

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ : ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Γ. ΒΡΕΤΖΑΚΗΣ

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΘΩΡΑΚΙΚΗΣ ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟΥ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ
ΜΕ ΤΟΠΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ
ΣΤΟ ΑΥΤΟΝΟΜΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

ΜΑΡΙΝΑ ΣΗΜΑΙΟΦΟΡΙΔΟΥ
ΙΑΤΡΟΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΕ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΛΑΡΙΣΑ 2010

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Γ. ΒΡΕΤΖΑΚΗΣ,

Αναπληρωτής Καθηγητής Αναισθησιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Ν. ΤΣΙΛΙΜΙΝΓΚΑΣ,

Καθηγητής ΚάρδιοΘώρακοΧειρουργικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Ι. ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ,

Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Η ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Γ. ΒΡΕΤΖΑΚΗΣ,

Αναπληρωτής Καθηγητής Αναισθησιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Ν. ΤΣΙΛΙΜΙΝΓΚΑΣ,

Καθηγητής ΚάρδιοΘώρακοΧειρουργικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Ι. ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ,

Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Κ. ΜΑΛΙΖΟΣ,

Καθηγητής Ορθοπαιδικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας,

Μ. ΜΕΛΕΚΟΣ,

Καθηγητής Ουρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Φ. ΤΡΥΠΟΣΚΙΑΔΗΣ,

Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Α. ΓΙΑΝΝΟΥΚΑΣ,

Καθηγητής ΑγγειοΧειρουργικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

«Η έγκριση της Διδακτορικής Διατριβής υπό του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, δεν υποδηλοί αποδοχήν των γνώμων του συγγραφέως»

(Νόμος 5343/32, άρθρ. 202, παρ. 2 και ν. 1268/82, άρθρ. 50, παρ. 8)

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΜΑΛΙΖΟΣ

Είμαι γόνος των Ποντίων Ελλήνων της διασποράς. Ένα γένος που το εξανάγκασαν σε δύο εξορίες και δύο πολέμους να διανύσει πάνω από δεκαπέντε χιλιάδες χιλιόμετρα και να αλλάξει τέσσερα κράτη, μέσα σε πενήντα χρόνια. Οι άνθρωποι αυτοί κάτω από αντίξοες συνθήκες διατήρησαν την ιστορία τους, τη γλώσσα τους, και την εθνικότητά τους. Εγώ έχω την ιερή υποχρέωση να το θυμάμαι και να το προβάλλω.

Αφιερώνω ως μάνα, κόρη, ιατρός, αυτό το πόνημα, σ' έναν άνθρωπο από τον οποίο αντλώ την καταγωγή μου, το μεγαλείο της σοφίας του λαού μου, την διάθεση προσφοράς στο κοινωνικό σύνολο, την συγχώρεση και την αυταπάρνηση.

Στη μητέρα μου

Στους συναδέλφους που μου στάθηκαν και με στηρίζουν.

Ελένη Χαντζή- Επιμ. Αναισθησιολόγος ΠΠΓΝΛ

Μεταξία Μπαρέκα – Επιμ. Αναισθησιολόγος ΠΠΓΝΛ

Γεώργιος Βρετζάκης - Αναπληρωτής, Καθηγητής Αναισθησιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Δημήτρης Μιχαλούδης - Καθηγητής Αναισθησιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Κωνσταντίνος Μαλίζος – Καθηγητής, Ορθοπαιδικής Κλινικής &

Πρόεδρος Ιατρικής, Σχολής Πανεπιστημίου, Θεσσαλίας

Γεώργιος Μπασδέκης – Επιμ. Ορθοπαιδικής Κλινικής ΠΠΓΝΛ

Ευάγγελος Αθανασίου - Αν. Καθηγητής Γενικής Χειρουργικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Ιωάννης Σταυρακάκης.- Διευθυντής Α' Παθ.-Ογκολογικής Κλ., Νοσ. Άγιος Σάββας, Αθήνα

Γεώργιος Κύργιας – Επίκουρος, Καθηγητής Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας Πανεπιστημίου, Θεσσαλίας

Μενέλαος Βασιλείου – Διευθυντής Πλαστικής Χειρουργικής Νοσ. Παίδων Αγ. Σοφία, Αθήνα

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο 20^{ος} αιώνας και ιδιαίτερα το δεύτερο μισό του χαρακτηρίστηκε από τη θεαματική πρόοδο των βασικών επιστημών, η οποία δημιούργησε τις προϋποθέσεις για την ανάπτυξη, με ιλιγγιώδη ρυθμό, των ηλεκτρονικών υπολογιστών, προσφέροντας μας δυνατότητες που δεν τολμούσαμε μέχρι τότε ούτε να σκεφτούμε.

Η ιατρική, στην πρόοδο αυτή των βασικών επιστημών και των υπολογιστών βρήκε το εφαλτήριο να προχωρήσει σε καινούργιους δρόμους, πιο συναρπαστικούς και να αποκαλύψει πολλά μυστήρια του ανθρώπινου οργανισμού.

Η επισκληρίδιος ως τεχνική ξεκίνησε στην αρχή του προηγούμενου αιώνα, για να γνωρίσει τη μεγάλη ανάπτυξη και αποδοχή τις τελευταίες δεκαετίες. Η θωρακική επισκληρίδιος, εφαρμόστηκε σε διάφορα είδη επεμβάσεων, αλλά κυρίως σε επεμβάσεις στο θώρακα που ως γνωστό συνοδεύονται από μεγάλη νοσηρότητα.

Η συγκεκριμένη διδακτορική διατριβή εντάσσεται στο γενικότερο γνωστικό αντικείμενο της Θεωρίας της μη γραμμικής δυναμικής και της Θεωρίας της πολυπλοκότητας με εφαρμογή σε βιολογικά συστήματα. Μελετήθηκε η επίδραση που έχουν τα Τοπικά Αναισθητικά μετά από την εφαρμογή Επισκληριδίου Αναισθησίας στο Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα. Αυτό έγινε με την ανάλυση στο επίπεδο του χρόνου των χρονοσειρών του καρδιακού ρυθμού και την ανάλυση στο χωροχρονικό επίπεδο της καρδιακής δυναμικής.

Εξαιτίας της ύπαρξης πολλών γνωστικών αντικειμένων ήταν απαραίτητη η συνεργασία με πολλούς ανθρώπους, οι οποίοι βοήθησαν ουσιαστικά στη διεκπεραίωση της μελέτης στα επιμέρους θέματα.

Θα ήταν παράλειψη να μην παρατεθούν τα ονόματα εκείνων που συνέβαλαν ουσιαστικά στο να ολοκληρωθεί αυτή η διδακτορική διατριβή.

Αρχικά καθοριστική ήταν η συνεισφορά του **Καθηγητή της Αναισθησιολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Δημήτρη Μιχαλούδη, ο οποίος ως καλός δάσκαλος μου** κέντρισε το ενδιαφέρον να ασχοληθώ με την έρευνα. Έχοντας λοιπόν ήδη εισάγει το μικρόβιο της μελέτης μέσα μου, με ενθάρρυνε να ασχοληθώ με την Μεταβλητότητα της Καρδιακής Συχνότητας ως θέμα της διδακτορικής μου διατριβής, ενώ αποτελούσε πάντα το στήριγμά μου σε όλες τις δυσκολίες που μπορεί να συναντήσει κανείς κατά την εκπόνηση μιας διδακτορικής διατριβής.

Ψυχή όμως της όλης προσπάθειας, και γι' αυτό θα ήθελα να τον ευχαριστήσω ιδιαίτερα, ήταν ο Αναπληρωτής Καθηγητής Αναισθησιολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Γεώργιος Βρετζάκης, ο οποίος ήταν και ο επιβλέπων καθηγητής. Από τα βάθη της καρδιάς μου τον ευχαριστώ για την πολύτιμη συμβολή και βοήθειά του. Ο κ. Γ. Βρετζάκης αποτέλεσε για μένα παράδειγμα ανθρώπου, ιατρού και πανεπιστημιακού δασκάλου, πηγή έμπνευσης και ακούραστο καθοδηγητή μέσα στα πολύπλοκα μονοπάτια της Μεταβλητότητας της Καρδιακής Συχνότητας. Ο ίδιος με πολλή προσωπική εργασία, πέρα από κάθε προσδοκία μου συνετέλεσε ουσιαστικά στην ολοκλήρωση της συγγραφής αυτής της διατριβής.

Χάρη στις ειδικευόμενες της αναισθησιολογικής κλινικής κα. Κ. Λάππα, κα Δ. Μπάγκα, και κα. Ε. Κιτσιπούλου και στον ειδικευόμενο της θωρακοχειρουργικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, κ. Δ. Κυππαρισόπουλο, έγινε εφικτή η καταγραφή και η συλλογή των στοιχείων. Με μεγάλη προθυμία οι συνάδελφοι αποτέλεσαν πολύτιμους βοηθούς, οι οποίοι θυσίασαν κόπο και προσωπικό χρόνο πέρα από τις συμβατικές τους υπο-

χρεώσεις, για να καταγράψουν και να συλλέξουν τα στοιχεία της μελέτης. Οι καταγραφές αυτές χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση των δεδομένων που αποτελούν το 2^ο μέρος της διατριβής.

Επίσης ήταν ιδιαίτερα σημαντική η βοήθεια των συναδέλφων της Καρδιο-Θωρακοχειρουργικής Κλινικής του ΠΠΓΝΛ: κ. Α. Χέβα, Διευθυντού ΕΣΥ, κ. Γ. Καλαφάτη, Επιμ. Α ΕΣΥ, κ. Ν. Δεσημόνα, Επιμ. Α ΕΣΥ και κ. Χ. Φορούλη, νυν Λέκτορα του Α.Π.Θ., οι οποίοι πραγματοποίησαν τις χειρουργικές επεμβάσεις και συνεργάστηκαν μαζί μου για τη μετεγχειρητική διαχείριση των ασθενών.

Δεν θα ήθελα να παραβλέψω να ευχαριστήσω τον Αναπληρωτή Καθηγητή Καρδιολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Ι. Σκουλαρίγκη για την ευγενική παραχώρηση του μηχανήματος καταγραφής της Μεταβλητότητας της Καρδιακής Συχνότητας.

Όμως η διαδικασία της ολοκλήρωσης της διατριβής έκρυβε για εμένα και άλλες ευχάριστες εκπλήξεις, από συναδέλφους της κλινικής. Έτσι η Ελένη Χαντζή και η Μεταξία Μπαρέκα Επιμ. Αναισθησιολογίας του ΠΠΓΝΛ αποδείχθηκαν όχι απλά καλοί συνεργάτες αλλά φίλοι που αφιέρωσαν στην κυριολεξία μερόνυχτα από την καθημερινότητά τους και προσέφεραν την, πραγματικά εκπληκτική, επιστημονική τους κατάρτιση συμβάλλοντας τα μέγιστα στη συγγραφή της διατριβής. Θα ήταν παράληψη να μην αναφερθώ και στον Κώστα Σταμούλη, Επιμ. Αναισθησιολογίας του ΠΠΓΝΛ, που προσέφερε τη βοήθειά του όποτε αυτό του ζητήθηκε, με μεγάλη χαρά και προθυμία και πάντα με τον ιδιαίτερο δικό του τρόπο.

Τέλος με συγκίνηση θα ήθελα να αναφερθώ στους νοσηλευτές της αναισθησιολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, οι οποίοι μου συμπαραστάθηκαν και δουλέψανε μαζί μου με ζήλο για την πραγματοποίηση του κλινικού μέρους της διδακτορικής διατριβής.

Μέσα από τη ζύμωση αυτών των σχέσεων καταλάβαμε όλοι ότι η δύναμη έρχεται μέσα από την ένωση πολλών δυνάμεων μαζί και πώς είναι πολύ καλύτερα να προχωράς μαζί με τους συνανθρώπους σου και τους φίλους σου, παρά μόνος.

Μαρίνα Σημαιοφορίδου
Λάρισα 2010

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	1
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	3

Γενικό Μέρος

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΑΥΤΟΝΟΜΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ (ΑΝΣ)

1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	9
1.2. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ ΤΟΥ ΑΝΣ.....	9
1.2.1.1. Κεντρική μοίρα του ΑΝΣ.....	9
1.2.1.2. Περιφερική μοίρα του ΑΝΣ.....	10
1.2.1.3. Μυελώδης μοίρα επινεφριδίων και συμπαθητικό σύστημα.....	12
1.2.2. ΑΝΑΤΟΜΙΚΕΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟΥ – ΠΑΡΑΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟΥ.....	12
1.2.3. ΝΕΥΡΩΣΗ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ.....	13
1.3. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΑΝΣ.....	14
1.3.1.1. Ρόλος, συντονισμός και ολοκλήρωση.....	14
1.3.1.2. Αυτόνομα (σπλαγχνικά) αντανακλαστικά.....	16
1.3.1.3. Αδρενεργική λειτουργία.....	16
1.3.1.4. Χολινεργική λειτουργία.....	18
1.3.2. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ / ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΕΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ.....	18

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΘΩΡΑΚΙΚΗ ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΑ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ

2.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	19
2.2. ΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ.....	20
2.3. ΘΩΡΑΚΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ.....	21
2.4. ΚΕΝΤΡΙΚΟΣ ΝΕΥΡΙΚΟΣ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ.....	22
2.4.1. Φυσιολογία του κεντρικού νευρικού αποκλεισμού.....	22
2.4.2. Εκτίμηση του επισκληριδίου αποκλεισμού.....	23
2.5. ΣΥΝΕΧΗΣ ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ.....	24
2.5.1.1. Πλεονεκτήματα συνεχούς ΕΑ.....	25
2.5.1.2. Μειονεκτήματα της ΕΑ.....	27
2.5.1.3. Συνδυασμός ΕΑ με γενική αναισθησία.....	28
2.5.2. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ.....	28
2.5.3. ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ.....	28
2.5.4. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΚΑΙ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ.....	28

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΤΟΠΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

3.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	32
3.2. ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ.....	33
3.3. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ.....	33
3.3.1. ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ.....	34

3.3.2.	ΚΑΤΑΝΟΜΗ.....	35
3.3.3.	ΒΙΟΜΕΤΑΤΡΟΠΗ ΚΑΙ ΑΠΟΒΟΛΗ.....	35
3.4.	ΚΛΙΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ	35
3.5.	ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ	38

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΘΩΡΑΚΙΚΗ ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ ΜΕ ΤΟΠΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΙΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΘΩΡΑΚΑ

4.1.	ΕΙΔΗ ΕΠΕΜΒΑΣΕΩΝ	41
4.2.	ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ ΣΤΙΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΘΩΡΑΚΑ	42
4.2.1	ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ.....	42
4.2.2	ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΑΕΡΙΣΜΟΥ ΕΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ (OLV).....	43
4.2.2.1.	Συσκευές διαχείρισης κατώτερου αεραγωγού.....	43
4.2.3.	ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΑΕΡΙΣΜΟΥ ΕΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ.....	51
4.2.3.1.	Κατανομή του αερισμού και της αιμάτωσης.....	51
4.2.3.2.	Φλεβική πρόσμιξη.....	52
4.2.3.3.	Υποξική πνευμονική αγγειοσύσπαση.....	52
4.2.3.4.	Μεταβολές της καρδιακής παροχής.....	53
4.2.4.	ΡΥΘΜΙΣΗ ΑΕΡΙΣΜΟΥ ΣΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ OLV.....	53
4.2.4.1.	Υψίσυχνος αερισμός (jet ventilation).....	54
4.3.	ΘΩΡΑΚΟΤΟΜΗ ΚΑΙ ΠΟΝΟΣ	55
4.3.1.	ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ ΣΤΙΣ ΘΩΡΑΚΟΤΟΜΕΣ.....	55
4.3.2.	ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΝΑΛΓΗΣΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΚΒΑΣΗ.....	55
4.3.3.	ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΓΗΣΙΑΣ.....	57
4.3.3.1.	Ενδοφλέβιες τεχνικές.....	58
4.3.3.2.	Επισκληρίδιος αναλγησία.....	60
4.3.3.3.	Παρασπονδύλιοι αποκλεισμοί.....	61
4.3.3.4.	Μεσοπλεύριοι αποκλεισμοί.....	62
4.3.3.5.	Ενδοϋπεζωκοτικά χορηγούμενα τοπικά αναισθητικά.....	63
4.3.3.6.	Κρυσπηξία.....	63
4.3.4.	ΧΡΟΝΙΟΣ ΜΕΤΑ ΘΩΡΑΚΟΤΟΜΗ ΠΟΝΟΣ (ΜΘΠ).....	65

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ (ΜΚΣ)

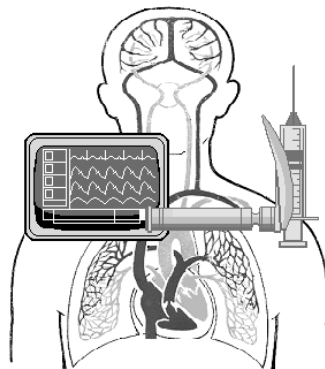
5.1.	ΕΙΣΑΓΩΓΗ	70
5.2.	Η ΘΕΩΡΙΑ ΤΟΥ ΧΑΟΣ ΚΑΙ Η ΠΟΛΥΠΛΟΚΟΤΗΤΑ	70
5.3.	Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΜΚΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΤΟΥ ΑΝΣ	73
5.4.	ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΠΟΥ ΠΟΣΟΤΙΚΟΠΟΙΟΥΝ ΤΗ ΜΚΣ	73
5.4.1.	ΜΕΘΟΔΟΙ ΦΑΣΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΧΡΟΝΟΥ.....	74
5.4.2.	ΜΕΘΟΔΟΙ ΦΑΣΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΩΝ.....	74
5.5.	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΔΕΙΚΤΩΝ ΜΚΣ ΜΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ	76
6.	ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	78

Ειδικό Μέρος

7.	ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	80
7.1.	ΓΕΝΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	80
7.2.	ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	80
7.2.1	ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΟΔΟΥ.....	81
7.2.2	ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ.....	81
7.3.	ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ.....	81
7.3.1.	ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΓΕΝΙΚΗ – ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ.....	81
7.3.2.	MONITORING.....	82
7.3.3.	ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ – ΑΝΑΝΗΨΗ.....	82
7.4.	ΤΕΧΝΙΚΗ ΤΗΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ HRV.....	83
8.	ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ	86
8.1.	ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ Α.....	86
8.1.1.	ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΑΡΙΘΜΟΥ ΑΣΘΕΝΩΝ.....	86
8.1.2.	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	86
8.2.	ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ Β.....	87
8.2.1.	ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΑΡΙΘΜΟΥ ΑΣΘΕΝΩΝ.....	87
8.2.2.	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	87
9.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	88
9.1.	ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ Α.....	88
9.1.1.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	88
9.1.2.	ΑΝΑΛΥΣΗ HRV ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΠΕΡΙΟΔΟΥ.....	89
9.2.	ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ Β.....	94
9.2.1.	ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΟΜΑΔΩΝ, ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ, ΕΠΕΜΒΑΣΗ.....	94
9.2.2.	ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΝΑΛΥΣΗ HRV.....	95
10.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ	100
9.1.	ΓΕΝΙΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΛΥΣΗ HRV.....	100
9.2.	ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΘΩΡΑΚΑ, ΑΡΡΥΘΜΙΟΓΕΝΕΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ HRV.....	101
9.3.	ΘΩΡΑΚΙΚΗ ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ HRV.....	103
9.4.	ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ HRV.....	105
9.5.	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	107
11.	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	109
12.	ΠΕΡΙΛΗΨΗ	131
13.	SUMMARY	132
14.	ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ	135

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΘΩΡΑΚΙΚΗΣ ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟΥ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ
ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΘΩΡΑΚΙΚΗΣ ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΑΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ
ΜΕ ΤΟΠΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ
ΣΤΟ ΑΥΤΟΝΟΜΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΑΥΤΟΝΟΜΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ (ΑΝΣ)

1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το πλέον πολύπλοκο και πολυεπίπεδο επίτευγμα της πορείας της εξέλιξης είναι το νευρικό σύστημα. Οι δύο πιο σημαντικές λειτουργίες του συστήματος αυτού είναι η σηματοδοτική ολοκλήρωση και η κυτταρική επικοινωνία. Αποτελείται από δύο κύριες λειτουργικές υποδιαιρέσεις, το σωματικό ή ζωικό νευρικό σύστημα (ΣΝΣ) και το αυτόνομο ή φυτικό νευρικό σύστημα (ΑΝΣ). Η ονοματολογία των δύο συστημάτων είναι δηλωτική της ειδικής φυσιολογικής τους λειτουργίας, με το αντίστοιχο εννοιολογικό-σημαντικό περιεχόμενο, και της δυνατότητας βουλευτικού ή μη βουλευτικού ελέγχου, μολονότι μεταξύ τους υπάρχει πληθώρα ανατομικών συνδέσεων και φυσιολογικών αλληλεπιδράσεων. Τα δύο αυτά συστήματα αποτελούν τις όψεις ενός μοναδικού νευρικού συστήματος. Στην περιφέρεια του οργανισμού το ΣΝΣ και το ΑΝΣ είναι ανατομικά και λειτουργικά σχεδόν πλήρως ευδιάκριτα, ενώ στο κέντρο υπάρχει στενή συνάφεια μεταξύ τους. Το ΑΝΣ αναφέρεται επιπλέον και ως σπλαχνικό ή μη βουλευτικό νευρικό σύστημα [1].

Η σημασία του ΑΝΣ για τον κλινικό αναισθησιολόγο είναι αυτονόητη. Κάθε αναισθησιολογική παρέμβαση επηρεάζει σε άλλοτε άλλο βαθμό το ΑΝΣ, με αποτελέσματα πολύ γνωστά και ενίοτε δραματικά. Κατά τη διάρκεια της αναισθησίας, η ικανότητα του οργανισμού για διατήρηση της ομοιοστασίας του, ιδιαίτερα υπό την επίδραση παραγόντων που τείνουν να την διαταράξουν (πχ: αιμορραγία), μειώνεται σημαντικά. Κατά συνέπεια ο αναισθησιολόγος πρέπει να γνωρίζει τη φαρμακολογική δράση των αναισθητικών παραγόντων σε σχέση με το ΑΝΣ, αλλά και να είναι σε θέση να αξιοποιήσει τις διαθέσιμες ουσίες (αγωνιστές και ανταγωνιστές) του ΑΝΣ για την τροποποίηση της λειτουργικότητας ή της απάντησης ορισμένων οργάνων [2, 3, 4].

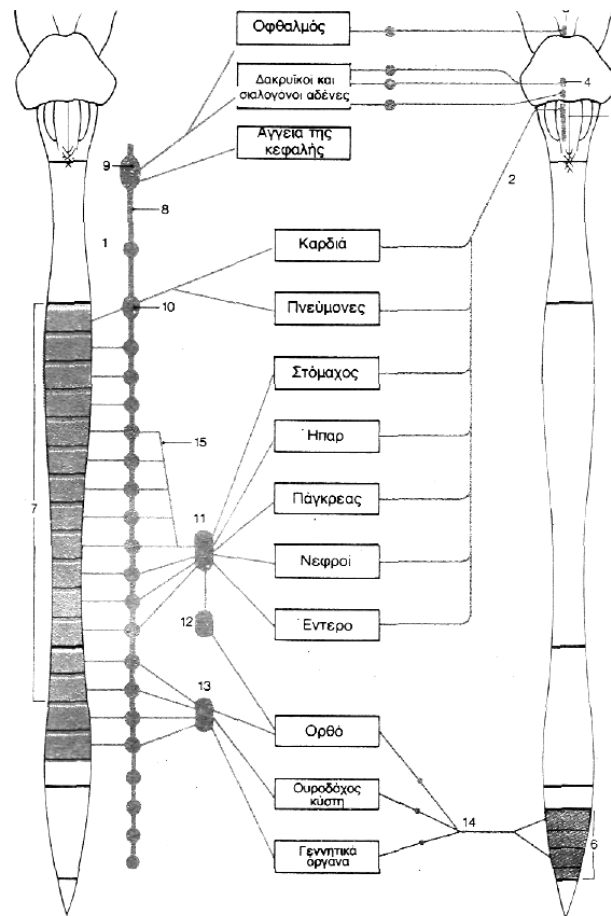
1.2. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ ΤΟΥ ΑΝΣ

Το ΑΝΣ νευρώνει τα εσωτερικά όργανα, το περίβλημά τους, τα αγγεία, τους αδένες, όλους τους λείους μυς και το μυοκάρδιο. Όλοι σχεδόν οι ιστοί του σώματος περιέχουν πλέγμα λεπτών ινών, τόσο απαγωγών (σπλαγχοαισθητικών) όσο και προσαγωγών (σπλαγχοκινητικών και εκκριτικών). Τα νευρικά κύτταρα από τα οποία εκφύονται οι προσαγωγές στους ιστούς ίνες αποτελούν ομάδες νευρικών κυττάρων περιβαλλόμενες από έλυτρο συνδετικού ιστού, τα αυτόνομα ή φυτικά γάγγλια. Τα νευρικά κύτταρα των σπλαγχοαισθητικών ινών βρίσκονται στα νωτιαία γάγγλια.

Το ΑΝΣ διακρίνεται, ανατομικά και ιδίως λειτουργικά, σε Συμπαθητικό (ΣΣ) και Παρασυμπαθητικό (ΠΣ) συστήματα. Η υποδιαίρεση αφορά κυρίως στις κινητικές και τις εκκριτικές ίνες. Αντίθετα, δεν είναι δυνατός ο διαχωρισμός για τις αισθητικές ίνες, οι οποίες περιγράφονται γενικά ως σπλάγχοαισθητικές ίνες. Στο ΑΝΣ διακρίνονται κεντρική και περιφερική μοίρες. Οι πυρήνες των κεντρικών μοιρών του ΣΣ και του ΠΣ βρίσκονται σε διαφορετικές περιοχές μέσα στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η κεντρική μοίρα του ΣΣ καταλαμβάνει θωρακοσφυϊκή θέση ενώ του ΠΣ εγκεφαλοϊερή θέση, κεφαλικά και ουραία της κεντρικής μοίρας του ΣΣ [5, 6, 7]. Στο σχήμα 1 απεικονίζεται το ΑΝΣ (ΣΣ και ΠΣ).

1.2.1.1. Κεντρική μοίρα του ΑΝΣ

Η κεντρική μοίρα του ΣΣ βρίσκεται στη φαιά ουσία του νωτιαίου μυελού (πλάγιο κέρασ, Α₈-Ο₃ νευροτόμια, έξω διάμεσος πυρήνας). Από τον έξω διάμεσο πυρήνα εκπορεύονται οι προγαγγλιακές ίνες, δια των προσθίων ριζών εξέρχονται από τον νωτιαίο μυελό στα ομόνυμα νωτιαία νεύρα, σχηματίζουν τους λευκούς αναστομωτικούς κλάδους που εισδύ-



Σχήμα 1. Συμπαθητικό και παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα.

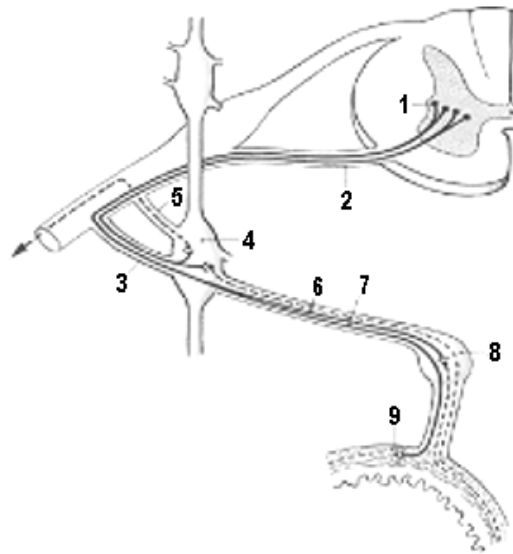
Συμπαθητικό στέλεχος **8**, άνω αυχενικό γάγγλιο **9**, αστεροειδές γάγγλιο **10**, κοιλιακό γάγγλιο **11**, άνω μεσεντέριο γάγγλιο **12**, κάτω μεσεντέριο γάγγλιο **13**, υπογάστριο πλέγμα **14**, μείζον σπλαχνικό νεύρο **15** (κατά Villiger και Ludwig) (6).

ουν στο σύστοιχο γάγγλιο του συμπαθητικού στελέχους. Από εκεί εκφύονται οι μεταγαγγλιακές ίνες που σχηματίζουν τον φαιό αναστομωτικό κλάδο ο οποίος εισέρχεται στο σύστοιχο νωτιαίο νεύρο (σχήμα 2) δια του οποίου απολήγουν στη νευρούμενη από αυτό περιοχή [5].

Το ΠΣ είναι η αρχαιότερη μοίρα του ΑΝΣ από φυσιολογική και οντογονική άποψη. Η κεντρική μοίρα του ΠΣ αποτελείται από πυρήνες που βρίσκονται στο εγκεφαλικό στέλεχος και στην ιερή μοίρα του νωτιαίου μυελού (σχήμα 1). Οι πυρήνες του εγκεφαλικού στελέχους είναι: οι Edinger-Westphal (**3**), οι σιαλικοί πυρήνες (**4**) και ο ραχιαίος πυρήνας του πνευμονογαστρικού (**5**). Επίσης υπάρχουν πυρήνες στα πλάγια κέρατα της φαιάς ουσίας του 2^{ου} - 4^{ου} ιερού νευροτομίου (**6**).

1.2.1.2. Περιφερική μοίρα του ΑΝΣ

Η περιφερική μοίρα του ΣΣ αποτελείται από τα συμπαθητικά γάγγλια και τα γαγγλιοφόρα νευρικά πλέγματα. Οι συμπαθητικοί νευρώνες της κεντρικής μοίρας του ΣΣ (θωρακοσφυϊκός πυρήνας) χορηγούν προγαγγλιακές ίνες που με τους αναστομωτικούς κλάδους φέρονται στο συμπαθητικό στέλεχος (σχήματα 1 & 2). Το στέλεχος αυτό αποτελείται από



Σχήμα 2. Σχηματική παράσταση της πορείας των προγαγγλιακών (συνεχείς γραμμές) και μεταγαγγλιακών ινών (διακεκομμένες γραμμές) του ΣΣ (1 = έξω διάμεσος πυρήνας πλαγίων κεράτων, 2 = προγαγγλιακές ίνες, 3 & 5 = φαιοί και λευκοί αναστομωτικοί κλάδοι, 4 = συμπαθητικό γάγγλιο). Παριστώνται κατακόρυφα τα γάγγλια του συμπαθητικού στελέχους και οι μεταξύ τους συνδέσεις.

μια αλυσίδα συμπαθητικών γαγγλίων, που πορεύονται εκατέρωθεν της σπονδυλικής στήλης επί των εγκαρσίων αποφύσεων των σπονδύλων. Κάθε συμπαθητικό στέλεχος εκτείνεται αμφοτερόπλευρα από τη βάση του κρανίου μέχρι τον κόκκυγα. Τα γάγγλια του συμπαθητικού στελέχους συνδέονται μεταξύ τους με τους **μεσογαγγλιακούς** κλάδους. Στην αυχενική μοίρα υπάρχουν τρία γάγγλια, το άνω αυχενικό γάγγλιο, το ποικίλης διαμόρφωσης μέσο αυχενικό γάγγλιο και το αστεροειδές γάγγλιο. Η θωρακική μοίρα αποτελείται από 10-11 γάγγλια, η οσφυϊκή μοίρα από 4 περίπου και η ιερή μοίρα από 4 γάγγλια. Τα δυο συμπαθητικά στελέχη τελειώνουν προς τα κάτω, συνενούμενα στο άζυγο γάγγλιο, που βρίσκεται μπροστά από τον κόκκυγα. Τα αυχενικά, τα κατώτερα οσφυϊκά και τα ιερά γάγγλια δέχονται τις προγαγγλιακές ίνες τους διαμέσου **μεσογαγγλιακών** κλάδων (ή συνδέσμων). Οι προγαγγλιακές ίνες εκπορεύονται και αυτές από τα Θ₁-Ο₂ νευροτόμια και έχουν διέλθει από τα άλλα γάγγλια χωρίς συνάψεις.

Άλλες προγαγγλιακές ίνες φέρονται σε γάγγλια (προσπονδυλικά) που σχηματίζουν πυκνά νευρικά πλέγματα στα δυο πλάγια τοιχώματα της κοιλιακής αορτής. Η άνω ομάδα αυτών των γαγγλίων αποτελεί τα κοιλιακά γάγγλια, στα οποία καταλήγουν οι προγαγγλιακές ίνες, που, αφού διέλθουν χωρίς σύναψη από το 5^ο - 9^ο γάγγλιο της θωρακικής μοίρας του συμπαθητικού στελέχους, αποτελούν το μείζον σπλαχνικό νεύρο. Κάτω από αυτά βρίσκεται το άνω μεσεντέριο γάγγλιο και το κάτω μεσεντέριο γάγγλιο. Το άνω υπογάστριο πλέγμα και το κάτω υπογάστριο πλέγμα διανέμονται στα όργανα της πυέλου [6].

Η περιφερική μοίρα του ΠΣ αποτελείται από προγαγγλιακές ίνες, παρασυμπαθητικά γάγγλια και μεταγαγγλιακές ίνες. Οι νευρικές ίνες των κεντρικών παρασυμπαθητικών νευρώνων φέρονται με ορισμένα εγκεφαλικά νεύρα στα γάγγλια του ΠΣ. Από εκεί, μετά σύναψη, εκπορεύονται οι μεταγαγγλιακές ίνες που νευρώνουν τα εκτελεστικά όργανα. Το πνευμονογαστρικό είναι το κυριότερο νεύρο του ΠΣ. Κατέρχεται μαζί με τα μεγάλα αγγεία του τραχήλου (αγγειονευρώδες δεμάτιο του τραχήλου) και μετά τη διέλευσή του από το άνω στόμιο του θώρακα χορηγεί τις παρασυμπαθητικές ίνες που σχηματίζουν πλέγματα για τα σπλάχνα του θώρακα και της κοιλιάς. Νευρικά κύτταρα του έσω και του έξω διάμεσου πυρήνα του 2^{ου} - 4^{ου} ιερού νευροτομίου χορηγούν προγαγγλιακές ίνες που πορεύονται με το 2^ο, 3^ο και 4^ο ιερό νεύρο και από αυτά, ως πνευλικά σπλαχνικά νεύρα, φέρονται στο κάτω υπογάστριο πλέγμα και μετά στα όργανα πυέλου (σχήμα 1).

