινικού και ασπαρτικού και τέλος στην προαγωγή της δράσης του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA).<sup>1,7,8</sup> Η *θειοπεντάλη* επιπλέον αναστέλλει in vitro την υπεροξειδωση των λιπιδίων και προστατεύει τους νευρώνες από την έλλειψη οξυγόνου και γλυκόζης.<sup>8</sup> Από τις μέχρι σήμερα ενδείξεις υποστηρίζεται η χρήση των βαρβιτουρικών ως νευροπροστατευτικών παραγόντων σε παροδική εστιακή και όχι σε σφαιρική ισχαιμία του εγκεφάλου, κυρίως υπό συνθήκες ανεπάρκειας της ενδοκράνιας πίεσης-ICP (κατευθυντήρια οδηγία τάξεως II-III). Η χορήγησή τους θεωρείται αποτελεσματικότερη εάν γίνει κατά την περίοδο της προσβολής.<sup>9,10</sup>

Η **προποφόλη** αν και παρουσιάζει σημαντικές ιδιότητες που ενισχύουν την πιθανή νευροπροστατευτική της δράση, τα μέχρι σήμερα πειραματικά δεδομένα από τη χρήση της δίνουν αντικρουόμενα αποτελέσματα.<sup>1</sup> Από μελέτες που εστίασαν στις βιοχημικές ιδιότητες της προποφόλης προκύπτει ότι η δράση της αποδίδεται κυρίως στη ρύθμιση των GABA υποδοχέων και στις ισχυρές αντιοξειδωτικές της ιδιότητες παρά στην άμεση επίδρασή της στην απελευθέρωση των διεγερτικών νευροδιβαστών.<sup>11</sup> Η πιθανή νευροπροστατευτική δράση της προποφόλης φαίνεται ότι είναι ισχυρότερη σε υποξία και ατελή σφαιρική ισχαιμία, ενώ τα αποτελέσματα από την χρήση της στην εστιακή ισχαιμία είναι μέχρι στιγμής φτωχά.<sup>7</sup> Οι βιοχημικές ιδιότητες της προποφόλης και τα αποτελέσματα από τις πειραματικές μελέτες, σε συνδυασμό με την διαρκώς αυξανόμενη χρήση της στην κλινική πράξη, *μπορεί να δικαιολογήσει επιπλέον μελέτες τόσο πειραματικές, όσο και κλινικές με στόχο την διερεύνηση της δράσης της στην ισχαιμία του εγκεφάλου.*<sup>11</sup>

Η **μιδαζολάμη** σε πειραματικά μοντέλα περιορίζει τη νευρωνική βλάβη μέσω της δράσης της στους GABA υποδοχείς.<sup>1</sup> Από πρόσφατες μελέτες διαπιστώθηκε ότι και η **διαζεπάμη** παρέχει πλήρη προστασία στους νευρώνες της περιοχής του ιππόκαμπου από την αποδόμηση εξαιτίας της παροδικής ισχαιμίας.<sup>11</sup> Από τα προηγούμενα στοιχεία φαίνεται ότι η πιθανότητα νευροπροστατευτικής δράσης των βενζοδιαζεπινών είναι ισχυρή, γεγονός το οποίο σε συνδυασμό με την ήπια δράση τους στο καρδιαγγειακό σύστημα, *δικαιολογεί περαιτέρω πειραματικές μελέτες που θα παρέχουν ισχυρά δεδομένα για την κλινική πράξη.*

Από σχετικές μελέτες έχει πλέον αποσαφηνιστεί το γεγονός ότι η **ετομιδάτη** δεν έχει νευροπροστατευτική δράση, ενώ η καταστολή της λειτουργίας του φλοιού των επινεφριδίων (μια μόνο δόση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επέμβαση τον καταστέλλει για 24 ώρες) και οι μυοκλονικές κινήσεις συνιστούν ισχυρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αποδίδονται στη χορήγησή της.<sup>11</sup>

Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η **dexmedetomidine** μειώνει τις μορφολογικές και τις λειτουργικές μεταβολές που οφείλονται τόσο σε εστιακή ή σφαιρική ισχαιμική βλάβη, όσο και σε τραυματική βλάβη του ΚΝΣ. Από την χορήγησή της σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κρανιοτομία χωρίς γενική αναισθησία διαπιστώθηκε βελτίωση των νευροψυχολογικών δοκιμασιών, ενώ η χορήγησή της σε επεμβάσεις ενδαρτηριδεκτομής των καρωτίδων μπορεί να αυξήσει την αναγκαιότητα για τοποθέτηση παράκαμψης λόγω της μείωσης της (CBF).<sup>7</sup> Η γενικότερη νευροπροστατευτική της δράση σε ανθρώπους βρίσκεται υπό έρευνα.

### **Πτητικά αναισθητικά**

Η νευροπροστατευτική δράση του **ισοφλουρανίου και των νεώτερων πτητικών αναισθητικών (σεβοφλουρανίου και δεσφλουρανίου)** κλινικά είναι *διφορούμενη*, αλλά υπάρχουν ενδείξεις από in vivo μελέτες ότι *παρέχουν σχετική προστασία σε εστιακή ή ατελή σφαιρική ισχαιμία σε σύγκριση με την κατάσταση πριν την χορήγησή τους.*<sup>1</sup> Η ιδιότητά τους αυτή μπορεί να αποδοθεί τόσο στην δράση τους στους διεγερτικούς όσο και στους ανασταλτικούς νευροδιαβιβαστές. Είναι γνωστό ότι το ισοφλουράνιο μειώνει την εξωκυττάρια έκλυση του γλουταμινικού οξέος κατά την ισχαιμία, ανταγωνίζεται τους υποδοχείς του γλουταμινικού οξέος και μειώνει την τοξικότητα από την ενεργοποίηση των NMDA υποδοχέων.<sup>1</sup>

Από κλινικές μελέτες δεν έχουν προκύψει σαφείς διαφορές ως προς την νευροπροστασία ανάμεσα στα είδη των πτητικών αναισθητικών παραγόντων. Συγκεκριμένα από τη μελέτη των Holmstorm et al<sup>12</sup> σε πειραματόζωα με ενδοκράνια υπέρταση προέκυψε ότι η εγκεφαλική αιματική ροή (CBF) και η ICP ήταν υψηλότερες στην ομάδα του δεσφλουρανίου και μικρότερες στην ομάδα του σεβοφλουρανίου, αλλά από την μελέτη των Kaye et al<sup>13</sup> δεν προέκυψε καμία διαφορά μεταξύ των τριών πτητικών όσον αφορά την πίεση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) από την οσφυϊκή παροχέτευση σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε κρανιοτομία.

