



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Καθηγητής
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΦΟΥΝΤΑΣ

Διδακτορική Διατριβή

ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΤΟΠΙΚΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΙΚΗΣ ΡΟΗΣ
ΜΕ ΤΗ ΜΕΘΟΔΟ ΤΗΣ THERMAL DOPPLER FLOWMETRY
ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΤΙΜΩΝ ΤΗΣ ΜΕ ΤΟ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ
(ΜΕΣΩ ΤΩΝ ΤΙΜΩΝ ΤΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΜΙΚΡΟΔΙΑΛΥΣΗΣ)
ΣΕ ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ

Υπό
ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ
Ιατρού Αναισθησιολόγου - Εντατικολόγου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους
των απαιτήσεων για την απόκτηση
του Διδακτορικού Διπλώματος

ΛΑΡΙΣΑ 2017



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΦΟΥΝΤΑΣ

Διδακτορική Διατριβή

**«ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΤΟΠΙΚΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΙΚΗΣ ΡΟΗΣ ΜΕ
ΤΗ ΜΕΘΟΔΟ ΤΗΣ THERMAL DOPPLER FLOWMETRY ΚΑΙ
ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΤΙΜΩΝ ΤΗΣ ΜΕ ΤΟ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟ
ΜΙΚΡΟΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ (ΜΕΣΩ ΤΩΝ ΤΙΜΩΝ ΤΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ
ΜΙΚΡΟΔΙΑΛΥΣΗΣ) ΣΕ ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ»**

υπό

ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ

Ιατρός Αναισθησιολόγος - Εντατικολόγος

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2017

© 2017 Παπαδόπουλος Δημήτριος

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν. 5343/1932).

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής

(4^η/15-02-2017 ΓΣΕΣ):

1^{ος} Εξεταστής	Φουντάς Κωνσταντίνος
(Επιβλέπων)	Καθηγητής Νευροχειρουργικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2^{ος} Εξεταστής	Πατεράκης Κωνσταντίνος
	Επίκουρος Καθηγητής Νευροχειρουργικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3^{ος} Εξεταστής	Βρετζάκης Γεώργιος
	Αναπληρωτής Καθηγητής Αναισθησιολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
4^{ος} Εξεταστής	Ζακυνθινός Επαμεινώνδας
	Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
5^{ος} Εξεταστής	Αρναούτογλου Ελένη
	Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
6^{ος} Εξεταστής	Μακρής Δημοσθένης
	Επίκουρος Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
7^{ος} Εξεταστής	Δαρδιώτης Ευθύμιος
	Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

- ☉ 18/11/2008. Προσχέδιο της Διατριβής.
- ☉ 23/03/2009. Αίτηση υποψηφιότητας για Διδακτορική Διατριβή με τίτλο: «Μελέτη της τοπικής εγκεφαλικής αιματικής ροής με τη Μέθοδο της Thermal Doppler Flowmetry και συσχέτιση των τιμών της με το κυτταρικό μικροπεριβάλλον (μέσω των τιμών της εγκεφαλικής μικροδιάλυσης) σε Υπαραχνοειδή Αιμορραγία»
- ☉ Τομέας νευρολογίας και αισθητηρίων οργάνων - κατάθεση πρωτοκόλλου.
- ☉ 01/04/2009. Γενική συνέλευση ειδικής σύνθεσης του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.
- ☉ 30/04/2009. Ανακοίνωση – Ορισμός Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής για εκπόνηση Διδακτορικής Διατριβής. Αρ πρωτ: 2113.
- ☉ 12/11/2009. Πρώτος ασθενής.
- ☉ 06/12/2010. Κατάθεση προόδου για το 1ο έτος.
- ☉ 22/03/2011. Αναρτημένη ανακοίνωση: Papadopoulos D., Komnos A., Filippidis A.S., Chatzopoulos T., Fountas K., Vretzakis G., Paterakis K., Karangelis D. & Zafeiridis T.K. (2011). Correlation of Thermal Doppler Flowmetry, PbrO₂ and Microdialysis values in patients with Severe Subarachnoid Hemorrhage and Traumatic Brain Injury (a preliminary report). In: 31st International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. Brussels, Belgium, 22-25 March.
- ☉ 02/08/2011. Κατάθεση προόδου για το 2ο έτος.
- ☉ 2012-2013. Παρακολούθηση μετεκπαιδευτικών μαθημάτων της Κλινικής Εντατικής Θεραπείας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομειακού Λάρισας.
- ☉ 28/01/2013. Τελευταίος ασθενής - εξιτήριο 16/3/2013.
- ☉ 03/09/2013. Κατάθεση προόδου για το 3ο έτος.
- ☉ 30/10/2013. Τελική καταγραφή δεδομένων μικροδιάλυσης – έναρξη επεξεργασίας των δεδομένων.
- ☉ 18/03/2014. Αναρτημένη ανακοίνωση: Papadopoulos D.C., Papamichalis P., Filippidis A.S., Karangelis D., Bekiari Th., Fountas K.N., Vretzakis G., Paterakis K.N. & Komnos A. (2014). Correlation of Thermal Doppler Flowmetry and Microdialysis values in patients with Severe Subarachnoid Hemorrhage and Traumatic Brain Injury. In: 34th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. Brussels, Belgium, 18-21 March.
- ☉ 13/06/2014: Management of head injured patient. Ομιλία με τίτλο: Multimodal Monitoring in Head Injuries. Διοργάνωση: Πανεπιστημιακή Νευροχειρουργική κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας. Λάρισα
- ☉ 20/10/2014. Λήξη της στατιστικής επεξεργασίας των δεδομένων, έναρξη συγγραφής του ειδικού τμήματος.
- ☉ 14/11/2014. Αναρτημένη ανακοίνωση: Παπαδόπουλος Δ., Παπαμιχάλης Π., Φιλιππίδης Α., Καραγγέλης Δ., Μπεκιάρη Θ., Φουντάς Κ., Βρετζάκης Γ., Πατεράκης Κ. & Κομνός Α. (2014). Συσχέτιση των τιμών της θερμικής Doppler ροομετρίας και της μικροδιάλυσης σε ασθενείς με Σοβαρή Υπαραχνοειδή Αιμορραγία και Τραυματική Κάκωση Εγκεφάλου. Στο: 15^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας. Αθήνα, 14-16 Νοεμβρίου.
- ☉ 25/11/2014. Κατάθεση προόδου για το 4ο έτος.

- ☉ 16/03/2015. Παρουσίαση αρχικής μορφής του άρθρου στην τριμελή επιτροπή.
- ☉ 17/04/2015. Παρουσίαση της αρχικής μορφής της διατριβής στην τριμελή επιτροπή.
- ☉ 12/06/2015: 6^ο εκπαιδευτικό σεμινάριο με θέμα: Έλεγχος ενδοκράνιας υπέρτασης. Ομιλία με τίτλο: διάγνωση και παρακολούθηση. Διοργάνωση: Κλινική Εντατικής Θεραπείας Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας. Βόλος.
- ☉ 11/01/2016. Αίτηση για παράταση της εκπόνησης της Διδακτορικής Διατριβής.
- ☉ 08/02/2016. Αρχική κατάθεση του άρθρου στο Polish Journal of Neurology and Neurosurgery.
- ☉ 02/04/2016. Cranial Trauma Workshop «Diagnosis & Management of Head and Peripheral Nerve Injury». Instructor στο hands on «Invasive Multimodality Monitoring Workshop». Διοργάνωση: Πανεπιστημιακή Νευροχειρουργική κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας. Λάρισα.
- ☉ 26/05/2016. Ενσωμάτωση των δεδομένων του Περιεχόμενου Εγκεφαλικού Ύδατος από την Hemedex.
- ☉ 19/08/2016. Υποβολή της αναθεώρησης του άρθρου.
- ☉ 18/11/2016. Τελική αποδοχή του άρθρου: Papadopoulos D., Filippidis A., Krommidas G., Vretzakis G., Paterakis K., Komnos A. & Fountas K.N. Regional cerebral blood flow and cellular environment in subarachnoid hemorrhage: A thermal Doppler flowmetry and microdialysis study. Neurologia i Neurochirurgia Polska, 2016.
- ☉ 25/11/2016. Αίτηση της Τριμελούς προς τον Τομέα Νευρολογίας και Αισθητηρίων Οργάνων για την συγκρότηση Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής.
- ☉ 15/02/2017. Γενική συνέλευση ειδικής σύνθεσης του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.
- ☉ 11/04/2017. Παρουσίαση και υποστήριξη της Διδακτορικής Διατριβής στην Επταμελή Επιτροπή. Η Επιτροπή βαθμολόγησε με «Άριστα» τη Διδακτορική Διατριβη.

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ – ΑΡΘΡΑ ΠΟΥ ΠΡΟΕΚΥΨΑΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ.

Άρθρο

Papadopoulos D., Filippidis A., Krommidas G., Vretzakis G., Paterakis K., Komnos A. & Fountas K.N. Regional cerebral blood flow and cellular environment in subarachnoid hemorrhage: A thermal doppler flowmetry and microdialysis study. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 2016.

Ανακοινώσεις σε Διεθνή Συνέδρια

2014

Papadopoulos D.C., Papamichalis P., Filippidis A.S., Karangelis D., Bekiari Th., Fountas K.N., Vretzakis G., Paterakis K.N. & Komnos A. (2014). Correlation of Thermal Doppler Flowmetry and Microdialysis values in patients with Severe Subarachnoid Hemorrhage and Traumatic Brain Injury. In: 34th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. Brussels, Belgium, 18-21 March.

2011

Papadopoulos D., Komnos A., Filippidis A.S., Chatzopoulos T., Fountas K., Vretzakis G., Paterakis K., Karangelis D. & Zafeiridis T.K. (2011). Correlation of Thermal Doppler Flowmetry, PbrO₂ and Microdialysis values in patients with Severe Subarachnoid Hemorrhage and Traumatic Brain Injury (a preliminary report). In: 31st International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. Brussels, Belgium, 22-25 March.

Ανακοινώσεις σε Ελληνικά Συνέδρια

2014

Παπαδόπουλος Δ., Παπαμιχάλης Π., Φιλιππίδης Α., Καραγγέλης Δ., Μπεκιάρη Θ., Φουντάς Κ., Βρετζάκης Γ., Πατεράκης Κ. & Κομνός Α. (2014). Συσχέτιση των τιμών της θερμικής Doppler ροομετρίας και της μικροδιάλυσης σε ασθενείς με Σοβαρή Υπαραχνοειδή Αιμορραγία και Τραυματική Κάκωση Εγκεφάλου. Στο: 15^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας. Αθήνα, 14-16 Νοεμβρίου.

Ομιλίες - Παρουσιάσεις

- ✚ 02/04/2016: Παπαδόπουλος Δ. Cranial Trauma Workshop: Diagnosis & Management of Head and Peripheral Nerve Injury», Instructor στο hands-on «Invasive Multimodality Monitoring Workshop». Διοργάνωση: Πανεπιστημιακή Νευροχειρουργική κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας. Λάρισα.
- ✚ 12/06/2015: Παπαδόπουλος Δ. (2015). 6^ο εκπαιδευτικό σεμινάριο με θέμα: Έλεγχος Ενδοκράνιας Υπέρτασης. Ομιλία με τίτλο: διάγνωση και παρακολούθηση. Διοργάνωση: Κλινική Εντατικής Θεραπείας Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας. Βόλος.
- ✚ 13/06/2014: Παπαδόπουλος Δ. Management of head injured patient. Ομιλία με τίτλο: Multimodal Monitoring in Head Injuries. Διοργάνωση: Πανεπιστημιακή Νευροχειρουργική κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας. Λάρισα.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η εκπόνηση και ολοκλήρωση της Διδακτορικής μου Διατριβής θα ήταν αδύνατη χωρίς τη συνεχή βοήθεια και τη διαρκή υποστήριξη πολλών ανθρώπων. Θεωρώ ότι αυτό το ευχαριστήριο σημείωμα είναι ένας ελάχιστος φόρος τιμής σε αυτούς που όχι μόνο συνέβαλαν στην περάτωση αυτής της μελέτης, αλλά και σε αυτούς που με έχουν επηρεάσει σε ηθικό, προσωπικό και επαγγελματικό επίπεδο.

Αρχικά, θέλω να εκφράσω τις εγκάρδιες και ειλικρινείς ευχαριστίες μου στον Επιβλέπων, Καθηγητή Ιατρικής, κ. Φουντά Κωνσταντίνο για την μεταλαμπάδευση της επιστημονικής του γνώσης. Η εμπιστοσύνη και η διαρκής υποστήριξη του βοήθησαν στην επιτυχή επίλυση των προβλημάτων που παρουσιάστηκαν κατά τη συγγραφή. Η εμπειρία, οι γνώσεις, η ψυχραιμία και οι στοχευμένες συμβουλές του με οδήγησαν στην ολοκλήρωση αυτής της προσπάθειας.

Ευχαριστίες αποδίδω στον Επίκουρο Καθηγητή Ιατρικής, κ. Πατεράκη Κωνσταντίνο, ο οποίος με τις έγκαιρες συμβουλές του, την άοκνη υποστήριξη του, την εύστοχη και αναλυτική κριτική του, βοήθησε ουσιαστικά στην εξέλιξη και την ολοκλήρωση της διατριβής μου.

Είμαι εξόχως ευγνώμων στον αγαπητό μου Καθηγητή, κ. Βρετζάκη Γεώργιο που με τη διδασκαλία του φρόντισε από τα χρόνια της ειδικότητας να καλλιεργήσει την επιστημονική μου περιέργεια, με παρακίνησε ενεργητικά να αναλάβω αυτή την προσπάθεια, και με βοήθησε να αντιμετωπίσω όλες τις δυσκολίες που συνάντησα σε επαγγελματικό και προσωπικό επίπεδο, στα χρόνια της φιλίας που μας συνδέουν.

Ευχαριστώ τους Καθηγητές Ιατρικής, κ. Ζακυνθινό Επαμεινώνδα, κα Αρναούτογλου Ελένη, κ. Μακρή Δημοσθένη και κ. Δαρδιώτη Ευθύμιο, μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής, για τον προσωπικό χρόνο που αφιέρωσαν, τον κόπο που κατέβαλλαν, και την τιμή που μου έκαναν να αξιολογήσουν και να κρίνουν την προσπάθεια μου.

Θέλω να εκφράσω την βαθιά ευγνωμοσύνη μου στον Διευθυντή της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, κ. Κομόν Απόστολο, για την πολύτιμη βοήθεια του τόσο στο σχεδιασμό και την υλοποίηση της διδακτορικής μου διατριβής, όσο και την ενεργή υποστήριξη του σε όλους τους τομείς της προσωπικής και επαγγελματικής μου ζωής. Πρόκειται για έναν άνθρωπο εμπνευσμένο, ένα Διευθυντή που στοχεύει στη βελτίωση της ποιότητας και την πρόοδο των συνεργατών του, ένα φωτεινό υπόδειγμα της ιατρικής επιστήμης.

Θέλω να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην κα Σαμαρά Μαίρη-Μπαρμπούτα, Διευθύντρια μου κατά την ειδικότητα της Αναισθησιολογίας, η οποία με την ευθύτητα, την αμεσότητα, την ταπεινότητα, την αφοσίωση της στην Ιατρική, και την αγάπη της για τον ασθενή, μου δώρισε ηθικά και επιστημονικά εφόδια τα οποία με επηρεάζουν βαθύτατα.

Ειδική μνεία αξίζει στον αγαπητό συνάδελφο κ. Κρομμύδα Γεώργιο για την ανεκτίμητη βοήθεια του στη στατιστική επεξεργασία των δεδομένων και στη δημιουργία εύληπτων τρόπων παρουσίασης των αποτελεσμάτων.

Εκφράζω τις ευχαριστίες μου στους αγαπητούς συναδέλφους Νευροχειρουργούς κα Τάσιου Αναστασία, κ. Γάτο Χαράλαμπο και κ. Μπρότη Αλέξανδρο για την ουσιαστική συνδρομή τους στη τοποθέτηση των ενδοκράνιων καθετήρων της μελέτης καθώς και στη παροχή διεγχειρητικών εικόνων από το αρχείο της κλινικής τους.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τους Drs H.F. Bowman και S.D. Greenwald από την εταιρεία Hemedex, και τον αγαπητό συνάδελφο Νευροχειρουργό, κ. Φιλίππιδη Αριστοτέλη για την πολύτιμη βοήθεια και συνεργασία από την οποία προέκυψαν οι υπολογισμοί του Περιεχόμενου Ύδατος του Εγκεφάλου.

Ευχαριστώ τους Ιατρούς κ. Χριστοδούλου Βησσαρίωνα, κ. Παράφορο Γεώργιο, κ. Μπαμπαλή Δημήτριο, κ. Ζαφειρίδη Τηλέμαχο, κ. Παπαμιχάλη Παναγιώτη, κ. Καραγιάννη Σπυρίδωνα και κα Ζησοπούλου Βασιλική, τις Προιστάμενες κα Μπελογιάννη Αθανασία και κα Σισκάκη Αρίστη, όλους τους Νοσηλευτές, τους Φυσιοθεραπευτές και το Προσωπικό της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, οι οποίοι με υποστήριξαν στη προσπάθειά μου, βοήθησαν στη συλλογή δειγμάτων και εργάζονται ακούραστα με μοναδικό σκοπό, το καλό των ασθενών μας και την πλήρη αποκατάστασή τους.

Θέλω να ευχαριστήσω την Ελένη Καλαμπαλίκη για το σχεδιασμό, τον Γιάννη Πέτρου από την «Korax» για την επιμέλεια του εξώφυλλου και τον Γιάννη Παπαδόπουλο από την «Μουτζούρα» για τη βιβλιοδεσία και την επιμέλεια της έντυπης έκδοσης

Ευχαριστώ τους γονείς μου και την αδελφή μου, τη γυναίκα μου Δώρα και την κόρη μας, Μαρία-Ζωή, που η αγάπη τους, η καλοσύνη, η υπομονή, η κατανόηση και το χάδι τους, είναι η πιο σημαντική ψυχική υποστήριξη. Αυτοί μου δίνουν κουράγιο για να προσπαθώ και την θέληση για διαρκή βελτίωση.

Τέλος, θα ήθελα να προσφέρω την εγκάρδια και ταπεινή μου ευχαριστία στους ασθενείς και τους συγγενείς τους, που βρίσκουν το θάρρος και μας εμπιστεύονται τους αγαπημένους τους, σε συγκυρίες δύσκολες γι' αυτούς.

Δημήτριος Παπαδόπουλος

*Στην Οικογένεια και τους Δασκάλους μου
Στους Ασθενείς
Στους Συναδέλφους και Φίλους μου*

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

Προσωπικά στοιχεία

Όνοματεπώνυμο: Δημήτριος Χ. Παπαδόπουλος
Ημερομηνία γεννήσεως: 10 Σεπτεμβρίου 1975
Οικογενειακή κατάσταση: Έγγαμος με ένα τέκνο
Διεύθυνση οικίας: Μ. Μπότσαρη 2
Λάρισα, 41222
Τηλ: 2411 101463
Κινητό τηλ: 6973039339
E-mail: dcpapadopoulosmd@gmail.com

Διεύθυνση εργασίας: Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας
Τσακάλωφ 1
Λάρισα 41222
Τηλ: 2410 532787

Τίτλοι

1. Πτυχίο Ιατρικής, 2^{ης} Ιατρικής Σχολής - Πανεπιστημίου του Καρόλου, Πράγα, Τσεχία, 1999.
2. Μετεκπαίδευση και πιστοποίηση στην Επείγουσα Προνοσοκομειακή Ιατρική του Ε.Κ.Α.Β, 2005.
3. Ειδικότητα Αναισθησιολογίας, Λάρισα, Δεκέμβριος 2008.
4. Υποψήφιος Διδάκτωρ Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μάρτιος 2009.
5. Εξειδίκευση στην Εντατική Θεραπεία, Λάρισα, Οκτώβριος 2012.
6. Μεταπτυχιακός φοιτητής στο Master (MSc) Διοίκηση Μονάδων Υγείας. Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο 2016.

Παρούσα θέση

Ειδικός Αναισθησιολόγος-Εντατικολόγος, Επιμελητής Α΄ στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας με Διευθυντή τον Αναισθησιολόγο-Εντατικολόγο Dr. Απόστολο Κομό (Οκτώβριος 2016 μέχρι σήμερα).

Κλινική εμπειρία - Προϋπηρεσία

Ειδικός Αναισθησιολόγος-Εντατικολόγος, Επιμελητής Β΄ στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας με Διευθυντή τον Αναισθησιολόγο-Εντατικολόγο Dr. Απόστολο Κομό (Σεπτέμβριος 2010 μέχρι Οκτώβριος 2016).

Ειδικός Αναισθησιολόγος-Εντατικολόγος σε περιστατικά παιδων-νεογνών στη Παιδοχειρουργική Ανθρωπιστική Αποστολή της

Mission Anthropos στο Ayder της Αιθιοπίας (Απρίλιος, 2011).

Ειδικός Αναισθησιολόγος (Εξειδικευόμενος Εντατικολόγος) στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, με Διευθυντή τον Αναισθησιολόγο-Εντατικολόγο Dr. Απόστολο Κομό (Μάρτιος 2010 μέχρι Σεπτέμβριος 2010).

Ειδικός Αναισθησιολόγος Επικουρικός Επιμελητής στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, με Διευθυντή τον Αναισθησιολόγο-Εντατικολόγο Dr. Απόστολο Κομό (Μάρτιος 2009 μέχρι Μάρτιος 2010).

Ειδίκευση

Ειδίκευση στην Αναισθησιολογία (Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, 2003-2008).

Εξειδίκευση στην Εντατικολογία (Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, 2010-2012).

Μετεκπαίδευση

2002 - Σήμερα: συνεχείς μετεκπαιδεύσεις σε ATLS, BLS, PHTLS, FCCS, ΕΠΙ-ΕΚΑΒ, APLS, Transesophageal Echocardiography Part 1 & 2 (Royal College of Anaesthetists), Advanced airway management (E.E.D.A.), INTERCEPT, FEEA-CEEAA, Infectious Diseases, Critical Care Ultrasounds, Critical Care Nephrology.

Ακαδημαϊκό έργο

- 15 εργασίες σε διεθνή επιστημονικά περιοδικά.
- 8 ανακοινώσεις σε διεθνή επιστημονικά συνέδρια.
- 34 ανακοινώσεις σε Ελληνικά συνέδρια.
- Συγγραφέας κεφαλαίου σε 1 διεθνές βιβλίο χειρουργικής.
- Συγγραφέας κεφαλαίων σε 6 Ελληνικά βιβλία Εντατικολογίας, Αναισθησιολογίας και Νευροχειρουργικής.

Ξένες γλώσσες

- Αγγλικά: Michigan Proficiency of English Language
- Γερμανικά: Zertificat Grundstufe auf der Deutscher Sprache
- Τσέχικα

ΜΕΛΟΣ ΕΛΛΗΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΔΙΕΘΝΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ

European Society of Intensive
Care Medicine.

European Society of
Anaesthesiology.

Society of Critical Care Medicine.

Ελληνική Εταιρία Εντατικής
Θεραπείας.

Society of Critical Care Medicine
(pediatric chapter).

Ελληνική Αναισθησιολογική
Εταιρία.

European Association of
Cardiothoracic
Anaesthesiologists.

Εταιρία Αναισθησιολογίας και
Εντατικής Ιατρικής Βορείου
Ελλάδας.

Ελληνική Εταιρία Διαχείρισης
Αεραγωγού.

ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ

ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ ΣΕ ΒΙΒΛΙΑ

ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ

Karkos C.D., Papadopoulos D., Wilson G., Sheen A. & Tait W. Arterial complications and total knee replacement. In: Association of Surgeons-in-Training (ASiT) Yearbook 2003-2004. The Rowan Group, London, 2004, pp. 92-3.

ΕΛΛΗΝΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ

1. Παπαδόπουλος Δ. & Κομνός Α. Αντιμετώπιση των κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων στο Νοσοκομείο (Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών - Μονάδα Εντατικής Θεραπείας). Στο: Κρανιοεγκεφαλικές Κακώσεις - Τα Επιμέρους του Συνόλου. Επιμέλεια: Χατζηγεωργίου Γ. Ιατρικές εκδόσεις Κωνσταντάρας, Αθήνα, 2015.
2. Παπαδόπουλος Δ., Ζαφειρίδης Τ., Χόβας Α. & Κομνός Α. Διαταραχές του επιπέδου συνείδησης. Στο: Γενικές αρχές Νευροχειρουργικής. Επιμέλεια: Φουντάς Κ. Ιατρικές εκδόσεις Κωνσταντάρας, Αθήνα, 2014.
3. Συμμετοχή στην μετάφραση της ελληνικής έκδοσης του διεθνούς συγγράμματος αναφοράς «Κλινική Αναισθησιολογία» 4^η έκδοση. Των Edward Morgan G., Maged M.S. & Murray M.J. Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε., 2012.
4. Παπαδόπουλος Δ., Ζαφειρίδης Τ., Παράφορος Γ. & Κομνός Α. Μηχανική υποστήριξη της αναπνοής στις βλάβες του ΚΝΣ. Στο: Μηχανική υποστήριξη οργανικών συστημάτων. Επιμέλεια: Μπαλτόπουλος Γ. Εκδόσεις CMYK, Αθήνα, 2012, σελ. 337- 344.

5. Παπαδόπουλος Δ. & Κομνός Α. Νευρογενές Πνευμονικό Οίδημα. Στο: Πνευμονικό Οίδημα. Επιμέλεια: Μπαλτόπουλος Γ. Εκδόσεις Πασχαλίδη, Αθήνα, 2011, σελ. 167-173.
6. Παπαδόπουλος Δ. & Κομνός Α. Υπαραχνοειδής Αιμορραγία. Στο: Κατευθυντήριες Οδηγίες. Επιμέλεια: Μπαλτόπουλος Γ. Εκδόσεις Πασχαλίδη Αθήνα, 2010, σελ. 973-983.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. Papadopoulos D., Filippidis A., Krommidas G., Vretzakis G., Paterakis K., Komnos A. et al. Regional cerebral blood flow and cellular environment in subarachnoid hemorrhage: A thermal Doppler flowmetry and microdialysis study. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 2016.
2. Karkos P.D., Repanos C., Caldera S., Kim D., & Papadopoulos D. Microlaryngoscopy and the Hunsaker tube. *Clin Otolaryngol.* 2012; 37:501-2.
3. Paraforou T., Paterakis K., Fountas K., Paraforos G., Chovas A., Tasiou A. et al. Cerebral perfusion pressure, microdialysis biochemistry and clinical outcome in patients with traumatic brain injury. *BMC Res Notes.* 2011; 4:540.
4. Tagarakis G.I., Karangelis D., Voucharas C., Daskalopoulos M.E., Koufakis T., Mouzaki M. et al. Why are heart operations postponed? *J Cardiothorac Surg.* 2011; 6:106.
5. Nikaina I., Paterakis K., Paraforos G., Dardiotis E., Chovas A., Papadopoulos D. et al. Cerebral perfusion pressure, microdialysis biochemistry and clinical outcome in patients with spontaneous intracerebral hematomas. *J Crit Care.* 2012; 27(1):83-88.
6. Tagarakis G.I., Karangelis D., Daskalopoulos M.E., Papadopoulos D., Koufakis T., Karantzis I. et al. Double auricles of the right atrium: a unique anatomic deformity. *BMC Cardiovasc Disord.* 2011; 11:17.
7. Karangelis D., Tagarakis G., Skoumis G., Papadopoulos D., Kalafati G., Stylianakis G. et al. Spontaneous left side pneumothorax and myocardial infarction: rare but potentially lethal coexistence that can frustrate clinicians. *GenThorac Cardiovasc Surg.* 2011; 59: 202-204.

8. Karangelis D., Karkos C.D., Tagarakis G.I., Oikonomou K., Karkos P.D., Papadopoulos D. et al. Thoracic injuries resulting from intimate partner violence. *J Forensic Leg Med.* 2011; 18:119-20.
9. Karangelis D., Karkos C., Tagarakis G., Papadopoulos D., & Tsilimingas N. Traumatic diaphragmatic rupture: a silent killer. *Am Surg.* 2011; 77:E55-56.
10. Karangelis D., Tagarakis G., Karkos C., Pantelaki I., Desimonas N., Papadopoulos D. et al. Rib fractures and pain peak 2 weeks down the line: myth or a fact? *Am J Emerg Med.* 2011; 29:229.
11. Tagarakis G.I., Karangelis D., Baddour A.J., Daskalopoulos M.E., Liouras V.T., Papadopoulos D. et al. An alternate solution for the treatment of ascending aortic aneurysms: the wrapping technique. *J Cardiothorac Surg.* 2010; 5:100.
12. Tagarakis G.I., Karangelis D., Baddour A.J., Desimonas N., Tsantsaridou A., Daskalopoulos M.E. et al. Coronary artery surgery in a man with achondroplasia: a case report. *J Med Case Reports.* 2010; 4:348.
13. Karangelis D., Tagarakis G.I., Daskalopoulos M., Skoumis G., Desimonas N., Saleptsis V. et al. Intrapleural instillation of autologous blood for persistent air leak in spontaneous pneumothorax - is it as effective as it is safe? *J Cardiothorac Surg.* 2010; 5:61.
14. Filippidis A.S., Papadopoulos D., Kapsalaki E.Z. & Fountas K.N. Role of the S100B serum biomarker in the treatment of children suffering from mild traumatic brain injury. *Neurosurg Focus.* 2010; 29:E2.
15. Karkos P.D., Karkos C.D., Leong S.C., Sivaji N., Papadopoulos D. & Assimakopoulos A.D. Lemierre syndrome: no delays in management. *Am J Emerg Med.* 2010; 28:844.e1-2.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. Χόβας Α., Τασόπουλος Κ., Παπαδόπουλος Δ. & Κομνός Α. Η διαχείριση ποιότητας στην εντατική θεραπεία. Το παράδειγμα της μονάδας εντατικής θεραπείας του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας. Ο Ιπποκράτης, Τεύχος 7, Οκτώβριος - Δεκέμβριος 2008.

ΔΙΔΑΚΤΙΚΟ - ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

1. 2005-2007: Διδακτικό έργο στο Ι.Ε.Κ. Ε.Κ.Α.Β.
2. 2006: Fundamentals of Critical Care Support Instructor Course. (S.C.C.M.).
3. 2007-2008: Εκπαιδευτής του Pediatric Life Support E.R.C. - Κ.Ε.Σ.Υ.

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

A. ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

2009: Έναρξη εκπόνησης διδακτορικής διατριβής με θέμα: Μελέτη της τοπικής εγκεφαλικής αιματικής ροής με τη Μέθοδο της Thermal Doppler Flowmetry και συσχέτιση των τιμών της με το κυτταρικό μικροπεριβάλλον (μέσω των τιμών της εγκεφαλικής μικροδιάλυσης) σε Υπαραχνοειδή Αιμορραγία. (Αρ. Πρωτ. 2113. 30/04/09).

Τριμελής επιτροπή:

Φουντάς Κωνσταντίνος - Επιβλέπων (Καθηγητής Νευροχειρουργικής)

Πατεράκης Κωνσταντίνος (Επίκουρος Καθηγητής Νευροχειρουργικής)

Βρετζάκης Γεώργιος (Αναπληρωτής Καθηγητής Ανασθησιολογίας)

B. ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΕΣ ΣΠΟΥΔΕΣ

2016: Μεταπτυχιακός φοιτητής στο Master (MSc) Διοίκηση Μονάδων Υγείας που διοργανώνει το Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο. Το Μεταπτυχιακό έχει ελάχιστη διάρκεια 3 έτη.

Γ. ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ - ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ

Από το Μάιο του 2009 έως το 2013, εργάστηκα ως άμισθος βοηθός στο Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας, της Ιατρικής Σχολής Θεσσαλίας, υπό την επίβλεψη του Επίκουρου Καθηγητή κ. Αηδονίδη.

Κατά τη διάρκεια της παραμονής μου στο εργαστήριο εξοικειώθηκα με τις βασικές πειραματικές μεθόδους και εφάρμοσα πειραματικές εργαστηριακές τεχνικές, ενώ πήρα μέρος σε ένα ερευνητικό πρόγραμμα του εργαστηρίου με θέμα τις ιδιότητες του καρδιακού μυός, την ηλεκτρική αγωγιμότητα και την οδό έναρξης της καρδιάς, το οποίο έχει ήδη δημοσιευθεί σε διεθνή συνέδρια.

Δ. ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΕΙΣ

1. GCP - Good Clinical Practice Certification. Provided by NIDA Clinical Trials Network (Valid until 9/2/19).
2. TDG - Transportation of Dangerous Goods. Provided by Mayo Clinic Medical Laboratories (Valid until 16/6/18).

Ε. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΑ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ

EVADE: Phase II, Proof-of-concept, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI3902 in Mechanically Ventilated Patients for the Prevention of Nosocomial Pneumonia Caused by *Pseudomonas aeruginosa*.

ART 123: Phase III, Randomized, double-blind, placebo-controlled, study to assess the safety and efficacy of art-123 in subjects with severe sepsis and coagulopathy.

CREACTIVE: Prospective, longitudinal data collection and Comparative Effectiveness Research (CER) for Traumatic Brain Injury (TBI).

PROSAFE: Promote patient safety and quality improvement in critical care towards a significant reduction of observed mortality rates and economic costs through the improvement of outcomes and reduction of medical errors.

MAGIC BULLET: Phase IV, Randomized, open label, multicenter and non inferiority trial to compare safety and efficacy of colistin instead of meropenem IV for empirical treatment of Ventilator-Associated Pneumonia.

Διδακτορική Διατριβή

Μελέτη της τοπικής εγκεφαλικής αιματικής ροής με τη Μέθοδο της Thermal Doppler Flowmetry και συσχέτιση των τιμών της με το κυτταρικό μικροπεριβάλλον (μέσω των τιμών της εγκεφαλικής μικροδιάλυσης) σε Υπαραχνοειδή Αιμορραγία

υπό

ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ

Ιατρός Αναισθησιολόγος - Εντατικολόγος

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2017

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- 1. Δρ. Φουντάς Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευροχειρουργικής**
- 2. Δρ. Πατεράκης Κωνσταντίνος, Επίκουρος Καθηγητής Νευροχειρουργικής**
- 3. Δρ. Βρετζάκης Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Αναισθησιολογίας**

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ	16
ΔΙΔΑΚΤΙΚΟ - ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΟ	19
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	26
ABSTRACT.....	29
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	33
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο: ΑΝΑΤΟΜΙΑ.....	36
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο: Η ΡΟΗ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟ	38
2.1 ΤΟ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΤΗΣ ΑΥΤΟΡΡΥΘΜΙΣΗΣ	39
2.2 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΙΟΝΤΩΝ.....	42
2.3 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ	43
2.4 Η ΚΥΚΛΟΟΞΥΓΕΝΑΣΗ 2 (COX-2)	44
2.5 Ο ΑΙΜΑΤΟΚΡΙΤΗΣ	45
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο: ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ	46
3.1 Ο ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΓΛΟΙΑΚΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ.....	47
3.2 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΣ ΡΟΗΣ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΤΙΣ ΤΡΑΥΜΑΤΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ	47
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο: Η ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ	50
4.1 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	51
4.2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	53
4.3 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ	56
4.4 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ.....	58
4.6 Η ΝΕΥΡΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΣΤΟΝ ΑΓΓΕΙΟΣΠΑΣΜΟΥ ΠΟΥ ΟΦΕΙΛΕΤΑΙ ΣΤΗΝ ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ.....	70
4.7 ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ	75
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο: ΚΡΑΝΙΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΕΣ ΚΑΚΩΣΕΙΣ (ΚΕΚ).....	78
5.1 ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΒΛΑΒΗ ΣΤΙΣ ΚΕΚ.....	78
5.2 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΚΕΚ.....	80
5.3 ΕΝΔΟΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΚΕΚ.....	80
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο: ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΑ ΣΥΝΕΧΗΣ ΜΕΤΡΗΣΗ ΠΕΡΙΟΧΙΚΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΙΚΗΣ ΡΟΗΣ (REGIONAL CEREBRAL BLOOD FLOW-RCBF).....	90
6.1 ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΙΚΗΣ ΡΟΗΣ - ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ, ΕΞΕΛΙΞΗ	92
6.1.1 ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ RCBF ΜΕ ΚΑΘΕΤΗΡΑ ΘΕΡΜΟΔΙΑΧΥΣΗΣ (RCBF-TD).....	94
6.2 ΘΕΡΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΝΕΥΡΩΝΩΝ ΚΑΙ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ	97

6.3 Η ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΣΕ ΝΕΡΟ	99
(BRAIN WATER CONTENT-BWC).....	99
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^ο: ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΔΙΑΛΥΣΗΣ ΚΑΙ	
ΑΕΡΟΒΙΟΣ/ΑΝΑΕΡΟΒΙΟΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ.....	101
7.1 ΓΛΥΚΕΡΟΛΗ. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΓΛΥΚΕΡΟΛΗΣ.....	103
7.2 ΓΑΛΑΚΤΙΚΟ ΟΞΥ (LACTATE)-ΠΥΡΟΣΤΑΦΥΛΙΚΟ ΟΞΥ (PYRUVATE)	103
7.3 ΓΛΥΚΟΛΥΣΗ.....	104
7.4 Ο ΑΕΡΟΒΙΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΠΥΡΟΣΤΑΦΥΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ.	105
7.5 Ο ΑΝΑΕΡΟΒΙΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΠΥΡΟΣΤΑΦΥΛΙΚΟΥ	107
7.6 Ο ΛΟΓΟΣ LACTATE/PYRUVATE (L/P RATIO). ΤΟ REDOX STATE	108
8.ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	110
9.ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	121
10.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	122
11.ΣΥΖΗΤΗΣΗ	142
12. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	149
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	151

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή

Η παρακολούθηση της εγκεφαλικής μικροδιάλυσης επιτρέπει την αξιολόγηση της τοπικής εγκεφαλικής μεταβολικής φυσιολογίας και παρέχει βιοδείκτες σε κρίσιμες καταστάσεις, όπως η υπαραχνοειδής αιμορραγία (ΥΑΑ).

Σκοπός

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί η συσχέτιση μεταξύ της περιοχικής αιματικής εγκεφαλικής ροής και των παραμέτρων της μικροδιάλυσης (οι συγκεντρώσεις γλυκόζης, γαλακτικού, γλυκερόλης και πυροσταφυλικού και η μεταβολική αναλογία γαλακτικού/πυροσταφυλικού) σε ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία.

Μεθοδολογία

- ✓ Είκοσι ένα ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία συμπεριλήφθησαν στην παρούσα προοπτική μελέτη.
- ✓ Εισήχθη ένα ελάχιστα επεμβατικό, πολυπαραμετρικό σύστημα νευροπαρακολούθησης κατά τις πρώτες 8 ώρες μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ.
- ✓ Έγινε κρανιοανάτρηση στο μετωπιαίο οστό, στο σημείο Kocher υπό άσηπτες συνθήκες όπου τοποθετήθηκε ένα τρικαναλικό bolt kit που χρησιμοποιήθηκε για την εισαγωγή: (α) ενός καθετήρα μέτρησης ενδοκράνιας πίεσης (ICP) (Codman microsensor kit, Codman, Johnson & Johnson, Raynham, MA, USA), (β) ενός καθετήρα μέτρησης οξυγόνου του εγκεφαλικού ιστού (PbrO₂ catheter, Licox, Integra Neurosciences, Plainsboro, NJ, USA) και (γ) ενός καθετήρα εγκεφαλικής μικροδιάλυσης (CMA 70 Brain Microdialysis Catheter, 10 mm membrane length, 20 kDa cut off, CMA, Stockholm, Sweden).
- ✓ Έγινε δεύτερη κρανιοανάτρηση, 1-1.5 cm πρόσθια από την προηγούμενη (προς αποφυγή επιμόλυνσης των δύο πεδίων), για την εισαγωγή καθετήρα

μέτρησης της εγκεφαλικής αιματικής ροής (CBF) (Hemedex, Bowman, Boston, MA, USA).

- ✓ Καταγράφηκαν οι μετρήσεις της εγκεφαλικής αιματικής ροής (βασισόμενη στη μεθοδολογία της θερμικής διάχυσης), ο θερμικός συντελεστής K και η μικροδιάλυση των εγκεφαλικών βιοχημικών δεικτών.
- ✓ Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με πρωτόκολλο κατευθυνόμενο από την πίεση εγκεφαλικής αιμάτωσης (CPP).
- ✓ Η διάρκεια της παρακολούθησης του εγκεφάλου και καταγραφής των τιμών ήταν 10 ημέρες.

Αποτελέσματα

- Η εγκεφαλική θερμοκρασία βρέθηκε να είναι υψηλότερη στους επιζώντες (36,83 °C έναντι 36,48 °C στους μη επιζώντες).
- Η CBF παρατηρήθηκε υψηλότερη στους επιζώντες (33,66 έναντι 29,34 ml/100gr/min στους μη επιζώντες).
- Οι τιμές του γαλακτικού οξέος βρέθηκαν να είναι υψηλότερες στους επιζώντες (8,52 mmol/L έναντι 5,89 mmol/L για τους επιζώντες και μη επιζώντες αντίστοιχα).
- Η γλυκόζη, γλυκερόλη και πυροσταφυλικό βρέθηκαν σε υψηλότερες τιμές στους μη επιζώντες σε σύγκριση με τους επιζώντες (1,18 mmol/L αντί 0,99 mmol/L, 122,92 μmol/L έναντι 92,29 μmol/L και 124,47 μmol/L αντί 112,06 μmol/L, αντίστοιχα).
- Οι μη επιζώντες είχαν αυξημένο το λόγο L/P και το συντελεστή K σε σύγκριση με τους επιζώντες (L/P: 50,01 ± 24,79 αντί 39,36 ± 9,57, K: 3,34 ± 0,69 αντί 3,02 ± 0,35, αντίστοιχα). Οι διαφορές δεν έφθασαν το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ($p > 0,10$).
- Όσον αφορά τις συσχετίσεις των παραμέτρων της μικροδιάλυσης με τη CBF, την K, και την T, αλλά και μεταξύ τους, οι συσχετίσεις διαφοροποιούνται ανάλογα με το επίπεδο της CBF.

Στο σύνολο του δείγματος:

- Ο συντελεστής K συσχετίστηκε θετικά με τη CBF, την T, τη γλυκόζη και αρνητικά με το πυρουβικό (GEE) ($p < 0,05$).
- Η αναλογία L/P συσχετίστηκε θετικά με τη γλυκερόλη και αρνητικά με τη CBF ($p < 0,001$).

Συμπεράσματα

Οι βιοχημικοί δείκτες κυτταρικού στρες και θανάτου (γλυκερόλη, L/P) σχετίζονται θετικά μεταξύ τους. Οι τιμές K δεν θα πρέπει να θεωρούνται ως σταθερές όπως πιστευόταν παλαιότερα, ιδιαίτερα σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση. Ο συντελεστής K μπορεί να μεταβάλλεται καθώς εξελίσσεται η εγκεφαλική βλάβη και αλλάζουν οι ιδιότητες των ιστών. Οι ιατροί οφείλουν να είναι γνώστες της πολύπλοκης σχέσης μεταξύ του συντελεστή K και των μετρήσεων της CBF για την ακριβή ερμηνεία όλων των παραμέτρων νευροπαρακολούθησης, και κατά συνέπεια, της διαχείρισης των ασθενών.

ABSTRACT

Introduction

Cerebral microdialysis monitoring enables assessment of regional metabolic physiology and provides biomarkers for clinical correlation in critical conditions, such as subarachnoid hemorrhage (SAH).

Objective

The aim of our current study was to investigate the correlation between regional cerebral blood flow and microdialysis parameters (glucose, lactate, glycerol, pyruvate concentrations and lactate/pyruvate metabolic ratio) in patients with SAH.

Methodology

- ✓ Twenty-one patients with SAH were enrolled in this prospective study.
- ✓ A minimally invasive, multiparametric, neuromonitoring system was introduced within the first 8 hours after admission to the ICU department.
- ✓ A frontal burr hole was placed at the Kocher's point under sterile conditions and a bolt kit was used for insertion of: (a) an intracranial pressure (ICP) measurement catheter (Codman microsensor kit, Codman, Johnson & Johnson, Raynham, MA USA), (b) a brain tissue-oxygen monitoring catheter (PbrO₂ measuring catheter, Licox, Integra NeuroSciences, Plainsboro, NJ, USA) and (c) a microdialysis catheter (CMA 70 Brain Microdialysis Catheter, 10 mm membrane length, 20 kDa cut off, CMA, Stockholm, Sweden).
- ✓ A second burr hole for inserting a Cerebral Blood Flow (CBF) catheter (Hemedex, Bowman, Boston, MA, USA) was drilled adjacently to the first one.
- ✓ Cerebral blood flow (CBF) based on thermal diffusion methodology, the thermal coefficient K, and microdialysis biochemical markers were recorded.
- ✓ All patients were treated using a cerebral perfusion pressure (CPP) guided protocol.
- ✓ The duration of the brain monitoring was 10 days.

Results

- Brain temperature was found to be higher in survivors (36,83 °C versus 36,48 °C in non survivors).
- CBF was observed to be higher in survivors (33,66 versus 29,34 ml/100gr /min in non-survivors).
- The values of lactic acid were found to be higher in survivors (8,52 mmol/L compared to 5,89 mmol/L in survivors and non survivors respectively).
- Glucose, glycerol and pyruvate were at higher values in non survivors as compared to survivors (1,18 mmol/L instead of 0,99 mmol/L, 122,92 µmol/L versus 92.29 µmol/L and 124.47 µmol/L instead 112.06 µmol/L, respectively).
- Non-survivors had increased L/P and K coefficient, as compared to survivors (L/P: 50,01 ± 24,79 instead 39,36 ± 9,57, K: 3,34 ± 0,69 instead of 3,02 ± 0,35, respectively). The differences did not reach statistical significance (p > 0,10).
- Regarding the correlations of microdialysis parameters, with CBF, K, and T, and also among them, the correlations vary depending on the level of CBF.

In total sample:

- K coefficient correlated positively with CBF, T, glucose and negatively with pyruvate (GEE) (p < 0,05).
- The L/P correlated positively with glycerol and negatively with CBF (p < 0,001).

Conclusions

Biochemical indices of cell stress and death (glycerol, L/P) are positively related to one another. K values should not be considered as constant as previously thought, especially in patients in critical condition. Our current data clearly demonstrate that K coefficient may well change, as brain damage progresses and tissue properties alter. Clinicians should be aware of this complex relationship between the K coefficient and the CBF measurements for accurately interpreting all the monitoring parameters, and accordingly adjusting their patient management.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

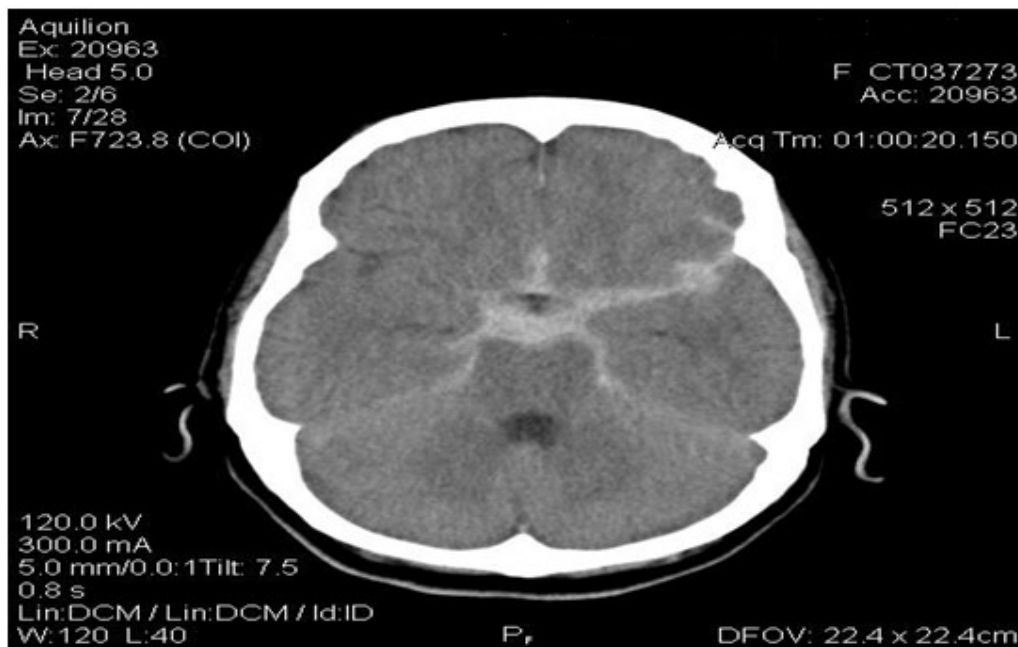
Τα τελευταία 30 χρόνια η συχνότητα της αυτόματης Υπαραχνοειδούς Αιμορραγίας (Subarachnoid Hemorrhage-SAH) είναι 6-10 ανά 100.000 ασθενείς το χρόνο. Ευθύνεται για 3% όλων των εγκεφαλικών επεισοδίων και 5% των θανάτων που προέρχονται από αυτά. Επειδή συχνά προσβάλλει νεότερους ενήλικες υπολογίζεται πως ευθύνεται για 25% απώλειας δυνητικών χρόνων ζωής (potential life years). Παρά την πρόοδο που έχει γίνει στην θεραπεία και στην πρόληψη των επιπλοκών παραμένει μια από τις πιο απειλητικές, για την ζωή, οξείες νευρολογικές παθήσεις με θνητότητα ανά περιστατικό που πλησιάζει το 50% και με 33% των επιζώντων να έχει δυσμενές νευρολογικό αποτέλεσμα.¹

Ένας από τους παράγοντες, που έχει ρόλο στη δυσμενή πορεία των ασθενών, είναι η συμπτωματική εγκεφαλική αγγειοσύσπαση που εμφανίζεται σε 30% των περιπτώσεων από την 5^η έως 14^η ημέρα μετά από αρχική αιμορραγία. Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με την πρόγνωση είναι η ισχαιμία λόγω ενδοκράνιας υπέρτασης, συστηματικής υπότασης, αναιμίας, υποξυγοναιμίας - δυσοξίας καθώς και η υπό/υπεργλυκαιμία, ο πυρετός, οι σπασμοί και οι λοιμώξεις. Επί του παρόντος υπάρχουν αρκετοί τρόποι ελέγχου - παρακολούθησης φυσιολογικών ή χημικών νευροπαραμέτρων. Αυτοί είναι επεμβατικοί ή μη επεμβατικοί, με τη μικροδιάλυση και την τοπική εγκεφαλική ροομετρία να κερδίζουν έδαφος ως μέσα πρόβλεψης της δευτεροπαθούς εγκεφαλικής βλάβης.^{2,3,4}

Αν και στη Διεθνή Βιβλιογραφία υπάρχουν οδηγίες για τα όρια της Πίεσης Άρδευσης Εγκέφαλου (CPP), υπάρχει η αίσθηση ότι τα πρωτόκολλα αντιμετώπισης πρέπει να διαφοροποιούνται ανάλογα με το πόσο έχει διατηρηθεί η αυτορρύθμιση του εγκεφάλου. Η εγκεφαλική αιματική ροή (CBF) είναι πρωταρχικής σημασίας για τον μεταβολισμό του εγκεφάλου και η ανεπάρκεια της μπορεί να οδηγήσει σε ισχαιμικές εγκεφαλικές βλάβες. Παρόλο που η CBF παραμένει σχεδόν σταθερή και επαρκής σε ένα εύρος Πίεσης Άρδευσης Εγκέφαλου (CPP) από 50-150 mmHg, αυτό δεν ισχύει σε βλάβη της αυτορρύθμισης. Είναι κοινώς αποδεκτό ότι όταν η θεραπεία κατευθύνεται αποκλειστικά και μόνο από την ICP και την CPP δεν είναι πάντα επαρκής. Αυτό έχει ανάγκη τον ποσοτικό προσδιορισμό της CBF σε ένα από τα «Ιερά Δισκοπτήρα» της εξατομικευμένης εγκεφαλικής παρακολούθησης.^{4,5}

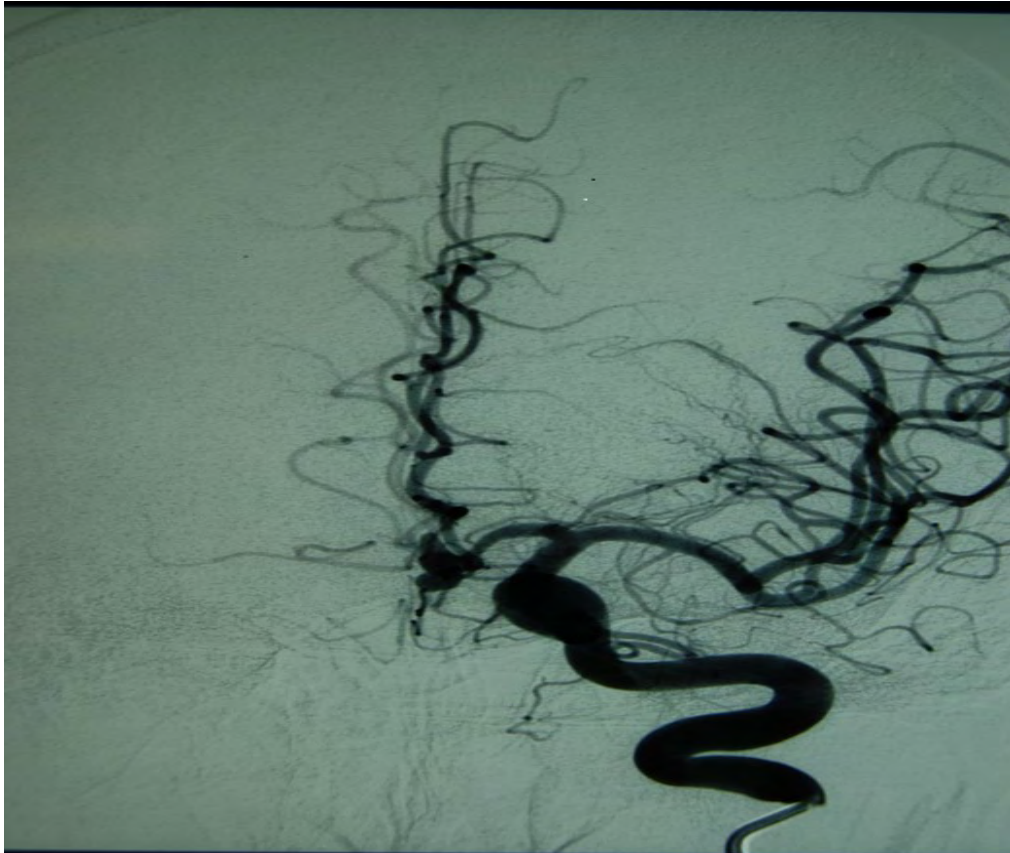
Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι παρόλο που η ροομετρία με θερμικό Doppler και ο προσδιορισμός του χημικού κυτταρικού περιβάλλοντος μέσω της μικροδιάλυσης είναι πιστοποιημένα και έχουν αρχίσει να γίνονται ευρέως αποδεκτά για την παρακολούθηση βλαβών του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (καθώς και για πολλές άλλες παθολογικές καταστάσεις), δεν έχουν «συνυπάρξει» στους ίδιους ασθενείς.