1.2.1.3. Μυελώδης μοίρα επινεφριδίων και συμπαθητικό σύστημα

Η μυελώδης μοίρα των επινεφριδίων είναι λειτουργικά ανάλογη με ένα συμπαθητικό γάγγλιο και περιέχει τις κατεχολαμίνες: νορεπινεφρίνη (NE) και επινεφρίνη (E). Προαγγλιακές χολινεργικές συμπαθητικές ίνες φέρονται από τον νωτιαίο μυελό προς τη μυελώδη μοίρα, όπου καταλήγουν σε ειδικά κύτταρα από τα οποία εκκρίνεται E και NE στη συστηματική κυκλοφορία. Οι ενδογενείς αυτές κατεχολαμίνες αλληλεπιδρούν με αδρενεργικούς υποδοχείς και επηρεάζουν λειτουργίες σε ολόκληρο τον οργανισμό, όπου δρουν ως ορμόνες [2, 3, 4, 8, 9, 10]. Οι υποδοχείς αυτοί μπορεί να είναι οι ίδιοι αδρενεργικοί υποδοχείς που βρίσκονται κοντά στις μετααγγλιακές συμπαθητικές απολήξεις και φυσιολογικά ενεργοποιούνται από την απελευθερούμενη NE ή οι υποδοχείς μπορεί να βρίσκονται σε περιοχές που δεν είναι κοντά στους νευρώνες και έτσι ενεργοποιούνται μόνο από την E και την NE που βρίσκονται στην κυκλοφορία. Οι επιδράσεις των ορμονών αυτών στα διάφορα όργανα-στόχους είναι παρόμοιες με εκείνες που προκαλεί η διέγερση του συμπαθητικού, αλλά διαρκούν 5-10 φορές περισσότερο (1-2 λεπτά), επειδή απομακρύνονται από το αίμα με σχετική βραδύτητα. Οι μόνες σημαντικές διαφορές οφείλονται στις β επιδράσεις της εκκρινόμενης E (βλ. παρακάτω), που εξασκεί μεγαλύτερη διεγερτική επίδραση στην καρδιά και τον μεταβολισμό συγκριτικά με την άμεση διέγερση του συμπαθητικού κατά την οποία εκκρίνεται μόνο NE, που προκαλεί όμως εντονότερη αγγειοσύσπαση. Τα όργανα-στόχοι διεγείρονται με δύο διαφορετικούς τρόπους. Ο ένας είναι άμεσος και προκαλείται από τα συμπαθητικά νεύρα. Ο άλλος είναι έμμεσος και προκαλείται από τις ορμόνες του μυελού των επινεφριδίων που κυκλοφορούν. Οι δύο τρόποι διέγερσης αλληλοϋποστηρίζονται και συνήθως ο ένας μπορεί, αν χρειαστεί, να υποκαταστήσει τον άλλο, γεγονός που προσφέρει μια λειτουργική δικλείδα ασφάλειας.

Φυσιολογικά, η μυελώδης μοίρα λειτουργεί σε χαμηλό βασικό επίπεδο δραστηριότητας και απελευθερώνει μικρές ποσότητες E και NE. Σε καταστάσεις όμως stress απελευθερώνονται μεγάλες ποσότητες κατεχολαμινών, που χρησιμεύουν στη μεταφορά ερεθισμάτων είτε σε αδρενεργικές θέσεις όπου ενισχύουν τη διαβίβαση, είτε σε ιστούς, όπου δεν φτάνουν συμπαθητικά νεύρα. Αυτό σημαίνει ότι σε μια «αντίδραση συναγερμού» συμμετέχουν και κύτταρα που δεν έχουν άμεση συμπαθητική νευρώση.

1.2.2 ΑΝΑΤΟΜΙΚΕΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟΥ – ΠΑΡΑΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟΥ

Οι ανατομικές διαφορές εντοπίζονται κυρίως στην περιφερική μοίρα των δύο συστημάτων. Οι νευρικές ίνες του ΣΣ και του ΠΣ εξέρχονται από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) σε διαφορετικά επίπεδα. Και στα δύο συστήματα παρατηρείται διάταξη «σύγκλισης-απόκλισης» των νευρώνων (δυσαναλογία μεταξύ προαγγλιακών και μετααγγλιακών ινών). Στο συμπαθητικό ένας προαγγλιακός νευρώνας μπορεί να συνάπτεται στα γάγγλια με 15-32 μετααγγλιακούς νευρώνες (και εκτελεστικά-όργανα), γεγονός που εξηγεί τη μεγαλύτερη εξάπλωση του συμπαθητικού στο σώμα, ενώ στο παρασυμπαθητικό η σχέση αυτή είναι 1:1-2. Παράλληλα, κάθε μετααγγλιακός νευρώνας δέχεται ώσεις από περισσότερους προαγγλιακούς νευρώνες, επιτρέποντας έτσι την ευρεία διάχυση των περισσότερων αυτόνομων δράσεων.

Η περιφερική μοίρα του συμπαθητικού αποτελείται από ανεξάρτητα στοιχεία (συμπαθητικό στέλεχος, σπλαχνικά νεύρα κ.α.). Η συμπαθητική κινητική μονάδα αποτελείται από κοντές προαγγλιακές και μακριές μετααγγλιακές νευρικές ίνες, επειδή τα γάγγλια όπου γίνεται η σύναψη των ινών αυτών βρίσκονται κοντά στο ΚΝΣ και μακριά από τα όργανα-στόχους. Έτσι, οι μετααγγλιακές ίνες διανύουν μεγάλη διαδρομή πριν νευρώσουν τα όργανα-στόχους. Τα συμπαθητικά νεύρα δεν χρειάζονται αποκλειστική σύναψη στο γάγγλιο προέλευσής τους, αλλά αυτά μπορεί να διατρέχουν προς τα πάνω ή προς τα κάτω

τα συμπαθητικά στελέχη. Έτσι, η συμπαθητική απάντηση δεν περιορίζεται στα τμήματα από τα οποία προέρχεται το ερέθισμα. Η διάχυτη εκφόρτιση του συμπαθητικού επιτρέπει μια πιο δραματική και ευρέως διαδεδομένη στον οργανισμό απάντηση.

Στο παρασυμπαθητικό, οι μεν προγαγγλιακές ίνες πορεύονται, κατά κανόνα, μέσα στα εγκεφαλικά νεύρα, οι δε μεταγαγγλιακές ίνες είναι μακριές. Τα γάγγλια όπου γίνεται η σύναψη των ινών αυτών βρίσκονται μακριά απ' το ΚΝΣ και κοντά ή επάνω στο τοίχωμα των οργάνων-στόχων. Η εντόπιση αυτή των γαγγλίων καθιστά το παρασυμπαθητικό πιο εντοπισμένο και λιγότερο ισχυρό από το συμπαθητικό. Έτσι, οι λειτουργίες ελέγχου του ΠΝΣ εμφανίζουν μάλλον υψηλότερου βαθμού εξειδίκευση.

1.2.3. ΝΕΥΡΩΣΗ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ

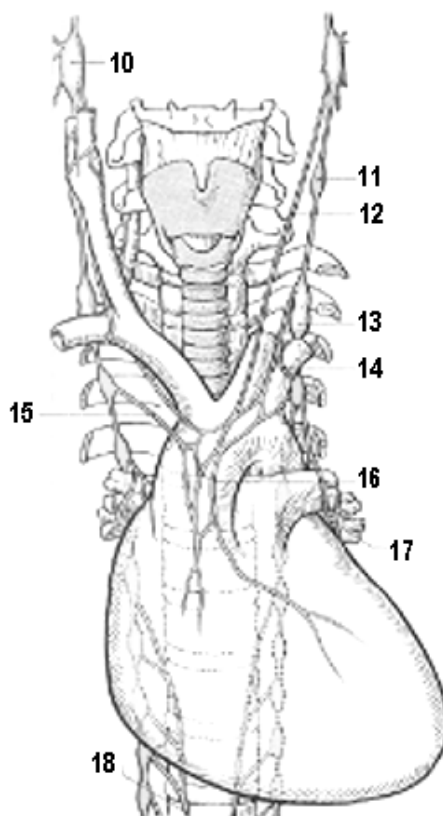
Τα νεύρα της καρδιάς έχουν σκοπό να προσαρμόζουν τον αυτοματισμό της καρδιάς στις εκάστοτε ανάγκες του οργανισμού. Ο νευρικός έλεγχος ασκείται από τασεοϋποδοχείς, χημειοϋποδοχείς και από κλάδους αμφοτέρων των μερών του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Τόσο το συμπαθητικό όσο και το παρασυμπαθητικό έχουν κεντρομόλες ίνες, που μεταξύ των άλλων ερεθισμάτων μεταφέρουν και ερεθίσματα πόνου (π.χ. στηθάγχη) στο εγκεφαλικό στέλεχος όπου γίνεται η επεξεργασία τους. Από εκεί ξεκινά η νευρώση της καρδιάς με φυγόκεντρες ίνες του ΣΣ και του ΠΣ. Οι συμπαθητικές ίνες των καρδιακών νεύρων είναι κυρίως μεταγαγγλιακές, ενώ οι παρασυμπαθητικές ίνες (πνευμονογαστρικό ν.) είναι προγαγγλιακές. Οι πρώτες πορεύονται μέσω των αυχενικών και αστεροειδών γαγγλίων και ινών των θωρακικών καρδιοεπιταχυντικών νευρών, από το Θ₁ μέχρι το Θ₄ και προκαλούν αύξηση της καρδιακής συχνότητας, της διεγερσιμότητας της καρδιάς, της ταχύτητας της ενδοκοιλιακής αγωγής και της συσταλτικότητας (θετική χρονότροπος, βαθμότροπος και ινότροπος δράση), με αποτέλεσμα την αύξηση του όγκου παλμού, της καρδιακής παροχής και συνήθως της αρτηριακής πίεσης. Οι ίνες του ΠΣ, δια του πνευμονογαστρικού, ασκούν τις αντίθετες δράσεις. Στην ήρεμη καρδιά υπερισχύει ο παρασυμπαθητικός τόνος και για τον λόγο αυτόν η καρδιακή συχνότητα της ηρεμίας είναι 70/λεπτό, παρά το γεγονός ότι ο ενδογενής ρυθμός του απονευρωμένου φλεβοκόμβου είναι 110/λεπτό [2, 8, 11, 12].

Η ενεργοποίηση είτε του ΣΣ είτε του ΠΣ προκαλεί διεγερτική επίδραση σε ορισμένα όργανα και ανασταλτική σε άλλα. Ορισμένα όργανα (οφθαλμός, καρδιά, βρογχικό δέντρο, γαστρεντερικό και ουρογεννητικό σύστημα) εμφανίζουν διπλή νευρώση και η ενεργοποίηση του ΣΣ και του ΠΣ επενεργεί ανταγωνιστικά. Στην καρδιά και τους πνεύμονες είναι ιδιαίτερα εμφανής η ανταγωνιστική δράση των συστημάτων αυτών στη λειτουργία του ίδιου οργάνου. Ο ανταγωνισμός αυτός αντικατοπτρίζει εξαιρετικά συντονισμένες αλληλεπιδράσεις μέσα στο ΚΝΣ, οι δε επακόλουθες μεταβολές της συμπαθητικής και της παρασυμπαθητικής δραστηριότητας παρέχουν ακριβέστερο έλεγχο της αυτόνομης δραστηριότητας.

Στην καρδιά το πνευμονογαστρικό επικρατεί στον έλεγχο της συχνότητας, ενώ ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης είναι κυρίως λειτουργία του ΣΣ. Η καρδιακή συχνότητα που επιτυγχάνεται σε διάφορες καταστάσεις, είναι αποτέλεσμα πολύπλοκων και συντονισμένων αλληλεπιδράσεων ανάμεσα στη συμπαθητική διέγερση, την παρασυμπαθητική αναστολή και την εγγενή δραστηριότητα του κολποκοιλιακού βηματοδότη. Η ελάττωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου από το ΠΣ αφορά στο μυοκάρδιο των κόλπων. Το μυοκάρδιο των κοιλιών δεν επηρεάζεται ιδιαίτερα, γιατί νευρώνεται από ελάχιστες χολινεργικές ίνες. Η τοπική διέγερση του ΣΣ προκαλεί αύξηση της αντλητικής λειτουργίας της καρδιάς χωρίς όμως ουσιαστική μεταβολή των ολικών περιφερικών αντιστάσεων. Το αποτέλεσμα στην αρτηριακή πίεση επί συνολικής διέγερσης εξαρτάται όχι μόνο από την αυξημένη καρδιακή λειτουργικότητα αλλά και από τη διαφοροποίηση των αντιστάσεων που, με τη σειρά τους, εξαρτώνται από την σχέση των κατεχολαμινών που ελευθερώνονται. Πάντως, το αποτέλεσμα στην αρτηριακή πίεση δεν είναι δεδομένο. Το βιολογικό κόστος της καρδιακής διέγερσης είναι η αύξηση της κατανάλωσης του οξυγόνου από το μυοκάρδιο [3].

Σχήμα 3. Συμπαθητικό στέλεχος, τράχηλος και άνω τμήμα θώρακα.

Συμπαθητικό στέλεχος: το άνω αυχενικό γάγγλιο (10) και το μέσο αυχενικό γάγγλιο (11). Το κάτω αυχενικό γάγγλιο, στις περισσότερες περιπτώσεις συνενώνεται με το πρώτο θωρακικό γάγγλιο και σχηματίζουν το αστεροειδές γάγγλιο (13), από το οποίο σχηματίζονται νευρικά πλέγματα γύρω από την υποκλείδια και τη σπονδυλική αρτηρία. Οι νευρικές ίνες (μεσογάγγλιο κλάδοι) που συνδέουν το μέσο και το αστεροειδές γάγγλιο σχηματίζουν αγκύλη γύρω από την υποκλείδια αρτηρία, που ονομάζεται υποκλείδια αγκύλη (14). Μεταγαγγλιακές ίνες από τα αυχενικά και τα ανώτερα θωρακικά γάγγλια (15) φέρονται στην καρδιά και στις πύλες των πνευμόνων, όπου, διαπλεκόμενες με παρασυμπαθητικές ίνες του πνευμονογαστρικού νεύρου, σχηματίζουν το καρδιακό πλέγμα (17). Ίνες διερχόμενες και αναδύομενες από το 5^ο-9^ο θωρακικό συμπαθητικό γάγγλιο σχηματίζουν το μείζον σπλαχνικό νεύρο (18), που φέρεται στα κοιλιακά γάγγλια.



Το ΑΝΣ επηρεάζει την στεφανιαία κυκλοφορία με δύο τρόπους. Υπάρχει άμεση δράση των νευροδιαβιβαστών στα στεφανιαία αγγεία που έχουν και α και β αδρενεργικούς υποδοχείς. Τα επικάρδια στεφανιαία έχουν κυρίως α-υποδοχείς ενώ τα ενδομυϊκά και τα υπενδοκάρδια κυρίως β-υποδοχείς. Η συνήθης επίδραση της συμπαθητικής διέγερσης είναι η μείωση της αντίστασης των στεφανιαίων αγγείων επειδή η μεγαλύτερη αντίσταση στην αιματική ροή οφείλεται στα ενδομυϊκά στεφανιαία αρτηριόλια τα οποία διεγείρονται από β-υποδοχείς με τελικό αποτέλεσμα τη διαστολή τους. Το συνολικό αποτέλεσμα στην στεφανιαία ροή (coronary blood flow) είναι συνήθως αυξητικό εκ του συνδυασμού της αυξημένης οδηγού πίεσης στην ρίζα της αορτής, της αυξημένης πίεσης στα επικάρδια αγγεία και της ελάττωσης των αντιστάσεων στα μικρότερα ενδοκάρδια αγγεία. Το παραπάνω συνδυάζεται με τις αυξημένες μεταβολικές ανάγκες της καρδιάς κατά τη συμπαθητική διέγερση, οι οποίες, εξ άλλου, μπορούν να ικανοποιηθούν μόνο με την αύξηση της ροής (coronary reserve flow) και όχι με την αύξηση αποδέσμευσης οξυγόνου, δεδομένου ότι ο κορεσμός του αίματος του στεφανιαίου κόλπου, ακόμη και σε «ήρεμη» καρδιά, είναι πολύ χαμηλός [13, 14, 15, 16].

1.3. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΑΝΣ

1.3.1.1. Ρόλος, συντονισμός και ολοκλήρωση

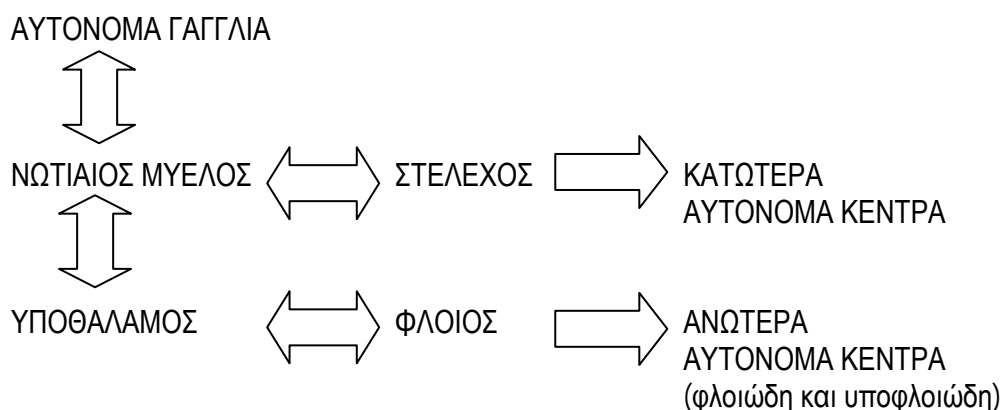
Η κύρια λειτουργία του ΑΝΣ είναι η διατήρηση σταθερού του εσωτερικού περιβάλλοντος του οργανισμού, η ρύθμιση της λειτουργίας των οργάνων και της ανταπόκρισής τους στις μεταβολές του περιβάλλοντος. Η ρύθμιση επιτυγχάνεται με το συντονισμό των δυο

ανταγωνιζόμενων μερών του ΑΝΣ, δηλαδή του **συμπαθητικού** και του **παρασυμπαθητικού** συστήματος. Η διέγερση του ΣΣ προκαλεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης του αίματος, επιτάχυνση του καρδιακού και του αναπνευστικού ρυθμού, διαστολή των κορών, ανύψωση των τριχών και αυξημένη εφίδρωση. Συγχρόνως ελαττώνονται η κινητικότητα του στομάχου και του έντερου και η έκκριση των αδένων του γαστρεντερικού σωλήνα. Αντίθετα, όταν υπάρχει υπεροχή της δράσης του ΠΣ, αυξάνεται η κινητικότητα και η έκκριση του γαστρεντερικού σωλήνα, υποβοηθείται η αφόδευση και η διούρηση, επιβραδύνεται ο καρδιακός και ο αναπνευστικός ρυθμός και η κόρη συστέλλεται. Το ΣΣ βοηθάει στην αύξηση της δραστηριότητας σε καταστάσεις stress και επείγουσας ανάγκης, ενώ το ΠΣ εξυπηρετεί το μεταβολισμό του σώματος, την αναδημιουργία και τη συγκρότηση των εφεδρειών του. Το ΑΝΣ ρυθμίζει τις σπλαχνικές λειτουργίες, ορισμένες από τις οποίες τις ελέγχει απόλυτα, ενώ άλλες μόνο μερικά. Οι αυτόνομες ανταποκρίσεις προάγονται και λύνονται γρήγορα. Το ΑΝΣ αποκαθιστά το ρυθμό λειτουργιών, οι οποίες έχουν δική τους εγγενή δραστηριότητα. Ένα από εκπληκτικότερα χαρακτηριστικά του συστήματος αυτού είναι η ταχύτητα και η έκταση με τις οποίες μπορεί να μεταβάλλει τις λειτουργίες των σπλάχνων (π.χ. σε 3 - 5 δευτερόλεπτα μπορεί να διπλασιάσει την καρδιακή συχνότητα ή να μειώσει την αρτηριακή πίεση σε βαθμό που προκαλεί λιποθυμία). Οι δραστηριότητες του ΑΝΣ είναι, κατά το μεγαλύτερο μέρος τους, ανεξάρτητες από τη βούληση. Η αυτονομία αυτή δεν είναι απόλυτη ούτε από φυσιολογική ούτε από ανατομική άποψη. Στα ανώτερα επίπεδα υπάρχει στενή συσχέτιση, αλληλεπίδραση και συντονισμός μεταξύ σωματικού και ΑΝΣ. Συνεπώς η ορολογία «αυτόνομο» είναι περισσότερο συμβατικός παρά κατάλληλος τίτλος. Το ΑΝΣ, λειτουργώντας κάτω από το επίπεδο του συνειδητού, ανταποκρίνεται γρήγορα και συνεχώς σε μεταβολές που απειλούν τη σταθερότητα του εσωτερικού περιβάλλοντος του οργανισμού. Μεταβάλλοντας τη δραστηριότητά του ρυθμίζει τη λειτουργία των εσωτερικών οργάνων και την προσαρμόζει στις εκάστοτε ανάγκες (άσκηση, stress κ.α.). Με τον τρόπο αυτό ελέγχει την εσωτερική ομοιόσταση του οργανισμού και διατηρεί το περιβάλλον σταθερό. [9, 12].

Το ΣΣ και το ΠΣ εμφανίζουν συνεχή δραστηριότητα και ο βασικός ρυθμός τους αναφέρεται υπό τον όρο συμπαθητικός και παρασυμπαθητικός τόνος αντίστοιχα. Η αξία του τόνου βρίσκεται στο γεγονός ότι επιτρέπει στο ένα από τα δύο αυτά συστήματα να αυξάνει ή να ελαττώνει μόνο του τη δραστηριότητα κάποιου οργάνου. Έτσι, ο τόνος του ΣΣ φυσιολογικά διατηρεί τα νευρούμενα αγγεία σε συστολή, με αποτέλεσμα η διάμετρος τους να είναι σχεδόν η μισή της μέγιστης διαμέτρου. Με την αύξηση της συμπαθητικής διέγερσης τα αγγεία μπορούν να συσταθούν ακόμα περισσότερο, ενώ με την ελάττωση μπορούν να διασταλούν. Αν δεν υπήρχε ο φυσιολογικός συμπαθητικός τόνος το σύστημα αυτό θα μπορούσε να προκαλεί μόνο αγγειοσύσπαση και ποτέ αγγειοδιαστολή.

Ο συντονισμός και η ολοκλήρωση του ΑΝΣ επιτελούνται σε διαφορετικά ιεραρχικά επίπεδα (σχήμα 4). Την κύρια θέση ολοκλήρωσης αποτελεί ο υποθάλαμος όπου οι λειτουργίες του ΑΝΣ συντονίζονται με τα προγράμματα στα οποία συμμετέχουν και τμήματα του σωματικού νευρικού συστήματος. Μετά την κεντρική ολοκλήρωση των προαγωγών ώσεων, η αυτόνομη εκροή ρυθμίζεται έτσι ώστε να επιτρέπει την ομαλή λειτουργία των μεγάλων οργανικών συστημάτων, σύμφωνα με τις ανάγκες του οργανισμού. Οι συνδέσεις του ΑΝΣ με το φλοιό και το στέλεχος συντονίζουν την αυτόνομη εκροή με ανώτερες νοητικές λειτουργίες, με συγκινησιακές αντιδράσεις και με τις ομοιοστατικές ανάγκες του εσωτερικού περιβάλλοντος του οργανισμού.

Η νοραδρεναλίνη (NA) είναι η νευροδιαβιβαστική ουσία του ΣΣ και η ακετυλχολίνη (AX) του ΠΣ. Έτσι το ΣΣ είναι γνωστό ως αδρενεργικό σύστημα και το ΠΣ ως χολινεργικό. Υπάρχουν εξαιρέσεις στον κανόνα ότι όλες οι προγαγγλιακές συμπαθητικές ίνες είναι χολινεργικές και μόνο οι μεταγαγγλιακές είναι νοραδρενεργικές, γιατί οι μεταγαγγλιακές συμπαθητικές ίνες για τη νεύρωση των ιδρωτοποιών αδένων είναι χολινεργικές. Σε μερικά όργανα είναι πολύ εμφανής ο ανταγωνισμός των δύο συστημάτων (καρδιά, πνεύμονες). Άλ-

Σχήμα 4. Συντονισμός και ολοκλήρωση του ΑΝΣ

λα όργανα ρυθμίζονται με την αύξηση ή την ελάττωση ενός μόνον από τα δύο συστήματα. Για να προβλέψουμε τις δράσεις των φαρμάκων πρέπει να γίνει κατανοητή η αλληλεπίδραση ΣΣ και ΠΣ στα διάφορα όργανα. Ο αποκλεισμός της συμπαθητικής λειτουργίας αποκάλυπτει προϋπάρχουσα ΠΣ δραστηριότητα και αντιστρόφως [10].

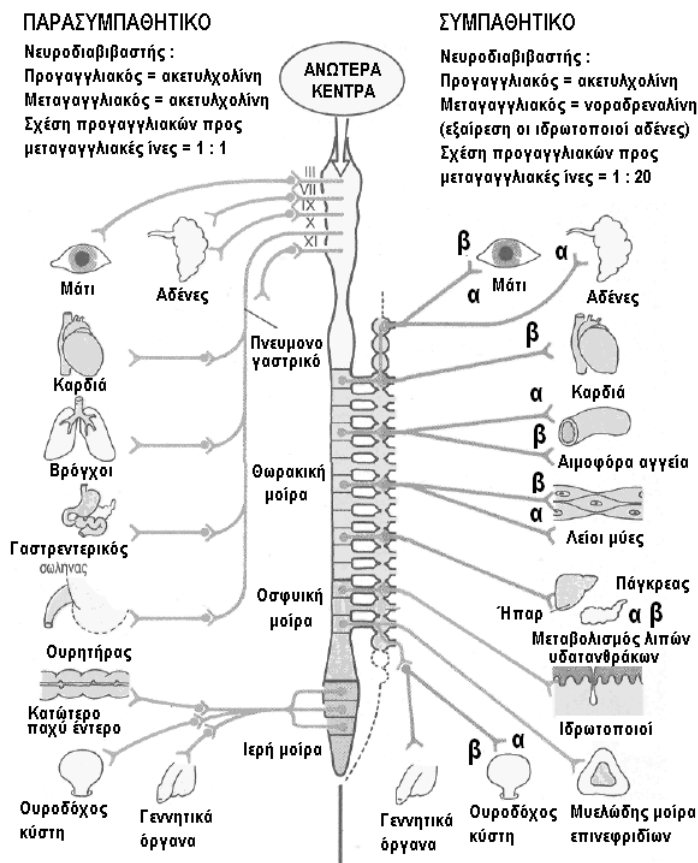
Η φυσιολογική αντίδραση των διαφόρων οργάνων-στόχων μετά από διέγερση του ΑΝΣ μπορεί να είναι είτε άμεση, είτε έμμεση. Η άμεση είναι πρωτογενής αντίδραση και οφείλεται στη διέγερση ή την αναστολή της αυτόνομης νεύρωσης του συγκεκριμένου οργάνου-στόχου. Η έμμεση είναι δευτερογενής (αντανακλαστική) αντίδραση ενός οργάνου και είναι το αποτέλεσμα της φυσιολογικής αντίδρασής του σε μεταβολές του ΑΝΣ (π.χ. αντανακλαστική παρασυμπαθητική βραδυκαρδία μετά από σύσπαση των αγγείων που προκαλείται από διέγερση του συμπαθητικού).

1.3.1.2. Αυτόνομα (σπλαχνικά) αντανακλαστικά

Το ΑΝΣ ουσιαστικά είναι απαγωγό. Παρόλα αυτά χρειάζεται προσαγωγές ώσεις από την περιφέρεια, που παρέχουν πληροφορίες για την κατάσταση του οργανισμού. Οι προσαγωγές ώσεις ξεκινούν από τα σπλάχνα και άλλες δομές με αυτόνομη νεύρωση και καταλήγουν σε κέντρα ολοκλήρωσης του υποθαλάμου, του προμήκη και του ΝΜ. Τα κέντρα αυτά αντιδρούν στα ερεθίσματα και εκπέμπουν, διαμέσου του ΑΝΣ, κατάλληλες αντανακλαστικές ώσεις με τις οποίες ελέγχουν χωρίς τη συμμετοχή της συνείδησης, τη δραστηριότητα των οργάνων-στόχων. Έτσι, το ΑΝΣ λειτουργεί συχνά με τα σπλαχνικά αντανακλαστικά. Για παράδειγμα, η πτώση της αρτηριακής πίεσης επιδρά στους τασεοϋποδοχείς που μειώνουν τη συχνότητα των κεντρομόλων ώσεων προς τα καρδιαγγειακά κέντρα του εγκέφαλου. Αυτό δημιουργεί, διαμέσου του ΑΝΣ, απαγωγές αντανακλαστικές ώσεις, που προκαλούν αύξηση των συμπαθητικών και παράλληλη μείωση των παρασυμπαθητικών ώσεων προς των καρδιά, με αποτέλεσμα ταχυκαρδία και αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων. Με τον τρόπο αυτό το αντανακλαστικό τόξο των τασεοϋποδοχέων αντιδρά στην ελάττωση της αρτηριακής πίεσης. [12].

1.3.1.3. Αδρενεργική λειτουργία

Οι αδρενεργικοί νευρώνες επηρεάζουν πολλές σωματικές λειτουργίες, αλλά οι δράσεις στην κυκλοφορία και στην αναπνοή είναι πολύ σημαντικές. Η Ε και η ΝΕ έχουν αγωνιστική δραστηριότητα στους α και β υποδοχείς. Η ΝΕ έχει ελάχιστη δράση στους β₁ και τους β₂ υποδοχείς. Βασικές διαφορές υπάρχουν ανάμεσα στη χορήγηση εξωγενών κατεχολαμινών και την απελευθέρωση ενδογενών κατεχολαμινών. Η έγχυση ΝΕ μπορεί να προκαλέσει βραδυκαρδία, αλλά όταν απελευθερώνεται ως απάντηση στο stress προκαλεί ταχυκαρ-



Σχήμα 5. Το αυτόνομο νευρικό σύστημα.

διά. Η απάντηση στο stress δεν πρέπει να θεωρηθεί ομοιόμορφη, αλλά μπορεί να ποικίλλει σε ένταση και εκδηλώσεις. Ψυχολογικά και φυσιολογικά ερεθίσματα μπορεί να προκαλέσουν διαφορετικές αντισταθμιστικές απαντήσεις. Ενώ, μια δημόσια ομιλία (mental stress) ενεργοποιεί και το συμπαθητικό και τα επινεφρίδια (έκκριση και αδρεναλίνης), η φυσική άσκηση (physical stress) προκαλεί κυρίως συμπαθητική απάντηση [2, 9, 17, 18].

Η ενεργοποίηση του ΣΣ κινητοποιεί τις εφεδρείες του οργανισμού και θεωρείται ότι έχει καταβολική δράση και έτσι καταναλώνει ενέργεια. Προετοιμάζει συνεπώς τον οργανισμό για «αμυντική αντίδραση» (σύστημα άμεσης δράσης). Η διέγερση του συστήματος αυτού φυσιολογικά συμβαίνει ως απάντηση σε εξωτερικές ή εσωτερικές «προκλήσεις», όπως stress, φυσική δραστηριότητα, γενικευμένες αλλεργικές αντιδράσεις ή άλλες καταστάσεις «έκτακτης ανάγκης». Η ανατομική διεύθεση του ΣΣ περιπλέκει όλα τα συστατικά του κατά τέτοιο τρόπο ώστε το σύστημα αυτό τείνει να συμπεριφέρεται ως ενιαία λειτουργική μονάδα και συχνά ενεργοποιείται (εκφορτίζεται) στο σύνολο του και αυξάνει όλες τις παραμέτρους. Σε ορισμένες περιπτώσεις μικρά τμήματα του ΣΣ μπορούν να λειτουργήσουν ανεξάρτητα, όπως η θερμορύθμιση [19, 20].

Οι παράγοντες που μιμούνται ή μεταβάλλουν τη δραστηριότητα του ΣΣ είναι χρήσιμοι στην αντιμετώπιση αρκετών κλινικών καταστάσεων, όπως υπέρταση, αρρυθμίες, καρδιακή ανεπάρκεια, άσθμα, αλλεργία, shock. Το ΣΣ και ο μυελός των επινεφριδίων συχνά διεγείρονται ταυτόχρονα. Κατά τη διάρκεια περιόδων έντονης συμπαθητικής διέγερσης ο μυελός των επινεφριδίων επιστρατεύεται προοδευτικά με αποτέλεσμα μια αύξηση της έκκρισης E και NE, οι οποίες ενισχύουν τις επιδράσεις της συμπαθητικής διέγερσης.

1.3.1.4. Χολινεργική λειτουργία

Οι δράσεις της ακετυλοχολίνης (ΑΧ) είναι σχεδόν διαμετρικά αντίθετες από εκείνες της ΝΕ και της Ε. Γενικά, οι μουσκαρινικές δράσεις της ΑΧ είναι ποιοτικά ίδιες με εκείνες της διέγερσης του πνευμονογαστρικού. Η ΑΧ είναι η μόνη ενδογενής ουσία που προκαλεί ταυτόχρονα βραδυκαρδία και υπόταση. Στην καρδιά μουσκαρινικοί υποδοχείς, που είναι παρόντες τόσο προσυναπτικά όσο μετασυναπτικά, εμπλέκονται σε αυτές τις δράσεις.

Η ενεργοποίηση του ΠΣ εξυπηρετεί το μεταβολισμό και την «ανασυγκρότηση» των εφεδρειών του σώματος και θεωρείται ότι έχει αναβολική δράση, διατηρεί δηλαδή ενέργεια (επιβράδυνση καρδιακού ρυθμού, ελάττωση αρτηριακής πίεσης κ.α.). Μετριάζει έτσι την υπερβολική αντίδραση του ΣΣ, την οποία αντιστρατεύεται ή εξισορροπεί ελαττώνοντας όλες τις παραμέτρους. Γενικά, το ΠΣ διοικεί δραστηριότητες πιο στενά συνδεδεμένες με τη **διατήρηση** λειτουργιών (όπως πεπτική, ουρογεννητική), επικρατεί σε καταστάσεις τύπου «**ανάπαυσης ή πέψης**» και είναι ουσιαστικό για τη διατήρηση της ζωής. Το ΠΣ, αντίθετα από τη μαζική εκφόρτιση του ΣΣ, είναι ανατομικά και λειτουργικά πιο εντοπισμένο στις δράσεις του και οι λειτουργίες ελέγχου που εξασκεί εμφανίζουν υψηλότερου βαθμού εξειδίκευση. Αποτελείται από σχετικά ανεξάρτητα στοιχεία, δεν αποτελεί ενιαία λειτουργική μονάδα και τα στοιχεία του ενεργοποιούνται χωριστά και έτσι το ΠΣ δρα σε συγκεκριμένα όργανα, όπου προκαλεί ειδικές τοπικές απαντήσεις και ρυθμίζει λειτουργίες που είναι απολύτως απαραίτητες για τη ζωή (καρδιακή, αναπνευστική κ.α.).

1.3.2. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ / ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΕΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ

Όλες οι συμπαθητικές και παρασυμπαθητικές νευρικές ίνες απελευθερώνουν είτε ακετυλοχολίνη (χολινεργικές ίνες) είτε νορεπινεφρίνη (αδρενεργικές ίνες) στα όργανα-στόχους. Τόσο στο συμπαθητικό όσο και στο παρασυμπαθητικό η ακετυλοχολίνη είναι ο κύριος νευροδιαβιβαστής που απελευθερώνεται μεταξύ προγαγγλιακών και μεταγαγγλιακών ινών στα γάγγλια του ΑΝΣ. Συνεπώς, σ' όλες τις προγαγγλιακές ίνες του ΑΝΣ και σ' όλα τα γάγγλια, συμπαθητικά και παρασυμπαθητικά, απελευθερώνεται πάντα ακετυλοχολίνη [2, 9].

Στο παρασυμπαθητικό η ακετυλοχολίνη είναι ο κύριος νευροδιαβιβαστής, που απελευθερώνεται μεταξύ μεταγαγγλιακών ινών και εκτελεστικών κυττάρων. Συνεπώς, όλες οι μεταγαγγλιακές παρασυμπαθητικές ίνες είναι χολινεργικές. Στο συμπαθητικό η νορεπινεφρίνη είναι συνήθως ο κύριος νευροδιαβιβαστής, που απελευθερώνεται μεταξύ μεταγαγγλιακών ινών και εκτελεστικών κυττάρων. Σε ελάχιστες περιοχές του σώματος, που νευρώνονται από το συμπαθητικό, στις τελικές απολήξεις του συμπαθητικού δεν χρησιμοποιείται ως νευροδιαβιβαστής η νορεπινεφρίνη, αλλά η ακετυλοχολίνη (μυελώδης μοίρα επινεφριδίων, ιδρωτοποιοί αδένες, ανορθωτήρες μύες τριχών δέρματος και μερικά αγγεία). Συνεπώς, οι περισσότερες μεταγαγγλιακές συμπαθητικές ίνες είναι αδρενεργικές, ενώ ελάχιστες είναι χολινεργικές [21].