Το preconditioning με την χορήγηση πτητικών αναισθητικών μπορεί να υφίσταται κλινικά ως οντότητα, χωρίς όμως να έχει τεκμηριωθεί από σημαντικό αριθμό μελετών. Στην μελέτη των Karinya KJ et al.<sup>14</sup> φάνηκε ότι η νευροπροστατευτική δράση του ισοφλουρανίου υφίσταται 12-24 ώρες μετά την χορήγηση του και η δράση του αυτή αποδόθηκε στην αύξηση της συνθετάσης του νιτρικού οξειδίου (NO). Σχετικά με τη διάρκεια της πιθανής νευροπροστατευτικής δράσης των πτητικών αναισθητικών, από την πρόσφατη μελέτη των Kawaguchi et al<sup>15</sup> προέκυψε ότι η νευροπροστατευτική δράση του ισοφλουρανίου κατά την εστιακή ισχαιμία υφίσταται,

αλλά δεν είναι μόνιμη (απουσία αντιαποπτωτικής δράσης;). Αυτό σημαίνει ότι ίσως δίνει ένα «παράθυρο» προστασίας ώστε στη συνέχεια να δράσουν άλλοι νευροπροστατευτικοί παράγοντες.<sup>7</sup> Το σημαντικό αυτό ζήτημα θα πρέπει σύντομα να αποσαφηνιστεί με επιπλέον μελέτες.

### Τοπικά αναιθητικά

Η νευροπροστατευτική δράση της *λιδοκαΐνης* (το τοπικό αναισθητικό που έχει μελετηθεί περισσότερο) ενισχύεται τόσο από πειραματικές όσο και από κλινικές μελέτες.<sup>11,19,20</sup> Αποκλείει του διαύλους Na<sup>+</sup> του κυττάρου, μειώνοντας τις ενεργειακές απαιτήσεις για την διατήρηση της ομοιόστασης των ιόντων.<sup>17</sup>

Η λιδοκαΐνη θεωρείται είναι ένας πολλά υποσχόμενος παράγοντας στο θέμα της νευροπροστασίας γιατί: α) είναι τοπικό αναισθητικό (συνεπώς ο χειρισμός του είναι εύκολος), β) ενεργεί σε αρχικό στάδιο του ισχαιμικού «καταρράκτη» (άρα διακόπτει την αλληλουχία των παθοφυσιολογικών αντιδράσεων όταν χορηγηθεί προφυλακτικά) και γ) δρα σε δόσεις που έχουν εφαρμοσθεί κλινικά.<sup>1,16,17</sup>

In vitro μελέτες δείχνουν ότι περιορίζει την ισχαιμική βλάβη στην ζώνη γύρω από την κύρια εντόπιση της ισχαιμικής «λυκοφωτικής» ζώνης (penumbra) διακόπτοντας τις οδούς της απόπτωσης.<sup>16</sup> Η μέχρι σήμερα κλινική έρευνα έχει εστιάσει στην βελτίωση της νευρολογικής έκβασης των ασθενών που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, από τις οποίες προκύπτει ότι η συνεχής έγχυση λιδοκαΐνης κατά τη διάρκεια της αναισθησίας και για 48 ώρες μετά την επέμβαση προκάλεσε βελτίωση των νευροψυχολογικών δοκιμασιών στην ομάδα αυτή των ασθενών.<sup>17</sup> Η νευροπροστατευτική της δράση είναι ισχυρότερη εφόσον χορηγηθεί πριν το ισχαιμικό επεισόδιο (αλλά διατηρεί την αποτελεσματικότητά της ακόμη κι αν χορηγηθεί μετά από αυτό).<sup>16</sup>

### Ωσμωτικοί παράγοντες

Η χορήγηση της *μανιτόλης* συστήνεται ως κατευθυντήρια οδηγία τάξεως II-III για την φαρμακολογική μείωση της ICP (διαρκεί 1-6 ώρες). Προκαλεί άμεση διεύρυνση του όγκου του πλάσματος (μείωση του αιματοκρίτη και του ιξώδους του αίματος), αυξάνει την CBF και την προσφορά οξυγόνου στα εγκεφαλικά κύτταρα. Η χορήγηση μανιτόλης σε ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση (ΚΕΚ) θεωρείται ανώτερη σε σύγκριση με τα βαρβιτουρικά ως προς την βελτίωση της πίεσης διήθησης του εγκεφάλου (CPP), της ICP και την έκβαση. Σε σύγκριση επίσης με την παροχέτευση του ENY μέσω κοιλοστομίας και τον υπεραερισμό είναι αποτελεσματικότερη για την μείωση της ICP.<sup>18</sup>

Συνίσταται η εφάπαξ αντί της συνεχούς στάγδην χορήγησης. Τα πρόσφατα δεδομένα συνηγορούν προς την επιθετική χορήγηση μανιτόλης. Οι Cruz et al<sup>22</sup> πρόσφατα ανακοίνωσαν ότι η πρόιμη χορήγηση υψηλών δόσεων μανιτόλης (1.4g/kg) στο Τμήμα Επειγόντων βελτίωσε σημαντικά την νευρολογική έκβαση ασθενών με ΚΕΚ έξι μήνες μετά το συμβάν.

Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι τα *διαλύματα υπέρτονου NaCl* είναι ισοδύναμα ή ίσως και ανώτερα ως προς τη μανιτόλη στην μείωση της ICP. Οι Vialet et al<sup>20</sup> προτείνουν ότι το διάλυμα υπέρτονου NaCl 7,5% (2 ml/kg) αποτελεί μια ασφαλή και αποτελεσματική αρχική αντιμετώπιση για τα επεισόδια ενδοκράνιας υπέρτασης σε ασθενείς με ΚΕΚ, όταν ενδείκνυται η ωσμωθεραπεία. Σε σύγκριση με την μανιτόλη προκαλούν μείωση της συχνότητας και βράχυνση της διάρκειας των επεισοδίων ενδοκράνιας υπέρτασης.<sup>18</sup>