Η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία (τραυματικής και μη τραυματικής αιτιολογίας), που αντιμετωπίστηκαν σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για τις αντίστοιχες παθολογίες, ως προς την CPP (εγκεφαλική πίεση διήθησης) και την ICP (ενδοκράνια πίεση) (Εικόνα 1, 2). Επιχειρήθηκε η συσχέτιση των τιμών της τοπικής εγκεφαλικής αιματικής ροής με τις τιμές της εγκεφαλικής μικροδιάλυσης (απόλυτες τιμές και trends γλυκόζης, γλυκερόλης, γαλακτικού και πυροσταφυλικού οξέως και του λόγου τους).



Εικόνα 1. Αξονική τομογραφία εγκεφάλου χωρίς χορήγηση σκιαγραφικού. Απεικονίζεται υπαραχνοειδής αιμορραγία κυρίως στη προγεφυρική δεξαμενή με ασύμμετρη επέκταση κατά την πορεία της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας.

(πηγή: Αρχείο Νευροχειρουργικής Κλινικής. Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας)



Εικόνα 2. Ψηφιακή αγγειογραφία εγκεφάλου στην οποία φαίνεται ανευρυσματική διάταση της πρόσθιας αναστομωτικής μεγέθους 2,7 mm.

(πηγή: *Αρχείο Νευροχειρουργικής Κλινικής. Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας*)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο: ANATOMIA

Οι αρτηρίες του εγκεφάλου προέρχονται από δύο συστήματα, το καρωτιδικό και το σπονδυλοβασικό τα οποία αναστομώνονται στο εξάγωνο του Willis. Καθεμιά έσω καρωτίδα καθώς εξέρχεται από το σφραγγώδη κόλπο δίνει πρώτα την οφθαλμική αρτηρία και στη συνέχεια διακλαδίζεται σε τέσσερις τελικούς κλάδους: την πρόσθια εγκεφαλική που αναστομώνεται με την ομόλογη αρτηρία του άλλου ημισφαιρίου μέσω της πρόσθιας αναστομωτικής, τη μέση εγκεφαλική, τη σπουδαιότερη αρτηρία του τελικού εγκεφάλου, που κατά κάποιο τρόπο παρουσιάζει την προέκταση του στελέχους της έσω καρωτίδας, την πρόσθια χοριοειδή και την οπίσθια αναστομωτική, η οποία συνδέει την καρωτίδα με την οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία.^{6,7}

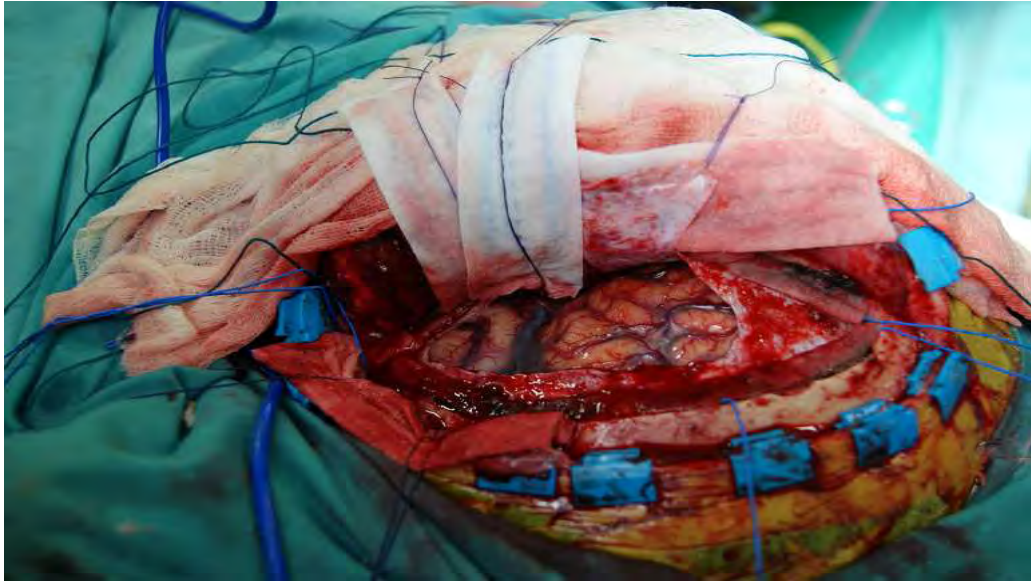
Το καρωτιδικό σύστημα αρδεύει τον τελικό εγκέφαλο πλην του ινιακού λοβού και συμμετέχει στην αιμάτωση του εγκεφάλου. Οι δύο σπονδυλικές αρτηρίες μετά την έκφυση της οπίσθιας κάτω παρεγκεφαλικής αρτηρία ενώνονται στο ύψος περίπου της γεφυροπρομηκικής αύλακας και σχηματίζουν την βασική αρτηρία, η οποία χορηγεί κλάδους προς το εγκεφαλικό στέλεχος και την παρεγκεφαλίδα και στη συνέχεια διχάζεται σε δύο κλάδους, τη δεξιά και την αριστερή οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία.^{6,7}

Το σπονδυλοβασικό σύστημα αρδεύει τον ινιακό λοβό του τελικού εγκεφάλου, το οπίσθιο τμήμα του διάμεσου εγκεφάλου, το εγκεφαλικό στέλεχος και την παρεγκεφαλίδα. Οι εγκεφαλικές αρτηρίες χορηγούν διατιτραίνοντες κλάδους ή εν τω βάθει αρτηρίες που αρδεύουν τους κεντρικούς σχηματισμούς, τα βασικά γάγγλια, τον οπτικό θάλαμο και την έσω κάψα και κλάδους επιπολής, οι οποίοι αρδεύουν το φλοιό των ημισφαιρίων και την υποφλοιώδη λευκή ουσία.^{6,7} Από ανατομική άποψη, τα κυριότερα αναστομωτικά συστήματα είναι (Εικόνα 3):

A) Ο αρτηριακός κύκλος του Willis (Εικόνα 4): Διαμέσου αυτού, η δεξιά με την αριστερή πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία επικοινωνούν μέσω της πρόσθιας αναστομωτικής αρτηρίας ενώ η άμφω αναστομώνει το καρωτιδικό με το σπονδυλοβασικό σύστημα μέσω της οπίσθιας αναστομωτικής αρτηρίας.⁶

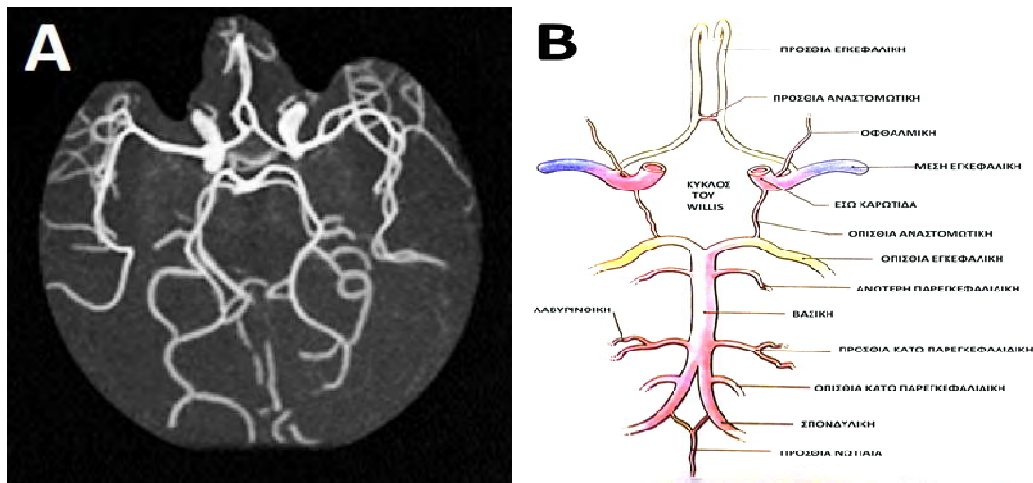
B) Οι αναστομώσεις μεταξύ κλάδων της έξω καρωτίδας (έσω γναθιαίας, γωνιαίας αρτηρίας) και κλάδων της οφθαλμικής αρτηρίας.⁶

Γ) Οι πολλαπλές αναστομώσεις φλοιωδών κλάδων των εγκεφαλικών αρτηριών μεταξύ τους. Μέσω αυτών επιτυγχάνεται συμπληρωματική κυκλοφορία μεταξύ πρόσθιας και μέσης, πρόσθιας και οπίσθιας και μέσης και οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας.⁶



Εικόνα 3. Διεγχειρητική εικόνα της σχισμής του Sylvius.

(πηγή: Αρχείο Νευροχειρουργικής Κλινικής. Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας)



Εικόνα 4. Α: Μαγνητική αγγειογραφία εγκεφάλου όπου απεικονίζεται ο κύκλος του Willis.

Β: Γραφική απεικόνιση του κύκλου του Willis και των κλάδων του

(πηγή Α: Αρχείο Νευροχειρουργικής Κλινικής. Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας)

(πηγή Β: Τροποποιημένο από: Kahle W., Leonhardt H., Platzner W. Εγχειρίδιο ανατομικής του ανθρώπου με έγχρωμο άτλαντα. Εσωτερικά όργανα. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα 1985, σελ 59)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο: Η ΡΟΗ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟ

Οι ανάγκες του εγκεφάλου σε οξυγόνο και σάκχαρο είναι μεγάλες, σημαντικές και άμεσες. Ο εγκέφαλος, αν και αντιπροσωπεύει τα 2% του συνολικού βάρους του σώματος, καταναλώνει το 15-20% του συνολικού οξυγόνου υπό κανονικές συνθήκες και το 17% περίπου του σακχάρου αίματος. Είναι χαρακτηριστικό ότι η ευαισθησία του νευρικού ιστού στην ανοξία είναι περισσότερο έκδηλη απ' ό,τι σε οποιοδήποτε άλλο ιστό. Ήδη μετά την πάροδο των 5 λεπτών στέρησης οξυγόνου παρατηρείται εμφάνιση βραδέων κυμάτων ανοξίας στο ΗΕΓ. Εάν παραταθεί η ανοξία (πχ. σε καρδιακή ανακοπή), επέρχεται μέσα σε 6-10 λεπτά απώλεια συνείδησης, που συνοδεύεται ενδεχομένως από μυοκλονίες. Η ανάνηψη είναι άμεση μετά την επάνοδο της κυκλοφορίας.^{8,9}

Ο εγκέφαλος χρειάζεται μια σχεδόν σταθερή ροή αίματος που να τον προμηθεύει με οξυγόνο, γλυκόζη, ηλεκτρολύτες και άλλα απαραίτητα συστατικά για τις λειτουργικές και δομικές του ανάγκες και η αιμάτωσή του είναι ανάλογη των αναγκών του. Η φυσιολογική ροή του αίματος στον εγκέφαλο είναι περίπου 50 ml/100gr/min. Υπολογίζεται ότι από τις καρωτίδες και τις σπονδυλικές αρτηρίες προσάγεται στον εγκέφαλο ποσότητα 700-1000 ml αίματος ανά λεπτό. Η παροχή αυτή αίματος, πλέον άφθονη στα παιδιά (100 ml αίματος ανά 100 gr εγκεφαλικής ουσίας), παραμένει σε σταθερά επίπεδα στον ενήλικα (54-58 ml αίματος ανά 100 gr εγκεφαλικής ουσίας), για να υποχωρήσει σταδιακά κατά το γήρας λόγω αύξησης των αγγειακών αντιστάσεων. Όταν η CBF κυμαίνεται από 15-20 mL/100gr/min, η νευρωνική βλάβη είναι αναστρέψιμη, ενώ σε επίπεδα < 10-15 mL/100gr/min η βλάβη δεν είναι πλέον αναστρέψιμη.^{10,11}

Η εγκεφαλική παροχή αίματος είναι ανάλογη προς την αρτηριακή πίεση και αντιστρόφως ανάλογη προς τις αγγειακές αντιστάσεις. Η παροχή αίματος στον εγκέφαλο εμφανίζει φυσιολογικά πολύ μικρές διακυμάνσεις, γεγονός που επιτυγχάνεται με τους κατάλληλους ομοιοστατικούς μηχανισμούς (αυτορρύθμιση της εγκεφαλικής ροής). Η ρύθμιση της ροής γίνεται στο επίπεδο των προτριχοειδών αγγείων και φαίνεται να επηρεάζεται από ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες.¹¹

2.1 ΤΟ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΤΗΣ ΑΥΤΟΡΡΥΘΜΙΣΗΣ

Αυτορρύθμιση ονομάζεται η ικανότητα του εγκεφάλου να διατηρεί σταθερή την αιματική ροή, παρά τις ευρείες διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης. Αυτό επιτυγχάνεται με τη μεταβολή της αντίστασης των αγγείων. Στο πλαίσιο αυτό, σε περίπτωση πτώσεως της γενικής αρτηριακής πίεσης διεγείρονται οι τασεοϋποδοχείς των μεγάλων αγγείων και κυρίως του καρωτιδικού κόλπου και επέρχεται αγγειοσύσπαση στο υπόλοιπο σώμα που τείνει να επανορθώσει την υπόταση, όχι όμως στα αγγεία του εγκεφάλου. Αυτά, αντίθετα, διευρύνονται, ώστε καθώς μειώνονται οι αντιστάσεις να παραμένει σταθερή η παροχή αίματος στον εγκέφαλο.^{11,12,13,14,15}

Η αντιρρόπηση σταματά μόνο, όταν πέσει η μέση αρτηριακή πίεση κάτω των 60 mmHg. Αντίθετα, όταν αυξάνεται η συστηματική αρτηριακή πίεση, μέσω των τασεοϋποδοχέων του καρωτιδικού κόλπου κινητοποιείται αντισταθμιστικός μηχανισμός που αποσκοπεί στην αγγειοδιαστολή των περιφερικών αγγείων. Ωστόσο, στον εγκέφαλο συμβαίνει αγγειοσύσπαση η οποία δεν επιτρέπει την αύξηση της αιματικής ροής από την υπέρταση, με αποτέλεσμα η παροχή να παραμένει και πάλι σταθερή. Όταν η μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ) κατέλθει των 60 mmHg περίπου, τα αγγεία του εγκεφάλου βρίσκονται στην μέγιστη αγγειοδιαστολή τους και η ροή του αίματος ακολουθεί παθητικά την αρτηριακή πίεση (ΑΠ). Όταν η Μ.Α.Π. υπερβεί τα 150-170 mmHg, κατάσταση στην οποία αγγεία βρίσκονται στην μέγιστη συστολή τους, επέρχεται βίαιη διάνοιξη (παθητική αγγειοδιαστολή) και ρήξη του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (ΑΕΦ). Αριθμητικά, η πίεση που αρδεύει τον εγκέφαλο ισούται: $CCP = ΜΑΠ - ICP$. Ως κατώτερη αποδεκτή τιμή, λόγω των κλινικών επιπτώσεων, θεωρούνται τα 60 mmHg.^{11,12,13,14,15}

Η αυξομείωση του αγγειακού τόνου εξαρτάται από τον τόνο των λείων μυϊκών ινών των τοιχωμάτων των αγγείων (μυογενής τόνος), όπως και από την αυτόνομη φυτική εννεύρωση (νευρογενής τόνος). Οι νευρώνες και τα αστροκύτταρα γειτονούν ανατομικά και συνεργάζονται λειτουργικά με τις λείες μυϊκές ίνες και τα ενδοθηλιακά κύτταρα των εγκεφαλικών αγγείων, συγκροτώντας μια ενιαία λειτουργική μονάδα που ονομάζεται νευροαγγειακή μονάδα. Στην εγκεφαλική κυκλοφορία η δράση του νευρογενούς τόνου υπολείπεται του μυογενούς, με

αποτέλεσμα ο μυογενής τόνος, να είναι ο κύριος υπεύθυνος της αυτορρύθμισης. Οι λείες μυϊκές ίνες είναι τα τελικά εκτελεστικά όργανα που μεταβάλλουν τη διάμετρο των αγγείων ως απάντηση στα σήματα που προέρχονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τους νευρώνες και τα αστροκύτταρα.^{11,12,13,14,15}

Στην εγκεφαλική αυτορρύθμιση συμμετέχουν μηχανισμοί που ενεργοποιούνται από τη νευροαγγειακή μονάδα. Πρόκειται για μεταβολικούς, μυογενείς και νευρογενείς μηχανισμούς, οι οποίοι φαίνεται ότι δρουν συνεργικά μεταξύ τους. Αναφορικά με τη μεταβολική ρύθμιση, η δράση της περιορίζεται στα μικρότερου μεγέθους αγγεία, όπου τα ενδοθηλιακά κύτταρα παράγουν ισχυρούς αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες όπως το νιτρικό οξείδιο (NO), η προστακυκλίνη (PGI₂) και ο ενδοθηλιακός παράγοντας υπερπόλωσης (EDHF), αλλά και αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες όπως η ενδοθηλίνη 1 (ET-1) και ο ενδοθηλιακός αγγειοσυσπαστικός παράγοντας (EDCF). Η απελευθέρωση των ενδοθηλιακών αγγειοδραστικών παραγόντων προκαλείται είτε από τις μεταβολές της διατοχωματικής πίεσης κατά μήκος του αγγείου, είτε από την ενεργοποίηση ενδοθηλιακών υποδοχέων από κατάλληλους διαμεσολαβητές, όπως είναι η ακετυλοχολίνη, η βραδυκινίνη, η ουσία-P, η αδενοσίνη, το αραχιδονικό οξύ, τα λευκοτριένια, οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου κ.ά.^{11,12,13,14,15}

Μετά από την απελευθέρωσή τους, οι αγγειοδιασταλτικοί ενδοθηλιακοί παράγοντες δρουν στις παρακείμενες λείες μυϊκές ίνες του τοιχώματος των αγγείων. Το NO προκαλεί αύξηση των επιπέδων του κυκλικού GMP, η PGI₂ του κυκλικού AMP, ενώ ο EDHF προκαλεί υπερπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης μέσω της διάνοιξης των διαύλων καλίου που ενεργοποιούνται από το ασβέστιο (K⁺/Ca²⁺) (διάυλοι καλίου ενεργοποιούμενοι από ασβέστιο). Αυτό οδηγεί σε μείωση του ενδοκυττάριου ασβεστίου που οδηγεί σε αγγειοδιαστολή. Στην περίπτωση της αγγειοσύσπασης, η ET-1 είναι η πιο σημαντική ενδοθηλιακή αγγειοσυσπαστική ουσία. Συνδέεται με τους υποδοχείς των παρακείμενων λείων μυϊκών ινών και προκαλεί την απελευθέρωση ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο, το οποίο με τη σειρά του προκαλεί εντός δευτερολέπτων σύσπαση των λείων μυϊκών ινών.^{11,12,13,14,15}

Η μυογενής ρύθμιση αναφέρεται στην ενδογενή ικανότητα των λείων μυϊκών ινών του τοιχώματος των αγγείων να αντιδρούν στις μεταβολές της CPP

μεταβάλλοντας τις αγγειακές αντιστάσεις ως απάντηση στις μεταβολές της διατοιχωματικής πίεσης στις μικρές αρτηρίες και αρτηριόλια, αγγεία που ευθύνονται κυρίως για τη συνολική αγγειακή αντίσταση. Η αύξηση της CPP αυξάνει τη διατοιχωματική πίεση των αγγείων, η οποία οδηγεί στην απελευθέρωση αραχιδονικού οξέος, το οποίο μετατρέπεται σε 20-υδροξυ-εικοσατετρανοϊκό οξύ (20 HETE). Το τελευταίο προκαλεί αναστολή των διαύλων K^+/Ca^{2+} . Αυτό προκαλεί εκπόλωση της μεμβράνης των λείων μυϊκών ινών, η οποία σε συνδυασμό με την ταυτόχρονη ενεργοποίησή τους (πιθανόν μέσω της αύξησης των επιπέδων του ενδοκυττάριου ασβεστίου) έχει ως αποτέλεσμα τη σύσπαση των εγκεφαλικών αγγείων. Σε ελάττωση της CPP, με τη μεσολάβηση του γλουταμινικού οξέος, απελευθερώνεται αραχιδονικό οξύ, το οποίο όμως μετατρέπεται σε εποξυ-εικοσατριενοϊκό οξύ (EET). Αυτό διαχέεται στον παρακείμενο λείο μυ, ενεργοποιεί τους διαύλους (K^+/Ca^{2+}), και αναστέλλει τη δράση του HETE προκαλώντας τελικά αγγειοδιαστολή.¹¹⁻¹⁵

Η νευρογενής ρύθμιση θεωρείται λιγότερο σημαντική και ενεργοποιείται μόνο όταν ατονήσει η μεταβολική και η μυογενής αντίδραση. Δρα μέσω ενός εκτεταμένου νευρικού δικτύου συμπαθητικών ινών που μεταβάλλουν (μέσω της απελευθέρωσης νοραδρεναλίνης) τη διάμετρο, τόσο των μεγάλων όσο και των μικρών αγγείων. Η διέγερση των β_1 -αδρενεργικών υποδοχέων οδηγεί σε αγγειοδιαστολή, ενώ η διέγερση των α_2 -αδρενεργικών υποδοχέων προκαλεί αγγειοσύσπαση. Η αγγειοδιασταλτική δράση των παρασυμπαθητικών ινών έχει μικρότερη κλινική επίδραση. Η συμπαθητική και η παρασυμπαθητική νεύρωση είναι πιο ασθενής στην οπίσθια κυκλοφορία και γι' αυτό, σε καταστάσεις υπερτασικής εγκεφαλοπάθειας, η περιοχή αυτή είναι πιο ευάλωτη.^{11,12,13,14,15}

Άλλοι σημαντικοί παράγοντες που επηρεάζουν την αυτορρύθμιση είναι οι μεταβολές της περιεκτικότητας του αίματος σε οξυγόνο και σε διοξείδιο του άνθρακα. Η μερική πίεση του οξυγόνου (P_{aO_2}) και του διοξειδίου του άνθρακα (P_{aCO_2}) στο αρτηριακό αίμα έχουν άμεση επίδραση στην εγκεφαλική αιματική ροή. Η αύξηση του οξυγόνου στο αίμα προκαλεί σύσπαση των αρτηριδίων και των προτριχοειδών, ενώ η μείωση του προκαλεί αγγειοδιαστολή. Επίσης, η αύξηση του διοξειδίου του άνθρακα προκαλεί αγγειοδιαστολή και η μείωση αγγειοσύσπαση. Σημειώνεται, όμως, ότι οι μεταβολές της περιεκτικότητας του αίματος σε CO_2 ασκούν μεγαλύτερη επίδραση στη ρύθμιση της εγκεφαλικής κυκλοφορίας σε σχέση με τις μεταβολές του οξυγόνου. Ο συνδυασμός της υποξαιμίας και της υπερκαπνίας

δρουν με τρόπο αθροιστικό και προκαλούν ακόμα εντονότερη αγγειοδιαστολή και επιφέρουν μεγαλύτερη αύξηση της παροχής αίματος στον εγκέφαλο. Η αύξηση της μερικής πίεσης του αίματος σε CO₂ και η μείωση αυτής του O₂ δρουν και στο αγγειοκινητικό κέντρο και προκαλούν σύσπαση των υπόλοιπων αγγείων του σώματος και αύξηση της γενικής αρτηριακής πίεσης, η οποία διευκολύνει και αυτή από την πλευρά της τη ροή του αίματος προς τον εγκέφαλο. Η αλκάλωση προκαλεί αγγειοσύσπαση ενώ η οξέωση, δρώντας όπως και η υποξαιμία επιφέρει αγγειοδιαστολή στα εγκεφαλικά αρτηρίδια.^{11,12,13,14,15}

Το CO₂ είναι ένας έμμεσος αγγειοδιασταλτικός παράγοντας που περνάει τον ΑΕΦ και μεταβάλλει στιγμιαία το εξωαγγειακό pH. Για κάθε μεταβολή του CO₂ κατά 1 mmHg, έχουμε μεταβολή της ροής κατά 4%, με ανώτερο και κατώτερο όριο τα 60 και τα 20 mmHg. Το γεγονός αυτό αξιοποιείται για την ελάττωση της ICP με την παράλληλη ελάττωση του όγκου του αίματος με υπέρπνοια. Σήμερα είναι γενικά αποδεκτό ότι η παρατεταμένη υπέρπνοια προκαλεί ισχαιμία.^{11,12,13,14,15}

Η PaO₂ προκαλεί επίσης αγγειοδιαστολή όταν έχει τιμές κάτω από 50 mmHg. Ωστόσο, η αύξηση της PaO₂ πέραν του φυσιολογικού δεν προκαλεί αγγειοσύσπαση, αφού δεν αυξάνεται ουσιαστικά η περιεκτικότητα του αίματος σε οξυγόνο. Η PaO₂ είναι λιγότερο σημαντική σε σχέση με την PaCO₂ στη ρύθμιση της CBF και ουσιαστικά μόνο οι έντονα παθολογικές τιμές PaO₂ είναι αυτές που επιδρούν στην CBF. Σε τιμές PaO₂ <50 mmHg επέρχεται σημαντική αύξηση της CBF, ενώ σε τιμές PaO₂ <30 mmHg η CBF σχεδόν διπλασιάζεται. Η υποξική αγγειοδιαστολή μεγιστοποιείται λόγω του κορεσμού του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο (κορεσμός 90 – 92%). Σε φυσιολογική ατμοσφαιρική πίεση, η υπεροξία ελαττώνει τη CBF κατά 10–15% ενώ περαιτέρω ελάττωση είναι δυνατή με την υπερβαρική οξυγόνωση.^{11,12,13,14,15}

2.2 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΙΟΝΤΩΝ

Αν και τα εξωκυττάρια H⁺ παίζουν ρόλο στην ρύθμιση του τόνου των εγκεφαλικών αγγείων, δε φαίνεται να είναι ο κύριος ρυθμιστικός παράγοντας της ροής του αίματος. Η αύξηση της συγκέντρωσης του εξωκυττάριου K⁺ έχει ως

αποτέλεσμα την αγγειοδιαστολή, ενώ ακόμη μεγαλύτερη αύξηση προκαλεί αγγειοσύσπαση.¹⁴

Έχει παρατηρηθεί ελάττωση του εξωκυττάρου Ca^{2+} κατά την ισχαιμία, αν και δεν θεωρείται το Ca^{2+} σημαντικός παράγοντας για τη ρύθμιση της ροής του αίματος. Αυτό που παίζει σημαντικό ρόλο είναι η εισροή του Ca^{2+} μέσω της κυτταρικής μεμβράνης στον ενδοκυττάριο χώρο. Η διάμετρος των αγγείων μεταβάλλεται από την δράση του συμπλέγματος ακτίνης – μυοσίνης του τοιχώματος των αγγείων, που συσπάται όταν υπάρχει αυξημένη δραστηριότητα Ca^{2+} και χαλαρώνει όταν συμβαίνει το αντίθετο. Η ανεξέλεγκτη είσοδος Ca^{2+} προκαλεί το φαινόμενο της αγγειοσύσπασης, που παρατηρείται χαρακτηριστικά στην υπαραχνοειδή αιμορραγία.¹⁴

2.3 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ

Το ενδοθήλιο είναι ένας κύριος ρυθμιστής του αγγειακού τόνου σε φυσιολογικές συνθήκες. Ο μηχανισμός με τον οποίο ρυθμίζει τον τόνο των υποκείμενων λείων μυϊκών ινών είναι μέσω απελευθέρωσης παραγόντων που προκαλούν χάλαση. Ο κυριότερος από αυτούς είναι το οξειδίο του αζώτου (NO). Το NO συντίθεται από το αμινοξύ L - αργινίνη παρουσία του ενζύμου συνθετάση NO (NOS). Έχουν ταυτοποιηθεί τουλάχιστον 3 ισομερή της NOS, εκ των οποίων, η νευρωνική συνθετάση NO είναι παρούσα σε συγκεκριμένες περιοχές κεντρικών και περιφερικών νευρώνων. Η νευρωνική συνθετάση απαιτεί ασβέστιο και καλμοδουλίνη για την ενεργοποίησή της. Το NO παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα τόσο των μεγάλων όσο και των μικρών εγκεφαλικών αρτηριών και διαχέεται στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων όπου διεγείρει την υδατοδιαλυτή γουανυλκυκλάση (sGC) και αυξάνει την παραγωγή κυκλικού GMP (cGMP).^{11,12,13,14,15}

Επειδή το NO είναι ένας ισχυρός διαστολέας των εγκεφαλικών αρτηριών, θεωρήθηκε ότι συμμετέχει στην ρύθμιση της εγκεφαλικής κυκλοφορίας κατά την νευρωνική δραστηριότητα. Φαίνεται ότι η συμμετοχή του NO στην πρόκληση λειτουργικής υπεραϊμίας διαφέρει από την μία περιοχή του εγκεφάλου στην άλλη. Έτσι, ενώ στον φλοιό δρα ως «επιτρεπτικός» παράγων, διευκολύνοντας την αγγειοδιαστολή που προκαλείται με άλλους μηχανισμούς, στην παρεγκεφαλίδα το

NO που παράγεται κατά την συναπτική δραστηριότητα είναι απολύτως απαραίτητο για την αγγειοδιαστολή.^{11,12,13,14,15}

Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου παρατηρείται σε αρκετές παθοφυσιολογικές καταστάσεις, όπως η οξεία και χρόνια υπέρταση, η υπαραχνοειδής αιμορραγία, η ισχαιμία, η τραυματική βλάβη εγκεφάλου και ο διαβήτης. Η αλληλεπίδραση του NO με το υπεροξειδίο (το υπεροξειδίο αδρανοποιεί το NO in vivo) επηρεάζει το βιολογικό χρόνο ημίσειας ζωής του NO και έχει σαν αποτέλεσμα τον σχηματισμό περοξυνιτρικού, ενός ισχυρού οξειδωτικού που είναι κυτταροτοξικό.^{11,12,13,14,15}

2.4 Η ΚΥΚΛΟΟΞΥΓΕΝΑΣΗ 2 (COX-2)

Η COX-2 είναι ένα κομβικό ένζυμο για τη σύνθεση των προσταγλανδινών και της θρομβοξάνης από το αραχιδονικό οξύ. Στον εγκέφαλο η COX-2 είναι εντοπισμένη στις δενδριτικές απολήξεις των διεγερμένων νευρώνων. Εξαιτίας της σχέσης της με την συναπτική δραστηριότητα, πιθανολογήθηκε ότι συμμετέχει στην αύξηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής κατά την αυξημένη νευρωνική δραστηριότητα. Πράγματι, είναι πιθανό ότι συμμετέχει στην αγγειοδιαστολή, αλλά όχι μέσω ενδοθηλιακών παραγόντων. Παράγωγα της COX-2 περιλαμβάνουν την προσταγλανδίνη H-2 που είναι πρόδρομος άλλων προστανοειδών και του σουπεροξειδίου. Κάποιες προσταγλανδίνες, όπως η PGE2 είναι αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες ενώ το σουπεροξειδίο είναι ισχυρό χαλαρωτικό των λείων μυϊκών ινών.^{11,16}

Η ΕΝΝΕΥΡΩΣΗ ΤΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ

Ο κύκλος του Willis και τμήμα της βασικής αρτηρίας με τους κύριους διαίτηραίνοντες κλάδους τους δέχονται αισθητικές ίνες από το τρίδυμο νεύρο. Τα εν τω βάθει αγγεία του εγκεφάλου δέχονται αδρενεργικές ίνες από το άνω αυχενικό γάγγλιο, ενώ στα αγγεία της χοριοειδούς μήνιγγας χορηγούνται αδρενεργικές και χολινεργικές ίνες. Το αυτόνομο νευρικό σύστημα μάλλον δε συμμετέχει ιδιαίτερα στη ρύθμιση της εγκεφαλικής αιματικής ροής αλλά ίσως δρουν προστατευτικά στις οξείες αρτηριακές υπερτάσεις ενισχύοντας την αγγειοσύσπαση.¹⁶

2.5 Ο ΑΙΜΑΤΟΚΡΙΤΗΣ

Η ήπια αναιμία οδηγεί σε αύξηση της CBF μέσω της μείωσης της γλοιότητας του αίματος και των αγγειακών αντιστάσεων. Ωστόσο, τη δράση αυτή αντιστρατεύεται εν μέρει η μείωση της περιεκτικότητας του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο. Στη μέτρια και σοβαρή αναιμία, όμως, η ελάττωση της γλοιότητας και η συνακόλουθη αύξηση της ροής δεν μπορεί να αντιρροπήσει την ελάττωση της οξυγόνωσης και τελικά επέρχεται σημαντική επιβάρυνση της εγκεφαλικής οξυγόνωσης. Έχει διαπιστωθεί ότι επίπεδα αιμοσφαιρίνης ακόμη και 7 g/dL γίνονται καλά ανεκτά από τους περισσότερους βαρέως πάσχοντες ασθενείς ώστε να μην επιβάλλεται μετάγγιση. Ωστόσο, όταν υπάρχει σοβαρή ενδοκράνια παθολογία, η κλινική έκβαση επιβαρύνεται με αποτέλεσμα οι περισσότεροι ερευνητές και παρά την απουσία τυχαιοποιημένων μελετών να συστήνουν διατήρηση της αιμοσφαιρίνης σε επίπεδα 9 – 11 g/dL.^{11,17,18}

ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ

Η επίδραση των μεταβολών της θερμοκρασίας στην εγκεφαλική αυτορρύθμιση θεωρείται ασθενής. Παρόλα αυτά, παρατηρείται επιβάρυνση σε ήπια υποθερμία και βελτίωσή της σε συνθήκες υπερθερμίας.¹²

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Όλα τα πτητικά αναισθητικά εκτός από το σεβοφλουράνιο καταστέλλουν δόσοεξαρτώμενα την ικανότητα αυτορρύθμισης των εγκεφαλικών αγγείων, προκαλώντας άμεση ενδογενή μείωση της τάσης του αρτηριακού τοιχώματος. Τα οπιοειδή (φαιντανύλη, ρεμφαιντανύλη, σουλφαιντανύλη, αλφαιντανύλη) προκαλούν μείωση της CBF και του μεταβολισμού του εγκεφάλου, αλλά μόνο σε υψηλές δόσεις. Ωστόσο, δε μεταβάλλουν την αντιδραστικότητα στο CO₂. Οι συνήθεις αγγειοσυσπαστικές (αδρεναλίνη, νοραδρεναλίνη, ντοβουταμίνη) και αγγειοδιασταλτικές (νιτροπρωσσικό νάτριο) ουσίες δεν επηρεάζουν την αυτορρύθμιση καθώς δεν επιδρούν άμεσα στον τόνο των εγκεφαλικών αγγείων. Εξαιρέση είναι η τρινιτρική γλυκερίνη, η οποία προκαλεί ισχυρή αγγειοδιαστολή της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας.^{11,15,19,20}

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο: ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

Αν και το 50% του παραγόμενου εγκεφαλικού έργου υποστηρίζει γενικές κυτταρικές λειτουργίες, οι βασικές κυτταρικές λειτουργίες του εγκεφαλικού ιστού αντιπροσωπεύουν μόλις το 10% του μέγιστου μεταβολικού ρυθμού του. Ο εγκέφαλος αποτελείται από δύο κατηγορίες κυττάρων: τους νευρώνες (δέχονται, επεξεργάζονται και μεταδίδουν πληροφορίες στους γειτονικούς νευρώνες) που είναι οι λειτουργικές μονάδες του εγκεφάλου και τα νευρογλοιακά κύτταρα (ολιγοδενδροκύτταρα, κύτταρα του Schwann, αστροκύτταρα) που αριθμούν έως και 50 φορές περισσότερα κύτταρα σε σχέση με τους νευρώνες και περιβάλλουν τα σώματα και τους νευράξονες των νευρικών κυττάρων. Ο ενεργειακός μεταβολισμός του κυττάρου καθορίζεται από την ισορροπία μεταξύ της διάσπασης (κατανάλωσης) και της επαναδημιουργίας του αδενοσινοτριφωσφορικού οξέος (ATP). Σε φυσιολογικές συνθήκες, ο ρυθμός κατανάλωσης και αναγέννησης του ATP εξαρτάται από τον ρυθμό κατανάλωσης της γλυκόζης και του οξυγόνου. Ο ρυθμός κατανάλωσης οξυγόνου (cerebral metabolic rate of O₂ – CMRO₂) είναι 3,3 ml/100gr/min και καθορίζεται από την σχέση: $CMRO_2 = AVDO_2 \times CBF$, όπου AVDO₂: αρτηριοφλεβική διαφορά οξυγόνου και CBF: εγκεφαλική αιματική ροή. Υπό φυσιολογικές συνθήκες η γλυκόζη είναι η μοναδική ουσία που χρησιμοποιεί ο εγκέφαλος για τις μεταβολικές του ανάγκες. Διαπερνά τον ΑΕΦ με ικανοποιητική ταχύτητα και καταναλώνεται κατά 30% από τα νευρογλοιακά κύτταρα και κατά 70% από τους νευρώνες.^{11,15}

Ο ρυθμός κατανάλωσης της γλυκόζης (cerebral glucose utilization–CGU) είναι ανάλογος της νευρωνικής δραστηριότητας και της εγκεφαλικής αιματικής ροής. Ωστόσο, το ίδιο δεν ισχύει και για το οξυγόνο, παρόλο που ο εγκέφαλος παράγει ενέργεια μέσω αερόβιου μεταβολισμού. Έχουν διατυπωθεί διάφορες υποθέσεις, προκειμένου να ερμηνευτεί αυτή η «αναντιστοιχία». Μια υπόθεση υποστηρίζει ότι ο μεταβολισμός του εγκεφάλου είναι εν μέρει και αναερόβιος κι έτσι η γλυκόζη μεταβολίζεται αναερόβια σε γαλακτικό οξύ, πιθανόν στα αστροκύτταρα. Πράγματι, προς υποστήριξη αυτής της υπόθεσης, μελέτες έδειξαν αυξημένη παραγωγή γαλακτικού σε αυξημένη νευρωνική δραστηριότητα. Άλλωστε, οι υπερβολικές απαιτήσεις του εγκεφάλου σε καταστάσεις έντονης διέγερσης, θα απαιτούσαν δυσανάλογη αύξηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής προκειμένου να προσφερθεί στον εγκέφαλο το απαραίτητο οξυγόνο για αερόβιο μεταβολισμό της γλυκόζης.

Επίσης, σε στρεσογόνες καταστάσεις, όπου απαιτείται πρόσθετη ενεργειακή υποστήριξη, λόγω βλάβης ή ανεπάρκειας μεταβολικών συστημάτων, η παραγωγή γαλακτικού συμβάλλει στην παραγωγή ενέργειας, καθώς εισέρχεται στον κύκλο του Krebs, ενώ η γλυκόζη χρησιμοποιείται στην οδό των πεντόζων σε μια προσπάθεια του κυττάρου να ανταποκριθεί στο δημιουργούμενο οξειδωτικό stress. Έτσι έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι όλη η γλυκόζη που παρέχεται στον εγκέφαλο μεταβολίζεται σε γαλακτικό οξύ στα αστροκύτταρα, τα οποία εν συνεχεία προσφέρουν όλο το γαλακτικό στους νευρώνες. Εκεί, παρουσία οξυγόνου, παράγεται τελικώς CO₂ και H₂O μέσω του κύκλου του Krebs στα μιτοχόνδρια.^{21,22}

3.1 Ο ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΓΛΟΙΑΚΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ

Οι ενεργειακές ανάγκες των νευρογλοιακών κυττάρων είναι λιγότερες από αυτές των νευρώνων γιατί τα νευρογλοιακά κύτταρα διαθέτουν λιγότερα μιτοχόνδρια και εμφανίζουν μεγαλύτερη αντοχή σε καταστάσεις υποξίας και υπογλυκαιμίας απ' ό,τι οι νευρώνες.²²⁻²⁴

Οι κύριες λειτουργίες των νευρογλοιακών κυττάρων είναι : α) ο διαχωρισμός και η απομόνωση των νευρώνων, γεγονός που προσδίδει σταθερότητα και συνοχή στον εγκέφαλο, β) η λειτουργία τους ως απορριματοσυλλέκτες, καθώς απομακρύνουν συγκρίματα μετά από κάκωση ή νευρωνικό θάνατο, γ) η ρύθμιση και η διατήρηση της συγκέντρωσης του εξωκυττάρου K⁺, δ) η πρόσληψη και η απομάκρυνση χημικών διαβιβαστών κατά τη συναπτική διαβίβαση, ε) η παραγωγή μυελίνης, στ) νευροαναπτυξιακή συμμετοχή, καθώς κατά την ανάπτυξη του εγκεφάλου καθοδηγούν τη μετανάστευση των νευρώνων, ζ) συμβολή στο σχηματισμό του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, η) θρέψη των κυττάρων.^{22,23,24}

3.2 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΣ ΡΟΗΣ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΤΙΣ ΤΡΑΥΜΑΤΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

Η δραστηριότητα των νευρώνων είναι ο σημαντικότερος παράγοντας ρύθμισης της εγκεφαλικής αιματικής ροής. Όταν υπάρχει έντονη νευρωνική

δραστηριότητα, η αύξηση της αιματικής ροής εξυπηρετεί την κάλυψη των ενεργειακών αναγκών αλλά και την απομάκρυνση των άχρηστων προϊόντων του μεταβολισμού. Επιπλέον, φαίνεται ότι επηρεάζει και την επαγωγή της θερμοότητας.²⁵

Η λειτουργία των νευρώνων και των αγγείων διαταράσσεται στους τραυματισμούς του εγκεφάλου. Τα αγγεία εμφανίζουν ελαττωμένη ικανότητα για αυτορρύθμιση σε συνθήκες ελαττωμένης αρτηριακής πίεσης ή υποξαιμίας, ενώ οι νευρώνες εμφανίζουν ελαττωμένη ανοχή σε συνθήκες υποξίας - ισχαιμίας σε σχέση με τον φυσιολογικό εγκεφαλικό ιστό. Σε μια πρώιμη φάση μετά τον τραυματισμό παρατηρείται ελάττωση του εγκεφαλικού ρυθμού κατανάλωσης του οξυγόνου, η οποία διαρκεί όσο διαρκεί το κώμα, παράλληλα με αύξηση του εγκεφαλικού ρυθμού κατανάλωσης της γλυκόζης. Η υπεργλυκόλυση είναι αποτέλεσμα της τοπικής διεγερσιμοτοξικότητας στην οποία συμμετέχουν όλοι οι υποδοχείς του γλουταμινικού, ενώ αναστέλλεται από ανταγωνιστές του γλουταμινικού. Η υπεργλυκόλυση διαρκεί τις πρώτες 6 ώρες και ακολουθείται από ελάττωση που διαρκεί 5 ημέρες. Η μεταβολή στην εγκεφαλική αιματική ροή μπορεί είτε να είναι μεγαλύτερη από τις μεταβολικές ανάγκες του εγκεφάλου (υπεραιμία), είτε να είναι μικρότερη (ισχαιμία). Μετά από ισχαιμία ακόμη και 30 δευτερολέπτων είναι δυνατό να ακολουθήσει αιματική ροή τριπλάσια του φυσιολογικού, δηλαδή μια υπεράρδρευση προκαλώντας το φαινόμενο της υπεραιμίας. Το ίδιο φαινόμενο μπορεί να προκληθεί και μετά από συστηματική υπόταση ή υποκαπνία.^{25,26,27,28,29}

Ως ισχαιμία αναφέρεται η παθολογική κατάσταση κατά την οποία η αιματική ροή του εγκεφάλου ελαττώνεται τόσο ώστε δεν μπορεί να διατηρηθεί επαρκής κυτταρικός μεταβολισμός ή να διατηρηθεί φυσιολογική διαφορά συγκέντρωσης ιόντων εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης. Συνοπτικά, η ελάττωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής έχει ως συνέπεια τις ακόλουθες μεταβολές: Αρχικά παρατηρείται ελάττωση της σύνθεσης εγκεφαλικών πρωτεϊνών που διακόπτεται πλήρως σε μείωση της ροής κατά 50%, στην συνέχεια έχουμε την εμφάνιση της γαλακτικής οξέωσης που είναι αποτέλεσμα αναερόβιου μεταβολισμού της γλυκόζης σε ροή περίπου 35% της φυσιολογικής τιμής και στην συνέχεια επέρχεται ελάττωση της παραγωγής ATP όταν η ροή κατέλθει στο 20% της φυσιολογικής. Τελικά, όταν επέλθει η πλήρης διακοπή κάθε μεταβολικής δραστηριότητας και η καταστροφή των κυττάρων εγκαθίσταται το έμφρακτο. Εγκεφαλική ροή < 18ml/100gr/min σηματοδοτεί τα όρια του εμφράκτου, ενώ άλλοι παράγοντες μπορεί να μεταβάλουν τον ουδό: η υποθερμία, η αναισθησία και διάφοροι νευροπροστατευτικοί παράγοντες

μπορεί να καταστήσουν τον εγκέφαλο ανθεκτικό και σε χαμηλότερες ροές, ενώ η υπερθερμία και η χορήγηση φαρμάκων αυξάνουν τον μεταβολικό ρυθμό.^{25,26,27,28,29}

Ο τραυματισμένος εγκεφαλικός ιστός, όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα, απελευθερώνει γλουταμινικό και άλλα διεγερσιτοξικά αμινοξέα (ασπαρτικό), τα οποία απομακρύνονται από τα αστροκύτταρα. Η διαδικασία αυτή απαιτεί ενέργεια που παρέχεται από τον μεταβολισμό της γλυκόζης. Κατά τον μεταβολισμό της γλυκόζης παράγεται πυροσταφυλικό οξύ, το οποίο στην συνέχεια παρουσία οξυγόνου εισέρχεται στο κύκλο του Krebs στα μιτοχόνδρια όπου μεταβολίζεται σε CO₂ και H₂O, με ταυτόχρονη παραγωγή έως και 38 μορίων ATP. Στην υποξία και την ισχαιμία η έλλειψη οξυγόνου εκτρέπει τη γλυκόζη στην αναερόβια οδό μεταβολισμού και σχηματίζεται γαλακτικό οξύ και την παραγωγή μόνο 4 μορίων ATP. Παράλληλα, η μειωμένη αιματική ροή ελαττώνει και την προσφερόμενη γλυκόζη. Η ενεργειακή ένδεια έχει ως συνέπεια την αδυναμία απομάκρυνσης του γλουταμινικού που συσσωρεύεται στις συνάψεις, την εισροή ιόντων Ca²⁺ ενδοκυττάρια, την ενεργοποίηση ασβεστιοεξαρτώμενων πρωτεασών και παραγωγή ελευθέρων ριζών, που προκαλούν υπεροξειδωση των λιπών και των φωσφολιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης (διεγερσιτοξικότητα του γλουταμινικού).^{25,26,29}

Η παρακολούθηση της εξέλιξης των φαινομένων σε κυτταρικό επίπεδο επιβάλλει τη συστηματική καταγραφή της οξυγόνωσης του εγκεφαλικού παρεγχύματος, της ενδοκράνιας πίεσης και της πίεσης άρδευσης του εγκέφαλου. Παράλληλα, η παρακολούθηση της βιοχημείας του εγκεφαλικού ιστού επιτρέπει την καλύτερη παρακολούθηση των λειτουργικών διεργασιών στην περιοχή της βλάβης.²⁸

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο: Η ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ

Η υπαραχνοειδής αιμορραγία είναι μια επείγουσα νευρολογική κατάσταση και οφείλεται σε πολλά αίτια (Πίνακας 1), αλλά η ρήξη ανευρύσματος ευθύνεται για περίπου το 85% των μη τραυματικών συμβαμάτων. Ευθύνεται για 3% όλων των εγκεφαλικών επεισοδίων και 5% των θανάτων που προέρχονται από αυτά. Επειδή συχνά προσβάλλει νεότερους ενήλικες υπολογίζεται πως ευθύνεται για 25% απώλειες δυνητικών χρόνων ζωής (potential life years). Παρά την πρόοδο που έχει γίνει στην θεραπεία και στην πρόληψη των επιπλοκών παραμένει μια από τις πιο απειλητικές για την ζωή, οξείες νευρολογικές παθήσεις με θνητότητα ανά περιστατικό που πλησιάζει το 50% και με 33% των επιζώντων να έχει δυσμενές νευρολογικό αποτέλεσμα.^{30,31,32,33,34}

Πίνακας 1. Αίτια υπαραχνοειδούς αιμορραγίας

Ρήξη ανευρύσματος, 80-85% (Σακοειδές, Ατρακτοειδές ανεύρυσμα)
Μη ανευρυσματικά αίτια, 15-20%
Φλεγμονώδεις βλάβες και αγγειίτιδες
Πρωτοπαθής αγγειίτιδα του ΚΝΣ
Αγγειίτιδα που προσβάλλει τα αγγεία μέσου και μικρού μεγέθους
Οζώδης πολυαρθρίτιδα
Σύνδρομο Churg–Strauss
Κοκκιωμάτωση Wegener
Μη φλεγμονώδης βλάβες και αγγειοπάθειες
Αρτηριοφλεβώδης δυσπλασία, σκληραίο αρτηριοφλεβώδες συρίγγιο
Σηραγγώδες αγγείωμα
Αμυλοειδική αγγειοπάθεια
Εγκεφαλική φλεβική θρόμβωση

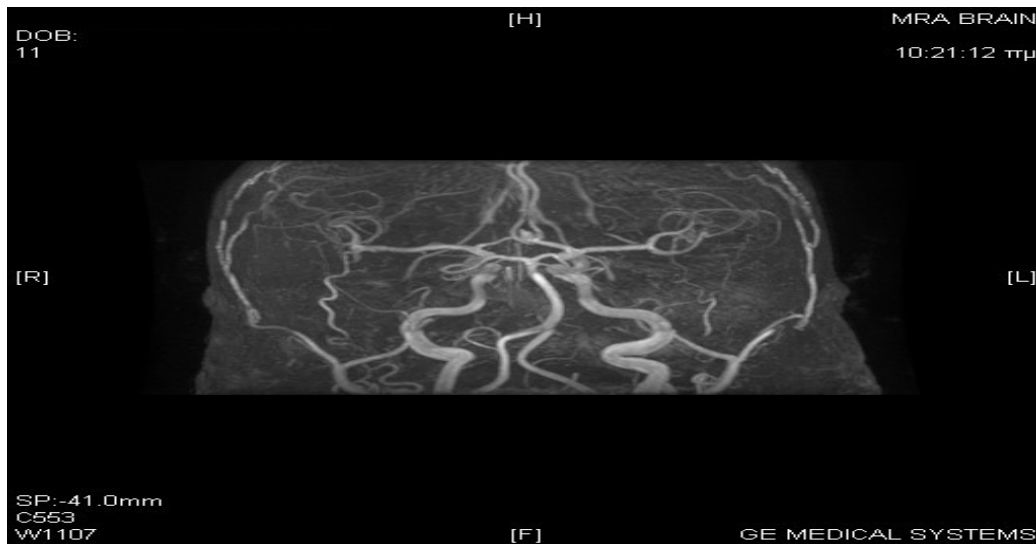
Νόσος moyamoya
Διαταραχές πήκτικότητας (θρομβοφιλίες)
Όγκοι
Φάρμακα
Συμπαθομιμητικά, κοκαΐνη
Αντιπηκτικά
Διάφορα
Νόσος του Behcet
Μυκωτικά ανευρύσματα

4.1 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η SAH έχει συχνότητα η οποία σχετίζεται με την ηλικία. Συμβαίνει περισσότερο σε άτομα ηλικίας 40-60 ετών (μέση ηλικία ≥ 50 έτη). Παρ' όλα αυτά μπορούμε να τη συναντήσουμε σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και έχει περιγραφεί σε παιδιά και υπερήλικες. Οι γυναίκες πλήττονται 1,6 φορές περισσότερο από τους άντρες.^{1,33,34}

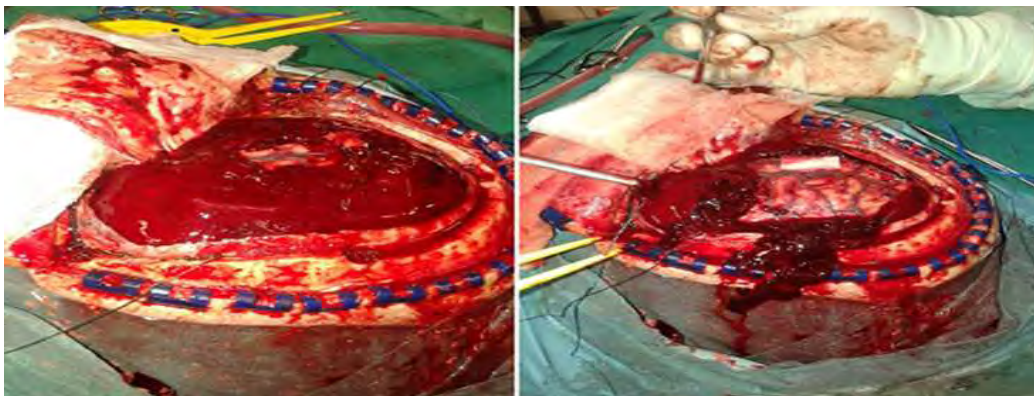
Ο Π.Ο.Υ. (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας) βρήκε ότι η ετήσια συχνότητα της SAH διαφέρει από χώρα σε χώρα. Έτσι, στην Κίνα η συχνότητα είναι 2/100.000 πληθυσμού, ενώ στην Φιλανδία 22,5/100.000. Στην Ελλάδα υπολογίζεται ότι έχουμε 1/10.000 περιστατικά ετησίως (1.000-1.100 ασθενείς). Η ετήσια συχνότητα SAH στις ΗΠΑ υπολογίζεται να υπερβαίνει τα 30.000 περιστατικά. Όλα τα μεγάλα αρτηριακά στελέχη για την αιμάτωση του εγκεφάλου και οι κύριοι κλάδοι αυτών πορεύονται εντός του υπαραχνοειδούς χώρου, ως εκ τούτου, σε περίπτωση ρήξης αρτηριακού κλάδου το αίμα κατανέμεται κατά κύριο λόγο στον χώρο αυτόν αναμιγνυόμενο με το εγκεφαλονωτιαίο υγρό, με αποτέλεσμα την δημιουργία υπαραχνοειδούς αιμορραγίας (ΥΑΑ).^{1,30,31,32,33,34}

Τα ενδοκράνια ανευρύσματα είναι επίκτητες βλάβες των εγκεφαλικών αγγείων που αναπτύσσονται στην πορεία ζωής του ασθενούς. Νεκροτομικές έρευνες δείχνουν ότι η συχνότητα ανίχνευσης ανευρύσματος, κυμαίνεται μεταξύ 1% και 9%. Το ακριβές αίτιο για το σχηματισμό ενδοκράνιων ανευρυσμάτων και τη ρήξη τους παραμένει αδιευκρίνιστο αλλά είναι γνωστοί συγκεκριμένοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH). Αυτοί περιλαμβάνουν την αρτηριακή υπέρταση, το κάπνισμα και τη μεγάλη κατανάλωση οινοπνευματωδών. Έχει επίσης ενοχοποιηθεί η χρήση ουσιών, όπως η κοκαΐνη.^{35,36,37}



Εικόνα 5. Μαγνητική αγγειογραφία εγκεφάλου στην οποία φαίνεται μικρού μεγέθους ανευρυσματική διάταση της πρόσθιας αναστομωτικής αρτηρίας.