Το βραχύ μήκος των προγαγγλιακών ινών του ΣΣ, η πολλαπλότητα των συνάψεων μιας ίνας καθώς και το μεγάλο μήκος των μεταγαγγλιακών ινών εξασφαλίζουν μεγάλο πεδίο διασποράς της δράσης σε περίπτωση διέγερσης περιορισμένης περιοχής του ΣΣ. Το αντίθετο επικρατεί κατά τη διέγερση του ΠΣ. Η διέγερση του ΣΣ, εξαιτίας της ανατομικής οργάνωσης των γαγγλίων (μεγαλύτερη αποκλίνουσα σύνδεση) και επιπλέον της διέγερσης των επινεφριδίων (έκκριση επινεφρίνης και νορεπινεφρίνης στην κυκλοφορία, που έχουν διάχυτη δράση στον οργανισμό) αποκλίνει περισσότερο, αφορά μεγαλύτερη έκταση και προκαλεί ταχείες, έντονες και γενικευμένες-διάχυτες αντιδράσεις επηρεάζοντας πολλά όργανα στόχους. Παράλληλα, δεν υπάρχει καταλυτικός μηχανισμός να καταστρέφει τη νορεπινεφρίνη. Η διέγερση του ΠΣ αφορά μικρότερη έκταση και εμφανίζεται πιο διακριτή, δηλαδή με πιο εντοπισμένες αντιδράσεις που είναι βραχείας διάρκειας, επειδή κάθε προγαγγλιακός νευρώνας συνάπτεται με περιορισμένο αριθμό μεταγαγγλιακών νευρώνων και εκτελεστικών-οργάνων. Παράλληλα, η ακετυλοχολίνη αδρανοποιείται ταχύτατα από το ένζυμο ακετυλοχολινεστεράση. Έτσι οι λειτουργίες ελέγχου που εξασκούνται από το ΠΣ εμφανίζουν μάλλον υψηλότερου βαθμού εξειδίκευση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΘΩΡΑΚΙΚΗ ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ

2.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

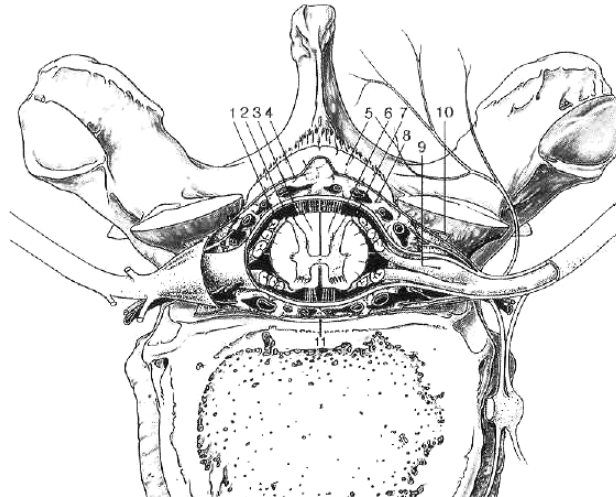
Η πρώτη επισκληρίδιος αναισθησία (ΕΑ) έγινε το 1901 στο Παρίσι, από τον A. Sicard με ιεροκοκκυγική προσπέλαση για την αντιμετώπιση χρόνιου πόνου και το 1921 έγινε η πρώτη οσφυϊκή ΕΑ από τον Pages. Τα επόμενα χρόνια, οι εξελίξεις στον τομέα των φαρμάκων, των τεχνικών και του τεχνολογικού εξοπλισμού, όπως η ανακάλυψη της βελόνης Tuohy το 1945, η σύνθεση της λιδοκαΐνης το 1948 και η τοποθέτηση του πρώτου επισκληρίδιου καθετήρα το 1942 από τους Edwards και Hingson [22], συνετέλεσαν στην ευρεία και ασφαλή εφαρμογή της μεθόδου. Τη δεκαετία του '60 εφαρμόστηκε κυρίως στη μαιευτική και στη γενική χειρουργική αλλά και στον μετεγχειρητικό πόνο με ιδιαίτερη επιτυχία. Η σύνθεση των τοπικών αναισθητικών (ΤΑ) τύπου αμιδίου, που είναι ασφαλέστερα και η καλύτερη γνώση στη χορήγησή τους, βοήθησαν στην ακόμη ευρύτερη εφαρμογή της [23]. Η ανακάλυψη των υποδοχέων των οπιοειδών στις αρχές του '70 και η χορήγησή τους επισκληρίδιως επεξέτεινε τη μέθοδο και στον χρόνιο πόνο, ενώ, η θωρακική προσπέλαση-χορήγηση, χρησιμοποιήθηκε και στην αντιμετώπιση του εμφράγματος [24]. Σήμερα ο επισκληρίδιος νευρικός αποκλεισμός είναι εξαιρετικά δημοφιλής, θεωρείται μέθοδος ασφαλής, εύκολη και αποτελεσματική και χρησιμοποιείται μόνος ή σε συνδυασμό με γενική αναισθησία, για μετεγχειρητική αναλγησία και αντιμετώπιση του οξέως και χρόνιου πόνου, καλοήθους ή κακοήθους αιτιολογίας.

Για την ασφαλή και την επιτυχή εφαρμογή της είναι απαραίτητα:

1. Η άριστη γνώση των ανατομικών στοιχείων της περιοχής και των φαρμακολογικών ιδιοτήτων των φαρμάκων που χορηγούνται.
2. Σωστή επιλογή και προετοιμασία των αρρώστων με άξονα τη γενική τους κατάσταση και την επέμβαση στην οποία θα υποβληθούν.
3. Σωστή επιλογή των επεμβάσεων (είδος, πεδίο, βαρύτητα, χρονική διάρκεια κ.λπ.).
4. Εξασφάλιση και χρησιμοποίηση του απαραίτητου εξοπλισμού και φαρμάκων, τόσο για την εκτέλεσή της όσο και για την παρακολούθηση του αρρώστου διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά, με σκοπό τη διατήρηση των ζωτικών λειτουργιών και την έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπιση των πιθανών επιπλοκών [25].

Ένας σημαντικός λόγος που ο θωρακικός επισκληρίδιος αποκλεισμός είναι δημοφιλής στους βαρέως πάσχοντες είναι η ίδια η νοσηρότητα και θνητότητα που παρατηρείται στον δυτικό κόσμο λόγω της καλπάζουσας αύξησης των καρδιαγγειακών νοσημάτων [26, 27]. Είναι φυσικό ότι αυτοί οι ασθενείς υπόκεινται σε χειρουργικές επεμβάσεις με αυξημένο περιεγχειρητικό κίνδυνο λόγω της συνυπάρχουσας νοσηρότητας [26, 28]. Έτσι ασθενείς με στεφανιαία νόσο δύνανται να υποστούν περιεγχειρητικά διάφορες επιπλοκές όπως αρρυθμίες, έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια και θάνατο ακόμη [29]. Η άριστη περιεγχειρητική αναισθησιολογική και αναλγητική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών παραμένει απροσδιόριστη [30].

Σε πολλές μελέτες αναφέρεται ότι η διέγερση του ΣΣ επιδρά στην ανάπτυξη περιεγχειρητικής ισχαιμίας του μυοκαρδίου [31, 32, 33, 34]. Η διέγερση των κεντρομόλων καρδιακών συμπαθητικών νευρικών ινών μειώνει την διαθεσιμότητα του οξυγόνου στο μυοκάρδιο με αποτέλεσμα την πρόκληση μεταστενωτικής σύσπασης των στεφανιαίων αγγείων που οδηγεί σε ανακατανομή της μυοκαρδιακής αιματικής ροής με συνέπεια τη μείωση της παροχής αίματος στο υπενδοκάρδιο.

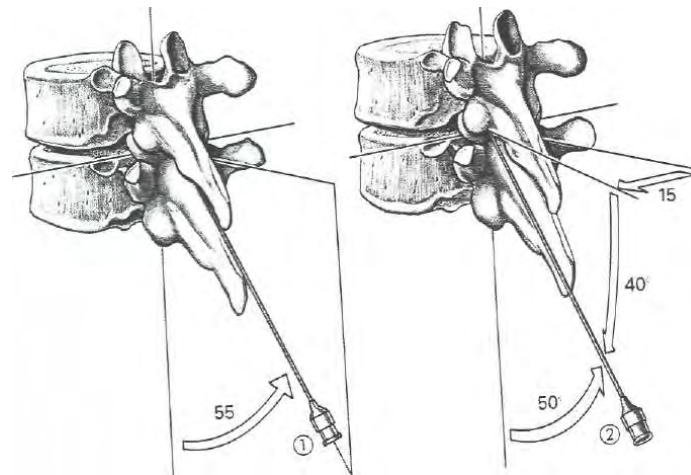


Σχήμα 6. Αραχνοειδής μήνιγγα (2). Υποσκληρίδιος χώρος (3). Σκληρά μήνιγγα (4). Περίοστεο (5). Ωχρός σύνδεσμος (6). Χοριοειδής μήνιγγα (7). Υπαραχνοειδής χώρος (8). Επισκληρίδιος χώρος (9). Οπίσθιο νωτιαίο γάγγλιο (10) [40].

Η κατανάλωση του O_2 του μυοκαρδίου αυξάνεται στην ταχυκαρδία και στην αυξημένη συσταλτικότητα μυοκαρδίου. Η δυσαναλογία μεταξύ προσφοράς και ζήτησης O_2 κατά τη διάρκεια της συμπαθητικής διέγερσης μπορεί να οδηγήσει σε ισχαιμία, ελάττωση του ουδού αρρυθμιών και ανεπάρκεια των κοιλιών. Έχει διαπιστωθεί ότι σε ασθενείς με υψηλή προδιάθεση για ισχαιμική νόσο του μυοκαρδίου (π.χ. ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια), η χρήση της περιοχικής αναισθησίας βελτιώνει την έκβασή τους [35, 36, 37]. Η χρήση της θωρακικής επισκληριδίου αναισθησίας (ΘΕΑ) στοχεύει σε πλέον ειδικό αναστρέψιμο αποκλεισμό των καρδιακών κεντρομόλων και φυγόκεντρων νευρικών ινών και παρέχει διεγχειρητική και μετεγχειρητική αναλγησία ή δραστική αναλγησία στον σθηθαγικό πόνο σε μη χειρουργικούς ασθενείς [38].

2.2. ΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Ο επισκληρίδιος χώρος (EX) του νωτιαίου σωλήνα εκτείνεται από το ινιακό τμήμα του κρανίου μέχρι το ιερό σχίσμα όπου καλύπτεται από το ιεροκοκκυγικό σύνδεσμο. Το περιεχόμενό του αποτελείται από νωτιαία νεύρα, αρτηρίες, φλέβες, λεμφαγγεία και κυρίως λίπος σε σχεδόν υγρή μορφή. Το εξωτερικό του τοίχωμα σχηματίζεται από τον οπίσθιο επιμήκη σύνδεσμο, που καλύπτει την οπίσθια επιφάνεια των σπονδυλικών σωμάτων και των μεσοσπονδυλίων συνδέσμων, από το περίοστεο του αυχένα των αρθρικών αποφύσεων και των πετάλων των σπονδύλων, από τις ρίζες των νωτιαίων νεύρων και από τον ωχρό σύνδεσμο που καλύπτει οπισθοπλάγια το χώρο μεταξύ των πετάλων δύο παρακείμενων σπονδύλων ενώνοντάς τους. Το εσωτερικό όριο του EX είναι η σκληρά μήνιγγα την οποία και περιβάλλει (σχήμα 6) [39]. Ο πρόσθιος EX είναι το στενότερο και πιο αγγειοβριθές τμήμα του, ενώ ο οπίσθιος είναι τριγωνικός και το εύρος του ποικίλλει από 1 -1,5mm στην αυχενική μοίρα, 2,5-3mm στη θωρακική και 5-6mm στην οσφυϊκή μοίρα. Οι πλάγιοι EX σχηματίζονται στη μεσότητα των πλαγίων σπονδυλικών τρημάτων, μέσω των οποίων ο EX επικοινωνεί με τους παρακείμενους ιστούς και απ' όπου εξέρχονται τα αγγεία και τα νωτιαία νεύρα. Το τοίχωμά τους είναι ευένδοτο και αντανακλά την πίεση της περιτοναϊκής ή της θωρακικής κοιλότητας. Έτσι, κάθε αύξηση της πίεσης στους χώρους αυτούς επηρεάζει ανάλογα και την πίεση στον EX.



Σχήμα7. Μέση και παράμεση θωρακική επισκληρίδιος προσπέλαση (τροποποιημένα κατά Cousins).

Ο ΕΧ είναι στενότερος στην έκφυση του οσφυοϊερού και του βραχιονίου πλέγματος. Απεικονιστικά δεν είναι ενιαίος αλλά φαίνεται ότι σχηματίζει κυκλωτερή, ασυνεχή διαμερίσματα που διαχωρίζονται από ζώνες όπου η σκληρά μήνιγγα έρχεται σε άμεση επαφή με το τοίχωμα του νωτιαίου σωλήνα [41]. Το αίμα από τον ΕΧ απάγεται με το έσω σπονδυλικό φλεβικό δίκτυο πρόσθιου και πλάγιου ΕΧ, που προηγουμένως αναστομώνεται με το φλεβικό χοριοειδές πλέγμα. Κεφαλικά, οι επισκληρίδιες φλέβες επικοινωνούν με εκείνες του εγκεφάλου, στην ιερά μοίρα με τις λαγόνιες φλέβες και σ'όλο το μήκος του ΝΜ μέσω των μεσοσπονδυλίων κλάδων επικοινωνούν με το σύστημα της αζύγου και ημιαζύγου φλέβας. Έτσι, τυχόν φάρμακα ή αέρας, που θα δοθούν ενδαγγειακά, θα περάσουν γρήγορα στη συστηματική κυκλοφορία [42].

2.3. ΘΩΡΑΚΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ

Η θωρακική επισκληρίδιος αναισθησία (ΘΕΑ) χρησιμοποιείται όλο και συχνότερα για επεμβάσεις ενδοθωρακικές, θωρακικού τοιχώματος (μαστεκτομή, πλαστική μαστού), άνω κοιλίας, οπισθοπεριτοναϊκές και νεφρικές. Σε μερικά κέντρα χρησιμοποιείται και για επεμβάσεις καρδιάς και θυμεκτομής [43]. Ο ΘΕΧ είναι στενότερος από τον οσφυϊκό ΕΧ και αυτό έχει σημασία για την τεχνική και τη δόση των φαρμάκων. Μικρότερος όγκος ΤΑ χρειάζεται για αποκλεισμό ίσου αριθμού νευροτομιών απ'ότι στην οσφυϊκή ΕΑ. Η δόση είναι 3-9 ml. Επίσης υπάρχει κίνδυνος τραυματισμού του ΝΜ, γι' αυτό καλύτερα η τεχνική να γίνεται από έμπειρο αναισθησιολόγο, σε ξύπνιο άρρωστο, έτσι ώστε αναφορά πόνου ή παραισθησίας θα παραπέμψει σε πιθανό τραυματισμό νευρικού ιστού και σε προσεκτικότερους χειρισμούς, τροποποίηση ή εγκατάλειψη της τεχνικής. Υποστηρίζεται ότι η μεγάλη κεφαλική κλίση της βελόνας σε συνδυασμό με το κυρτό άκρο της, προστατεύουν τη σκληρά μήνιγγα από τραυματισμούς. Η συχνότητα νευρολογικών επιπλοκών δεν είναι μεγαλύτερη στη ΘΕΑ απ'ότι στην οσφυϊκή ΕΑ [44]. Για επεμβάσεις πνεύμονος ή καρδιάς, ο ΕΚ συνιστάται να τοποθετηθεί στο επίπεδο Θ₄-Θ₇, ενώ για άνω κοιλίας και οπισθοπεριτοναϊκές στο Θ₈-Θ₁₀. Τα οδηγία σημεία για την ΘΕΑ είναι ο Α₇, ο Θ₃ που αντιστοιχεί στο ακρώμιο και ο Θ₇ στην κορυφή της ωμοπλάτης [24].

Οι ακανθώδεις αποφύσεις των θωρακικών σπονδύλων από τον Θ₃-Θ₉, εκφύονται με μεγάλη γωνίωση και το κατώτερο άκρο της καθεμίας φθάνει στη μέση του σπονδυλικού τοξου του υποκείμενου σπονδύλου, με αποτέλεσμα ν' αναγνωρίζονται δύσκολα ή και καθό-

λου τα μεσοσπονδύλια διαστήματα. Για τον λόγο αυτό σ' αυτή την περιοχή ενδείκνυται η παράμεση προσπέλαση [45]. Οι ακανθώδεις αποφύσεις των πρώτων και τελευταίων θωρακικών σπονδύλων είναι σχεδόν οριζόντιες. Η προσπέλαση άνω του Θ_3 και κάτω του Θ_9 μπορεί να γίνει και από τη μέση γραμμή με τεχνική όμοια μ' εκείνη της οσφυϊκής επισκληριδίου με μόνη διαφορά τη μεγαλύτερη κεφαλική κλίση της βελόνας που θα σχηματίζει γωνία 45° με το δέρμα. Στη μέση προσπέλαση, λόγω της μεγάλης κλίσης της βελόνας ο ΕΧ μπορεί να αναγνωριστεί σε βάθος 7-9cm, ενώ με παράμεση προσπέλαση στον ίδιο ασθενή σε βάθος 3,5-4cm. Επίσης, επειδή ο ωχρός σύνδεσμος είναι λεπτότερος απ' ότι στην οσφυϊκή μοίρα η αντίληψη της απώλειας της αντίστασης δεν είναι τόσο ξεκάθαρη. Στην παράμεση προσπέλαση η βελόνη εισέρχεται σε απόσταση 1-1,5cm από τη μέση γραμμή στο κατώτερο άκρο της ακανθώδους απόφυσης του υπερκείμενου σπονδύλου, του επιλεγμένου διαστήματος και με κλίση 45° - 55° κεφαλικά και 15° - 25° προς τη μέση γραμμή (σχήμα 7).

2.4. ΚΕΝΤΡΙΚΟΣ ΝΕΥΡΙΚΟΣ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ

Η ραχιαία και η ΕΑ μπορούν να εξασφαλίσουν ικανοποιητική αναισθησία σε εκτεταμένες περιοχές του σώματος. Στη ραχιαία αναισθησία, τα ΤΑ ενίενται πολύ κοντά στους νευρικούς στόχους και εντοπίζονται στις νευρικές ρίζες και στο ΝΜ [46]. Η κυριότερη αιτία της απώλειας της αισθητικότητας και της μυϊκής χάλασης στη διάρκεια της ραχιαίας, είναι η παρουσία του ΤΑ στις ρίζες των νωτιαίων νευρών και στα γάγγλια των οπισθίων ριζών και όχι στο ΝΜ. Σε αντίθεση με τη ραχιαία αναισθησία, μετά από έγχυση στον ΕΧ το ΤΑ εντοπίζεται σε κάποια απόσταση από τους νευρικούς στόχους και επομένως η διάχυσή του μέσω του φραγμού των ιστών είναι πολύ σημαντικός παράγοντας.

Το ΤΑ στον επισκληρίδιο χώρο έρχεται σε επαφή με διάφορα στοιχεία:

1. Τα νωτιαία νεύρα στους παρασπονδυλικούς χώρους.
2. Τα γάγγλια των οπισθίων ριζών.
3. Τις ρίζες των προσθίων και οπισθίων νωτιαίων νευρών με τα περιβλήματα των μηνίγγων.
4. Τις νωτιαίες ρίζες καθώς εξέρχονται από τον ΝΜ.
5. Την περιφέρεια του ΝΜ (μέσω του εγκεφαλονωτιαίου υγρού).

2.4.1. Φυσιολογία του κεντρικού νευρικού αποκλεισμού

Ο νευρικός αποκλεισμός στις οπίσθιες νωτιαίες ρίζες προκαλεί αποκλεισμό της μετάδοσης των αισθητικών, σωματικών και σπλαχνικών ερεθισμάτων ενώ ο αποκλεισμός των ινών των πρόσθιων νωτιαίων ριζών επηρεάζει την κινητική και συμπαθητική νευρική μετάδοση [47, 48, 49]. Η διακοπή της μετάδοσης των επώδυνων ερεθισμάτων και η εξαφάνιση του τόνου των σκελετικών μυών προκαλούν εξαιρετικές χειρουργικές συνθήκες. Η διακοπή νευρικής μετάδοσης διαμέσου νευρικών ινών του αυτόνομου νευρικού συστήματος στο επίπεδο των νωτιαίων ριζών προκαλεί κυρίως συμπαθητικό και λιγότερο παρασυμπαθητικό αποκλεισμό. Έτσι εξηγούνται οι φυσιολογικές μεταβολές που παρατηρούνται κατά τον αποκλεισμό κεντρικών νευρικών ινών και αποδίδονται στην ελάττωση του συμπαθητικού τόνου και την υπερίσχυση του παρασυμπαθητικού. Οι κεντρικοί νευρικοί αποκλεισμοί τυπικά προκαλούν ελάττωση της αρτηριακής πίεσης που μπορεί να συνοδεύεται και από ελάττωση της καρδιακής συχνότητας και της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου. Ο αγγειακός τόνος ελέγχεται κυρίως από νευρικές ίνες που προέρχονται από το Θ_5 έως Θ_1 νευροτόμιο.

Ο αποκλεισμός των ινών αυτών προκαλεί αγγειοδιαστολή των φλεβών που είναι αγγεία χωρητικότητας, λίμναση του αίματος και ελάττωση της φλεβικής επιστροφής στην καρδιά. Η αγγειοδιαστολή των αρτηριών ελαττώνει τις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις. Όταν ο συμπαθητικός αποκλεισμός είναι πολύ υψηλός και περιλαμβάνει τα Θ_1 - Θ_4 νευροτόμια αποκλείεται και η καρδιακή συμπαθητική νεύρωση προκαλώντας σημαντική βραδυκαρδία, ελάττωση της καρδιακής συσταλτικότητας και σημαντική υπόταση. Η αντισταθμιστική υπερίσχυση του παρασυμπαθητικού μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να εξηγήσει την καρδιακή ανακοπή που μπορεί να συμβεί σε υψηλή υπαραχνοειδή αναισθησία [50, 51].

Ο αποκλεισμός των κεντρικών νευρικών ινών γενικά προκαλεί ασήμαντες κλινικά μεταβολές στη φυσιολογία των πνευμόνων. Ακόμα και σε υψηλούς αποκλεισμούς των θωρακικών νευροτόμιων ο αναπνεόμενος όγκος παραμένει αμετάβλητος. Μικρή ελάττωση παρατηρείται στη ζωτική χωρητικότητα που προέρχεται κυρίως από την απώλεια της σύσπασης των κοιλιακών μυών που συμβάλλουν στην έντονη εκπνευστική προσπάθεια. Το φρενικό νεύρο που εκφύεται από τις A_3 - A_5 ρίζες αποκλείεται εξαιρετικά δύσκολα, ακόμα και σε καταστάσεις ολικής ραχιαίας αναισθησίας. Ασθενείς όμως με περιορισμένες αναπνευστικές εφεδρείες που χρησιμοποιούν τους εφεδρικούς αναπνευστικούς μυς μπορεί να εμφανίσουν σημαντική ελάττωση των εισπνευστικών και εκπνευστικών όγκων και κατακράτηση των εκκρίσεων λόγω αδυναμίας να βήξουν.

Η συμπαθητική νεύρωση των σπλάχνων προέρχεται από τα Θ_5 - Θ_1 νευροτόμια και προκαλεί ελάττωση της εντερικής περισταλτικότητας και διατήρηση του τόνου των σφιγκτήρων. Ο αποκλεισμός της συμπαθητικής νεύρωσης οδηγεί σε υπερίσχυση της παρασυμπαθητικής νεύρωσης προκαλώντας έτσι αύξηση της εντερικής κινητικότητας [52, 53]. Η ηπατική αιματική ροή ελαττώνεται και με την ελάττωση της αρτηριακής πίεσης, κυρίως όμως με τους χειρουργικούς χειρισμούς. Η νεφρική αιματική ροή διατηρείται κατά τους κεντρικούς νευρικούς αποκλεισμούς. Αποκλεισμός των οσφυϊκών και ιερών νευροτομιών προκαλεί απώλεια του αυτόνομου ελέγχου της ουροδόχου κύστης με αποτέλεσμα την επίσχεση των ούρων. Στις περιπτώσεις που αναμένεται η διάρκεια του αποκλεισμού να είναι πολύωρη, κρίνεται απαραίτητη η τοποθέτηση καθετήρα για την παροχέτευση των ούρων [54].

Το χειρουργικό τραύμα προκαλεί νευρικές και ενδοκρινικές μεταβολές από την προκαλούμενη φλεγμονή και την ενεργοποίηση των απαγωγών σωματικών και σπλαχνικών νευρικών ινών. Οι μεταβολές αυτές περιλαμβάνουν την αύξηση των επιπέδων της αδρενοκορτικοτρόπου ορμόνης, της κορτιζόλης, της A, της NA και της βαζοπρεσίνης καθώς και την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Οι κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου περιλαμβάνουν τη διεγχειρητική και μετεγχειρητική υπέρταση, την ταχυκαρδία, την υπεργλυκαιμία και την αύξηση του καταβολισμού των πρωτεϊνών, την καταστολή του ανοσοποιητικού μηχανισμού και μεταβολές στη νεφρική λειτουργία. Ανάλογα με την επέμβαση (κάτω κοιλία, άκρα κ.ά.), ο κεντρικός νευρικός αποκλεισμός μπορεί να καταστείλει σε μεγάλο βαθμό την απάντηση του οργανισμού στο χειρουργικό τραύμα [55, 56, 57].

2.4.2. Εκτίμηση του επισκληριδίου αποκλεισμού

Η εκτίμηση του επιπέδου αναισθησίας είναι απαραίτητη πριν τη χειρουργική τομή. Οι πιο συνηθισμένες κλινικές μέθοδοι για να εκτιμηθεί το επίπεδο της αναισθησίας περιλαμβάνουν τον έλεγχο της έκτασης του αισθητικού, του συμπαθητικού και του κινητικού αποκλεισμού και την παρουσία ή την απουσία των αντανακλαστικών απαντήσεων [28].

Αισθητικός αποκλεισμός. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται πιο συχνά για την εκτίμηση της απώλειας της αισθητικότητας είναι η απώλεια της αίσθησης της θερμοκρασίας και της επιπολής και εν τω βάθει αίσθησης αφής και των ελαφρά επώδυνων ερεθισμάτων. Κάθε δοκιμασία απαιτεί έλεγχο χωριστά σε κάθε δερματομιακή περιοχή, αμφοτερόπλευρα και με το ίδιο τρόπο. Για τη δοκιμασία της απώλειας της αίσθησης της **θερμότητας**, που

αποδεικνύει την αρχή της εγκατάστασης του αισθητικού αποκλεισμού, μπορεί να χρησιμοποιηθεί spray χλωριούχου αιθυλίου ή βαμβάκι με οινόπνευμα.

Συμπαθητικός αποκλεισμός. Η έναρξη συμπαθητικού αποκλεισμού υποδηλώνεται κλινικά εφόσον ο άρρωστος αναφέρει αίσθημα ζέστης στα πόδια του, ή με την παρατήρηση της αγγειοδιαστολής στο δέρμα και την ψηλάφηση υψηλότερης θερμοκρασίας στην αποκλεισμένη περιοχή. Η εκτίμηση του συμπαθητικού αποκλεισμού μπορεί πολύ απλά να γίνει με τη μέτρηση της αύξησης της θερμοκρασίας στις περιοχές που έχουν αποκλεισθεί. Οι μεταβολές στην αγωγιμότητα του δέρματος μπορούν να μετρηθούν με ψυχογαλβανικές απαντήσεις. Πιο ακριβείς μέθοδοι (μόνο για ερευνητικούς σκοπούς) είναι η χρήση του μπλε κοβαλτίου και ιωδιούχου αμύλου, ή η απάντηση της δερματικής πληθυσμογραφίας σε πάγο στη διάρκεια πληθυσμογραφίας με φλεβική σύγκλιση. Η ισορροπία της λειτουργικότητας του ΑΝΣ και η εγκατάσταση του συμπαθητικού αποκλεισμού μπορούν να ελεγχθούν με φασματική ανάλυση της μεταβλητότητας του αριθμού των καρδιακών παλμών (HRV). Η Μεταβλητότητα του Αριθμού των Καρδιακών Παλμών (HRV – Heart Rate Variability) μπορεί να θεωρηθεί ως η σφαιρική μεταβλητή που αντανάκλα την δράση αυτών των παραγόντων στα μηνύματα του ΑΝΣ προς την καρδιά. Η φασματική ανάλυση της HRV είναι μια μη επεμβατική μέθοδος εκτίμησης της δραστηριότητας του ΑΝΣ. Οι διακυμάνσεις υψηλότερων συχνοτήτων της καρδιακής συχνότητας (HF: 0,15-0,40 Hz) οφείλονται στον τόνο του παρασυμπαθητικού συστήματος, ενώ οι χαμηλότερες διακυμάνσεις (LF : 0,06-0,1 Hz) είναι δείκτης του συμπαθητικού τόνου. Η σχέση χαμηλής συχνότητας προς υψηλή συχνότητα (LF/HF) θεωρείται δείκτης της ισορροπίας του ΑΝΣ [58, 59, 60].

Αντανακλαστική απάντηση. Μια αδρή εκτίμηση της αισθητικότητας μπορεί να γίνει με την έκλυση αναγκαστικής απάντησης στο τσίμπημα με μια λαβίδα στο κατάλληλο νευροτομιακό επίπεδο. Η έκλυση των αντανακλαστικών όπως του κρεμαστήρος, του πρωκτού και των κοιλιακών τοιχωμάτων μπορούν να χρησιμεύσουν σαν πρόχειροι οδηγοί για την εκτίμηση της επάρκειας του αποκλεισμού.

2.5. ΣΥΝΕΧΗΣ ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ

Μέσα από την βελόνη Tuohy που βρίσκεται στον ΕΧ, εισάγεται λεπτός, πλαστικός καθετήρας που προωθείται 2-4cm μέσα στον ΕΧ και όχι περισσότερο με κεφαλική κατεύθυνση. Αμέσως μετά την τοποθέτηση του καθετήρα ελέγχεται αν πράγματι είναι στον ΕΧ και όχι υπαραχνοειδώς ή ενδαγγειακά. Για το σκοπό αυτό κατεβαίνει το άκρο του καθετήρα χαμηλότερα από το σώμα του αρρώστου. Έξοδος αίματος ή εγκεφαλονωτιαίου υγρού αποτελεί επιβεβαίωση για τη μη σωστή θέση του. Εάν δεν συμβούν τα παραπάνω γίνεται ήπια αναρρόφηση με σύριγγα 2,5 ml. Εάν επιστρέφει αίμα, ο καθετήρας τραβιέται μερικά χιλιοστά, ξεπλένεται και επαναλαμβάνεται η αναρρόφηση. Για τον έλεγχο της θέσης χορηγείται δοκιμαστική δόση ΤΑ (3 ml μίγματος λιδοκαΐνης 2% - επινεφρίνης 1/200.000). Η ενδαγγειακή χορήγηση της επινεφρίνης θα αυξήσει την καρδιακή συχνότητα κατά 30 σφύξεις/1' μέσα σε 20" από τη χορήγηση, διάρκειας 1' περίπου. Τα αποτελέσματα της ενδαγγειακής χορήγησης της επινεφρίνης μπορεί να είναι ψευδώς αρνητικά σε ασθενείς που παίρνουν αποκλειστές των β-υποδοχέων, σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς υπό γενική αναισθησία ή με γενικευμένη αγγειοπάθεια και σε επίτοκες [25].

Πειραματικές και κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει τη επίδραση της επισκληριδίου αναισθησίας/αναλγησίας σε διάφορα συστήματα όπως είναι:

- το καρδιαγγειακό σύστημα**
- ο πηκτικός μηχανισμός**
- η πνευμονική λειτουργία**
- η ανοσία**
- η γνωσιακή λειτουργία**
- η θερμορύθμιση**
- η απάντηση στο stress**

Ο περιεγχειρητικός πόνος δύναται να πυροδοτήσει την απάντηση στο stress διεγείροντας το ΑΝΣ [61]. Θεωρείται ότι είναι μία έμμεση αιτία δημιουργίας επιπλοκών σε όλα σχεδόν τα συστήματα του οργανισμού [62, 63, 64, 65]. Ο συνδυασμός οπιοειδών και τοπικών αναισθητικών επισκληριδίων θεωρείται η κορωνίδα στην αναλγησία και στην καταστολή της απάντησης του οργανισμού στο stress της χειρουργικής επέμβασης [66, 67].

Μελέτες έχουν αποδείξει ότι η διέγερση του ΣΝΣ αυξάνει την καρδιακή νοσηρότητα και αυτό πυροδοτείται με την αύξηση των απαιτήσεων του μυοκαρδίου σε O_2 και την ελάττωση της απόδοσης O_2 στο μυοκάρδιο (πρόσληψη). Η ελάττωση της πρόσληψης O_2 του μυοκαρδίου θεωρείται ότι είναι απ' τις σοβαρότερες αιτίες των επεισοδίων σιωπηρής ισχαιμίας που παρατηρούνται περιεγχειρητικά [68-73]. Μείωση της μυοκαρδιακής πρόσληψης O_2 δύναται να προκαλέσει στεφανιαία αγγειοσύσπαση ή θρόμβωση των στεφανιαίων αγγείων και επιτείνεται από επεισόδια περιεγχειρητικής υποξαιμίας. Εκλεκτικός αποκλεισμός της συμπαθητικής νεύρωσης της καρδιάς (T_1 - T_5) μπορεί να επιτευχθεί με χορήγηση τοπικών αναισθητικών διαμέσου θωρακικού επισκληριδίου καθετήρα. Σε στεφανιαία νόσο, η ΘΕΑ προκαλεί μικρή ελάττωση της καρδιακής παροχής, του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης.

Ο αποκλεισμός της συμπαθητικής νεύρωσης της καρδιάς που προκαλείται με τη χορήγηση ΤΑ δύναται να μειώσει τη μεταστενωτική στεφανιαία αγγειοσύσπαση καθώς και την ισχαιμία του μυοκαρδίου [60]. Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η χορήγηση ΤΑ δια μέσου ΘΕΑ είναι ευεργετική διότι αυξάνει τον λόγο ενδοκάρδιας και επικάρδιας αιμάτωσης [75, 76, 77], διαστέλλει τις στεφανιαίες αρτηρίες, βελτιώνει την ανακατανομή της τριχοειδικής αιματικής ροής στα στεφανιαία και επιπλέον μειώνει τη συμπαθητική διέγερση της καρδιάς.

Η χορήγηση των ΤΑ στη ΘΕΑ προκαλεί ήπιες αιμοδυναμικές μεταβολές που εκδηλώνονται με βραδυκαρδία και πτώση της αρτηριακής πίεσης, όταν δε συνδυάζεται με γενική αναισθησία, τότε εκτός της μείωσης της κατανάλωσης O_2 , βελτιώνει τη διεγχειρητική σταθερότητα και μειώνει την απάντηση στο stress [78, 79, 80, 81, 82, 83]. Παρότι η αναισθησιολογική κοινότητα απέτυχε να αποδείξει το πλεονέκτημα της ΘΕΑ στη θνητότητα, είναι γεγονός ότι επηρεάζει πολλούς δείκτες της νοσηρότητας κατά τη μετεγχειρητική περίοδο και δίδει στον ασθενή μία ομαλή μετεγχειρητική πορεία [82, 84, 85, 86, 87, 88].