### Μαγνήσιο

Ανταγωνιστής των NMDA υποδοχέων αλλά και της εισόδου του Ca στο κύτταρο μέσω των διαύλων που εξαρτώνται από τη διαφορά δυναμικού. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η ικανότητά του να παρεμβαίνει και σε άλλες οδούς όπως την φλεγμονώδη διαδικασία, την έκφραση γονιδίων για την παραγωγή ή όχι των πρωτεϊνών Bax και Bcl-2 (που συνδέονται με τον μηχανισμό της απόπτωσης) και να βελτιώνει την CBF μέσω της διαστολής των εγκεφαλικών αγγείων.<sup>4, 16</sup> Πρόσφατες in vitro μελέτες έδειξαν ότι έχει νευροπροστατευτική δράση, κυρίως όταν χορηγηθεί πριν από το ισχαιμικό επεισόδιο, υποδηλώνοντας ότι η έγκαιρη χορήγηση του πιθανόν θα δώσει καλύτερα κλινικά αποτελέσματα.<sup>16</sup> Επιπρόσθετα η έλλειψή του σε ασθενείς με ΚΕΚ προκαλώντας αύξηση των επιπέδων της ουσίας P (νευροπεπτίδιο που ενεργοποιεί την νευρογενή φλεγμονή), φαίνεται ότι επιδεινώνει την έκβασή τους.<sup>4,16</sup>



Η ολοκλήρωση όμως της μεγαλύτερης μέχρι σήμερα πολυκεντρικής μελέτης (*IMAGES-Intravenous Magnesium Efficacy in Acute Stroke*)<sup>21</sup>, στην οποία περιλήφθησαν 2000 ασθενείς που έλαβαν μαγνήσιο εντός 12 ωρών μετά το οξύ ισχαιμικό επεισόδιο, απέτυχε να δείξει σαφή διαφορά ως προς τη θνητότητα, την κακή νευρολογική έκβαση και τις λεπτές νευροψυχολογικές δοκιμασίες. Διαπιστώνουμε ότι τα δεδομένα αναφορικά με τη νευροπροστατευτική δράση του μαγνησίου είναι *αντικρουόμενα*. Συνεπώς για να τεκμηριωθεί ή όχι η ιδιότητα του αυτή χρειάζονται μεγάλες σειρές μελετών.

### **B-blockers**

Η πιθανή νευροπροστασία από την χορήγηση των αναστολέων των β-υποδοχέων αποδίδεται στην δράση τους στον αγγειακό τόνο, στην αναστολή της κυτταρικής απόπτωσης, καθώς επίσης και στις αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές τους ιδιότητες.<sup>22,23</sup> Πρόσφατη μονοκεντρική, αναδρομική μελέτη έδειξε *βελτίωση της νευρολογικής έκβασης* 2500 ασθενών που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση και στους οποίους χορηγήθηκαν β-αναστολείς.<sup>22</sup>

### **Remacemide**

Αντιεπιληπτικό φάρμακο που εξασκεί μη ειδική ανταγωνιστική δράση στους NMDA υποδοχείς. Πρόσφατες μελέτες ενισχύουν την πιθανή νευροπροστατευτική της δράση, αλλά θα πρέπει να τεκμηριωθεί με μεγάλες σειρές μελετών.<sup>23</sup>

### **Νιμοδιπίνη**

Είναι ο εκτενέστερα μελετημένος αναστολέας διαύλων ασβεστίου ο οποίος έχει χρησιμοποιηθεί κυρίως σε ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία, η οποία συνιστά και τη μόνη κλινική κατάσταση στην οποία πιθανόν εξασκεί νευροπροστατευτική δράση. Από μια πρόσφατη μετα-ανάλυση όμως προέκυψε ότι κατά μέσο όρο προστατεύει από κακή έκβαση μόνο τον 1 από τους 13 ασθενείς στους οποίους χορηγείται, ενώ δεν έχει καμία επίδραση στη θνητότητα.<sup>16</sup> Σε εστιακή ισχαιμία ή σε έμφρακτο δεν φαίνεται να έχει κάποια θετική επίδραση. Αξίζει να αναφερθεί ότι δύο πρόσφατες συστηματικές ανασκοπικές μελέτες σχετικές με την χορήγηση της νιμοδιπίνης, έδειξαν *έλλειψη δεδομένων που να δικαιολογούν την φάση III κλινικών μελετών*.<sup>16</sup>

### **Στεροειδή**

Η πιθανή νευροπροστατευτική δράση των στεροειδών εστιάζεται στην: α) σταθεροποίηση των μεμβρανών, β) ελάττωση του εγκεφαλικού οιδήματος (ιδίως αν σχετίζεται με όγκους), γ) δέσμευση (scavenging) των ελευθέρων ριζών οξυγόνου, δ) μείωση της παραγωγής του ENY και ε) αύξηση του ουδού των σπασμών.<sup>3,19</sup> Οι υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών δεν φάνηκε να προσφέρουν επιπλέον νευρολογική βελτίωση σε ασθενείς με σοβαρή ΚΕΚ.<sup>7,16</sup>

### **Φαινυτοΐνη**

Η χορήγησή της προκαλεί σταθεροποίηση των μεμβρανών, επιβραδύνει την απελευθέρωση K<sup>+</sup> από τους ισχαιμικούς νευρώνες (αυτό ίσως προλαμβάνει την αγγειοσύσπαση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων, το οποίο μειώνει την εγκεφαλική αιματική ροή, αυξάνει την περιεκτικότητα της νευρογλοίας σε νερό και κυτταροτοξικό οίδημα) και περιορίζει την κυκλοφορία των ελεύθερων λιπαρών οξέων κατά την πλήρη σφαιρική ισχαιμία.<sup>16</sup>

Χρειάζονται όμως περισσότερες μελέτες για να τεκμηριωθεί εάν έχει κάποιο κλινικό νευροπροστατευτικό ρόλο σε συνθήκες εγκεφαλικής ισχαιμίας.

Στον πίνακα 2 παρατίθενται φαρμακολογικοί παράγοντες η νευροπροστατευτική δράση των οποίων βρίσκεται υπό έρευνα και αξίζουν ειδικής αναφοράς.