(πηγή: Αρχείο Νευροχειρουργικής Κλινικής. Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας)



Εικόνα 6. Διεγχειρητικές εικόνες υπαραχνοειδούς αιμορραγίας μετά από ρήξη ανευρύσματος της οπίσθιας αναστομωτικής αρτηρίας.

(πηγή: Αρχείο Νευροχειρουργικής Κλινικής. Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας)

4.2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Η υπέρταση, η κατανάλωση αλκοόλ και ο καπνός βρέθηκε ότι είναι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την πρόκληση SAH. Επίσης, βρέθηκε συσχέτιση ανάμεσα στη χρήση συμπαθητικομιμητικών όπως η κοκαΐνη και η φαινυλπροπανολαμίνη. Ο σακχαρώδης διαβήτης δε φαίνεται να είναι παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση SAH. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι ορισμένοι από τους παράγοντες κινδύνου για SAH σχετίζονται με την ανάπτυξη πολλαπλών ανευρυσμάτων. Τέτοιοι παράγοντες είναι ο καπνός, το γυναικείο φύλο, η αρτηριακή υπέρταση, το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής πάθησης και η εμμηνόπαυση.^{37,38}

Υπήρξε ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην προσπάθεια σύνδεσης της συχνότητας της SAH με τις κλιματικές συνθήκες και τις εποχές του χρόνου. Τα αποτελέσματα δεν ήταν ξεκάθαρα σε όλες τις μελέτες. Μια ήπια συσχέτιση όμως υπάρχει ανάμεσα στην ατμοσφαιρική πίεση και στη συχνότητα εμφάνισης της νόσου. Ορισμένα γενετικά σύνδρομα έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης SAH και συνεπώς η κληρονομικότητα παίζει ρόλο στο σχηματισμό ανευρυσμάτων. Τέτοια σύνδρομα είναι η πολυκυστική νεφροπάθεια και το Σύνδρομο Ehlers-Danlos (τύπου IV). Σε μια μεγάλη συγκριτική μελέτη με ομάδα ελέγχου βρέθηκε ότι το οικογενειακό ιστορικό είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου. Συγκεκριμένα γονίδια μέχρι σήμερα δεν έχουν βρεθεί. Τέλος, οι ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία για ραγέν ανεύρυσμα έχουν 1-2% ετήσιο ποσοστό επανεμφάνισης ανευρύσματος ενώ δεν είναι ξεκάθαρα αν αυτό οφείλεται σε γενετικούς ή επίκτητους παράγοντες.^{36,37,38}

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΛΟΣΗ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ

Η μεγάλη διακύμανση στα αποτελέσματα των δημοσιεύσεων οδήγησαν την American Stroke Association να σχεδιάσει ένα σύστημα αξιολόγησης και κατηγοριοποίησης των διαφορετικών μελετών. Έτσι, κατέληξαν σε 3 κατηγορίες (Class I, II, III) ανάλογα με την επίδραση της θεραπείας και σε 3 επίπεδα απόδειξης (Level of Evidence A, B, C). Τα παραπάνω σχετίζονται με τη βεβαιότητα και την

ακρίβεια του αποτελέσματος που θα προσφέρει η θεραπεία ή η διαγνωστική τεχνική.³⁹

ΑΝΑΛΥΤΙΚΑ

Κατηγορία I: (Class I): Καταστάσεις για τις οποίες υπάρχει απόδειξη και/ή γενική συμφωνία ότι η τεχνική ή η θεραπεία είναι χρήσιμη και αποτελεσματική.³⁹

Κατηγορία II: (Class II): Καταστάσεις στις οποίες υπάρχει διαφοροποίηση ανάμεσα στα αποτελέσματα και/ή διαφοροποίηση στις απόψεις σχετικά με τη χρησιμότητα και την αποτελεσματικότητα της μελετώμενης τεχνικής ή θεραπείας.³⁹

Κατηγορία IIα: Όταν η πλειοψηφία των αποτελεσμάτων τείνει υπέρ της τεχνικής ή θεραπείας. Έτσι, βρίσκει λογική την χρησιμοποίησής της.³⁹

Κατηγορία IIβ: Όταν η πλειοψηφία των αποτελεσμάτων τείνει κατά της τεχνικής ή θεραπείας. Έτσι, θα μπορούσε να αποτελέσει εναλλακτική λύση υπό προϋποθέσεις.³⁹

Κατηγορία III: (Class III): Η τεχνική θεραπεία δε θα έπρεπε να χρησιμοποιηθεί επειδή δεν είναι αποτελεσματική ή μπορεί να είναι ακόμη και επιβλαβής.³⁹

Επίπεδο απόδειξης A: Αποτελέσματα που προέκυψαν από πολλαπλές τυχαιοποιημένες, κλινικές μελέτες ή μετά-αναλύσεις πολλαπλών πληθυσμών.³⁹

Επίπεδο απόδειξης B: Αποτελέσματα που προέκυψαν από μια μόνο τυχαιοποιημένη μελέτη ή πολλαπλές μη τυχαιοποιημένες μελέτες.³⁹

Επίπεδο απόδειξης C: Θέσεις ομοφωνίας ειδικών ή μεμονωμένα περιστατικά.³⁹

Μια πρόταση με επίπεδο απόδειξης B ή C δεν υπονοεί ότι η πρόταση αυτή είναι λιγότερο σημαντική σε βαρύτητα. Ορισμένες σημαντικές κλινικές ερωτήσεις δεν οδηγούν απαραίτητα σε τυχαιοποιημένες μελέτες. Πολλές φορές, μια ξεκάθαρη ομοφωνία θέσεων, μπορεί να προτείνει μια συγκεκριμένη θεραπεία ή διαγνωστική εξέταση ως αποτελεσματική ή χρήσιμη.^{39,40}

ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ SAH

Λόγω απουσίας τυχαιοποιημένων μελετών σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου της SAH, τα συμπεράσματα προέρχονται μόνο από μελέτες παρατήρησης. Βρέθηκε ότι η ελάττωση της αρτηριακής πίεσης κατά 6 mmHg μειώνει τα εγκεφαλικά κατά 42%. Όμως οι μελέτες που αφορούν αποκλειστικά τις SAH είναι πολύ λίγες λόγω του μικρού αριθμού ασθενών.³⁹

Σε μια προοπτική μελέτη 117.006 γυναικών παρατηρήθηκε ότι οι πρώην καπνιστές είχαν μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης SAH από τους ενεργούς καπνιστές. Μάλιστα η διάρκεια της αποχής από το κάπνισμα σχετίζεται με ελαττωμένο κίνδυνο. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες που να αφορούν σχέσεις κόστους - αποτελεσματικότητας για τον προληπτικό έλεγχο των ανευρυσμάτων. Έτσι, το screening του γενικού πληθυσμού για την ανάπτυξη SAH δεν υποστηρίζεται από τη βιβλιογραφία.⁴¹

Ακόμη και τώρα συνεχίζεται η συζήτηση για το ποια μέθοδος ανίχνευσης των ανευρυσμάτων είναι η πιο κατάλληλη. Όλες οι μελέτες καταλήγουν σε αντιφατικά συμπεράσματα, όσον αφορά τη χρήση αξονικής ή μαγνητικής αγγειογραφίας ή κλασσικής αγγειογραφίας. Ορισμένες μελέτες προτείνουν το ένα ή το άλλο μέσο ενώ άλλες πρότειναν συνδυασμό τους, θεωρώντας ότι αλληλοσυμπληρώνονται.³⁹ Οι Wardlaw & White⁴² συμπέραναν ότι η κατάλληλη μέθοδος θα πρέπει να βασίζεται στον κάθε ασθενή ξεχωριστά. Όμως, όταν είναι κλινικά απαραίτητη η διευκρίνιση της ύπαρξης ενός ανευρύσματος, τότε το gold standard είναι η κλασσική αγγειογραφία με καθετηριασμό.⁴²

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ SAH

1. Η συσχέτιση της υπέρτασης με την ανευρυσματική SAH είναι αβέβαιη. Παρ' όλα αυτά, προτείνεται η θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης με αντιυπερτασικά για την αποφυγή ισχαιμικού εγκεφαλικού, ενδοκράνιας αιμορραγίας, καρδιακής, νεφρικής ή άλλης βλάβης οργάνου. (Κατηγορία I, Επίπεδο απόδειξης A).³⁹

2. Η διακοπή του καπνίσματος είναι λογική ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος της SAH. Παρ' όλα αυτά, δεν υπάρχει απόδειξη άμεσης συσχέτισης (Κατηγορία Πα, Επίπεδο απόδειξης Β).³⁹
3. Η αξία του προληπτικού ελέγχου συγκεκριμένων ομάδων υψηλού κινδύνου είναι αβέβαιη (Κατηγορία Πβ, Επίπεδο απόδειξης Β).³⁹

4.3 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η συμπτωματολογία της SAH είναι από τις πιο χαρακτηριστικές στην Ιατρική. Συνήθως, οι ασθενείς περιγράφουν την κεφαλαλγία «thunderclap»: «τον χειρότερο πονοκέφαλο της ζωής μου». ⁴⁸ Ο Fontanarosa ⁴³ μελέτησε αναδρομικά 109 ασθενείς με αποδεδειγμένη SAH και βρήκε κεφαλαλγία 74%, ναυτία ή έμετο 77%, απώλεια συνείδησης 53%, μηνιγγισμό 35% και 12% καταλήγουν πριν λάβουν ιατρική φροντίδα. Παρόλη την τυπική παρουσίαση της SAH, η λάθος διάγνωσή της πριν το 1985 ήταν 64%, ενώ πιο πρόσφατες μελέτες δίνουν ποσοστά 12%. Η λάθος διάγνωση σχετίζεται με τετραπλασιασμό της πιθανότητας κατάληξης ή σοβαρής αναπηρίας μέσα στον πρώτο χρόνο σε ασθενείς με καμία ή ελάχιστη νευρολογική συνδρομή στην αρχική επίσκεψη. ⁴²

Ωστόσο, πιο ήπια συμπτώματα όπως η αυχεναλγία, η σύγχυση και η υπνηλία, η ναυτία και οι έμετοι είναι δυνατόν να εμφανιστούν και τότε τίθεται θέμα διαφορικής διάγνωσης από την ημικρανία. Ακόμη, απώλεια συνείδησης ή επιληπτικές κρίσεις μπορεί να εμφανιστούν. Ποσοστό μεταξύ 15% και 40% των ασθενών με aSAH έχουν μια προειδοποιητική διαρροή αίματος γνωστή ως «κεφαλαλγία-φρουρός» (sentinel bleed), που συνήθως εμφανίζεται 24 ώρες έως 2 εβδομάδες πριν το μείζον αιμορραγικό σύμβαμα. Αν υπάρχει απώλεια συνείδησης κατά την έναρξη των συμπτωμάτων αυτό συνιστά ισχυρή ένδειξη ραγέντος ανευρύσματος. ^{42,44}

Κατά τη φυσική εξέταση μπορεί να παρατηρηθεί αιμορραγία στον αμφιβληστροειδή, μηνιγγισμός και εστιακά νευρολογικά συμπτώματα. Αυτά τα νευρολογικά ελλείμματα προέρχονται από τη συμπίεση κρανιακών συζυγιών (όπως η πάρεση του απαγωγού νεύρου λόγω αύξησης της ενδοκράνιας πίεσης ή η πάρεση του κοινού κινητικού νεύρου που συσχετίζεται με ανευρύσματα της οπίσθιας

αναστομωτικής αρτηρίας) ή οφείλονται σε άμεση προσβολή του εγκεφαλικού παρεγχύματος (όπως η εγκεφαλική αιμορραγία ή ο οξύς αγγειόσπασμος). Τα ευρήματα της φυσικής εξέτασης χρησιμοποιούνται στην κλινική σταδιοποίηση, που συσχετίζεται με την τελική λειτουργική έκβαση. Οι δύο συνηθέστερα χρησιμοποιούμενες βαθμολογίες είναι αυτή των Hunt και Hess και αυτή της Παγκόσμιας Ομοσπονδίας Νευροχειρουργών (World Federation of Neurological Surgeons – WFNS) (Πίνακας 2).^{45,46,47}

Πίνακας 2. Βαθμολογίες κλινικής σταδιοποίησης για την ανευρυσματική υπαραχνοειδή αιμορραγία.

Κλινικό στάδιο	Βαθμολογία Hunt και Hess	Βαθμολογία WFNS
I	Ασυμπτωματική ή ελαφρά κεφαλαλγία	GCS 15 χωρίς ημιπάρεση
II	Μέτρια έως σοβαρή κεφαλαλγία, αυχενική δυσκαμψία, χωρίς εστιακά ελλείμματα εκτός από πάρεση κρνιακής συζυγίας	GCS 14–13 χωρίς ημιπάρεση
III	Σύγχυση, λήθαργος ή ελαφριά εστιακά ελλείμματα εκτός πάρεσης κρνιακής συζυγίας	GCS 14–13 με ημιπάρεση
IV	Ληθαργική κατάσταση ή μέτριου έως σοβαρού βαθμού ημιπάρεση	GCS 12-7 με ή χωρίς ημιπάρεση
V	Κώμα, εκτατική στάση σώματος, προθανάτια κατάσταση	GCS 6-3 με ή χωρίς ημιπάρεση

WFNS = Παγκόσμια ομοσπονδία νευροχειρουργών, GCS = Κλίμακα Κώματος Γλασκώβης.

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ SAH

1. Η SAH είναι ένα ιατρικό επείγον το οποίο συχνά δε διαγιγνώσκεται σωστά. Πρέπει να υπάρχει υψηλή υποψία για πιθανή SAH σε ασθενείς με οξεία έναρξη σοβαρής κεφαλαλγίας (Κατηγορία I, Επίπεδο απόδειξης B).³⁹
2. Πρέπει να γίνεται αξονική τομογραφία (CT) σε υποψία SAH (Κατηγορία I, Επίπεδο απόδειξης B). Οσφουονωτιαία παρακέντηση για την ανάλυση εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) συνίσταται όταν η αξονική τομογραφία είναι αρνητική (Κατηγορία I, Επίπεδο απόδειξης B).³⁹
3. Αγγειογραφία θα πρέπει να γίνεται σε ασθενείς με SAH για να επιβεβαιώσει την παρουσία του ανευρύσματος και να δώσει στοιχεία για το μέγεθος και την ανατομία του (Κατηγορία I, Επίπεδο απόδειξης B).³⁹
4. Η μαγνητική και η αξονική αγγειογραφία είναι εναλλακτικές επιλογές όταν η συμβατική αγγειογραφία δε μπορεί να γίνει εγκαίρως (Κατηγορία IIb, Επίπεδο απόδειξης B).³⁹

Το πιο συχνό διαγνωστικό λάθος είναι η αδυναμία να γίνει μια αρχική αξονική τομογραφία εγκεφάλου. Στις πρώτες 12 ώρες η ευαισθησία της αξονικής τομογραφίας είναι 98-100%. Το πρώτο 24ωρο η ευαισθησία της πέφτει στο 93% και αγγίζει το 57-85% εντός της εβδομάδας.³⁹

Σε περίπτωση που η αρχική αξονική σε ασθενή με κεφαλαλγία είναι αρνητική, θα πρέπει να γίνεται οσφουονωτιαία παρακέντηση (ONΠ). Η φυσιολογική αξονική τομογραφία και ONΠ αποκλείουν μια πρόιμη αρχική αιμορραγία στις περισσότερες περιπτώσεις και δίνουν καλή πρόγνωση σε ασθενή με σοβαρή κεφαλαλγία.⁴⁸

4.4 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Αφού εξασφαλιστεί η βατότητα και προστασία του αεραγωγού, ο επαρκής αερισμός, η οξυγόνωση και η κυκλοφορία, βασικά μέριμνα είναι η αποτροπή επαναιμορραγίας. Οι ασθενείς μετά από τη ρήξη ενός ανευρύσματος διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο επαναιμορραγίας κατά τις πρώτες 24 ώρες. Αν όμως το ραγέν ανεύρυσμα αφηθεί χωρίς αντιμετώπιση, ο κίνδυνος επαναιμορραγίας παραμένει σταθερός στο 1-2% ανά ημέρα, για τις επόμενες 3 έως 4 εβδομάδες. Το 80% των

ασθενών με επαναιμορραγία καταλήγουν ή παραμένουν με σημαντική αναπηρία. Η εκτεταμένη εφαρμογή της πρώιμης αντιμετώπισης του ραγέντος ανευρύσματος στην κλινική πράξη έχει οδηγήσει σε εντυπωσιακή μείωση των ποσοστών επαναιμορραγίας μετά από μια υπαραχνοειδή αιμορραγία ανευρυσματικής αιτιολογίας.^{49,50,51}

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΕΠΕΙΓΟΝΤΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ

1. Η βαρύτητα της νευρολογικής βλάβης είναι χρήσιμος παράγοντας για την πρόγνωση και την διαλογή των ασθενών. Πρέπει να γίνεται χρήση ενός αποδεκτού συστήματος κατηγοριοποίησης, όπως οι κλίμακες Hunt & Hess, Fisher, οι κλίμακες Γλασκώβης και η κλίμακα Παγκόσμιας Ένωσης Νευροχειρουργών (W.F.N.S.S.) (Κατηγορία Ια, Επίπεδο απόδειξης Β).³⁹
2. Δεν υπάρχει τυποποιημένο πρωτόκολλο διαχείρισης ασθενών με κεφαλαλγία και άλλα συμπτώματα πιθανής SAH και μάλλον θα πρέπει να δημιουργηθεί (Κατηγορία Ια, Επίπεδο απόδειξης C).³⁹

ΙΑΤΡΙΚΑ ΜΕΤΡΑ ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ ΕΠΑΝΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ

Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν καλά οργανωμένες μελέτες, που να δηλώνουν ξεκάθαρα εάν η αρτηριακή πίεση στην οξεία SAH επηρεάζει την επαναιμορραγία. Η ανασκόπηση του Vermuelen et al.⁵² στο NEJM έδειξε ότι η επαναιμορραγία συνέβαινε λιγότερο σε ασθενείς που λάμβαναν αντιυπερτασικά παρά το γεγονός ότι η πίεση εξακολουθούσε να είναι υψηλότερη στην ομάδα θεραπείας. Αντίστοιχα, στην ανασκόπηση του Fujii et al.⁵³ στο Journal of Neurosurgery, βρέθηκε ότι το 17% εκδήλωσε επαναιμορραγία που σχετιζονταν με συστολική αρτηριακή πίεση πάνω από 150 mmHg. Η ερμηνεία των μελετών αυτών δυσκολεύει διότι υπήρχαν διαφορετικοί χρόνοι ελέγχου και διαφορετικά αντιυπερτασικά. Η χρήση της νικαρδιπίνης, λαβηταλόλης και της εσμολόλης φαίνεται να βοηθά τη μείωση της αρτηριακής πίεσης αλλά και να τηρεί τα κριτήρια: γρήγορη έναρξη, μικρή διάρκεια δράσης, συνεχή έγχυση, καλή καμπύλη δόσης - αποτελέσματος και καλά χαρακτηριστικά ασφαλείας.^{52,53}

Η χρήση της αντινωδολυτικής θεραπείας μελετάται από το 1967. Τρεις μελέτες που ανήκουν στο πλαίσιο έρευνας της Cooperative Aneurysm Study, αξίζουν συγκεκριμένη αναφορά. Ο Adams et al.⁵⁴ στην μελέτη του που δημοσιεύτηκε στο Archives of Neurology βρήκε σημαντική μείωση της επαναιμορραγίας σε σχέση με τους ασθενείς ελέγχου. Όμως, η κλινική εικόνα της ομάδας θεραπείας επιδεινώθηκε στο ένα τρίτο των ασθενών σε σύγκριση με την εισαγωγή τους.⁵⁴ Ο Kassell⁵⁵ από την ίδια ομάδα ερευνητών έδειξε 40% μείωση της επαναιμορραγίας αλλά 43% αύξηση των εστιακών ισχαιμικών αλλοιώσεων. Η διπλή, τυφλή, τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη του Torner et al.⁵⁶ στο Neurosurgery έδειξε ότι η χρήση του τρανεξαμικού οξέως μειώνει κατά 60% την επαναιμορραγία, όμως αυξάνει τα εγκεφαλικά έμφρακτα χειροτερεύοντας τελικά την έκβαση.

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΦΥΓΗ ΤΗΣ ΕΠΑΝΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ SAH

1. Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να ελέγχεται ώστε να μετριάσει τον κίνδυνο του εγκεφαλικού, την επαναιμορραγία που σχετίζεται με την υπέρταση και την διατήρηση της πίεσης διήθησης του εγκεφάλου (Κατηγορία I, Επίπεδο απόδειξης B).³⁹
2. Ο κλινοστατισμός από μόνος του δεν αρκεί για την αποφυγή της επαναιμορραγίας. Πρέπει να χρησιμοποιηθεί με πιο ουσιαστικά μέτρα (Κατηγορία IIb, Επίπεδο απόδειξης B).³⁹
3. Παρόλο που παλαιότερες μελέτες έδειξαν αρνητική επίδραση των αντινωδολυτικών φαρμάκων, πρόσφατες μελέτες προτείνουν βραχεία θεραπεία με αντινωδολυτικούς παράγοντες σε συνδυασμό με έγκαιρη θεραπεία του ανευρύσματος, η οποία να ακολουθείται από διακοπή των αντινωδολυτικών και προφύλαξη από την υποογκαιμία και τον αγγειόσπασμο (Κατηγορία IIb, Επίπεδο απόδειξης B). Επιπλέον, είναι καλό να χρησιμοποιηθούν αντινωδολυτικοί παράγοντες σε μεμονωμένους ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο αγγειόσπασμου, στους οποίους μπορεί να υπάρχει θετικό αποτέλεσμα από την καθυστέρηση του χειρουργείου για την αποφυγή επαναιμορραγίας (Κατηγορία IIb, Επίπεδο απόδειξης B).³⁹

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΕΝΔΟΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΡΑΓΕΝΤΟΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΑΝΕΥΡΥΣΜΑΤΟΣ.

Το 1991 ο Guglielmi et al.⁵⁷ περιέγραψαν την ενδοαγγειακή τεχνική απόφραξη του ανευρύσματος με σύρμα (coiling). Από τότε, η υλικOTEχνική πρόοδος επέτρεψε την αύξηση της χρήσης της μεθόδου. Νοσοκομεία που προσφέρουν ενδοαυλική θεραπεία σχετίστηκαν με τη βελτιωμένη έκβαση των ασθενών τους. Όμως ακόμη και σε αυτά τα νοσοκομεία η συχνότητα χρήσης της ενδοαυλικής θεραπείας ποικίλλει.⁵⁷

Στη μετά-ανάλυση του Brilstra et al.⁵⁸ όπου μελετήθηκαν 1256 ασθενείς βρέθηκε ρήξη του ανευρύσματος στο 2,4% και ισχαιμικές επιπλοκές στο 8,5%. Οι επιπλοκές αυτές ήταν μόνιμες στο 3,7%.⁵⁸

Ο Murayama et al.⁵⁹ παρακολούθησε 818 ασθενείς με 916 εμβολισθέντα ανευρύσματα και βρήκε ότι μόνο το 55% των ανευρυσμάτων μπορούσαν να αποκλειστούν πλήρως. Παράγοντες που σχετίζονταν με την αποτυχία ήταν το μέγεθος του ανευρύσματος και το μέγεθος του αυχένα του ανευρύσματος.⁵⁹

Λόγω της μορφολογίας τους, τα ανευρύσματα της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας είναι πιο δύσκολα να αντιμετωπιστούν με εμβολισμό ενώ η χειρουργική τους αντιμετώπιση μπορεί να έχει καλύτερα αποτελέσματα. Ανευρύσματα της οπίσθιας κυκλοφορίας είναι πιο δύσκολα χειρουργικά και έτσι ευνοούν την ενδοαγγειακή μέθοδο. Το ίδιο ισχύει και για τα ανευρύσματα της έσω καρωτίδας.³⁹

Σύμφωνα με μελέτες, η επαναιμορραγία των ανευρυσμάτων επιλύεται σπανιότερα με τη χειρουργική τεχνική (clipping) παρά με την ενδοαγγειακή (coiling).⁶⁰

Στη μελέτη ISAT, η μεταθεραπευτική αιμορραγία ετησίως ήταν 0,9% για τη χειρουργική τεχνική και 2,9% για την ενδοαγγειακή. Όμως, στην ενδοαγγειακή μέθοδο παρατηρήθηκε μικρότερο ποσοστό προθεραπευτικής αιμορραγίας σε σχέση με την χειρουργική. Ιδανικά η απόφαση για εμβολισμό ή απολίνωση με clip θα πρέπει να λαμβάνεται από μια ομάδα που έχει ειδικούς και στις δύο τεχνικές κατά τη διάρκεια της αρχικής αξονικής ή αγγειογραφίας.⁶⁰

Η ενδοαγγειακή μέθοδος θα μπορούσε να γίνει σε εκείνη την πρώιμη φάση της αρχικής διερεύνησης, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο επαναιμορραγίας καθώς αυτός αυξάνεται με την ώρα.⁶⁰

Η μελέτη ISAT, επιπλέον, είχε τα εξής αποτελέσματα: Μικρή διαφορά στη θνητότητα (8,1% για τους ενδοαγγειακά θεραπευμένους και 10,1% για τους χειρουργικά). Επιπλέον, παρατηρήθηκαν μικρότερα ποσοστά αναπηρίας στους ασθενείς με ενδοαγγειακή θεραπεία (15,6%) έναντι των χειρουργικών ασθενών (21,6%). Τα συνδυασμένα ποσοστά όμως (συνδυασμένη θνητότητα-νοσηρότητα) ήταν υπέρ της ενδοαγγειακής μεθόδου (23,5%) έναντι της χειρουργικής (30,9%).⁶⁰

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΕΝΔΟΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΥΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΡΑΓΕΝΤΟΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΑΝΕΥΡΥΣΜΑΤΟΣ

1. Η χειρουργική απολίνωση (clipping) ή ο ενδοαγγειακός εμβολισμός (coiling) μειώνει το ποσοστό επαναιμορραγίας (Κατηγορία I, Επίπεδο απόδειξης B).³⁹
2. Τα περιτυλιγμένα, τα ατελώς απολινωμένα (clipped) ή τα ατελώς εμβολισμένα (coiled) ανευρύσματα έχουν υψηλότερο κίνδυνο επαναιμορραγίας σε σχέση με αυτά που έχουν αποφραχθεί πλήρως με αποτέλεσμα να απαιτείται η μακροπρόθεσμη παρακολούθησή τους με αγγειογραφία. Γι' αυτό, προτείνεται η ολική αφαίρεση του ανευρύσματος (Κατηγορία I, Επίπεδο απόδειξης B).³⁹
3. Η ενδοαγγειακή απόφραξη (Coiling) φαίνεται περισσότερο ωφέλιμη σε σχέση με την χειρουργική απολίνωση σε ασθενείς με ραγέντα ανευρύσματα (Κατηγορία I, Επίπεδο απόδειξης B). Παρ' όλα αυτά, τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς και του ανευρύσματος καθοδηγούν κάθε φορά την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας. Μάλλον ενδείκνυται η διαχείριση των ασθενών σε κέντρα που προσφέρουν και τις δυο τεχνικές (Κατηγορία IIa, Επίπεδο απόδειξης B).³⁹
4. Παρά το γεγονός ότι παλαιότερες μελέτες έδειξαν ότι η συνολική έκβαση δε μεταβάλλεται ανάμεσα στην πρώιμη και στην όψιμη θεραπεία, η πρώιμη θεραπεία μειώνει τον κίνδυνο της επαναιμορραγίας και έτσι ενδείκνυται στην πλειονότητα των ασθενών (Κατηγορία IIa, Επίπεδο απόδειξης B).³⁹

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΩΝ

Το είδος και το μέγεθος του νοσοκομείου σχετίζονται με την έκβαση των ασθενών.⁶¹ Ο Johnston⁶⁰ επισήμανε ότι στα μεγάλα νοσοκομεία υπήρχε χαμηλότερη θνητότητα. Αυτό πιθανόν να οφείλεται στην αυξημένη χρήση ενδοαγγειακών τεχνικών και στην αύξηση των διακομιδών από την περιφέρεια προς αυτά τα μεγαλύτερα νοσοκομεία.⁶⁰

Ο Bardach⁶¹ στο Circulation του 2004, σε ανάλυση που αφορούσε το κόστος βρήκε ότι υπάρχει κέρδος \$10.548 ανά έτος επιβίωσης ασθενούς, εάν αυτός ο ασθενής διακομίζεται από μικρότερα σε μεγαλύτερα νοσοκομεία. Όμως, υπάρχει πιθανότητα εμφάνισης συμπτωματολογίας νευρολογικής φύσεως αφού οι ασθενείς με SAH είναι επιρρεπείς στην επαναιμορραγία τις πρώτες ώρες. Επιπλέον, βρέθηκε ότι τα μικρότερα νοσοκομεία δεν είχαν τόσο χειρότερα αποτελέσματα. Έτσι τα αποτελέσματα προς το παρόν είναι διφορούμενα.⁶¹

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΩΝ

1. Η πρώιμη μεταφορά του ασθενούς σε μεγάλα κέντρα που στελεχώνονται από έμπειρους νευροχειρουργούς αλλά και ειδικούς στις ενδοαγγειακές τεχνικές φαίνεται να είναι λογική επιλογή (Κατηγορία Ια, Επίπεδο απόδειξης Β).³⁹

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

1. Μάλλον έχει ένδειξη η ελαχιστοποίηση του βαθμού και της διάρκειας της διεγχειρητικής υπότασης (Κατηγορία Ια, Επίπεδο απόδειξης Β).³⁹
2. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τις φαρμακευτικές παρεμβάσεις που αφορούν την προκλητή υπέρταση, κατά τη διάρκεια της παροδικής απολίνωσης του αγγείου, ώστε να γίνουν συγκεκριμένες προτάσεις. Όμως υπάρχουν περιπτώσεις που μπορεί να χρησιμοποιηθούν (Κατηγορία ΙΙβ, Επίπεδο απόδειξης C).³⁹
3. Η προκλητή υποθερμία κατά τη διάρκεια του χειρουργείου ίσως είναι μια λογική επιλογή σε επιλεγμένες περιπτώσεις. Όμως, δε συνίσταται ως παρέμβαση ρουτίνας (Κατηγορία ΙΙΙ, Επίπεδο απόδειξης Β).³⁹

Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΑΓΓΕΙΟΣΠΑΣΜΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ SAH

Μετά από την ανευρυσματική SAH, παρατηρείται εγκεφαλικός αγγειόσπασμος σε ποσοστό 30-70% των ασθενών. Αρχίζει 3-5 μέρες μετά την αρχική αιμορραγία, μέγιστη σύσπαση στις 5-14 μέρες και σταδιακή ύφεση σε 2-4 εβδομάδες. Στο 50% των περιπτώσεων, ο αγγειόσπασμος μπορεί να οδηγηθεί σε αυτόματη λύση του ή να οδηγήσει στο θάνατο. Αυτό σημαίνει ότι ευθύνεται για το 50% των θανάτων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία για την SAH. Έτσι, ακόμη και μικρές μεταβολές στη νευρολογική κατάσταση του ασθενούς θα πρέπει να οδηγούν σε υψηλή υποψία για πιθανό αγγειόσπασμο.^{62,63,64,65}

Στόχος της θεραπείας του αγγειόσπασμου είναι η μείωση της ισχαιμικής νευρονικής βλάβης ελέγχοντας την ενδοκράνια πίεση, μειώνοντας τις μεταβολικές ανάγκες και βελτιώνοντας την εγκεφαλική αιματική ροή. Για τη βελτίωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής προτείνεται κυρίως η triple-H therapy (hypertension, hypervolemia and hemodilution). Επιπλέον, είναι απολύτως απαραίτητη η αποφυγή συστηματικών και μεταβολικών βλαβών όπως η υπεργλυκαιμία, η οξέωση, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές, η υποξία, υπερθερμία καθώς και η επιθετική θεραπεία των σηπτικών επεισοδίων.⁶²

Η υπομαγνησιαμία είναι συχνό φαινόμενο που σχετίζεται με τη κακή έκβαση των ασθενών με SAH. Μια μεγάλη μελέτη συνεχούς έγχυσης μαγνησίου για 14 μέρες προτείνει ότι το μαγνήσιο μπορεί να μειώσει την εγκεφαλική ισχαιμία κατά 34%. Επίσης, μειώθηκαν τα ποσοστά δυσμενούς έκβασης στο 3μηνο κατά 23%. Παρ' όλα αυτά, η μελέτη MASH II απέτυχε να δείξει βελτίωση της έκβασης σε ασθενείς που έλαβαν μαγνήσιο σε σχέση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo). Συνεπώς, μολονότι η υπομαγνησιαμία θα πρέπει να αποφεύγεται, η χορήγηση μαγνησίου με σκοπό την πρόκληση υπερμαγνησιαμίας, επίσης, θα πρέπει να αποφεύγεται.⁶⁶

Οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου και συγκεκριμένα η νιμοδιπίνη έχουν πάρει ισχυρή έγκριση για χρήση, λόγω της βελτίωσης της νευρολογικής έκβασης. Δεν είναι όμως απολύτως σίγουρο ποια είναι η θέση της στη θεραπεία: βελτιώνει τα αποτελέσματα λόγω της νευροπροστατευτικής της δράσης ή επιδρά στο εγκεφαλικό αγγειακό δίκτυο, και σε ποιο βαθμό;⁶⁶ Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει αγγειογραφική

απόδειξη για τη μείωση του αγγειόσπασμου λόγω της δράσης της. Για την νικαρδιπίνη ισχύει το αντίθετο. Μειώνει 30% τον αγγειόσπασμο όμως δεν έχει καμία συσχέτιση με την έκβαση.⁶⁶

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΥΔΡΟΚΕΦΑΛΟΥ

Η βιβλιογραφία αποτελείται μόνο από απλές σειρές περιστατικών. Ο οξύς υδροκέφαλος παρατηρείται στο 20-30% των ασθενών και συχνά συνοδεύεται από παρουσία ενδοκοιλιακού αίματος. Η χρόνια διάταση των κοιλιών που απαιτεί μόνιμη εκτροπή του εγκεφαλονωτιαίου υγρού αφορά το ποσοστό 18-26% των ασθενών. Η ανάγκη για μόνιμη παροχέτευση εμφανίζεται σε περιπτώσεις όπως: μεγάλη ηλικία, ενδοκοιλιακή αιμορραγία, φτωχή κλινική εικόνα, γυναικείο φύλο και πρόιμη κοιλιομεγαλία. Ωστόσο, δεν υπάρχει διαφορά σε ασθενείς που υποβάλλονται σε clipping ή ενδοαγγειακή θεραπεία.^{67,68}

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΥΔΡΟΚΕΦΑΛΟΥ

1. Σε συμπτωματικούς ασθενείς με χρόνια υδροκέφαλο μετά από SAH ενδείκνυται παροδική ή μόνιμη εκτροπή του ΕΝΥ (Κατηγορία I, Επίπεδο απόδειξης B).⁶⁶
2. Σε ασθενείς με διάταση των κοιλιών και μειωμένο επίπεδο συνείδησης, η κοιλιοστομία μπορεί να έχει θετικό αποτέλεσμα (Κατηγορία IIa, Επίπεδο απόδειξης B).⁶⁶

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΛΗΠΤΙΚΩΝ ΚΡΙΣΕΩΝ

Ο κίνδυνος εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων λόγω της SAH δεν έχει ακόμη και σήμερα αποσαφηνιστεί. Για το λόγο αυτό, δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες για τη συστηματική χρήση αντιεπιληπτικών φαρμάκων ως θεραπεία εκλογής αλλά και τη χορήγησή τους κατά την περιεγχειρητική φάση.⁶⁶

Μη τυχαιοποιημένες μελέτες σε ασθενείς με SAH που υποβλήθηκαν σε κρανιοτομία δεν έδειξαν ανταπόκριση του ασθενούς στη προφυλακτική χρήση των αντιεπιληπτικών φαρμάκων.⁶⁹

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΛΗΨΙΩΝ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ SAH

1. Η χρήση της προφυλακτικής αντιεπιληπτικής αγωγής στην άμεση μετααιμορραγική περίοδο είναι μια πιθανή επιλογή (Κατηγορία IIb, Επίπεδο απόδειξης B).⁶⁶
2. Αν και η μακροχρόνια χορήγηση αντιεπιληπτικών φαρμάκων δεν συνίσταται (Κατηγορία III, Επίπεδο απόδειξης B), σε περιπτώσεις ασθενών με παράγοντες κινδύνου όπως παλαιότερη επιληπτική δράση, ενδο-παρεγχυματικό αιμάτωμα, έμφρακτο ή ανεύρυσμα της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας μπορεί να έχει ένδειξη (Κατηγορία IIb, Επίπεδο απόδειξης B).⁶⁶

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ

Συνήθως μετά την SAH, εμφανίζεται υπονατρίαμια σε ποσοστό 10-30% των ασθενών. Παρουσιάζεται πιο συχνά σε ασθενείς με άσχημη κλινική εικόνα, ανευρύσματα των πρόσθιων χώρων και υδροκεφαλία και είναι ανεξάρτητος παράγοντας κακής κλινικής έκβασης.⁶⁹

Η ελάττωση των προσλαμβανόμενων υγρών σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ισχαιμικών αλλοιώσεων και αγγειόσπασμο.⁶⁹

Η χρήση υδροκορτιζόνης για την αντιμετώπιση της υπονατρίαμιας μελετήθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες μελέτες. Στη μελέτη του Hassan et al.⁷⁰ στο Stroke το ισοζύγιο νατρίου ήταν βελτιωμένο χωρίς τη διόρθωση της υποογκαιμίας ή της υπονατρίαμιας ενώ στη μελέτη του Mori et al⁷¹ στο Journal of Neurosurgery παρατηρήθηκαν βελτιωμένα επίπεδα νατρίου και περιορισμένη ανάγκη για χορήγηση επιπλέον υγρών.

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΣΥΡΡΙΚΝΩΣΗΣ ΤΟΥ ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΝΤΟΣ ΟΓΚΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

1. Συνιστάται η αποφυγή χορήγησης μεγάλων όγκων υποτονικών υγρών και συρρίκνωσης του κυκλοφορούντος όγκου αίματος (Κατηγορία I, Επίπεδο απόδειξης B).⁶⁶
2. Ενδείκνυται η χρήση μεθόδων όπως η μέτρηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης, της πίεσης ενσφήνωσης πνευμονικών τριχοειδών, του ισοζυγίου υγρών και του σωματικού βάρους για την εκτίμηση του ενδοαγγειακού όγκου. Επιπλέον, η χορήγηση ισοτονικών διαλυμάτων για την αύξηση του ενδοαγγειακού όγκου είναι μία λογική επιλογή (Κατηγορία IIa, Επίπεδο απόδειξης B).⁶⁶
3. Η χρήση της υδροκορτιζόνης και υπέρτονου αλατούχου διαλύματος είναι λογική (Κατηγορία IIa, Επίπεδο απόδειξης B).⁶⁶
4. Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να είναι λογική η μείωση της χορήγησης υγρών για τη διατήρηση της ευογκαιμικής κατάστασης (Κατηγορία IIb, Επίπεδο απόδειξης B).⁶⁶

4.5 ΑΓΓΕΙΟΣΠΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΟΨΙΜΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΜΦΡΑΚΤΟ

Ο εγκεφαλικός αγγειόσπασμος αποτελεί σημαντική αιτία νοσηρότητας μετά από υπαραχνοειδή αιμορραγία. Σχετίζεται με τη στένωση των εγκεφαλικών αρτηριών με ή χωρίς ενδείξεις μειωμένης αιμάτωσης της περιοχής άρδευσης από τα προσβεβλημένα αγγεία. Συχνά, προσβάλλει περισσότερες από μία αρτηρίες ή κλάδους αυτών.⁴⁰

Οι κλινικές εκδηλώσεις, μπορεί να είναι ασαφείς (όπως η κεφαλαλγία ή η σύγχυση) ή να αποδίδονται σε συγκεκριμένη εγκεφαλική περιοχή, η οποία βρίσκεται υπό ισχαιμία, εστιακά. Ο κίνδυνος ανάπτυξης αγγειόσπασμου αρχίζει να αυξάνεται την 5η ημέρα από την αιμορραγία και κορυφώνεται έως την 14η ημέρα. Οι εκτιμήσεις για την επίπτωση του εγκεφαλικού αγγειόσπασμου μετά από υπαραχνοειδή αιμορραγία κυμαίνονται από 16% έως 71%, ανάλογα με τον ορισμό

που χρησιμοποιείται. Ο αγγειογραφικός αγγειόσπασμος εμφανίζεται στο 21% - 53% των ασθενών, αλλά η συσχέτιση μεταξύ αγγειογραφικού αγγειόσπασμου και κλινικών συμπτωμάτων μπορεί να είναι ασυνεπής. Ο συμπτωματικός αγγειόσπασμος εμφανίζεται στο 17% έως 21% των ασθενών, ως αποτέλεσμα επιδείνωσης της κατάστασης. Άλλα πιθανά αίτια επιδείνωσης, τα οποία θα πρέπει να αποκλειστούν, είναι η επαναιμορραγία, ο υδροκέφαλος, οι επιληπτικές κρίσεις, οι μεταβολικές διαταραχές.^{39,40}

Το όψιμο εγκεφαλικό έμφρακτο, αποτελεί επίκεντρο κλινικού ενδιαφέροντος καθώς αναφέρεται στην ανάπτυξη εγκεφαλικού εμφράκτου, αποδιδόμενου σε αγγειόσπασμο. Δυστυχώς, το όψιμο εγκεφαλικό έμφρακτο είναι μια διάγνωση που τίθεται μετά την ανίχνευση του, περιορίζοντας τη δυνατότητα της έγκαιρης παρέμβασης.³³ Υπολογίζεται, ότι ένας στους 5 ασθενείς με ανευρυσματική υπαραχνοειδή αιμορραγία, αναπτύσσουν όψιμα εγκεφαλικά έμφρακτα.^{39,40}

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η έρευνα στον τομέα της ενδοαγγειακής προσέγγισης σε περιοχές που ισχαιμούν, λόγω θρομβωτικών επιπλοκών ή αγγειόσπασμου. Το είδος της θεραπείας για την πρόσβαση σε αυτές τις περιοχές χωρίζεται σε μηχανικά μέσα (μικροαγγειοπλαστική με διαστολείς) και φαρμακευτικά μέσα (έγχυση παπαβερίνης).^{39,40}

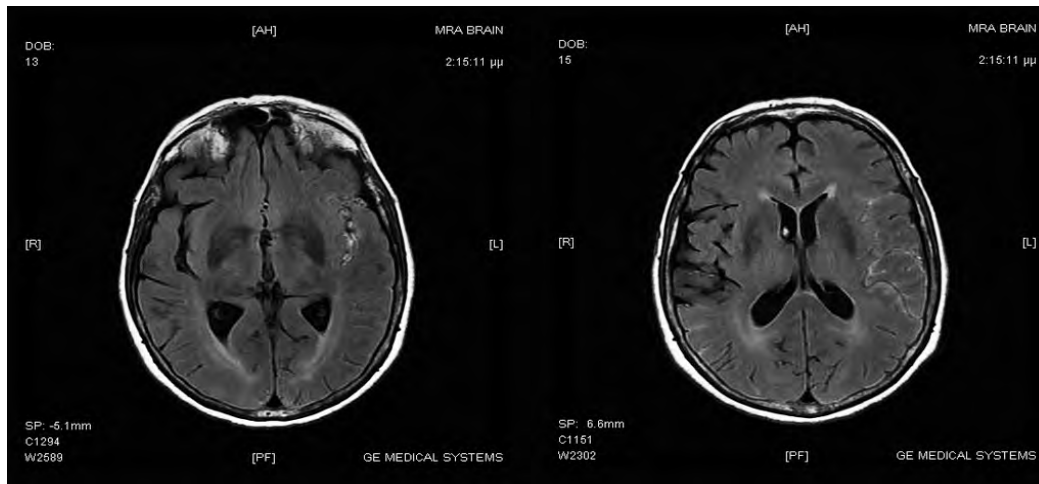
Από μελέτες προκύπτει ότι η αγγειοπλαστική είναι αποτελεσματική στη μείωση του σπασμού αγγειογραφικά, ότι προάγει αύξηση στην CBF, βελτιώνει το νευρολογικό έλλειμμα και είναι ανώτερη σε σχέση με την παπαβερίνη. Δεν υπάρχει όμως συσχέτιση της αγγειοπλαστικής με τη βελτίωση της κλινικής έκβασης του πάσχοντος. Από την άλλη πλευρά, η παπαβερίνη έχει πρόσβαση σε ακόμη μικρότερα αγγεία και με την πρόοδο των υπερεκλεκτικών τεχνικών έχουν μειωθεί οι ανεπιθύμητες ενέργειες της.^{39,40}

Η χρήση της βεραπαμίλης φαίνεται να έχει υποσχόμενα αποτελέσματα, σε μικρές όμως μελέτες.⁴⁰

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΑΓΓΕΙΟΣΠΑΣΜΟΥ

1. Η νιμοδιπίνη με λήψη από το στόμα έχει ένδειξη για τη μείωση της κακής έκβασης (Κατηγορία I, Επίπεδο απόδειξης A). Η αξία άλλων ανταγωνιστών ασβεστίου ανεξαρτήτως οδού χορήγησης παραμένει αμφίβολη.⁶⁶
2. Η θεραπεία του εγκεφαλικού αγγειόσπασμου ξεκινά με την πρώιμη αντιμετώπιση του ραγέντος ανευρύσματος. Έτσι, απαιτείται η διατήρηση του φυσιολογικού όγκου αίματος και η αποφυγή της υποογκαιμίας (Κατηγορία IIa, Επίπεδο απόδειξης B).⁶⁶
3. Μια λογική προσέγγιση στον συμπτωματικό αγγειόσπασμο είναι η triple-H θεραπεία (Κατηγορία IIa, Επίπεδο απόδειξης B).⁶⁶
4. Εναλλακτικά, η αγγειοπλαστική και/ή η εκλεκτική ενδοαρτηριακή αγγειοδιασταλτική θεραπεία μπορεί να είναι μια αποδεκτή επιλογή, μετά από, μαζί, ή στη θέση της triple-H θεραπείας, ανάλογα με τη κλινική κατάσταση (Κατηγορία IIb, Επίπεδο απόδειξης B).⁶⁶

Οι απεικονιστικές εξετάσεις της αιμάτωσης του εγκεφάλου (υπολογιστική τομογραφία ή μαγνητική τομογραφία (Εικόνα 7) μπορεί να είναι χρήσιμες όταν υπάρχει υποψία αγγειόσπασμου χωρίς αυτός να αποδεικνύεται. Αυτές οι εξετάσεις αιμάτωσης μπορούν να συνδυαστούν με μη επεμβατικές αγγειογραφίες ώστε να αποκτηθούν πιο σύνθετες πληροφορίες.³⁹



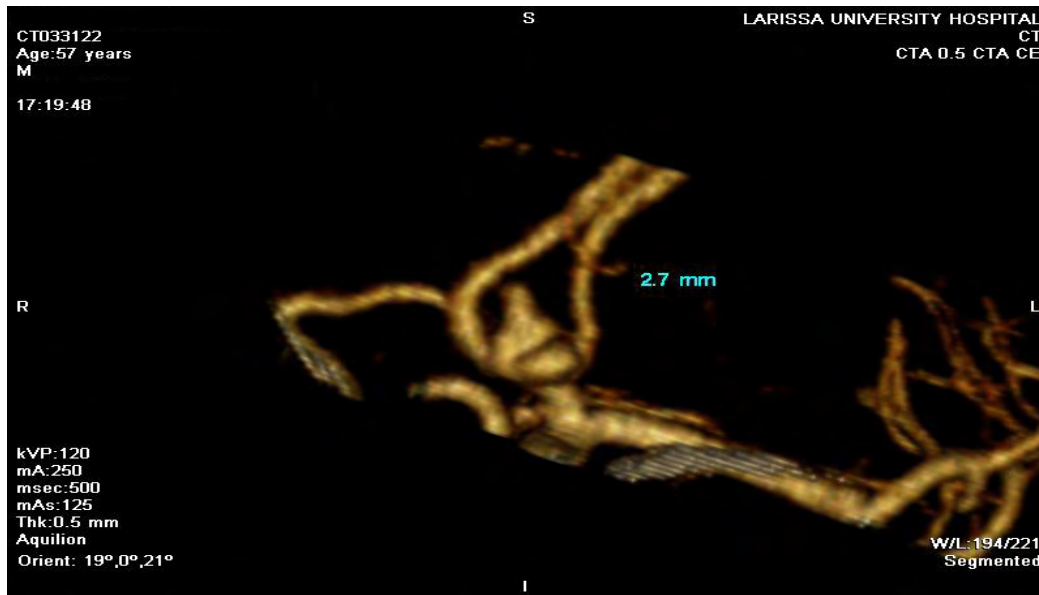
Εικόνα 7. Μαγνητική τομογραφία (ακολουθία T2 flair): Υποσημεινόμενη υπαραχνοειδής αιμορραγία στην περιοχή κατανομής κλάδων της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας αριστερά.