Οι μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις συνοδεύονται με διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού και ειδικότερα με υπερπηκτικότητα κατά την περιεγχειρητική περίοδο [85, 86, 89, 90]. Η ΘΕΑ τροποποιεί και βελτιώνει τις διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού. Η αναπνευστική λειτουργία είναι μία άλλη παράμετρος που βελτιώνεται περιεγχειρητικά με τη χρήση της ΘΕΑ [91-99], δηλαδή εμφανίζονται λιγότερα επεισόδια υποξίας σε σύγκριση με τη συστηματική ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή χορήγηση αναλγησίας [64, 99]. Από το γαστρεντερικό σύστημα, ο ειλεός είναι μια συχνά αναμενόμενη επιπλοκή όχι μόνο σε επεμβάσεις κοιλίας αλλά και σε επεμβάσεις άκρων, στο τραύμα, ή σε στρεσογόνες για τον οργανισμό καταστάσεις. Η εμφάνιση ειλεού καθυστερεί την έγκαιρη σίτιση, παράγοντας που επηρεάζει την νοσηρότητα. Η ΘΕΑ με ΤΑ, αποκλείοντας τη διέγερση του ΣΝΣ, μειώνει κατά πολύ την πρόκληση ειλεού [100, 101].

2.5.1.1. Πλεονεκτήματα συνεχούς ΕΑ

Η περιοχική αναισθησία απαιτεί εξειδικευμένη δεξιοτεχνία και μεγαλύτερο χρόνο προετοιμασίας σε σχέση με τη γενική αναισθησία, ωστόσο παρέχει στους αναισθησιολόγους ιδανικές συνθήκες αναισθησίας και ταχύτερη διακίνηση των περιστατικών [102].

Η ΕΑ είναι από τις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες τεχνικές περιοχικής αναισθησίας. Έχει γίνει δημοφιλής γιατί είναι απλή, ασφαλής και έχει χαμηλό οικονομικό κόστος. Είναι απλή γιατί με τη χορήγηση ενός φαρμάκου εξασφαλίζονται άριστες διεγχειρητικές συνθή-

κες, δηλαδή αναλγησία και μυοχάλαση χωρίς να καταστέλλεται το ΚΝΣ. Η διάρκεια της αναισθησίας μπορεί να παραταθεί διεγχειρητικά και της αναλγησίας μετεγχειρητικά. Ελαττώνεται η συνολική δόση των φαρμάκων που απαιτούνται και η τμηματική χορήγησή τους μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης τοξικότητας και ταχυφυλαξίας [103]. Όταν συνδυάζεται με γενική αναισθησία ελαττώνονται οι ανάγκες στα συστηματικά χορηγούμενα αναλγητικά και αναισθητικά φάρμακα. Είναι μέθοδος ασφαλής με την προϋπόθεση ότι τηρούνται όλοι οι κανόνες που καθορίζουν την ποιότητα και ασφάλεια στην αναισθησία.

Η διατήρηση της συνείδησης του αρρώστου είναι σπουδαίο πλεονέκτημα για εκείνους που φοβούνται "τον ύπνο" και επιπλέον επιτρέπει τη συνεργασία χειρουργού – αναισθησιολόγου - αρρώστου όταν είναι απαραίτητο π.χ. σε διουρηθρικές ουρολογικές επεμβάσεις, σε διαβητικούς, σε επίτοκες κ.α [104, 105]. Περιορίζει τη νευροενδοκρινική διέγερση του οργανισμού (stress response) που συνοδεύει την εγχείρηση [106]. Η καταστολή του περιεγχειρητικού stress έχει ιδιαίτερη σημασία για τους ανοσοκατεσταλμένους και τους καρκινοπαθείς γιατί θεωρείται ότι περιορίζονται έτσι οι υποτροπές της νόσου και καθυστερεί η εμφάνιση μεταστάσεων. Επίσης αρκετές μελέτες υποστηρίζουν ότι η ΘΕΑ και κυρίως η επισκληρίδιος μετεγχειρητική αναλγησία (EMA) ελαττώνει τη νοσηρότητα και θνητότητα των αρρώστων της ομάδας αυξημένου κινδύνου μέχρι και 2 μήνες μετά την εγχείρηση, βελτιώνοντας τη μετεγχειρητική τους πορεία και επιταχύνοντας την ανάρρωσή τους [107]. Ελαττώνει την περιφερική απώλεια αίματος διεγχειρητικά, τη συχνότητα θρομβοεμβολικών επεισοδίων και τις θρομβώσεις των αγγειακών μοσχευμάτων μετεγχειρητικά [86, 108, 109].

Στις ενδοκοιλιακές επεμβάσεις εξασφαλίζει εξαιρετικές διεγχειρητικές συνθήκες λόγω μυοχάλασης των κοιλιακών τοιχωμάτων, διατήρησης του τόνου και σχετικής ελάττωσης του όγκου του εντέρου και μείωσης της αιμορραγίας. Μετεγχειρητικά, χαρακτηριστική είναι η ελαττωμένη συχνότητα μετεγχειρητικού ειλεού και ρήξης των αναστομώνσεων αλλά και η ταχύτερη σίτιση των αρρώστων από το στόμα [45].

Μετεγχειρητικά, η επαρκής Ε αναλγησία ελαττώνει την καρδιακή νοσηρότητα, τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού, τις επιπλοκές απ' το αναπνευστικό σύστημα και την παραμονή στη ΜΕΘ [110]. Παρατηρείται αναστροφή ισχαιμικών επεισοδίων σε αρρώστους με ισχαιμική καρδιοπάθεια και μικρότερες αιμοδυναμικές μεταβολές σε υπερτασικούς [111]. Η τμηματική θωρακική ΕΑ είναι ευεργετική σε αρρώστους με στηθάγχη ή έμφραγμα διότι αυξάνει τον εστενωμένο αυλό των στεφανιαίων και βελτιώνει τη σχέση προσφοράς/ζήτησης O₂ [112]. Η ελάττωση του μετεγχειρητικού πόνου περιορίζει την εμφάνιση υποαερισμού, ατελεκτασίας, κατακράτησης εκκρίσεων και πνευμονίας που είναι αποτέλεσμα δυσλειτουργίας των αναπνευστικών μυών λόγω του πόνου [113]. Επίσης επιταχύνεται η κινητοποίηση του αρρώστου. Πολλά από τα αναφερθέντα ευεργετήματα της ΕΑ συνδέονται άμεσα με τη χορήγηση ΤΑ διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά [114, 115].

Η ενεργητική επιθετική φυσικοθεραπεία με ισχυρή αναλγησία είναι η καλύτερη στρατηγική για την έκβαση του ασθενούς μετά από τη χειρουργική επέμβαση [116]. Η ΘΕΑ/Α θεωρείται ως η «gold standard» τεχνική όταν συγκρίνεται με άλλα είδη αναλγησίας όπως είναι η συστηματική αναλγησία [117, 118, 119] ή και άλλες εναλλακτικές μέθοδοι περιοχικής αναισθησίας όπως ο θωρακικός παρασπονδυλικός αποκλεισμός, ο αποκλεισμός των μεσοπλευρίων νεύρων, η περιοχική διήθηση. Ο θωρακικός παρασπονδυλικός αποκλεισμός μπορεί να θεωρηθεί ως συγκρίσιμος με τη ΘΕΑ όσον αφορά τον αριθμό παρενεργειών (π.χ. κατακράτηση ούρων, υπόταση, ναυτία και έμετο) δεν παρέχει όμως την ίδια ποιότητα αναλγησίας [120].

Η εμφάνιση χρόνιου επιμένου πόνου μετά από θωρακοτομή αγγίζει το 67 % των ασθενών και μπορεί να διαρκεί για περίπου 6 μήνες. Δύναται δε να οδηγήσει σε απίστευτη καταπόνηση και αναπηρία. Ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός είναι άγνωστος οδηγεί όμως σε σταθερό συνεχή πόνο. Ως πιθανή αιτία αναφέρεται η περιφερική και κεντρική απευαισθητοποίηση του ΝΣ [121, 122].

Σε χειρουργική επέμβαση που περιλαμβάνει έντονο περιεγχειρητικό πόνο, άγχος, κατάθλιψη, η ΘΕΑ/Α υπερτερεί των άλλων τεχνικών και είναι η τεχνική επιλογής για θωρακοτομές. Η μετεγχειρητική πνευμονική δυσλειτουργία ως αποτέλεσμα αναισθησίας και επεμβάσεως –αναμενόμενη διαταραχή – παραμένει η σημαντικότερη αιτία μετεγχειρητικής νοσηρότητας. Κάθε τεχνική που θα βελτιώνει την πνευμονική δυσλειτουργία θα επηρεάζει την τελική έκβαση [123, 124, 125]. Η πνευμονική δυσλειτουργία σε επεμβάσεις άνω κοιλίας και θώρακος ξεκινά με την έναρξη του χειρουργείου και βαίνει μειούμενη για τις επόμενες 7-14 ημέρες μετεγχειρητικά. Η σημαντικότερη επίδραση είναι η μείωση της FRC που ξεκινά άμεσα μετεγχειρητικά, φθάνει στο κατώτατο όριο σε 24-48 ώρες και επανέρχεται στα φυσιολογικά σε μία εβδομάδα [126, 127].

Η απάντηση στο stress της χειρουργικής επέμβασης δεν είναι δυνατόν να αποφευχθεί, μπορεί όμως να ελαττωθεί με τη χρήση της ΘΕΑ/Α. Αυτό συμβαίνει γιατί δεν είναι δυνατή η απόλυτη καταστολή της δραστηριότητας του ΣΝΣ, που απαιτεί ολικό αποκλεισμό (Θ₁-I₅). Πιθανόν και πάλι να μην ήταν τέλειος ο αποκλεισμός του stress καθότι υπάρχουν κυτοκίνες που εκκρίνονται άμεσα στη κυκλοφορία από το τοπικό τραύμα και τη βλάβη [128, 129]. Η ΘΕΑ με τα ΤΑ και οπιοειδή επηρεάζουν το χειρουργικό stress με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης. Τα οπιοειδή π.χ. παράγουν αναλγησία με τροποποίηση των αλγαισθητικών οδών στο ΚΝΣ ενώ τα ΤΑ αποκλείουν μη ειδικές αλγαισθητικές νευρικές ίνες και μη αλγαισθητικές οδούς. Η ΘΕΑ/Α πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον 5 ημέρες στη μετεγχειρητική περίοδο για την ελαχιστοποίηση του χειρουργικού stress καθότι η απάντηση του οργανισμού ξεκινά αμέσως μετά την χειρουργική επέμβαση και συνεχίζεται για αρκετές ημέρες. Η χρήση ΘΕΑ μόνο για 24 ώρες επηρεάζει μόνο την καταβολική φάση του stress [130, 131].

Επιπλέον η ΘΕΑ επηρεάζει και τους αμυντικούς μηχανισμούς του οργανισμού (ανοσία). Για παράδειγμα η κυτταρική και χυμική ανοσία επηρεάζονται σημαντικά μετά τη χειρουργική επέμβαση [132, 133]. Αν και η αιτία της μετεγχειρητικής ανοσοκαταστολής είναι άγνωστη φαίνεται ότι διάφοροι μεσολαβητές της απάντησης stress παραμένουν για αρκετό χρονικό διάστημα και προδιαθέτουν στην ανάπτυξη μετεγχειρητικών μεταστάσεων καρκίνου ή να διευκολύνουν την ανάπτυξη του όγκου. Πειραματικές μελέτες απέδειξαν ότι υψηλές συγκεντρώσεις ΤΑ αναστέλλουν άμεσα τη δραστηριότητα των λευκοκυττάρων. Επίσης η επισκληρίδιος χορήγηση αναισθητικών / αναλγητικών συνοδεύεται από ήπια διαφύλαξη της κυτταρικής και χυμικής ανοσίας. Ο συνδυασμός γενικής αναισθησίας με περιτομική αναισθησία (ΘΕΑ) φαίνεται να υπερτερεί στο φαινόμενο της ανοσίας έναντι της γενικής αναισθησίας. Επίσης χαμηλές συγκεντρώσεις ΤΑ της ομάδας των αμιδίων μετά από επισκληρίδιο χορήγηση εμφανίζουν ήπιες αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες [134,135,136, 137].

2.5.1.2. Μειονεκτήματα της ΕΑ

Η διατήρηση της συνείδησης αποτελεί σοβαρό μειονέκτημα για εκείνους τους ασθενείς που θέλουν "να μην καταλάβουν τίποτα" στην επέμβαση. Επίσης, η εγρήγορση του αρρώστου απαιτεί κατάλληλη συμπεριφορά από το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό του χειρουργείου. Συχνά η αδυναμία να κινήσει τα άκρα, του προκαλεί δυσφορία, γι' αυτό πρέπει προεγχειρητικά να ενημερωθεί για το τι θα γίνει και πόσο θα διαρκέσει. Ο αποκλεισμός του ΣΝΣ με πιθανές επιπτώσεις στο κυκλοφορικό και γενικά η μη δυνατότητα πρόβλεψης της ποιοτικής και ποσοτικής μεταβολής στη φυσιολογική λειτουργία των συστημάτων είναι ένα ακόμη μειονέκτημα. Η μεγάλη δόση τοπικών αναισθητικών που απαιτείται, μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες από αποκλεισμό του συμπαθητικού αλλά και από αύξηση της συγκέντρωσής τους στη συστηματική κυκλοφορία.

2.5.1.3 Συνδυασμός ΕΑ με γενική αναισθησία

Ο συνδυασμός "ελαφράς γενικής αναισθησίας" με ΟΕΑ ή ΘΕΑ εφαρμόζεται σε παρατεταμένες επεμβάσεις θώρακος, άνω και κάτω κοιλίας, πυέλου και μεγάλων αγγείων. Τα πλεονεκτήματα του συνδυασμού είναι η δυνατότητα πλήρους ελέγχου του αναπνευστικού συστήματος, η μεγαλύτερη καρδιαγγειακή σταθερότητα, η αποφυγή υπέρτασης και αρρυθμιών, η γρήγορη χωρίς πόνο αφύπνιση και η ταχεία επάνοδος των ανταναισθηστικών. Μειονέκτημα της μεθόδου είναι η υπόταση που είναι μεγαλύτερη απ' ό,τι αν εφαρμοσθεί η κάθε τεχνική μόνη της. Είναι αποτέλεσμα του συμπαθητικού αποκλεισμού που προκαλούν τα ΓΑ σε συνδυασμό και με την αγγειοδιασταλτική και καρδιοκατασταλτική δράση των αναισθητικών και αναλγητικών φαρμάκων. Έτσι, προτείνεται πρώτα να γίνει και να εγκατασταθεί η ΕΑ, να εκτιμηθεί η ένταση του συμπαθητικού αποκλεισμού και να αποκατασταθεί το προφορτίο με χορήγηση υγρών και σωστή θέση του αρρώστου. Αμέσως μετά να γίνει η γενική αναισθησία με τιτλοποίηση των αναισθητικών και αναλγητικών φαρμάκων, κατά την εισαγωγή και τη διατήρηση της αναισθησίας [138]. Προσοχή απαιτείται και με τον μηχανικό αερισμό γιατί ελαττώνει τη φλεβική επαναφορά. Στην αντιμετώπιση της υπότασης βοηθούν η ελαφρά ανάρροπη θέση του σώματος του αρρώστου ώστε να αυξηθεί η φλεβική επαναφορά, η χορήγηση μικρών δόσεων ατροπίνης ώστε να διατηρηθεί η καρδιακή συχνότητα περίπου στις 90 σφύξεις/λεπτό και η χορήγηση εφεδρίνης όταν η υπόταση είναι μεγάλη και επίμονη. Ο συνδυασμός ελαφράς γενικής αναισθησίας και επισκληριδίου μέχρι το ύψος του Θ₅ θεωρείται ασφαλής τεχνική για τους αρρώστους σε καλή γενική κατάσταση [139, 140].

2.5.2. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Η ΕΑ ενδείκνυται σε επεμβάσεις κάτω κοιλίας, περινέου, κάτω άκρων και μαιευτικές με απόλυτη ένδειξη τα επείγοντα χειρουργεία αυτής της περιοχής όταν ο άρρωστος δεν είναι νηστικός. Ενδείκνυται επίσης σε επεμβάσεις άνω κοιλίας και θώρακος, όπου όμως το ύψος της αναλγησίας θα πρέπει να φτάσει το Θ₄ ή να γίνει τμηματική θωρακική αναισθησία. Επίσης έχει ένδειξη όταν η διασωλήνωση προβλέπεται ή είναι δύσκολη ή αδύνατη, σε υποψία κακοήθους υπερπυρεξίας και σε μυοπάθειες [104]. Ιδιαίτερη ένδειξη έχει η ΕΜΑ σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, όταν κάνουν μεγάλες επεμβάσεις, γιατί η ποιότητα και η ασφάλεια που παρέχει, υπερέχουν των συμβατικών αναλγητικών μεθόδων [105].

2.5.3. ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Σοβαρές αντενδείξεις, όπως και στη ραχιαία αναισθησία, είναι η διαταραχή του πηκτικού μηχανισμού, η θρομβοκυτταροπενία και η κατηγορηματική άρνηση του αρρώστου [141]. Οι σχετικές αντενδείξεις επίσης είναι κοινές με τη ραχιαία αναισθησία όπου και αναφέρονται εκτενώς [142]. Πρέπει να τονισθεί ότι σ' όλες τις περιπτώσεις όπου υπάρχουν αντενδείξεις, η ΕΑ δεν είναι πάντοτε απόλυτα ασφαλής και πρέπει να ενημερώνεται γι' αυτό ο άρρωστος, το περιβάλλον του και ο χειρουργός, να γίνεται από έμπειρο αναισθησιολόγο και να είναι ατραυματική (λεπτή βελόνη, μέση προσπέλαση, όχι πολλές προσπάθειες ούτε υπερβολική προώθηση του καθετήρα) [143, 144, 145]. Γενικά πρέπει να σταθμίζονται τα πλεονεκτήματα και οι κίνδυνοι από την ΕΑ για κάθε άρρωστο ξεχωριστά.

2.5.4. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΚΑΙ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Τραυματισμός της σκληράς μήνιγγας

Μπορεί να γίνει από την είσοδο της βελόνης ή του καθετήρα στον ΕΧ. Έχει συχνότητα 0,16%-2,5% και γίνεται αντιληπτός από τη ροή ΕΝΥ. Στην περίπτωση αυτή αφαιρείται η βελόνη ή ο καθετήρας και η πιθανότητα πονοκέφαλου κυμαίνεται από 16% - 86%. Λαμβάνονται τα γνωστά μέτρα πρόληψης του πονοκέφαλου όπως και στη ραχιαία αναισθησία.

Η προληπτική χορήγηση NaCl 0,9% ή αίματος στον EX πριν την απομάκρυνση της βελόνης ή του καθετήρα είναι υπό συζήτηση.

Σε περίπτωση που δεν αναγνωρισθεί η υπαραχνοειδής θέση του καθετήρα, η χορήγηση μεγάλης δόσης ΤΑ θα προκαλέσει υψηλή ή και ολική ραχιαία αναισθησία και μέσα σε μερικά λεπτά θα εγκατασταθεί εκτεταμένος κινητικός αποκλεισμός και αποκλεισμός του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Κλινικά, το αποτέλεσμα είναι καταστολή του καρδιαγγειακού συστήματος αλλά και της αναπνευστικής λειτουργίας λόγω του εκτεταμένου - υψηλού κινητικού αποκλεισμού και της ισχαιμίας του αναπνευστικού κέντρου από την υπόταση. Ο αναισθησιολόγος πρέπει να αναγνωρίσει έγκαιρα την επιπλοκή και να υποστηρίξει ταχύτατα τις ζωτικές λειτουργίες μέχρι να περάσει η δράση των ΤΑ, με διασωλήνωση, αποκατάσταση του αγγειακού τόνου, του προφορτίου, του καρδιακού ρυθμού και της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου.

Τραυματισμός αγγείου

Αίμα κατά την εφαρμογή της ΕΑ εμφανίζεται περίπου στο 10 - 22% των περιπτώσεων [145]. Ανατομικά, η περιοχή όπου εκτελείται η τεχνική είναι αγγειοβριθής (βλ.: § 2.2.). Η έξοδος αίματος από την βελόνη ή τον καθετήρα δεν μπορεί να προβλεφθεί, θεωρείται ωστόσο συχνότερη επί εργώδους ή δύσκολης τεχνικής. Επί μη αναγνώρισης της ενδαγγειακής θέσης της βελόνης ή του καθετήρα, η ενδοφλέβια πλέον χορήγηση της μεγάλης δόσης ΤΑ σε συνάρτηση και με την ταχεία χορήγηση, προκαλούν εμφάνιση τοξικότητας από υπερδοσολογία. Το ενδεχόμενο ενδοφλέβιας χορήγησης υπάρχει και επί μη εμφανούς τραυματισμού αγγείου που δηλώνεται με έξοδο αίματος. Υπενθυμίζεται ότι ο EX έχει χαμηλότερη (αρνητική) πίεση από τα παρακείμενα φλεβικά δίκτυα. Για τους λόγους αυτούς, η συγχορήγηση ελάχιστης δόσης αδρεναλίνης κατά τη δοκιμαστική δόση (βλ.: § 2.5.) μπορεί να προειδοποιήσει για την μερική ή ολική ενδαγγειακή απορρόφηση των αναισθητικών – αναλγητικών φαρμάκων. Στην περίπτωση εξόδου αίματος από τη βελόνη ή τον καθετήρα, ο αναισθησιολόγος οφείλει να βεβαιωθεί για την μη ενδαγγειακή θέση, άλλως θα πρέπει να εκτελέσει εκ νέου την τεχνική.

Αιμάτωμα

Ο τραυματισμός αγγείου κατά την επισκληρίδιο τεχνική δεν είναι σπάνιος (3-11%), ωστόσο τις περισσότερες φορές είναι χωρίς συνέπειες [146]. Σπάνια δημιουργείται αιμάτωμα που πιέζει τον ΝΜ και η βαρύτητα της επιπλοκής εξαρτάται απ' τη θέση και το μέγεθός του. Στην βαρύτερη νευρολογική εικόνα συμπεριλαμβάνονται αισθητικές και κινητικές διαταραχές των κάτω άκρων, διαταραχές ούρησης και αφόδευσης κ.λπ., μέχρι εικόνα παραπληγίας. Η συχνότητα του αιματώματος είναι: 1:190.000 - 1:200.000 κεντρικούς αποκλεισμούς όταν δεν υπάρχουν παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο [143]. Κύριος προδιαθεσικός παράγων είναι η διαταραχή του πηκτικού μηχανισμού, υπεύθυνος για το 68 % των επισκληριδίων αιματωμάτων. Άλλοι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο είναι η πολλαπλή, δύσκολη και τραυματική προσπέλαση, η παρουσία ανατομικών ανωμαλιών της ΣΣ και του ΝΜ, η διάταση του επισκληριδίου φλεβικού δικτύου π.χ. λόγω εγκυμοσύνης, η μεγάλη ηλικία, ο συνδυασμός περισσότερων του ενός παραγόντων που οδηγούν σε αιμορραγική διάθεση π.χ. LMWH, ασπιρίνη, NSAD κ.ά. και η αναφορά επιβαρυντικών στοιχείων στο ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό του αρρώστου σε σχέση με τον πηκτικό μηχανισμό [147]. Ο Ε καθετήρας συνοδεύεται από υψηλότερο ποσοστό αιματωμάτων απ' ότι η απλή ΕΑ (one shot) [143, 148]. Οι σύγχρονοι καθετήρες, παρά τη βελτίωση στο υλικό κατασκευής αναφορικά με την ατραυματικότητα, αποτελούν ένα επιπλέον μηχανικό στοιχείο, πέραν της βελόνης Tuohy, που προωθείται στον αγγειοβριθή περίξ χώρο. Επιπλέον, κατά ή μετά την τοποθέτησή του, ο καθετήρας μπορεί να υποστεί γωνίωση ή άλλες παραμορφώσεις και να χάσει τα μηχανικά του χαρακτηριστικά που, τουλάχιστον όταν είναι άθικτος, θεωρούνται

βιοσυμβατά. Έτσι, τόσον η τοποθέτηση όσο και η αφαίρεση του Ε καθετήρα πρέπει να γίνονται λαμβάνοντας υπ' όψη την κατάσταση του πηκτικού μηχανισμού του ασθενή.

Σύνδρομο πρόσθιας νωτιαίας αρτηρίας

Επιπλοκή από θρόμβωση ή σπασμό της αρτηρίας αυτής και που οφείλεται σε άμεσο τραυματισμό της, σε ισχαιμία λόγω υπότασης και σε πίεσή της από μεγάλο όγκο ΤΑ στον ΕΧ. Είναι πολύ σπάνια. Τα συμπτώματα εμφανίζονται απότομα, μετά την αποδρομή της ΕΑ και είναι παραπληγία με διατήρηση κάποιου βαθμού αισθητικότητας, δεδομένου ότι τα ανιόντα (οπίσθια) δεμάτια μπορεί να διατηρούν άλλοτε άλλο βαθμό λειτουργικότητας. Επιβαρυντικοί παράγοντες είναι η μεγάλη ηλικία και η αγγειακή νόσος.

Άλλες νευρολογικές επιπλοκές

Είναι σπάνιες αλλά εξαιρετικά σοβαρές γιατί είναι δυνατό να προκαλέσουν μόνιμες βλάβες [149]. Οφείλονται σε άμεση βλάβη των νευρικών ιστών από τη βελόνη ή τον καθετήρα, σε ενδονευρική έγχυση ή σε νευροτοξική δράση των χορηγούμενων φαρμάκων και σε πίεση ή ισχαιμία του ΝΜ. Μπορεί όμως να είναι αποτέλεσμα των χειρουργικών χειρισμών, της θέσης του αρρώστου ή προϋπάρχουσας παθολογικής κατάστασης. Υπάρχουν αναφορές όπου η αβίαστη αρχική ενοχοποίηση της Ε τεχνικής αντικαταστάθηκε, μετά από προσεκτική ανάλυση των ειδικών παραγόντων ή της εξελισσόμενης κλινικής εικόνας, από τα πραγματικά αίτια της επιπλοκής. Έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις παραπληγίας χωρίς να έχει γίνει περιοχική αναισθησία [150]. Η πρόβλεψη και πρόληψη αυτών των επιπλοκών καθώς και η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία είναι οι σπουδαιότεροι παράγοντες για την ασφαλή διαχείριση της ΕΑ. Για το σκοπό αυτό μετεγχειρητικά επιβάλλεται η στενή παρακολούθηση του αρρώστου και είναι προτιμότερη η χορήγηση οπιοειδών ή ΤΑ σε μικρές συγκεντρώσεις ώστε να μη καλυφθεί η νευρολογική εικόνα από εκτεταμένο κινητικό νευρικό αποκλεισμό.

Απόστημα, σηπτική ή άσηπτη μηνιγγίτιδα

Είναι μερικές ακόμη από τις νευρολογικές επιπλοκές που αναφέρονται μετεγχειρητικά, φλεγμονώδους αιτιολογίας [151]. Παράγοντες που αυξάνουν τη συχνότητά τους είναι η φλεγμονή στο σημείο εισόδου της βελόνης, ο σακχαρώδης διαβήτης, η μη τήρηση των κανόνων αντισηψίας, η ανοσοκαταστολή, η νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, ο καρκίνος, η λήψη κορτικοστεροειδών, ο αλκοολισμός και η καχεξία [142]. Μέτρα πρόληψης είναι οι άσηπτοι χειρισμοί και η σχολαστική τοπική φροντίδα. Σημαντική είναι η στενή παρακολούθηση των αρρώστων για εμφάνιση συμπτωμάτων που είναι πόνος στην πλάτη, πυρετός, αύξηση των λευκών και τέλος παραπληγία [146]. Θεραπευτικά χορηγούνται αντιβιοτικά ή γίνεται χειρουργική αντιμετώπιση του αποστήματος.

Υπόταση

Η υπόταση στην ΕΑ είναι μικρότερη, εγκαθίσταται βαθμιαία και αργότερα απ' ό τι στη ραχιαία, δίνοντας έτσι χρόνο για την ανάπτυξη αντιρροπιστικών μηχανισμών και έγκαιρη αντιμετώπιση. Η τμηματική χορήγηση του ΤΑ ελαττώνει το ύψος και την ταχύτητα εγκατάστασης του συμπαθητικού αποκλεισμού, ενώ αντίθετα η προσθήκη επινεφρίνης αυξάνει την ένταση του αποκλεισμού και επιδεινώνει την υπόταση.

Επιπλοκές από το αναπνευστικό σύστημα

Η υψηλή ΕΑ μπορεί να προκαλέσει παράλυση των αναπνευστικών μυών με σοβαρές συνέπειες στους ηλικιωμένους και τους αναπνευστικούς αρρώστους, ενώ είναι καλά ανεκτή από τους αρρώστους με φυσιολογικό αναπνευστικό. Καλό είναι να αποφεύγεται η α-

μιγής υψηλή ΕΑ (Θ₇) στην προαναφερθείσα κατηγορία αρρώστων. Η άπνοια μετά υψηλή ΕΑ μπορεί να είναι και αποτέλεσμα ισχαιμίας του προμήκους από έντονη υπόταση ή συνέπεια της χορήγησης οπιοειδών.

Οι επιπλοκές που αναφέρθηκαν αλλά και η βραδυκαρδία, η επίσχεση ούρων, η οσφυαλγία, η ναυτία, ο έμετος, το ρίγος είναι μερικές ακόμη επιπλοκές κοινές στην επισκληρίδιο και τη ραχιαία αναισθησία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΤΟΠΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ

3.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τοπικά αναισθητικά (ΤΑ), όταν χορηγηθούν πλησίον νευρικού ιστού και σε κανονικές συγκεντρώσεις, προκαλούν αναστρέψιμο αποκλεισμό της νευρικής αγωγιμότητας. Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται σε πληθώρα εφαρμογών στην Ιατρική. Η ιστορία των εφαρμογών των τοπικών αναισθητικών στην Ιατρική αρχίζει με την απομόνωση και μελέτη της κοκαΐνης, περί την προτελευταία δεκαετία του 19^{ου} αιώνα. Σχεδόν συγχρόνως, οι Guedicke, Niemann, von Anrep, Koller, Halsted και Hall την απομόνωσαν και περιέγραψαν τις φαρμακολογικές και αναισθητικές της ιδιότητες στα περιφερικά νεύρα και στον οφθαλμό. Το 1885, ο Corning πέτυχε υπαραχνοειδή αναλγησία σε πειραματόζωο και τη χρησιμοποίησε για επισκληρίδιο αποκλεισμό και το 1898 ο Bier τη χρησιμοποίησε για νωτιαίο υπαραχνοειδή αποκλεισμό σε ασθενή που υποβλήθηκε σε ακρωτηριασμό κάτω άκρου. Το 1904, η σύνθεση της νοβοκαΐνης (προκαΐνης) από τον Einhorn και η διάδοσή της από τον Braun την καθιέρωσαν σαν το κύριο τοπικό αναισθητικό στην κλινική πράξη. Η τετρακαΐνη και η χλωροπροκαΐνη είναι άλλες ενώσεις εστερικού τύπου που παρέμειναν σε χρήση για πολλά χρόνια. Η σύνθεση της λιδοκαΐνης από τους Lofgren & Lundqvist το 1943 και στη συνέχεια η χρήση της από τον Gordh το 1948, εκτόπισε βαθμιαία όλα τα τοπικά αναισθητικά. Η λιδοκαΐνη αποτέλεσε για δεκαετίες το πρότυπο σύγκρισης και το σημείο αναφοράς για τα φάρμακα αυτά. Η λιδοκαΐνη δεν είναι εστέρας του βενζοϊκού οξέος αλλά αμιδοπαράγωγο του διαιθυλαμινοακετικού οξέος. Τα πλεονεκτήματά της οδήγησαν στην κατεύθυνση σύνθεσης αμιδίων μέχρι και σήμερα [152].

Σήμερα, τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται με διάφορους τρόπους, όπως:

- Στην τοπική ή επιφανειακή αναλγησία με τη μορφή αλοιφής π.χ. επάλειψη με κρέμα EMLA (Eutectic Mixture of Local Anesthetics) για επίτευξη αναλγησίας, επάλειψη του τραχειοσωλήνα κατά τη διασωλήνωση [153, 154]
- Αναλγησία δια διηθήσεως των ιστών τοπικά. Χρησιμοποιούνται έτσι για αναλγησία σε περιοχή που θα γίνει χειρουργική τομή. Χρησιμοποιούνται τους για τη θεραπεία των μυϊκών σπασμών, θλάσεων, τενοντιτίδων, επικονδυλιτίδων, περιαρθριτίδων, και για την ανώδυνη ανάταξη κατεαγόντων οστών κατόπιν διηθήσεως της περιοχής του κατάγματος [155].
- Χρησιμοποιούνται κατά τον αποκλεισμό νεύρων. Ενίεται το ΤΑ γύρω από τα νεύρα ή στο περίβλημα αυτών και έτσι αναστέλλεται η κινητική και αισθητική μετάδοση από και τους την νευρούμενη περιοχή και έτσι δημιουργούνται άριστες συνθήκες χειρουργικής αναισθησίας. Επιπλέον, οι τεχνικές αυτές μπορεί να στοχεύουν σε αποκλεισμό του συμπαθητικού σαν θεραπευτικό μέσο για την αντιμετώπιση χρόνιου πόνου [156, 157].
- Με ενδοφλέβια χορήγηση σαν αντιαρρυθμικά φάρμακα (λιδοκαΐνη) [158, 159], ή ως φάρμακα ελάττωσης της αδρενεργικής αντίδρασης κατά την ενδοτραχειακή διασωλήνωση [160], σαν αναλγητικά κατά τη διάρκεια της αναισθησίας με συνεχή χορήγηση μικρών δόσεων [161], ή σαν φάρμακα για ενδοφλέβια περιοχική αναισθησία, με την οποία επιτυγχάνεται αναλγησία σκέλους δια διπλής περιδέσεως [162].

- Χρησιμοποιούνται τέλος τόσο με **επισκληρίδια** όσο και με υπαραχοειδή χορήγηση. Οι δύο αυτές τεχνικές χορήγησης μπορεί να χρησιμοποιηθούν αυτοτελώς ή σε συνδυασμό μεταξύ τους, ή τέλος σε συνδυασμό με γενική αναισθησία, διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά. Χρησιμοποιούνται κατά τον ανώδυνο τοκετό στη μαιευτική, στις επεμβάσεις άνω και κάτω κοιλίας, το θώρακα και τα κάτω άκρα [163, 163, 165, 166, 167].

Κάθε κλινικός που χρησιμοποιεί τα ΤΑ πρέπει να είναι σε θέση άμεσα να αναγνωρίσει τα συμπτώματα επερχόμενης τοξικής δράσης των φαρμάκων αυτών, ενώ πρέπει να διαθέτει τόσο τον αντίστοιχο εξοπλισμό, όσο και τις απαιτούμενες δεξιότητες για την αντιμετώπιση των επιπλοκών τους.

3.2. ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ

Το μόριο ενός τοπικού αναισθητικού αποτελείται από τα εξής στοιχεία:

- Έναν αρωματικό δακτύλιο, ο οποίος καθορίζει τη λιποδιαλυτότητα του φαρμάκου.
- Έναν εστερικό ή αμιδικό δεσμό, που συμβάλλει στη σταθερότητα του μορίου ως προς την υδρόλυση.
- Μία τελική τριτοταγή αμινομάδα, η οποία έχει τη δυνατότητα, υπό ορισμένες προϋποθέσεις, να προσλαμβάνει ένα ιόν H^+ , δίνοντας την ιδιότητα της ασθενούς βάσης στο μόριο του ΤΑ, το οποίο επομένως μπορεί να είναι ιονισμένο ή μη. Η ιονισμένη μορφή είναι περισσότερο υδατοδιαλυτή, ενώ η μη ιονισμένη περισσότερο λιποδιαλυτή.