<b>Πίνακας 2.</b>	
<b>Φαρμακολογικός παράγοντας</b>	<b>Δράση</b>
<b>GMI γαγγλιοσίδες</b>	Σταθεροποιητές των μεμβρανών & αναστέλλουν την μετάδοση μέσω των διεγερτικών αμινοξέων
<b>Dextromethorphan</b>	Μη ειδικός ανταγωνιστής των NMDA υποδοχέων
<b>Pegorgotein</b>	Γλυκόλη που συνδέεται ισοσθενώς με τους ROS (reactive oxygen species) Πιθανή προστασία από την βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης
<b>Αναστολείς του συμπληρώματος C5</b>	Αναστολή των οδών ενεργοποίησης του συμπληρώματος και επακόλουθα του καταρράκτη της φλεγμονής
<b>Lexiphanth</b>	Ανταγωνιστής του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων που περιορίζει την μεθισχαιμική απελευθέρωση λιπιδίων & ελεύθερων λιπαρών οξέων
<b>Clomethiazole</b>	Ανταγωνιστής των GABA υποδοχέων
<b>MK 801</b>	Εκλεκτικός ανταγωνιστής των NMDA υποδοχέων
<b>NBQX</b>	Ανταγωνιστής των AMPA υποδοχέων
<b>TAK-044</b>	Ανταγωνιστής της ενδοθηλίνης
<b>Απροτινίνη</b>	Άμεση νευροπροστατευτική δράση στον ισχαιμικό νευρώνα Αντιφλεγμονώδης δράση ?
<b>Προγεστερόνη</b>	Μείωση της παραγωγής των φλεγμονωδών κυτοκινών Ισχυρή αντιοξειδωτική δράση

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- Hans P, Bonhomme V. Neuroprotection with anaesthetic agents. *Curr Opin in Anaesth* 2001;14:491-6.
- Davis DP, Patel PM. Ischemic preconditioning in the brain. *Curr Opin in Anaesth* 2003;16:447-52.
- Ehrenreich H, Aust C, Krampe H, et al, Erythropoietin: novel approaches to neuroprotection in human brain disease. *Metab Brain Dis.* 2004;19(3-4):195-206.
- Fu ES, Tummala RP. Neuroprotection in brain and spinal cord trauma. *Curr Opin in Anaesth* 2005;18:181-7.
- Baumgartner WA. neurologic injury after cardiopulmonary bypass surgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004;16(1):102-4.
- Warner DS. Anesthetics provide limited but real protection against acute brain injury. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004;16(4):303-7.
- Pasternak JJ, Lanier WL. Neuroanesthesiology Review 2004. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005;17 (1):2-8.
- Zhu H, Cottrell J, Kass IS. The effect of thiopental and propofol on NMDA- and AMPA-mediated glutamate excitotoxicity. *Anesthesiology* 1997;87:944-51.
- Maas A, Dearden M, Teasdale G e al. (1997) EBIC -Guidelines for management of severe head injury in adults. *Acta Neurochir (Wien)*139:286-297.
- The Brain Trauma Foundation (2000) The American Association of Neurological Surgeons. The joint section of neurotrauma and critical care. *J Neurotrauma* 17:449-627.
- Patel PM. Choice of anesthetic for neuroanesthesia-Does it matter? *ASA* 2004 pg 137(1-6).
- Holmstorm A, Akesson J. Desflurane increases intracranial pressure more and sevoflurane less than isoflurane in pigs subjected to intracranial hypertension. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004;16:136-143.
- Kaye A, Kucera II, Heavner J et al. The comparative effects of desflurane and isoflurane on lumbar cerebrospinal fluid pressure in patients undergoing craniotomy for supratentorial tumors. *Anesth Analg* 2004;98:1127-1132.
- Kapinya KJ, Lowl D, Futterer, et al. Tolerance Against Ischemic Neuronal Injury Can Be Induced by Volatile Anesthetics and Is Inducible NO Synthase Dependent. *Stroke* 2002; 33(7):1889-98.
- Kawaguchi M, Kimbro JR, Drummond JC et al. Isoflurane delays but does not prevent cerebral infarction in rats subjected to focal ischemia. *Anesthesiology* 2000;92:1335-42.
- Cottrell JE. Brain protection in Neurosurgery. *ASA* 2004 pg 145(1-7).
- Hemmings HC. Neuroprotection by Na<sup>+</sup> channel blockade. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004;16(1):100-1.
- Forster N, Endelhard K. Managing elevated intracranial pressure. *Curr Opin in Anaesth* 2004;17:371-6.

19. Cruz J et al. Successful use of the new high-dose mannitol treatment in patients with Glasgow Coma Scale scores of 3 and bilateral abnormal pupillary widening: a randomized trial. *J Neurosurg* 2004;100:376-383.
20. Vialet R, Albane J, Thomachot L, et al. Isovolumetric hypertonic solutes (sodium chloride or mannitol) in the treatment of refractory posttraumatic intracranial hypertension: 2 mL/kg 7.5% saline is more effective than 2 mL/kg 20% mannitol. *Crit Care Med.* 2003;31(6):1683-7.
21. Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke (IMAGES) Study Investigators. Magnesium for acute stroke (IMAGES-Intravenous Magnesium Efficacy in Acute Stroke trial): randomized controlled trial. *Lancet* 2004;363:439-45.
22. Amory DW, Grigore A, Amory JK et al. Neuroprotection is associated with beta-adrenergic receptor antagonists during cardiac surgery: evidence of 2575 patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16:270-7.
23. Grocott HP, Nussmeier NA. Neuroprotection in cardiac surgery. *Anesthesiology Clin N Am* 2003;21:487-509.

## Η ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ

*Ελένη ΓΚΕΚΑ*

Η υψηλή συχνότητα αλλά και η σημαντικού βαθμού νοσηρότητα που εμφανίζεται σε βαριές επεμβάσεις, ιδιαίτερα κατά την περιεγχειρητική περίοδο, καθιστά επιτακτική την ανάγκη ανάπτυξης αποτελεσματικών στρατηγικών για την προστασία του εγκεφάλου.

Οι στρατηγικές που αποσκοπούν στη νευροπροστασία στρέφονται κυρίως:

- α) στην προστασία του εγκεφάλου από το αιμοδυναμικό στρες (πχ σε επεμβάσεις που απαιτούν καρδιοπνευμονική παράκαμψη ή μακράς διάρκειας υπόταση) και
- β) στην προστασία του εγκεφάλου από την ισχαιμία που προκαλείται από το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο την καρδιακή ανακοπή και την κρανιοεγκεφαλική κάκωση.

Οι στόχοι της νευροπροστασίας είναι η εξισορρόπηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής (CBF) και των μεταβολικών αναγκών και η αποτροπή συμβαμάτων, σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο, που θα οδηγήσουν τελικά στη νέκρωση των νευρώνων. Πιο συγκεκριμένα σκοπός μας είναι:

- η βελτίωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής (CBF) με απώτερο στόχο την αύξηση παροχής οξυγόνου στον εγκέφαλο
- η ελάττωση των μεταβολικών απαιτήσεων του εγκεφάλου
- η βελτίωση της μικροκυκλοφορίας
- η αντιμετώπιση του εγκεφαλικού οιδήματος και της ενδοκρανιακής υπέρτασης.