(πηγή: Αρχείο Νευροχειρουργικής Κλινικής. Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας)

Δυστυχώς, τα απαγορευτικά επίπεδα αθροισόμενης έκθεσης σε ακτινοβολία περιορίζουν τη χρήση της υπολογιστικής τομογραφίας αυτού του είδους μόνο για σκοπούς παρακολούθησης. Επιπρόσθετα, η χρήση απεικόνισης με μαγνητική τομογραφία περιορίζεται από το υψηλό κόστος, τη χαμηλότερη διαθεσιμότητα και τη μεγαλύτερη πολυπλοκότητά της. Οι επεμβατικές τεχνικές παρακολούθησης, όπως η οξυμετρία της σφραγίδας φλέβας (jugular oximetry), η ανίχνευση των επιπέδων οξυγόνου του εγκεφαλικού ιστού και η μικροδιάλυση χρησιμοποιούνται σε ορισμένα υψηλά εξειδικευμένα κέντρα ώστε να παρακολουθούνται οι κωματώδεις ή οι ληθαργικοί ασθενείς. Ωστόσο, δεν έχει αποδειχθεί ότι η χρήση αυτών των τεχνικών συσχετίζεται με βελτιωμένη έκβαση του ασθενούς.⁶⁶

4.6 Η ΝΕΥΡΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΣΤΟΝ ΑΓΓΕΙΟΣΠΑΣΜΟ ΠΟΥ ΟΦΕΙΛΕΤΑΙ ΣΤΗΝ ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ

Η νευροαπεικόνιση αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο στην αντιμετώπιση των ασθενών με υπαραχνοειδή αιμορραγία. Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου χωρίς σκιαγραφικό είναι εξαιρετικά ευαίσθητη στην ανίχνευση αίματος μέσα στις 6 πρώτες ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων. Η αξονική υπολογιστική αγγειογραφία (Computerized Tomographic Angiography, CTA) (Εικόνα 8) σταδιακά αντικαθιστά την ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία (Digital Subtraction Angiography, DSA) ως τεχνική πρώτης γραμμής για τη διάγνωση και θεραπεία των ανευρυσμάτων εγκεφάλου, αλλά η ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία εξακολουθεί να απαιτείται σε ασθενείς με διάχυτη υπαραχνοειδή αιμορραγία και αρνητική αρχική αξονική τομογραφία αγγειογραφία.⁶⁶



Εικόνα 8. Αξονική αγγειογραφία εγκεφάλου στην οποία φαίνεται ανευρυσματική διάταση της πρόσθιας αναστομοτικής αρτηρίας μεγέθους 2,7 m.

(πηγή: Αρχείο Νευροχειρουργικής Κλινικής. Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας)

ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΚΟΣ ΑΓΓΕΙΟΣΠΑΣΜΟΣ (ANGIOGRAPHIC CEREBRAL VASOSPASM-ACV) ΚΑΙ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΜΕΝΗ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΙΣΧΑΙΜΙΑ (DELAYED CEREBRAL ISCHAEMIA-DCI)

Ο αγγειογραφικός αγγειόσπασμος (ACV) είναι η στένωση των ενδοκράνιων αρτηριών και ανιχνεύεται αποκλειστικά με απεικονιστική μέθοδο ενώ η καθυστερημένη εγκεφαλική ισχαιμία (DCI) είναι ένα σύνδρομο που περιγράφεται ως εστιακό νευρολογικό έλλειμμα, μείωση τουλάχιστον δύο βαθμών στην GCS ή αύξηση δύο βαθμών στην National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), που δεν οφείλεται σε υδροκέφαλο, επαναιμορραγία ή άλλες επιπλοκές.^{73,74}

Η καθυστερημένη εγκεφαλική ισχαιμία είναι συχνή και σοβαρή επιπλοκή της υπαραχνοειδής αιμορραγίας. Στη σημερινή εποχή, η παρακολούθηση της καθυστερημένης εγκεφαλικής ισχαιμίας εξελίσσεται. Τροποποιείται σταδιακά από τις μεθόδους που μετρούν τη διάμετρο των εγκεφαλικών αγγείων προς τεχνικές που εστιάζουν στην αιμάτωση του εγκεφάλου.^{72,77}

ΔΙΑΚΡΑΝΙΑΚΗ DOPPLER ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑ (TCD)

Η διακρανιακή Doppler υπερηχογραφία (TCD) είναι ευρέως διαθέσιμη, παρακλίνια, μη επεμβατική και εύκολα αναπαραγώγιμη τεχνική, η οποία χρησιμοποιείται για να ανιχνεύσει τον αγγειόσπασμο. Η τεχνική αυτή βασίζεται στην αρχή ότι η ταχύτητα ροής του αίματος σε μια αρτηρία είναι αντιστρόφως ανάλογη προς το εμβαδόν της διατομής της αρτηρίας. Η μέση ταχύτητα ροής της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας (MCA) συσχετίζεται ευθέως με το βαθμό της ACV σε έλεγχο με DSA.⁷⁵

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΤΕΧΝΙΚΗΣ

Η TCD είναι χρονοβόρα. Το αποτέλεσμα της εξαρτάται από τον χειριστή και απαιτείται έμπειρο προσωπικό για την εκτέλεση και την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων. Έως 10% των ασθενών, ειδικά οι ηλικιωμένες γυναίκες, δεν έχουν επαρκή ακουστικά παράθυρα. Πιο σημαντικό, η ακρίβεια, για τις άλλες αρτηρίες εκτός της (MCA), είναι πολύ κακή.⁷⁵

Οι ερευνητές μιας μετά-ανάλυσης υποστήριξαν ότι η TCD είναι χρήσιμο εργαλείο για τη διάγνωση αγγειόσπασμου στη MCA, με υψηλή ειδικότητα και θετική προγνωστική αξία (99% και 97%, αντίστοιχα). Άλλες μελέτες αναφέρουν υψηλή ειδικότητα (94 έως 100%) και μεταβλητή ευαισθησία (39 έως 96%) όταν το TCD συγκρίθηκε με DSA της MCA.^{75,76}

Τα αρνητικά αποτελέσματα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, διότι μπορεί να είναι ψευδώς αρνητικά. Ο λόγος Lindegaard (ο λόγος της μέσης ταχύτητας ροής της MCA προς τη μέση ταχύτητα ροής του εξωκρανιακού τμήματος της εσωτερικής καρωτιδικής αρτηρίας) είναι η μέθοδος εκλογής για τη διαφοροποίηση του αγγειόσπασμου από την εγκεφαλική υπεραϊμία. Όταν ο λόγος Lindegaard είναι μικρότερος από 3 θεωρείται φυσιολογικός, ενώ όταν είναι μεγαλύτερος ή ίσος του 6 τότε σχετίζεται με σοβαρό αγγειόσπασμο.⁷⁵

ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΔΙΗΘΗΣΗΣ (COMPUTED TOMOGRAPHY PERFUSION-CTP)

Δύο μετά-αναλύσεις που δημοσιεύθηκαν πρόσφατα αξιολόγησαν 15 μελέτες που αφορούσαν 915 ασθενείς.^{77,78} Η πρώτη μετά-ανάλυση έδειξε ότι οι ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία και μεταβολές διάχυσης που μετρήθηκαν με CTP είχαν 23 φορές περισσότερες πιθανότητες να έχουν DCI συγκριτικά με τους ασθενείς με κανονικές παραμέτρους CTP (λόγος πιθανοτήτων: 23,14; 95% CI, 5,87 - 91,19).⁷⁷

Η δεύτερη μετά-ανάλυση περιελάμβανε πρωτότυπες προοπτικές και αναδρομικές μελέτες που ανέφεραν στοιχεία για τη σχέση μεταξύ της ισχαιμίας (όπως ορίζεται από τα κλινικά συμπτώματα) και τη CTP. Παράμετροι αιμάτωσης (CBF, μέσος χρόνος διέλευσης, χρόνος για επίτευξη αιχμής- time to peak, εγκεφαλικό όγκο αίματος) μετρήθηκαν είτε με ποσοτική μέθοδο (συγκρίνοντας τις παραμέτρους αιμάτωσης σ' ένα δεδομένο τμήμα του εγκεφάλου με την αντίστοιχη ετερόπλευρη περιοχή), ή με ποιοτική μέθοδο (οπτικός έλεγχος του πάσχοντος ημισφαιρίου σε σύγκριση με την ετερόπλευρη πλευρά).⁷⁸

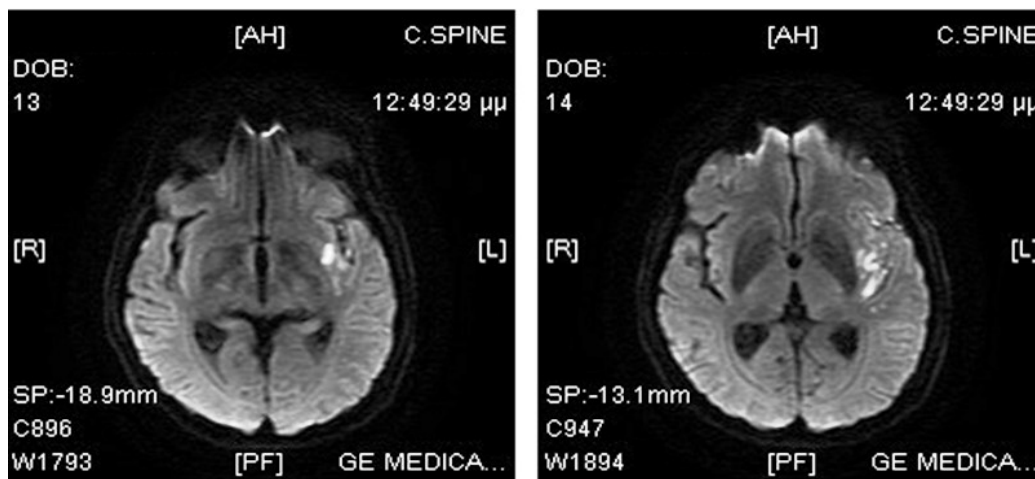
Οι μελέτες χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: σε αυτές που η CTP γινόταν εντός 72 ωρών από την αιμορραγία (CTP ως προγνωστικός δείκτης της DCI) και αυτές που η CTP πραγματοποιήθηκε μεταξύ 4 και 14 ημερών μετά από την υπαραχνοειδή αιμορραγία (CTP ως διαγνωστικό εργαλείο για την DCI).⁷⁹

Η πρόωρη CTP (< 72 ωρών από την υπαραχνοειδή αιμορραγία) απέτυχε στη πρόβλεψη της DCI, αλλά ο αυξημένος μέσος χρόνος διέλευσης (μέση διαφορά 1,5 δευτερόλεπτα, 95% CI, 0,9 έως 2,2) και η μειωμένη CBF (διαφορά, -11,9 ml/100g/min (95% CI, -15,2 έως -8,6) στις CTP που έγιναν μεταξύ των 4 και 14 ημερών ήταν διαγνωστική για την καθυστερημένη εγκεφαλική ισχαιμία.^{79,80,81,82} Συμπερασματικά, ο μέσος χρόνος διέλευσης και η CBF μπορεί να διακρίνει τους ασθενείς με ή χωρίς DCI.⁸⁰

Η ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΔΙΑΧΥΣΗΣ (DIFFUSION WEIGHTED IMAGING - MR DIFFUSION)

Η μαγνητική τομογραφία διάχυσης (Εικόνα 9) προσδιορίζει τους ιστούς που διατρέχουν κίνδυνο ισχαιμίας με την ανίχνευση περιορισμού στη διάχυση του νερού. Όσον αφορά την ανίχνευση της πρώιμης βλάβης του εγκεφάλου μετά από SAH, η μαγνητική τομογραφία διάχυσης παρουσιάζει υψηλότερη ευαισθησία σε σχέση με την αξονική τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό (Non Contrast Computer Tomography-NCCT), ενώ μπορεί να προβλέψει το τελικό λειτουργικό αποτέλεσμα ή την έκβαση σε υπαραχνοειδή αιμορραγία βαριάς πρόγνωσης.^{83,84,85}

Η χειρουργική απολίνωση και η ενδοαγγειακή τοποθέτηση σπειράματος είναι η κύρια θεραπευτική προσέγγιση για τη μείωση του ποσοστού επαναιμορραγίας του ανευρύσματος. Πρόσθετα μέτρα είναι η παραμονή στην κλίνη, η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και η χρήση αντινωδολυτικών φαρμάκων (όπως το αμινοκαπροϊκό οξύ ή το τρανεξαμικό οξύ).^{83,84,85}



Εικόνα 9. Ακολουθία μοριακής διάχυσης (diffusion weighted imaging) με περιορισμό στη διάχυση η οποία συνηγορεί υπέρ αγγειόσπασμου στη περινησιδιακή περιοχή του Reil αριστερά (periinsular sulcus of Reil).

(πηγή: Αρχείο Νευροχειρουργικής Κλινικής. Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας)

4.7 ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η βαρύτητα της αρχικής κλινικής συμπτωματολογίας είναι προγνωστικός παράγοντας για την τελική έκβαση της νόσου.⁷⁸ Η όψιμη νευρολογική εκτροπή που παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με ΥΑ οφείλεται στην κλινική επιδείνωση της νευρολογικής κατάστασης του σταθεροποιημένου ασθενούς, η οποία δεν οφείλεται σε νέα αιμορραγία από το ραγέν ανεύρυσμα, αλλά στον αγγειόσπασμο, στην ανάπτυξη υδροκεφαλίας, στο εγκεφαλικό οίδημα, στην πυρεξία, σε επιληπτικές κρίσεις και σε ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Ο αγγειόσπασμος είναι συχνός και παρουσιάζεται συνήθως μετά την 3η μέρα από τη ρήξη του ανευρύσματος.⁴⁰

Οι επιπλοκές και η ανάγκη συνεχούς παρακολούθησης επιβάλλουν τη νοσηλεία σε ΜΕΘ.⁴⁰

ΠΟΡΕΙΑ ΚΑΙ ΕΚΒΑΣΗ

Οι παράγοντες από τους οποίους εξαρτάται η έκβαση μπορεί να χωριστούν σε αυτούς που σχετίζονται με τους ασθενείς με το ανεύρυσμα και σε νοσοκομειακούς παράγοντες.^{40,55}

Οι παράγοντες των ασθενών περιλαμβάνουν τη βαρύτητα της αρχικής αιμορραγίας, την ηλικία και το φύλο, το συνολικό χρόνο θεραπείας και τις συννοσηρότητες όπως υπέρταση, κολπική μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπάρκεια, στεφανιαία νόσος και νεφρική ανεπάρκεια. Από την άλλη, οι παράγοντες που σχετίζονται με το ανεύρυσμα είναι το μέγεθος, η τοποθεσία του στην οπίσθια κυκλοφορία και πιθανώς η μορφολογία του.⁴⁰

Οι νοσοκομειακοί παράγοντες περιλαμβάνουν τη διαθεσιμότητα των ενδοαγγειακών επεμβάσεων (Εικόνα 10), τον αριθμό των ασθενών με SAH που δέχεται το κάθε νοσοκομείο και τον οργανισμό προνοσοκομειακής φροντίδας.⁴⁰

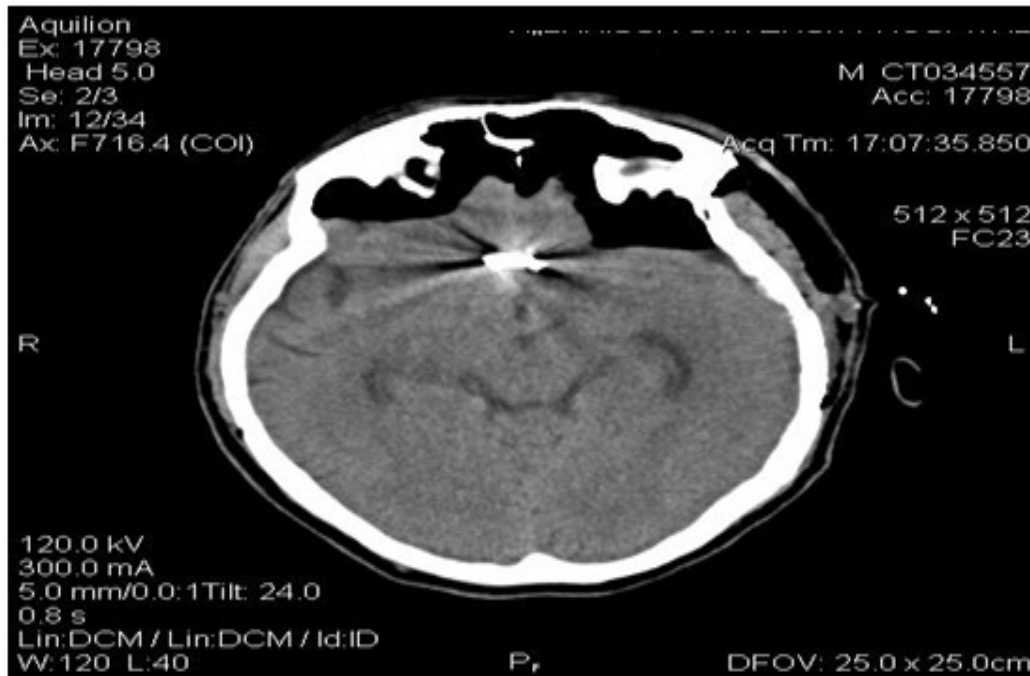
Παρ' όλα αυτά, ο πιο σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει την έκβαση είναι η ίδια η αρνητική επιρροή της SAH στον εγκέφαλο.⁴⁴ Οι Sehba και Bederson⁴⁴ στην

ανασκόπησή τους συμπέραναν ότι η SAH προκαλεί τεράστια μείωση στην εγκεφαλική ροή, μειωμένη εγκεφαλική αυτορύθμιση και οξεία ισχαιμία.

Αυτές οι παθοφυσιολογικές διεργασίες σχετίζονται με αυξημένη ενδοκράνια πίεση και ελαττωμένη πίεση διήθησης του εγκεφάλου, μειωμένη διαθεσιμότητα του νιτρικού οξειδίου, οξύ αγγειόσπασμο, ενεργοποίηση των μικροαγγειακών αιμοπεταλίων και των κολλαγενασών που οδηγούν στην ελάττωση της αιμάτωσης και την αύξηση της μικροαγγειακής διαπερατότητας.⁷⁴

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΟΡΕΙΑ ΚΑΙ ΕΚΒΑΣΗ ΤΗΣ SAH

1. Η βαρύτητα της αρχικής αιμορραγίας θα πρέπει να προσδιορίζεται άμεσα, αφού είναι ο σημαντικότερος προγνωστικός δείκτης μετά από ανευρυσματική SAH. Οι κλίμακες ταξινόμησης που βασίζονται στην αρχική αιμορραγία είναι χρήσιμες για το σχεδιασμό της θεραπείας (Κατηγορία I, Επίπεδο απόδειξης B).⁶⁶
2. Αναδρομικές μελέτες περιστατικών και προοπτικές ομαδοποιημένες μελέτες έδειξαν ότι τα ραγέντα ανευρύσματα που έμειναν χωρίς θεραπεία, επαναιμορράγησαν εντός του πρώτου 24ώρου με ποσοστό εμφάνισης 3-4%. Από αυτούς τους ασθενείς οι περισσότεροι επαναιμορράγησαν μέσα στις 2-12 πρώτες ώρες. Ο μακροπρόθεσμος κίνδυνος προσδιορίστηκε στο 3% ανά έτος, μετά το πρώτο 3μηνο. Γι' αυτούς τους λόγους, συστήνεται η επείγουσα εκτίμηση και θεραπεία των ασθενών με υποψία ΥΑΑ (Κατηγορία I, Επίπεδο απόδειξης B).⁶⁶
3. Η σοβαρότητα της αρχικής αιμορραγίας, ο χρόνος ως την εισαγωγή στο νοσοκομείο, η αρτηριακή πίεση, το φύλο, τα χαρακτηριστικά του ανευρύσματος, ο υδροκέφαλος, η πρώιμη αγγειογραφία και η παρουσία ενδοκοιλιακής παροχέτευσης είναι οι παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τον καθορισμό του κινδύνου της επαναιμορραγίας κατά την διαλογή των ασθενών που πρέπει να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση (Κατηγορία IIb, Επίπεδο απόδειξης B).⁶⁶



Εικόνα 10. Μετεγχειρητική αξονική τομογραφία εγκεφάλου όπου απεικονίζεται η παρουσία αγγειακού αποκλεισμού (clip) της πρόσθιας αναστομωτικής αρτηρίας χωρίς υπαραχνοειδή αιμορραγία.

(πηγή: Αρχείο Νευροχειρουργικής Κλινικής. Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο: ΚΡΑΝΙΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΕΣ ΚΑΚΩΣΕΙΣ (ΚΕΚ)

Η Κρανιοεγκεφαλική Κάκωση (ΚΕΚ) αποτελεί σοβαρή αιτία αναπηρίας, θνητότητας και υψηλού οικονομικού κόστους για την πολιτεία. Έξι άνθρωποι, κατά μέσο όρο, χάνουν τη ζωή τους καθημερινά στην Ελλάδα από τροχαία ατυχήματα, με το 75% των θανάτων να οφείλονται σε βαριά ΚΕΚ. Οι κακώσεις αυτές αφορούν άτομα ηλικίας 15-25 ετών. Ο αριθμός των ΚΕΚ στην Ελλάδα υπολογίζεται ετησίως στις 35.000. Από αυτό, το ήμισυ χρήζει νοσοκομειακής περίθαλψης, ενώ το 1/10 χρειάζεται νοσηλεία σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) ή/και χειρουργική αντιμετώπιση.⁸⁶

Στις ΗΠΑ ετησίως καταγράφονται 180.000 θάνατοι από τραυματισμούς από τους οποίους οι 100.000 (60 %) οφείλονται στο εγκεφαλικό τραύμα. Αυτό αντιστοιχεί σε 1.141 θανατηφόρους κρανιοεγκεφαλικούς τραυματισμούς κάθε ώρα! Ο πληθυσμός με μόνιμη αναπηρία από τις κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις είναι 200.000 άτομα. Επιπροσθέτως, κάθε χρόνο εξετάζονται 2 εκατομμύρια ως εξωτερικοί ασθενείς και εισάγονται 500.000 τραυματίες με κάκωση κεφαλής στα νοσηλευτικά ιδρύματα των ΗΠΑ. Σύμφωνα με τα παραπάνω, φαίνεται ότι το τραύμα και ιδιαιτέρως το εγκεφαλικό τραύμα αποτελεί διεθνώς σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας.⁸⁷

Η αντιμετώπιση των ασθενών στη ΜΕΘ, η χρήση πρωτοκόλλων που δίνουν έμφαση στην νεύρο-παραμέτρηση (neuro-monitoring), στην νεύρο-προστασία και στην διατήρηση επαρκούς Πίεσης Εγκεφαλικής Άρδευσης (Cerebral Perfusion Pressure-CPP) συντέλεσαν στη μείωση των θανάτων των ασθενών τα τελευταία 30 χρόνια από το 60-70% στο 20-30%. Παράλληλα, παρατηρήθηκε μείωση του χρόνου νοσηλείας και αύξηση της καλής έκβασης των τραυματιών με ΚΕΚ την τελευταία δεκαετία.⁸⁶

5.1 ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΒΛΑΒΗ ΣΤΙΣ ΚΕΚ

Οι εγκεφαλικές βλάβες είναι ετερογενείς στην παθοφυσιολογία τους και συνήθως εξελίσσονται με το χρόνο. Οι πρωτοπαθείς βλάβες συμβαίνουν ακριβώς τη στιγμή της κάκωσης και η βαρύτητα τους εξαρτάται από την έκταση-μέγεθος (ποσοτικό χαρακτηριστικό) και την ένταση της βλάβης (ποιοτικό χαρακτηριστικό)

των νευρώνων που πλήττονται. Συνήθως, αναστρέφονται πολύ δύσκολα, με εξαίρεση τις χειρουργικά αφαιρούμενες βλάβες.⁸⁸

Οι πρωτοπαθείς βλάβες συμπεριλαμβάνουν όλες τις κακώσεις του εγκεφαλικού παρεγχύματος και των αγγείων. Χωρίζονται σε εστιακές (ενδοεγκεφαλική ή/και υπαραχνοειδής αιμορραγία, υποσκληρίδιο αιμάτωμα, θλάσεις και διάσχιση) και διάχυτες (διάχυτη αγγειακή ή/και νευρωνική βλάβη). Χειρότερη πρόγνωση έχουν οι ασθενείς με τραυματική υπαραχνοειδή αιμορραγία και με μη αφαιρέσιμες βλάβες ειδικά στον οπίσθιο βόθρο.⁸⁸

Οι δευτεροπαθείς βλάβες προκαλούνται από τη μείωση της ικανότητας του εγκεφάλου να προμηθεύεται και να χρησιμοποιεί επαρκώς τα απαραίτητα στοιχεία για το μεταβολισμό του (κυρίως το οξυγόνο και τη γλυκόζη). Οι δευτεροπαθείς βλάβες οφείλονται σε συστηματικούς ή/και ενδοκράνιους παράγοντες. Στους συστηματικούς παράγοντες ανήκουν η υποξυγοναιμία, η υπόταση, η αύξηση αλλά και η ελάττωση του διοξειδίου του άνθρακα, του νατρίου και της γλυκόζης στο αίμα, η υπεροσμωτικότητα, ο πυρετός και οι λοιμώξεις. Στους ενδοκράνιους παράγοντες ανήκουν η επιληψία, ο αγγειόσπασμος, ο υδροκέφαλος, οι λοιμώξεις του ΚΝΣ, η υπαραχνοειδής αιμορραγία και το όψιμο αιμάτωμα.⁸⁹ Από τους παραπάνω, η υπόταση (ΣΑΠ < 90 mmHg), η υποξυγοναιμία (SpO₂ < 90%), η υπογλυκαιμία, ο πυρετός και η παρατεταμένη έντονη υποκαπνία (PaCO₂ < 30 mmHg) έχουν αποδειχθεί ότι μειώνουν την επιβίωση.⁹³

Η μεγαλύτερη επίδραση των εγκεφαλικών βλαβών είναι στον ιδιαίτερα εύθραυστο «λυκοφωτικό» εγκεφαλικό ιστό (penumbra), ο οποίος συνορεύει με την περιοχή της βλάβης και ενώ είναι υγιής, η επιβίωση του εξαρτάται από τη διατήρηση ιδανικών συνθηκών αιμάτωσης, παροχής οξυγόνου και την αποφυγή οποιασδήποτε κατάστασης που αυξάνει το μεταβολικό φορτίο του.⁹⁰

Οι δευτεροπαθείς βλάβες μπορεί να συμβούν κατά την αρχική αναζωογόνηση, την διακομιδή (ακόμη και την ενδονοσοκομειακή διακομιδή), την αναισθησία, το χειρουργείο και την νοσηλεία στην ΜΕΘ.⁹³

5.2 ANTIMETΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΚΕΚ

Με δεδομένο ότι η χαμηλή επιβίωση των ασθενών με ΚΕΚ σχετίζεται άμεσα με την υποξία και την υπόταση, προτεραιότητα στην άμεση αντιμετώπιση έχει η καρδιοαναπνευστική σταθεροποίηση και ύστερα η νευρολογική εκτίμηση και η εξειδικευμένη για τον εγκέφαλο θεραπεία. Το ακρωνύμιο ABCDE (A = Airway-Αεραγωγός, B = Breathing-Αναπνοή, C = Circulation-Κυκλοφορία, D = Disability-Αναπηρία-Νευρολογικό Έλλειμμα, E = Exposure-Πλήρης Έκθεση) αποτελεί πολύτιμο εργαλείο- αλγόριθμο αντιμετώπισης.⁹³

5.3 ΕΝΔΟΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ANTIMETΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΚΕΚ

ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑ ΠΙΕΣΗ (ICP)

Ο ενδοκράνιος χώρος περιέχει τρεις επιμέρους όγκους: τον εγκεφαλικό ιστό (1400ml), το εγκεφαλονωτιαίο υγρό-ENY (100-150ml) και τον ενδοαγγειακό όγκο του αίματος (100-150ml). Ενδοκράνια πίεση (ICP) ονομάζεται η πίεση που ασκούν τα στοιχεία αυτά στο εσωτερικό τοίχωμα του ενδοκράνιου χώρου. Η ICP έχει περιοδικές διακυμάνσεις που οφείλονται στο σφυγμικό κύμα του καρδιακού κύκλου, στον αναπνευστικό κύκλο και σε εξωθωρακικούς παράγοντες όπως η ενδοκοιλιακή πίεση.⁹¹

Το δόγμα του Monro-Kelly λέει ότι, επειδή το κρανίο είναι συμπαγές και αδιαπέραστο, ο ενδοκράνιος χώρος είναι αμετάβλητος. Οποιαδήποτε αύξηση του όγκου των περιεχομένων του θα αυξήσει την ICP. Συνεπώς, αύξηση στο ενδοκυττάριο ή εξωκυττάριο υγρό, στον ενδοαγγειακό όγκο, στο ENY ή χωροκατακτητική διεργασία (αιμορραγία, αιμάτωμα, καρκίνος) σημαίνει παράλληλη αύξηση της ICP.⁹¹

Ο εγκέφαλος είναι ασυμπίεστος, με χαμηλή ενδοτικότητα. Το ENY και το αίμα επειδή είναι υγρά και επικοινωνούν με χώρους έξω από το κρανίο (σπονδυλική στήλη και αγγεία) ως ένα βαθμό μπορούν και «απορροφούν» αυτή την αύξηση της ICP. Όσο όμως αυξάνεται η χωροκατακτητική βλάβη και ελαττώνεται ο όγκος του ENY και του αίματος τόσο μειώνεται και η ενδοτικότητα και έτσι τελικά αυξάνεται η ICP. Οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί εξαντλούνται όταν η ICP πλησιάζει τα 20mmHg,

οπότε ακόμη και μια μικρή πλέον αύξηση της χωροκατακτητικής διεργασίας οδηγεί σε μεγάλη αύξηση την ICP.⁹¹

Οι ΚΕΚ προκαλούν μία φλεγμονώδη αντίδραση με έκλυση κυττοκινών, ελεύθερων ριζών και άλλων διαβιβαστών. Αυτή έχει ως αποτέλεσμα τη μεταβολή της διαπερατότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (Blood Brain Barrier-BBB), των κυτταρικών μεμβρανών, της ολικής αλλά και της τοπικής εγκεφαλικής αιματικής ροής.⁹²

Η βαρύτητα και η διάρκεια αυτής της φλεγμονώδους αντίδρασης είναι ο κύριος παράγοντας που επηρεάζει την ICP για αρκετό καιρό μετά την πρωτοπαθή βλάβη. Ακόμη, η μεταβολή του BBB καθιστά ευαίσθητη την εγκεφαλική κυκλοφορία σε ουσίες όπως τα διουρητικά, τις εξωγενείς κατεχολαμίνες και τα φάρμακα με οσμωτική δράση.⁹²

ΑΥΤΟΡΡΥΘΜΙΣΗ ΚΑΙ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΑΙΜΑΤΙΚΗ ΡΟΗ (CBF).

Η πίεση εγκεφαλικής άρδευσης (CPP) ισούται με τη διαφορά της Μέσης Αρτηριακής Πίεσης (MAP) και της Ενδοκράνιας Πίεσης (ICP)

- $CPP = MAP - ICP$

Η Εγκεφαλική Αιματική Ροή (CBF) εξαρτάται από την CPP και τις Εγκεφαλικές Αγγειακές Αντιστάσεις (Cerebral Vascular Resistance-CVR) σύμφωνα με τον τύπο:

- $CBF = CPP / CVR = MAP - ICP / CVR$

Φυσιολογικά, η CBF διατηρείται σταθερή, ανεξαρτήτως της πίεσης εγκεφαλικής άρδευσης (CPP) σε ένα εύρος τιμών 50-150 mmHg πέραν του οποίου η CBF ελαττώνεται ή αυξάνεται με ανάλογο τρόπο. Αυτό συμβαίνει λόγω της επίδρασης της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης σε μυογενή και μεταβολικά στοιχεία. Συνεπώς, ο υγιής εγκέφαλος λόγω της αυτορρύθμισης μπορεί να έχει σταθερή και επαρκή αιματική ροή ώστε να ανταποκρίνεται στις μεταβολικές του ανάγκες, ακόμη και όταν οι συνθήκες που επικρατούν στο υπόλοιπο σώμα δεν είναι σταθερές.^{91,92}

Δυστυχώς, αυτοί οι ομοιοστατικοί μηχανισμοί πλήττονται από τη νευρωνική βλάβη και την ενδοκράνια φλεγμονή και έτσι υπάρχει διαταραχή της αυτορρύθμισης.⁹⁴

Μετά από μια βαριά ΚΕΚ υπάρχουν συγκεκριμένα πρότυπα (patterns) μεταβολής της CBF τα οποία συμβαίνουν σε τρεις αλληλεπικαλυπτόμενες χρονικές περιόδους-φάσεις (Διάγραμμα 1). Οι φάσεις αυτές έχουν άμεση κλινική συσχέτιση με τη θεραπεία και την πρόγνωση του ασθενούς.^{91,92}

Η ΠΕΡΙΟΔΟΣ ΥΠΟΑΡΔΕΥΣΗΣ

Η CBF μειώνεται από ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες τις 3 πρώτες ημέρες μετά από βαριά ΚΕΚ. Αποτέλεσμα αυτού είναι η περιοχική και καθολική εγκεφαλική ισχαιμία. Λόγω αυτής της ισχαιμίας, οι ΑΤΡ-εξαρτώμενες αντλίες Na και Ca περιορίζουν την λειτουργία τους, οπότε υπάρχει είσοδος Na^+ , Ca^{2+} και ύδατος στο κύτταρο και έξοδος K^+ . Έτσι, προκύπτει «κυτταροτοξικό» εγκεφαλικό οίδημα με κυτταρικές νεκρώσεις και συνοδό άνοδο της ICP.^{92,93,94}

Επειδή η αυτορρύθμιση διαταράσσεται, η CBF συνδέεται άμεσα με την CPP. Έτσι, ο θεραπευτικός σκοπός είναι να διατηρηθεί επαρκής CPP (> 70 mmHg) και να μειωθεί η ICP (< 15 mmHg).^{92,93,94}

Η ΠΕΡΙΟΔΟΣ ΥΠΕΡΑΙΜΙΑΣ

Ακολουθώντας την αρχική περίοδο υποάρδευσης, υπάρχει μια σταδιακή επάνοδος των αυτορρυθμιστικών μηχανισμών και μερική βελτίωση της CBF.⁹²⁻⁹⁴

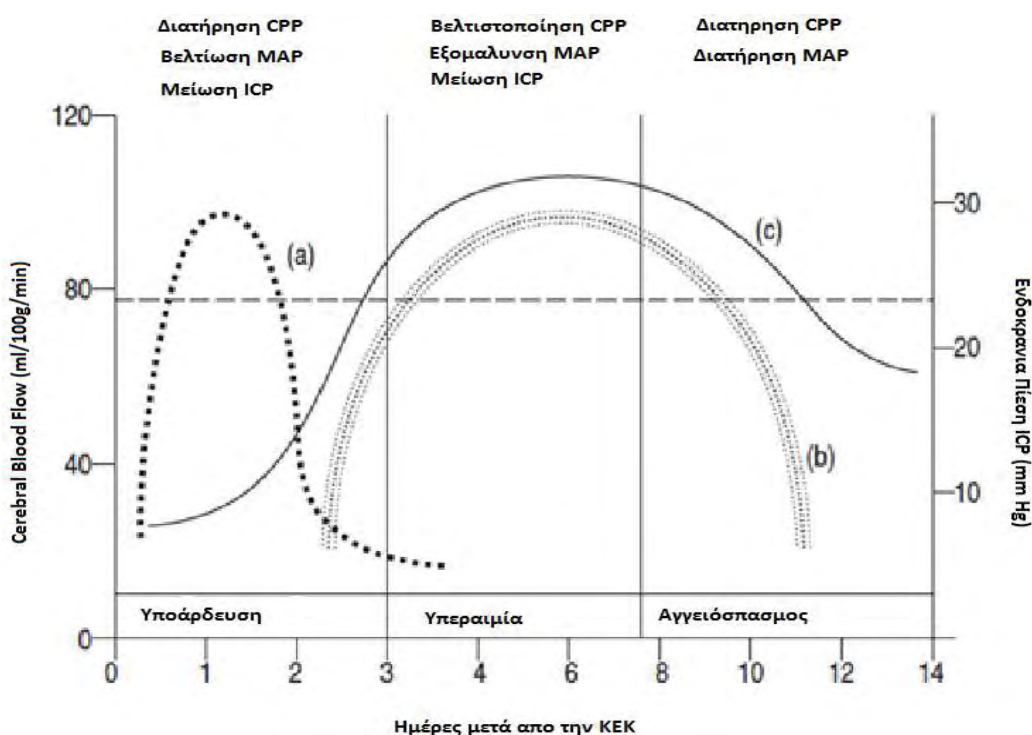
Σε αυτή την περίοδο η ενδοκράνια φλεγμονή ή/και οι ιατρικές παρεμβάσεις μπορεί να προκαλέσουν εγκεφαλική υπεραϊμία και αύξηση της ICP. Η υπεραϊμία, η διαφυγή λευκωματίνης στο διάμεσο χώρο, η φλεγμονή και η βλάβη του BBB οδηγούν σε αγγειογενές εγκεφαλικό οίδημα.^{92,93,94}

Η κατάσταση μπορεί να έχει διάρκεια 7-10 ημέρες μετά την ΚΕΚ και συμβαίνει στο 25-30% των ασθενών. Πρέπει να τιτλοποιήσουμε την CPP και να μειώσουμε την ICP.⁹⁴

Η ΠΕΡΙΟΔΟΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΑΓΓΕΙΟΣΠΑΣΜΟΥ

Στο 10-15% των ασθενών, ειδικά σε αυτούς με μεγάλες βλάβες ή με σημαντική μετατραυματική υπαραχνοειδή αιμορραγία, επέρχεται μια περίοδος στην οποία η CBF μειώνεται έντονα. Αυτή η φάση που διαρκεί από την 8^η – 15^η ημέρα οφείλεται στον συνδυασμό αρτηριακού αγγειόσπασμου, μετατραυματικής μεταβολικής δυσπραγίας και διαταραχής του BBB.⁹⁴

Στόχος είναι η διατήρηση της CPP και της MAP, ώστε να επιτευχθεί εκτροπή αίματος από την περιφέρεια προς τον εγκέφαλο.^{92,93,94}



Διάγραμμα 1: Μεταβολές στην CBF και την ICP σε σχέση με τον χρόνο μετά από ΚΕΚ. (a) κυτταροτοξικό οίδημα, (b) αγγειογενές οίδημα, (c) CBF.

(Τροποποιημένο από: Myburgh JA in Oh's Intensive Care Manual: Severe Head Injury. 6th Edition Bersten A. Soni N. (Eds.) Butterworth Heinemann Elsevier, Philadelphia PA. 2009; pp 765-782)

ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΟΙΔΗΜΑ

Ο οίδηματώδης εγκέφαλος μπορεί να έχει αύξηση της μάζας του ακόμη και ως 30% με αντίστοιχη επίπτωση στην ICP. Η αύξηση της ICP οδηγεί σε μείωση της

CPP και της CBF και σε ιστική υποάρδευση και υποξία. Η υποξία μέσω του αναερόβιου μεταβολισμού οδηγεί σε διακοπή της λειτουργίας των αντλιών Na^+ , Ca^{2+} με αποτέλεσμα το κυτταρικό οίδημα. Η ανεξέλεγκτη είσοδος Ca^{2+} στο κύτταρο προκαλεί λύση της κυτταρικής μεμβράνης και κυτταρικό θάνατο. Συνεπώς, όταν το οίδημα γίνει τόσο σοβαρό ώστε τα ενδοθηλιακά και νευρικά κύτταρα να ισχαιμούν, τότε εάν δεν επέμβουμε μπορεί να επέλθει κυτταρικός θάνατος.^{92,93,94}

Η υπονατρίαμια (ιατρογενής ή λόγω σύνδρομου απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης) είναι συχνή αιτία διάχυτου οιδήματος. Η μειωμένη οσμωτικότητα προκαλεί αύξηση του ενδοκυττάριου ύδατος, οίδημα, εξοίδηση και ρήξη της κυτταρικής μεμβράνης. Έτσι, προτείνεται άμεση διόρθωση $\text{Na}^+ < 120-125$ mEq/L μιας και σχετίζεται με έντονη επιδείνωση της νευρολογικής εικόνας.^{92,93,94}

Αντίθετα, η υπέρμετρη χρήση υπεροσμωτικών παραγόντων, όπως η μαννιτόλη, προκαλεί την έξοδο της στο μεσοκυττάριο χώρο με αφυδάτωση και δυσλειτουργία του νευρικού κυττάρου και εξωκυττάριο οίδημα. Το ίδιο ισχύει και για την υπερνατρίαμια. Δύο άλλα είδη οιδήματος είναι το διάμεσο που σχετίζεται με τον υδροκέφαλο και το υδροστατικό που συνήθως ακολουθεί την απότομη αποσυμπίεση του εγκεφάλου.^{92,93,94}

ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η αύξηση της ICP οδηγεί σε μείωση της CPP και της CBF και στην ιστική υποάρδευση και υποξία. Αύξηση της ICP μπορεί να οφείλεται σε εγκεφαλικό οίδημα, υπεραιμία, χωροκατακτητικές μάζες, υδροκέφαλο, υποαερισμό, συστηματική υπέρταση, επιληψία και θρόμβωση φλεβωδών κόλπων. Ο όψιμος σχηματισμός επισκληριδίου ή υποσκληριδίου αιματώματος, ο εγκεφαλικός αγγειόσπασμος, το όψιμο οίδημα, η υπονατρίαμια και το Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Ανεπάρκειας (ARDS) είναι πιθανά αίτια αύξησης της ICP στην 3η έως 10η μετατραυματική ημέρα. Έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει υψηλότερη νοσηρότητα αν η ICP > 20 mmHg, ενώ η πρόγνωση βελτιώνεται εάν ICP < 15 mmHg. Κρίσιμες τιμές θεωρούνται ICP > 25 mmHg, SBP < 80 mmHg και CPP < 60 mmHg. Τιμή ICP > 20 mmHg και διάρκειας > 20' απαιτεί αντιμετώπιση.^{95,96}

Ο εγκεφαλος χρησιμοποιώντας τους αντιρροπιστικούς μηχανισμούς που έχουν ήδη αναφερθεί, μπορεί να ανταπεξέλθει μερικώς ως ICP < 40 mmHg. Σε ICP > 60

mmHg, οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί υπολειπόμενοι σημαντικά, ενώ εάν ICP > 80mmHg για περισσότερο από πέντε λεπτά, τότε CPP και CBF είναι σε επίπεδα μη συμβατά με την λειτουργική και δομική ακεραιότητα του νευρικού ιστού και έτσι επέρχεται εγκεφαλικός θάνατος.^{95,96}

Επειδή ο εγκέφαλος είναι ανελαστικός, οποιαδήποτε αύξηση της ICP μετατοπίζει τον ιστό προς περιοχές με μεγαλύτερη ευενδοτότητα όπως είναι οι κοιλίες και οι φλοιικές αύλακες και παρεκτοπίζει τη μέση γραμμή ασκώντας πίεση στο άλλο ημισφαίριο. Το σκηνίδιο, το δρέπανο και το μείζον ινιακό τρήμα αντιστέκονται σε αυτή τη μετατόπιση με αποτέλεσμα τον εγχολεασμό των αγγειακών δομών και του εγκεφαλικού ιστού. Οι κυριότεροι τύποι εγχολεασμού είναι:

- Πλάγιος διασκηνιδιακός (uncal transtentorial herniation).⁹⁷
- Κεντρικός διασκηνιδιακός (central transtentorial herniation).⁹⁷
- Υποδρεπανική μετατόπιση μέσης γραμμής - εγχολεασμός έλικας του προσαγωγίου (subfalcine- cingulated herniation).⁹⁷
- Εγχολεασμός αμυγδαλών παρεγκεφαλίδας στο ινιακό τρήμα (tonsillar herniation).⁹⁷
- Ανάστροφος διασκηνιδιακός εγχολεασμός (ascending transtentorial herniation).⁹⁷

Σημεία εγχολεασμού μπορεί να υπάρξουν ακόμη και εάν ICP < 20 mmHg, σε ασθενείς με αμφιμετωπιαίες ή κροταφικές θλάσεις. Σε τέτοιους ασθενείς οι θεραπευτικοί χειρισμοί θα πρέπει να ξεκινούν σε ICP < 15 mmHg.⁹⁷

ΓΕΝΙΚΑ ΜΕΤΡΑ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΑΥΞΗΜΕΝΗΣ ICP

- * Ανύψωση κεφαλής στις 30⁰ - 45⁰.
- * Αποφυγή – διόρθωση της συστηματικής υπότασης.
- * Αντιμετώπιση της συστηματικής υπέρτασης.
- * Αντιμετώπιση της υποξαιμίας.
- * PaCO₂ = 35-40 mmHg.
- * Πρόληψη της επιληψίας.
- * Τιτλοποίηση της καταστολής.