Έτσι, το μόριο ενός ΤΑ έχει λιπόφιλες και υδρόφιλες ιδιότητες που καθορίζονται από τη χημική δομή του και από την κατάσταση φόρτισης της αμινομάδας του. Με βάση την ύπαρξη εστερικού ή αμιδικού δεσμού τα ΤΑ κατατάσσονται σε αμινοεστέρες και αμινοαμίδια. Κλινικά χρησιμοποιούμενοι αμινοεστέρες είναι η προκαΐνη, η χλωροπροκαΐνη και η τετρακαΐνη. Τα αμινοαμίδια περιλαμβάνουν τη λιδοκαΐνη, πριλοκαΐνη, βουπιβακαΐνη, ετιδοκαΐνη και ροπιβακαΐνη. Οι δύο ομάδες διαφέρουν ως προς τη χημική σταθερότητα, τη θέση μεταβολισμού και την αλλεργιογόνο δράση. Τα αμίδια είναι εξαιρετικά σταθερές ενώσεις, ενώ οι εστέρες σχετικά ασταθείς σε διαλύματα, όπου ευρίσκονται στην πιο σταθερή και διαλυτή ιονισμένη τους μορφή.

Οι αμινοεστέρες υδρολύονται στο πλάσμα από τις ψευδοχολινεστεράσες, ενώ τα αμίδια υφίστανται ενζυμική διάσπαση στο ήπαρ. Το παρααμινοβενζοϊκό οξύ είναι ένας από τους μεταβολίτες των εστερικών συμπλόκων, ο οποίος μπορεί να προκαλέσει αλλεργικού τύπου αντιδράσεις σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών. Περιπτώσεις αλλεργικών αντιδράσεων στα αμίδια είναι εξαιρετικά σπάνιες, και σχετίζονται κυρίως με την παρουσία στο διάλυμα του ΤΑ του συντηρητικού methylparaben, το οποίο είναι χημικά συγγενές προς το παρααμινοβενζοϊκό οξύ.

3.3. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Μετά την χορήγησή του το ΤΑ κατανέμεται τοπικά με ροή μάζας του διαλύματος και με διάχυση των μορίων του. Η φαρμακολογική δράση των ΤΑ διαρκεί μέχρι να απομακρυνθούν από τους ιστούς και τον οργανισμό. Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει:

- την απορρόφηση στο αίμα,
- την κατανομή στον οργανισμό,
- το μεταβολισμό και την αποβολή από τον οργανισμό.

3.3.1. Απορρόφηση

Η απορρόφηση επηρεάζει τη συγκέντρωση στο αίμα, και επομένως την τοξικότητα του ΤΑ. Μπορεί να είναι είτε μονοφασική είτε διφασική διαδικασία. Μπορεί, δηλαδή, ο ρυθμός απορρόφησης να είναι σταθερός από την αρχή μέχρι το τέλος, ή να υπάρχει μία φάση ταχείας αρχικής απορρόφησης ακολουθούμενη από μία βραδύτερη φάση. Φαίνεται ότι κατά την επισκληρίδιο χορήγηση και τον βραχιόνιο αποκλεισμό η απορρόφηση είναι διφασική, ενώ στην υπαραχνοειδή μονοφασική. Οι παράμετροι που καθορίζουν τη συστηματική απορρόφηση είναι:

- οι φαρμακολογικές ιδιότητες του φαρμάκου,
- η θέση έγχυσης,
- η δόση,
- η παρουσία αγγειοσυσπαστικών στο διάλυμα,
- παράγοντες που σχετίζονται με το νευρικό αποκλεισμό και
- παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά του ασθενούς.

Βραδύτερη είναι η απορρόφηση των μακράς διάρκειας, περισσότερο λιποδιαλυτών φαρμάκων, λόγω κατακράτησής τους από τον λιπώδη ιστό. Αυτό τους παρέχει μεγαλύτερο περιθώριο συστηματικής ασφάλειας, παρά τη μεγαλύτερη εγγενή τους τοξικότητα.

Οι αγγειοσυσπαστικές ιδιότητες των φαρμάκων αυτών μπορεί επίσης να παίζουν ρόλο. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι έχουν άμεσες δράσεις στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων. Έτσι, τροποποιώντας την τοπική αιμάτωση, μπορούν να επηρεάσουν τη συστηματική τους απορρόφηση και επομένως τη διάρκεια αναισθητικής δράσης. Πάντως, η συμβολή αυτών των φαινομένων στη σχετική απορρόφηση των φαρμάκων μετά από περιφερικό ή κεντρικό νευρικό αποκλεισμό είναι δύσκολο να εκτιμηθεί.

Οι διαφορές στην ταχύτητα απορρόφησης έχουν σημασία για την άθροιση που παρατηρείται σε επαναληπτικές δόσεις και σε συνεχή χορήγηση. Ενώ τα βραχείας διάρκειας αμίδια παρουσιάζουν κυρίως συστηματική άθροιση, η βουπιβακαΐνη και η ετιδοκαΐνη αθροίζονται τοπικά παρά τα μεγαλύτερα μεσοδιαστήματα μεταξύ των δόσεων [168].

Θέση έγχυσης

Η ταχύτητα της απορρόφησης από τις διάφορες ανατομικές περιοχές είναι κατά σειρά μεσοπλευρία > ιερά > οσφυϊκή επισκληρίδιος > βραχιόνιο > υπαραχνοειδής [169, 170].

Δόση

Το μέγιστο επίπεδο ΤΑ στο αίμα σχετίζεται με τη συνολική δόση φαρμάκου που χορηγείται για κάθε οδό χορήγησης. Για τα περισσότερα φάρμακα υπάρχει γραμμική σχέση ανάμεσα στο ποσό του χορηγηθέντος φαρμάκου και τα προκύπτοντα μέγιστα επίπεδα στο αίμα.

Αγγειοσυσπαστικά

Τα διαλύματα των ΤΑ μπορεί να περιέχουν αδρεναλίνη σε συγκεντρώσεις 1:200.000 (5μg/ml). Μεγαλύτερες συγκεντρώσεις αδρεναλίνης δεν φαίνεται να προκαλούν σημαντικά μεγαλύτερη ελάττωση στις μέγιστες συγκεντρώσεις ΤΑ στο πλάσμα και λόγω του κινδύνου παρενεργειών απ' τα αυξημένα συστηματικά επίπεδα αδρεναλίνης, καλό είναι να αποφεύγονται [171]. Η νοραδρεναλίνη και η φενυλεφρίνη δεν φαίνεται να έχουν καλύτερα αποτελέσματα από την αδρεναλίνη.

Ταχύτητα έγχυσης

Οι επιδράσεις της ταχύτητας έγχυσης στη συστηματική απορρόφηση των ΤΑ δεν είναι κλινικά σημαντικές. Συνιστάται όμως η βραδεία χορήγηση για να επιτρέψει την πιο πρόωμη αναγνώριση μιάς από λάθος ενδαγγειακής έγχυσης πριν δοθεί όλο το φάρμακο στο αίμα.

Μετά την απορρόφηση η τύχη του ΤΑ εξαρτάται από την κατανομή και την αποβολή.

3.3.2. Κατανομή

Η φαρμακοκινητική παράμετρος που περιγράφει την κατανομή στα όργανα και τους ιστούς του σώματος είναι ο όγκος κατανομής. Αυτός συσχετίζει το ποσό του φαρμάκου στο σώμα με τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα. Ο όγκος αυτός δεν αναφέρεται αναγκαστικά σε ένα συγκεκριμένο φυσιολογικό όγκο, αλλά απλώς στον όγκο υγρού που θα χρειαζόταν για να περιλάβει όλο το φάρμακο στο σώμα.

Η κατανομή του φαρμάκου δεν γίνεται ομοιόμορφα στους διάφορους ιστούς [172]. Έτσι, η συγκέντρωση στο πλάσμα χαρακτηρίζεται από μία αρχική φάση ταχείας εξαφάνισης που πιστεύεται ότι σχετίζεται με την πρόσληψη από τους ιστούς με υψηλή αιμάτωση και που αποτελούν το λεγόμενο κεντρικό διαμέρισμα. Συγχρόνως το φάρμακο που είναι στη συστηματική κυκλοφορία κατανέμεται και σε λιγότερο αιματούμενους ιστούς.

Αρκετοί παράγοντες επηρεάζουν το ρυθμό και την έκταση της ιστικής πρόσληψης. Σ' αυτούς περιλαμβάνονται η αιματική ροή, ο συντελεστής κατανομής μεταξύ ιστών-αίματος, το pH των ιστών και ο βαθμός σύνδεσης με πρωτεΐνες. Τελικά το υψηλότερο ποσοστό μιας ενέμενης δόσης ΤΑ βρίσκεται στους σκελετικούς μυς. Παρόλο που ο ιστός αυτός δεν δείχνει καμία ιδιαίτερη συγγένεια για τα ΤΑ, η μάζα των σκελετικών μυών τους επιτρέπει να συγκεντρώνουν τα μεγαλύτερα αποθέματα ΤΑ.

3.3.3. Βιομετατροπή και αποβολή

Ο τρόπος που μεταβολίζονται τα ΤΑ ποικίλλει ανάλογα με τη χημική τους κατάσταση. Οι εστέρες υδρολύονται από τη χολινεστεράση του πλάσματος [173]. Τα αμινοαμίδια διασπώνται ενζυμικά κατά κύριο λόγο στο ήπαρ [174] και σε πολύ μικρό βαθμό σε άλλους ιστούς. Η αποβολή των μεταβολιτών και μικρού ποσοστού των αρχικών φαρμάκων γίνεται απ' τους νεφρούς. Η ηλικία του ασθενούς μπορεί να επηρεάσει τη φυσιολογική διάθεση των ΤΑ, παρατείνοντας το χρόνο ημίσειας ζωής τους [175]. Ο μεταβολισμός των αμιδίων επηρεάζεται από την κατάσταση της ηπατικής λειτουργίας. Χαμηλή ηπατική αιματική ροή ή κακή ηπατική λειτουργία συνεπάγονται σημαντικά υψηλότερα επίπεδα αμιδικών φαρμάκων στο αίμα [172]. Η ταχύτητα απομάκρυνσης από το αίμα παρατείνεται επίσης σημαντικά σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια [176].

3.4. ΚΛΙΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της δράσης των ΤΑ είναι η ισχύς, η ταχύτητα έναρξης δράσης, η διάρκεια δράσης και ο διαφορικός αισθητικός / κινητικός αποκλεισμός. Αυτά καθορίζονται πρωταρχικά από τις φυσικοχημικές ιδιότητες, τη λιποδιαλυτότητα, τη σύνδεση με πρωτεΐνες, τη σταθερά διαστάσεως και την ενδογενή αγγειοδιασταλτική δράση των ΤΑ και κατά δεύτερο λόγο από παράγοντες όπως η δόση, η προσθήκη αγγειοσυσπαστικού στο διάλυμα του ΤΑ, η θέση έγχυσης, η χρήση μιγμάτων ΤΑ, κ.λ.π.

Αναισθητική ισχύς

Αντιπροσωπεύεται από την «ελάχιστη συγκέντρωση αποκλεισμού», C_m , η οποία ορίζεται ως η ελάχιστη συγκέντρωση ενός ΤΑ, με την οποία μπορεί να αποκλειστεί ένα νεύρο σε ένα ορισμένο χρονικό διάστημα (συνήθως 10 λεπτών). Η C_m μετράται *in vitro*, και επομένως υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί στη χρήση της στην κλινική πράξη. Θα πρέπει δηλαδή για να εξασφαλισθεί ο αποκλεισμός ενός νεύρου, να χρησιμοποιηθεί συγκέντρωση ΤΑ μεγαλύτερη από την C_m . Γενικά, όσο πιο παχιά είναι μια νευρική ίνα, τόσο μεγαλύτερη είναι η ελάχιστη συγκέντρωση ΤΑ που απαιτείται για τον αποκλεισμό της. Η C_m ενός ΤΑ εί-

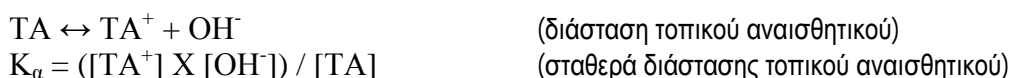
ναι σταθερή για κάθε συγκεκριμένης διαμέτρου νεύρο. Το ίδιο δηλαδή ΤΑ έχει διαφορετικές C_m για νεύρα διαφορετικών διαμέτρων, αυτές όμως είναι σταθερές.

In vitro, η αναισθητική ισχύς καθορίζεται κυρίως από τη λιποδιαλυτότητα. Κλινικά η σχέση δεν είναι τόσο σαφής, διότι υπεισέρχονται και άλλοι παράγοντες, όπως η αγγειοδιασταλτική δράση και η ανακατανομή στους ιστούς. Έτσι, ενώ in vitro η λιδοκαΐνη έχει περίπου διπλάσια ισχύ από την πριλοκαΐνη και τη μεπιβακαΐνη, στην κλινική πράξη οι τρεις αυτοί παράγοντες έχουν την ίδια ισχύ. Αυτό είναι πιθανό να οφείλεται στην ισχυρότερη αγγειοδιασταλτική δράση της λιδοκαΐνης, που έχει ως αποτέλεσμα να απορροφάται ταχύτερα από τα αγγεία, έτσι ώστε λιγότερα μόρια να είναι διαθέσιμα για δράση στα νεύρα. Κατά ανάλογο τρόπο, η ετιδοκαΐνη είναι ισχυρότερη από τη βουπιβακαΐνη in vitro, αλλά ασθενέστερη χορηγούμενη σε ασθενή. Αυτό οφείλεται στη μεγαλύτερη λιποδιαλυτοτήτά της, που συνεπάγεται μεγαλύτερη δέσμευση από τον λιπώδη ιστό της περιοχής.

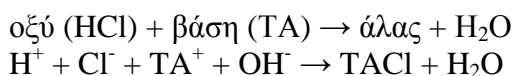
Ταχύτητα έναρξης δράσης

Η ταχύτητα έναρξης δράσης εξαρτάται από:

- τη σταθερά διάστασης [177] του ΤΑ και το pH του διαλύματος, καθώς και από το pH της περιοχής όπου γίνεται η έγχυση. Υπενθυμίζεται ότι, για τα διαλύματα ασθενών βάσεων ή οξέων, η σταθερά διάστασης (K) προκύπτει από τον νόμο της δράσης των μαζών (σχέση των Culberg & Waage). Ο αρνητικός δεκαδικός λογάριθμος της τιμής της σταθεράς αυτής αναγράφεται σαν pK . Τα ΤΑ δρουν σε υδατικό μικροπεριβάλλον όπου συνυπάρχουν ποικιλία άλλων ενώσεων με χαρακτηριστικά ασθενούς βάσης ή οξέος (μικρο- ή μεγαλομόρια ή ιόντα που έχουν την τάση να προσφέρουν ή να προσλάβουν κατιόντα υδρογόνου). Το pH του διαλύματος στο οποίο υπάρχουν ίσες συγκεντρώσεις ιονισμένης και μη ιονισμένης μορφής του ΤΑ εξαρτάται από το είδος του ΤΑ (την σταθερά διάστασης) και, στις συνθήκες αυτές, ισχύει: $pH = pK_a$. Τα εμπορικά σκευάσματα των ΤΑ είναι υδατικά διαλύματα υδροχλωρικών συνήθως αλάτων της βάσης του ΤΑ. Στα υδατικά αυτά διαλύματα, το κατιόν (ιονισμένη μορφή) και η μη ιονισμένη βάση του ΤΑ βρίσκονται σε μία ισορροπία, που καθορίζεται από τη σταθερά διάστασης του ΤΑ και από το pH του διαλύματος. Τα παραπάνω μπορούν να εκφραστούν ως εξής:



και για τα υδατικά υδροχλωρικά διαλύματα:



(υπενθυμίζεται ότι το μόριο των ΤΑ είναι βάση και, στην παραπάνω χημική αντίδραση – ισορροπία, TACl είναι η μη ιονισμένη μορφή του ΤΑ ή, όπως συναντάται στο κείμενο, η μη ιονισμένη βάση ΤΑ και TA^+ είναι η ιονισμένη μορφή ή το κατιόν του τοπικού αναισθητικού)

(η προσθήκη των μορίων του τοπικού αναισθητικού στο υδατικό διάλυμα του υδροχλωρικού οξέος ελατώνει την οξύτητά του με τον σχηματισμό αδιαστάτων μορίων άλατος TACl)

από τις παραπάνω σχέσεις προκύπτει προσεγγιστικά ότι το pH του διαλύματος είναι:

$$\log [H^+] = \log K_a - \log [TA] / [TA^+] \quad (\text{TA η μη ιονισμένη βάση και } TA^+ \text{ το κατιόν})$$

$$-\log [H^+] = -\log K_a + \log [TA] / [TA^+]$$

$$pH = pK_a + \log [TA] / [TA^+]$$

$$-\log [TA] / [TA^+] = pK_a - pH$$

$$\log [TA^+] / [TA] = pK_a - pH$$

(από τη σχέση αυτή προκύπτει ότι, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, μια άλλη έκφραση για την pK_a είναι η τιμή του pH όπου υπάρχουν ίσες συγκεντρώσεις ιονισμένης και μη ιονισμένης μορφής του ΤΑ)

Επομένως, όσο μεγαλύτερη είναι η σταθερά διάστασης σε σχέση με το pH του διαλύματος, τόσο μεγαλύτερο ποσοστό του ΤΑ θα βρίσκεται στην ιονισμένη μορφή. Αυτό έχει μεγάλη σημασία, διότι ενώ η ιονισμένη μορφή είναι εκείνη που ασκεί την αναισθητική δράση, η μη ιονισμένη μορφή του ΤΑ είναι κυρίως υπεύθυνη για τη διάχυση δια του νευρικού περιβλήματος και της νευρικής μεμβράνης, δηλαδή για την είσοδο του ΤΑ στο εσωτερικό του νευρικού κυττάρου. Έτσι, η λιδοκαΐνη με σταθερά διάστασης 7,7 έχει ταχύτερη έναρξη δράσης από τη βουπιβακαΐνη και τη ροπιβακαΐνη που έχουν σταθερά διάστασης 8,1. Οι αμινοεστέρες προκαΐνη και τετρακαΐνη, με pK_a 8,9 και 8,6 αντίστοιχα, έχουν ακόμη βραδύτερη έναρξη δράσης.

Επιπλέον, η ταχύτητα έναρξης δράσης εξαρτάται από:

- τη συγκέντρωση του διαλύματος και τη δόση του ΤΑ [178]. Αυξάνοντας τη συγκέντρωση και κατ'επέκταση τη δόση, επιτυγχάνουμε ταχύτερη έναρξη δράσης.
- το πάχος της νευρικής ίνας. Οι συμπαθητικές ίνες αποκλείονται πρώτες, στη συνέχεια οι αισθητικές και τέλος οι κινητικές. Στα περιφερικά νεύρα, τα οποία είναι μικτά, ο αποκλεισμός εγκαθίσταται πρώτα στις εξωτερικές νευρικές ίνες και στη συνέχεια στις κεντρικότερες. Επειδή οι εξωτερικές ίνες νευρώνουν το εγγύς τμήμα ενός άκρου και οι κεντρικές το άπω, η αναισθησία στη νευρούμενη περιοχή προχωράει από το εγγύς στο περιφερικό τμήμα.
- τη θέση έγχυσης. Η ειδική ανατομία της περιοχής όπου γίνεται η έγχυση του φαρμάκου θα επηρεάσει την ταχύτητα διάχυσης και αγγειακής απορρόφησης, και επομένως την ταχύτητα εγκατάστασης. Η υπαραχνοειδής χορήγηση χαρακτηρίζεται από ταχύτερη εγκατάσταση, λόγω έγχυσης του φαρμάκου κοντά στο νωτιαίο μυελό, ο οποίος δεν περιβάλλεται από νευρικό περίβλημα. Ο αποκλεισμός του βραχιονίου πλέγματος είναι ο βραδύτερος, διότι το φάρμακο χορηγείται σε σχετική απόσταση από τις νευρικές ρίζες και πρέπει να διαχυθεί διαμέσου πολλαπλών ιστικών φραγμών, πριν φτάσει στη νευρική μεμβράνη [179].

Διάρκεια δράσης

Η διάρκεια δράσης διαφέρει σημαντικά μεταξύ των διαφόρων ΤΑ. Με βάση τις διαφορές αυτές κατατάσσονται σε βραχείας, μέσης και μακράς διάρκειας δράσης. Βραχείας διάρκειας είναι η προκαΐνη και η χλωροπροκαΐνη. Μέσης διάρκειας είναι η λιδοκαΐνη. Μακράς διάρκειας είναι η βουπιβακαΐνη και η ροπιβακαΐνη.

Η διάρκεια δράσης σχετίζεται άμεσα με το βαθμό σύνδεσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος [179], διότι φαίνεται ότι κατά ανάλογο τρόπο συνδέεται το μόριο του ΤΑ με τον πρωτεϊνικό υποδοχέα της νευρικής μεμβράνης. Ισχυρή συγγένεια με τον πρωτεϊνικό υποδοχέα σημαίνει μεγαλύτερη διάρκεια δράσης. Επηρεάζεται επίσης από τη δράση του φαρμάκου στα αγγεία της περιοχής όπου γίνεται η έγχυση. Έτσι η λιδοκαΐνη *in vivo* έχει βραχύτερη διάρκεια, λόγω της ισχυρότερης αγγειοδιασταλτικής της δράσης.

Η διάρκεια δράσης εξαρτάται ακόμη από τη δόση [178] που στη συνήθη πράξη καθορίζεται κυρίως από τη συγκέντρωση. Αν χορηγηθεί ίδιος όγκος με μεγαλύτερη συγκέντρωση, η διάρκεια δράσης θα είναι μεγαλύτερη, ενώ όπως ήδη αναφέρθηκε θα είναι ταχύτερη η εγκατάσταση. Το αναισθητικό αποτέλεσμα θα είναι επίσης μεγαλύτερο [178]. Η δόση του χορηγούμενου ΤΑ φαίνεται ότι είναι η αιτία για τη βραχεία διάρκεια της υπαραχνοειδούς αναισθησίας (μικρή δόση) και τη μακρά διάρκεια του βραχιονίου αποκλεισμού (μεγάλη δόση).

Η προσθήκη αγγειοσυσπαστικού στο διάλυμα του ΤΑ μπορεί να παρατείνει τη διάρκεια δράσης και το βάθος αναισθησίας. Παρατείνεται η δράση όλων των ΤΑ που χρησιμοποιούνται για τοπικές διηθήσεις και περιφερικούς αποκλεισμούς [180]. Η διάρκεια της επισκληριδίου αναισθησίας, όμως, δεν παρατείνεται σημαντικά όταν η αδρεναλίνη συνδυάζεται με πριλοκαΐνη, βουπιβακαΐνη ή ετιδοκαΐνη [181].

Διαφορικός αποκλεισμός

Μεγάλη κλινική σημασία έχει η ικανότητα ορισμένων αναισθητικών να προκαλέσουν διαφορικό αποκλεισμό της αισθητικής και κινητικής δραστηριότητας. Αυτό αφορά κυρίως τη βουπιβακαΐνη και ακόμη περισσότερο τη ροπιβακαΐνη, η οποία σε χαμηλές συγκεντρώσεις προκαλεί σχεδόν αποκλειστικά αισθητικό αποκλεισμό, ενώ σε υψηλότερες και κινητικό. Ο διαφορικός αποκλεισμός οφείλεται κατά κύριο λόγο στους διαφορικούς φραγμούς διάχυσης των μεμονωμένων νευρικών ινών.

Κατά τη συνεχή έγχυση επισκληριδίου αναισθητικού, σε ποσότητα και όγκο ανάλογο, είναι δυνατή η πρόκληση συμπαθητικού αποκλεισμού, με ελάχιστη επίδραση στην αισθητικότητα και κινητικότητα. Για τη διάγνωση και τη θεραπεία του χρόνιου πόνου χρησιμοποιήθηκε η έγχυση προκαΐνης, σε αυξανόμενη συγκέντρωση, στον υπαραχνοειδή χώρο για την επίτευξη διαφορετικού αποκλεισμού των συμπαθητικών, αισθητικών και κινητικών ινών. Η ετιδοκαΐνη και η βουπιβακαΐνη είναι τα περισσότερο χρησιμοποιούμενα στην κλινική πράξη ΤΑ μακράς διάρκειας και ισχύος, διαφέρουν όμως ως προς τη δράση τους στις αισθητικές και κινητικές ίνες των νευρών [182]. Στην κλινική πράξη αυτό μπορεί να σημαίνει, ότι ο ασθενής δεν πονάει (αποκλεισμός Αδ και C ινών), μπορεί όμως να διατηρεί την αίσθηση της αφής (Αβ) και της θέσης (Αα) και να διατηρεί την τάση των μυών του. Μερικοί ασθενείς αυτό το αντιλαμβάνονται σαν πόνο. Πολλές φορές, με την πάροδο της ώρας επέρχεται αποκλεισμός και των παχύτερων ινών. Αλλιώς, εφ' όσον αυτό είναι επιθυμητό ή αναγκαίο για την επέμβαση, μπορεί να εξασφαλισθεί και κινητικός αποκλεισμός με συμπληρωματική δόση ΤΑ.

Ταχυφυλαξία

Ονομάζεται η ανάπτυξη ανοχής στη δράση ενός ΤΑ, που εμφανίζεται μετά από επανειλημμένες χορηγήσεις μιας σταθερής δόσης. Η συνεχής έγχυση [183], η χαμηλή πυκνότητα του χορηγούμενου ΤΑ [184], η προσθήκη αδρεναλίνης σε διαλύματα αμιδίων βραχείας διάρκειας δράσης [185] και η μεγάλη ηλικία είναι παράγοντες που σχετίζονται με μικρότερη συχνότητα εμφάνισης του φαινομένου αυτού.

3.5. ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

Η πρωταρχική φαρμακολογική δράση των ΤΑ είναι η αναστολή της διαδικασίας μεταβίβασης της διέγερσης στα περιφερικά νεύρα. Η δυνατότητα όμως των παραγόντων αυτών να σταθεροποιούν μεμβράνες, δεν περιορίζεται στα περιφερικά νεύρα. Κάθε μεμβράνη που παρουσιάζει διεγερσιμότητα, όπως οι κυτταρικές μεμβράνες στην καρδιά, τον εγκέφαλο και τη νευρομυϊκή σύναψη, θα επηρεαστεί από το ΤΑ αν επιτευχθεί επαρκής ιστική συγκέντρωση.

Τα πρωτογενή συστηματικά αποτελέσματα των ΤΑ εκδηλώνονται από το ΚΝΣ και το καρδιαγγειακό. Γενικά, το ΚΝΣ είναι πιο ευαίσθητο στις συστηματικές δράσεις των ΤΑ από το καρδιαγγειακό σύστημα. Τα επίπεδα ΤΑ στο πλάσμα που χρειάζονται για να προκαλέσουν τοξικότητα από το ΚΝΣ είναι συνήθως χαμηλότερα από αυτά που οδηγούν σε κυκλοφορική καταπληξία. Οι επιπλοκές όμως που αφορούν στο καρδιαγγειακό είναι πιο σοβαρές και αντιμετωπίζονται πιο δύσκολα.

Τοξική δράση στο ΚΝΣ

Το πρωιμότερο σύμπτωμα συστηματικής τοξικότητας είναι αιμοδία της γλώσσας και της περιστοματικής περιοχής. Ο ασθενής μπορεί να αισθανθεί ζάλη, άγχος, υπνηλία, εμβοές και να έχει δυσκολία εστίασης. Τα αντικειμενικά σημεία τοξικότητας από το ΚΝΣ είναι συνήθως αποτέλεσμα διέγερσης και περιλαμβάνουν ρίγος, μυϊκές συσπάσεις και τρόμος, που αρχικά αφορούν τους μύς του προσώπου και των τελικών τμημάτων των άκρων. Τελικά, εμφανίζονται γενικευμένοι τονικοκλονικοί σπασμοί. Αν χορηγηθεί αρκετά μεγάλη δόση ή

έχει γίνει ταχεία ενδοφλέβια έγχυση, τα αρχικά σημεία διέγερσης του ΚΝΣ σύντομα ακολουθούνται από γενικευμένη καταστολή. Οι σπασμοί σταματούν και επέρχεται αναπνευστική καταστολή και τελικά αναπνευστική παύλα. Σε μερικούς ασθενείς παρουσιάζεται καταστολή του ΚΝΣ χωρίς να έχει προηγηθεί η φάση της διέγερσης, ειδικά αν έχουν χορηγηθεί άλλα κατασταλτικά του ΚΝΣ φάρμακα.

Η διέγερση του ΚΝΣ θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα ενός αρχικού αποκλεισμού ανασταλτικών οδών στον εγκεφαλικό φλοιό [186, 187]. Ο αποκλεισμός των ανασταλτικών οδών επιτρέπει στους ευοδωτικούς νευρώνες να λειτουργήσουν απρόσκοπτα, με αποτέλεσμα αύξηση στη διεγερτική δραστηριότητα και σπασμούς. Αύξηση στη δόση του χορηγούμενου ΤΑ οδηγεί σε αναστολή της αγωγής τόσο στις ανασταλτικές όσο και στις ευοδωτικές οδούς, με αποτέλεσμα γενικευμένη καταστολή του ΚΝΣ. Ο ρυθμός της έγχυσης και η ταχύτητα με την οποία θα επιτευχθεί ένα συγκεκριμένο επίπεδο στο πλάσμα θα μεταβάλλει την τοξικότητα των ΤΑ [188]. Γενικά, υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στην αναισθητική ισχύ και την τοξική δράση στο ΚΝΣ μετά από ενδοφλέβια χορήγηση των διαφόρων αναισθητικών παραγόντων [189, 190].

Η κατάσταση οξεοβασικής ισορροπίας μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την επίδραση των ΤΑ στο ΚΝΣ [189]. Η οξέωση και η υπερκαπνία ελαττώνουν τον ουδό εμφάνισης σπασμών, φαίνεται μάλιστα ότι το pH ασκεί μάλλον μεγαλύτερη επίδραση στην τοξικότητα στο ΚΝΣ από ότι η pCO_2 προκαλεί αύξηση της εγκεφαλικής ροής. Ο συνδυασμός οξέωσης και υπερκαπνίας (πχ: κατά την αναπνευστική οξέωση) οδηγεί σε αυξημένη πιθανότητα τοξικότητας γιατί ελαττώνεται αφ' ενός ο ουδός αλλά συγχρόνως αυξάνεται η ροή ώστε περισσότερο αναισθητικό φθάνει στον εγκέφαλο. Διάχυση του CO_2 διαμέσου της νευρικής μεμβράνης παρουσία υπερκαπνίας μπορεί να προκαλέσει πτώση του ενδοκυττάριου pH. Η ενδοκυττάρια οξέωση αυξάνει τη μετατροπή της βασικής μορφής του ΤΑ σε κατιονική μορφή, αυξάνοντας το ενδονευρικό επίπεδο της ενεργού μορφής. Η κατιονική μορφή δεν διαχέεται εύκολα δια μέσου της νευρικής μεμβράνης με αποτέλεσμα την παγίδευση ιόντων και την αύξηση των σημείων τοξικότητας από το ΚΝΣ. Η υπερκαπνία και/ή η οξέωση μειώνουν επίσης τη δέσμευση των ΤΑ από τις πρωτεΐνες του πλάσματος [191]. Έτσι, αύξηση της pCO_2 ή ελάττωση του pH θα αυξήσουν την αναλογία ελεύθερου φαρμάκου που μπορεί να διαχυθεί μέσα στον εγκέφαλο.

Τοξική δράση στο καρδιαγγειακό σύστημα

Η βασική δράση των ΤΑ στο μυοκάρδιο είναι η ελάττωση της μέγιστης ταχύτητας εκπόλωσης στις ίνες του Purkinje και τον κοιλιακό μυ. Επίσης ελαττώνονται η διάρκεια του δυναμικού ενέργειας και η αποτελεσματική ανερέθιστη περίοδος. Ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες σε ζωντανά σκυλιά και σε ανθρώπους έδειξαν ότι υψηλά επίπεδα ΤΑ στο αίμα παρατείνουν το χρόνο μετάδοσης του ερεθίσματος στα διάφορα τμήματα της καρδιάς. Αυτό φαίνεται στο ΗΚΓ σαν παράταση του PQ και του QRS. Εξαιρετικά υψηλές συγκεντρώσεις ΤΑ καταστέλλουν την αυτόματη δραστηριότητα του βηματοδότη οδηγώντας σε φλεβοκομβική βραδυκαρδία και παύλα.

Τα ΤΑ ασκούν επίσης σημαντικές δράσεις στη μηχανική δραστηριότητα του καρδιακού μυός. Όλα τα ΤΑ έχουν μια δοσοεξαρτώμενη αρνητική ινότροπη δράση στον μεμονωμένο καρδιακό ιστό [192]. Αυτή η καταστολή της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου είναι ανάλογη της αναισθητικής ισχύος [192].

Η δράση των ΤΑ στα περιφερικά αγγεία είναι διφασική. Χαμηλές δόσεις προκαλούν περιφερική αγγειοσύσπαση, ενώ μεγαλύτερες δόσεις αγγειοδιαστολή [193]. Η κοκαΐνη είναι το μόνο ΤΑ που προκαλεί σταθερά αγγειοσύσπαση, λόγω της ικανότητας της να εμποδίζει την επαναπρόσληψη της νοραδρεναλίνης από τα αποθηκευτικά κυστίδια, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η συγκέντρωση της ελεύθερης νοραδρεναλίνης στην κυκλοφορία [194].

Τα πνευμονικά αγγεία φαίνεται να είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στις διεγερτικές δράσεις των ΤΑ. Μελέτες σε ζωντανά αναισθητοποιημένα σκυλιά με χρήση καθετήρα πνευμονικής αρτηρίας έδειξαν, ότι τόσο τα εστερικά όσο και τα αμιδικά παράγωγα μπορούν να προκαλέσουν σημαντικές αυξήσεις στην πίεση της πνευμονικής αρτηρίας και στις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις [195, 196]. Σε δόσεις των ΤΑ που πλησίαζαν θανατηφόρα επίπεδα, και οι δύο κατηγορίες ΤΑ επέφεραν ελάττωση στην πίεση της πνευμονικής αρτηρίας και στις πνευμονικές αντιστάσεις.

Γενικά, υπάρχει άμεση σχέση μεταξύ της αναισθητικής ισχύος και της δυνατότητας καρδιαγγειακής καταστολής των διαφόρων ΤΑ. Έτσι, τα πιο ισχυρά και με υψηλή λιποδιαλυτότητα φάρμακα, όπως η βουπιβακαΐνη μπορεί να είναι σχετικά πιο καρδιοτοξικά α-πό ότι τα λιγότερο λιποδιαλυτά φάρμακα, όπως η λιδοκαΐνη [169]. Με τους δύο αυτούς παράγοντες η καρδιαγγειακή καταστολή εμφανίζεται σχετικά νωρίς και φαίνεται να είναι ανθεκτική σε θεραπευτικές παρεμβάσεις. Ο λόγος της δόσης που προκαλεί καρδιαγγειακή κατάρριψη προς αυτήν που προκαλεί τοξικότητα του ΚΝΣ (σπασμούς) [CC/CNS ratio] είναι μικρότερος για την βουπιβακαΐνη από ότι για την λιδοκαΐνη [197]. Η καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση φαίνεται ότι είναι εξαιρετικά δύσκολη μετά από τοξική δόση της βουπιβακαΐνης [198]. Η οξέωση και η υποξία ενισχύουν τις καρδιοτοξικές δράσεις των ΤΑ [199], ιδιαίτερα όμως της βουπιβακαΐνης [200].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΘΩΡΑΚΙΚΗ ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ ΜΕ ΤΟΠΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΙΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΘΩΡΑΚΑ

Η θωρακοχειρουργική αναπτύχθηκε σημαντικά μετά τον Β' Παγκόσμιο Πόλεμο. Καθώς η αναισθησιολογία εκσυγχρονίζεται και η θωρακοχειρουργική εξελίσσεται, οι επεμβάσεις στο θώρακα γίνονται ασφαλέστερες. Συνεχώς νέες μέθοδοι εφαρμόζονται για την υποστήριξη του ασθενή κατά την αναισθησία για θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις, που σηματοδοτήθηκαν με την εξέλιξη του monitoring, τη χρήση του τραχειοσωλήνα με δύο αυλούς και την εφαρμογή διαφορικού μηχανικού αερισμού δηλαδή χωριστού αερισμού των δύο πνευμόνων με διαφορετικό σχήμα και διαφορετικές αναπνευστικές παραμέτρους ο καθένας, μέσω του δίαυλου ενδοτραχειακού σωλήνα [201].