Σημαντικό παράγοντα για την επίτευξη των παραπάνω στόχων αποτελεί η διαχείριση των κλινικών παραμέτρων όπως αρτηριακή πίεση, θερμοκρασία, αερισμός και γλυκαιμία.

### *Αρτηριακή πίεση*

Πρωταρχικός σκοπός είναι η αποφυγή υπότασης και η εξασφάλιση ικανοποιητικής άρδευσης στον εγκέφαλο, δηλαδή ικανοποιητική πίεση διήθησης (*πίεση διήθησης = μέση αρτηριακή πίεση – ενδοκρανιακή πίεση* {CPP = MAP-ICP}).

Υποστηρίζεται ότι, ένας τρόπος περιορισμού της εστιακής ισχαιμίας είναι η αύξηση της CBF, η οποία επιτυγχάνεται με την προκλητή υπέρταση. Είναι γνωστό ότι σε φυσιολογικές καταστάσεις η εγκεφαλική αιματική ροή ρυθμίζεται ανάλογα με τις μεταβολικές απαιτήσεις. Σε καταστάσεις όμως όπου έχει διαταραχθεί η αυτορρύθμιση η CBF είναι παθητικά εξαρτημένη από την αρτηριακή πίεση. Η υπέρταση σε περιπτώσεις που ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός είναι ανοικτός θα επιδεινώσει το αγγειογενές οίδημα, ενώ η υπόταση παρουσία υψηλής ενδοκρανιακής πίεσης θα οδηγήσει στην επιδείνωση της ισχαιμίας.

Στόχος λοιπόν είναι η διατήρηση της ΑΠ σε φυσιολογικά επίπεδα και η αποφυγή υπότασης. Η αιμοδυναμική σταθερότητα επιτυγχάνεται, κατά κύριο λόγο, με την ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και αγγειοσυσπαστικών παραγόντων, όποτε κρίνεται αναπόφευκτο. Τα υγρά που επιλέγονται για την ενδοφλέβια χορήγηση είναι κυρίως *κρυσταλλοειδή*. Απαγορεύεται η χορήγηση υποτονικών διαλυμάτων και διαλυμάτων της γλυκόζης, διότι προκαλούν μείωση της ωσμωτικότητας του πλάσματος η οποία οδηγεί τελικά σε αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης.

### *Υπεραερισμός*

Ο έλεγχος του αεραγωγού, ιδίως σε ασθενείς με βαριά έκπτωση του επιπέδου συνείδησης, προστατεύει από την εισρόφηση, εξασφαλίζει επαρκή οξυγόνωση και επιτρέπει την πρόωπη έναρξη θεραπευτικού υπεραερισμού. Η υποξία πρέπει να αποφεύγεται με κάθε τρόπο ώστε να αποφευχθεί η αγγειοδιαστολή, η αύξηση του όγκου του αίματος και η άνοδος της ενδοκρανιακής πίεσης.

Ο υπεραερισμός μειώνει τον όγκο του αίματος, προκαλώντας αγγειόσπασμο στα φυσιολογικά αρτηριόλια. Ο θεραπευτικός υπεραερισμός ελαχιστοποιεί άμεσα την ICP, μειώνοντας την αιματική ροή στο φυσιολογικό εγκέφαλο. Φυσικά, υπάρχει πάντα ο κίνδυνος πρόκλησης εκτεταμένου αγγειόσπασμου κατά τον οξύ υπεραερισμό ιδιαίτερα στους κρανιοεγκεφαλικούς ασθενείς με μειωμένη CBF.

Ωστόσο, ο υπεραερισμός μπορεί να θεωρηθεί μόνο προσωρινό μέτρο, αφού η CBF επιστρέφει σχεδόν άμεσα στα προ υπεραερισμού επίπεδα, σαν αποτέλεσμα της μειωμένης εξωκυττάριας συγκέντρωσης διοξειδίου και της επανόδου στο φυσιολογικό του εξωκυττάρια pH. Οποιαδήποτε επακόλουθη αύξηση της τάσης του PaCO<sub>2</sub> πάνω από τα επίπεδα του PaCO<sub>2</sub> που έχει επιτευχθεί με τον θεραπευτικό υπεραερισμό έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της CBF. Αυτό είναι και ο λόγος που η επιστροφή στο φυσιολογικό του PaCO<sub>2</sub> μετά από παρατεταμένο υπεραερισμό προκαλεί αύξηση στη CBF και μπορεί να σχετίζεται με αυξημένη ICP.

### *Υποθερμία*

Η υποθερμία, ελαττώνοντας τον μεταβολισμό, μειώνει τις ενεργειακές απαιτήσεις του εγκεφάλου. Είναι γνωστό ότι, πτώση της θερμοκρασίας σώματος κατά 10<sup>o</sup> προκαλεί ελάττωση του ρυθμού κατανάλωσης O<sub>2</sub> κατά 50% και διπλασιασμό της ανοχής του εγκεφάλου στην ισχαιμία. Πειραματική υποθερμία, πριν από την εγκατάσταση ισχαιμίας, βελτιώνει τις βλάβες του τύπου της «μη ροής», καθυστερεί την -λόγω ισχαιμίας- έξοδο του K<sup>+</sup>, μειώνει τη συγκέντρωση των αμινοξέων, βελτιώνει στην μεταβολική εξισορρόπηση, όπως αυτή κατάγεται από το ενδοκυττάρια pH και τους δεσμούς υψηλής ενέργειας (ATP και ADP) και βελτιώνει την νευρολογική αποκατάσταση.

Ο μηχανισμός προστασίας της υποθερμίας στον εγκέφαλο -σύμφωνα με κάποιες θεωρίες- εμπλέκει την μειωμένη συγκέντρωση των αμινοξέων, καθώς και τη μείωση των προστανοειδών και των ελευθέρων ριζών Οξυγόνου.

Πειραματικά έχει αποδειχθεί ότι, σε ζώα και ανθρώπους, η υποθερμία μετά από παροδικό ισχαιμικό προστατεύει από την εγκεφαλική βλάβη τουλάχιστον κατά την αρχική φάση. Πάντως όμως, η θεραπευτική μεθισχαιμική έναρξη υποθερμίας, δεν έχει μελετηθεί εκτεταμένα.