- * CT εγκεφάλου για αποκλεισμό χειρουργικής βλάβης και διάγνωση της πιθανής επιδείνωσης.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΤΗ ΜΕΘ - ΕΙΔΙΚΑ ΜΕΤΡΑ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΑΥΞΗΜΕΝΗΣ ICP

- ∞ Οσμωτική θεραπεία και διουρητικά: αποτέλεσαν την πρώτη γραμμή αντιμετώπισης της αυξημένης ICP χωρίς όμως να είναι πλήρως κατανοητός ο ρόλος τους. Στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες του 2016, οι συγγραφείς επέλεξαν να μην υποστηρίξουν τη χορήγηση κάποιου υπεροσμωτικού παράγοντα (μολονότι η χρήση τους παραμένει κοινή πρακτική) θεωρώντας ότι βασίζονται σε μελέτες ανεπαρκούς ισχύος. Αντιθέτως, επέλεξαν να επαναλάβουν τις προτάσεις της τρίτης έκδοσης.⁹⁴
- ∞ Μαννιτόλη: θεωρητικά η μαννιτόλη χορηγείται σε δοσολογία 0,25-1,0 g/kg ώστε να αυξήσει την οσμωτικότητα του πλάσματος και να προωθήσει τη μετακίνηση υγρού από τους οίδηματώδεις ιστούς, με αποτέλεσμα τη μείωση της ICP. Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση της ακολουθεί μια αύξηση του όγκου του πλάσματος, η οποία μειώνει τον αιματοκρίτη και τη γλοιότητα του αίματος, και έτσι αυξάνει παροδικά την CBF. Η άμεση μείωση της ICP οφείλεται περισσότερο στην αύξηση της CBF λόγω της βελτίωσης των ροολογικών χαρακτηριστικών του αίματος και λιγότερο λόγω της εγκεφαλικής αφυδάτωσης.⁹⁸ Η διάρκεια δράσης της είναι 3-4 ώρες ενώ η μέγιστη δράση της είναι στα 60'. Η μαννιτόλη ασκεί την οσμωτική της δράση, όταν η οσμωτικότητα του πλάσματος είναι 290-330 mosm/L. Επειδή προκαλεί αύξηση της διαφοράς της μετρούμενης από την υπολογιζόμενη οσμωτικότητα, χρειάζεται τακτικό έλεγχο της οσμωτικότητας του πλάσματος.¹⁰¹

Η μαννιτόλη θα εισέλθει στον εγκέφαλο εάν υπάρχει βλάβη του BBB και λόγω της αύξησης της εγκεφαλικής οσμωτικότητας θα προκαλέσει εξωκυττάριο οίδημα. Λόγω της έντονης διουρητικής της δράσης μπορεί να προκαλέσει αιμοδυναμική αστάθεια σ' ένα ήδη υποογκαιμικό ασθενή. Κατά συνέπεια, η συστηματική υπόταση μπορεί να επιδεινώσει την αιμάτωση του εγκεφάλου. Ακόμη, σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά ηλεκτρολυτικών

διαταραχών, αφυδάτωσης και ONA, ειδικά σε ασθενείς που ελάμβαναν υψηλές δόσεις αγγειοσυσταλτικών για να διατηρήσουν επαρκή συστολική αρτηριακή πίεση (SBP) λόγω της υποογκαιμίας.⁹⁸

- ∞ Φουροσεμίδη: αυξάνει τη δράση της μαννιτόλης και μειώνει την παραγωγή ENY. Μπορεί να προκαλέσει υποογκαιμία και ONA.⁹⁹
- ∞ Υπέρτονα αλατούχα διαλύματα (NaCl 3%): έχουν παρόμοια επίδραση (αύξηση του όγκου του πλάσματος) με την μαννιτόλη. Έχουν πολύ καλή αποτελεσματικότητα στην αποκατάσταση της εγκεφαλικής κυκλοφορίας άμεσα μετατραυματικά και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για αναζωογόνηση με μικρούς όγκους (small volume resuscitation).¹⁰¹ Επιπλέον, η μελέτη των Mangat et al.¹⁰⁰ έδειξε ότι υπάρχει πιθανό πλεονέκτημα της χρήσης υπέρτονου διαλύματος έναντι της μαννιτόλης, όμως χρειάζονται επιπλέον μελέτες για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων και την σύγκριση αποτελεσμάτων σε σχέση με τη θνητότητα και τη νευρολογική έκβαση.¹⁰⁰
- ∞ Στεροειδή: χρησιμοποιηθήκαν για πολλά χρόνια για τον έλεγχο της ενδοκράνιας φλεγμονής. Η μελέτη MRCCRASH απέδειξε ότι σχετίζονται με δυσμενή έκβαση στις ΚΕΚ και έτσι η χρήση τους αντενδείκνυται.¹⁰¹
- ∞ Ανταγωνιστές ασβεστίου: 10-15% των ασθενών (περισσότερο εάν συνυπάρχει μετατραυματική υπαραχνοειδής αιμορραγία-SAH) αναπτύσσουν μετατραυματικό εγκεφαλικό αγγειόσπασμο, που σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Οι ανταγωνιστές ασβεστίου (nimodipine) μολονότι συνιστώνται στην αυτόματη SAH, δεν έχουν βρεθεί να είναι αποτελεσματικοί στην τραυματική SAH. Άλλες θεραπείες της αυτόματης SAH όπως η Triple-H Therapy και η αγγειοπλαστική δεν έχουν εκτιμηθεί στην τραυματική SAH.⁹³
- ∞ Θεραπείες που αφορούν τον αερισμό: η μείωση του PaCO₂ που προκαλείται με τον υπεραερισμό έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της ICP αλλά και της CBF, διότι επέρχεται συστολή των εγκεφαλικών αγγείων. Έτσι, περιοχές που είχαν οριακή αιμάτωση μπορεί να ισχαιμίσουν. Κατά συνέπεια, ο εμπειρικός ή «προληπτικός» υπεραερισμός δεν συνιστάται, ειδικά κατά την αρχική αναζωογόνηση που πάσχει η εγκεφαλική αιμάτωση. Από την άλλη μεριά, ο υπεραερισμός έχει θέση σε ασθενείς με ενδοκράνια υπέρταση που δεν απαντούν σε άλλη θεραπεία ή σε ασθενείς με επικείμενο εγχολεασμό. Τότε, ο

στόχος είναι $\text{PaCO}_2 < 28 \text{ mmHg}$ και μόνο για 30' (ως ότου να γίνει επείγουσα CT ή να οδηγηθεί ο ασθενής στο χειρουργείο). Στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες οι συγγραφείς επέλεξαν να μην υποστηρίξουν τη συστηματική χρήση του υπεραερισμού (μολονότι η χρήση του παραμένει κοινή πρακτική σε ασθενή με επικείμενο εγκολεασμό) θεωρώντας ότι βασίζονται σε μελέτες ανεπαρκούς ισχύος.¹⁰¹ Αντιθέτως, επέλεξαν να επαναλάβουν τις προτάσεις της τρίτης έκδοσης θέλοντας να τονίσουν έτσι, ότι αναγνωρίζουν την χρησιμότητά τους σε ορισμένους ασθενείς.¹⁰¹

- ∞ Παροχέτευση ENY: αφαιρούμε 3-5 ml ENY (μέσω υπάρχουσας ενδοκοιλιακής παροχέτευσης) εάν η ICP πλησιάζει το 20 mmHg. Η χρήση κοιλιακής παροχέτευσης θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για μείωση της ICP σε τραυματίες με GCS < 6 μέσα στις πρώτες 12 ώρες μετά τον τραυματισμό.¹⁰¹ Η χρήση συνεχούς παροχέτευσης φαίνεται να ελέγχει καλύτερα την ενδοκράνια υπέρταση σε σχέση με την διακοπτόμενη, όμως συνεχής παροχέτευση σε χαμηλές τιμές ICP μπορεί να οδηγήσει σε εκκένωση των κοιλιών.¹⁰²
- ∞ Αντιεπιληπτική αγωγή: η μετατραυματική επιληψία συνήθως εκδηλώνεται άμεσα μετατραυματικά και σπανίως όψιμα. Θα πρέπει να θεραπεύεται όταν συμβεί. Η προφυλακτική χορήγηση φαινοϊνης ή βαλπροϊκού δεν βοηθά στην πρόληψη της όψιμης μετατραυματικής επιληψίας (post traumatic seizures-PTS). Τα αντιεπιληπτικά ενδείκνυνται για την πρόληψη της πρώιμης PTS, η οποία όμως δεν έχει συσχετιστεί με δυσμενή αποτελέσματα.¹⁰¹
- ∞ Βαρβιτουρικό κώμα: χρησιμοποιείται κυρίως η θειοπεντάλη (4-6 mg/kg/hr για να προκαλέσουμε βαρβιτουρικό κώμα).¹⁰¹
Προκαλούν ηλεκτροεγκεφαλογραφικές μεταβολές (burst suppression και αργότερα ηλεκτροεγκεφαλική σιγή), μείωση των εγκεφαλικών μεταβολικών αναγκών (Cerebral Metabolic Rate-CMRO₂) και ταυτόχρονη μείωση της ICP και CBF. Λόγω των επιπλοκών τους (αιμοδυναμική αστάθεια, αρρυθμία, βρογχόσπασμος, λαρυγγόσπασμος, αλλεργία, αναφυλαξία, διαλείπουσα ή variegate πορφυρία) δεν συνιστάται η χρήση τους σε πρώιμα στάδια της θεραπείας αλλά για την αντιμετώπιση της ανθεκτικής ενδοκράνιας υπέρτασης.¹⁰¹

- ∞ Υποθερμία: η μέτρια υποθερμία (32⁰ C - 34⁰C) μειώνει το μεταβολικό φορτίο στον εγκέφαλο. Θα μπορούσε να εφαρμοστεί προληπτικά για 24-48 ώρες. Σχετίζεται όμως με παράταση του χρόνου διασωλήνωσης, αυξημένα ποσοστά λοιμώξεων και διαταραχή του πηκτικού μηχανισμού. Έτσι τα αποτελέσματα από τη χρήση της είναι αμφίβολα. Επιπλέον, μολονότι υπάρχει μια διαρκής βελτίωση του σχεδιασμού των μελετών, αυτές εξακολουθούν να υπολείπονται σε ισχύ. Έτσι, η χρήση της πρώιμης (εντός 2.5 ωρών) μικρής διάρκειας (για 48 ώρες μετά τον τραυματισμό) υποθερμίας δεν συστήνεται για τη βελτίωση της έκβασης ασθενών με διάχυτη νευρωνική βλάβη (Diffuse Axonal Injury-DAI).¹⁰¹
- ∞ Υπερβαρική οξυγονοθεραπεία: μειώνει την CBF και την ICP λόγω τοπικής εγκεφαλικής αγγειοσύσπασης και παρέχει ικανοποιητική ιστική οξυγόνωση.¹⁰³
- ∞ Αποσυμπιεστική κρανιοτομία-κρανιεκτομία: χρησιμοποιείται ως συμπληρωματική θεραπεία όταν ο ασθενής θα χειρουργηθεί για τραυματική ενδοκρανιακή μάζα ή ως τελευταίο μέτρο αντιμετώπισης της μη ανταποκρινόμενης ενδοκράνιας υπέρτασης. Μπορεί να είναι ευρείες, αμφοτερόπλευρες, μέτωπο-νιακές. Η μελέτη RESCUEicp έδειξε ότι η αποσυμπιεστική κρανιεκτομία σε ασθενείς με ΚΕΚ και ανθεκτική ενδοκράνια υπέρταση είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της θνητότητας αλλά αύξησε τον πληθυσμό που επιβίωσε με φυτική κατάσταση.⁸⁷ Οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν ευρείες μέτωπο-κρόταφο-βρεγματικές κρανιεκτομίες (12 x 15cm τουλάχιστον) σε σύγκριση με κρανιεκτομίες μικρότερου μεγέθους.¹⁰¹
- ∞ Χειρουργική αφαίρεση της βλάβης: η άμεση ανίχνευση και εξαίρεση της βλάβης, όταν είναι εφικτή, είναι ο αποτελεσματικότερος τρόπος μείωσης της ICP. Η πλειονότητα των ασθενών θα εμφανίζουν μια τέτοια βλάβη από την πρώτη στιγμή, όμως υπάρχει και 10% των ασθενών που θα αναπτύξουν όψιμα ενδοκράνια αιματώματα. Αυτά ευρίσκονται λόγω της ανεξήγητης αύξησης της ICP και μετά από επαναληπτικό έλεγχο με CT. Η στενή συνεργασία με την νευροχειρουργική ομάδα είναι εξαιρετικά σημαντική.¹⁰¹

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο: ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΑ ΣΥΝΕΧΗΣ ΜΕΤΡΗΣΗ ΠΕΡΙΟΧΙΚΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΙΚΗΣ ΡΟΗΣ (REGIONAL CEREBRAL BLOOD FLOW - RCBF).

Η εγκεφαλική αιματική ροή (CBF) είναι το μέτρο της ποσότητας αίματος που «χρησιμοποιεί» την εγκεφαλική κυκλοφορία σε μια δεδομένη χρονική στιγμή. Αν και παρέχει στοιχεία για την ποσότητα του κυκλοφορούντος αίματος στον εγκέφαλο, ελάχιστες πληροφορίες αφορούν την «ποιότητα» του αίματος αυτού και την επάρκεια της κυκλοφορίας σε σχέση με τις μεταβολικές ανάγκες του εγκεφαλικού ιστού. Εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως η αρτηριακή πίεση, η φλεβική παροχέτευση, το ιξώδες του αίματος (δηλαδή το πόσο «παχύρρευστο» είναι το αίμα), η παράπλευρη κυκλοφορία, οι μερικές πιέσεις O₂ (PaO₂) και CO₂ (PaCO₂) στο αρτηριακό αίμα, η αγγειοκινητική αντίδραση, ο εγκεφαλικός μεταβολισμός και η κατάσταση της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης. Οι φυσιολογικές τιμές της CBF κατά μέσο όρο, συνολικά στον εγκέφαλο, σε γενικευμένο επίπεδο (global CBF) είναι 50-55ml/100gr εγκεφαλικού ιστού/min (λεπτό της ώρας). Ωστόσο, τα όρια αυτά διαφοροποιούνται στις διάφορες περιοχές του εγκεφάλου. Στο φλοιό του εγκεφάλου η ροή υπολογίζεται στα 70ml/100gr/min, ενώ στην εν τω βάθει λευκή ουσία στα 20-25ml/100gr/min. Το όριο ισχαιμίας του εγκεφάλου θεωρείται η τιμή 18ml/100gr/min, ενώ τιμές κατώτερες από 10ml/100gr/min αντιστοιχούν σε μη αναστρέψιμες αλλοιώσεις. Η εγκεφαλική αιματική ροή είναι ανάλογη της εγκεφαλικής πίεσης διήθησης CPP και αντιστρόφως ανάλογη της εγκεφαλικής αγγειακής αντίστασης (CVR):

- $CBF = CPP/CVR$.

Η πίεση διήθησης CPP ισούται με τη διαφορά της μέσης αρτηριακής πίεσης (MAP) από την ενδοκράνια πίεση (ICP):

- $CPP = MAP - ICP$.

Η αγγειακή αντίσταση καθορίζεται κυρίως στο επίπεδο των προτριχοειδικών αρτηριολίων του εγκεφάλου.^{104,105,106} Από το νόμο του Poiseuille για τη δυναμική των υγρών προκύπτει ότι:

- $CBF = K [CPP d^4] / 8 L\mu$

όπου K είναι η σταθερά θερμικής αγωγιμότητας του εγκεφάλου, d είναι η συνολική διάμετρος των αγγείων, L είναι το συνολικό μήκος των αγγείων, μ είναι το ιξώδες του αίματος. Αυτό σημαίνει ότι η CBF είναι ανάλογη με την 4^η δύναμη της συνολικής διαμέτρου των εγκεφαλικών αρτηριών και επειδή η διάμετρος των μεγάλων αρτηριών είναι πρακτικά σταθερή, οι αυξομειώσεις καθορίζονται κυρίως από τις μεταβολές του εύρους των αρτηριολίων. Στον φυσιολογικό εγκέφαλο, η αιματική ροή παραμένει σχετικά σταθερή παρά τις τυχόν μεταβολές της αρτηριακής πίεσης και τη CPP. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται αυτορρύθμιση και επιτυγχάνεται με την αλλαγή διαμετρήματος των εγκεφαλικών αγγείων κυρίως στο επίπεδο των προτριχοειδικών αρτηριολίων. Το εύρος των τιμών της CPP όπου επιτυγχάνεται σταθερή συνολική αιματική ροή (φυσιολογικά γύρω στα 50-55ml/100gr εγκεφαλικού ιστού/min) κυμαίνεται μεταξύ 50 mmHg για το κατώτερο όριο και 150-160 mmHg για το ανώτερο. Οι ακριβείς μηχανισμοί της αυτορρύθμισης δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως. Οξείες εγκεφαλικές παθολογικές καταστάσεις, όπως τραύμα ή αυτόματη ενδοκρανιακή αιμορραγία, προκαλούν διαταραχές στην αυτορρύθμιση και αυτό ενοχοποιείται για τη δευτεροπαθή εγκεφαλική ισχαιμία.^{104,105,106}

Η ισχαιμία προκαλείται όταν η αρτηριακή τροφοδοσία δεν επαρκεί ποσοτικά ή/και ποιοτικά να καλύψει τις μεταβολικές ανάγκες του εγκεφάλου. Το «ποσοτικό» στοιχείο μπορεί να εκτιμηθεί από τις μεθόδους μέτρησης της εγκεφαλικής αιματικής ροής. Το «ποιοτικό» στοιχείο μπορεί να εκτιμηθεί από μεθόδους εκτίμησης του εγκεφαλικού μεταβολισμού, όπως είναι η σφαγιτιδική οξυμετρία, η ιστική οξυμετρία, η μικροδιάλυση και η εγγύς υπέρυθη φασματοσκοπία (NIRS). Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) εκτιμά ταυτόχρονα τόσο την εγκεφαλική αιματική ροή όσο και τον εγκεφαλικό μεταβολισμό.^{104,105}

Η παθολογική έκπτωση της εγκεφαλικής λειτουργίας (πχ. σε υπογλυκαιμικό κόμα ή γενική αναισθησία), ενώ ελαττώνει τον μεταβολισμό, έχει άλλοτε άλλες επιδράσεις στην αιματική ροή. Επίσης, η γενικευμένη νευρωνική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια του ύπνου REM αυξάνει την αιματική ροή του εγκεφάλου, χωρίς ωστόσο να επηρεάζει το μεταβολικό ρυθμό του οξυγόνου $CMRO_2$, δείχνοντας έτσι ότι η πορεία των δύο μεγεθών δεν είναι αναγκαστικά συνεξυγμένη. Εξαιρετικές περιοχικές συσχετίσεις μεταξύ $CMRO_2$ και CBF, καθώς και μεταξύ CBF και πρόσληψης δεοξυγλυκόζης έχουν ληφθεί από διάφορες περιοχές του εγκεφάλου σε μετρήσεις κατά ζεύγη. Αυτές οι μετρήσεις σε πειραματόζωα έδειξαν ότι δομές με

υψηλή αιματική ροή (π.χ φαιά ουσία) τείνουν να έχουν και υψηλό μεταβολικό ρυθμό, ενώ δομές με χαμηλή ροή (π.χ λευκή ουσία) τείνουν να έχουν και χαμηλότερους ρυθμούς. Το K^+ έχει βρεθεί να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση των αιμοδυναμικών μηχανισμών, ενώ υφίσταται και νευρογενής ρύθμιση της ροής. Ωστόσο, αύξηση στη CBF έχει καταγραφεί και χωρίς αύξηση στο μεταβολικό ρυθμό. Η ανταπόκριση της ροής σε νευρογενές ερέθισμα είναι ταχύτατη, ενώ οι μεταβολές στο pH και το pO_2 , αν υπάρχουν, έπονται.¹⁰⁶

6.1 ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΙΚΗΣ ΡΟΗΣ - ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ, ΕΞΕΛΙΞΗ.

Η μέτρηση της εγκεφαλικής ροής μπορεί να γίνεται είτε σε τοπικό (regional) επίπεδο, είτε σε γενικευμένο (global) επίπεδο, που αφορά όλο τον εγκέφαλο. Οι προσπάθειες ποσοτικής καταγραφής της εγκεφαλικής αιματικής ροής με άμεσο τρόπο ξεκίνησαν το 1940 από τους Kety και Schmidt, οι οποίοι μέτρησαν την κάθαρση του αδρανούς αερίου N_2O στην έσω σφαγίτιδα φλέβα. Η μέθοδος βασίστηκε στην αρχή: «Το ποσοστό και η κάθαρση ενός αδρανούς αερίου στην κυκλοφορία είναι ανάλογα της εγκεφαλικής αιματικής ροής».^{104,107}

Το 1960 αποδείχτηκε ότι η αύξηση της CBF συνοδεύεται από αυξημένη εγκεφαλική λειτουργία. Σε αυτά τα δεδομένα στηρίχθηκαν το 1961 οι Lassen και Ingvar για να μετρήσουν την τοπική αιματική ροή (rCBF) με την χρήση ραδιενεργού Κρυπτού ^{85}Kr και Ξένου ^{133}Xe . Το ^{85}Kr σύντομα εγκαταλείφθηκε λόγω του ότι αποτελούσε πηγή ασθενούς β-ακτινοβολίας, ενώ το ^{133}Xe , το οποίο είναι ισχυρή πηγή γ-ακτινοβολίας, που δεν συμμετέχει στον εγκεφαλικό μεταβολισμό και αποβάλλεται πολύ σύντομα από τους πνεύμονες, χρησιμοποιήθηκε ευρέως. Αργότερα, με τη χρήση σεσημασμένης με ραδιοϊσότοπα δεοξυγλυκόζης (2-DG) μετρήθηκε η rCBF δια μέσω του μεταβολισμού του εγκεφάλου (μεταβολισμός της γλυκόζης). Η διακρανιακή Doppler υπερηχογραφία έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως την τελευταία 20ετία για την παρακολούθηση βαρέως πασχόντων ασθενών, κυρίως τραυματιών ή προσβληθέντων από υπαραχνοειδή αιμορραγία. Με την μέθοδο αυτή γίνεται έμμεση (μη ποσοτική), κατά προσέγγιση, εκτίμηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής σε κάθε εγκεφαλικό

ημισφαίριο, μέσω της μέτρησης ταχύτητας ροής του αίματος στη μέση εγκεφαλική ή στην έσω καρωτίδα αρτηρία κάθε πλευράς.^{104,108,109}

Οι σύγχρονες μέθοδοι της Νευροαπεικόνισης (CT, MRI, SPECT, PET) και η εισαγωγή επεμβατικών τρόπων μέτρησης της rCBF προσέδωσαν νέες δυνατότητες στην καταγραφή της εγκεφαλικής αιματικής ροής. Από τις επεμβατικές μεθόδους, η χρήση καθετήρα θερμοδιάχυσης είχε εμφανιστεί σαν «πολλά υποσχόμενη» την προηγούμενη δεκαετία, παραμερίστηκε προσωρινά και τελευταία επιστρέφει δυναμικά, βασιζόμενη σε πιο σύγχρονη τεχνολογία.^{104,110}

Για την πρόληψη και αντιμετώπιση των επιπλοκών χρειάζεται ταυτόχρονη συνεχής καταγραφή της ενδοκράνιας πίεσης, της εγκεφαλικής οξυγόνωσης, της εγκεφαλικής βιοχημείας, της εγκεφαλικής αιματικής ροής και της ηλεκτροφυσιολογίας. Η πολυπαραμετρική παρακολούθηση θεωρείται σήμερα απαραίτητη γιατί έχει πια κατανοηθεί ότι από τη μία τα αίτια ανάπτυξης δευτεροπαθούς ισχαιμικής βλάβης είναι πολυπαραγοντικά και από την άλλη ότι η θεραπεία που εφαρμόζεται για τη διόρθωση κάποιας παραμέτρου (π.χ. θεραπευτικά μέτρα για την αντιμετώπιση της ενδοκράνιας υπέρτασης) μπορούν να επιδεινώσουν σημαντικά άλλες ζωτικές παραμέτρους, αν αυτές δεν παρακολουθούνται (π.χ ο υπεραερισμός μπορεί να μειώσει επικίνδυνα την εγκεφαλική αιματική ροή). Η χρήση πολλαπλών ενδοκρανιακών καθετήρων για ταυτόχρονη μέτρηση της: α) ενδοκράνιας πίεσης (ICP - CPP), β) ιστικής οξυγόνωσης (PbtO₂), γ) περιοχικής εγκεφαλικής αιματικής ροής με θερμοδιάχυση (rCBF-TD) και δ) εγκεφαλικής μεταβολικής βιοχημείας (μικροδιάλυση για γλυκόζη – γαλακτικό – πυροσταφυλικό – γλυκερόλη) ικανοποιεί επαρκώς την απαίτηση πολυδυναμικότητας, είναι ασφαλής και πρακτική.^{111,112,113,114}

Η συνεχής και παρακλίνια μέτρηση και καταγραφή της τοπικής εγκεφαλικής ροής με την μέθοδο της TD-rCBF προσφέρει ένα επιπλέον μέσο αξιολόγησης της πορείας του ασθενούς και της απάντησης του στις ενδεικνύμενες θεραπείες. Η συσχέτιση των τιμών και των μεταβολών τους με αυτές της εγκεφαλικής μικροδιάλυσης ελπίζουμε να δώσουν απαντήσεις στα ερωτήματα της επίδρασης της τοπικής εγκεφαλικής αιματικής ροής σε κυτταρικό επίπεδο με μελλοντικό σκοπό την εξατομίκευση των θεραπευτικών μέτρων στην αντιμετώπιση της δευτεροπαθούς εγκεφαλικής βλάβης.⁹³

6.1.1 ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ RCBF ΜΕ ΚΑΘΕΤΗΡΑ ΘΕΡΜΟΔΙΑΧΥΣΗΣ (RCBF-TD)

Η αρχή της θερμοδιάχυσης βασίζεται στη θερμική αγωγιμότητα του εγκεφαλικού παρεγχύματος.¹⁰⁴ Η χρήση της για την καταμέτρηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής εφαρμόστηκε αρχικά από τους Gibbs et al.¹⁰⁴ ήδη από το 1935. Χρησιμοποιώντας ένα ζεύγος θερμαινόμενων σωμάτων μέτρησαν τη ροή στην έσω σφαγίτιδα φλέβα λαμβάνοντας έμμεσα δεδομένα για τη CBF.¹⁰⁴

Μεταγενέστερα, πολλοί ερευνητές ανέπτυξαν διάφορα συστήματα μέτρησης με θερμοδιάχυση. Οι ίδιοι συνάντησαν ιδιαίτερη δυσκολία στην ποσοτικοποίηση της CBF λόγω της αδυναμίας στη διάκριση μεταξύ της θερμοαγωγιμής ικανότητας των ιστών από την μία και της, εξαρτώμενης από τη ροή, μεταφοράς θερμότητας από την άλλη, διάκριση η οποία είναι κομβικής σημασίας για την επιτυχημένη κλινική εφαρμογή της μεθόδου.¹⁰⁴

Στη δεκαετία του 1990 η μέθοδος τελειοποιήθηκε με τη χρησιμοποίηση δύο χρυσών δίσκων – πλακιδίων (6 mm και 3 mm αντίστοιχα) εφαρμοσμένου σε ένα μεταλλικό έλασμα (περίπου 60mm μήκος και 8 mm πάχος), το οποίο τοποθετούνταν στην επιφάνεια του εγκεφαλικού φλοιού και κατέγραφε την αιματική ροή. Η καταγραφή ήταν συνεχής, σε τοπικό επίπεδο και υπολογιζόταν από τη διαφορά θερμοκρασίας μεταξύ των δύο πλακιδίων, όπου όταν αυξανόταν η CBF η διαφορά μειωνόταν. Ένας μικροεπεξεργαστής μετέτρεπε την διαφορά θερμοκρασίας σε ροή μετρούμενη σε ml/100gr/min.^{111,112,113,114,115} Ο μαθηματικός τύπος ο οποίος υπολογίζει την CBF μέσω της θερμοδιάχυσης είναι:

- $CBF = K (1/V - 1/V_0)$

όπου η CBF μετριέται σε ml/100gr/min, το K αποτελεί τη σταθερά αγωγιμότητας του εγκεφαλικού ιστού, το V είναι η διαφορά δυναμικού μεταξύ των δύο πλακιδίων και V₀ είναι η διαφορά δυναμικού σε συνθήκες μηδενικής ροής. Οι τεχνικές δυσκολίες στην εφαρμογή του ελάσματος περιόρισαν την αποδοχή της μεθόδου, καθώς ήταν απαραίτητη μια μικρή κρανιοτομή για την τοποθέτηση του συστήματος και ο κίνδυνος τραυματισμού του φλοιού κατά την αφαίρεση του ελάσματος ήταν αυξημένος. Επίσης, συχνά παρατηρούνταν απώλεια επαφής του αισθητήρα με τον φλοιό λόγω μετακίνησης ή ατροφίας του εγκεφάλου ή υποσκληρίδιας συλλογής, ενώ όταν υπήρχε γεινίαση με σημαντικά μεγάλο φλοιϊκό αγγείο δεν λαμβάνονταν

αξιόπιστα αποτελέσματα. Επιπλέον, δεν είχαν πραγματοποιηθεί μελέτες κλινικής επιβεβαίωσης και εγκυρότητας συγκριτικά με άλλες μεθόδους μέτρησης της CBF.¹⁰⁴

Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια εφαρμόζεται μια νέα μέθοδος, η οποία βασίζεται στις ίδιες θεωρητικές αρχές. Πλέον χρησιμοποιείται ενδοπαρεγχυματικός καθετήρας, ο οποίος έχει τη δυνατότητα να τοποθετηθεί οπουδήποτε στο εγκεφαλικό παρέγχυμα – συνήθως τοποθετείται κάτω από τον φλοιό του εγκεφάλου στα 1,5 cm βάθος ή στη λευκή ουσία στα 2-2,5 cm. Το τελευταίο διάστημα σε πολλά κέντρα χρησιμοποιείται το σύστημα της εταιρείας Hemedex με καθετήρα θερμοδιάχυσης Q Flow 500 και ειδική συσκευή παρακολούθησης (monitor) Bowman. Ο καθετήρας έχει διάμετρο μικρότερη του 1 mm και σχεδιαστικά μοιάζει με τους αντίστοιχους καθετήρες μέτρησης ICP και ιστικής οξυγόνωσης. Τοποθετείται επίσης μέσω κρανιοανάρτησης και στερέωσης με κρανιακή βίδα ή με αντιστόμιο. Όπως συμβαίνει και με άλλους ενδοπαρεγχυματικούς εγκεφαλικούς καθετήρες, η τοποθέτηση μπορεί να γίνει επίσης με κρανιοτομία αν έχει προηγηθεί χειρουργική επέμβαση π.χ για αφαίρεση αιματώματος. Στο άκρο του καθετήρα (κεφαλή ανίχνευσης) υπάρχουν δύο μεταλλικές επαφές (θερμίστορες).^{104,114}

Η περιφερική (επαφή εκπομπής) θερμαίνεται κατά 2 °C (βαθμούς Κελσίου) πάνω από την προσμετρούμενη τοπική θερμοκρασία και η κεντρική (επαφή μέτρησης) μετρά τις μεταβολές της τοπικής θερμοκρασίας. Το σύστημα αναλύει αυτές τις μεταβολές σε συνάρτηση με το χρόνο, ήτοι το πόσο γρήγορα μεταδίδεται η θερμότητα από τον περιφερικό (distal) προς τον κεντρικό (proximal) θερμίστορα. Η παράμετρος αυτή αντανακλά την τοπική αιματική ροή. Έχει υπολογιστεί ότι για την υποφλοιϊκή περιοχή οι φυσιολογικές τιμές που λαμβάνονται ανέρχονται στα 35 ml/100gr/min, στην λευκή ουσία στα 18-25 ml/100gr/min και στον φλοιό στα 67-100 ml/100gr/min.¹⁰⁴

Η νέα αυτή μέθοδος προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα σε σχέση με τα παρελθόν. Με τη χρήση ειδικών αλγόριθμων μπορεί να διαχωριστεί η αγωγιμότητα του εγκεφαλικού ιστού από την μεταφορική του ικανότητα και δεν απαιτείται βαθμονόμηση σε συνθήκες μη ροής. Για παράδειγμα, αν το άκρο της κεφαλής ανίχνευσης τοποθετηθεί κοντά σε ένα θερμικά σημαντικό αιμοφόρο αγγείο το εν λόγω αγγείο θα απορροφήσει κατά προτίμηση σημαντικό μέρος της θερμότητας που εκπέμπει στο άκρο της κεφαλής ανίχνευσης. Αυτή η ασαφής περίπτωση ανιχνεύεται

από τη συσκευή παρακολούθησης όταν η υπολογιζόμενη τιμή K (θερμική αγωγιμότητα) υπερβαίνει τα 6.5 mW/cm°C. Εάν συμβεί αυτό, ο χρήστης πρέπει να αλλάξει τη θέση της κεφαλής ανίχνευσης, έως ότου η τιμή K πέσει κάτω από τα 6,5. Για να αντιμετωπιστεί το πρόβλημα αυτό, απλώς αλλάζουμε ελαφρά τη θέση της κεφαλής ανίχνευσης, μετακινώντας τον καθετήρα κατά 1 mm, κατά μήκος της διαδρομής εισαγωγής. Επίσης, μια υψηλή τιμή K θα προκαλέσει μήνυμα σφάλματος και δεν θα επιτρέψει στη συσκευή παρακολούθησης να προχωρήσει σε διάχυση. Απαιτείται περιοδική επαναβαθμονόμηση στο ζωντανό ιστό επειδή η θερμοκρασία αναφοράς και η θερμική αγωγιμότητα (τιμή K) ενδέχεται να αλλάξουν με το χρόνο. Η συσκευή παρακολούθησης εκτελεί επαναβαθμονόμηση αυτόματα κάθε δύο ώρες ή λιγότερο, ανάλογα με την παράμετρο που έχει οριστεί από τον χρήστη (η προεπιλογή είναι 1 ώρα).¹⁰⁴

Από τεχνικής άποψης, η εγκατάσταση του καθετήρα είναι εύκολη, με λιγότερες επιπλοκές, ενώ μπορεί να χρησιμοποιηθεί στα πλαίσια πολυπαραμετρικής παρακολούθησης, δηλαδή σε συνδυασμό με καθετήρες για μέτρηση της ICP, της ιστικής οξυγόνωσης και της μικροδιάλυσης. Επίσης, έχουν πραγματοποιηθεί και αρκετές μελέτες κλινικής επιβεβαίωσης της αξιοπιστίας συγκρίνοντας τη μέθοδο με τη ροομετρία Laser Doppler, τη διακρανιακή Doppler υπερηχογραφία και την αξονική τομογραφία μετά από χορήγηση σταθερού Xe. Επειδή η μέθοδος επιτρέπει τη συνεχή καταγραφή της rCBF, είναι δυνατή η παρατήρηση αυξομειώσεων της ροής κάτω από φυσιολογικές συνθήκες. Η μέθοδος της θερμοδιάχυσης δίνει τις δυνατότητες για συνεχή μέτρηση της τοπικής αιματικής ροής, παρακλίνια (στη ΜΕΘ) στα πλαίσια της πολυπαραμετρικής παρακολούθησης σε περιπτώσεις σοβαρής εγκεφαλικής παθολογίας (τραύμα, υπαραχνοειδής αιμορραγία) αλλά και διεγχειρητικά, ειδικά σε επεμβάσεις όπου απαιτούνται χειρισμοί στα μεγάλα αγγεία του εγκεφάλου (ανευρύσματα, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες). Σημειώνεται ότι ο καθετήρας πρέπει να αφαιρείται ή να αντικαθίσταται το πολύ 10 ημέρες μετά την τοποθέτησή του.^{104,105,106}

Στα μειονεκτήματα της μεθόδου πρέπει να αναφερθεί ότι για λόγους ασφαλείας (αποφυγή τοπικής ιατρογενούς βλάβης λόγω υπερθέρμανσης), το σύστημα διακόπτει αυτόματα τη διαδικασία μέτρησης όταν υπάρχει υπερπυρεξία (συνήθως τίθεται ανώτατο όριο ασφαλείας στους 40°C πυρήνα σώματος). Επίσης, τονίζεται η σημασία της επιλογής της θέσης τοποθέτησης του καθετήρα. Αν αυτός τοποθετηθεί

στη λευκή ουσία του μετωπιαίου λοβού της «υγιούς» πλευράς μπορεί να αντανακλά ικανοποιητικά τις συνολικές (σφαιρικές) συνθήκες του εγκεφάλου, ενώ σε άλλες περιπτώσεις μπορεί να χρειάζεται η επιλεκτική παρακολούθηση μιας συγκεκριμένης ευάλωτης σε ισχαιμία περιοχής, για την καλύτερη νευροπροστασία της. Επίσης, στοιχεία από εν τω βάθει περιοχές του εγκεφάλου είναι δύσκολο να ληφθούν (αν και θεωρητικά είναι δυνατόν), αφού απαιτείται ειδική τεχνική τοποθέτησης του καθετήρα.^{104,105,106}

6.2 ΘΕΡΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΝΕΥΡΩΝΩΝ ΚΑΙ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

Οι προσπάθειες κατανόησης και μέτρησης των θερμικών ιδιοτήτων των νευρικών συστημάτων άρχισαν στα μέσα του 19^{ου} αι., όταν μετρήθηκε για πρώτη φορά η ταχύτητα αγωγής του δυναμικού ενεργείας και η θερμοκρασία που αυτό παράγει στον κινητικό νευρώνα βατράχου.¹¹³

Ωστόσο, ύστερα από τα μέσα του 20^{ου} αι. η τεχνολογία επέτρεψε λεπτομερή μελέτη της θερμογένεσης στον εγκέφαλο των θηλαστικών. Έτσι, βρέθηκε ότι υπάρχει κλίση ενός βαθμού ανάμεσα στις ψυχρότερες φλοιϊκές ζώνες και τις θερμότερες περιοχές των βασικών γαγγλίων, ενώ το βάθος της αναισθησίας συνοδεύεται από ελάττωση της θερμοκρασίας του εγκεφάλου. Μια μικρή πτώση και αύξησης της θερμοκρασίας εμφανίζεται με τον ύπνο και την έγερση, ενώ η θερμοκρασία παραμένει σε υψηλά επίπεδα για αρκετό διάστημα, μετά την άρση του αισθητικού ερεθίσματος.¹¹⁴

Ωστόσο, αργότερα βρέθηκε ότι υπάρχουν περιοχές του εγκεφάλου που εμφανίζουν ένα είδος «ανεξαρτησίας» στην κυκλοφορία του αίματος ούτως ώστε να μην επηρεάζονται από τη συνολική ψύξη ή θέρμανση του εγκεφάλου, όπως η οπίσθια χιαστή έλικα, ενώ επίσης διαπιστώθηκε ότι η θερμοκρασία του εγκεφάλου δεν είναι ομοιογενής σε όλες τις περιοχές του. Πιθανώς, η διαφορετική αιμάτωση και μόνωση αυτών των περιοχών να ευθύνεται για το φαινόμενο αυτό. Άλλωστε, η θερμοκρασία του εγκεφάλου εξαρτάται από την εγκεφαλική αιματική ροή, τον όγκο και τη θερμοκρασία του αίματος καθώς και τον ίδιο το μεταβολισμό του εγκεφάλου.¹¹⁵

Αλλαγές στη θερμοκρασία της τάξης του ενός βαθμού ή λιγότερο μπορούν να οδηγήσουν σε λειτουργικές μεταβολές σε διάφορες περιοχές του νευρικού συστήματος, δείχνοντας με τον τρόπο αυτό τη μεγάλη θερμική ευαισθησία του εγκεφάλου. Το δυναμικό ηρεμίας και ενεργείας, η συναπτική μεταβίβαση και η ταχύτητα αγωγής είναι βασικά μεγέθη που επηρεάζονται από τις μεταβολές της θερμοκρασίας.^{104,114,115,116}

Όλες σχεδόν οι εγκεφαλικές διεργασίες είναι ευαίσθητες στις μεταβολές της θερμοκρασίας. Η θερμοχωρητικότητα του εγκεφάλου στην ουσία προσδιορίζει την ανατομική και λειτουργική του αρχιτεκτονική και κατ' επέκταση τη «λειτουργική» του χωρητικότητα. Τα διαθέσιμα ερευνητικά δεδομένα παρέχουν ισχυρές ενδείξεις ότι υπάρχει μια «καταστρεπτική» σχέση ανάμεσα στην αύξηση της θερμοκρασίας και τις εγκεφαλικές κακώσεις. Αντίστροφα, η υποθερμία του εγκεφάλου, με τις ευρύτερες πλειοτροπικές της δράσεις αναδεικνύεται σε ισχυρό νευροπροστατευτικό παράγοντα. Η υποθερμία έχει βρεθεί ότι δρα προστατευτικά απέναντι στη διεγερσιμότητα του εγκεφάλου και ειδικά απέναντι στην κυτταροτοξική δράση του γλουταμικού και της ντοπαμίνης.^{114,115,116}

Ο εγκέφαλος διαθέτει μια υψηλή σταθερά Van't Hoff Q_{10} , που δηλώνει τη μεταβολή στο ρυθμό πραγματοποίησης μιας χημικής αντίδρασης, αν η θερμοκρασία αυξηθεί κατά 10 βαθμούς, γεγονός που δείχνει υψηλή θερμοευαισθησία. Παρ' όλα αυτά, μεταβολές 1-3 βαθμών Κελσίου δεν είναι ασυνήθεις στον εγκέφαλο των θηλαστικών και οι επιπτώσεις δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς. Υπάρχουν μάλιστα δεδομένα, που δείχνουν ότι αυτή καθ' εαυτή η θερμοκρασία του εγκεφάλου μπορεί να αποτελεί μια ενεργό και δυναμική μεταβλητή, ικανή να ρυθμίζει τη δραστηριότητα και τη εν γένει λειτουργία του εγκεφάλου.¹¹⁴

Στα ποντίκια, κάτω από φυσιολογικές συνθήκες και απουσία κυτταρικής βλάβης, η άνοδος της περιοχικής CBF συσχετίζεται με άνοδο της φλοιϊκής θερμοκρασίας με τρόπο γραμμικό. Ωστόσο, παρατεταμένη άνοδος της θερμοκρασίας (άνω των 20 λεπτών) και σε επίπεδα άνω των 43 βαθμών Κελσίου οδηγεί σε προοδευτική έκπτωση της CBF. Δεν είναι γνωστό, αν μια τέτοια γραμμική σχέση υπάρχει και στον άνθρωπο, στα πλαίσια των φυσιολογικών διακυμάνσεων της θερμοκρασίας.^{104,114}

Είναι ωστόσο πιθανό ότι η αιματική ροή και η θερμοκρασία του εγκεφάλου συνδέονται με πιο περίπλοκο τρόπο. Μέχρι σήμερα, ο ρυθμιστικός μηχανισμός της ροής, κεντρικό κομμάτι στο πάζλ της νευροφυσιολογίας δεν έχει ερμηνευτεί πλήρως. Τα διαθέσιμα δεδομένα βασίζονται σε μελέτες από πειραματόζωα και είναι υπό διερεύνηση αν τα συμπεράσματά τους ισχύουν και στον άνθρωπο. Η ακριβής αναπαραγωγή στο εργαστήριο των συνθηκών που ισχύουν στον εγκέφαλο σε πραγματικές συνθήκες μοιάζει αδύνατη προς το παρόν. Για παράδειγμα, πειράματα με τομές εγκεφάλου δεν μπορούν να διερευνήσουν την αιματική ροή, ενώ οι θερμοκρασίες των ιστών είναι χαμηλές λόγω κινδύνων για τη βιωσιμότητα του ιστού. Πιθανόν στο μέλλον η πρόοδος της τεχνολογίας να επιτρέψει την περαιτέρω μελέτη της αιματικής ροής και της σχέσης της με τη θερμοκρασία σε πειραματικά μοντέλα.¹⁰⁴

6.3 Η ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΣΕ ΝΕΡΟ (BRAIN WATER CONTENT-BWC)

Η μεταφορά θερμότητας (θερμικής ενέργειας) σε έναν ιστό περιγράφεται από την εξίσωση βιοθερμότητας, η οποία και συνδέει την αγωγή της θερμότητας, τη συναγωγή θερμότητας λόγω της ροής του αίματος, την παραγωγή θερμότητας και την αποθηκευμένη ενέργεια ως ακολούθως:¹¹⁷

$$\bullet \quad KV^2 T + \eta_b \rho_b C_{pb} (T_a - T) + Q_m = \rho C_p (\partial T / \partial t)$$

Η αγωγή της θερμότητας εκφράζεται από το γινόμενο μιας σταθεράς θερμικής αγωγιμότητας (K) και της αρχικής κατανομής της θερμοκρασίας στον εγκεφαλικό ιστό $V^2 T$. Καθώς η θερμοκρασία του εγκεφάλου είναι υψηλότερη από εκείνης του σώματος, το ψυχρότερο αίμα απάγει θερμότητα όταν αυξάνεται η αιματική ροή και η μεταφορά θερμότητας εξαρτάται από τη διαφορά θερμοκρασίας ανάμεσα στην αρτηρία και τον εγκέφαλο αλλά και την πυκνότητα και την ειδική θερμοκρασία του αίματος. Στην κατάσταση ισορροπίας, όταν η παραγωγή θερμότητας λόγω του μεταβολισμού ελαχιστοποιείται, οι μεταβολικοί παράγοντες θεωρούνται αμελητέοι. Ο μεταβολισμός εξυπηρετεί τη δημιουργία μιας τιμής αναφοράς για την ιστική θερμοκρασία. Το ακροφύσιο του καθετήρα Hemedex, Q Flow 500, περιέχει 2 ανιχνευτές θερμότητας τοποθετημένους στην κορυφή ενός καθετήρα από

πολυουρεθάνη. Κατά τη βαθμονόμηση (calibration), η συσκευή μετρά τη διάδοση του θερμικού πεδίου και υπολογίζει τη θερμική αγωγιμότητα K , του ιστού. Με δεδομένο ότι ο εγκέφαλος αποτελείται κυρίως από λιπίδια, υδατάνθρακες, πρωτεΐνες και νερό και ότι οι θερμικές αγωγιμότητες των επιμέρους στοιχείων είναι γνωστές, μπορεί να υπολογιστεί ο παράγοντας του νερού για τις περιοχές του εγκεφάλου που αντιπροσωπεύονται στην K . «Χωρίζοντας» τον εγκέφαλο σε διαμέρισμα νερού και ιστό πλην νερού, το κλάσμα του νερού συν το κλάσμα του εναπομένου ιστού δίνουν άθροισμα ένα. Με δεδομένο ότι η θερμική αγωγιμότητα του νερού και του εγκεφαλικού ιστού είναι σταθμισμένο άθροισμα κάθε επιμέρους παράγοντα, η θερμική αγωγιμότητα του εγκεφάλου μπορεί να υπολογιστεί ως ακολούθως:¹¹⁷

- $K_b = f_w K_w + f_{bt} K_{bt}$

Η θερμική αγωγιμότητα της εγκεφαλικής λευκής ουσίας και του νερού έχει επίσης υπολογιστεί. Χρησιμοποιώντας αυτή την πληροφορία, η θερμική αγωγιμότητα του εγκεφάλου πλην του νερού εκτιμάται σε 0,195 watts ανά μέτρο και βαθμό θερμοκρασίας (Κελσίου). Επιπλέον, καθώς η θερμική αγωγιμότητα του νερού εξαρτάται από τη θερμοκρασία, ο συντελεστής του νερού χρειάζεται προσαρμογή αναλόγως της θερμοκρασίας. Γι' αυτό και το BWC μπορεί να υπολογιστεί ως ακολούθως:

- $f_w = (K_b - K_{bt}) / (K_w - K_{bt})$

Έχει βρεθεί ότι η οιδηματώδης απεικόνιση στη CT εγκεφάλου αντιστοιχεί σε περιεκτικότητα υψηλότερη του 70,2% επί του καθαρού βάρους του εγκεφαλικού ιστού.¹¹⁷

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^ο: ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΔΙΑΛΥΣΗΣ ΚΑΙ ΑΕΡΟΒΙΟΣ/ΑΝΑΕΡΟΒΙΟΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

Η μικροδιάλυση εκτός από τη Νευροχειρουργική βρίσκει ιατρική εφαρμογή στην Πλαστική Χειρουργική, στην Καρδιοχειρουργική, στις Μεταμοσχεύσεις, στη Χειρουργική τραύματος και στη Χειρουργική του πεπτικού συστήματος.¹²⁰ Πιο συγκεκριμένα, στη Νευροχειρουργική εφαρμόζεται για:

- Καταγραφή των επιπέδων των νευροδιαβιβαστών.
- Μέτρηση συγκεντρώσεων ενδογενών ουσιών στο εξωκυττάριο υγρό.
- Στοχευμένη χορήγηση φαρμάκων.
- Μέτρηση επιπέδων φαρμάκων και μεταβολιτών τους.
- Συσχέτιση νευροδιαβιβαστών με αλλαγές στη συμπεριφορά.
- Ανίχνευση νευροχημικών συμβαμάτων στον εξωκυττάριο χώρο.