4.1. ΕΙΔΗ ΕΠΕΜΒΑΣΕΩΝ

Η χειρουργική του θώρακα, εκτός από παθήσεις της καρδιάς και των μεγάλων αγγείων, περιλαμβάνει ευρύ φάσμα παθήσεων. Τα θωρακοχειρουργικά περιστατικά αντιμετωπίζονται σε προγραμματισμένη βάση (Πίν. 4.1) ή σαν επείγοντα χειρουργεία (Πίν. 4.2), με σκοπό τη διάγνωση ή και τη θεραπεία.

Πίνακας 4.1. Χρόνιες παθήσεις του θώρακα που αντιμετωπίζονται προγραμματισμένα [206]

A. Πνευμονικό παρέγχυμα και αεροφόροι οδοί	
1. Κακοήθεις όγκοι	5. Εμφύσημα
2. Καλοήθεις όγκοι	6. Αερώδεις κύστεις
3. Εχινόκοκκος κύστη	7. Εμπύημα
4. Βρογχεκτασίες	8. Απόστημα
B. Μεσαύλιο	
1. Θύμωμα	4. Περικαρδιακές κύστεις
2. Νευρογενείς όγκοι	5. Δερμοειδείς κύστεις
3. Βρογχιακές κύστεις	
Γ. Παθήσεις οισοφάγου	
Δ. Στενώσεις τραχείας	
E. Θωρακικό τοίχωμα	
1. Υπεράριθμη 1 ^η πλευρά	
2. Σκαφοειδές στέρνο	

Πίνακας 4.2. Επείγουσες καταστάσεις στη χειρουργική του θώρακα

1. Μαζική αιμόπτυση	6. Αιμοθώρακας
2. Ανεύρυσμα θωρακικής αορτής	7. Ασταθής θώρακας
3. Βρόγχο-υπεζωκοτικό συρίγγιο	8. Ρήξη οισοφάγου
4. Ξένο σώμα τραχειοβρογχικού δένδρου	9. Ρήξη διαφράγματος
5. Ρήξη τραχειοβρογχικού δένδρου	

4.2. ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ ΣΤΙΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΘΩΡΑΚΑ

4.2.1 ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ

Οι ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις είναι συνήθως υψηλού κινδύνου και σημαντικός αριθμός τους πάσχει από καρκίνο. Η ορθή αξιολόγηση και προετοιμασία προεγχειρητικά συμβάλλει στη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας διεγχειρητικά. Περιλαμβάνει:

1. Το ιστορικό και τη φυσική εξέταση με έμφαση στο αναπνευστικό και στο κυκλοφορικό σύστημα. Το χρόνιο κάπνισμα, ο επίμονος παραγωγικός ή μη βήχας, το είδος της απόχρεμψης και το παθολογικό αναπνευστικό ψιθύρισμα συνηγορούν για τη συνύπαρξη χρόνιας αποφρακτικής πνευμονικής νόσου.

2. Τον εργαστηριακό έλεγχο. Η ακτινογραφία θώρακα (F και P) μας πληροφορεί για την κατάσταση των πνευμόνων, εντοπίζει τη θέση του καρκίνου ή της κύστης και ενημερώνει για τη συλλογή υγρού, για την ύπαρξη ατελεκτασίας, για την ανάπτυξη πνευμοθώρακα, ενώ η αξονική τομογραφία πνευμόνων, εγκεφάλου, άνω κοιλίας και το σπινθηρογράφημα οστών ερευνούν για την ύπαρξη μεταστατικής νόσου. Οι πνευμονικές δοκιμασίες αξιολογούν την παρούσα πνευμονική λειτουργία και επιβάλλεται να γίνονται σ' όλους τους ασθενείς, ιδιαίτερα σ' εκείνους που θα υποβληθούν σε ευρεία αφαίρεση πνευμονικού παρεγχύματος [202]. Οι δοκιμασίες περιλαμβάνουν ανάλυση των αερίων του αρτηριακού αίματος με ατμοσφαιρικό αέρα και σπειρομέτρηση για τον υπολογισμό των πνευμονικών όγκων. Ασθενής που πρόκειται να υποβληθεί σε δεξιά πνευμονεκτομή και διαπιστώνεται τιμή $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$, $\text{FEV}_1 < 2\text{L}$, $\text{MBC} < 50\%$ της προβλεπόμενης και σχέση $\text{RV/TLC} > 50\%$ έχει υψηλό ποσοστό νοσηρότητας και θνησιμότητας [203]. Στον πίνακα 4.3. αναφέρονται οι τιμές των αναπνευστικών παραμέτρων που θεωρούνται ασφαλείς ώστε να γίνει αφαίρεση πνευμονικού παρεγχύματος. Το σπινθηρογράφημα αερισμού των πνευμόνων αξιολογεί την αναπνευστική λειτουργία του πνεύμονα χωριστά. Επιπλέον, τα άτομα ≥ 50 ετών με ιστορικό στεφανιαίας νόσου πρέπει να υποβάλλονται σε δοκιμασία κόπωσης. Επί θετικής δοκιμασίας κόπωσης ακολουθεί αιμοδυναμικός έλεγχος και αντιμετώπιση.

3. Την προετοιμασία του αναπνευστικού συστήματος. Εάν επιτρέπει η πάθηση επιβάλλεται η διακοπή του καπνίσματος για χρονική περίοδο μεγαλύτερη των 4-8 εβδομάδων επειδή οι χρόνιοι καπνιστές αναπτύσσουν διαταραχές της αναπνευστικής λειτουργίας που είναι η ελάττωση του επιφανειοδραστικού παράγοντα, της ευενδοτότητας των πνευμόνων, της FRC και της ικανότητας διάχυσης. Η μεταφορά του O_2 βελτιώνεται κατά 10% σε 12-24 ώρες μετά τη διακοπή καθώς μειώνεται η ανθρακυλαιμοσφαιρίνη στο αίμα και παράλληλα, σε λίγες μέρες αναπαράγεται το κατεστραμμένο κροσσωτό επιθήλιο του ανωτέρου αναπνευστικού συστήματος [204]. Επιβάλλεται προσπάθεια για να επιτευχθεί η καλύτερη

Πίνακας 4.3. Πνευμονικές λειτουργικές δοκιμασίες σαν κριτήρια για την ασφαλή αφαίρεση παρεγχύματος					
Δοκιμασία	Μονάδα	Φ.Τ.	Πνευμονεκτομή	Λοβεκτομή	Τμηματεκτομή
MBC	L/min	>100	>70	40-70	>40
MBC	%της προβλεπόμενης	>100	> 55	>40	>35
FEV ₁	L	2	>2	>1	>0,6
FEV ₁	%της προβλεπόμενης	> 100	> 55	40-50	>40
FEV ₂₅₋₇₅	L	2	>1.6	>0.6-1.6	>0.6

MBC: μέγιστη αναπνευστική χωρητικότητα, FEV₁: μέγιστος εκπνευστικός όγκος στο πρώτο s και FEV₂₅₋₇₅: μέγιστος εκπνευστικός όγκος του 25-75% της μέγιστης ζωτικής χωρητικότητας (FVC)
(Βιβλιογραφία [206] με τροποποίηση)

δυνατή διεύρυνση και απελευθέρωση των αεροφόρων οδών. Σημαντική είναι η ρευστοποίηση των εκκρίσεων με τη χορήγηση κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής και η απομάκρυνσή τους με συστηματική φυσικοθεραπεία. Αυτό επιτυγχάνεται με την καλή ενυδάτωση του ασθενούς, τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικών και τη χρήση μηχανικών μέσων ύγρανσης-νεφελοποίησης [205]. Σήμερα, η χρησιμότητα χορήγησης της δακτυλίτιδας προεγχειρητικά αμφισβητείται. Δεν χορηγείται προφυλακτικά διότι δεν προσφέρει καμία προφύλαξη στη μετεγχειρητική εμφάνιση αρρυθμιών.

4.2.2 ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΑΕΡΙΣΜΟΥ ΕΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ (OLV)

Η δυνατότητα εκλεκτικού αποκλεισμού του αερισμού στον πνεύμονα που χειρουργείται έδωσε εξαιρετικές συνθήκες πεδίου στις επεμβάσεις του θώρακα. Παρά το γεγονός ότι η αυστηρή (απόλυτη) ένδειξη για τέτοιο αερισμό (one lung ventilation OLV) υφίσταται σε λίγες περιπτώσεις, σήμερα εφαρμόζεται πρακτικά σε όλες σχεδόν τις επεμβάσεις θώρακα. Στους πίνακες 4.4. & 4.5. αναφέρονται οι ενδείξεις αερισμού ενός πνεύμονα [206].

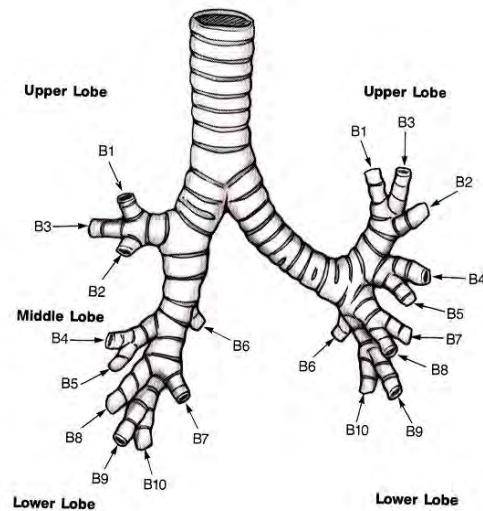
Πίνακας 4.4. Απόλυτες ενδείξεις OLV	
1.	Αποφυγή διασποράς / εισρόφησης παθολογικού υλικού στους πνεύμονες <ul style="list-style-type: none"> • αίματος: λόγω μαζικής αιμορραγίας • πυώδους υλικού: λόγω φλεγμονής, αποστήματος, εμπύηματος • υδατίδων κύστεων: λόγω εχινοκόκκου κύστης
2.	Υποχρεωτικός αερισμός OLV λόγω μεγάλης ετερόπλευρης διαφυγής αέρα <ul style="list-style-type: none"> • βρογχοπλευριτικό συρίγγιο • ρήξη τραχειοβρογχικού δέντρου • χειρουργική διάνοιξη αεροφόρων οδών • μεγάλη ετερόπλευρη κύστης ή αερώδεις κύστεις
3.	Ετερόπλευρο βρογχοπλευριτικό Lavage <ul style="list-style-type: none"> • κυψελιδική πρωτεΐνωση • κυστική ίνωση
4.	Ετερόπλευρη μεταμόσχευση πνεύμονα
5.	Επέμβαση στη μιτροειδή βαλβίδα

Πίνακας 4.5. Σχετικές ενδείξεις OLV	
Βελτίωση των χειρουργικών συνθηκών	
1.	Υψηλής προτεραιότητας <ul style="list-style-type: none"> • ανεύρυσμα θωρακικής αορτής • πνευμονεκτομή • άνω λοβεκτομή
2.	Χαμηλής προτεραιότητας <ul style="list-style-type: none"> • θωρακοσκόπηση • προσπέλαση της σπονδυλικής στήλης • χειρουργική οισοφάγου • πνευμονική εμβολή

4.2.2.1. Συσκευές διαχείρισης κατώτερου αεραγωγού

Τεχνικά ο αερισμός ενός πνεύμονα μπορεί να επιτευχθεί με πολλούς τρόπους, όπως αναφέρονται στη συνέχεια [207]. Ο απλούστερος είναι η προώθηση απλού (μονοαυλικού) τραχειοσωλήνα, σε θέση κατώτερη του διχασμού (τρόπιδα). Συνηθέστατα, για ανατομικούς λόγους (ο δεξιός κύριος βρόγχος μετά τον χωρισμό της τραχείας ακολουθεί σχεδόν ευθεία πορεία, ενώ ο αριστερός διακλαδίζεται με γωνία που σχηματίζει σε μερικούς ασθενείς μέχρι και 90° γωνία), ο τραχειοσωλήνας κατευθύνεται στον δεξιό κύριο βρόγχο και δημιουργεί

γεί έτσι συνθήκες αποκλεισμού του αριστερού πνεύμονα. Απουσία δυνατότητας αναρρόφησης αέρα και ενδεχομένως περιεχομένου ή αίματος, όπως και επαναερισμού διεγχειρητικά στον μη αεριζόμενο πνεύμονα είναι τα κύρια μειονεκτήματα της επιλογής αυτού του τρόπου διαχωρισμού των πνευμόνων. Προσφέρει όμως τη δυνατότητα της γρήγορης εξασφάλισης βατότητας του αεραγωγού, ειδικά σε πολυτραυματίες και σε ασθενείς με γεμάτο στομάχι για τον αυξημένο κίνδυνο της εισρόφησης λόγω παράτασης του χρόνου διασωλήνωσης. Επίσης, σε ασθενείς που η γενική κατάστασή τους είναι βαριά και συνοδεύεται με σοβαρή υποξυγοναιμία, ο επιπλέον χρόνος που χρειάζεται για τη διασωλήνωση με εξειδικευμένο μέσο μπορεί να είναι κρίσιμος.



Σχήμα 8.

Βασική ανατομία του κατώτερου αεραγωγού. Φαίνεται η γωνία που σχηματίζει η έκφυση του δεξιού κύριου βρόγχου με την τραχεία. Η ανατομική αυτή ιδιαιτερότητα προσδίδει στην προώθηση του απλού (μονοαυλικού) τραχειοσωλήνα τη δυνατότητα αποκλεισμού του αριστερού πνεύμονα.

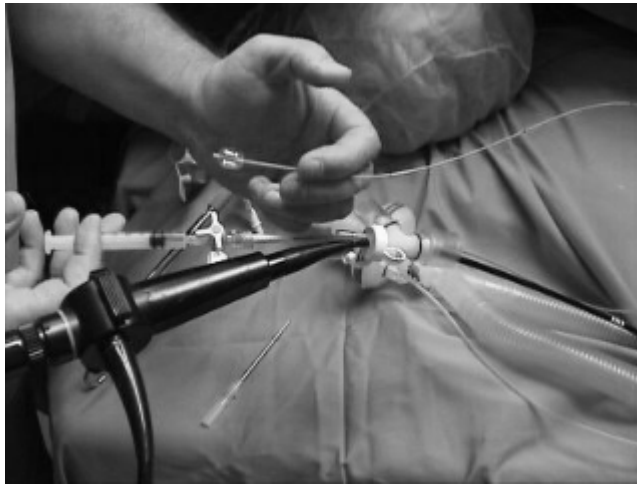
Διαχείριση του κατώτερου αεραγωγού με απλό τραχειοσωλήνα και καθετήρα εμβολεκτομής

Το 1936 ο Magill κατόρθωσε να αποκλείσει βρόγχο εισάγοντας μακρύ σωλήνα με αεροθάλαμο στο περιφερικό άκρο του απλού, μονοαυλικού ενδοτραχειακού σωλήνα (ΕΤΣ) [208]. Ο καθετήρας Fogarty (vascular embolectomy catheter) είναι εξειδικευμένο εργαλείο των αγγειοχειρουργών, όμως υπάρχουν πολλές αναφορές πετυχημένης χρήσης του για αποκλεισμό πνεύμονα ή βρόγχου [209]. Τα μεγέθη του Fogarty που χρησιμοποιούνται για αποκλεισμό βρόγχου είναι Νο 6, 8/14 ή 8/22 French, με αντίστοιχη διάμετρο με πλήρως εκπτυγμένο αεροθάλαμο 14 και 22 mm. Ο αεροθάλαμος του Fogarty είναι ψηλής πίεσης και χαμηλού όγκου. Περιέχει μέσα στον αυλό του, συρμάτινο οδηγό, που προσφέρει ενός βαθμού σκληρότητα στον καθετήρα και βοηθά στην προώθησή του περιφερικότερα του άκρου του ΕΤΣ.

Στα πλεονεκτήματα του Fogarty συγκαταλέγονται:

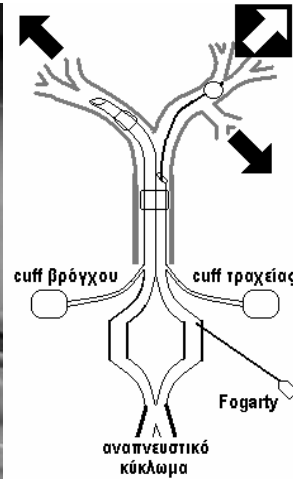
1. Η δυνατότητα χρήσης του μέσω απλού ΕΤΣ.
2. Η δυνατότητα χρήσης του ως διορθωτικό εργαλείο αποτυχία σωστής τοποθέτησης αριστερόστροφου ή δεξιόστροφου DLT, ειδικά στον ασθενή που ήδη βρίσκεται σε πλάγια θέση θωρακοτομής [210, 211].
3. Η δυνατότητα χρήσης του ως βοηθητικό εργαλείο για εκλεκτικό αποκλεισμό τμηματικού βρόγχου σε ασθενείς με βρογχοπλευριτικό συρίγγιο, που τοποθετείται δια μέσου DLT και μειώνει την απώλεια όγκου αέρος [212].
4. Η δυνατότητα αποκλεισμού του δεξιού πνεύμονα με δύο ανεξάρτητους καθετήρες, για διευκόλυνση κατά τη διάρκεια εκλεκτικού λοβιαίου αποκλεισμού [213].
5. Η δυνατότητα εφαρμογής του αερισμού ενός πνεύμονα, σε ασθενείς που φέρουν τραχειοστομία.

6. Η δυνατότητα ρινοτραχειακής εφαρμογής στους ασθενείς με ανωμαλίες στην ανατομία του στόματος.
7. Η δυνατότητα υπερεκλεκτικού αερισμού του δεξιού άνω λοβού σε ασθενείς που φέρουν αριστερό DLT και χειρουργούνται για παθολογία του δεξιού μέσου/κάτω λοβού (αποκλεισμός του bronchus lobaris intermedius, *εικόνες 1 & 2, σχήμα 9*) [214].

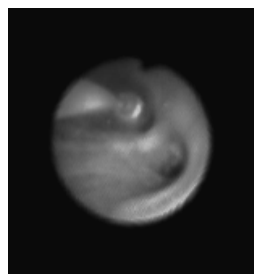


Εικόνα 1.

Τοποθέτηση του καθετήρα δια του τραχειακού στελέχους του DLT για τον υπερεκλεκτικό αποκλεισμό του bronchus lobaris intermedius. Φαίνεται και το ινοσκοπικό βρογχοσκόπιο που περνάει δια του συνδετικού παράλληλα με τον καθετήρα. Ο ασθενής αερίζεται όπως φαίνεται στην εικόνα 9. Η τεχνική δίνει την δυνατότητα επιστράτευσης του παρεγχύματος του δεξιού άνω λοβού σε χειρουργικές επεμβάσεις που αφορούν τα κατώτερα πνευμονικά πεδία του δεξιού πνεύμονα. (αρχείο Av.Καθ. Γ.Βρετζάκη)



Σχήμα 9.



Εικόνα 2.

Υπερεκλεκτικός αερισμός δεξιού άνω λοβού. Φαίνεται η θέση του καθετήρα, με φουσκωμένο το μπαλονάκι, στον bronchus lobaris intermedius. Περί την τετάρτη ώρα φαίνεται η έκφυση του δεξιού άνω λοβαίου που είναι ανοικτός. Ο ασθενής αερίζεται με αριστερό DLT. (αρχείο Av.Καθ. Γ.Βρετζάκη)

Τα μειονεκτήματα χρήσης του καθετήρα Fogarty σαν εργαλείο για αποκλεισμό βρόγχου συνοψίζονται στα εξής: κατασκευάζεται από το φυσικό λάστιχο καουτσούκ, που αντενδύκνεται στους ασθενείς που έχουν latex allergy, ο αυλός που υπάρχει στο κέντρο και κατά μήκος του καθετήρα είναι τυφλός και συνεπώς καθιστά αδύνατη την αναρρόφηση ή και την εμφύσηση του οξυγόνου μέσω του Fogarty, δεν φέρει οδηγό και το υπάρχον σύρμα δεν είναι κατάλληλο για υποβοήθηση με το ινοπτικό βρογχοσκόπιο και, τέλος, η τοποθέτησή του συνοδεύεται από απώλεια αέρος απ' τα αναπνευστικά κυκλώματα, ειδικά όταν ο καθετήρας εισάγεται δια μέσα του απλού ΕΤΣ.

Σωλήνας UNIVENT

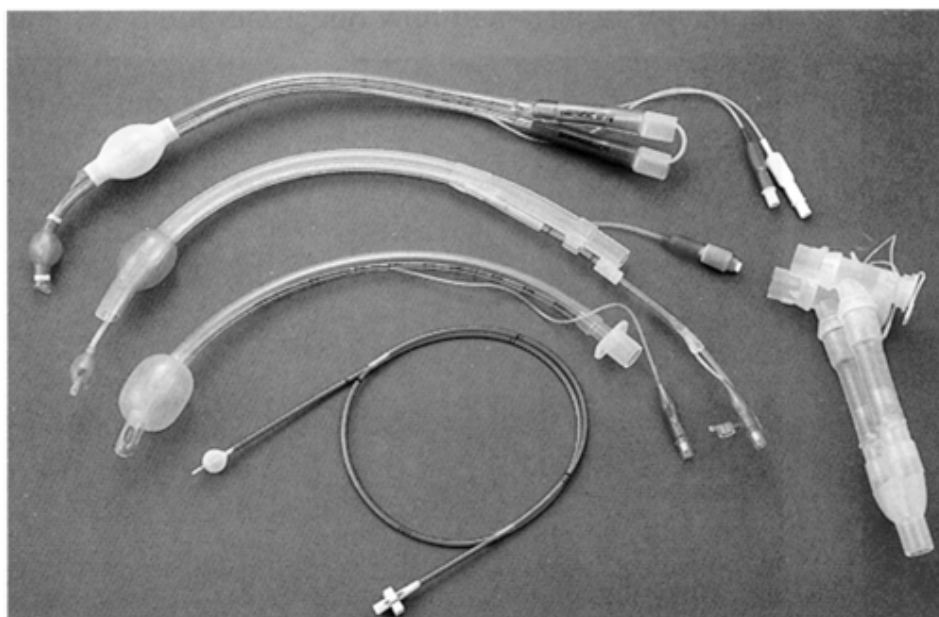
(Single-Lumen Endotracheal Tube with an Enclosed Bronchial Blocker)

Το 1982, οι Inoue και συν. [215] παρουσίασαν μια καινούργια συσκευή για OLV. Χρησιμοποίησαν έναν απλό ΕΤΣ με ενσωματωμένο BB, έτσι όταν δεν χρειαζόταν άλλο ο OLV, ο σωλήνας παρέμενε αριστερά ξεφούσκωτος. Ο σωλήνας αυτός εξελίχθηκε στη σημερινή

μορφή του (Torque Control Blocker Univent), που παρουσιάστηκε το 2001. Φέρει στο τοίχωμά του τούνελ με κινούμενο BB και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για αποκλεισμό αριστερού, δεξιού, αλλά και εκλεκτικά τμηματικού βρόγχου. Ο έγκλειστος BB είναι φτιαγμένος από ευλύγιστο nonlatex υλικό και έχει ευλύγιστη αιχμή που διευκολύνει την τοποθέτησή του μέσα στον βρόγχο. Ο αεροθάλαμος του είναι ψηλών πιέσεων και χαμηλού όγκου και απαιτεί περίπου 2 ml αέρα για να δημιουργήσει αεροστεγή αποκλεισμό σε τμηματικό βρόγχο [216, 217, 218], ή 4-8 ml αέρα για αποκλεισμό του κύριου βρόγχου [219, 220]. Ο όγκος και η διάμετρος του άδειου (ξεφούσκωτου) αεροθαλάμου του BB είναι αντίστοιχα 2ml και 5ml. Το BB έχει μικρό αυλό για αναρρόφηση. Λόγω της κατασκευής (έγκλειστο στο τοίχωμα τούνελ μέσα στο οποίο κινείται ο αποκλειστής του βρόγχου) η μορφή του σωλήνα είναι οβάλ. Το τούνελ περιέχει BB διαμέτρου 2mm που αυξάνει την προσθιοπίσθια εξωτερική διάμετρο και κάνει το Univent μεγαλύτερο σε σύγκριση με τον απλό ΕΤΣ ίδιας εσωτερικής διαμέτρου. Στον πίνακα 4.6. φαίνονται τα σχετικά μεγέθη απλού και δίαυλου τραχειοσωλήνα και συσκευής Univent.

Πίνακας 4.6.

Single lumen endotracheal tube		Univent tube		Double-lumen endotracheal tube			
ID	OD	ID	OD ²	French	OD	Bronchial ID	Tracheal ID
6.0	8.2	6.0	9.7/11.5	26	8.7	3.5	3.5
6.5	8.9	6.5	10.2/12.0	28	9.3	3.2	3.1
7.0	9.6	7.0	10.7/12.5	32	10.7	3.4	3.5
7.5	10.2	7.5	11.2/13.0	35	11.7	4.3	4.5
8.0	10.9	8.0	11.7/13.5	37	12.3	4.5	4.7
8.5	11.5	8.5	12.2/14.0	39	13.0	4.9	4.9
9.0	12.1	9.0	12.7/14.5	41	13.7	5.4	5.4
10.0	13.5						



Εικόνα 3 : Βασικές συσκευές για τη διαχείριση του κατώτερου αεραγωγού. Από κάτω προς τα πάνω διακρίνονται ο καθετήρας Fogarty και ο απλός μονοαυλικός τραχειοσωλήνας, το Univent και ο δίαυλος αριστερός τραχειοσωλήνας.

Στα βασικά πλεονεκτήματα χρήσης του σωλήνα Univent συμπεριλαμβάνονται:

1. Η χρήση του σε ασθενείς με δύσκολο αεραγωγό για άμεση λαρυγγοσκόπηση [221-5] και στη διάρκεια απρόσμενα δύσκολης διασωλήνωσης [226].
2. Σε ασθενείς που φέρουν τραχειόστομα και είναι απαραίτητος ο OLV [227, 228].
3. Η δυνατότητα χρήσης του Univent ως εκλεκτικό τμηματικό αποκλειστή για βελτίωση οξυγόνωσης [216, 217, 218]. Επειδή τοποθετείται σχετικά εύκολα μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με αιμόπτυση ή στη διάρκεια ταχείας εφαρμογής OLV [229, 230].
4. Η επιτυχής χρήση του σε διάφορα μοντέλα αερισμού, επίσης και jet αερισμού στη διάρκεια sleeve pneumectomy [231, 232]. Με την μετατροπή του Univent σε απλό σωλήνα (τράβηγμα πίσω τα πίσω του BB με ξεφούσκωτο αεροθάλαμο).
5. Η ύπαρξη αυλού μέσω του BB και χρήση του είτε για αναρρόφηση, είτε για εφαρμογή του CPAP [233, 234].

Ποικίλες επιπλοκές έχουν αναφερθεί με την αρχική έκδοση του Univent, όπως μικροθραύσεις υλικού και κατασκευαστικές επιπλοκές που οδήγησαν σε εισρόφηση σιλικονούχου υλικού στον βρόγχο [235, 236, 237]. Ρήξη του BB συνέβη στις 2 από τις πρώτες 50 συσκευές που χρησιμοποιήθηκαν [238]. Έχει αναφερθεί επίσης αποτυχία να επιτευχθεί ο χωρισμός πνευμόνων λόγω ανωμαλιών της ανατομίας ή έλλειψης στεγανότητας [239, 240]. Αναφέρεται η συρραφή του BB με συρραπτικό κατά τη διάρκεια άνω λοβεκτομής [241]. Επομένως χρειάζεται ενημέρωση της χειρουργικής ομάδας σχετικά με την παρουσία του BB στο χειρουργούμενο πνεύμονα. Επίσης αναφέρθηκε μια πολύ επικίνδυνη επιπλοκή με το BB του Univent: ο αεροθάλαμος του BB εσφαλμένα διογκώθηκε κοντά στην οπή του τραχειοσωλήνα με αποτέλεσμα αναπνευστική ανακοπή [242]. Αναφέρεται ανάπτυξη σοβαρής υποξαιμίας με δυνητικό κίνδυνο πνευμονικού οιδήματος μετά από συνεχείς αναρροφήσεις του μη εξαρτώμενου πνεύμονα από το BB [243]. Επομένως, εάν η αναρρόφηση χρησιμοποιείται για να διευκολύνεται η σύμπτυξη του πνεύμονα, πρέπει να γίνεται για μερικά μόνο δευτερόλεπτα, χρειάζεται, και με χαμηλή πίεση. Μια άλλη επιπλοκή με το Univent είναι η τυφλή τοποθέτηση του BB στον αριστερό βρόγχο περιφερικότερα της καρίνας, προκαλώντας ρήξη πνευμονικού παρεγχύματος και πνευμοθώρακα [244]. Επομένως, πάντα η τοποθέτηση του BB του Univent πρέπει να γίνεται με καθοδήγηση ινοπτικού βρογχοσκοπίου.

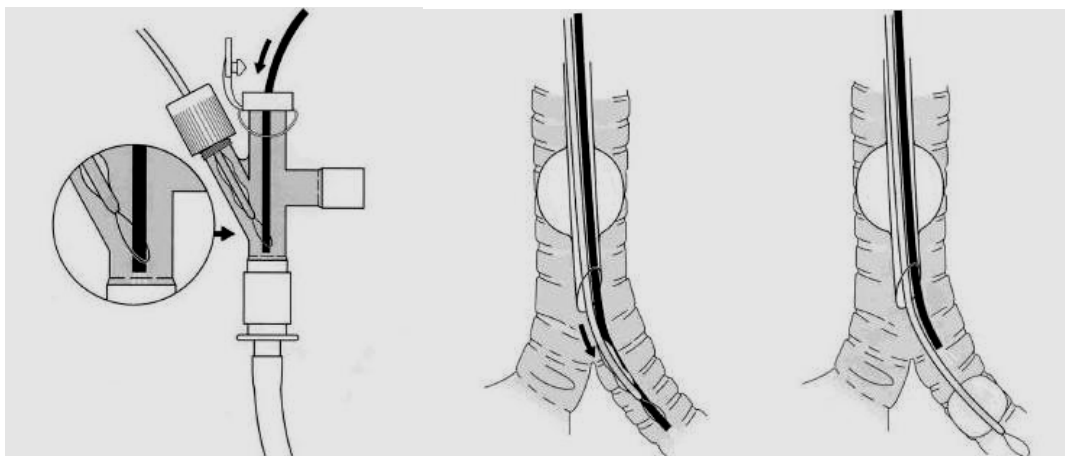


Εικόνα 4 : Διαχωρισμός των πνευμόνων σε επέμβαση δεξιάς κάτω λοβεκτομής με συσκευή Univent. Διακρίνεται το μονοαυλικό συνδετικό μετά το φίλτρο και το υοειδές εισπνευστικού-εκπνευστικού σκέλους (εκ των ασθενών μας).

Ένα άλλο κοινό πρόβλημα με το Univent μπορεί να είναι η εκτόπιση ή η λανθασμένη θέση του BB κατά το γύρισμα του ασθενούς από ύπτια σε πλάγια θέση, όπως και κατά τη διάρκεια χειρουργικών χειρισμών στον πνεύμονα [245]. Επομένως, η χρήση του ινοπτικού βρογχοσκοπίου είναι μέθοδος επιλογής για να πετύχει κανείς την βέλτιστη θέση του BB, καθώς επίσης και να διορθώσει τη διεγχειρητική μετατόπιση του BB. Αν και η λανθασμένη θέση με Univent εμφανίζεται συχνότερα σε σύγκριση με αριστερόστροφο DLT [245], μια άλλη [246] μελέτη κατέδειξε ότι όταν χρησιμοποιήθηκε το Univent για δεξιά θωρακοτομή ήταν συγκρίσιμο με το δεξιόστροφο DLT όσον αφορά την λανθασμένη θέση. Εντελώς λανθασμένη θέση βρίσκεται σε 3 από τους 20 ασθενείς στην ομάδα με δεξιόστροφο DLT έναντι 5 από τους 20 ασθενείς που τοποθετήθηκε Univent για αποκλεισμό δεξιά. Επομένως, τα κλινικά στοιχεία αναδεικνύουν ότι Univent μπορεί να χρησιμοποιηθεί για αποκλεισμό δεξιού κύριου βρόγχου με ελάχιστα προβλήματα εάν η θέση του επανελέγχεται με ινοπτικό βρογχοσκόπιο.

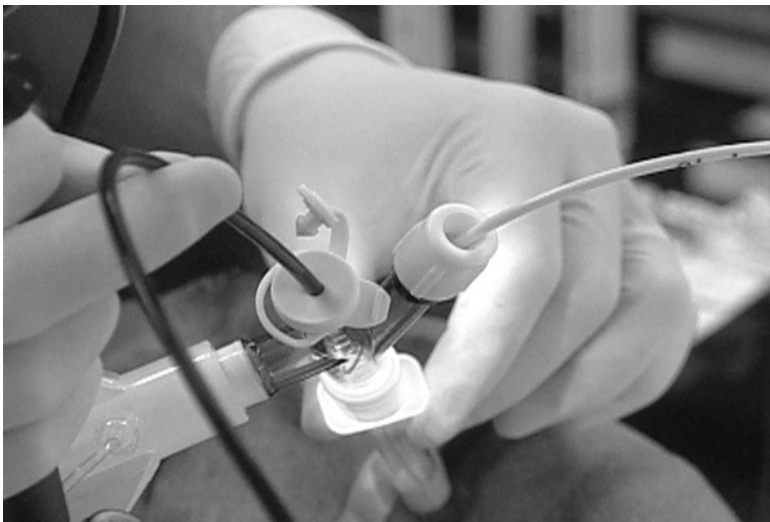
Ενδοβρογχικός αποκλειστής οδηγούμενος με σύρμα (wire-guided endobronchial blocker)

Μια άλλη τεχνική για να επιτευχθεί ο διαχωρισμός των πνευμόνων είναι η χρήση του αποκλειστή που καθοδηγείται με το ινοπτικό βρογχοσκόπιο δια συρμάτινης αγκύλης (Arndt Blocker) [247], θεωρείται ανεξάρτητο BB. Στο *σχήμα 10* φαίνονται τα βασικά μέρη της συσκευής. Υπάρχει ένα διαφανές συνδετικό τραχειοσωλήνα με τρεις οπές (μια για αερισμό, μια για το βρογχοσκόπιο και μια για την είσοδο - διεκβολή του αποκλειστή. Στην άκρη, ο αποκλειστής φέρει συρμάτινη αγκύλη και αμέσως παραπάνω φέρει cuff (αεροθάλαμο). Ο αεροθάλαμος του αποκλειστή είναι υψηλού όγκου και χαμηλής πίεσης, ελλειπτικού ή σφαιρικού σχήματος. Η μεταβολές του σχήματος του αεροθαλάμου κρίνονται απαραίτητες διότι διευκολύνουν τη χρήση του αποκλειστή στον εκλεκτικό αποκλεισμό των βρόγχων. Χρησιμοποιώντας αποκλειστή με αεροθάλαμο σφαιρικού σχήματος επιτυγχάνεται πλήρης αποκλεισμός του αριστερού πνεύμονα. Στον αποκλεισμό του δεξιού πνεύμονα με αεροθάλαμο σφαιρικού σχήματος δεν αποφράσσεται ο δεξιός άνω βρόγχος. Ακόμη και με επιμήκη ή ελλειπτικό αεροθάλαμο δεν επιτυγχάνει πλήρης αποκλεισμός του δεξιού πνεύμονα. Ο εσωτερικός αυλός του αποκλειστή περιέχει ένα εύκαμπτο νάιλον σύρμα που εισέρχεται από το εγγύς άκρο του καθετήρα και επεκτείνεται μέχρι άπω, όπως εξέρχεται μία μικρή εύκαμπτη αγκύλη σύρματος. Μέσα στην αγκύλη αυτή περνάει το ινοπτικό βρογχοσκόπιο και ο αποκλειστής κατεβαίνει γλιστρώντας πάνω στο βρογχοσκόπιο στον κατάλληλο βρόγχο. Ο αποκλειστής προσαρμόζεται σε 7 ή 9F τραχειοσωλήνες και διατίθεται σε μήκη 65 και 78 cm με έναν εσωτερικό αυλό διαμέτρου 1,4mm. Προς το άπω άκρο του καθετήρα υπάρχουν πλάγιες οπές (μάτι Murphy) οι οποίες διευκολύνουν την αποπαγίδευση αέρα από τον πνεύμονα (facilitate lung deflation).