Πρόσφατη κλινική μελέτη (φάση II), με μέτρια υποθερμία (32 °C - 33 °C), εφαρμοσμένη στις πρώτες 6 ώρες της ΚΕΚ, χωρίς να συνυπάρχει θλάση του εγκεφαλικού παρεγχύματος, καταδεικνύει ελάχιστη καρδιαγγειακή τοξικότητα, ελαχιστοποίηση της πιθανότητας εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων και μικρή βελτίωση του ασθενούς, όσον αφορά στην έκβαση της νευρολογικής κατάστασης, 3 μήνες μετά την κάκωση.

Ήπια υποθερμία (34° C), σύμφωνα με όλες τις ενδείξεις, παρέχει προστασία των νευρώνων, αλλά δεν υπάρχουν καταγεγραμμένες εργασίες που να το στηρίζουν. Εξάλλου, δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι, η ήπια υποθερμία επιβαρύνει τόσο την ολική όσο και την εστιακή εγκεφαλική ισχαιμία.

Η συνηθέστερη εφαρμογή της υποθερμίας, αφορά αγγειοχειρουργικές και καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, σε συνδυασμό με καρδιοπνευμονική παράκαμψη. Στην κλινική πράξη, είναι λογικό, να αποφεύγεται η υπερθερμία και να επιτρέπεται σε χειρουργικούς ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικής ισχαιμίας, να έχουν μια θερμοκρασία περίπου 35°C - 36°C.

### *Γλυκόζη*

Η ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος, είναι πρωταρχικής σημασίας για την προστασία του εγκεφάλου. Η κλινική εικόνα της υπογλυκαιμικής εγκεφαλικής βλάβης είναι προφανής και δεν μπορεί να διαλάθει της προσοχής. Η υπεργλυκαιμική όμως βλάβη, είναι λιγότερο οφθαλμοφανής και για τούτο ίσως περισσότερο επικίνδυνη. Αποδίδεται στην ενδοκυττάρια γαλακτική οξέωση, από τον αναερόβιο μεταβολισμό της γλυκόζης, που διευκολύνει δευτερογενείς παθολογικές διαδικασίες. Η αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας χρήζει μεγάλης

προσοχής, αφού η ασύνητη χορήγηση ινσουλίνης μπορεί να αυξήσει τα ενδοκυττάρια επίπεδα γλυκόζης και να ενισχύσει την γαλακτική οξέωση.

#### *Αιμοαραίωση*

Η ελάττωση του αιματοκρίτη ελαττώνει την γλοιότητα του αίματος, αυξάνει την εγκεφαλική αιματική ροή και βελτιώνει την παροχή οξυγόνου στον εγκέφαλο. Η μέτρια αιμοαραίωση σε ένα επίπεδο αιματοκρίτη 25% - 30% βελτιώνει την CBF ακόμη και όταν η αυτορρύθμιση είναι επηρεασμένη. Η αιμοαραίωση φαίνεται να είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση των απώτερων επιπλοκών μετά από υπαραχνοειδή αιμορραγία. Έχει υποστηριχθεί κατά καιρούς και η αιμοαραίωση με κολλοειδή διαλύματα, οι ανεπιθύμητες όμως δράσεις τους έχουν περιορίσει τη χρήση τους.

Τέλος, πρέπει να τονιστεί ότι, ορθή διαχείριση των κλινικών παραμέτρων σημαίνει καταγραφή (κατά το δυνατόν συνεχή) και παρακολούθηση των διακυμάνσεών τους (monitoring). Ο συνεχής έλεγχος του ΗΚΓ, της αρτηριακής πίεσης, της θερμοκρασίας, των σφύξεων, του SpO<sub>2</sub>, EtO<sub>2</sub>, της διούρησης, των ηλεκτρολυτών, της γλυκόζης και των αερίων του αίματος είναι υποχρεωτικός σε όλες τις χειρουργικές επεμβάσεις. Σε αγγειοχειρουργικές και νευροχειρουργικές επεμβάσεις, σε βαριές κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις σε αγγειακές βλάβες του εγκεφαλικού παρεγχύματος (αιμορραγικές και ισχαιμικές) είναι υποχρεωτική η χρήση εξειδικευμένου monitoring του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Το εξειδικευμένο monitoring του κεντρικού νευρικού συστήματος αφορά:

- τη μέτρηση της ενδοκρανιακής πίεσης (με υποσκληρίδιο, ενδοπαρεγχυματικό ή ακόμα ενδοκοιλιακό καθετήρα),
- τη μέτρηση της ιστικής οξυγόνωσης και της θερμοκρασίας του εγκεφαλικού ιστού, καθώς και
- την καταγραφή της εγκεφαλικής αιματικής ροής και των βιοχημικών δεικτών της ισχαιμίας του εγκεφαλικού ιστού.

Όλα τα παραπάνω, αποτελούν τον «χρυσό κανόνα» (gold standard) για την σωστή αντιμετώπιση του ασθενούς, αφού μπορούν να μας καθορίσουν τόσο τις κατάλληλες θεραπευτικές παρεμβάσεις όσο και τον σωστό χρόνο που θα πραγματοποιηθούν ώστε να έχουμε το καλλίτερο δυνατό αποτέλεσμα.

#### **ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Cowie D: the role of hypothermia in neurosurgical patient. Current opinion in Anaesthesiology 18: 496-500, 2005.
2. Cuchiara R: Clinical Neuroanaesthesia ed Churchill Livingstone 1998.
3. Giffard R and Jaffe R: Advances in understanding protection from cerebral ischemia Current opinion in Anesthesiology 15:495-500, 2002.
4. Hurn P and Kirsch J: Principles of neuroprotection. Critical care medicine: Perioperative management. Ed Lippincot – Raven pp 233-243, 1997.
5. ASA: Refresher course lectures 2004/2005.