Συνεπώς, η μικροδιάλυση έχει εφαρμογή σε παθολογικές καταστάσεις του εγκεφαλικού παρεγχύματος, όπως συμβαίνει στη νόσο Parkinson, στην επιληψία και σε χωροκατακτητικές βλάβες, όπως η νεοπλασία, η ισχαιμική εγκεφαλική βλάβη, η τραυματική εγκεφαλική βλάβη και η υπαραχνοειδής αιμορραγία.¹²⁵

ΜΕΤΡΩΜΕΝΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Πλήθος ουσιών μπορεί να μετρηθούν, πέραν των όσων ήδη αναφέρονται στην παρούσα μελέτη (γλυκόζη, γλυκερόλη, γαλακτικό, πυροσταφυλικό): Η υποξανθίνη, το γλουταμινικό και το ασπαρτικό οξύ (εκφράζουν τη διεγερσιμότητα του εγκεφάλου), καθώς και οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, η ξανθίνη, το ουρικό οξύ και τα προϊόντα οξειδωσης του (π.χ αλλαντοίνη).¹²⁵

Οι Φυσιολογικές τιμές, σε ασθενείς υπο καταστολή είναι:

- Γλυκόζη: 2000 μ M (2 mM)
- Γαλακτικό οξύ: 2000 μ M (2 mM)
- Γαλακτικό/πυροσταφυλικό: 15-20
- Γλυκερόλη: 20-50 μ M

- Πυροσταφυλικό οξύ: 120 μΜ ¹²⁵

Η συγκέντρωση της γλυκόζης στο εξωκυττάριο υγρό εξαρτάται αφενός μεν από την αιματική ροή (προσφορά γλυκόζης), αφετέρου δε από την ικανότητα του εγκεφαλικού κυττάρου να την προσλαμβάνει και να την χρησιμοποιεί. Η μέτρησή της, δίνει σημαντικές πληροφορίες για την αιμοδυναμική επάρκεια του εγκεφάλου και για τη λειτουργικότητα των επιμέρους κυττάρων του. ¹²⁵

Η γλυκερόλη είναι δομικό συστατικό των φωσφολιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης και η παρουσία της σε υψηλές τιμές στο εξωκυττάριο υγρό αποτελεί δείκτη λύσης της κυτταρικής μεμβράνης και συνεπώς, κυτταρικής καταστροφής. ¹²⁰

Το πυροσταφυλικό οξύ είναι προϊόν της γλυκόλυσης. Παρουσία οξυγόνου, εισέρχεται στον Κύκλο του Krebs. Σε έλλειψη οξυγόνου το πυροσταφυλικό οξύ μεταβολίζεται σε γαλακτικό οξύ. Ο λόγος γαλακτικού/πυροσταφυλικού είναι ο πιο ευαίσθητος δείκτης εγκεφαλικής ισχαιμίας. ^{121,122,123,124,125}

Η Υπεργαλακταιμία, μπορεί να οφείλεται σε αυξημένη γλυκόλυση και εν συνεχεία σε αερόβιο μεταβολισμό, οπότε αυξάνουν τα επίπεδα τόσο του γαλακτικού όσο και του πυροσταφυλικού. Τότε ο λόγος γαλακτικό/πυροσταφυλικό παραμένει σχεδόν αμετάβλητος και εντός φυσιολογικών τιμών. Άλλη αιτία, είναι η ιστική υποξία, οπότε σε έλλειψη οξυγόνου το πυροσταφυλικό οξύ μεταβολίζεται σε γαλακτικό, προκαλώντας αύξηση του λόγου γαλακτικό/πυροσταφυλικό. Επισημαίνεται ότι η διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας ή η ελάττωση της ηπατικής αιματικής ροής μπορεί να οδηγήσει σε ελαττωμένη κάθαρση του γαλακτικού και αύξηση των επιπέδων του στο αίμα. ¹²⁶

Άμεσα, μετά την τοποθέτηση του καθετήρα (τις πρώτες 2 ώρες) παρατηρείται μια αύξηση των επιπέδων του γαλακτικού που οφείλεται σε τοπική ελάττωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής γύρω από τον καθετήρα της μικροδιάλυσης. Αύξηση τις πρώτες 24-48 ώρες μπορεί να αντανακλά τη μεταβολική απάντηση του εγκεφάλου στο αρχικό τραύμα. Έχει παρατηρηθεί ταυτόχρονη αύξηση των επιπέδων του γλουταμινικού οξέος, που προκαλείται από εκτεταμένες αποπολώσεις των νευρωνικών μεμβρανών, με αποτέλεσμα υπεργλυκόλυση από τα αστροκύτταρα, προκειμένου να απομακρύνουν τους τοξικούς διαβιβαστές. Αντίθετα, επί ισχαιμίας, η αύξηση του γαλακτικού συνοδεύεται από μείωση της γλυκόζης, αύξηση του λόγου γαλακτικό/γλυκόζη και του λόγου γαλακτικό/πυροσταφυλικό. ¹²⁵

Επίσης, η επιληπτική εγκεφαλική δραστηριότητα μπορεί να αποτελεί αιτία παροδικής αύξησης του γαλακτικού, καθ'όσον έχουν διαπιστωθεί με ΗΕΓ σε 16% περίπου ασθενών με τραύμα εγκεφάλου, υποκλινική επιληψία και σπασμοί. Χρησιμοποιώντας ειδικά διαλύματα και αναλυτές είναι δυνατή η καταγραφή διαφόρων μεταβολιτών όπως η γλυκόζη, η ουρία, η γλυκερόλη, το πυροσταφυλικό, και το γαλακτικό.¹²⁷

7.1 ΓΛΥΚΕΡΟΛΗ. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΓΛΥΚΕΡΟΛΗΣ

Η γλυκερόλη είναι συστατικό της κυτταρικής μεμβράνης, καθώς συμμετέχει στη σύνθεση των γλυκεροφωσfolιπιδίων. Πράγματι, η κυτταρική μεμβράνη αποτελείται κυρίως από γλυκεροφωσfolιπίδια. Τα γλυκεροφωσfolιπίδια είναι φωσfolιπίδια πλούσια σε γλυκερόλη που συντίθενται στο ήπαρ και το λιπώδη ιστό. Απόρροια της καταστροφής της κυτταρικής μεμβράνης είναι η απελευθέρωση προϊόντων διάσπασης, όπως είναι η γλυκερόλη. Η παρουσία γλυκερόλης χαρακτηρίζει δύο γεγονότα: την καταστροφή κυτταρικών μεμβρανών ή/και την παραγωγή ενέργειας από λιπώδη ιστό. Κατά τις αντιδράσεις αυτές, γλυκερόλη και λιπαρά οξέα απελευθερώνονται στην κυκλοφορία. Τα τριγλυκερίδια υδρολύονται σε λιπαρά οξέα και γλυκερόλη. Στο ήπαρ η γλυκερόλη μετατρέπεται σε γλυκόζη με τη διαδικασία της γλυκονεογένεσης. Η έλλειψη οξυγόνου θέτει σε κίνδυνο τη βιωσιμότητα των κυτάρων. Θα μπορούσε, λοιπόν, η γλυκερόλη να είναι ένας χρήσιμος (και πρώιμος) δείκτης κυτταρικής καταστροφής.¹²⁸

7.2 ΓΑΛΑΚΤΙΚΟ ΟΞΥ (LACTATE) - ΠΥΡΟΣΤΑΦΥΛΙΚΟ ΟΞΥ (PYRUVATE)

Το πυροσταφυλικό οξύ (πυρουβικό οξύ) είναι ένα οργανικό οξύ (CH_3COCOOH). Το καρβοξυλικό του ανιόν ($\text{CH}_3\text{COCOO}^-$) είναι αυτό που στη διεθνή βιβλιογραφία φέρεται με το όνομα *pyruvate* (πυρουβικό). Ομοίως το γαλακτικό οξύ είναι οργανικό οξύ ($\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$) το ανιόν του οποίου ονομάζεται διεθνώς *lactate* ($\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COO}^-$).¹²⁸

7.3 ΓΛΥΚΟΛΥΣΗ

Η γλυκόλυση είναι το πρώτο βήμα του μεταβολισμού της γλυκόζης το οποίο πραγματοποιείται στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου. Το τελικό προϊόν αυτής της μεταβολικής αντίδρασης είναι η παραγωγή πυροσταφυλικού (pyruvate). Ο μεταβολισμός της γλυκόζης σε πυροσταφυλικό έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή ενέργειας με τη μορφή της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP). Κατά τη γλυκόλυση, η οξειδωμένη μορφή της δυδρογενάσης του νικοτινικού οξέος (NAD^+) μετατρέπεται σε μη οξειδωμένη μορφή (NADH). Η γλυκόλυση ως αντίδραση είναι αναερόβια και καταλήγει στην παραγωγή δύο μορίων ATP.¹²⁹

Η πρώτη φάση της γλυκόλυσης ολοκληρώνεται σε 5 βήματα και χρειάζεται ενέργεια για να πραγματοποιηθεί: Η D-γλυκόζη φωσφορυλιώνεται σε α-D-6 φωσφορική-γλυκόζη (G6P) με απώλεια ενέργειας. Στη συνέχεια, η α-D-6 φωσφορική-γλυκόζη (G6P) μετατρέπεται σε β-D-6 φωσφορική-φρουκτόζη, ενώ η β-D-6 φωσφορική-φρουκτόζη φωσφορυλιώνεται σε β-D-1,6 διφωσφορική-φρουκτόζη με απώλεια ενέργειας. Κατόπιν, η β-D-1,6 διφωσφορική-φρουκτόζη μετατρέπεται (διαχωρισμός του δακτυλίου της) σε D-3 φωσφορική-γλυκεραλδευδη και σε φωσφορική-διυδροξυακετόνη, η οποία ισομερίζεται γρήγορα σε D-3 φωσφορική-γλυκεραλδεύδη επανερχόμενη στη γλυκόλυση.¹³¹

Η δεύτερη φάση της γλυκόλυσης χαρακτηρίζεται από την παραγωγή ενέργειας. Συγκεκριμένα, η D-3 φωσφορική-γλυκεραλδευδη μετατρέπεται σε D-1,3 διφωσφορικό-γλυκερικό με την παραγωγή ενός μορίου NADH. Το D-1,3 διφωσφορικό-γλυκερικό χάνει ένα μόριο φωσφόρου παράγοντας ένα μόριο ATP και μετατρέπεται σε 3-φωσφορικό-γλυκερικό και στη συνέχεια σε 2-φωσφορικό-γλυκερικό. Η ενόλαση διασπά το μόριο αυτό σε φωσφοενολπυρουβικό και τελικά, το φωσφοενολπυρουβικό φωσφορυλιώνεται σε πυροσταφυλικό με τη βοήθεια του ενζύμου πυροσταφυλική κινάση και την παράλληλη παραγωγή ακόμη ενός μορίου ATP.¹³¹

Τρία διαφορετικά ένζυμα ελέγχουν αυτές τις αντιδράσεις: η εξωκινάση, η φωσφο-φρουκτοκινάση και η πυροσταφυλική κινάση. Η γλυκόλυση στοχεύει στην παραγωγή ενέργειας, η οποία συνεχίζεται με την είσοδο του πυροσταφυλικού στον κύκλο του κιτρικού οξέος και την παραγωγή των αναβολικών προϊόντων. Το τελικό

προϊόν της γλυκόλυσης, το πυροσταφυλικό οξύ μπορεί στη συνέχεια να μεταβολιστεί με δύο οδούς: την αερόβια και την αναερόβια.^{129,130,131}

7.4 Ο ΑΕΡΟΒΙΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΠΥΡΟΣΤΑΦΥΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ. Ο ΚΥΚΛΟΣ ΤΟΥ KREBS.

Στον κύκλο του Krebs (Σχήμα 1) συμμετέχουν πολλά ένζυμα, λαμβάνοντας μέρος σε πολλές αντιδράσεις. Ο κύκλος του κιτρικού οξέος προσφέρει ενέργεια στα κύτταρα με άμεσο αλλά κυρίως με έμμεσο τρόπο μέσω της παραγωγής NADH και FADH₂, τα οποία είναι φορείς ηλεκτρονίων υψηλής ενέργειας και υδρογόνου. Τα NADH και FADH₂ θα χρησιμοποιηθούν στη συνέχεια σε πολλαπλές αντιδράσεις κατά τις οποίες παράγεται ATP κάτω από αερόβιες συνθήκες στη διαδικασία της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης (ή κυτταρικής αναπνοής) που πραγματοποιείται στις εσωτερικές μεμβράνες των μιτοχονδρίων.¹³²

Στα ευκαρυωτικά κύτταρα, το πυροσταφυλικό που παράγεται από τη γλυκόλυση μετακινείται μέσα στα μιτοχόνδρια, όπου πραγματοποιείται ο αερόβιος μεταβολισμός. Στον αερόβιο μεταβολισμό, το πυροσταφυλικό μετατρέπεται αρχικά σε ακετύλο-Συνένζυμο Α (acetyl-CoA) με τη βοήθεια πυροσταφυλικής δευδρογενάσης. Το ακετύλο-Συνένζυμο Α μεταφέρει την ακετυλική του ομάδα από δύο μόρια άνθρακα στο οξαλοακετικό σχηματίζοντας κιτρικό οξύ. Το κιτρικό ιόν που σχηματίστηκε μετατρέπεται στο ισομερές ισοκιτρικό, το οποίο μπορεί πλέον να οξειδωθεί. Στο πρώτο από τα τέσσερα βήματα οξείδωσης του κύκλου, το άτομο άνθρακα που έχει την υδροξυλομάδα οξειδώνεται από το NAD⁺ προς ένα κετονικό ενδιάμεσο, το οξαλοηλεκτρικό, το οποίο είναι ασταθές και χάνει το CO₂, σχηματίζοντας α-κετογλουταρικό ιόν. Η αντίδραση καταλύεται από το ένζυμο ισοκιτρική αφυδρογονάση. Αυτή η οξείδωση δημιουργεί NADH. Το ενζυμικό σύμπλοκο της αφυδρογονάσης του α-κετογλουταρικού καταλύει μια οξείδωση που παράγει NADH, CO₂ και ένα θειολεστερικό δεσμό υψηλής ενέργειας με το συνένζυμο Α (CoA) (οξειδωτική αποκαρβοξυλίωση). Ακολουθεί η υδρόλυση του ηλεκτρυλο-CoA, κατά την οποία ένα μόριο φωσφορικού από το διάλυμα εκτοπίζει το CoA σχηματίζοντας έναν φωσφορικό δεσμό υψηλής ενέργειας με το ηλεκτρικό (σουκκινικό). Στη συνέχεια, το FAD αφαιρεί δύο άτομα υδρογόνου από το ηλεκτρικό.

Το ένζυμο που καταλύει την αντίδραση είναι η ηλεκτρική αφυδρογονάση. Η προσθήκη νερού στο φουμαρικό τοποθετεί μια υδροξυλομάδα δίπλα στο άτομο του άνθρακα ενός καρβονυλίου. Καταλύεται από το ένζυμο φουμαράση και οδηγεί στο σχηματισμό μηλικού ιόντος, ενώ στο τελευταίο βήμα του κύκλου αναγεννάται το οξαλικό και ο κύκλος μπορεί να ξαναρχίσει.¹³²

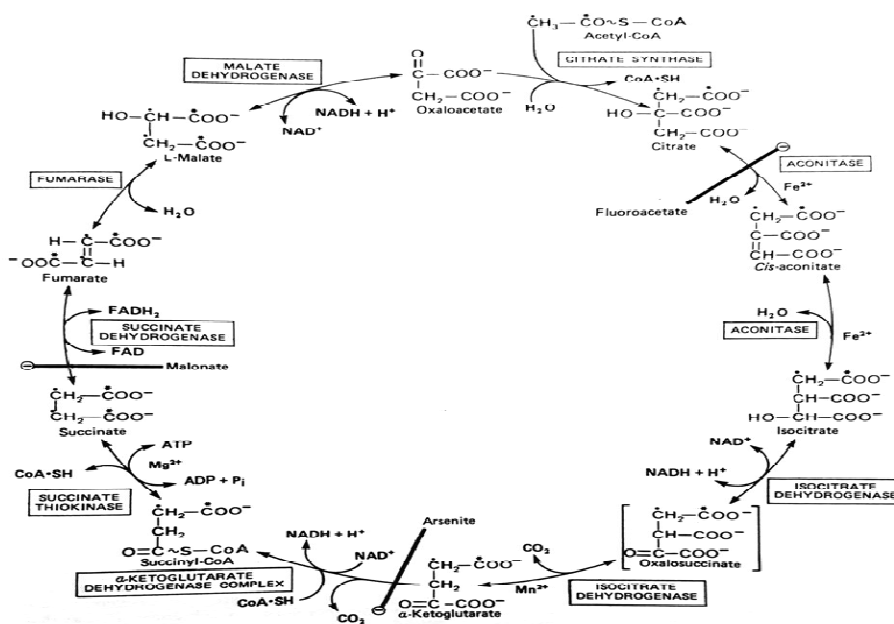
Από τον κύκλο του Krebs παράγονται 3 NADH, 1 FADH₂, 3 H⁺ και μόλις 1 GTP, το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την απόδοση ενέργειας σε διάφορες κυτταρικές αντιδράσεις μετά την υδρόλυσή του σε ATP. Ωστόσο, στα NADH και FADH₂ τα οποία μεταφέρονται εύκολα, υπάρχει ενέργεια αποθηκευμένη στα ηλεκτρόνια υψηλής ενέργειας.¹³³

Η ενέργεια των NADH και FADH₂ θα χρησιμοποιηθεί αργότερα για τη σύνθεση ATP, μέσω της διεργασίας της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης, όπου με τη συμμετοχή O₂ το NADH θα απαλλαγεί από τα ηλεκτρόνιά του και θα αναγεννηθεί το NAD⁺, το οποίο είναι απαραίτητο για τη συνέχιση του κύκλου. Τα NADH και FADH₂ μεταφέρουν τα ηλεκτρόνια τους στην αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων, η οποία βρίσκεται στην εσωτερική μεμβράνη του μιτοχονδρίου. Εκεί, μετά από μια πληθώρα διεργασιών κατά μήκος της μακριάς αλυσίδας, δημιουργείται μια βαθμίδωση ιόντων H⁺, η οποία λειτουργεί ως πηγή ενέργειας. Στο τέλος της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης θα έχουν παραχθεί τελικά (καθαρή απόδοση) 36 μόρια ATP από ένα μόριο γλυκόζης, όταν η γλυκόλυση μόνη της αποδίδει συνολικά 2 μόρια ATP.¹³²

Εκτός από τους υδατάνθρακες (γλυκόζη), στον κύκλο του κιτρικού οξέος οξειδώνονται και τα προϊόντα του μεταβολισμού των λιπών και των αμινοξέων προς CO₂. Συνεπώς, ο κιτρικός κύκλος είναι ο κοινός τελικός δρόμος για την αποικοδόμηση όλων των θρεπτικών ουσιών. Επιπλέον, οι μεταβολίτες του κιτρικού κύκλου αποτελούν συγχρόνως μία μεγάλη δεξαμενή ενδιάμεσων προϊόντων, καθώς χρησιμοποιούνται στις βιοσυνθέσεις.¹³¹

Πολλά από τα αμινοξέα, παράγονται από το α-κετογλουταρικό και το οξαλοξικό, τα οποία είναι επίσης ενδιάμεσα παράγωγα του κύκλου του κιτρικού οξέος. Ακόμη, τα περισσότερα άτομα άνθρακα των πορφυρινών, προέρχονται από το ηλεκτρηλο-CoA, καθώς και πρόδρομες ουσίες, που απαιτούνται για τη σύνθεση της αίμης αλλά και της χλωροφύλλης. Από το κιτρικό παράγονται ουσίες που

συμμετέχουν στη σύνθεση χοληστερόλης και λιπαρών οξέων. Το οξαλοξικό, επίσης, δίνει πρόδρομες ουσίες για την παραγωγή πουρινών και πυριμιδινών.^{132,133}

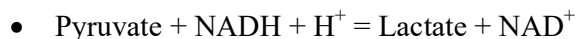


Σχήμα 1. Ο κύκλος του Krebs

(Πηγή: Murray R.K., Granner, Mayes, Rodwell V.W. Harper's Biochemistry. Appleton & Lange, 1993, p167)

7.5 Ο ΑΝΑΕΡΟΒΙΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΠΥΡΟΣΤΑΦΥΛΙΚΟΥ

Το πυροσταφυλικό που παράχθηκε στη διαδικασία της γλυκόλυσης μετατρέπεται σε αναερόβιο περιβάλλον σε lactate. Η αντίδραση καταλύεται από το ένζυμο γαλακτική δευδρογενάση (LDH):



Η αντίδραση αυτή είναι αμφίδρομη, με μία τάση να ευνοεί την παραγωγή lactate, ενώ παράγονται μόνο δύο μόρια ATP.¹³¹

Τα ερυθροκύτταρα χρησιμοποιούν τη γλυκόζη προς παραγωγή lactate. Το lactate βγαίνει έξω από το κύτταρο όπου μετατρέπεται πάλι σε πυροσταφυλικό και στη συνέχεια μπορεί να μεταβολιστεί αερόβια σε διοξείδιο του άνθρακα και ATP. Η καρδιά, οι νεφροί και το ήπαρ χρησιμοποιούν το lactate με αυτόν τον τρόπο. Επίσης,

νεώτερα δεδομένα δείχνουν ότι και οι νευρώνες του εγκεφάλου αξιοποιούν το lactate που παράγεται στα αστροκύτταρα από τη γλυκόζη του αίματος ως οξειδωτικό καύσιμο.¹³²

7.6 Ο ΛΟΓΟΣ LACTATE/PYRUVATE (L/P RATIO). TO REDOX STATE

Έχει τεκμηριωθεί ότι ο λόγος lactate/pyruvate υπερέχει έναντι της μέτρησης του lactate κατά την αξιολόγηση του οξειδοαναγωγικού καθεστώτος στο κύτταρο και κατ' επέκταση των αναεροβίων συνθηκών που επικρατούν στο κύτταρο και τον περιβάλλοντα ιστό. Η αντίδραση $\text{Pyruvate} + \text{NADH} + \text{H}^+ = \text{Lactate} + \text{NAD}^+$ με ένζυμο της εξίσωσης τη γαλακτική δευδρογενάση – LDH είναι αμφίδρομη και ευνοεί την παραγωγή lactate σε αναφερόμενη αναλογία στο αίμα περίπου 25 προς 1. Η μικροδιάλυση επιτρέπει τη μελέτη του κυτταρικού μεταβολισμού μετρώντας το lactate και το pyruvate. Ο λόγος Lactate/Pyruvate (L/P ratio) έχει προταθεί ότι αντιπροσωπεύει το redox καθεστώς του κυττάρου και βοηθά στην παρακολούθηση των θεραπευτικών παρεμβάσεων στο κυτταρικό περιβάλλον (milieu). Ως καθεστώς redox (redox state = reduction-oxidationstate) ονομάζεται το οξειδοαναγωγικό καθεστώς ισορροπίας στο οποίο βρίσκεται το κύτταρο.¹³⁴

Άλλοι δείκτες που προτάθηκαν για την περιγραφή του redox state εκτός από το L/P ratio είναι ο λόγος NAD^+/NADH και ο λόγος $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$, ο λόγος γλουταθειόνης/δισουλφιδικής γλουταθειόνης κ.λ.π. Σε στρεσογόνες καταστάσεις για τον οργανισμό όπως η υποξία, η σήψη και η καταπληξία, το redox state διαταράσσεται.¹³⁴

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

8.ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η παρούσα μελέτη είναι προοπτική. Το πρωτόκολλο έλαβε έγκριση από την Ιατρική Σχολή Θεσσαλίας και από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, στη ΜΕΘ του οποίου, διεξήχθη η έρευνα.

Όλα τα δεδομένα των ασθενών υπέστησαν επεξεργασία, και αποθήκευση σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι και τους Κανονισμούς Προστασίας και Διατήρησης της Ιδιωτικότητας και Ανωνυμίας HIPAA (Health Insurance Portability and Accountability Act). Οι συγγενείς όλων των ασθενών που συμμετείχαν, ενημερώθηκαν για την διεξαγωγή της έρευνας, και αφού απαντήθηκαν ειλικρινώς και αβίαστα όλες οι απορίες και ερωτήσεις τους, υπέγραψαν Έντυπο Ευνύογραφης Συγκατάθεσης το οποίο και έλαβαν σε αντίτυπο.

Συμπεριελήφθησαν ασθενείς και των δύο φύλων, ηλικίας 18 ετών και άνω, με σοβαρή υπαραχνοειδή αιμορραγία τραυματικής ή μη (αυτόματης, ανευρυσματικής) αιτιολογίας (κατηγορίας III-V στην κλίμακα WFNS ή 3^{ου} βαθμού στην κλίμακα Fisher) και με κλίμακα Γλασκώβης < 8, ώστε να χρήζουν διασωλήνωσης και νοσηλείας στη Μ.Ε.Θ., ανεξάρτητα από την παρουσία ή μη ενδοκοιλιακής αιμορραγίας. Κριτήρια αποκλεισμού ασθενών από τη μελέτη ήταν η ηλικία άνω των 80 ετών, ο ήδη εγκατεστημένος ή επικείμενος Εγκεφαλικός Θάνατος (κατά την κλινική κρίση), η Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια, οι διαταραχές του μηχανισμού αιμόστασης, και η ύπαρξη γνωστής Καρκινικής νόσου (μεταστατικής ή μη) κατά την εισαγωγή.

Σε όλους τους ασθενείς η ύπαρξη αιμορραγίας τεκμηριώθηκε με CT. Κατά την εισαγωγή τους, εκτός από την τυπική παρακολούθηση του καρδιαγγειακού και αναπνευστικού συστήματος, της θερμοκρασίας και της ωριαίας παραγωγής ούρων, τοποθετήθηκε εκτεταμένη πολυπαραμετρική παρακολούθηση του εγκεφάλου που περιλαμβάνει καθετήρες μέτρησης ICP - Ιστικής Οξυγόνωσης - Μικροδιάλυσης, καθώς και καθετήρα μέτρησης Τοπικής Εγκεφαλικής Αιματικής Ροής -Τοπικής Εγκεφαλικής Θερμοκρασίας με τη μέθοδο της Ροομετρίας Θερμικού Doppler.

Για την τοποθέτηση των καθετήρων, έγινε σε κάθε ασθενή, κρανιοανάτρηση στο σημείο Kocher (μετωπιαία, 7cm από το ριζορίνιο, 2cm από τη μέση γραμμή, προς αποφυγή των κεντρικών αγγειακών δομών και του κινητικού φλοιού) στο ημισφαίριο του σημαντικότερου παθολογικού ευρήματος, υπό άσηπτες χειρουργικές συνθήκες.

Τοποθετήθηκε Τρίαυλος Καθετήρας- «Βίδα» (Licox Bolt Kit, Integra NeuroSciences. Plainsboro. NJ. USA), δια μέσου του οποίου εισήχθησαν στον κάθε ασθενή: (α) καθετήρας μέτρησης ICP (Codman Microsensor Kit, Codman, Johnson & Johnson. MA. USA), (β) καθετήρας μέτρησης Εγκεφαλικής Οξυγόνωσης ($P_{br}O_2$ measuring catheter, Licox, Integra NeuroSciences. Plainsboro. NJ. USA), και (γ) καθετήρας Μικροδιάλυσης (CMA 70 Brain Microdialysis Catheter, 10mm membrane length, 20kDa cut off, CMA. Stockholm, Sweden). Έγινε δεύτερη κρανιοανάτρηση 1-1.5cm πρόσθια από την προηγούμενη (προς αποφυγή επιμόλυνσης των δύο πεδίων), για την εισαγωγή (δ) καθετήρα μέτρησης CBF (Q Flow 500, Hemedex, Bowman, Boston, MA. USA). Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε επαναληπτική CT εντός 24 ωρών για την επιβεβαίωση της σωστής τοποθέτησης των ενδοκράνιων καθετήρων

Οι ασθενείς ήταν υπό τιτλοποιημένη καταστολή με ενδοφλέβια αναισθητικά (προποφόλη 2%), οπιοειδή αναλγητικά (ρεμιφεντανύλη 5%) και μυοχάλαση (cis-ατρακουριο 2mg/mL ανάλογα με τις κλινικές περιστάσεις), σε μηχανικό αερισμό και ρύθμιση της θερμοκρασίας τους (ανάλογα με τις κλινικές περιστάσεις). Η θεραπεία τους ήταν κατευθυνόμενη ως προς την CCP και την ICP (< 20 mmHg) σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες. Ο αιματοκρίτης διατηρούνταν σε τιμές $\geq 30\%$. Από όλους τους ασθενείς, ελήφθησαν καθημερινές εξετάσεις αίματος (γενική αίματος, βιοχημικός έλεγχος, και εξετάσεις του πηκτικού μηχανισμού) δείγματα αρτηριακού και φλεβικού αίματος ανά τακτά χρονικά διαστήματα και πραγματοποιούνταν έλεγχος και ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας, των βιοχημικών παραμέτρων, της γλυκόζης αίματος και των ηλεκτρολυτικών διαταραχών.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν εντερική, παρεντερική σίτιση ή συνδυασμό τους, υπο τακτικό γλυκαιμικό έλεγχο, γαστροπροστασία και θρομβοπροφύλαξη με μηχανικά (αεροθαλάμους κάτω άκρων, διαβαθμισμένης συμπίεσης) και φαρμακευτικά μέσα (υποδόρια χορήγηση Ηπαρίνης Χαμηλού Μοριακού Βάρους). Επιπλέον έλαβαν προφύλαξη για επιληψία και αποιδηματική αγωγή (κατά την κλινική κρίση). Σε όλους τους ασθενείς τοποθετήθηκε καθετήρας παροχέτευσης της ουροδόχου κύστης, με ενσωματωμένο θερμόμετρο και παρακολουθήθηκε η ωριαία διούρηση και θερμοκρασία πυρήνα.

Ο καθετήρας μικροδιάλυσης αποτελείται από μία ημιδιαπερατή μεμβράνη μέσω της οποίας συλλέγονται οι μετρούμενες ποσότητες της γλυκόζης, του πυροσταφυλικού οξέος, του γαλακτικού οξέος, και της γλυκερόλης, μια αντλία

αραίωσης και προώθησης του δείγματος καθώς και ένα σύστημα συλλογής με φιαλίδιο.

Τα δείγματα της μικροδιάλυσης συλλέγονταν για τις ανάγκες της μελέτης κάθε μία ώρα και τα αποτελέσματα των μετρήσεων εμφανιζόταν μετά από επεξεργασία με ειδικό λογισμικό.¹²⁵

Ο καθετήρας μέτρησης τοπικής αιματικής εγκεφαλικής ροής είναι εύκαμπτος, διαμέτρου 0,9 mm και φέρει δυο θερμικά στοιχεία (η απόσταση μεταξύ τους είναι 5 mm) από τα οποία λαμβάνουμε δεδομένα αιματικής ροής (0-200 ml/100g/min) και θερμοκρασίας (20 – 39,5 °C) με μεγάλη ακρίβεια σε πραγματικό χρόνο.

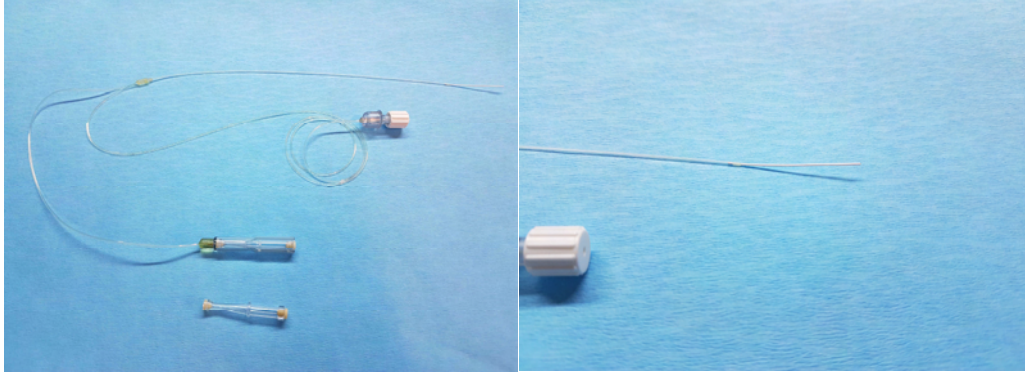
Πρέπει να υπενθυμίσουμε ότι η CBF της λευκής ουσίας αναμένεται 18-25 ml/100gr/min ενώ η μέση ολική CBF υπολογίζεται 40-50 ml/100gr/min.¹⁰⁴

Η περιεκτικότητα του εγκεφαλικού ιστού σε ύδωρ (BWC- Brain Water Content) υπολογίστηκε από την εταιρεία Hemedex.

Η διάρκεια της παραμονής των καθετήρων στο εγκεφαλικό παρέγχυμα, και συνεπώς, της συλλογής δεδομένων, ορίστηκε στις δέκα ημέρες. Το FDA (Food and Drug Administration) επιβάλλει περιορισμούς στη διάρκεια χρήσης των ενδοεγκεφαλικών καθετήρων σε ασθενείς, και συνιστά την αφαίρεση ή αντικατάσταση τους, μετά την παρέλευση της δεκαήμερης περιόδου. Μετά την αφαίρεση των καθετήρων, τα άκρα τους εξετάστηκαν και καλλιεργήθηκαν στο Μικροβιολογικό Εργαστήριο του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, για πιθανό αποικισμό ή επιλοίμωξη.

ΤΟ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΜΕΝΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

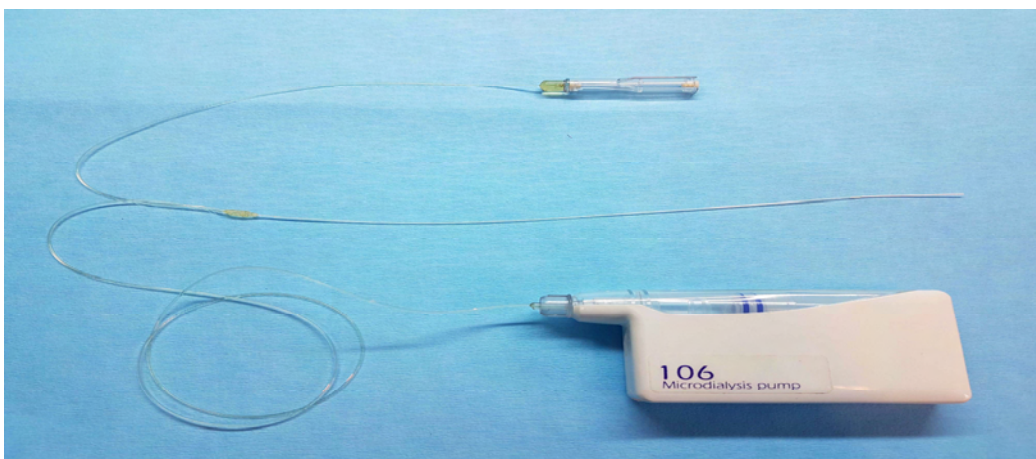
Ο ΚΑΘΗΤΗΡΑΣ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΔΙΑΛΥΣΗΣ



Εικόνες 11 και 12. Ο καθετήρας της μικροδιάλυσης (στη δεξιά εικόνα εμφανίζεται σε μεγέθυνση η ημιδιαπερατή μεμβράνη)

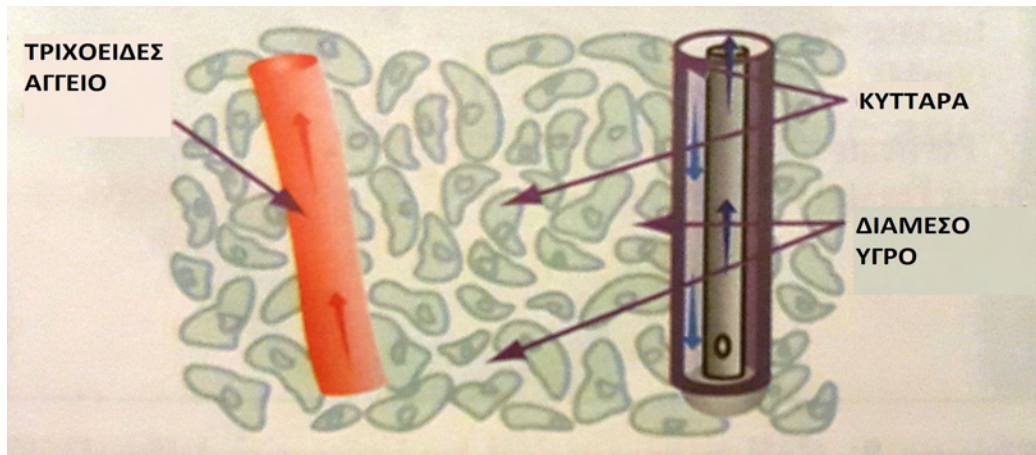
(πηγή: προσωπικό αρχείο του συγγραφέα)

Ο καθετήρας της μικροδιάλυσης (Εικόνες 11 και 12) CMA (CMA 70 Brain Microdialysis Catheter, 10 mm membrane length, 20 kDa cut off, CMA. Stockholm, Sweden) αποτελείται από ένα σύστημα ομόκεντρων σωλήνων, όπου το υγρό έγχυσης εισέρχεται από έναν εσωτερικό αυλό, ρέει προς το κάτω άκρο (απομακρυσμένο), εξέρχεται του αυλού και εισέρχεται στο διάστημα (χώρο) ανάμεσα στον εσωτερικό αυλό και την εξωτερική μεμβράνη της διάλυσης.



Εικόνα 13. Ο καθετήρας της μικροδιάλυσης με την αντλία συνεχούς έγχυσης (CMA 106 Microdialysis Pump) και το μικροφιαλίδιο συλλογής στη υποδοχή του (στο άνω τμήμα της εικόνας)

(πηγή: προσωπικό αρχείο του συγγραφέα)



Εικόνα 14. Σχηματική απεικόνιση της αρχής της μικροδιάλυσης

(πηγή: Τροποποιημένο από: 12^ο Θεματικό Συνέδριο, Εντατική Θεραπεία και Επείγουσα Ιατρική: Monitoring. Μπαλόπουλος Γ., Γαβαλά Α., Τσίγκου Ε. (Eds) Εκδόσεις Πασχαλίδης Αθήνα, 2009, σ. 873)

Στη συνέχεια, η κατεύθυνση της ροής αντιστρέφεται και το υγρό κινείται προς το εγγύς άκρο του καθετήρα. Στο χώρο αυτό πραγματοποιείται η «διάλυση» (στην κυριολεξία: «διύλιση»), η διάχυση δηλαδή των μορίων μεταξύ του εξωκυττάριου χώρου και του υγρού έγχυσης (Εικόνα 14).

Στον συγκεκριμένο καθετήρα, που χρησιμοποιήθηκε για την μελέτη, το μήκος της μεμβράνης (κατά την οποία συμβαίνει το φαινόμενο της διάλυσης), είναι 10mm, ενώ η διάμετρος των μικροπόρων (που επηρεάζει και το μέγεθος των μορίων που μπορούν να διαπεράσουν την μεμβράνη) είναι 20kDa.

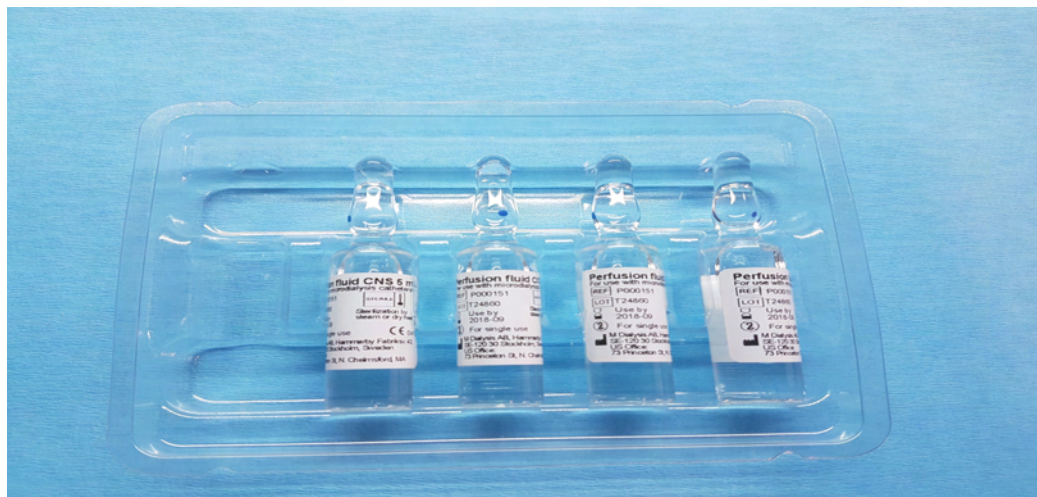
Ο κύριος παράγοντας που καθορίζει την κατεύθυνση της ροής εκατέρωθεν της μεμβράνης είναι η διαφορά συγκέντρωσης των μορίων. Σημαντικό ρόλο παίζει η ταχύτητα ροής του υγρού έγχυσης στον καθετήρα της μικροδιάλυσης, η διάμετρος των μικροπόρων και το ηλεκτρικό φορτίο της μεμβράνης.

Η ΑΝΤΛΙΑ ΚΑΙ ΤΟ ΥΓΡΟ ΕΓΧΥΣΗΣ

Το υγρό έγχυσης είναι ένα ισότονο, αποστειρωμένο διάλυμα, ειδικά σχεδιασμένο για τη μικροδιάλυση στο Κ.Ν.Σ. Η σύσταση του είναι η κάτωθι:

NaCl	147mmol/L	CaCl ₂	1,2mmol/L
KCl	2,7mmol/L	MgCl ₂	0,85mmol/L

Διατίθεται σε γυάλινες φύσιγγες των 5 ml, (Εικόνα 15) έτοιμες προς χρήση.
(Perfusion fluid CNS P000151)



Εικόνα 15. Γυάλινοι περιέκτες του υγρού της μικροδιάλυσης

(πηγή: προσωπικό αρχείο του συγγραφέα)

Η αντλία έγχυσης (Εικόνα 16) είναι μια μικρή, ελαφριά αντλία, που λειτουργεί με μπαταρία, συνδέεται στο κύκλωμα και τοποθετείται δίπλα στον ασθενή. Διατίθενται δύο αντλίες CMA 106 και 107, η πρώτη με σταθερή ροή 0,3 μl/min και η δεύτερη με ρυθμιζόμενη ροή από 0,1 - 5 μl/min.



Εικόνα 16. Η αντλία έγχυσης CMA 106

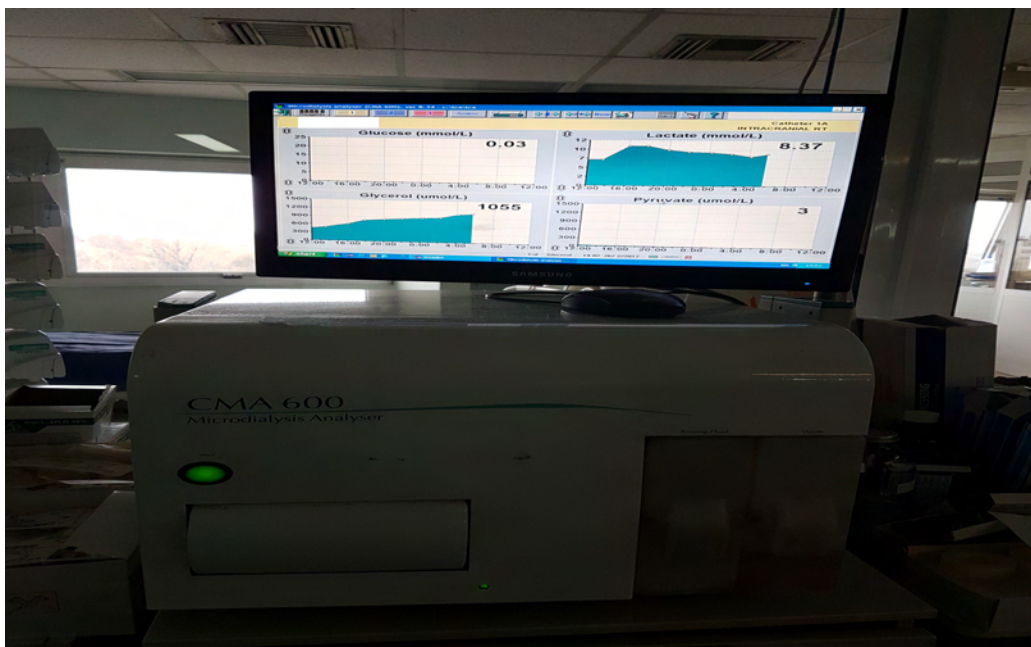
(πηγή: προσωπικό αρχείο του συγγραφέα)

Ο ΑΥΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΑΛΥΤΗΣ (CMA 600)

Πρόκειται για έναν χημικό αναλυτή (Εικόνα 17), ο οποίος είναι ικανός να επεξεργάζεται πολύ μικρούς όγκους δειγμάτων, συνήθως 0,5 μl ή λιγότερο. Τέσσερις διαφορετικές αναλύσεις μπορούν να πραγματοποιηθούν ανά δείγμα και τα δεδομένα να αποδοθούν σε γράφημα μέσα σε λίγα λεπτά. Μπορεί να επεξεργάζεται δεδομένα από τρεις διαφορετικούς ασθενείς, ταυτόχρονα. Διατίθενται αντιδραστήρια (reagents) για τους πιο σημαντικούς δείκτες του μεταβολισμού των ιστών, της λιπόλυσης και της κυτταρικής καταστροφής. Οι παράμετροι που καταγράφηκαν στο σταθμό παρακολούθησης CMA 600 για τις ανάγκες της παρούσας μελέτης ήταν :

- Τιμές και trends ιστικού πυροσταφυλικού και γαλακτικού οξέος, του λόγου τους, της γλυκόζης και της γλυκερόλης μέσω του καθετήρα μικροδιάλυσης.

Η μέθοδος παρακολούθησης είναι αρκετά αξιόπιστη στον τρόπο λειτουργίας. Απαιτεί τη συλλογή του μικροφιαλιδίου και την τοποθέτηση του στον κεντρικό σταθμό επεξεργασίας (CMA 600). Ο σταθμός δεν μπορεί να μεταφερθεί. Όμως, το ελάχιστο μέγεθος και η στεγανότητα των μικροφιαλιδίων τα καθιστούν ιδιαίτερα εύχρηστα στην αποθήκευση και εξέταση τους σε δεύτερο χρόνο, σε περίπτωση διακομίδης του ασθενούς ή βλάβης του κεντρικού σταθμού.



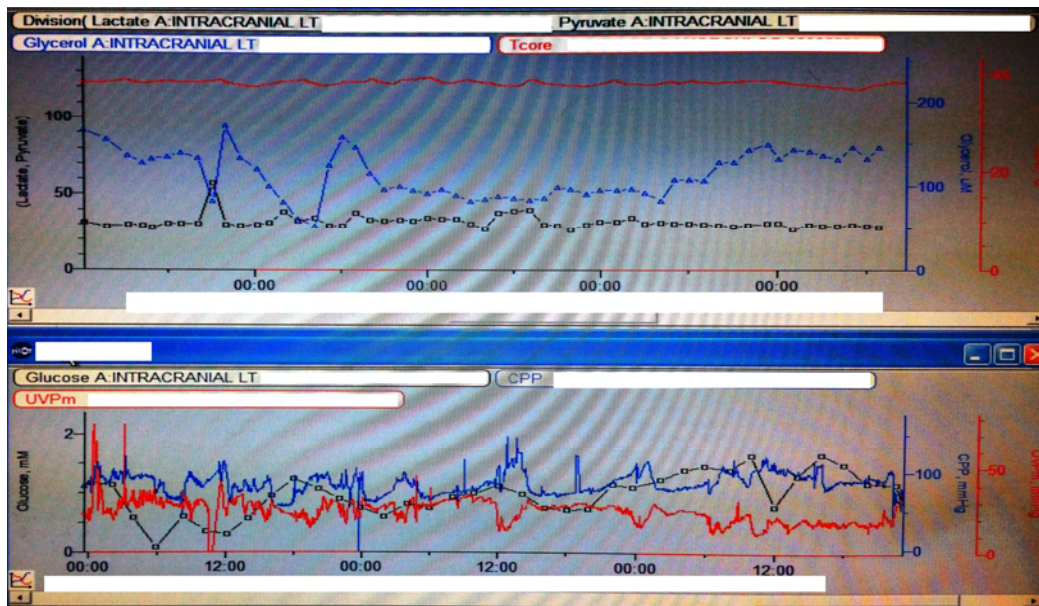
Εικόνα 17. Ο αναλυτής CMA 600

(πηγή: προσωπικό αρχείο του συγγραφέα)

Ο ίδιος ο σταθμός είναι ένα ιδιαίτερα εξελιγμένο και αξιόπιστο monitor το οποίο χρησιμοποιεί κινητά μέρη με μηδαμινές ανοχές για τη συλλογή των δειγμάτων από τους περιέκτες, χρωματογραφία υπό ενζυματική αντίδραση για τον ποσοτικό προσδιορισμό των μετρούμενων μεγεθών και ηλεκτρονικό υπολογιστή για την απεικόνιση και επεξεργασία των δειγμάτων.

Ο αναλυτής φέρεται σε ειδικό τροχήλατο και περιλαμβάνει έναν ηλεκτρονικό υπολογιστή με οθόνη προβολής των αποτελεσμάτων. Υποστηρίζεται από ειδικό λογισμικό (ICUpilot software, CMA. Stockholm, Sweden), με την χρήση του οποίου, δεδομένα από πολυπαραμετρική παρακολούθηση συλλέγονται από όλες τις συσκευές που περιβάλλουν τον ασθενή (Εικόνα 18). Τα δεδομένα αποδίδονται γραφικά και είναι επεξεργάσιμα συνδυαστικά προκειμένου να εξάγονται συμπεράσματα για την κατάσταση του ασθενούς.

Επιπλέον αποθηκεύονται στη μνήμη του υπολογιστή και μπορούν να ανακληθούν καθώς και να αντιγραφούν σε συσκευές αποθήκευσης για περαιτέρω μελέτη και επεξεργασία.



Εικόνα 18. Οθόνη παρουσίασης συγκεντρωτικών αποτελεσμάτων στη Μικροδιάλυση. Στο άνω τμήμα με μαύρο βρίσκεται ο λόγος L/P, με μπλέ η γλυκερόλη και με κόκκινο η θερμοκρασία σώματος. Στο κάτω τμήμα με μαύρο σημειώνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης στον εγκέφαλο, με μπλέ η CPP και με κόκκινο η PbO_2 (κωδικοποιημένη ως UVP).

(πηγή: προσωπικό αρχείο του συγγραφέα)

Τόσο ο τρίαυλος καθετήρας (εικόνα 19 και 20) που περιλαμβάνει τον καθετήρα μικροδιάλυσης όσο και ο καθετήρας τοπικής αιματικής εγκεφαλικής ροής τοποθετήθηκαν στην πλευρά της σημαντικότερης βλάβης.



Εικόνα 19 και 20. Ο τρίαυλος ενδοκράνιος καθετήρας τοποθετημένος σε ασθενή
(πηγή: προσωπικό αρχείο του συγγραφέα)

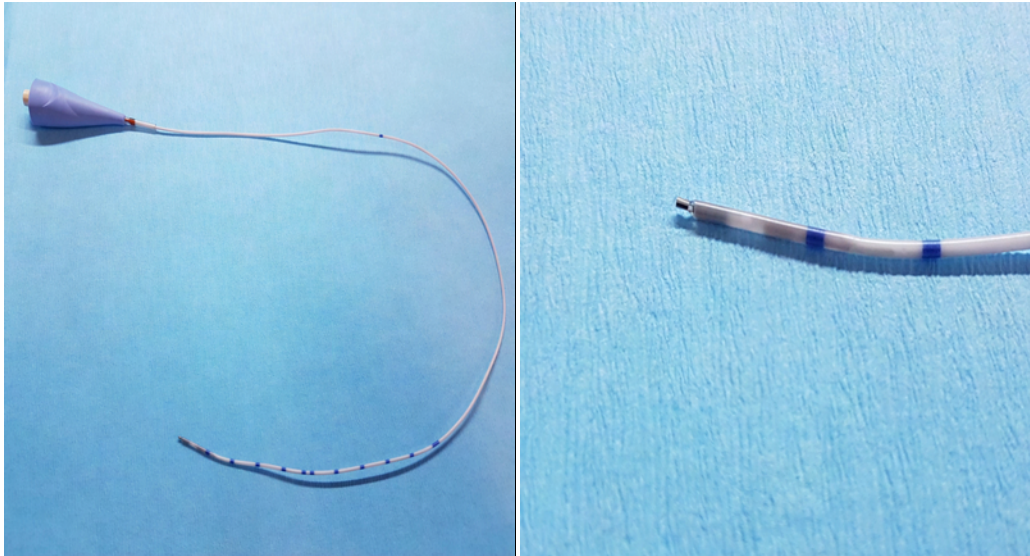
Ο ΚΑΘΕΤΗΡΑΣ HEMEDEX

Ο καθετήρας μέτρησης τοπικής αιματικής εγκεφαλικής ροής (εικόνες 21 και 22) Q Flow 500, (Hemedex, Bowman. Boston, MA, USA) τοποθετείται στη λευκή εγκεφαλική ουσία σε βάθος 20 mm κάτω από το επίπεδο της σκληράς μήνιγγας. Ο καθετήρας μέτρησης τοπικής αιματικής εγκεφαλικής ροής είναι εύκαμπτος, διαμέτρου 0,9 mm και φέρει δυο θερμικά στοιχεία (η απόσταση μεταξύ τους είναι 5 mm) από τα οποία λαμβάνουμε δεδομένα αιματικής ροής (0-200 ml/100g/min) και θερμοκρασίας (20 – 39,5 °C) με μεγάλη ακρίβεια σε πραγματικό χρόνο. Ο μαθηματικός τύπος ο οποίος υπολογίζει την CBF μέσω της θερμοδιάχυσης είναι:

- $CBF = K (1/V - 1/V_0)$

όπου η CBF μετριέται σε ml/100gr/min, το K αποτελεί τη σταθερά αγωγιμότητας του εγκεφαλικού ιστού, το V είναι η διαφορά δυναμικού μεταξύ των δύο πλακιδίων και V₀ είναι η διαφορά δυναμικού σε συνθήκες μηδενικής ροής

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η CBF της λευκής ουσίας αναμένεται 18-25 ml/100gr/min ενώ η μέση ολική CBF υπολογίζεται 40-50 ml/100gr/min.¹⁰⁴



Εικόνες 21 και 22. Ο καθετήρας Hemedex QFlow 500. Στη δεξιά εικόνα απεικονίζεται το ακροφύσιο σε μεγέθυνση, όπου διακρίνονται οι δύο θερμοίστερες

(πηγή: προσωπικό αρχείο του συγγραφέα)

Το σύστημα έχει λάβει άδεια από το FDA (Food and Drug Administration), για χρήση σε ασθενείς, για περίοδο 10 ημερών, μετά την οποία πρέπει να αφαιρεθεί, ή να αλλάχθει. Επιπλέον διαθέτει δικλείδα ασφαλείας κατά την οποία, όταν ο ασθενής εμφανίσει πυρετό, το σύστημα διακόπτει την λειτουργία για να αποθρευθεί η θερμική βλάβη στο εγκεφαλικό παρέγχυμα. Μια αξονική τομογραφία μετά την τοποθέτηση τους, επιβεβαίωσε τη σωστή θέση τους. Οι παράμετροι που καταγράφηκαν στο σταθμό παρακολούθησης Bowman Perfusion Monitor (εικόνα 23) για τις ανάγκες της παρούσας μελέτης ήταν οι εξής:

- TD-rCBF (τοπική εγκεφαλική αιματική ροή).
- Τιμές και trends ιστικού πυροσταφυλικού και γαλακτικού οξέος, του λόγου τους, της γλυκόζης και της γλυκερόλης μέσω του καθετήρα μικροδιάλυσης.
- Τοπική θερμοκρασία εγκεφαλικής ουσίας.