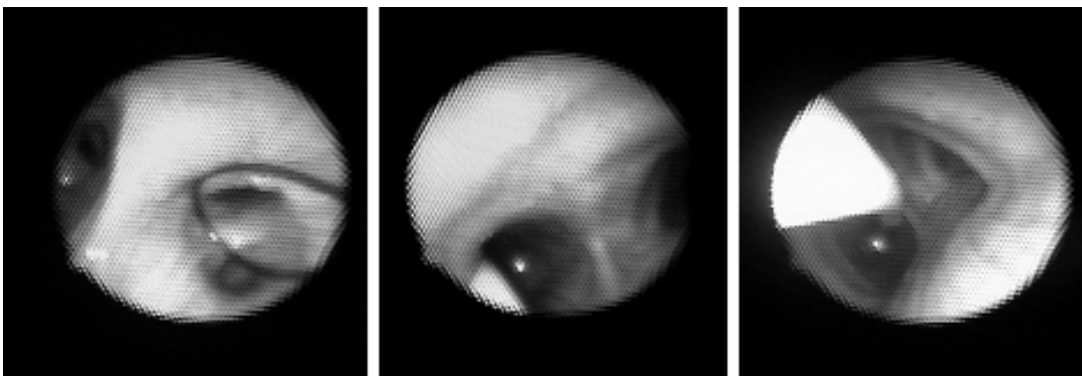


Σχήμα 10: Τοποθέτηση του Arndt Blocker

Αναφέρονται μια σειρά από πλεονεκτήματα με τη χρήση του ABB όπως η δυνατότητα χρήσης του στους ασθενείς που ήδη είναι διασωληνωμένοι με DLT ή TCBU [248], η χρήση σε ασθενείς με δύσκολο αεραγωγό [248, 249] η δυνατότητα τοποθέτησής του σε ασθενείς που φέρουν ρινοτραχειακό σωλήνα και χρήζουν OLV, σε ασθενείς με ανωμαλίες του αεραγωγού ή και σε ασθενείς με τραχειόστομα [250, 251]. Επίσης, αναφέρεται η χρήση ως εκλεκτικού BB σε ασθενείς με προηγηθείσα πνευμονεκτομή και ανάγκη αερισμού εκλεκτικού λοβού [250, 252], ή κατά τη διάρκεια πνευμονικής αιμορραγίας [253] ή χρήσης OLV σε οξύ τραύμα του θώρακα [254]. Η συσκευή αυτή, επειδή χρησιμοποιείται μέσω απλού ΕΤΣ, προσφέρει μέγιστη εσωτερική διάμετρο με μικρότερη εξωτερική, και σε περίπτωση μηχανικού αερισμού μετεγχειρητικά, δεν χρειάζεται αλλαγή του ΕΤΣ. Επίσης προσφέρει δυνατότητα εφαρμογής CPAP μέσω του εσωτερικού αυλού του ABB στη διάρκεια OLV [255]. Σε σύγκριση με άλλα BB αποδείχθηκε ότι παρά τη σχετική ευκολία τοποθέτησής του στη βέλτιστη ενδοβρογχική θέση σε ύπτιο ασθενή, η μετατόπιση του στην αλλαγή θέσης του ασθενούς συμβαίνει συχνότερα. Λόγω της σχετικά πρόσφατης εισαγωγής του [256], δεν υπάρχουν πολλές αναφορές επιπλοκών με ABB.



Εικόνα 5 : Τοποθέτηση του βρογχοσκοπίου δια του ειδικού συνδετικού του Arndt Blocker. Διακρίνεται και το σκέλος του αποκλειστή στην δεξιά οπή του συνδετικού. Ο ασθενής αερίζεται από την αριστερή οπή (εκ των ασθενών μας).

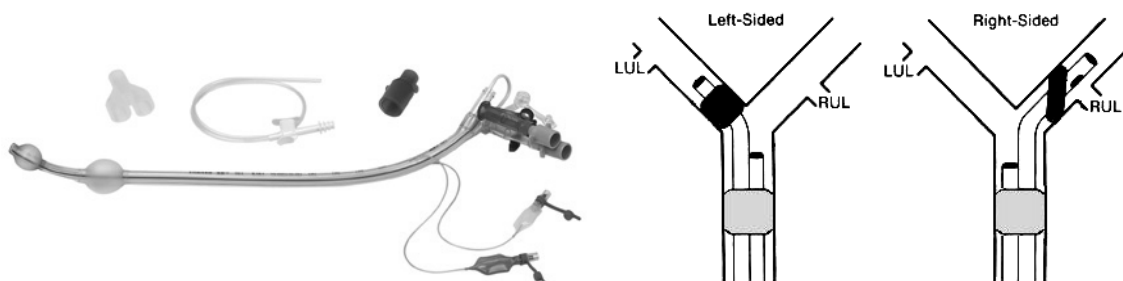


Εικόνα 6 : Τοποθέτηση του Arndt Blocker. Στην πρώτη εικόνα διακρίνεται ο συμμάτινος βρόγχος του BB όπως φαίνεται με το ινοπτικό βρογχοσκόπιο. Στην δεύτερη, φαίνεται ο αποκλειστής στον αριστερό κύριο βρόγχο με φουσκωμένο το cuff αμέσως μετά την τρόπιδα. Στην τελευταία διακρίνεται η σωστή θέση του αποκλειστή όπως φαίνεται βρογχοσκοπικά από ψηλότερη θέση της τραχείας (εκ των ασθενών μας).

Δίαυλος τραχειοσωλήνας (Double Lumen Endotracheal Tube / DLT)

Ο διάυλος τραχειοσωλήνας αποτελεί τη συσκευή εκλογής για διαχωρισμό των πνευμόνων και OLV στις επεμβάσεις θώρακα. Σε ειδικές καταστάσεις χρησιμοποιείται και στις ΜΕΘ για διαφορικό αερισμό των πνευμόνων. Ο DLT αποτελείται πρακτικά από δύο ενωμένους ενδοτραχειακούς σωλήνες και κατασκευάζεται από διαφανές μη τοξικό συνθετικό υλικό, είναι ατραυματικός και εύχρηστος (εικόνα 15 & σχήμα 11) [257, 258]. Οπτικά οι δύο αυλοί έχουν διαφορετικό χρώμα για να διακρίνονται και φέρουν αεροθάλαμο (cuff) μεγάλου όγκου και χαμηλής πίεσης. Κάθε σωλήνας διαθέτει ένα κεντρικό cuff για την τραχεία και ένα περιφερικό για τον βρόγχο. Ο DLT φέρει δύο καμπύλες που σχηματίζουν γωνία 90° περίπου, μεταξύ τους. Η πρώτη καμπύλη είναι μεταξύ βρογχικού και τραχειακού cuff στο οριζόντιο επίπεδο ενώ η δεύτερη είναι μετά το τραχειακό cuff στο κάθετο επίπεδο ώστε να διευκολύνεται η τοποθέτηση του περιφερικού άκρου στον αριστερό ή στο δεξιό κύριο βρόγχο. Τα συνήθη διαθέσιμα μεγέθη για το DLT είναι 41, 39, 37, 35 Fr, ενώ η εσωτερική διάμετρος είναι περίπου 6,5, 6,0, 5,5 και 5,0mm αντίστοιχα.

Ανάλογα με τον κύριο βρόγχο που διασωληνώνεται, ο DLT διακρίνεται σε αριστερόστροφο ή δεξιόστροφο. Ο αριστερόστροφος εισέρχεται στον αριστερό κύριο βρόγχο και ο δεξιόστροφος στον δεξιό. Σε επεμβάσεις στον δεξιό πνεύμονα τοποθετείται αριστερόστροφος DLT. Σε επεμβάσεις στον αριστερό πνεύμονα μπορεί να τοποθετηθεί δεξιόστροφος ή αριστερόστροφος DLT. Αυτό συμβαίνει γιατί ο αριστερός κύριος βρόγχος είναι μακρύτερος (εκ της επιπεύουσας αορτής) και παρέχει ικανό «ωφέλιμο» μήκος ώστε να μπορεί να τοποθετηθεί αριστερός DLT και να παραμένει κολόβωμα για τη συρραφή του βρόγχου στις επεμβάσεις αριστερής πνευμονεκτομής. Ο αριστερόστροφος DLT παρέχει μεγαλύτερη ασφάλεια απ' ότι ο δεξιόστροφος διότι ακόμα και μικρή προώθηση του δεξιόστροφου DLT, λόγω κάμψης της κεφαλής, είναι δυνατόν να προκαλέσει απόφραξη του δεξιού άνω λοβαίου βρόγχου που οδηγεί σε ατελεκτασία του σύστοιχου λοβού. Να σημειωθεί ότι για να αποφευχθεί αυτό το πρόβλημα, ο δεξιόστροφος DLT φέρει δύο cuff στο βρογχικό άκρο με οπή ανάμεσα, ώστε να αερίζεται ο δεξιός άνω λοβός. Τα παραπάνω έχουν κατάστησει τον αριστερό DLT κοινά χρησιμοποιούμενο στις επεμβάσεις θώρακα, ανεξάρτητα της θέσης εκτομής παρεγχύματος (δεξιού ή αριστερού πνεύμονα). Πρακτικά, οι ενδείξεις τοποθέτησης δεξιόστροφου DLT περιορίζονται στην αριστερή πνευμονεκτομή με σημαντική (ριζική) εκτομή του σύστοιχου βρόγχου. Πάντοτε όμως, μετά τη διασωλήνωση, την αλλαγή θέσης του ασθενή, ακόμη και την κάμψη ή υπερέκταση της κεφαλής ελέγχεται η ορθότητα της θέσης του σωλήνα ακροαστικά και με άμεση όραση μέσω του ινοπτικού βρογχοσκοπίου.



Εικόνα 15 : Αριστερόστροφος διάυλος τραχειοσωλήνας (DLT). **Σχήμα 16** : Οι δύο μορφές DLT στη σωστή θέση. Στο δεξί σχήμα φαίνεται ο δεξιόστροφος σωλήνας και η ανατομική του συνάφεια με την έκφυση του βρόγχου του δεξιού άνω λοβού. Αντί του μονού βρογχικού cuff του τραχειοσωλήνα του σχήματος, πολλοί δεξιόστροφοι DLT έχουν διπλό cuff στο βρογχικό σκέλος (ένα στο άκρο και ένα κεντρικότερα της οπής για τον δεξιό άνω λοβό).

Η διασωλήνωση με DLT έχει σχετική αντένδειξη σε ασθενείς όπου η διασωλήνωση είναι δύσκολη ή χωρίς άμεση όραση των φωνητικών χορδών, σε πολυτραυματίες και σ' ασθενείς με γεμάτο στομάχι, για το αυξημένο κίνδυνο της εισρόφησης λόγω παράτασης του χρόνου διασωλήνωσης. Επίσης, σε ασθενείς που η γενική κατάστασή τους είναι βαριά και συνοδεύεται με σοβαρή υποξυγοναιμία, ο επιπλέον χρόνος που χρειάζεται για τη διασωλήνωση με DLT μπορεί να είναι κρίσιμος γι' αυτούς.

4.2.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΑΕΡΙΣΜΟΥ ΕΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

4.2.3.1 Κατανομή του αερισμού και της αιμάτωσης

Όταν ο ασθενής είναι ξύπνιος και τοποθετημένος σε πλάγια θέση, η αιματική ροή του υποκείμενου πνεύμονα αυξάνει και φθάνει περίπου στο 60% της καρδιακής παροχής, λόγω επίδρασης της βαρύτητας στο σύστημα χαμηλών πιέσεων της πνευμονικής κυκλοφορίας. Αυτό συνοδεύεται από παράλληλη αύξηση και του αερισμού, δεδομένου ότι ο υποκείμενος πνεύμονας χωροταξικά αντιστοιχεί στο τμήμα εκείνο της καμπύλης πίεσης-όγκου, που έχει τη μέγιστη κλίση. Επιπρόσθετα τα ενδοκοιλιακά σπλάγχνα ασκούν πίεση προς την υποκείμενη θωρακική κοιλότητα και έτσι το σύστοιχο ημιδιάφραγμα ενισχύεται μηχανικά και συστέλλεται αποτελεσματικότερα [259].

Η χορήγηση γενικής αναισθησίας δεν προκαλεί διαφορές, ως προς την κατανομή της αιμάτωσης στον υπερκείμενο και στον υποκείμενο πνεύμονα, συγκρινόμενη με τον ξύπνιο ασθενή. Ο κάτω πνεύμονας του αναισθητοποιημένου ασθενή εξακολουθεί να δέχεται σχετικά περισσότερο αίμα από τον άνω. Το στοιχείο που επηρεάζεται σημαντικά με την εισαγωγή στην αναισθησία είναι ο αερισμός των δύο πνευμόνων. Η αναισθησία σε ασθενή που βρίσκεται σε πλάγια θέση αυξάνει τον αερισμό του υπερκείμενου πνεύμονα ενώ στην ίδια θέση, στον ξύπνιο ασθενή, ο αερισμός κατευθύνεται κυρίως στον υποκείμενο πνεύμονα.

Η διάνοιξη του θωρακικού τοιχώματος και του υπεζωκότα παίζουν σημαντικό ρόλο στην κατανομή του αερισμού, ο οποίος πρέπει να γίνεται υποχρεωτικά με θετικές πιέσεις. Ο άνω πνεύμονας ελευθερώνεται από το θωρακικό τοίχωμα και η ευενδοτότητα εξαρτάται μόνον από το πνευμονικό παρέγχυμα [260]. Το θωρακικό τοίχωμα δεν περιορίζει πια τη διάταση του άνω πνεύμονα, με επακόλουθο τον υπεραερισμό του. Ο υποκείμενος πνεύμονας εξακολουθεί να λειτουργεί με τις ίδιες συνθήκες, και αυτές επιφέρουν σχετική ελάττωση της ευενδοτότητας, μείωση του αερισμού και αύξηση της αιμάτωσης. Οι συνθήκες αυτές οδηγούν σε διαταραχές του V/Q.

Στον ασθενή που είναι σε πλάγια θέση και κάτω από γενική αναισθησία, η μυοχάλαση δεν προκαλεί από μόνη της καμία σημαντική μεταβολή στην κατανομή της αιμάτωσης μεταξύ του άνω και κάτω πνεύμονα [261, 262]. Όμως, η μυοχάλαση μπορεί να προκαλέσει σημαντικές μεταβολές που αφορούν στον αερισμό [263, 264].

Στον ξύπνιο ασθενή που έχει αυτόματη αναπνοή, η φυσιολογική τάση του κάτω ημιδιαφράγματος υπερνικά την πίεση των σπλάγχων και το κάτω ημιδιάφραγμα κινείται περισσότερο από το άνω. Έτσι επιτυγχάνεται και με έναν άλλο τρόπο η ωφελιμότερη σχέση αερισμού/αιμάτωσης. Ο αέρας οδηγείται στον πνεύμονα εκείνον που παίρνει και την περισσότερη αιμάτωση. Ο πνεύμονας που δέχεται λιγότερη αιμάτωση, αερίζεται και λιγότερο.

Στον αναισθητοποιημένο ασθενή, ο οποίος βρίσκεται υπό μηχανικό αερισμό και υπό μυοχάλαση, το παράλυτο διάφραγμα μετακινείται πιο εύκολα κατά το άνω ήμισυ, όπου η αντίσταση στην παθητική μετακίνησή του είναι μικρότερη [265]. Το κάτω ημιδιάφραγμα μετακινείται λιγότερο γιατί σ' αυτό το σημείο ασκείται μεγαλύτερη πίεση από τα κοιλιακά

όργανα. Η κατάσταση αυτή δεν είναι επιθυμητή αφού μεγαλώνει η διαταραχή στη σχέση V/Q. Έτσι και ο αερισμός κατευθύνεται περισσότερο προς τον άνω πνεύμονα που δέχεται όμως τη μικρότερη αιμάτωση ενώ ο αερισμός στον κάτω πνεύμονα που δέχεται τη μεγαλύτερη αιμάτωση είναι πιο φτωχός.

Η θωρακοτομή υπό μνοχάλαση βελτιώνει τον αερισμό του άνω πνεύμονα, ενώ ο κάτω πνεύμονας υποαερίζεται. Αυτό οφείλεται σε ελάττωση της FRC λόγω της γενικής αναισθησίας, της πίεσης που ασκούν στον πνεύμονα με το βάρος τους τα όργανα του μεσοθωρακίου, τα ενδοκοιλιακά σπλάγγνα αλλά και η θέση του ασθενή πάνω στο χειρουργικό τραπέζι. Τέλος, οι ατελεκτασίες που εμφανίζονται από το αυξημένο FiO₂, συμβάλλουν στην περαιτέρω αύξηση του κυψελιδικού shunt.

4.2.3.2 Φλεβική πρόσμειξη

Κατά τη διάρκεια του αερισμού ενός πνεύμονα (OLV), οι κυψελίδες του πνεύμονα που χειρουργείται συνεχίζουν να αιματώνονται χωρίς καθόλου να αερίζονται και έτσι δημιουργείται αληθής παράκαμψη (shunt). Η παράκαμψη αυτή αποτελεί και την κύρια αιτία της υποξαιμίας, που παρατηρείται στη διάρκεια του OLV, αν και σε αυτή συμμετέχουν και οι κυψελιδοτριχοειδικές μονάδες του υποκείμενου (αεριζόμενου) πνεύμονα, που έχουν χαμηλή σχέση αερισμού/αιμάτωσης. Το αίμα του υπερκείμενου πνεύμονα δεν προσλαμβάνει οξυγόνο και διατηρεί τη σύνθεση του μικτού φλεβικού αίματος, το οποίο έχει φτωχή οξυγόνωση. Το μικτό φλεβικό αίμα αναμιγνύεται στον αριστερό κόλπο με το οξυγονωμένο αίμα και έτσι μειώνεται συνολικά η μερική πίεση του οξυγόνου (PaO₂) στο αρτηριακό αίμα.

Η φυσιολογικά αναμενόμενη φλεβική πρόσμειξη φθάνει στο 20% κατά τη διάρκεια του αερισμού και των δύο πνευμόνων. Η τιμή αυτή αυξάνει κατά τη διάρκεια του OLV και κυμαίνεται μεταξύ του 30 και 40% [266]. Κατά συνέπεια όταν η εισπνεόμενη συγκέντρωση οξυγόνου κυμαίνεται μεταξύ του 50 και 100%, οι τιμές της PaO₂ βρίσκονται μέσα σε ασφαλή όρια (9-16 kPa ή περίπου 67-120 mmHg). Ωστόσο σε μερικούς ασθενείς η PaO₂ μπορεί να ελαττωθεί ακόμη περισσότερο παρά τις υψηλές εισπνεόμενες συγκεντρώσεις οξυγόνου [267, 268, 269]. Η μεγάλη αυτή διακύμανση μπορεί να θεωρηθεί αναμενόμενη και να αποδοθεί σε αλληλεπιδράσεις πολλών φυσιολογικών παραμέτρων.

4.2.3.3 Υποξική πνευμονική αγγειοσύσπαση

Κάτω από συγκεκριμένες παθολογικές καταστάσεις προκαλείται αντανακλαστική εκτροπή της κυκλοφορίας από τις μη αεριζόμενες προς τις καλά αεριζόμενες κυψελιδοτριχοειδικές μονάδες. Το φυσιολογικό αυτό φαινόμενο αποσκοπεί στον περιορισμό της υποξαιμίας [266, 270]. Ο ακριβής μηχανισμός του παραμένει άγνωστος, αν και πιθανολογείται η έκλυση αγγειοσυσπαστικών ουσιών από το ενδοθήλιο των υποξαιμικών πνευμονικών τριχοειδών ενώ έχει διατυπωθεί και η υπόθεση ότι, η υποξία αναστέλλει την έκλυση ενός ενδοθηλιακού αγγειοδιασταλτικού παράγοντα.

Πολλοί είναι οι παράγοντες που αναστέλλουν την υποξική πνευμονική αγγειοσύσπαση, όπως τα αγγειοδιασταλτικά φάρμακα, η μείωση και η αύξηση των πιέσεων στην πνευμονική κυκλοφορία, η υποκαπνία, τα πτητικά αναισθητικά και οι χειρισμοί πάνω στον πνεύμονα. Σε πειραματικές μελέτες σε σκύλους, βρέθηκε ότι τα ενδοφλέβια αναισθητικά δεν αναστέλλουν την υποξική πνευμονική αγγειοσύσπαση. Συγκεκριμένα μελέτη [271] απέδειξε ότι η φλεβική ανάμειξη, στον OLV με αλοθάνιο, είναι μεγαλύτερη συγκρινόμενη με την αναισθησία, με κεταμίνη. Ωστόσο, άλλοι ερευνητές δεν επιβεβαίωσαν τα παραπάνω ευρήματα σε ανθρώπους [272, 273, 274]. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα άλλης μελέτης, ο OLV με ολική ενδοφλέβια αναισθησία με προποφόλη και αλφεντανίλη συνοδεύεται από μικρή φλεβική ανάμειξη [275].

Πρόσφατα δεδομένα συνηγορούν υπέρ του ότι, ο χρόνος που συνήθως απαιτείται για την ολοκλήρωση της λοβεκτομής ή της πνευμονεκτομής δεν είναι αρκετός για να ενεργοποιηθεί ο μηχανισμός της υποξικής πνευμονικής αγγειοσύσπασης και το φαινόμενο αυτό παίζει μικρό ρόλο στην παθογένεια της υποξαιμίας. Τα πτητικά αναισθητικά δεν φαίνεται να επηρεάζουν ιδιαίτερα την αρτηριακή οξυγόνωση και για το λόγο αυτό συνεχίζουν να αποτελούν φάρμακα πρώτης γραμμής στις θωρακοτομές [270].

4.2.3.4 Μεταβολές της καρδιακής παροχής

Η οξυγόνωση του αρτηριακού αίματος κατά τη θωρακοτομή επηρεάζεται από τις μεταβολές της καρδιακής παροχής. Όταν η κατανάλωση του οξυγόνου παραμένει σταθερή, τότε οποιαδήποτε ελάττωση της καρδιακής παροχής προκαλεί μείωση του κορεσμού του μικτού φλεβικού αίματος σε οξυγόνο. Ένα μέρος από το αποκορεσμένο αίμα υφίσταται φλεβική ανάμειξη, λόγω του OLV και έτσι η υποξαιμία επιδεινώνεται ακόμη περισσότερο. Η συχνότερη αιτία της απότομης μείωσης της καρδιακής παροχής είναι η μείωση της φλεβικής επιστροφής που προκαλείται από χειρουργικούς χειρισμούς πάνω στο μεσοθωράκιο. Άλλες αιτίες μείωσης της καρδιακής παροχής είναι η υπερέκπτυξη του υποκείμενου πνεύμονα [276], η εφαρμογή θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (PEEP) στον υποκείμενο πνεύμονα [267] ή η συνδυασμένη εφαρμογή PEEP στον υποκείμενο πνεύμονα και συνεχούς θετικής πίεσης (CPAP) στον χειρουργούμενο, μη αεριζόμενο πνεύμονα [277].

4.2.4 ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΑΕΡΙΣΜΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ OLV

Κατά τον OLV πρέπει να ρυθμίζεται με προσοχή ο αερισμός του υποκείμενου πνεύμονα. Όταν ο κατά λεπτό αναπνεόμενος όγκος παραμένει σταθερός, δηλαδή τόσος όσος ήταν και με τον αερισμό δύο πνευμόνων, τότε και ο ρυθμός αποβολής του διοξειδίου του άνθρακα παραμένει αμετάβλητος. Οι ρυθμίσεις του αναπνευστήρα πρέπει να εξασφαλίζουν επαρκή κυψελιδικό αερισμό χωρίς υπερβολική αύξηση της μέσης ενδοκυψελιδικής πίεσης, έτσι ώστε να αποφεύγεται η εκτροπή της αιματικής ροής από τον υποκείμενο/αεριζόμενο προς τον υπερκείμενο/ατελεκτατικό πνεύμονα. Συγκεκριμένα, η μέγιστη εισπνευστική πίεση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 30cm H₂O, παρά μόνο για μικρά χρονικά διαστήματα. Στα πλαίσια αυτά μπορεί να χρειασθεί να μειωθεί ο αναπνεόμενος όγκος κάτω από τις συνήθεις τιμές των 10-12 ml/kg. Όταν ένας ασθενής βάρους 70-80 kg λαμβάνει όγκο 600ml και παρουσιάζει μέγιστες εισπνευστικές πιέσεις σταθερά μεγαλύτερες από 30-35cm H₂O, τότε πρέπει να επανεκτιμηθεί η θέση του σωλήνα διπλού αυλού. Στην περίπτωση αυτή τίθενται τα εξής ερωτήματα: Μήπως η παράπλευρη οπή αερισμού του ενδοβρογχικού σκέλους του δεξιού σωλήνα δεν βρίσκεται ακριβώς απέναντι από το στόμιο του άνω λοβού; Μήπως ο αριστερός σωλήνας διπλού αυλού προωθήθηκε περισσότερο από όσο έπρεπε και το ενδοβρογχικό τελικό άκρο του έχει «ξεπεράσει» το στόμιο του αριστερού άνω λοβού; Και στις δύο περιπτώσεις οι άνω λοβοί δεν αερίζονται και οι αντιστάσεις είναι αυξημένες. Μήπως η αύξηση των μέγιστων εισπνευστικών πιέσεων οφείλεται στη συλλογή εκκρίσεων στον υποκείμενο/αεριζόμενο πνεύμονα, οπότε επιβάλλεται να γίνουν βρογχοαναρροφήσεις;

Μετά από την εφαρμογή ενός ικανοποιητικού μοντέλου αερισμού, συνεχίζεται η παρακολούθηση του ασθενούς με σφυγμική οξυμετρία [278] και με περιοδικό προσδιορισμό των αερίων αίματος. Η PaO₂ θεωρείται αποδεκτή όταν υπερβαίνει τα 9 kPa (68 mmHg) με εισπνεόμενη συγκέντρωση οξυγόνου 50%. Η τιμή του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο που αντιστοιχεί στην παραπάνω τιμή της PaO₂ είναι περίπου 93,5%. Οι ενδεικτικές αυτές τιμές οξυγόνωσης θεωρούνται ικανοποιητικές ακόμη και όταν οι μέγιστες εισπνευστικές πιέσεις υπερβαίνουν τα 30-35cm H₂O. Όταν η PaO₂ παραμένει μικρότερη από 8 kPa

ή περίπου 60 mmHg (κορεσμός 91%), τότε επιβάλλεται να εφαρμοσθεί κάποια από τις παρακάτω τεχνικές βελτίωσης της οξυγόνωσης.

Αύξηση της εισπνεόμενης συγκέντρωσης οξυγόνου πάνω από τη βασική τιμή του 50% (μέχρι και 100%), που συνεπάγεται αύξηση της πρόσληψης οξυγόνου από τις κυψελιδοτριχοειδικές μονάδες που έχουν χαμηλή σχέση αερισμού/αιμάτωσης. Πολλοί συγγραφείς συνιστούν τη συστηματική χορήγηση οξυγόνου 100% σε όλη τη διάρκεια που εφαρμόζεται ο OLV [266].

Εμφύσηση οξυγόνου με συνεχή θετική πίεση (CPAP) 5-10cm H₂O προς τον υπερκείμενο πνεύμονα, η οποία αυξάνει την PaO₂ λόγω πρόσληψης οξυγόνου από το τμήμα εκείνο της πνευμονικής αιματικής ροής που αντιστοιχεί στον μη αεριζόμενο (χειρουργούμενο) πνεύμονα [279]. Παρόλο που η εμφύσηση οξυγόνου εκπτύσσει το χειρουργούμενο πνεύμονα, γεγονός που δυνητικά δυσχεραίνει τους χειρουργικούς χειρισμούς, ωστόσο η ανά τακτά χρονικά διαστήματα απλή επανέκπτυξη του χειρουργούμενου πνεύμονα με οξυγόνο 100% έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει σημαντικά την οξυγόνωση του ασθενούς κατά τον OLV [280].

Εφαρμογή PEEP στον υποκείμενο πνεύμονα έχει ποικίλες επιπτώσεις. Στις περισσότερες περιπτώσεις η PEEP δεν βελτιώνει την αρτηριακή οξυγόνωση, είτε λόγω μείωσης της καρδιακής παροχής, είτε λόγω εκτροπής της αιματικής ροής προς τον ατελεκταστικό/υπερκείμενο πνεύμονα [267, 281]. Ωστόσο η PEEP έχει αποδειχθεί χρήσιμη σε μερικούς ασθενείς, αλλά η εφαρμογή της προϋποθέτει προσεκτική παρακολούθηση με σφυγμική οξυμετρία και συχνές αναλύσεις αερίων αίματος.

Η εφαρμογή PEEP στον υποκείμενο πνεύμονα με την ταυτόχρονη εμφύσηση οξυγόνου με CPAP στον υπερκείμενο πνεύμονα βελτιώνει την αρτηριακή οξυγόνωση κατά τη διάρκεια του OLV. Με τον παραπάνω συνδυασμό ενεργειών αναιρούνται οι ανεπιθύμητες επιπτώσεις από τυχόν εκτροπή της αιματικής ροής προς τον ατελεκταστικό/υπερκείμενο πνεύμονα. Ωστόσο ενδέχεται να μην αυξηθεί ιδιαίτερα το μεταφερόμενο οξυγόνο λόγω μείωσης της καρδιακής παροχής [277].

4.2.4.1 Υψίσυχνος Αερισμός (Jet Ventilation)

Ο υψίσυχνος αερισμός (high-frequency jet ventilation, HFJV) έχει χρησιμοποιηθεί με σχετική επιτυχία. Η εφαρμογή του γίνεται είτε μέσα από ενδοβρογχικό σωλήνα διπλού αυλού, είτε μέσα από συμβατικό τραχειοσωλήνα μονού αυλού [282, 283]. Η εφαρμογή HFJV μέσα από ενδοβρογχικό σωλήνα μονού αυλού κατά τη διάρκεια του OLV μειώνει τη φλεβική ανάμειξη και βελτιώνει την αρτηριακή οξυγόνωση συγκριτικά με τον συμβατικό αερισμό ενός πνεύμονα μέσα από σωλήνα διπλού αυλού [284].

Παρά τα θετικά αποτελέσματα αρκετών μελετών, η εφαρμογή του HFJV σε θωρακοτομές δεν έχει τύχει ευρείας αποδοχής. Διαπιστώθηκε ότι κατά τη διάρκεια εφαρμογής HFJV εξασφαλίζονται ικανοποιητικές χειρουργικές συνθήκες και επαρκής ανταλλαγή αερίων, αλλά δεν είναι εύκολο να επιτευχθεί με ακρίβεια η εκτίμηση της επάρκειας του αερισμού [282]. Αντίθετες απόψεις, που αφορούν στις χειρουργικές συνθήκες έχουν διαπιστωθεί και υποστηρίζουν ότι, ο HFJV δυσχεραίνει τη χειρουργική προσπέλαση λόγω της υπερδιάτασης που προκαλείται στο χειρουργούμενο πνεύμονα [283]. Ωστόσο και οι δύο ερευνητικές μελέτες συμφωνούν ότι η χρήση HFJV έχει ειδικές μόνο ενδείξεις και δεν πρέπει να εφαρμόζεται ως τεχνική ρουτίνας, στην καθημερινή κλινική πράξη.

Συμπερασματικά, η εφαρμογή HFJV συνιστάται σε ειδικές περιπτώσεις, όπως σε βρογχοϋπεζωκοτικό συρίγγιο, αμφοτερόπλευρη εκτομή εμφυσηματικών κύστεων [285], συνδυασμένη εκτομή του δεξιού άνω λοβού και τμήματος του στελεγχαϊού βρόγχου [286] και σε χειρουργικές επεμβάσεις των μεγάλων αεραγωγών [287, 288].

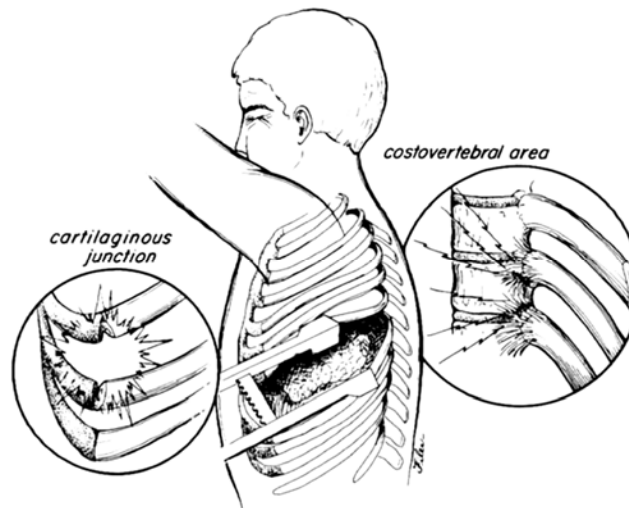
4.3 ΘΩΡΑΚΟΤΟΜΗ ΚΑΙ ΠΟΝΟΣ

Η πρόσβαση στη θωρακική κοιλότητα μπορεί να επιτευχθεί με πολλούς τρόπους, ανάλογα με την χειρουργική πλευρά που θα χειρουργηθεί, το είδος της παρέμβασης και τις προτιμήσεις του χειρουργού. Η θωρακοσκοπική χειρουργική εξασφαλίζει την εφαρμογή πολλών επεμβάσεων χωρίς να είναι απαραίτητη η ανοικτή θωρακοτομή.

Πολλές διαφορετικές προσπελάσεις και τομές χρησιμοποιούνται σήμερα [289]. Η οπισθοπλάγια θωρακοτομή, αποτελεί τη δημοφιλέστερη προσπέλαση και παρέχει τη βέλτιστη πρόσβαση στον πνεύμονα, στον οισοφάγο, στα όργανα του μεσαυλίου, στην κατιούσα αορτή και στο διάφραγμα.

Η περιορισμένη θωρακοτομή (muscle sparing) είναι προσπέλαση με στόχο τη μείωση του τραύματος στο θωρακικό τοίχωμα [290, 291, 292]. Σε αυτήν την περίπτωση, οι μυς διασπώνονται κατά μήκος των ινών τους και αποκολλούνται, χωρίς να τέμνονται. Οι μελέτες που συγκρίνουν την περιορισμένη θωρακοτομή με την οπισθοπλάγια τομή, την εμφανίζουν να υπερέχει καθώς μειώνει τον οξύ μετεγχειρητικό πόνο και τη σχετική με τον πόνο, νοσηρότητα [293, 294]. Αν και η πλειονότητα των επεμβάσεων δεν απαιτεί την τυπική θωρακοτομή με οπισθοπλάγια προσπέλαση, ωστόσο η περιορισμένη θωρακοτομή οδηγεί σε μικρότερο χειρουργικό πεδίο [295].