## **ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΣΕ ΕΙΔΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ**

*Νικόλαος ΤΣΟΤΣΟΛΗΣ*

---

### **Βαθιά Υποθερμική Κυκλοφορική Παύση (Deep Hypothermic Circulatory Arrest – DHCA)**

Η DHCA αναφέρεται στη χρήση συστηματικής υποθερμίας ( $\leq 18^{\circ}\text{C}$ ) και σκόπιμης διακοπής της κυκλοφορίας για διάστημα μέχρι 60 λεπτών. Η τεχνική αυτή χρησιμοποιείται όταν η φύση της χειρουργικής επέμβασης είναι τέτοια που καθιστά τη συμβατική εξωσωματική κυκλοφορία (CPB) δύσχρηστη ή και αδύνατη. Η DHCA παρέχει ένα ακίνητο, αναίμακτο και ελεύθερο κανουλών χειρουργικό πεδίο, επιτρέποντας την ανεμπόδιστη χειρουργική προσπέλαση. Η υποθερμία, με την ελάττωση του κυτταρικού μεταβολισμού που προκαλεί, διατηρεί τα αποθέματα των υψηλής ενέργειας φωσφορικών και προστατεύει τα όργανα από βραχείες περιόδους ισχαιμίας. Στο ΚΝΣ ελαττώνεται η ηλεκτρική δραστηριότητα των νευρώνων και η απελευθέρωση των διεγερτικών νευροδιαβιβαστών. Τα οφέλη της υποθερμίας θα πρέπει να συνυπολογιστούν με τον σημαντικό αριθμό των δυνητικών προβλημάτων και επιπλοκών που προκαλεί.

## **Ασφαλής διάρκεια της κυκλοφορικής παύσης**

Αν και όλα τα όργανα κινδυνεύουν από βλάβη κατά τη διάρκεια της DHCA, ο εγκέφαλος είναι ο πλέον ευαίσθητος. Η ασφαλής διάρκεια της DHCA σε μια δεδομένη θερμοκρασία, ορίζεται ως η μέγιστη περίοδος συνεχούς κυκλοφοριακής παύσης η οποία δεν επιπλέκεται από σημαντική και μόνιμη νευρολογική βλάβη. Τα νεογνά και τα βρέφη ανέχονται μεγαλύτερες περιόδους DHCA απ' ό,τι οι ενήλικες. Η πλειοψηφία των ασθενών ανέχεται DHCA διάρκειας 30 min στους 18°C, ενώ μόλις τα 3/4 των ασθενών ανέχονται DHCA διάρκειας 45 min στην ίδια θερμοκρασία. Το φάσμα των νευρολογικών επιπλοκών μετά CPB και DHCA είναι παρόμοιο μ' αυτό που παρατηρείται γενικά στην καρδιοχειρουργική. Οι σπασμοί και η χοριοαθέτωση παρατηρούνται στο 20% των παιδιατρικών ασθενών.

## **Εγκεφαλική Προστασία**

### **Θερμοκρασία**

Η υποθερμία παραμένει ο πιο σημαντικός μηχανισμός εγκεφαλικής προστασίας. Η DHCA στους 15-20°C παρέχει την πιο παρατεταμένη ασφαλή περίοδο κυκλοφοριακής παύσης. Η τοποθέτηση παγοκύστεων στο κεφάλι επιβραδύνει την επαναθέρμανση του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της DHCA.

### **Αιμοαραίωση**

Η αγγειοσύσπαση και η αύξηση της γλοιότητας του αίματος λόγω της υποθερμίας οδηγούν σε διαταραχές της μικροκυκλοφορίας και σε ισχαιμία οργάνων. Η λογική της χρήσης της αιμοαραίωσης κατά τη διάρκεια της υποθερμικής CPB, αποσκοπεί στη βελτίωση της μικροκυκλοφορίας. Η χαμηλότερη αποδεκτή τιμή του αιματοκρίτη δεν έχει καθοριστεί. Αιματοκρίτης πάντως <10% οδηγεί σε ανεπαρκή ιστική οξυγόνωση κατά τη διάρκεια της ψύξης και σε κίνδυνο ιστικής υποξίας κατά τη διάρκεια της επαναθέρμανσης.

### **Διαχείριση της οξεοβασικής ισορροπίας**

Η αγγειοδιαστολή των εγκεφαλικών αγγείων που συνοδεύει τη χρήση του pH-stat, βελτιώνει τη διαδικασία της ψύξης του εγκεφάλου και εξασφαλίζει πιο ομοιογενή ψύξη στις βαθύτερες εγκεφαλικές δομές. Από την άλλη μεριά όμως η χρήση του pH-stat προκαλεί εγκεφαλική οξέωση και αυξάνει τον αριθμό των μικροεμβόλων λόγω της αυξημένης εγκεφαλικής αιματικής ροής (CBF). Από θεωρητικής πλευράς, η μεταπήδηση από τη χρήση του pH-stat στο alpha-stat, μετά την έναρξη της ψύξης και πριν την έναρξη της DHCA («διασταυρούμενη» διαχείριση) φαίνεται να παρέχει πλεονεκτήματα.

### **Ρύθμιση των επιπέδων σακχάρου**

Στενή ρύθμιση των επιπέδων σακχάρου σχετίζεται με βελτιωμένη κλινική έκβαση.

### **Φαρμακολογικοί παράγοντες**

Παρόλο που πλήθος αναισθητικών παραγόντων (π.χ. θειοπεντάλη, προποφόλη, ισοφλουράνιο) προκαλεί καταστολή της ηλεκτρικής εγκεφαλικής εκφόρτισης και σημαντική ελάττωση του ρυθμού του εγκεφαλικού μεταβολισμού, η νευροπροστατευτική τους αποτελεσματικότητα παραμένει αναπόδεικτη.

## **Χειρουργικές Τεχνικές**

### **Εκλεκτική Ορθόδρομη Εγκεφαλική Αρδευση (Selective Antegrade Cerebral Perfusion – SACP)**

Η τεχνική αυτή περιλαμβάνει την τοποθέτηση κάνουλας εκλεκτικά στο βραχιονοκεφαλικό στέλεχος ή στη μασχालιαία αρτηρία ή στις καρωτίδες. Οξυγονωμένο αίμα αντλείται μέσω μιας ξεχωριστής αρτηριακής γραμμής με ροή 5-10 ml/kg/min χωρίς η πίεση άρδευσης να ξεπερνά τα 150 mm Hg. Εκτός της πολυπλοκότητας του συστήματος και του συνωστισμού του χειρουργικού πεδίου λόγω της επιπλέον κάνουλας, η SACP συνοδεύεται και από αυξημένο κίνδυνο εμβολής. Ακέραιος κύκλος Willis απαιτείται όταν εφαρμόζεται ετερόπλευρη SACP. Μετακίνηση της κάνουλας μπορεί να οδηγήσει σε ανεπαρκή εγκεφαλική άρδευση, δίνοντας ένα ψευδές αίσθημα ασφάλειας.