Εικόνα 23. Η συσκευή παρακολούθησης Bowman Perfusion Monitor παρά την κλίνη του ασθενούς σε παράλληλη χρήση με την αιμοδυναμική παρακολούθηση και την ιστική οξυγόνωση του ασθενούς.
(πηγή: προσωπικό αρχείο του συγγραφέα)

Προβλήματα σχεδιασμού που αφορούν το σταθμό παρακολούθησης είναι ότι ενώ διαθέτει χερούλι μεταφοράς, είναι ογκώδης, βαρύς και (το σημαντικότερο) δεν έχει εσωτερική μπαταρία οπότε τίθεται σε αχρηστία κατά τη διάρκεια της διακομιδής ή της μεταφοράς των ασθενών. Επιπλέον, ο τρόπος αλληλεπίδρασης με το χρήστη είναι σχετικά δύσκολος για μοντέρνα ιατρική συσκευή, τα δεδομένα εμφανίζονται σε μικρή εκτύπωση (τύπου ηλεκτροκαρδιογραφήματος), ενώ ο τρόπος άντλησης δεδομένων για επεξεργασία απαιτεί ειδικό software και σύνδεση με υπολογιστή, ενώ εμφανίζονται σε στήλες χωρίς επικεφαλίδες σε μορφή notepad. Ακόμη, είναι περιορισμένη η αποθηκευτική μνήμη του μηχανήματος, οπότε χρειάζεται μεταφορά κάθε προηγούμενου ασθενούς για να υπάρχει διαθέσιμη μνήμη για τον επόμενο.

9.ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Πραγματοποιήθηκε περιγραφική και επαγωγική στατιστική. Τα δεδομένα μεταφέρθηκαν από το αρχείο Hemedex σε αρχείο Excel και κατόπιν σε SPSS version 22.0 (Statistical Package for Social Science, IBM Analytics, IBM Software Group). Εφαρμόστηκαν παραμετρικές μέθοδοι ανάλυσης (t-test, Pearson correlation), μετά από έλεγχο κανονικότητας με τη δοκιμασία Shapiro - Wilktest και αποκοπή των ακροτάτων τιμών.

Χρησιμοποιήθηκαν γενικευμένες εξισώσεις εκτίμησης (Generalized Estimating Equations-GEE) για τις συνεχείς μεταβλητές προκειμένου να μελετηθούν οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις επί των υποκειμένων της μελέτης. Οι επαναλαμβανόμενες τιμές αναλύθηκαν σε ωριαία βάση, σε συμφωνία με τα δεδομένα της μικροδιάλυσης με τη βοήθεια ειδικής πρόσθετης εντολής στο SPSS. Συνολικά, στο μοντέλο περιελήφθησαν 518.096 σειρές τιμών. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε σε $p=0,05$.

10. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το δείγμα της μελέτης αποτελούσαν 21 ασθενείς. Στον πίνακα 3 παρουσιάζονται τα δημογραφικά και βασικά νοσολογικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν $48,05 \pm 15,93$ έτη, ενώ η μέση τιμή στην κλίμακα αξιολόγησης SAPS II ήταν $51,14 \pm 14,13$. Αντίστοιχα, στην κλίμακα PDR (Predicted Death Rate) η βαθμολογία ήταν $49,60 \pm 24,96$. Η πλειονότητα του δείγματος ήταν άνδρες (14 άτομα). Από τους 21 ασθενείς, τελικά οι 13 ασθενείς επέζησαν. Οκτώ ασθενείς υποβλήθηκαν σε κρανιεκτομή και 15 σε κοιλιοστομία. Πεντε ασθενείς απεβίωσαν λόγω του αρχικού επεισοδίου, ενώ δύο από αυτούς υπέστησαν μοιραία υποτροπή. Όλοι οι ασθενείς ήταν κατηγορίας 3 ή 4 κατά Fisher (εκσεσημασμένη εστιακή ή διάχυτη υπαραχνοειδής αιμορραγία, με ή χωρίς ενδοκοιλιακή συμμετοχή).

Πίνακας 3. Δημογραφικά και νοσολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών.

Μεταβλητή		N	ΜΤ±ΤΑ*
Φύλο	Γυναίκα	7	
	Άνδρας	14	
Έκβαση	Θάνατος	8	
	Επιβίωση	13	
Είδος αιμορραγίας	Τραυματικής αιτιολογίας	3	
	Ανευρυσματικής αιτιολογίας	18	
Χειρουργικές επεμβάσεις	Clipping	8 (28,6)	
	Coiling	4 (19,0)	
	Κρανιεκτομή (αποσυμπίεσης)	8 (38,1)	
	Κοιλιοστομία	15 (71,4)	

<i>Συνέχεια από πίνακα 3</i>			
Τροποποιημένη κλίμακα Fisher	Βαθμός 3	6 (28,6)	
	Βαθμός 4	15 (71,4)	
Θνητότητα	Εγκεφαλικός θάνατος	5 (23,8)	
	Επαναιμορραγία	3 (14,3)	
	Εγκολεασμός στελέχους λόγω οιδήματος	2 (9,5)	
	Πολυοργανική ανεπάρκεια λόγω σήψης	3 (14,3)	
Ηλικία			48,05±15,93
SAPS II			51,14±14,13
PDR			49,60±24,96
<i>MT: Μέση τιμή</i>			
<i>TA: Τυπική απόκλιση</i>			

Από τους 21 ασθενείς, κανένας δεν εμφάνισε κλινικά ή εργαστηριακά στοιχεία λοίμωξης Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Επιπλέον, μετά την προγραμματισμένη αφαίρεση τους, κανένας από τους ενδοκράνιους καθετήρες δεν είχε θετικά αποτελέσματα καλλιιεργειών, για αποικισμό ή επιμόλυνση.

Η θνητότητα ανήλθε στο 38% (8/21), χωρίς διαφοροποίηση μεταξύ ανδρών και γυναικών (Πίνακας 4).

Πίνακας 4. Επιβίωση και φύλο

		Έκβαση		Σύνολο
		Επιβίωση	Θνητότητα	
Φύλο	Άνδρας	9	5	14
	Γυναίκα	4	3	7
Σύνολο		13	8	21
$\chi^2, p > 0,05$				

Όσον αφορά τις συσχετίσεις των παραμέτρων της μικροδιάλυσης (MD) στο σύνολο του δείγματος (Πίνακας 5), η γλυκόζη συσχετίστηκε ανάλογα με τη θερμοκρασία και αντιστρόφως ανάλογα με το λόγο L/P, ενώ συσχετίστηκε θετικά με όλες τις άλλες παραμέτρους της μικροδιάλυσης, πλην της γλυκερόλης. Θετικά, συσχετίστηκε με τη ροή, και αρνητικά με τη σταθερά θερμοκικής αγωγιμότητας K. Το πυρουβικό συσχετίστηκε θετικά, ενώ η γλυκερόλη και το γαλακτικό συσχετίστηκαν αρνητικά με τη ροή. Η σταθερά K συσχετίστηκε θετικά με τη ροή και τη θερμοκρασία.

Σημειώνεται ότι, η ροή συσχετίστηκε αντιστρόφως ανάλογα με την περιεκτικότητα σε νερό ($r = -0.086$, $p < 0,001$).

Πίνακας 5. Συσχέτιση των παραμέτρων της μικροδιάλυσης και της ροής

N = 3171		Πυρουβικό	Γλυκερόλη	Γαλακτικό	CBF	T	K	L/P
Γλυκόζη	r	0,382**	-0,007	0,179**	0,117**	0,140**	-0,219**	-0,068**
	p	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.001
Πυρουβικό	r		0,178**	0,637**	0,180**	-0,160**	-0,428**	-0,099**
	p		0.019	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Γλυκερόλη	r			0,587**	-0,134**	-0,009	-0,130**	0,447**
	p			< 0.001	< 0.001	0,567	< 0.001	< 0.001
Γαλακτικό	r				-0,026	0,016	-0,269**	0,464**
	p				0,112	0,330	< 0.001	< 0.001
CBF	r					0,235**	0,198**	-0,047**
	p					< 0.001	< 0.001	0.003
T	r						0,545**	0,104**
	p						< 0.001	< 0.001
K	r							0,002
	p							0,878
<i>T: temperature-θερμοκρασία. K: Coefficient (Thermal Conductivity-θερμική αγωγιμότητα εγκεφάλου)</i> <i>* Correlation is significant at the 0,05 level (2-tailed), ** Correlation is significant at the 0,01 level (2-tailed)</i>								

Όταν η ροή διχοτομήθηκε στη διάμεσο τιμή της (25 ml/100gr/min), η γλυκόζη συσχετίστηκε επίσης αντιστρόφως ανάλογα με τη θερμοκρασία, το λόγο L/P και τη ροή, όταν η ροή ήταν υψηλότερη της οριακής τιμής. Η σταθερά K συσχετίστηκε θετικά με όλες τις άλλες μεταβλητές, αρνητικά με το λόγο L/P και θετικά με τη θερμοκρασία και τη ροή. Όταν όμως η ροή ήταν χαμηλότερη της οριακής τιμής, τότε η σταθερά K συσχετίστηκε θετικά με όλες τις άλλες μεταβλητές αλλά αρνητικά με τη ροή και τη θερμοκρασία, ενώ η γλυκόζη συσχετίστηκε θετικά με το λόγο L/P και αντιστρόφως ανάλογα με τη θερμοκρασία (Πίνακας 6).

Πίνακας 6. Συσχέτιση των παραμέτρων της μικροδιάλυσης και της ροής σε δύο διαφορετικά επίπεδα ροής

CBF (N = 1215)			CBF	Γλυκόζη	Γλυκερόλη	T	K
> 25ml/100gr/min	L/P	r	0,146**	-0,143**	0,308**	0,041	-0,010
		p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,156	0,725
	CBF	r		-0,193**	-0,038	0,069**	0,057**
		p		< 0,001	0,185	< 0,001	< 0,001
	Γλυκόζη	r			-0,059	-0,429**	0,365**
		p			0,060	< 0,001	< 0,001
	Γλυκερόλη	r				0,205**	0,036
		p				< 0,001	0,205
	T	r					0,687**
		p					< 0,001
<i>T: temperature-θερμοκρασία. K: Coefficient (Thermal Conductivity-θερμική αγωγιμότητα εγκεφάλου)</i> <i>* Correlation is significant at the 0,05 level (2-tailed), ** Correlation is significant at the 0,01 level (2-tailed)</i>							

CBF (N = 1956)		CBF	Γλυκόζη	Γλυκερόλη	T	K	
≤ 25ml/100gr/min	L/P	r	-0,163**	0,061**	0,403**	-0,041	0,176**
		p	< 0,001	0,007	< 0,001	0,069	< 0,001
	CBF	r		-0,106**	-0,198**	0,090**	-0,146**
		p		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
	Γλυκόζη	r			0,005	-0,305**	0,215**
		p			0,837	< 0,001	< 0,001
	Γλυκερόλη	r				0,034	0,197**
		p				0,124	< 0,001
	T	r					-0,815**
		p					< 0,001
	<i>T: temperature-θερμοκρασία. K: Coefficient (Thermal Conductivity-θερμική αγωγιμότητα εγκεφάλου)</i> <i>* Correlation is significant at the 0,05 level (2-tailed), ** Correlation is significant at the 0,01 level (2-tailed)</i>						

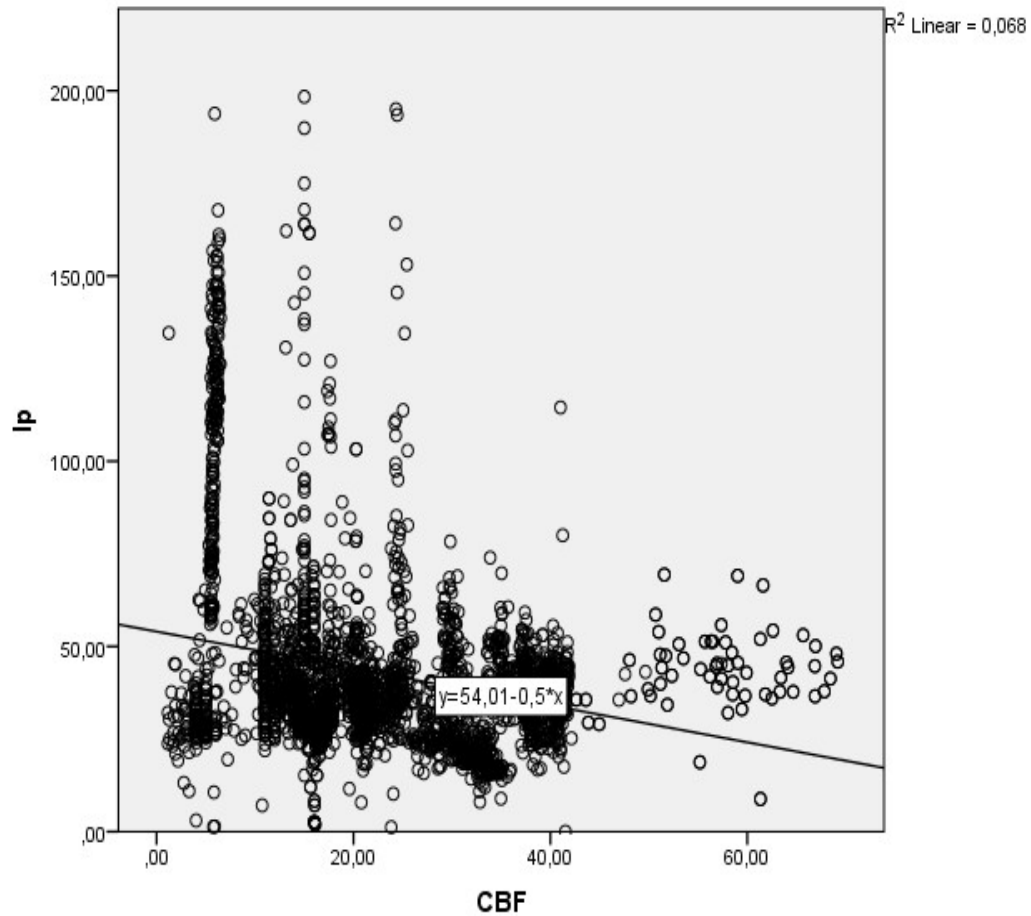
Σε χαμηλότερα επίπεδα ροής που αντιστοιχούν σε ισχαιμία, αναδεικνύονται πολύ ισχυρές αρνητικές συσχετίσεις μεταξύ του λόγου L/P και της ροής, ενώ η σταθερά K και η γλυκόζη ακολουθούν το πρότυπο που περιγράφηκε προηγουμένως για τη ροή κάτω των 25 ml/100gr/min, με εξαίρεση τη θετική συσχέτιση γλυκόζης - ροής. Η γλυκερόλη παρουσιάζει αρνητική συσχέτιση με τη ροή.

Συνοψίζοντας, οι στατιστικά σημαντικές σχέσεις ισχυροποιούνται, όσο χαμηλώνει το επίπεδο ροής (Πίνακας 7).

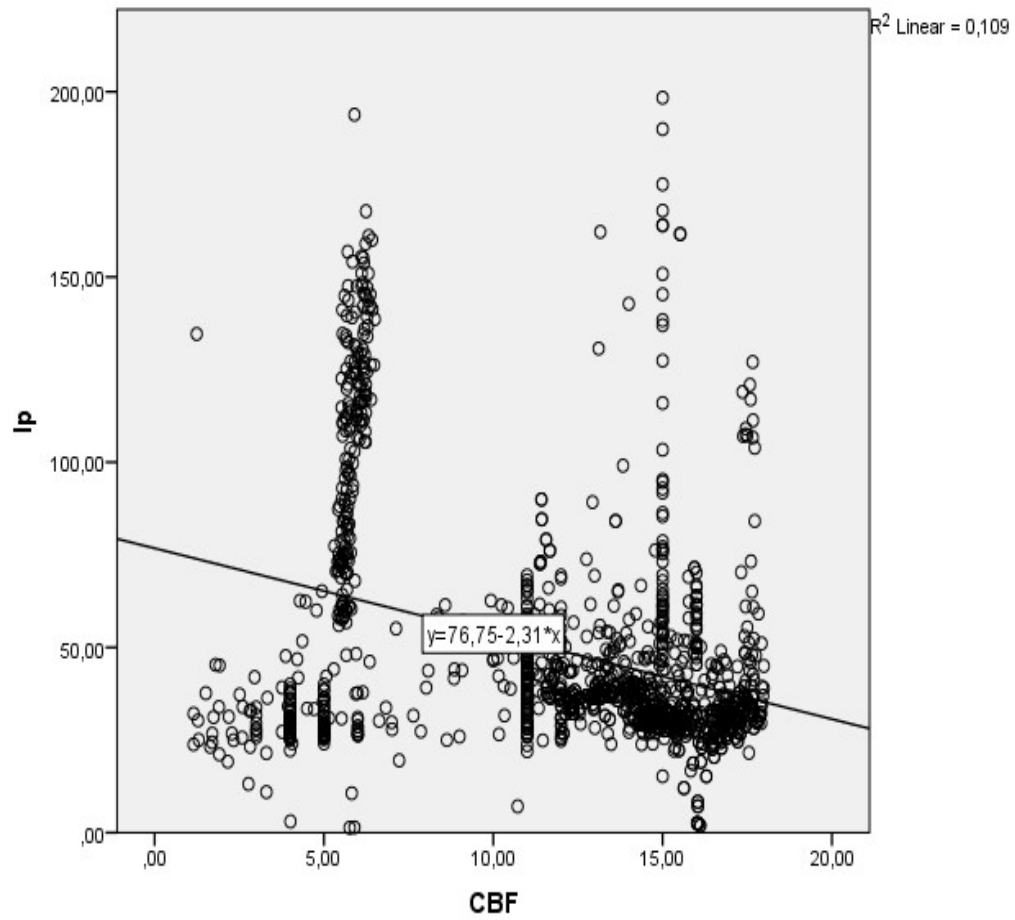
Πίνακας 7. Συσχέτιση των παραμέτρων της μικροδιάλυσης και της ροής σε χαμηλά επίπεδα ($\leq 18 \text{ ml}/100\text{gr}/\text{min}$)

N = 1465		Πυρροβικό	Γλυκερόλη	Γαλακτικό	CBF	T	K	L/P
Γλυκόζη	r	0,314**	-0,099**	0,226**	0,078**	-0,290**	0,188**	0,054*
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,003	< 0,001	< 0,001	0,041
Πυρροβικό	r		-0,077**	0,373**	0,139**	-0,349**	0,194**	-0,328**
	p		0,003	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Γλυκερόλη	r			0,655**	-0,299**	0,150**	0,169**	0,367**
	p			< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Γαλακτικό	r				-0,287**	-0,153**	0,397**	0,433**
	p				< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
CBF	r					0,253**	-0,397**	-0,198**
	p					< 0,001	< 0,001	< 0,001
T	r						-0,868**	0,013
	p						< 0,001	0,617
K	r							0,187**
	p							< 0,001
<p><i>T: temperature-θερμοκρασία. K: Coefficient (Thermal Conductivity-θερμική αγωγιμότητα εγκεφάλου)</i></p> <p><i>* Correlation is significant at the 0,05 level (2-tailed), ** Correlation is significant at the 0,01 level (2-tailed)</i></p>								

Οι αρνητικές συσχετίσεις ροής και λόγου L/P, όπως και μεταξύ ροής και K, φαίνονται στα παρακάτω γραφήματα, ενώ οι υψηλότερες κλίσεις των ευθειών απεικονίζονται στις χαμηλότερες ροές.

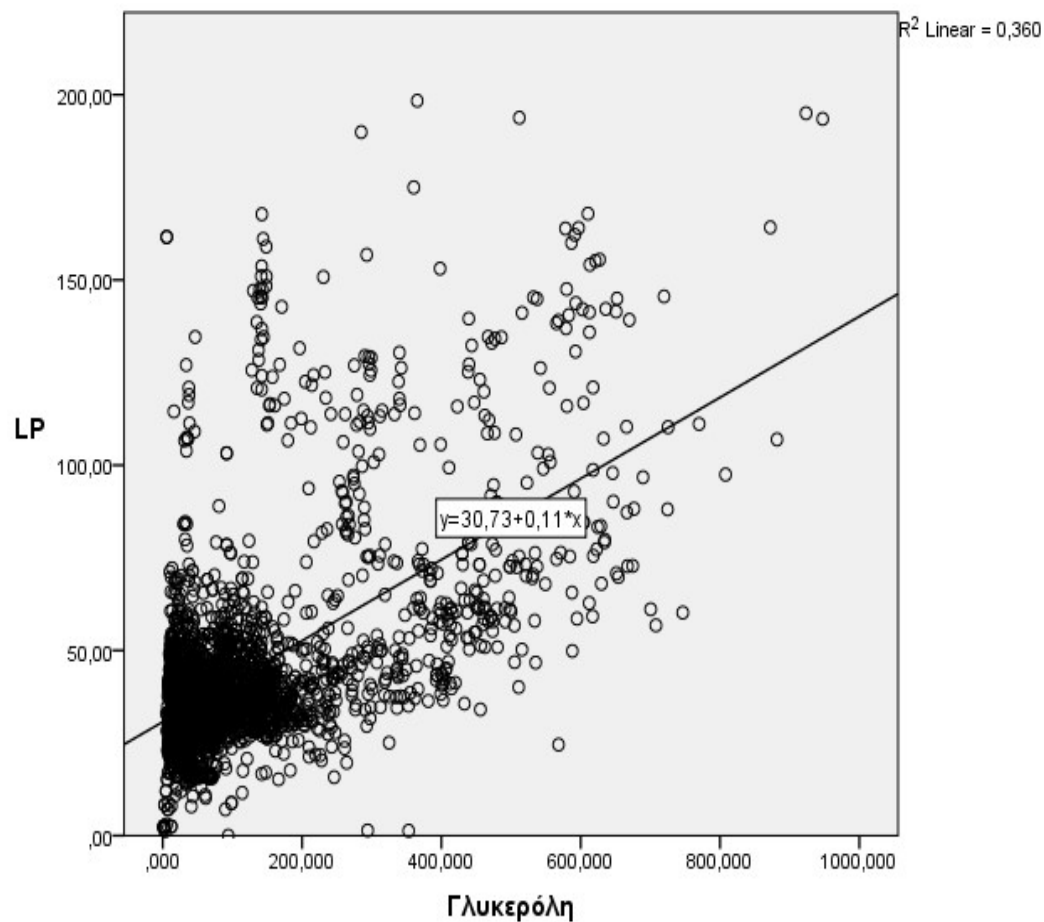


Γράφημα 1. Συσχέτιση ροής - λόγου L/P στο σύνολο του δείγματος.



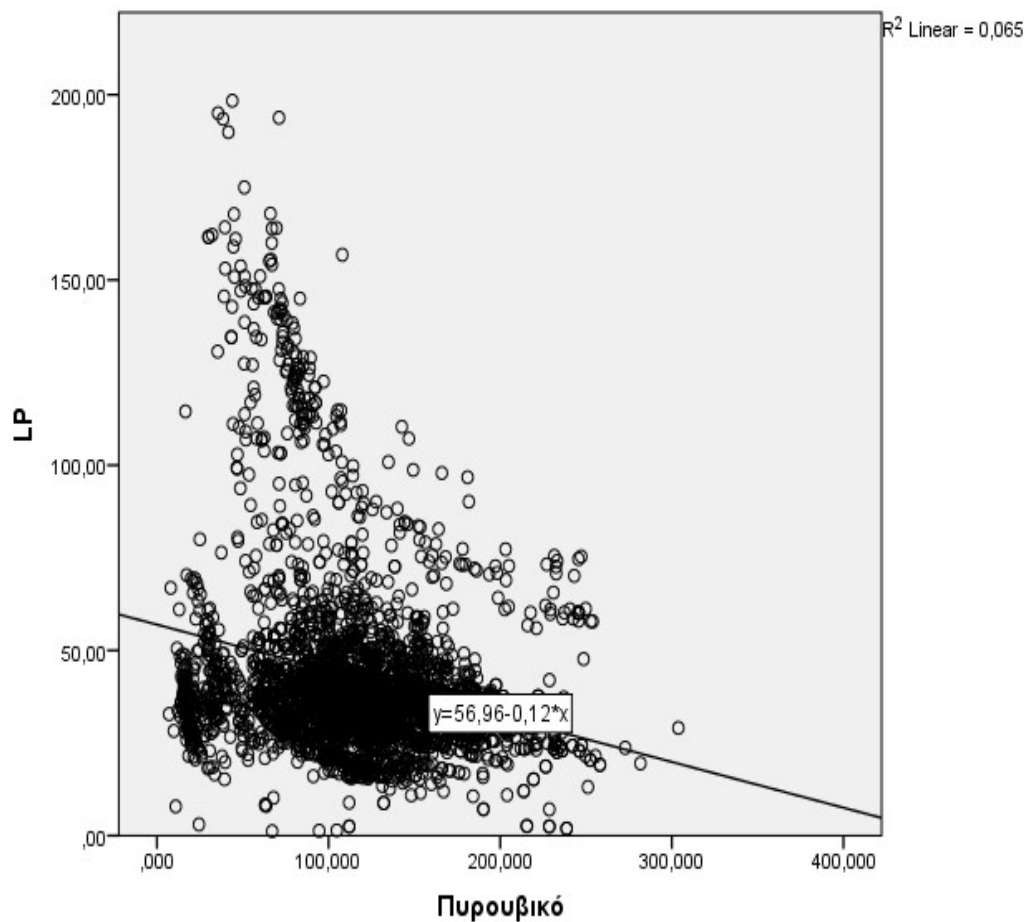
Γράφημα 2. Συσχέτιση ροής - λόγου L/P σε CBF < 18 ml/100gr/min

Στο ακόλουθο γράφημα 3 απεικονίζεται η θετική συσχέτιση L/P - γλυκερόλης στο σύνολο του δείγματος.



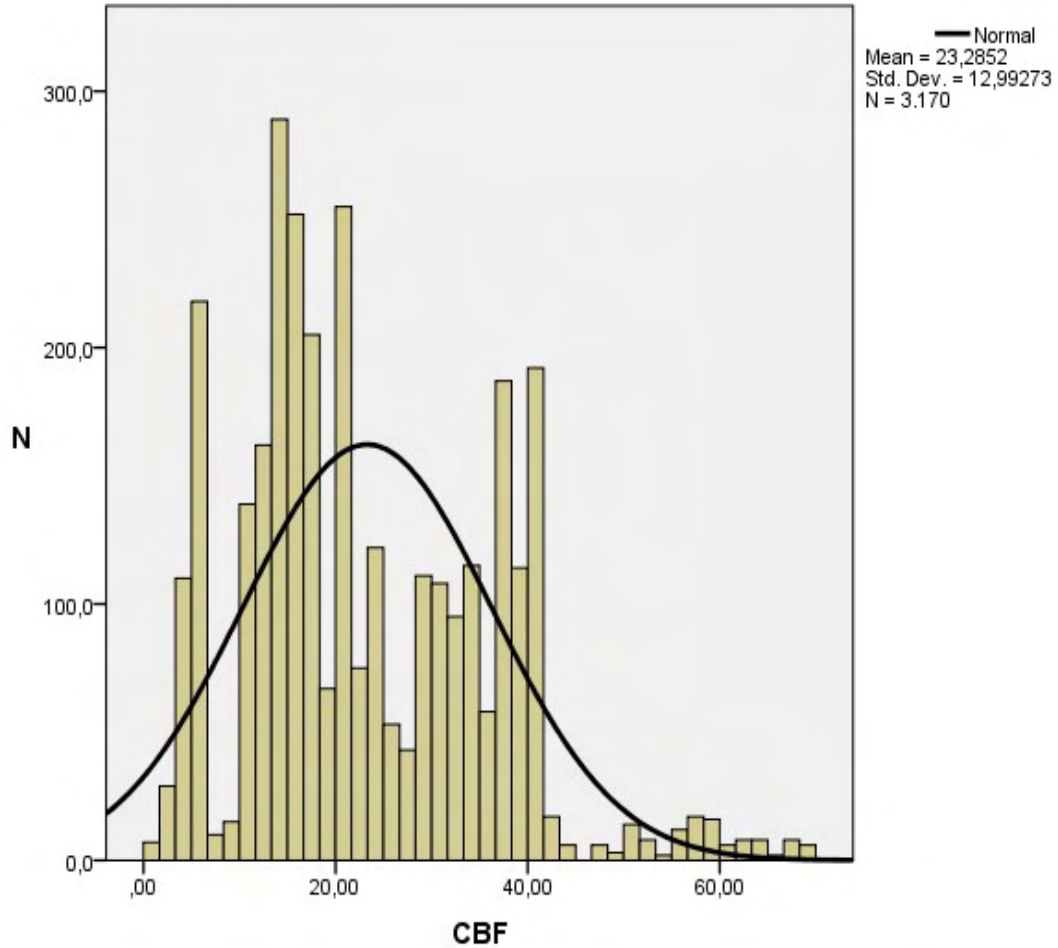
Γράφημα 3. Συσχέτιση L/P - γλυκερόλης

Στο ακόλουθο γράφημα 4 απεικονίζεται η αρνητική συσχέτιση L/P - πυρροβικού στο σύνολο του δείγματος.



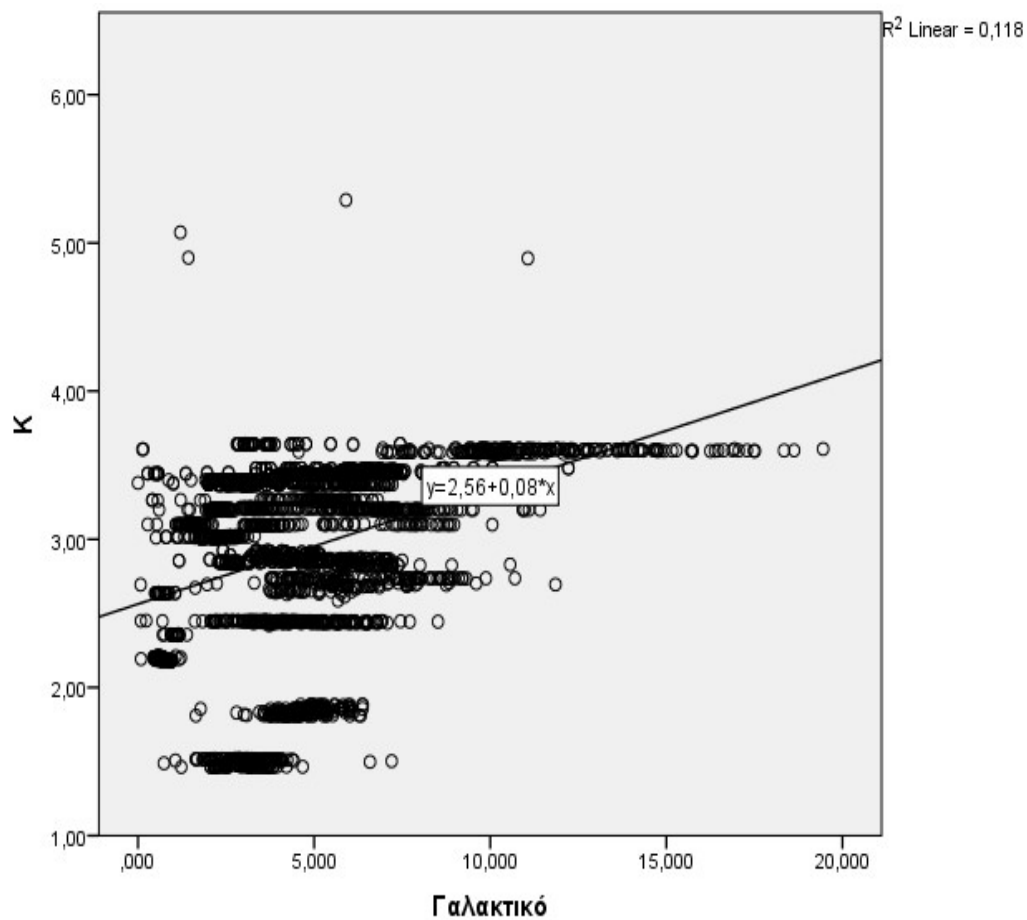
Γράφημα 4. Συσχέτιση L/P - πυρροβικού

Όσον αφορά στο σύνολο του δείγματος, η μέση τιμή της CBF ήταν $23,28 \pm 13,0$ ml/100gr/min.



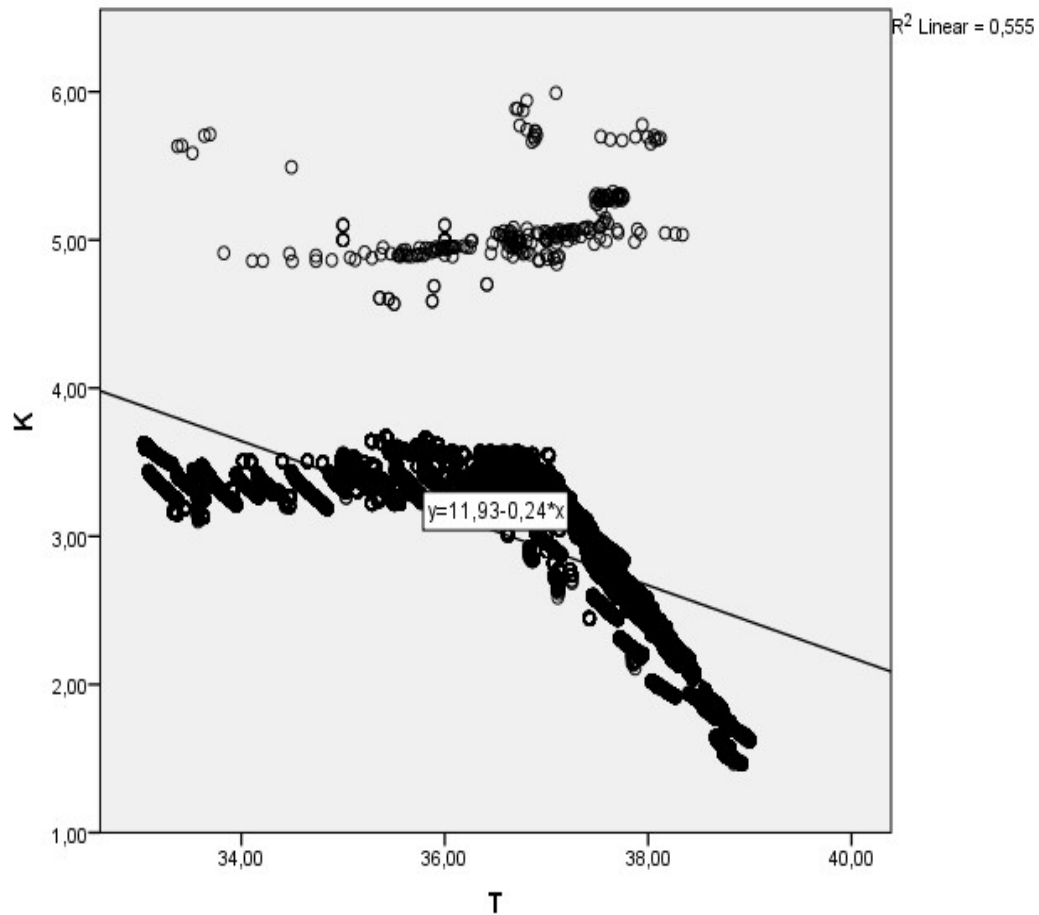
Γράφημα 5. Κατανομή της ροής στο δείγμα.

Η σταθερά K παρουσίασε ήπια αυξητική τάση, ανάλογα προς την αύξηση των επιπέδων του γαλακτικού στο σύνολο του δείγματος.



Γράφημα 6. Συσχέτιση σταθεράς θερμικής αγωγιμότητας K και γαλακτικού

Η σταθερά K παρουσίασε αρνητική συσχέτιση με τη θερμοκρασία, μετά τους 36 βαθμούς Κελσίου, ενώ μέχρι τότε διατηρούνταν σχετικά σταθερή ή παρουσίαζε ήπια αυξητική τάση.



Γράφημα 7. Συσχέτιση σταθεράς θερμικής αγωγιμότητας K και θερμοκρασίας

Ωστόσο, όταν εφαρμόστηκε το μοντέλο GEE (Generalized Estimating Equation) (Πίνακας 8) για τη σταθερά K, βρέθηκε ότι αυτή συσχετίστηκε με τη γλυκόζη (θετικά), το πυρρυνικό (αρνητικά), το γαλακτικό (οριακά θετικά), τη ροή (οριακά θετικά) και τη θερμοκρασία (λίαν στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση).

Πίνακας 8. Μοντέλο GEE για τη σταθερά K

	B	95% ΔΕ		P	Odds Ratio	95% ΔΕ για O.R	
		Κάτω όριο	Άνω όριο			Κάτω όριο	Άνω όριο
Σταθερά	-87.264	-137.577	-36.950	0.001	1.264 E-38	1.782 E-60	8.968 E-17
Γλυκερόλη	-0.004	-0.014	0.006	0.458	0.996	0.986	1.006
Πυρρυνικό	-0.044	-0.086	-0.003	0.037	0.957	0.917	0.997
Γαλακτικό	1.188	-0.081	2.458	0.067	3.282	0.922	11.681
L/P	-0.006	-0.034	0.021	0.647	0.994	0.966	1.021
Γλυκόζη	3.294	0.904	5.684	0.007	26.943	2.469	294.058
T	2.967	1.627	4.306	< 0.001	19.425	5.090	74.135
Ροή (CBF)	0.108	0.002	0.214	0.046	1.114	1.002	1.239
<i>Εξαρτημένη μεταβλητή: k</i>							

Οι ασθενείς που απεβίωσαν εμφάνισαν αυξημένο λόγο L/P, αλλά και αυξημένες τιμές K σε σύγκριση με όσους επιβίωσαν, αν και οι διαφορές δεν έφθασαν το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (Πίνακας 9).

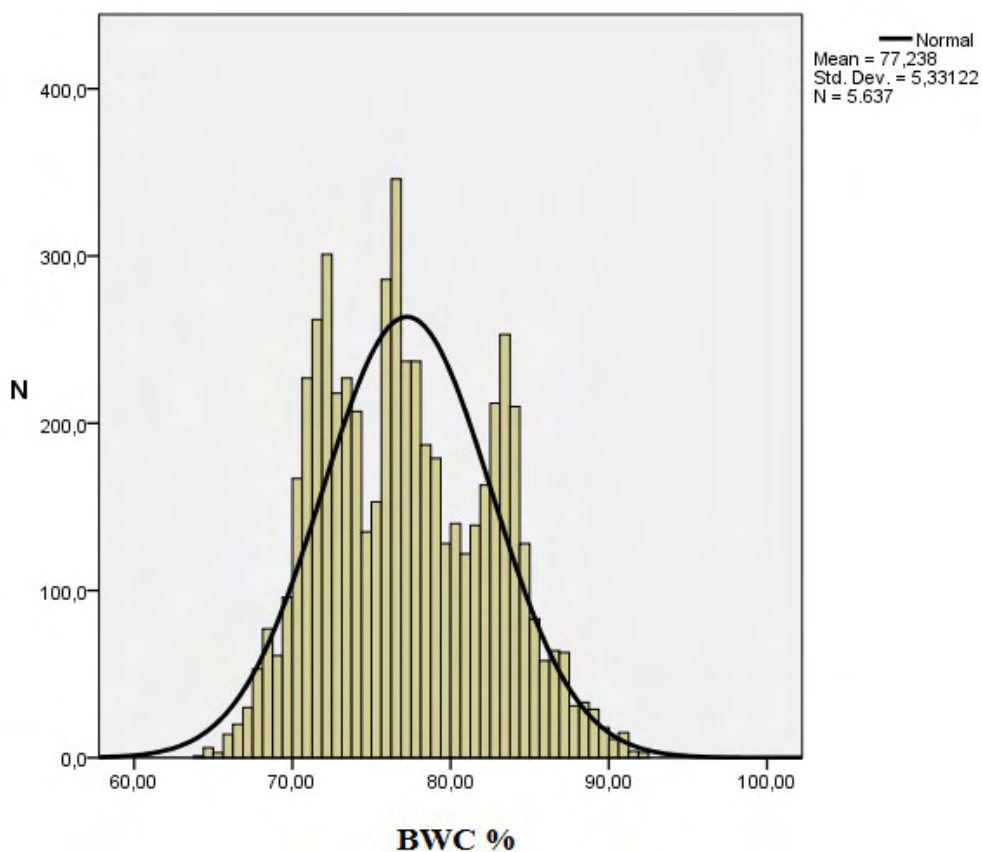
Πίνακας 9. Θνητότητα ανάλογα με τις τιμές της ροής και των παραμέτρων της μικροδιάλυσης

t-test	Θάνατος	N	MT	TA	P
T	NAI	8	36,475	0,8514	0,248
	OXI	13	36,834	0,5378	
K	NAI	8	3,3460	0,68640	0,167
	OXI	13	3,0233	0,34651	
CBF	NAI	8	29,344	12,4900	0,495
	OXI	13	33,664	15,7053	
Γλυκόζη	NAI	8	1,1884	0,58192	0,414
	OXI	13	0,9921	0,37556	
Γλυκερόλη	NAI	8	122,9247	112,57614	0,488
	OXI	13	92,2854	51,91726	
Γαλακτικό	NAI	8	5,893	2,4669	0,498
	OXI	13	8,527	13,2517	
Πυρουβικό	NAI	8	124,47	26,628	0,348
	OXI	13	112,06	31,646	
L/P	NAI	8	50,005	24,7937	0,176
	OXI	13	39,363	9,5688	
<i>MT: Μέση τιμή</i>					
<i>TA: Τυπική απόκλιση</i>					

Όσον αφορά στο σύνολο του δείγματος, η μέση περιεκτικότητα του εγκεφάλου σε ύδωρ (BWC) ήταν 77,2380 % σε σύνολο 5637 τιμών.

Πίνακας 10. Περιγραφική στατιστική της περιεκτικότητας εγκεφάλου σε ύδωρ

	N	Ελάχιστη Τιμή	Μέγιστη Τιμή	Μέση Τιμή	Σταθερή Απόκλιση
BWC	5637	64,35	92,07	77,2380	5,33122

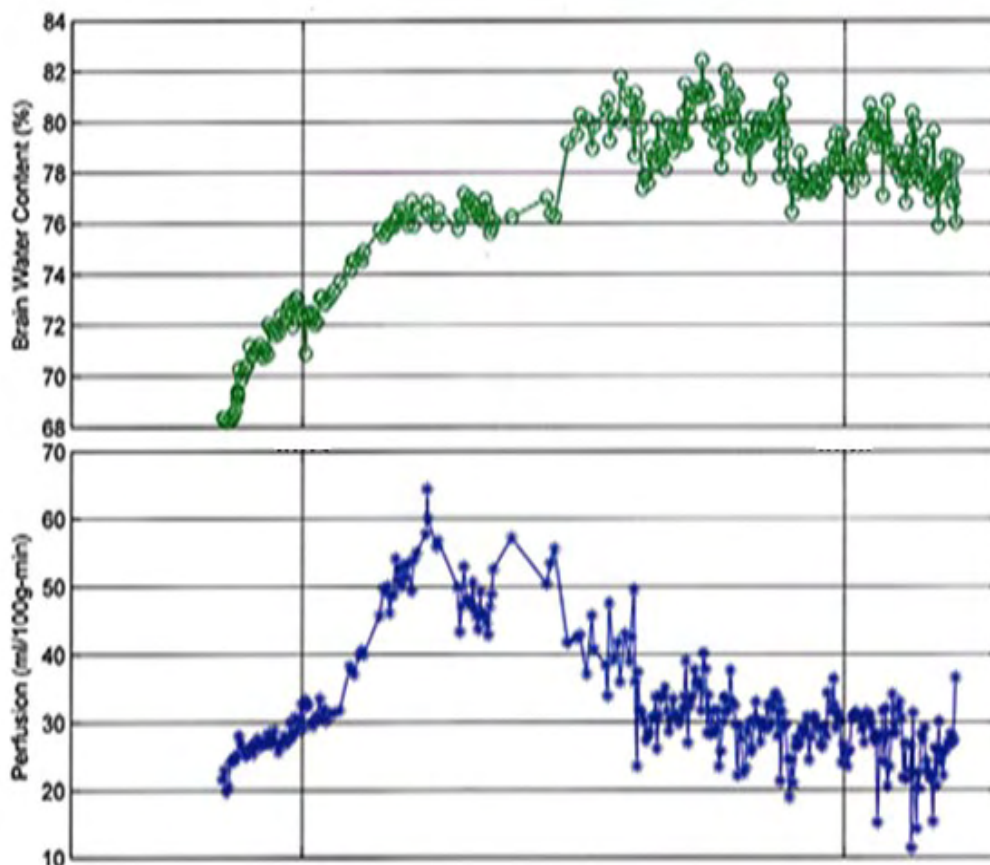


Γράφημα 8. Κατανομή της περιεκτικότητας εγκεφάλου σε ύδωρ, στο δείγμα

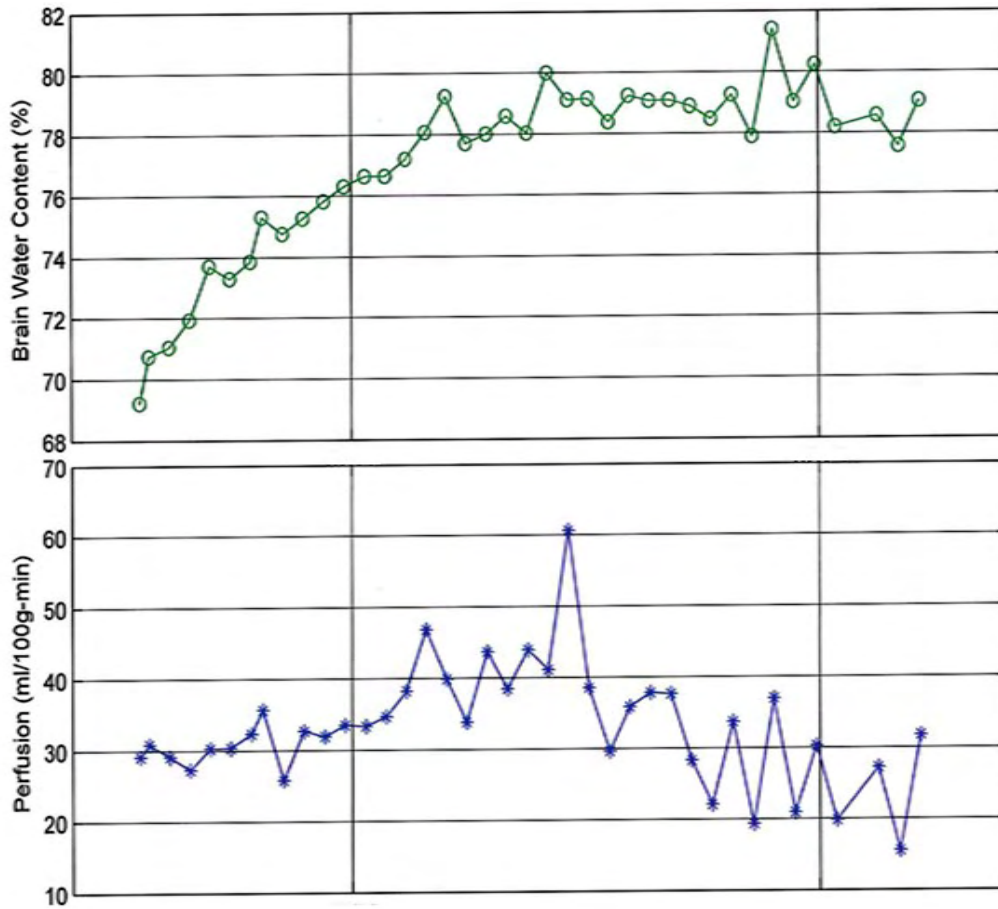
Η ροή συσχετίστηκε αντιστρόφως ανάλογα με την περιεκτικότητα σε ύδωρ ($r = -0.086, p < 0,001$).

Στην πλειονότητα των ασθενών, η περιεκτικότητα του εγκεφάλου σε ύδωρ και η άρδευση του εγκεφάλου μεταβάλλονται προς την αντίθετη κατεύθυνση, ενώ σε κάποιους ασθενείς προς την ίδια, μη επιτρέποντας οριστικά συμπεράσματα για τη σχέση των δύο μεγεθών. Σημειώνεται ότι, σε κάποιες περιπτώσεις τα δύο μεγέθη μπορεί να μεταβάλλουν τη σχέση τους ακόμα και στον ίδιο ασθενή, σε διαφορετικό χρόνο καταγραφής (Διαγράμματα 2,3,και 4).

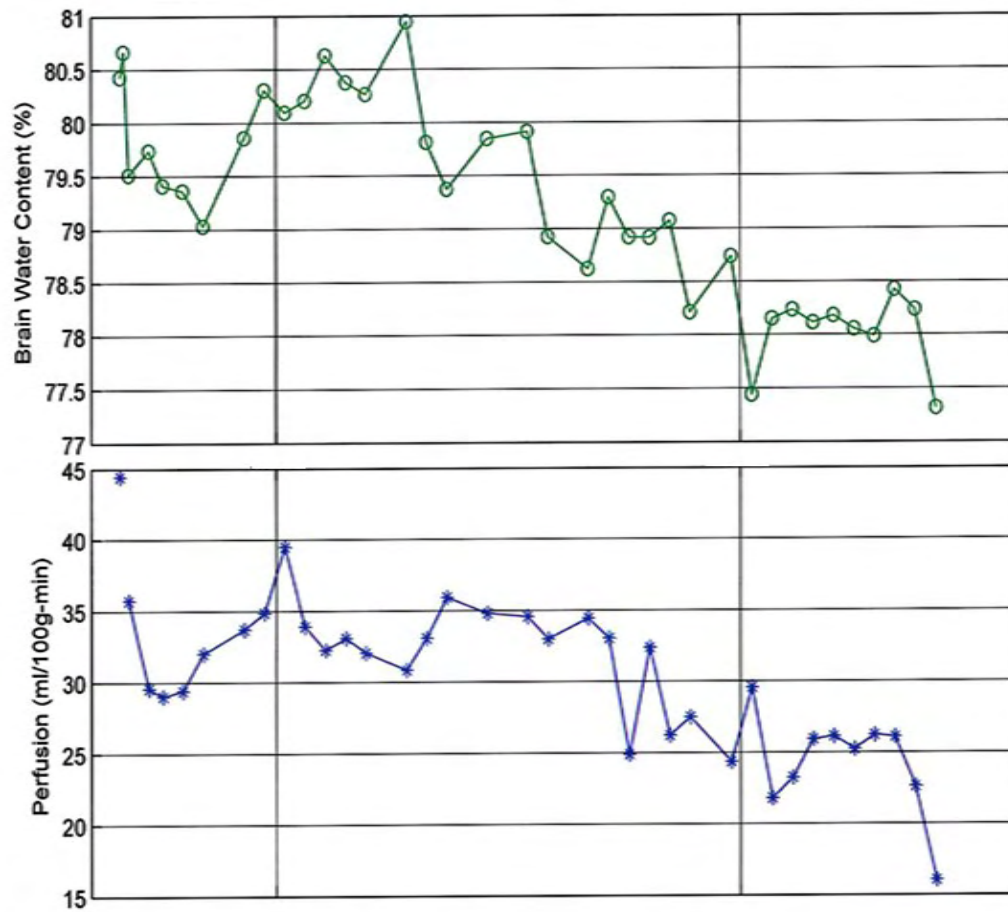
Διάγραμμα 2. Η περιεκτικότητα του εγκεφάλου σε ύδωρ σε σχέση με την άρδευση στον ασθενή 4.