### **Διαλείπουσα Εγκεφαλική Αρδευση (Intermittent Cerebral Perfusion – ICP)**

Εγκεφαλική αρδευση διακοπτόμενη από 20 λεπτές περιόδους DHCA έχει χρησιμοποιηθεί σαν μια εναλλακτική στρατηγική για να παραταθεί ο συνολικός χρόνος της DHCA. Υποστηρίζεται ότι η ICP προστατεύει τον εγκεφαλικό ιστό με την τροφοδότηση του εγκεφάλου με υψηλής ενέργειας φωσφορικά και με την απομάκρυνση των συσσωρευμένων άχρηστων μεταβολικών προϊόντων.

### **Παλίνδρομη Εγκεφαλική Αρδευση (Retrograde Cerebral Perfusion – RCP)**

Η παλίνδρομη εγκεφαλική αρδευση βασίζεται στο γεγονός ότι οι εγκεφαλικές φλέβες δεν έχουν βαλβίδες και περιλαμβάνει τη συνεχή χορήγηση ψυχρού (10-15°C) οξυγονωμένου αίματος μέσω μιας κάνουλας που τοποθετείται στην άνω κοίλη φλέβα. Η ροή αίματος προς τον εγκέφαλο είναι πιθανότερο να συμβαίνει μέσω της αζύγου παρά μέσω των έσω σφαγίτιδων που έχουν βαλβίδες. Ένα πολύ μικρό ποσοστό του αίματος που εισέρχεται στη SVC φθάνει τελικά στις εγκεφαλικές αρτηρίες. Για το λόγο αυτό, το ακριβές επίπεδο της CBF και του παρεχομένου μεταβολικού υποστρώματος δεν είναι δυνατό να καθοριστεί. Η προτεινόμενη αιματική ροή είναι 200-300 ml/min με πίεση < 25 mm Hg. Υψηλότερη πίεση αυξάνει την πιθανότητα εγκεφαλικού οιδήματος.

Στα θεωρητικά πλεονεκτήματα της RCP περιλαμβάνονται η πιο ομοιογενής ψύξη του εγκεφάλου, η έκπλυση φουσαλλίδων αέρα, εμβολικών συντριμμάτων και άχρηστων μεταβολικών προϊόντων, η πρόληψη της δημιουργίας μικροσυγκολλήσεων στην εγκεφαλική κυκλοφορία και η παροχή μεταβολικού υποστρώματος στον εγκέφαλο. Η παράταση της ασφαλούς διάρκειας της DHCA που επιτυγχάνεται με την RCP είναι μικρότερη απ' ό,τι με την SACP. RCP > 60 min συνοδεύεται από μόνιμες νευρολογικές βλάβες.

Οι περισσότερες επεμβάσεις που απαιτούν DHCA είναι πολύπλοκες και παρατεταμένης διάρκειας. Στενή και αρμονική συνεργασία απαιτείται ανάμεσα στον αναισθησιολόγο, τον τεχνικό της εξωσωματικής και τον χειρουργό. Πριν την έναρξη της DHCA, έμφαση θα πρέπει να δοθεί στη διατήρηση της αιμοδυναμικής σταθερότητας και στην επαρκή παροχή οξυγόνου στους ιστούς. Μετά την έναρξη της CPB, η συστηματική ψύξη επιτυγχάνεται από την διατήρηση της μηχανικής δραστηριότητας της καρδιάς. Η εμφάνιση VF σηματοδοτεί την ανάγκη για αποκλεισμό της αορτής και χορήγηση καρδιοπληγίας. Το κεφάλι καλύπτεται με παγοκύστες κατά τη διάρκεια της ψύξης. Η ψύξη συνεχίζεται μέχρι την επίτευξη σταθερής θερμοκρασίας σώματος στους 15-20°C για διάστημα τουλάχιστον 20 min. Το καταλληλότερο σημείο του σώματος για τη μέτρηση της θερμοκρασίας είναι συζητήσιμο, καθώς διαφορές θερμοκρασίας υφίστανται ανάμεσα στις διάφορες περιοχές του σώματος. Μέτρηση της θερμοκρασίας σε περισσότερα από ένα σημεία συστήνεται για την επιβεβαίωση της ομοιόμορφης ψύξης. Η μέτρηση της θερμοκρασίας στο ρινοφάρυγγα αντικατοπτρίζει τη θερμοκρασία του εγκεφάλου και είναι η προτιμητέα θέση μέτρησης. Η θερμοκρασία της κύστης ή του ορθού συχνά χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της θερμοκρασίας του σώματος.

Με την έναρξη της DHCA, η μηχανή της εξωσωματικής κλείνει και το αίμα παροχετεύεται εκτός του σώματος, μέσω της φλεβικής κάνουλας και της αναρρόφησης της καρδιοτομής, ώστε το χειρουργικό πεδίο να είναι αναίμακτο. Ο χρόνος έναρξης της DHCA σημειώνεται με ακρίβεια. Όλες οι εγχύσεις διακόπτονται και κάθε νευροπροστατευτικός παράγοντας θα πρέπει να είχε χορηγηθεί πριν το κλείσιμο της μηχανής.

Η άρση του αποκλεισμού της αορτής και η διάνοιξή της στην ατμόσφαιρα εκθέτει τις στεφανιαίες και εγκεφαλικές αρτηρίες στον κίνδυνο της αερώδους εμβολής. Με το τέλος της DHCA, επιμελής εξαέρωση με τοποθέτηση της κεφαλής σε χαμηλότερο επίπεδο από αυτό του σώματος και κάλυψη του χειρουργικού πεδίου με κρυσταλλοειδή θερμοκρασίας 4°C είναι επιβεβλημένη. Ο χρόνος τερματισμού της DHCA σημειώνεται με ακρίβεια.

Η επαναθέρμανση πρέπει να γίνεται με αργό ρυθμό με τη χρήση αγγειοδιασταλτικών ώστε να είναι όσο το δυνατόν ομοιογενής. Η επαναθέρμανση απαιτεί χρόνο 45-90 min ή και περισσότερο. Η υποθερμία επιδεινώνει τη νευρολογική βλάβη και θα πρέπει να αποφεύγεται με κάθε τρόπο.

Χορήγηση αναισθητικών φαρμάκων απαιτείται ώστε να αποφευχθούν φαινόμενα ανάκλησης.

Η μεταβολική οξέωση που συχνά εμφανίζεται, υποχωρεί χωρίς αντιμετώπιση, εφόσον η ροή της CPI είναι επαρκής. Η αιμοσυμπύκνωση με αιμοδιήθηση συχνά χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της επαναθέρμανσης ώστε να απομακρυνθεί η περίσσεια υγρών και να ελαττωθεί ο κίνδυνος της εγκεφαλικής ισχαιμίας λόγω αναίμακτου.