Διάγραμμα 3. Η περιεκτικότητα του εγκεφάλου σε ύδωρ σε σχέση με την άρδευση στον ασθενή 7.



Διάγραμμα 4. Η περιεκτικότητα του εγκεφάλου σε ύδωρ σε σχέση με την άρδευση στον ασθενή 12.



11. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, οι βιοχημικοί δείκτες της μικροδιάλυσης που υποδηλώνουν κυτταρική καταπόνηση (stress) και θάνατο (γλυκερόλη-L/P) συσχετίζονται θετικά μεταξύ τους, ενώ η μέση τιμή του λόγου L/P ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που απεβίωσαν. Επιπλέον, η σταθερά αγωγιμότητας του εγκεφαλικού ιστού (K) φαίνεται ότι μεταβάλλεται, έστω και ελαφρώς, ανάλογα με τη συγκέντρωση των μεταβολιτών, όπως αυτοί εκφράζονται από τις βιοχημικές παραμέτρους της μικροδιάλυσης, ακόμα και ανάλογα με την ίδια την αιματική ροή. Αυτές οι αλλαγές είναι μάλλον περιορισμένες, αλλά όχι αμελητέες και εγείρουν ερωτηματικά σχετικά με τον υπολογισμό της ροής, ενώ η συσχέτιση τους με την πρόγνωση δεν μπορεί να αποκλειστεί. Η ιστική βλάβη μπορεί να αντικατοπτρίζεται στην σταθερά αγωγιμότητας, διαμέσου μεταβολών που επηρεάζουν τη ροή.

Το εξωκυττάριο μικροπεριβάλλον του εγκεφαλικού παρεγχύματος περιέχει ιόντα, μεταβολικά υποστρώματα και νευροδραστικούς παράγοντες, των οποίων η συγκέντρωση μεταβάλλεται δυναμικά κατά τη διάρκεια της εγκεφαλικής δραστηριότητας και τη διεργασία ανακατασκευής των ιστών. Αυτή η μεταβολή μπορεί να επηρεάσει όχι μόνο τη μεταβίβαση της πληροφορίας, αλλά και την άρδευση των ιστών. Αυτές οι δύο σχετίζονται μεταξύ τους, καθώς η βιωσιμότητα του ιστού εξαρτάται από την αιματική ροή. Καθώς η ροή ελαττώνεται κάτω από ένα κρίσιμο όριο, τόσο η συγκέντρωση του γαλακτικού, όσο και η οξέωση αυξάνονται, με παράλληλη άνοδο της γλυκερόλης.

Ο υψηλός λόγος L/P έχει συσχετιστεί με χαμηλή ροή, σχέση για την οποία όμως δεν υπάρχει ομοφωνία, όπως στη μελέτη των Hutchinson et al,¹³⁵ όπου PET και μικροδιάλυση εξέτασαν από κοινού τον εγκεφαλικό μεταβολισμό, παρόλο που διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση L/P και OEF (Oxygen Extraction Fraction). Από την άλλη πλευρά, οι Vespa et al.¹³⁶ βρήκαν ότι ο λόγος L/P συσχετίστηκε αρνητικά με την CMRO₂, αλλά όχι με το OEF. Φαίνεται ότι η εγκεφαλική βλάβη οδηγεί σε μια επίμονη μεταβολική κρίση, ανεξάρτητα ακόμα και από την ισχαιμία.¹³⁶

Αναφορικά με τη συσχέτιση CBF και θερμοκρασίας, η μέση εγκεφαλική ροή σε ασθενείς με θερμοκρασία εγκεφάλου μεταξύ 36,0 °C και 37,5 °C ήταν 37,8±14,0 ml/100 g/min. Η μικρότερη CBF μετρήθηκε σε ασθενείς με θερμοκρασία χαμηλότερη

των 36,0 °C και με μια αρνητική διαφορά θερμοκρασίας εγκεφάλου - ορθού (17,1± 14,0 ml/100 g/min).¹³⁰ Η γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στη ροή και τη θερμοκρασία επίσης επιβεβαιώθηκε στην παρούσα μελέτη.

Η δυσμενής πρόγνωση σε ασθενείς με υψηλό λόγο LP και χαμηλή ροή είναι καλά τεκμηριωμένη.^{125,138,139} Στη μελέτη των Bouzat et al.¹³⁹ οι ασθενείς που θεραπεύονταν για κώμα είχαν σημαντικά υψηλότερους λόγους L/P ($p < 0,02$). Σε σύγκριση με τη φυσιολογική περιοχική αιματική ροή, η χαμηλή περιοχική αιματική ροή χαρακτηρίζει περιπτώσεις με ενδοκράνια πίεση υψηλότερη των 20 mmHg, ιστική οξυγόνωση μικρότερη των 20 mmHg και γλυκόζη μικροδιάλυσης μικρότερη των 1 mmol/L, όπως και έναν λόγο L/P μεγαλύτερο του 40.

Έχει βρεθεί ότι τα αστροκύτταρα μπορούν να προσλάβουν γλυκόζη και να τη μετατρέψουν σε γαλακτικό, το οποίο όμως μπορεί να επαναχρησιμοποιηθεί από τους νευρώνες ως καύσιμο, οξειδούμενο στον κύκλο του Krebs. Η διεργασία αυτή αμφισβητεί το δόγμα ότι το γαλακτικό είναι απλά ένα «άχρηστο προϊόν» του αναερόβιου μεταβολισμού. Ειδικά σε συνθήκες υποξίας, το γαλακτικό προτιμάται ως ενεργειακό υπόστρωμα. Ακόμα και όταν χορηγείται εξωγενώς, το γαλακτικό δρα νευροπροστατευτικά κατά την οξεία εγκεφαλική βλάβη και βελτιώνει τη γνωσιακή ανάρρωση, όπως βρέθηκε σε μελέτες εγκεφαλικών κακώσεων και ισχαιμίας σε πειραματόζωα. Παρόλο που η εγκεφαλική ισχαιμία μετά από κάκωση μπορεί να προκαλέσει αύξηση στα επίπεδα του εξωκυττάριου γαλακτικού, πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι το γαλακτικό χρησιμοποιείται σε αερόβιο μεταβολισμό συμμετέχοντας έτσι στην πρώιμη προσαρμογή του εγκεφάλου μετά την κάκωση.¹⁴⁰ Στη μελέτη των Sala et al.¹⁴¹ βρέθηκε ότι το 75% περίπου των επεισοδίων αύξησης του γαλακτικού μπορούσαν να αποδοθούν σε ενεργοποίηση της γλυκολυτικής οδού, ενώ μόνο ένα 15% συνοδεύονταν από υποξία. Τα «γλυκολυτικά» επεισόδια συνοδεύονταν από υψηλά επίπεδα γαλακτικού, πυρουβικού, αλλά και PbtO₂. Τα επεισόδια υποξίας χαρακτηρίζονταν από υψηλό λόγο L/P και χαμηλή CBF. Αντίθετα, η άνοδος του γλυκολυτικού γαλακτικού συνοδευόταν από φυσιολογική ή ελάχιστα ελαττωμένη εγκεφαλική ροή. Συνεπώς, η άνοδος του γαλακτικού στον εγκέφαλο ανθρώπων με σοβαρή κάκωση φαίνεται να είναι μάλλον μη ισχαιμικής αιτιολογίας, ανατρέποντας τα μέχρι σήμερα δεδομένα.

Στη μελέτη των Hutchinson et al.¹³⁵ δε βρέθηκε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην CBF και τη γλυκόζη, το γαλακτικό, το λόγο L/P ή το γλουταμικό. Ωστόσο, η πλειονότητα των ασθενών είχε τιμές CBF υψηλότερες από τον ουδό ισχαιμίας (18 ml/100gr ιστού) και πιθανόν σημαντικές συσχετίσεις να αναδεικνύονταν σε χαμηλότερες τιμές. Στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκε ότι, γαλακτικό και πυρουβικό δε σχετίζονταν με τη γλυκόζη. Αν και η μικροδιάλυση δεν μετρά την παραγωγή των ουσιών, αλλά τη συγκέντρωσή τους, τα δεδομένα της μελέτης δείχνουν ότι υψηλά επίπεδα πυρουβικού συσχετίζονται με υψηλά επίπεδα γαλακτικού, επιτρέποντας την υπόθεση ότι το πυρουβικό μεταβολίζεται σε γαλακτικό και ότι ο αναερόβιος μεταβολισμός είναι παρών στους ασθενείς αυτούς, παρά το γεγονός ότι το OEF μπορεί να βρίσκεται εντός φυσιολογικών ορίων.¹³⁵

Στη μελέτη των Rostami et al.¹⁴² βρέθηκε ότι υψηλές τιμές λόγου L/P παρατηρήθηκαν σε τιμές CBF μικρότερες των 22 ml/100gr/min, ενώ δε βρέθηκε συσχέτιση των τιμών γλυκόζης με την CBF. Ωστόσο, σε ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία έχουν βρεθεί χαμηλά επίπεδα γλυκόζης, σε περίπτωση που εγκαθίσταται έμφρακτο, ενώ μηδενικά επίπεδα γλυκόζης έχουν βρεθεί σε ασθενείς με δυσμενή έκβαση. Τα χαμηλά επίπεδα γλυκόζης μπορεί να οφείλονται σε χαμηλή αιματική ροή, καθώς και υπό ή υπέρ μεταβολισμό. Μια στροφή στην πρόσληψη γαλακτικού μπορεί να είναι σημαντική μετά την κάκωση επειδή αλλάζουν οι προτεραιότητες στη χρήση γλυκόζης.¹⁴²

Μετά την κάκωση, μεγαλύτερο ποσοστό γλυκόζης χρησιμοποιείται για δυνητικά νευροπροστατευτικές οδούς, όπως είναι η οδός των πεντοζών, η οποία σε αντίθεση με τη γλυκόλυση ή τον κύκλο του Krebs δεν οδηγεί σε παραγωγή ενέργειας. Η οδός των πεντοζών προστατεύει απέναντι στο οξειδωτικό stress και παράγει μόρια που μπορεί να χρησιμοποιηθούν στη βιοσύνθεση και την επιδιόρθωση του κυττάρου. Αυξημένος μεταβολισμός μέσω της οδού των πεντοζών έχει βρεθεί σε ασθενείς με τραυματικές κακώσεις εγκεφάλου και σε πειραματόζωα. Η πρόσληψη γαλακτικού μπορεί να συνοδεύεται από ελάττωση της χρήσης γλυκόζης, συμβάλλοντας περαιτέρω στη νευροπροστασία.¹³⁹

Η παρούσα μελέτη ασχολείται με το ζήτημα της αξιοπιστίας του υπολογισμού της ροής με τη μέθοδο της θερμοδιάχυσης, τουλάχιστον όσον αφορά το σκέλος της σταθεράς αγωγιμότητας του εγκεφαλικού ιστού, η οποία μπορεί να διαφοροποιείται

ανάλογα με την κατάσταση του ασθενούς και τη συνακόλουθη μεταβολή των συγκεντρώσεων στο εξωκυττάριο περιβάλλον του εγκεφάλου.

Η σταθερά K εκφράζει τη θερμική αγωγιμότητα του ιστού και εξαρτάται από τη θέση και τη θερμοκρασία. Θεωρείται ένα μάλλον σταθερό χαρακτηριστικό των ιστών των θηλαστικών και η σχέση του με το περιεχόμενο του ιστού και την περιεκτικότητα του σε νερό και ουσίες είναι καλά τεκμηριωμένη.¹⁰⁵

Η σταθερά K , θα μπορούσε να μεταβάλλεται και αυτή, καθώς αλλάζει ταχέως η περιεκτικότητά του εγκεφάλου σε ουσίες, όπως συμβαίνει στις κακώσεις του εγκεφάλου και στην υπαραχνοειδή αιμορραγία, λόγω της κυτταρικής βλάβης, της επαναδιάταξης των μεμβρανών και του κυτταρικού θανάτου. Η παρούσα μελέτη υποστηρίζει ότι αυτό μπορεί να συμβαίνει και με γραμμικό τρόπο. Η μεταβολή της σταθεράς σε συνάρτηση της μεταβολής στη σύνθεση ενός συγκεκριμένου ιστού αναφέρθηκε από τον Ponder το 1962.¹⁴³ Αυτός ο ερευνητής έκανε πειράματα με δείγματα ιστών, τόσο ομογενοποιημένα, όσο και *en block*. Βρέθηκε ότι το περιεχόμενο σε λιπίδια (π.χ στον εγκεφαλικό ιστό) ευθύνεται για τις χαμηλές τιμές K και τις διαφορές στη θερμική αγωγιμότητα και οι τιμές της μπορεί να διαφέρουν εντυπωσιακά μεταξύ των διαφόρων ιστών, ακόμα και μεταξύ περιοχών του ίδιου ιστού. Στον ίδιο ιστό, τα ομογενοποιημένα δείγματα πιθανόν να δίνουν μικρότερες τιμές αγωγιμότητας σε σχέση με τα *en block* δείγματα, γεγονός που θα μπορούσε να αποδοθεί στο ότι η θερμότητα μπορεί να μεταφέρεται καλύτερα όταν υπάρχουν δομημένες οδοί, δηλαδή με τη διατήρηση της αρχιτεκτονικής του ιστού, παρά όταν αυτό δε συμβαίνει. Με το σκεπτικό αυτό, μεταβολές στην αρχιτεκτονική του εγκεφαλικού ιστού θα μπορούσαν να προκαλούν και μεταβολές στην K , που με τη σειρά τους θα μπορούσαν να επιδρούν στον υπολογισμό της CBF.¹⁴³

Η παρούσα μελέτη ασχολήθηκε και με το θέμα του εγκεφαλικού περιεχόμενου σε ύδωρ. Τα αποτελέσματα προέκυψαν κατόπιν συνεργασίας με την εταιρία Hemedex, η οποία επεξεργάστηκε επιτυχώς τα δεδομένα που λάβαμε από το Bowman Perfusion Monitor. Οι ασθενείς της μελέτης μας είχαν μέση τιμή BWC 77,2380% σε σύνολο 5637 τιμών με μικρότερη τιμή το 64,35% και μέγιστη τιμή το 92,07%. Η μέση τιμή θεωρείται αυξημένη σε σχέση με αυτή που προκρίνεται ως φυσιολογική από την βιβλιογραφία¹¹⁷. Συγκεκριμένα οι Ko et al.¹¹⁷ στη μελέτη τους, υπολόγισαν ως φυσιολογική τιμή του BWC το 70,2%, ενώ συσχέτισαν το 79,1% με

την ακτινολογική διάγνωση του εγκεφαλικού οιδήματος σε Αξονική Τομογραφία. Στην πλειονότητα των ασθενών μας, η περιεκτικότητα του εγκεφάλου σε ύδωρ και η άρδευση του εγκεφάλου, είχαν αντίστροφη συσχέτιση, κάτι το οποίο συμβαδίζει με το εύρημα ότι οι ασθενείς μας είχαν υψηλότερο, μετρήσιμο BWC. Σημειώνεται ότι, σε κάποιες περιπτώσεις τα δύο μεγέθη μπορεί να μεταβάλλουν τη σχέση τους ακόμα και στον ίδιο ασθενή, σε διαφορετικό χρόνο καταγραφής.

Όπως υποστηρίζει η παρούσα μελέτη, μπορεί να υφίσταται μια γραμμική σχέση μεταξύ της σταθεράς K και των βιοχημικών παραμέτρων της μικροδιάλυσης. Η σχέση αυτή επιτρέπει άμεσο υπολογισμό της K και κατ' επέκταση και της ροής. Η σοβαρή ιστική βλάβη θα μπορούσε να οδηγήσει σε σημαντική απόκλιση κατά τον υπολογισμό της ροής, αν δεν λαμβανόταν υπόψη η επίδραση της βλάβης στην K, με προφανείς κλινικές συνέπειες. Η παρούσα μελέτη τονίζει ότι η σταθερά K ίσως δε θα πρέπει να θεωρείται και τόσο «σταθερά» για το παθολογικό εγκεφαλικό παρέγχυμα. Καθώς μάλιστα η ιστική βλάβη εξελίσσεται, η περιεκτικότητα του εγκεφαλικού ιστού σε διάφορες ουσίες, η αρχιτεκτονική του δομή και κατ' επέκταση η K, μεταβάλλονται και αυτές. Οι κλινικοί δε θα πρέπει να αγνοούν τις ήπιες μεταβολές της ροής και θα πρέπει να προσαρμόζουν τον υπολογισμό της ροής στις μεταβολές της K.

Η πιθανή αρνητική συσχέτιση της σταθεράς με τη θερμοκρασία, ειδικά όσο προχωρούμε στη ζώνη της πυρεξίας, αν και εφόσον αυτό επιβεβαιωθεί στο μέλλον, μπορεί να συνιστά προστατευτικό μηχανισμό του εγκεφάλου σε περίπτωση αύξησης τη θερμοκρασίας του σώματος (π.χ σε καταστάσεις υπερπυρεξίας), οπότε ο ιστός γίνεται λιγότερο αγωγίμος για τη θερμότητα. Συνεπώς, οι κυτταρικές μεμβράνες γίνονται λιγότερο ευάλωτες στις επιζήμιες επιπτώσεις της θερμότητας.

Σε κάθε περίπτωση πάντως πρέπει να δίνεται προσοχή στην ακολουθούμενη μεθοδολογία επεξεργασίας των δεδομένων, καθώς η εφαρμογή των μοντέλων GEE ενδέχεται να διαφοροποιεί τις συσχετίσεις και χρειάζονται εκτεταμένες περιόδους παρακολούθησης προκειμένου να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα. Μελλοντικές έρευνες θα μπορούσαν να προτείνουν και συγκεκριμένη διόρθωση της K, ανάλογα με τις τιμές της μικροδιάλυσης ή ακόμα και τον απεικονιστικό έλεγχο. Βέβαια, αυτό μπορεί να συμβεί αν αποδειχτεί μελλοντικά συσχέτιση K και απεικονιστικών ευρημάτων, ώστε να διευκολύνουν τις κλινικές αποφάσεις.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ΚΑΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Πρέπει να τονιστεί το γεγονός, ότι το σχετικά μικρό μέγεθος δείγματος της μελέτης, δεν επιτρέπει τη γενίκευση των αποτελεσμάτων, και η ετερογένεια του δείγματος ως προς τα αίτια της υπαραχνοειδούς αιμορραγίας δεν διευκολύνει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων, ειδικά όσον αφορά το είδος της σχέσης ανάμεσα στη μεταβολή της K και τις τιμές της CBF. Μελλοντικές έρευνες, θα μπορούσαν να αποσαφηνίσουν περαιτέρω το ζήτημα και να συμβάλλουν στην κατασκευή πινάκων αναφοράς σχετικά με τις τιμές της K και της ροής οι οποίοι που θα μπορούσαν να αποδειχθούν ιδιαίτερα χρήσιμοι στους κλινικούς ιατρούς.

Σημαντικός περιοριστικός παράγοντας της μελέτης, είναι η συνολική διάρκεια δέκα ημερών, της καταγραφής δεδομένων που προκύπτει από τις προαναφερθείσες οδηγίες του FDA, για το χρόνο παραμονής των καθετήρων. Επιπλέον, το ολικό κόστος του χρησιμοποιούμενου συνδυασμού νευροπαραμέτρησης, κατέστησε οικονομικά απαγορευτική την αντικατάσταση των καθετήρων, και επέβαλε την αφαίρεση τους. Αυτές οι πρώτες δέκα ημέρες προσφέρουν αρκετά δεδομένα, όμως η ακόλουθη αφαίρεση των καθετήρων, αποκλείει την παρακολούθηση για μεγαλύτερο διάστημα. Έτσι είναι αδύνατο, επι του παρόντος, να προκύψουν στοιχεία για ενδεχόμενο αγγειόσπασμο ή καθυστερημένο εγκεφαλικό οίδημα, πέραν του δεκαήμερου, όπως είναι αναμενόμενο σε ασθενείς με Υπαραχνοειδή Αιμορραγία σημαντικής βαρύτητας, καθώς και τις μεσο-μακροπρόθεσμες συσχετίσεις τους με την επιβίωση και τη νευρολογική έκβαση.

Παρά την πρόοδο στην κατασκευή των μικροκαθετήρων που χρησιμοποιήθηκαν, η επεμβατική φύση (έστω και σε μικροεπεμβατικό επίπεδο) αυτού του είδους παρακολούθησης δημιουργεί ακόμη κάποια πρακτικά και ηθικά ζητήματα. Για παράδειγμα, έχει φανεί ότι η εμφύτευση ενός καθετήρα μικροδιάλυσης μπορεί να μεταβάλει τη μορφολογία του ιστού με αποτέλεσμα τη διαταραχή της μικροκυκλοφορίας, του ρυθμού του μεταβολισμού ή της ακεραιότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού.¹⁴⁴

Όπως και όλες οι μέθοδοι εστιακής νευροπαρακολούθησης, έτσι και η TD-CBF μπορεί να μην αντικατοπτρίζει με ακρίβεια τη συνολική εγκεφαλική αιματική ροή ή ακόμη και εστιακά την αιματική ροή του αίματος σε άλλες τραυματισμένες

περιοχές.¹⁰⁵ Ανάλογα ισχύει και για την μικροδιάλυση, η οποία είναι και αυτή εστιακή-τοπική τεχνική. Συνεπώς, οι σημαντικές βιοχημικές αλλαγές που συμβαίνουν μακριά από τον καθετήρα μπορεί να είναι διαφορετικές από εκείνες που συμβαίνουν δίπλα του.¹²⁸ Είναι χρησιμότερη, σε αυτό το σημείο, η παρακολούθηση της τάσης των μετρούμενων τιμών σε συνδυασμό με την κλινική-εργαστηριακή εικόνα και νευρολογική εξέλιξη των ασθενών, παρά η απλή καταγραφή των απόλυτων τιμών ή των ορίων τους.¹²⁵

Στους περιοριστικούς παράγοντες της μελέτης συμπεριλαμβάνεται η μη χρήση Αξονικής Τομογραφίας Διήθησης (CT Perfusion-CTP) για την απεικονιστική μέτρηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής. Τεχνικά θέματα, όπως η διαφορετική φύση της πρωταρχικής παθολογίας, η μεταβαλλόμενη περιοχή διερεύνησης από ασθενή σε ασθενή, η ύπαρξη των καθετήρων στην περιοχή κοντά στη βλάβη, καθώς και η απουσία του ειδικού software για την αφαίρεση του ηλεκτρονικού θορύβου από τα ξένα σώματα (ενδοκράνιοι καθετήρες, clips των ανευρυσμάτων, αιμοστατικά υλικά κ.ά) αποτέλεσαν παράγοντες που οδήγησαν στη αποφυγή της χρήσης της μεθόδου.

Τέλος θα πρέπει να αναφερθεί ότι, η περιορισμένη διεθνής εμπειρία στη χρήση των δύο μεθόδων νευροπαραμέτρησης και η περιορισμένη βιβλιογραφία κατέστησε δύσκολη την ερμηνεία και την αντιμετώπιση προβλημάτων που παρουσιάστηκαν.

12. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μελέτη αυτή καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι τιμές K δεν θα πρέπει να ερμηνεύονται χωρίς κριτική σκέψη και ανεξάρτητα από την κλινική αξιολόγηση του ασθενούς. Τα συμπεράσματα της έρευνας μας υπονοούν ότι η K δεν θα πρέπει να θεωρείται «ένας σταθερός παράγοντας», ένας αμετάβλητος συντελεστής ο οποίος εξαρτάται μόνο από την παρεγχυματική θερμοκρασία και την εγγύτητα σε αγγειακές δομές, διότι όπως προκύπτει, καθώς η εγκεφαλική βλάβη εξελίσσεται, οι ιδιότητες του εγκεφαλικού ιστού μεταβάλλονται και η K αλλάζει. Θα πρέπει να προσπαθούμε να προσαρμόσουμε τις τιμές της CBF σε συνάρτηση με τις ιδιότητες των ιστών όπως εκφράζεται από τις μεταβολές της K. Επιπλέον, οι κλινικοί ιατροί δεν θα πρέπει να αγνοούν ακόμη και τις μικρές μεταβολές της CBF και του BWC όπως προκύπτουν από τις μεταβολές της Θερμικής Αγωγιμότητας.

Η χρήση της μικροδιάλυσης στις εγκεφαλικές βλάβες είναι καλά τεκμηριωμένη στη διεθνή βιβλιογραφία. Παρ' όλα αυτά, η ενσωμάτωση της στην καθημερινή κλινική πράξη εξακολουθεί να είναι σε σχεδόν πειραματικό επίπεδο ακόμη και στα πλαίσια της πολυπαραμετρικής νευροπαρακολούθησης. Τα αποτελέσματα των παρακολουθούμενων τιμών μπορούν να ερμηνευθούν με γνώση της φυσιολογίας, όμως προς το παρόν η αποδοχή της απέχει πολύ από την καθολική εγκυρότητα που απολαμβάνει η ICP. Το ερώτημα κατά πόσο η μέθοδος μπορεί να προσφέρει ή όχι στην κλινική πρακτική μέχρι σήμερα δεν έχει απαντηθεί με απόλυτο τρόπο. Παράγοντες όπως, η επεμβατικότητα, η τοπικότητα, το κόστος αλλά και η επιβάρυνση του προσωπικού αναφέρονται συχνά από τους σκεπτικιστές. Όμως, μέχρι τώρα δεν έχει βρεθεί κάποια εναλλακτική μέθοδος με λιγότερα μειονεκτήματα, η οποία να μπορέσει να την αντικαταστήσει. Επιπλέον, όλοι οι ειδικοί συμφωνούν για την διαφορετικότητα του κάθε ασθενούς και την εξατομίκευση της θεραπείας του ενώ οι περισσότεροι από αυτούς συμφωνούν και για την αξία της πολυπαραμετρικής νευροπαρακολούθησης.

Μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να διερευνήσουν κατά πόσο οι θεραπευτικές αποφάσεις που μπορεί να ληφθούν, οδηγούμενες από τις τιμές της K, της CBF και του BWC, σχετίζονται με τη βελτίωση της έκβασης. Τέτοιες μελέτες απαιτούν μεγάλο αριθμό ασθενών και στρατολόγηση από πολλαπλά, εξειδικευμένα κέντρα έρευνας και

θεραπείας εγκεφαλικών βλαβών ώστε να μειωθούν οι συγχυτικοί παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν το δείγμα.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sudlow C.L., Warlow C.P. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. International Stroke Incidence Collaboration. *Stroke*. 1997; 28:491-499.
2. Wan A., Jaja B.N., Schweizer T.A., et al. Clinical characteristics and outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage with intracerebral hematoma. *J Neurosurg*. 2016; 125:1344-1351.
3. Dorsch N.W., King M.T. A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage Part I: Incidence and effects. *J Clin Neurosci*. 1994; 1:119–126.
4. de Oliveira Manoel A.L., Goffi A., Marotta T.R., et al. The critical care management of poor-grade subarachnoid haemorrhage. *Crit Care*. 2016; 20:21.
5. Aries M.J., de Jong S.F., van Dijk J.M., et al. Observation of Autoregulation Indices During Ventricular CSF Drainage After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Pilot Study. *Neurocrit Care*. 2015; 23: 347-54.
6. Kahle W., Leonhardt H., Platzer W. Εγχειρίδιο ανατομικής του ανθρώπου με έγχρωμο άτλαντα. Εσωτερικά όργανα. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα 1985, σελ 54-56.
7. Vanderah T., Gould D. Nolte’s The Human Brain: An Introduction to Its Functional Anatomy , 7th ed. Elsevier, Philadelphia PA USA, 2016, pp.122-148.

8. Crepeau A.Z., Britton J.W., Fugate J.E., et al. Electroencephalography in survivors of cardiac arrest: comparing pre- and post- therapeutic hypothermia eras. *Neurocrit Care*. 2015; 22: 165-72.
9. Nedergaard M., Dirnagl U. Role of glial cells in cerebral ischemia. *Glia*. 2005; 50:281- 286.
10. Wu C., Honarmand A.R., Schnell S., et al. Age-Related Changes of Normal Cerebral and Cardiac Blood Flow in Children and Adults Aged 7 Months to 61 Years. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5(1).e002657.
11. Aaslid R., Newell D.W., Stooss R., et al. Assessment of cerebral autoregulation dynamics from simultaneous arterial and venous transcranial Doppler recordings in humans. *Stroke*. 1991; 22:1148-1154
12. Aaslid R., Lindegaard K.F., Sorteberg W., et al. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke*. 1989; 20:45-52
13. Tameem A., Krovvidi H. Cerebral physiology. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*, 2013; 13:113-118.
14. Faraci F.M., Heistad D.D. Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels. *Physiol Rev*. 1998; 78:53-97.
15. Peterson E.C., Wang Z., Britz G. Regulation of cerebral blood flow. *Int J Vasc Med*. 2011; 2011:823525

16. Bogatcheva N.V., Sergeeva M.G., Dudek S.M., Verin A.D. Arachidonic acid cascade in endothelial pathobiology. *Microvasc Res.* 2005; 69:107-27.

17. van der Veen P.H., Muller M., Vincken K.L., et al. SMART Study Group. Hemoglobin, hematocrit, and changes in cerebral blood flow: the Second Manifestations of ARterial disease-Magnetic Resonance study. *Neurobiol Aging.* 2015; 36:1417-1423.

18. Hudak M.L., Koehler R.C., Rosenberg A.A., et al. Effect of hematocrit on cerebral blood flow. *Am J Physiol.* 1986; 251:H63-70.

19. Prabhakar H., Sandhu K., Bhagat H., et al. Current concepts of optimal cerebral perfusion pressure in traumatic brain injury. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2014; 30:318-327.

20. Mishra LD. Cerebral blood flow and anesthesia: a review. *Indian J. Anaesth.* 2002; 46:87-95.

21. Magistretti P.J., Pellerin L. Cellular mechanisms of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1999; 354:1155-1163.

22. Bélanger M., Allaman I., Magistretti P.J. Brain energy metabolism: focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation. *Cell Metab.* 2011; 14:724-738.

23. Lazaridis C., Andrews C.M. Brain tissue oxygenation, lactate-pyruvate ratio, and cerebrovascular pressure reactivity monitoring in severe traumatic brain injury: systematic review and viewpoint. *Neurocrit Care.* 2014; 21:345-355.

24. Angus M.B., Tekkök S.B., Ransom B.R. Glial-neuronal interactions and brain energy metabolism. In: *Glial and Neuronal Signaling* (Hatton G & Parpura V, Eds). Springer New York. NY.USA. 2004; pp 279-296.

25. Ruban A., Mohar B., Jona G., Teichberg V.I. Blood glutamate scavenging as a novel neuroprotective treatment for paraoxon intoxication. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2014; 34:221-227.

26. Werner C., Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Br J Anaesth.* 2007; 99:4-9.

27. Bergsneider M., Hovda D.A., Shalmon E., et al. Cerebral hyperglycolysis following severe traumatic brain injury in humans: a positron emission tomography study. *J Neurosurg.* 1997; 86: 241–251.

28. Soustiel J.F., Glenn T.C., Shik V., et al. Monitoring of cerebral blood flow and metabolism in traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2005; 22:955-965.

29. Acton A. *Advances in Neuroglia Research and Application*. Scholarly Editions Atlanta. GA. USA. 2013 pp:36-37.

30. de Rooij N.K., Linn F.H., van der Plas J.A., et al. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007; 78:1365-1372.

31. Labovitz D.L., Halim A.X., Brent B., et al. Subarachnoid hemorrhage incidence among Whites, Blacks and Caribbean Hispanics: the Northern Manhattan Study. *Neuroepidemiology*. 2006; 26:147.
32. Shea A.M., Reed S.D., Curtis L.H., et al. Characteristics of nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the United States in 2003. *Neurosurgery*. 2007; 61:1131.
33. Ingall T., Asplund K., Mähönen M., et al. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke* 2000; 31:1054.
34. Sedova P., Brown R.D., Zvolsky M., et al. Incidence of Hospitalized Stroke in the Czech Republic: The National Registry of Hospitalized Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016 in press.
35. Pobereskin L.H. Incidence and outcome of subarachnoid haemorrhage: a retrospective population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 70:340-343.
36. Juvela S., Poussa K., Porras M. Factors affecting formation and growth of intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *Stroke*. 2001; 32:485-491.
37. Rinkel G.J. Natural history, epidemiology and screening of unruptured intracranial aneurysms. *J Neuroradiol*. 2008; 35:99-103.
38. van Gijn J., Rinkel G.J. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain*. 2001; 124:249-278.

39. Connolly E.S. Jr, Rabinstein A.A., Carhuapoma J.R., et al. American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke*. 2012; 43:1711-1737.
40. Suarez J.I. Diagnosis and Management of Subarachnoid Hemorrhage. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2015; 21:1263-1287.
41. Kawachi I., Colditz G.A., Stampfer M.J., et al. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA*. 1993; 269:232–236.
42. Wardlaw J.M., White P.M. The detection and management of unruptured intracranial aneurysms. *Brain*. 2000; 123:205–221.
43. Fontanarosa P.B. Recognition of subarachnoid hemorrhage. *Ann Emerg Med*. 1989; 18:1199 –1205.
44. Sehba F.A., Bederson J.B. Mechanisms of acute brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res*. 2006; 28:381–398.
45. Hunt W.E, Hess R.M. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg*.1968; 28:14–20.
46. Hunt W.E., Kosnik E.J., et al. Timing and perioperative care in intracranial aneurysm surgery. *Clin Neurosurg*.1974; 21:79–89.

47. Hunt W.E., Kassell N.F., Pertuiset B., et al. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *J Neurosurg.* 1988; 68:985–986.
48. Wijdicks E.F., Kerkhoff H., van Gijn J. Long-term follow-up of 71 patients with thunderclap headache mimicking subarachnoid hemorrhage. *Lancet.* 1988; 2:68–70.
49. Mayberg M.R., Batjer H.H., Dacey R., et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke.* 1994; 25:2315–2328.
50. Ntaios G., Bornstein N.M., Caso V., et al. The European Stroke Organisation Guidelines: a standard operating procedure.; European Stroke Organisation. *Int J Stroke.* 2015; 100:128-135.
51. Meurer W.J., Walsh B., Vilke G.M., et al. Clinical Guidelines for the Emergency Department Evaluation of Subarachnoid Hemorrhage. *J Emerg Med.* 2016; 50:696-701.
52. Vermeulen M., Lindsay K.W., Murray G.D., et al. Antifibrinolytic treatment in subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med.* 1984; 311:432–437.
53. Fujii Y., Takeuchi S., Sasaki O., et al. Ultra-early rebleeding in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1996; 84:35–42.

54. Adams H.P. Jr, Nibbelink D.W., Torner J.C., et al. Antifibrinolytic therapy in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a report of the Cooperative Aneurysm Study. *Arch Neurol.* 1981; 38:25–29.
55. Kassell N.F., Torner J.C. Aneurysmal rebleeding: a preliminary report from the Cooperative Aneurysm Study. *Neurosurgery.* 1983; 13:479–481.
56. Torner J.C., Kassell N.F., Wallace R.B., et al. Preoperative prognostic factors for rebleeding and survival in aneurysm patients receiving antifibrinolytic therapy: report of the Cooperative Aneurysm Study. *Neurosurgery.* 1981; 9:506–513.
57. Guglielmi G., Vinuela F., Dion J., et al. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach, part 2: preliminary clinical experience. *J Neurosurg.* 1991; 75:8–14.
58. Brilstra E.H., Rinkel G.J., van der Graaf Y., et al. Treatment of intracranial aneurysms by embolization with coils: a systematic review. *Stroke.* 1999; 30:470–476.
59. Murayama Y., Nien Y.L., Duckwiler G., et al. Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience. *J Neurosurg.* 2003; 98:959–966.
60. Johnston S.C. Effect of endovascular services and hospital volume on cerebral aneurysm treatment outcomes. *Stroke.* 2000; 31:111–117.

61. Bardach N.S., Olson S.J., Elkins J.S., et al. Regionalization of treatment for subarachnoid hemorrhage: a cost-utility analysis. *Circulation*. 2004; 109:2207–2212.
62. Raya A.K., Diringier M.N. Treatment of subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Clin*. 2014; 30:719-33.
63. Diringier M.N. Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2009; 37:432-40.
64. Wagner M., Steinbeis P., Güresir E., et al. Beyond delayed cerebral vasospasm: infarct patterns in patients with subarachnoid hemorrhage. *Clin Neuroradiol*. 2013; 23:87-95.
65. Mir D.I., Gupta A., Dunning A., et al. CT perfusion for detection of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014; 35: 866-871.
66. Diringier M.N., Bleck T.P., Claude Hemphill J. 3rd, et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care*. 2011; 15: 211-240.
67. Kirmani A.R., Sarmast A.H., Bhat A.R. Role of external ventricular drainage in the management of intraventricular hemorrhage; its complications and management. *Surg Neurol Int*. 2015; 6:188.

68. Yu H., Yang M., Zhan X., et al. Ventriculoperitoneal shunt placement in poor-grade patients with chronic normal pressure hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Brain Inj.* 2016; 30:74-78.
69. Bederson J.B., Connolly E.S. Jr, Batjer H.H., et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke.* 2009; 40:994-1025.
70. Hasan D., Lindsay K.W., Wijdicks E.F., et al. Effect of fludrocortisone acetate in patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 1989; 20:1156–1161.
71. Mori T., Katayama Y., Kawamata T., et al. Improved efficiency of hypervolemic therapy with inhibition of natriuresis by fludrocortisone in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1999; 91:947–952.
72. de Oliveira A.L., Mansur A., Murphy A. Aneurysmal subarachnoid haemorrhage from a neuroimaging perspective. *Critical Care.* 2014; 18:557.
73. Frontera J.A., Fernandez A., Schmidt J.M., et al. Defining vasospasm after subarachnoid hemorrhage: what is the most clinically relevant definition? *Stroke.* 2009; 40:1963–1968.
74. Vergouwen M.D., Vermeulen M., van Gijn J., et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke.* 2010; 41:2391–2395.

75. Sloan M.A., Alexandrov A.V., Tegeler C.H., et al. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2004; 62:1468–1481.
76. Lysakowski C., Walder B., Costanza M.C., et al. Transcranial Doppler versus angiography in patients with vasospasm due to a ruptured cerebral aneurysm: a systematic review. *Stroke*. 2001; 32:2292–2298.
77. Mir D.I., Gupta A., Dunning A., et al. CT perfusion for detection of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014; 35:866–871.
78. Cremers C.H.P., van der Schaaf I.C., Wensink E., et al. CT perfusion and delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014; 34:200–207.
79. Dankbaar J.W., de Rooij N.K., Rijdsdijk M., et al. Diagnostic threshold values of cerebral perfusion measured with computed tomography for delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2010; 41:1927–1932.
80. Sviri G.E., Britz G.W., Lewis D.H., et al. Dynamic perfusion computed tomography in the diagnosis of cerebral vasospasm. *Neurosurgery*. 2006; 59:319–325.
81. Lagares A., Cicuendez M., Ramos A., et al. Acute perfusion changes after spontaneous SAH: a perfusion CT study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012; 154:405–411.

82. Hickmann A.K., Langner S., Kirsch M, et al. The value of perfusion computed tomography in predicting clinically relevant vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev.* 2013; 36:267–278.
83. Hadeishi H.H., Suzuki A.A., Yasui N.N., et al. Diffusion weighted magnetic resonance imaging in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2002; 50:741–748.
84. Sato K., Shimizu H., Fujimura M., et al. Acute-stage diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting outcome of poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010; 30:1110–1120.
85. Wartenberg K.E., Sheth S.J., Schmidt J.M., et al. Acute ischemic injury on diffusion-weighted magnetic resonance imaging after poor grade subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2011; 14:407–415.
86. Stranjalis G., Bouras T., Korfiatis S., et al. Outcome in 1,000 head injury hospital admissions: the Athens head trauma registry. *J Trauma.* 2008; 65:789-793.
87. Hutchinson P.J., Koliatis A.G., Timofeev I.S., et al. for the RESCUEicp Trial Collaborators. Trial of Decompressive Craniectomy for Traumatic Intracranial Hypertension. *N Engl J Med.* 2016; 375:1119-1130.
88. Βλάχος Κ., Φραγκάκης Γ. Διαλογή και Αντιμετώπιση των Ενδοκράνιων Κακώσεων. Στο: 8^ο Θεματικό Συνέδριο, Εντατική Θεραπεία και Επείγουσα Ιατρική: Τραύμα. Μπαλτόπουλος Γ. Εκδόσεις Πασχαλίδης. Αθήνα, 2005; 571-579.

89. Barzo P., Marmarou A., Fatouros P., et al. Contribution of vasogenic and cellular edema to traumatic brain swelling measured by diffusion-weighted imaging. *J Neurosurgery*. 1997; 87: 900-907.
90. Sarrafzadeh A., Sakowitz O., Callsen T., et al. Bedside microdialysis for early detection of cerebral hypoxia in traumatic brain injury. *Neurosurg Focus*. 2000; 9:1-6.
91. Neurological Support «FCCS, Fundamental Critical Care Support 6th Edition». Killu K., Sarani B. (Ed) Society of Critical Care Medicine. Des Plaines IL. USA 2017; pp 8-1 – 8-12.
92. Blennow K., Brody D.L., Kochanek P.M., et al. Traumatic brain injuries. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2:16084.
93. Παπαδόπουλος Δ., Κομνός Α. Αντιμετώπιση των κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων στο νοσοκομείο (Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών- Μονάδα εντατικής Θεραπείας). Κρανιοεγκεφαλικές Κακώσεις, Τα Επιμέρους του Συνόλου. Χατζηγεωργίου Γ. (Ed) Ιατρικές Εκδόσεις Κωνσταντάρας. Αθήνα, 2015; 179- 190.
94. Myburgh J.A. Oh's Intensive Care Manual: Severe Head Injury. 6th Edition Bersten A. Soni N. (Eds.) Butterworth Heinemann Elsevier, Philadelphia PA. USA 2009; pp 765-782.
95. Stocchetti N., Paparella A., Serioli T., et al. Cerebral perfusion pressure in endocranial hypertension in comatose head-injured patients. *Minerva Anesthesiol*. 1990; 56:27-32.
96. Young J.S., Blow O., Turrentine F., et al. Is there an upper limit of intracranial pressure in patients with severe head injury if cerebral perfusion pressure is maintained? *Neurosurg Focus*. 2003; 15:E2.

97. Βλάχος Κ., Συμεωνίδης Σ. Ενδοκράνια Υπέρταση. Στο: 8^ο Θεματικό Συνέδριο, Εντατική Θεραπεία και Επείγουσα Ιατρική: Τραύμα. Μπαλτόπουλος Γ. (Ed) Εκδόσεις Πασχαλίδης Αθήνα, 2005; 533-538.
98. Muizelaar J.P., Wei E.P., Kontos H.A., et al. Mannitol causes compensatory cerebral vasoconstriction and vasodilation in response to blood viscosity changes. *J Neurosurg.* 1983; 59:822-828.
99. Bratton S.L., Chestnut R.M., Ghajar J., et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. II. Hyperosmolar therapy. *J Neurotrauma.* 2007; 24:S14-20.
100. Mangat H.S., Chiu Y.L., Gerber L.M., et al. Hypertonic saline reduces cumulative and daily intracranial pressure burdens after severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2014; 122:1-9.
101. Carney N., Totten A.M., O' Reilly C., et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. Collaboration for the Brain Trauma Foundation. American Association of Neurological Surgeons. *Neurosurgery.* 2017; 80: 6-15.
102. Nwachuku E.L., Puccio A.M., Fetzick A., et al. Intermittent versus continuous cerebrospinal fluid drainage management in adult severe traumatic brain injury: assessment of intracranial pressure burden. *Neurocrit Care.* 2013; 20:49-53.
103. Hu Q., Manaenko A., Xu T., et al. Hyperbaric oxygen therapy for traumatic brain injury: bench-to-bedside. *Med Gas Res.* 2016; 6:102-110.
104. Παπανικολάου Π., Σταματίου Σ., Παπαδόπουλος Ε., και συν. Παρακλίνια συνεχής μέτρηση περιοχικής εγκεφαλικής ροής (Regional Cerebral Blood Flow Monitoring – RCBF-). 12^ο Θεματικό Συνέδριο, Εντατική Θεραπεία και Επείγουσα Ιατρική: Monitoring. Μπαλτόπουλος Γ., Γαβαλά Α., Τσίγκου Ε. (Eds) Εκδόσεις Πασχαλίδης Αθήνα, 2009; 814- 825.

105. Vajkoczy P., Horn P., Thome C., et al. Regional cerebral blood flow monitoring in the diagnosis of delayed ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2003; 98:1227-1234.
106. Fox P.T., Raichle M.E. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986; 83:1140-4.
107. Gelmers H.J. Measurement of regional cerebral blood flow (rCBF). *Neurosurgical Review.* 1979; 2:133-141.
108. Paulson O.B. Regional cerebral blood flow measurement in man using xenon-133: two- and three-dimensional methods. *Adv Neurol.* 1981; 30:31-39.
109. Wintermark M., Thiran J.P., Maeder P., et al. Simultaneous measurement of regional cerebral blood flow by perfusion-CT and stable xenon-CT: a validation study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001; 22:905-914.
110. Olivot J.M., Mlynash M., Zaharchuk G., et al. Perfusion MRI (Tmax and MTT) correlation with xenon-CT cerebral blood flow in stroke patients. *Neurology.* 2009; 72:1140-1145.
111. Klar E., Kraus T., Brecht M., et al. First clinical realization of continuous monitoring of liver microcirculation after transplantation by thermodiffusion. *Transpl Int.* 1996; 9: S140-S143.

112. Newman W., Bowman H., Orgill D., et al. A methodology for in vivo measurement of blood flow in small tissue volumes. *ASME Adv Heat Mass*. 1995; 32:99-105.
113. Salcman M., Moriyama E., Elsner H.J., et al. Cerebral blood flow and the thermal properties of the brain: a preliminary analysis. *J Neurosurg*. 1989; 70:592-598.
114. Wang H., Wang B., Normoyle K.P., et al. Brain temperature and its fundamental properties: a review for clinical neuroscientists. *Front Neurosci*. 2014; 8:307.
115. Wang H., Kim M., Normoyle K.P., et al. Thermal Regulation of the Brain-An Anatomical and Physiological Review for Clinical Neuroscientists. *Front Neurosci*. 2016; 9:528.
116. Lyons B.E., Obana W.G., Borcich J.K., et al. Chronic histological effects of ultrasonic hyperthermia on normal feline brain tissue. *Radiat Res* 1986; 106:234–251.
117. Ko S.B., Choi H.A., Parikh G., et al. Real time estimation of brain water content in comatose patients. *Ann Neurol*. 2012; 72:344-350.
118. Jex R.K., van Heerden J.A., Wolff B.G., et al. Gastrointestinal anastomosis: factors affecting early complication. *Ann Surg*. 1987; 206:138-141.
119. Verdant C.L., Chierego M., De Moor V., et al. Prediction of postoperative complications after urgent laparotomy by intraperitoneal microdialysis: A pilot study. *Ann Surg*. 2006; 244:994-1002.

120. Jansson K., Ungerstedt J., Jonsson T., et al. Human intraperitoneal microdialysis: increased lactate/pyruvate ratio suggests early visceral ischaemia. A pilot study. *Scand J Gastroenterol.* 2003; 38:1007-1011.
121. Jansson K., Redler B., Ungerstedt J., et al. Results of intraperitoneal microdialysis depend on the location of the catheter. *Scand J Clin Lab Invest.* 2004; 64:63-70.
122. Dahn M.S., Mitchell R.A., Lange M.P., et al. Hepatic metabolic response to injury and sepsis. *Surgery.* 1995; 117:520.
123. Guirao X. Impact of the inflammatory reaction on intermediary metabolism and nutrition status. *Nutrition.* 2002; 18:949.
124. Fan J., Li Y.H., Wojnar M.M., et al. Endotoxin-induced alterations in insulin-stimulated phosphorylation of insulin receptor, IRS-1, and MAP kinase in skeletal muscle. *Shock.* 1996; 6:164.
125. Nikaina I., Paterakis K., Paraforos G., et al. Cerebral perfusion pressure, microdialysis biochemistry, and clinical outcome in patients with spontaneous intracerebral hematomas. *J Crit Care.* 2012; 27:83-88.
126. Suistomaa M., Ruokonen E., Kari A., et al. Time-pattern of lactate and lactate to pyruvate ratio in the first 24 hours of intensive care emergency admissions. *Shock.* 2000; 14:8-12.

127. During M.J., Fried I., Leone P., et al. Direct measurement of extracellular lactate in the human hippocampus during spontaneous seizures. *J Neurochem.* 1994; 62:2356-2361.
128. Paraforou T., Paterakis K., Fountas K., et al. Cerebral perfusion pressure, microdialysis biochemistry and clinical outcome in patients with traumatic brain injury. *BMC Res Notes.* 2011; 4:540.
129. Brooks G.A., Martin N.A. Cerebral metabolism following traumatic brain injury: new discoveries with implications for treatment. *Front Neurosci.* 2015; 8:408.
130. Lipton P., Robacker K. Glycolysis and brain function: K^+ stimulation of protein synthesis and K^+ uptake require glycolysis. *Fed Proc.* 1983; 42:2875-2880.
131. Bauernfeind A.L., Barks S.K., Duka T., et al. Aerobic glycolysis in the primate brain: reconsidering the implications for growth and maintenance. *Brain Struct Funct.* 2014; 219:1149-1167.
132. Madeira V.M. Overview of mitochondrial bioenergetics. *Methods Mol Biol.* 2012; 810:1-6.
133. Nicholls D.G, Johnson-Cadwell L., Vesce S., et al. Bioenergetics of mitochondria in cultured neurons and their role in glutamate excitotoxicity. *J Neurosci Res.* 2007; 85:3206-3212.
134. Martínez-Reyes I., Chandel N.S. Mitochondrial one-carbon metabolism maintains redox balance during hypoxia. *Cancer Discov.* 2014; 4:1371-1373.

135. Hutchinson P.J., Gupta A.K, Fryer T.F., et al. Correlation between cerebral blood flow, substrate delivery, and metabolism in head injury: a combined microdialysis and triple oxygen positron emission tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2002; 22:735-745.
136. Vespa P., Bergsneider M., Hattori N., et al. Metabolic crisis without brain ischemia is common after traumatic brain injury: a combined microdialysis and positron emission tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005; 25:763-774.
137. Soukup J., Zauner A., Dopperberg E.M., et al. The importance of brain temperature in patients after severe head injury: relationship to intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, cerebral blood flow, and outcome. *J Neurotrauma.* 2002; 19:559-571.
138. Karathanou A., Paterakis K., Pakopoulou M., et al. Biochemical markers analyzed using microdialysis and traumatic brain injury outcomes. *J Neurosurg Sci.* 2011; 55:173-177.
139. Bouzat P., Marques-Vidal P., Zerlauth JB, et al. Accuracy of brain multimodal monitoring to detect cerebral hypoperfusion after traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2015; 43:445-452.
140. Carpenter K., Jalloh I., Hutchinson P. Glycolysis and the significance of lactate in traumatic brain injury. *Front Neurosci.* 2015; 9:112.

141. Sala N., Suys T., Zerlauth J.B., et al. Cerebral extracellular lactate increase is predominantly nonischemic in patients with severe traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013; 33:1815-1822.
142. Rostami E., Engquist H., Johnson U., et al. Monitoring of Cerebral Blood Flow and Metabolism Bedside in Patients with Subarachnoid Hemorrhage - A Xenon-CT and Microdialysis Study. *Front Neurol.* 2014; 5:89.
143. Ponder E. The coefficient of thermal conductivity of blood and of various tissues. *J Gen Physiol.* 1962; 45:545-551.
144. Morgan M.E., Singhal D., Anderson B.D. Quantitative assessment of blood-brain barrier damage during microdialysis. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996; 277:1763-1776.