Προσθιοπλάγιες και μασχαλιαίες θωρακοτομές χρησιμοποιούνται συνήθως σε ειδικές εκτομές του πνεύμονα, καθώς και σε θωρακοκοιλιακές προσπελάσεις για χειρουργικές επεμβάσεις στον οισοφάγο, την αορτή, και την άνω κοιλία [297, 298].



Σχήμα 12: Βίαιη διαστολή του χειρουργικού πεδίου κατά την οπισθοπλάγια θωρακοτομή. Παράγοντας που ενοχοποιείται για την εμφάνιση οξέος και χρόνιου μετά θωρακοτομή πόνο.

4.3.1. Ανατομία και φυσιολογία του πόνου στις θωρακοτομές

Η μετάδοση ενός επώδυνου ερεθίσματος γίνεται μέσω των C και Ad ινών. Τα μεσοπλεύρια νεύρα μεταφέρουν ώσεις από το δέρμα και τους μεσοπλεύριους μυς. Ερεθίσματα από τον πνεύμονα και το μεσαύλιο φέρονται με το πνευμονογαστρικό νεύρο (n.vagus).

Ο σπλαγγικός υπεζωκότας είναι ευαίσθητος, μόνο στην τάση. Ο τοιχωματικός υπεζωκότας, που είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος στα επιβλαβή ερεθίσματα, νευρώνεται από το φρενικό νεύρο και τα μεσοπλεύρια νεύρα. Ο πλατύς ραχιαίος και ο πρόσθιος οδοντωτός μυς

νευρώνονται από τα θωρακοραχιαία νεύρα και το μακρύ θωρακικό νεύρο, αντίστοιχα, τα οποία προέρχονται από τις C₅-C₇ ρίζες του βραχιονίου πλέγματος.

Η θωρακοτομή για πνευμονεκτομή περιλαμβάνει συνήθως τομή του δέρματος στο ύψος του 5^ο μεσοπλευρίου διαστήματος, με ποικίλλου βαθμού διατομές των μυών και παράλληλη είτε εκτομή πλευράς, είτε διάνοιξη πλευρών. Η χειρουργική επέμβαση στον οισοφάγο απαιτεί χαμηλότερη τομή, συνήθως στο 7^ο μεσοπλευρίο διάστημα. Η οπισθοπλάγια θωρακοτομή περιλαμβάνει περίπου έξι δερμοτόμια, από το 3^ο οπίσθιο θωρακικό δερμοτόμιο έως και το 7^ο ή 8^ο πρόσθιο θωρακικό δερμοτόμιο. Οι μύες του θωρακικού τοιχώματος που περιλαμβάνονται στην τομή είναι ο πλατύς ραχιαίος, ο πρόσθιος οδοντωτός, ο μείζον θωρακικός μυς και οι μεσοπλευριοί μύες.

Για να επιτευχθεί ικανοποιητική πρόσβαση στη θωρακική κοιλότητα, απαιτείται η βίαιη διαστολή του χειρουργικού τραύματος. Η ενέργεια αυτή προκαλεί συχνά τη συμπίεση των μεσοπλευρίων νεύρων, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε οξεία μεσοπλευρία νευρίτιδα. Άλλες ανατομικές δομές που υφίστανται βλάβη από τη βίαιη διάνοιξη του θωρακικού τοιχώματος είναι οι πρόσθιες και οι οπίσθιες μεσοπλευρίες αρθρώσεις.

Μετά από τις θωρακοτομές κρίνεται απαραίτητη η τοποθέτηση έως και τριών παροχέτευσεων. Αυτές τοποθετούνται συνήθως στο 8ο ή 9ο μεσοπλευρίο διάστημα. Οι περιοχές αυτές συχνά δεν καλύπτονται από την επισκληρίδιο αναλγησία ή τους παρασπονδυλικούς αποκλεισμούς και μπορεί να αποτελούν την πιο συχνή αιτία πόνου.

Η παρατεταμένη πλάγια θέση, με τον άνω άκρο να κρέμεται στο υποστήριγμα του χειρουργικού τραπέζιου, συνδεεται με μετεγχειρητικό μυϊκό πόνο. Ο πόνος στον ώμο αποτελεί συχνό σύμπτωμα μετά από θωρακοτομή αν και η αιτιολογία είναι λιγότερο σαφής. Επιπλέον, οι ασθενείς μπορεί να είναι εξαιρετικά ανήσυχτοι μετά από μια μεγάλη θωρακοχειρουργική επέμβαση, το γεγονός αυτό μπορεί να επιδεινώσει την αντίληψη για το μετεγχειρητικό πόνο. Αυτοί οι παράγοντες συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα.

Πιν 4.7. Παράγοντες που ενοχοποιούνται για την εμφάνιση οξέος πόνου μετά από Θωρακοτομή [298]

• Τραύμα δέρματος και μυών
• Τραυματισμός οπίσθιου χονδροσπονδυλικού συνδέσμου
• Πλευροχονδρικό υπεξάρθρημα
• Θωρακική παροχέτευση – ερεθισμός του υπεζωκότα
• Πόνος ωμοπλάτης
• Άγχος - stress

4.3.2. ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΝΑΛΓΗΣΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΚΒΑΣΗ

Η αποτελεσματική αντιμετώπιση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου είναι υποχρέωση των θεραπόντων γιατρών και δικαίωμα του ασθενή. Οι συνέπειες της ανεπαρκούς αναλγησίας αυξάνουν τη νοσηρότητα και θνησιμότητα ενώ αυξάνουν και το συνολικό κόστος νοσηλείας, καθώς συνδέονται με καθυστερημένη έξοδο από το νοσηλευτικό ίδρυμα. Η επιλόλαια αναπνοή και ο αναποτελεσματικός βήχας, ως αποτέλεσμα του μετεγχειρητικού πόνου είναι σημαντικές αιτίες ατελεκτασίας και κατακράτησης εκκρίσεων. Αυτά οδηγούν σε υποξαιμία, υπερκαπνία και τελικά σε αναπνευστική ανεπάρκεια, ειδικότερα σε ασθενείς με

προϋπάρχουσα νόσο του αναπνευστικού συστήματος. Ακόμη, ο οξύς πόνος προκαλεί αύξηση του συμπαθητικού τόνου, με αποτέλεσμα αυξημένες απαιτήσεις του μυοκαρδίου σε οξυγόνο, αυξημένο μεταφορτίο και αρρυθμίες. Η ανεπαρκής αναλγησία οδηγεί σε καθυστερημένη κινητοποίηση του ασθενούς, γεγονός που οδηγεί σε αύξηση της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής. Έχει αποδεχτεί πλέον ότι, η ανεπαρκής αντιμετώπιση του οξέος MTX πόνου αυξάνει τις εισαγωγές στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας, την παρατεταμένη νοσηλεία σ' αυτές και στο νοσοκομείο γενικά.

Οι χειρουργικές επεμβάσεις χαρακτηρίζονται από μεγάλη συμπαθητική διέγερση, μεταβολές στην ισορροπία των καταβολικών και αναβολικών ορμονών, αύξηση του μεταβολισμού, αρνητικό ισοζύγιο των πρωτεϊνών, διαταραχές στο μεταβολισμό των υδατανθράκων και διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος. Οι μεταβολές αυτές αναπτύσσονται ως φυσικοί μηχανισμοί, με σκοπό τη διατήρηση της ομοιόστασης μετά από ένα τραύμα ή μία ασθένεια. Μετά τη διακοπή των επώδυνων ερεθισμάτων από την περιοχή του τραύματος και τη συμπαθητική διέγερση, η ΘΕΑ δρα ευνοϊκά επί των κεντρομόλων και φυγόκεντρων νευρικών ινών και αποκαταθιστά τη μεταβολική δραστηριότητα, μειώνοντας τη μετεγχειρητική νοσηρότητα [299]. Επιπλέον τα ΤΑ μειώνουν την κατανάλωση οξυγόνου, γεγονός που έχει παρατηρηθεί μετά από μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις.

Οι περιεγχειρητικές ανάγκες που σχετίζονται με τον μεταβολισμό της γλυκόζης μειώνονται, παρατηρείται μείωση του μετεγχειρητικού καταβολισμού, και θετική επίδραση στη φυσιολογική μετεγχειρητική ελάττωση των φυσικών φονικών κυττάρων. Για την επίτευξη αυτών των θετικών αποτελεσμάτων, ο επισκληρίδιος καθετήρας πρέπει να τοποθετείται σε κατάλληλο επίπεδο, έτσι ώστε η δράση των ΤΑ να διακόπτει τη μετάδοση των επώδυνων ερεθισμάτων από την περιφέρεια προς τους νωτιαίους νευρώνες.

Η μετεγχειρητική ανοσολογική απάντηση εξαρτάται από την έκταση της χειρουργικής επέμβασης, καθώς επίσης και από παράγοντες όπως η ηλικία και η γενική κατάσταση του ασθενούς, η υπογκαιμία [300], η υποθερμία [301], τα διάφορα φάρμακα και οι μεταγίσεις αίματος [302]. Η ανοσιακή ανοχή επηρεάζεται περαιτέρω από τη διέγερση του συμπαθητικού συστήματος και του άξονα υπόφυσης-επινεφριδίων [303], ενώ έχει αποδειχθεί ότι τα πηκτικά και τα ενδοφλέβια αναισθητικά συμβάλλουν στη μετεγχειρητική ανοσοκαταστολή [304].

Όμως και η χειρουργική επέμβαση επηρεάζει την ανοσολογική απάντηση. Η αρχική απάντηση του οργανισμού είναι η οξεία φλεγμονώδης απάντηση, με απελευθέρωση μεσολαβητικών ουσιών όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων TNF, η ιντερλευκίνη-I (IL-I), η IL-6, κ.λπ.. Η απάντηση αυτή φαίνεται να υποχωρεί με το χρόνο και να οδηγεί σε μια κατάσταση μειωμένης ανοσιακής απάντησης και δυσλειτουργίας του συστήματος που τελικά οδηγεί σε χρόνια απελευθέρωση αντιφλεγμονωδών διαμεσολαβητικών ουσιών όπως προσταγλανδίνη E2, IL-10, IL-4, νιτρικό οξείδιο, κ.λπ. [305]. Η καθυστερημένη απάντηση στο χειρουργικό στρες φαίνεται να συνδέεται με τη συστηματική χρήση ναρκωτικών ουσιών αλλά και τη μείωση της τοξικότητας των φυσικών φονικών κυττάρων [306, 307, 308, 309]. Η καταστολή της επίκτητης ανοσίας αποδεικνύεται από τη μείωση των λειτουργιών των λεμφοκυττάρων, με μείωση στους κυτταρικούς υποπληθυσμούς τους [302]. Οι μεταβολές αυτές, στην ανοσολογική απάντηση, κατά τη μετεγχειρητική περίοδο μπορούν να προδιαθέσουν στην εμφάνιση επιπλοκών λόγω λοιμώξεων ή να διευκολύνουν την ανάπτυξη όγκων και μεταστάσεων [310].

4.3.3. ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΓΗΣΙΑΣ

Η απόφαση για την επιλογή μεθόδου αναλγησίας είναι θέμα προτίμησης του ασθενούς, εμπειρίας του αναισθησιολόγου και διαθεσιμότητας του εξοπλισμού. Οι πιο ενδεδειγμένες μέθοδοι, για μετεγχειρητική αναλγησία, θεωρούνται οι κεντρικοί και οι περιφερικοί νευρι-

κοί αποκλεισμοί [311, 312, 313]. Όταν αυτές δεν μπορούν να εφαρμοστούν, λόγω τοπικής ή γενικής λοίμωξης, άρνησης του ασθενούς ή ύπαρξης ανατομικών δυσκολιών, τότε η παρεντερική χορήγηση οπιοειδών, αποτελεί πλέον την πιο ενδεδειγμένη μέθοδο αναλγησίας.

Αναπόφευκτα, η διαφορετικότητα των ασθενών οδηγεί σε ποικίλες απαντήσεις, στις ίδιες αναλγητικές τεχνικές. Προκειμένου να εφαρμοστεί μια καλής ποιότητας αναλγησία, απαιτείται μια αξιόπιστη κλίμακα αξιολόγησης του πόνου, ώστε η αναλγησία να μπορεί να τιτλοποιείται καλύτερα. Η αξιολόγηση του πόνου, στους ασθενείς μετά από θωρακτομή, πρέπει να λαμβάνει υπόψη ότι, το επίπεδο της αναλγησίας πρέπει να είναι τέτοιο, στην κλίμακα VAS, που να επιτρέπει τον αποτελεσματικό βήχα και τις βαθιές εισπνοές [314].

Ένα συχνό πρόβλημα στην παροχή καλής αναλγησίας είναι το, εάν η προτεινόμενη μέθοδος θα εφαρμοστεί. Η απουσία καλής επικοινωνίας μεταξύ αναισθησιολόγων, χειρουργών και νοσηλευτών, μπορεί να είναι η αιτία για την ανεπαρκή αντιμετώπιση του ΜΤΧ πόνου. Η κατάλληλη αντιμεττική θεραπεία και η αποφυγή χειρισμών που μπορεί να προκαλέσουν έμετο, παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στη μετεγχειρητική περίοδο.

Με τις διαφορετικές μεθόδους αναλγησίας μπορούμε να πετύχουμε ανακούφιση του πόνου με ελάχιστες παρενέργειες. Τέτοιες μέθοδοι είναι η χορήγηση συστηματικής ενδοφλέβιας, ελεγχόμενη από τον ασθενή, αναλγησίας (PCA) με οπιοειδή, τεχνικές περιοχικής αναλγησίας, όπως επισκληρίδιος και υπαραχνοειδής αποκλεισμός, παρασπονδυλικοί αποκλεισμοί. Επίσης αναφέρονται οι αποκλεισμοί μεσοπλευρίων νεύρων, η τοποθέτηση ενδο-υπεζωκοτικού καθετήρα και η εφαρμογή κρυοθεραπείας.

4.3.3.1. Ενδοφλέβιες τεχνικές

ΟΠΙΟΕΙΔΗ

Τα οπιοειδή αναλγητικά αλληλεπιδρούν πρώτιστα με τους στερεοειδικούς υποδοχείς εντός του κεντρικού νευρικού συστήματος για να επιτύχουν το αναλγητικό τους αποτέλεσμα. Εκεί είναι ευδιάκριτες διαφορετικές υποομάδες υποδοχέων των οπιοειδών που διαφέρουν ως προς τη συγγενεία τους στα διάφορα χορηγούμενα οπιοειδή (πίνακας 4.8.).

Οι υποδοχείς των οπιοειδών βρίσκονται στον περί τον υδραγωγό γκρίζο τομέα του μεσεγκεφάλου και την πηκτωματώδη ουσία του ραχιαίου κέρατος του νωτιαίου μυελού. Επίσης τα οπιοειδή δρουν στους αλγούποδοχείς, συμπεριλαμβανομένων των περιφερικών νεύρων, αλλά ο μηχανισμός δράσης δεν είναι πλήρως κατανοητός. Τα οπιοειδή μπορούν να εμποδίσουν την προσυναπτική απελευθέρωση της ουσίας P από τις αισθητικές κεντρομόλες οδούς του νωτιαίου μυελού ως απάντηση σε επώδυνα ερεθίσματα. Διέγερση των υποδοχέων στην περί τον υδραγωγό γκρίζο τομέα μπορεί να αυξήσει την κατασταλτική δράση των κατιόντων δεματίων στο ραχιαίο κέρασ του νωτιαίου μυελού. Κατ'αυτόν τον τρόπο, η επώδυνη πληροφορία διαμορφώνεται σε διαφορετικά σημεία της οδού του πόνου.

Πίνακας 4.8. Υποτύποι υποδοχέων οπιοειδών [315]

ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ	ΔΡΑΣΗ
μ ₁	Υπερνωτιαία αναλγησία
μ ₂	Αναπνευστική καταστολή
Κ	Ραχιαία αναλγησία, αναπνευστική καταστολή
σ	Δυσφορία
δ	Τροποποίηση των μ υποδοχέων

ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

- Η αναλγησία είναι ισχυρή και αποτελεσματική.
- Δίνονται ως προνάρκωση, ως αναλγητικά διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά.
- Πολλαπλοί οδοί χορήγησης, από το στόμα, ενδομυϊκά, ενδοφλέβια, επισκληριδίως, ενδοραχιαία.
- Ευρέως μελετημένα φάρμακα με γνωστές δράσεις αλλά και επιπλοκές.
- Ύπαρξη ειδικού ανταγωνιστή.

ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

- Διαφορετική ευαισθησία των ασθενών στα οπιοειδή.
- Καταστολή του ΚΝΣ με αποτέλεσμα, μειωμένη απόκριση του ασθενούς στο CO₂.
- Παρενέργειες όπως καταστολή, κνησμός, ναυτία, έμετος κατακράτηση ούρων.
- Απελευθέρωση ισταμίνης.
- Ανάπτυξη ανοχής.
- Καταστολή βήχα και αναστεναγμού.

Με την ενδοφλέβια χορήγηση οπιοειδών μπορεί να επιτευχθεί επαρκής αναλγησία. Όμως, η αναπνευστική καταστολή και η καταστολή του αντανακλαστικού του βήχα, η ΜΤΧ ναυτία και ο έμετος που μπορεί να προκαλέσουν είναι ανεπιθύμητες ενέργειες, ειδικά μετά από τη θωρακοτομή. Για αυτό το λόγο, η ενδοφλέβια χορήγηση οπιοειδών, δεν αποτελεί την πρώτη επιλογή, αν και μπορεί και πρέπει να χρησιμοποιηθεί εάν υπάρχουν αντενδείξεις για την εφαρμογή τοποπεριοχικών τεχνικών. Η PCA συχνά δεν είναι αποτελεσματική στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο, δεδομένου ότι οι ασθενείς συχνά δεν είναι σε θέση να χρησιμοποιήσουν το κουμπί επίκλησης. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν οι ασθενείς έχουν πλέον καλή επικοινωνία, με την προϋπόθεση ότι δεν συνχορηγούνται παράλληλα οπιοειδή, επισκληριδίως ή υπαραχνοειδώς. Επίσης πρέπει να δοθεί επαρκής δόση φόρτισης για να επιτευχθούν θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα, ενώ ο προγραμματισμός της αντλίας PCA πρέπει να παρέχει τη δυνατότητα χορήγησης ικανοποιητικής εφάπαξ δόσης.

ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ (NSAID)

Τα NSAID δρουν ως αναλγητικά, αντιφλεγμονώδη, αντιπυρετικά και αντιαιμοπεταλιακά. Ο μηχανισμός δράσης τους οφείλεται, στην αναστρέψιμη αναστολή της δράσης της κυκλοοξυγενάσης, η οποία σχετίζεται με τη σύνθεση των προσταγλανδινών.

Χρησιμοποιούνται:

- Προεγχειρητικά: Μειώνουν το μετεγχειρητικό πόνο και τις απαιτήσεις σε οπιοειδή.
- Διεγχειρητικά: Οι αναλγητικές τους ιδιότητες συμπληρώνουν την αναισθητική τεχνική και μειώνουν τις ανάγκες για οπιοειδή.
- Μετεγχειρητικά: Μειώνουν τις ανάγκες για χορήγηση υψηλών δόσεων οπιοειδών και έτσι μειώνονται και οι πιθανότητες για εμφάνιση αναπνευστικής καταστολής.

ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

- Ισχυρά αναλγητικά που χρησιμοποιούνται είτε για μονοθεραπεία είτε ως επικουρικά μαζί με τα οπιοειδή φάρμακα.
- Δεν εμφανίζουν τις παρενέργειες των οπιοειδών.
- Η αντιφλεγμονώδης δράση τους μειώνει τη φλεγμονή.
- Υπάρχει μεγάλη κλινική εμπειρία.

ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

- Οι παρενέργειές τους όπως δημιουργία έλκους στομάχου, δυσλειτουργία αιμοπεταλίων, αύξηση της περιεγχειρητικής αιμορραγίας και νεφρική τοξικότητα.

ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ

A₂ αγωνιστές. Η κλονιδίνη είναι το πλέον μελετημένο φάρμακο αυτής της κατηγορίας. Η προεγχειρητική χορήγηση της κλονιδίνης μειώνει τις ανάγκες για χορήγηση οπιοειδών. Η επισκληρίδιος χορήγηση της κλονιδίνης έχει περιοριστεί καθώς είναι γνωστό ότι η συγχορήγησή της με τα οπιοειδή οδηγεί σε έντονη υπνηλία και υπόταση. Η αναλγησία που επιτυγχάνεται με φάρμακα, που δεν βασίζονται στους μηχανισμούς δράσης των οπιοειδών, θεωρούνται πολύ σημαντικά και αναμφίβολα θα παίξουν πολύ σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση του πόνου, καθώς νεότερα φάρμακα, με λιγότερες παρενέργειες, θα διατίθενται.

Κεταμίνη. Ισχυρό αναλγητικό που προκαλεί διαχωριστική αναισθησία. Εκτός από την αναισθητική της δράση η κεταμίνη χρησιμοποιείται περιεγχειρητικά και για τις αναλγητικές της ιδιότητες. Δεν προκαλεί καταστολή των αντανακλαστικών των αεροφόρων οδών και δεν επηρεάζει ιδιαίτερα το κέντρο της αναπνοής. Η κεταμίνη μπορεί να αυξήσει τη συμπαθητική διέγερση και να προκαλέσει ταχυκαρδία και υπέρταση.

Ακεταμινοφαίνη. Αν και θεωρείται "δευτερεύον" αναλγητικό, συμβάλλει σημαντικά στην αντιμετώπιση του πόνου, όταν συνδυάζεται με ένα οπιοειδές. Η ακεταμινοφαίνη δεν έχει τις παρενέργειες των NSAID.

4.3.3.2. Επισκληρίδιος αναλγησία

Η επισκληρίδιος αναλγησία θεωρείται από πολλούς, η ιδανική μέθοδος αντιμετώπισης του πόνου [311, 312]. Ο καθετήρας τοποθετείται σε επίπεδο που να αντιστοιχεί περίπου στο μεσαίο δερμοτόμιο της τομής του δέρματος. Αν και οι οσφυϊκοί καθετήρες έχουν χρησιμοποιηθεί και με τροποποιημένα μίγματα οπιοειδών, η θωρακική επισκληρίδιος αναλγησία θεωρείται ανώτερη από την οσφυϊκή λόγω της συνέργειας που υπάρχει μεταξύ των ΤΑ και των οπιοειδών. Οι μελέτες δείχνουν ότι τα ΤΑ χορηγούμενα επισκληρίδιως, αυξάνουν την βιοδιαθεσιμότητα των οπιοειδών στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, στο επίπεδο έγχυσης του φαρμάκου και αυξάνουν τη σύνδεση των οπιοειδών στους μ υποδοχείς ενώ εμποδίζουν την απελευθέρωση της ουσίας Ρ στην πηκτωματώδη ουσία του ραχιαίου κέρατος του νωτιαίου μυελού [316]. Η συνδυασμένη χορήγηση των ΤΑ και των οπιοειδών φαρμάκων, στο θωρακικό επίπεδο είναι ο μόνος τρόπος για να ελαχιστοποιηθεί ο κινητικός και ο συμπαθητικός αποκλεισμός, να διατηρηθεί το επίπεδο συνείδησης, το αντανακλαστικό του βήχα, να παρασχεθεί αξιόλογη αναλγησία κατά τη μετακίνηση του ασθενούς και να βελτιωθεί η αναπνευστική λειτουργία μετά από τη θωρακοτομή (σχήμα 13).



Σχήμα 13: Θωρακικός επισκληρίδιος αποκλεισμός

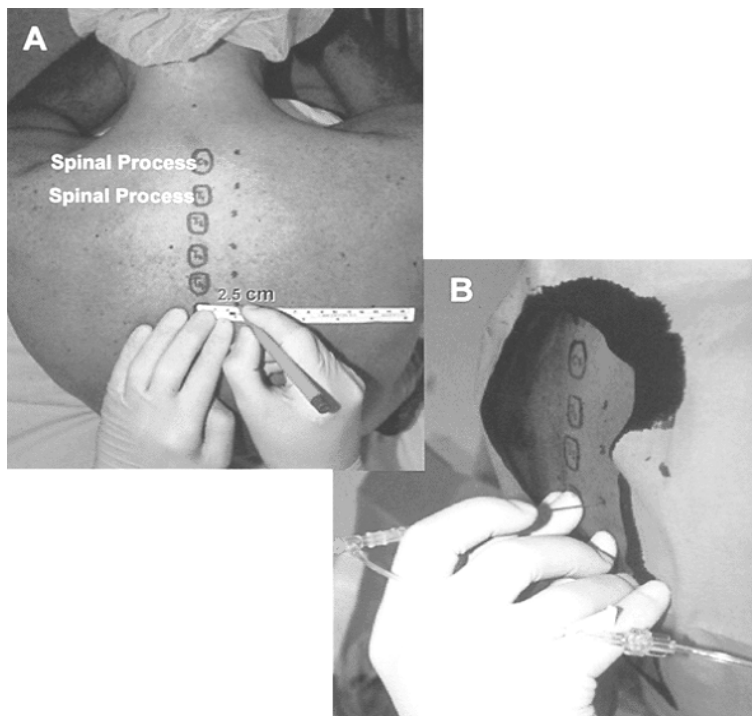
4.3.3.3. Παρασπονδυλικό αποκλεισμό

Οι παρασπονδυλικό αποκλεισμοί (PVB) αποτελούν άλλη μια επιλογή αναλγητικής τεχνικής ειδικά εκεί όπου υπάρχουν αντενδείξεις για την εφαρμογή κεντρικού νευρικού αποκλεισμού. Προσφέρει μια εναλλακτική επιλογή για αναλγησία μετά από θωρακοτομή.

Ο παρασπονδυλικός χώρος είναι μια σφηνοειδής περιοχή επί τα εκτός του μεσοσπονδύλιου τρήματος. Επικοινωνεί προς τα πάνω και προς τα κάτω με τα παρακείμενα παρασπονδυλικά διαστήματα. Η επικοινωνία με το επισκληρίδιο χώρο έχει επίσης περιγραφεί και διαπιστωθεί, με χρωστικές ουσίες, σε πτωματικές μελέτες. Τα μεσοπλεύρια νεύρα περνούν από το χώρο χωρίς το περιτοναϊκό τους έλυτρο, και αποκλείονται με τα ΤΑ. Σε αυτό το σημείο, τα νεύρα βρίσκονται έξω από τον τοιχωματικό υπεζωκότα και γι' αυτό ο όρος «έξω-υπεζωκοτικός αποκλεισμός» έχει χρησιμοποιηθεί επίσης, για να περιγράψει τον παρασπονδυλικό αποκλεισμό.

Κατά τον PVB μπορεί να χορηγηθεί ΤΑ σε μία δόση (single-shot), ειδικά για θωρακοσκοπικές επεμβάσεις [317] ή μπορεί το ΤΑ να δίνεται μέσω ενός καθετήρα, που τοποθετείται δια μέσου βελόνης Tuohy. Ο καθετήρας μπορεί να τοποθετηθεί είτε με την τεχνική της απώλειας αντίστασης, όπως στην τοποθέτηση ενός επισκληρίδιου καθετήρα [318] είτε με τη βοήθεια ενός νευροδιεγέρτη [319, 320], είτε υπό άμεση όραση από τον χειρουργό. Στην τελευταία περίπτωση, ο οπίσθιος τοιχωματικός υπεζωκότας μπορεί να απομακρυνθεί με αμβλεία παρασκευή ώστε να μπορεί να τοποθετηθεί ο καθετήρας, στον προπαρασκευασθέντα θύλακο. Χρησιμοποιείται διάλυμα ΤΑ (π.χ. bupivacaine 0.25-0.5%) με ρυθμό 10-15 ml/h. Η προεγχειρητική εφαρμογή παρασπονδυλικών αποκλεισμών συμβάλλουν στην προληπτική αναλγησία [321].

Πολλά από τα μειονεκτήματα της επισκληρίδιους αναλγησίας προέρχονται από τον τρόπο δράσης της. Εκφράζονται γνώμες ότι η μονόπλευρη φύση της θωρακοτομής σημαίνει ότι η αμφοτερόπλευρη αναλγησία μπορεί να είναι μη αναγκαία. Τα πλεονεκτήματα του PVB βρίσκονται κυρίως στο γεγονός ότι, οι συνυπάρχοντες συμπαθητικοί και κινητικοί αποκλεισμοί είναι μονόπλευροι και δεν χρειάζονται προσθήκη οπιοειδών στο μίγμα για να είναι αποτελεσματικοί [322]. Αυτό οδηγεί στη μικρότερη υπόταση, καλύτερη αναπνευστική λειτουργία και λιγότερη στρες-απάντηση έναντι της ΘΕΑ με χορήγηση μόνον ΤΑ [323].



Εικόνα 8: Θωρακικός παρασπονδυλικός αποκλεισμός

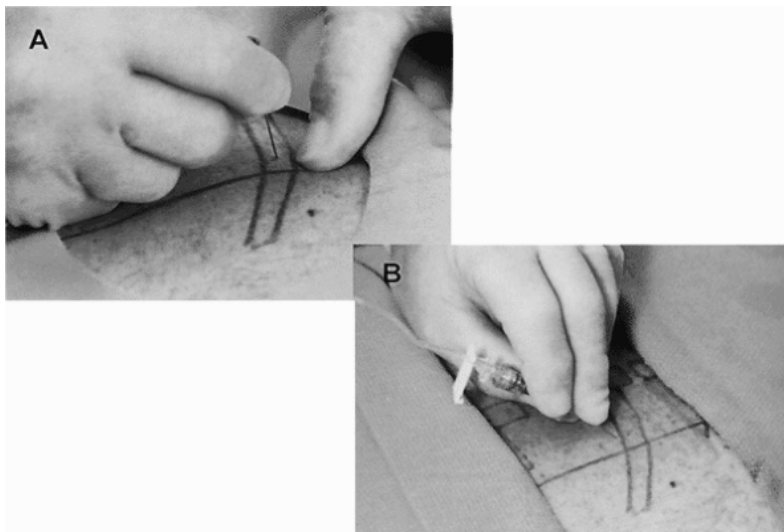
Συνήθως όμως απαιτείται συμπληρωματική χορήγηση επικουρικών αναλγητικών, όπως NSAIDs και παρεντερικά χορηγούμενων οπιοειδών με PCA, για να συμπληρώσουν την αναλγησία. Οι καθετήρες που τοποθετούνται από τον χειρουργό φαίνεται ότι υπερέχουν. Παρόλα τα πιθανά πλεονεκτήματα, η τεχνική δεν είναι ιδιαίτερα δημοφιλής. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην έλλειψη μελετών που να αναδεικνύουν τα πλεονεκτήματά της.

Επιπλοκές. Το ποσοστό επιτυχούς εφαρμογής PVB φτάνει στο 95%, ενώ οι επιπλοκές εμφανίζονται στο 7% [324, 325, 326]. Οι συχνότερες επιπλοκές είναι η παρακέντηση του θωρακικού υπεζωκότα (1,1%) και ο πνευμοθώρακας (0,5%) [327, 326], και σπανιότερες η εξάπλωση του ΤΑ στον υπο- και επισκληρίδιο χώρο, η υψηλή ραχιαία αναισθησία και η ενδοπνευμονική αιμορραγία [328, 329, 330].

4.3.3.4 ΜΕΣΟΠΛΕΥΡΙΟΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΙ

Οι μεσοπλεύριοι αποκλεισμοί με ΤΑ παρέχουν αποτελεσματική αναλγησία στον μετά-θωρακοτομή πόνο (ΜΘΤΠ), με καλή διατήρηση της αναπνευστικής λειτουργίας [331]. Η μονόπλευρη μεσοπλεύρια έγχυση εκτελείται απλά και γρήγορα. Απλές εγχύσεις σε δύο ή τρία μεσοπλεύρια διαστήματα, άνωθεν και κάτωθεν της τομής του δέρματος προσφέρουν περιοχική αναλγησία χωρίς τον κίνδυνο του συμπαθητικού αποκλεισμού. Όμως με την τεχνική αυτή έχουμε μόνο προσωρινή αναλγησία. Τα προβλήματα από τις επαναλαμβανόμενες διαλείπουσες εγχύσεις ξεπεράστηκαν, με τη διεγχειρητική τοποθέτηση καθετήρων για συνεχή χορήγηση ΤΑ [332]. Τα σημεία δράσης των ΤΑ στον μεσοπλεύριο χώρο είναι τα μεσοπλεύρια νεύρα, η συμπαθητική αλυσίδα που εδράζεται στο παρασπονδυλικό χώρο, και ενδεχομένως, οι ραχιαίοι κλάδοι των νωτιαίων νεύρων.

Η χορήγηση του ΤΑ μέσω των μεσοπλεύριων καθετήρων μπορεί να επεκταθεί στον παρασπονδύλιο χώρο έως και έξι μεσοπλεύρια διαστήματα κατά μέσο όρο [333].



Εικόνα 9: Μεσοπλεύριος αποκλεισμός και τοποθέτηση καθετήρα για ΜΤΧ αναλγησία

ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

- Με τη χρήση των ΤΑ στους μεσοπλεύριους αποκλεισμούς αποφεύγονται, η αναπνευστική καταστολή που προκαλούν τα οπιοειδή και ορισμένες από τις παρενέργειες της επισκληριδίου αναλγησίας με τα ΤΑ [334]. Σημαντική βελτίωση του πόνου σε χαμηλά

επίπεδα και διατήρηση καλής αναπνευστικής λειτουργίας έχουν περιγραφεί σε συγκριτικές μελέτες όπου χορηγήθηκαν ΤΑ ή φυσιολογικός ορός [331].

ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

- Ο κίνδυνος πρόκλησης πνευμοθώρακα φτάνει το 1,4% [335].
- Επειδή η απορρόφηση των ΤΑ από το μεσοπλεύριο χώρο είναι ταχεία, η μέγιστη συγκέντρωσή τους στο αρτηριακό αίμα, γίνεται σε λιγότερο από 5-10 λεπτά και στο φλεβικό αίμα λίγα λεπτά αργότερα. Έτσι υπάρχει κίνδυνος σημαντικής συστηματικής απορρόφησης, που μπορεί να οδηγήσει σε τοξικά επίπεδα ΤΑ στο πλάσμα [336].
- Οι μεσοπλεύριοι αποκλεισμοί μπορεί να μην παρέχουν πλήρη αναλγησία. Συμπληρωματική θεραπεία με οπιοειδή θεωρείται συχνά απαραίτητη, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων παρενεργειών από τα οπιοειδή.
- Η διεγχειρητική τοποθέτηση του καθετήρα δεν επιτρέπει την προληπτική χορήγηση αναλγησίας, επίσης δεν παρέχεται αναλγησία σε όλους τους ΜΘΠ (υπεζωκότα, θωρακική παροχέτευση).
- Υπάρχει αναφορά, για σοβαρή υπόταση και βραδυκαρδία κατά την διάρκεια θωρακοτομής, σε ασθενή με μεσοπλεύριο αποκλεισμό με ΤΑ υπό γενική αναισθησία. Θεωρήθηκε ότι το ΤΑ εξαπλώθηκε στον παρασπονδυλικό χώρο [337].

4.3.3.5 Ενδοϋπεζωκοτικά Χορηγούμενα ΤΑ

Τεχνική

Τελευταία έχει αυξηθεί το ενδιαφέρον για την ενδοϋπεζωκοτική αναλγησία με ΤΑ [338, 339]. Η διεγχειρητική τοποθέτηση καθετήρων εκτελείται με τρόπο παρόμοιο με αυτόν, της τοποθέτησης μεσοπλεύριων καθετήρων. Συστήνεται χαλαρή σύνδεση του καθετήρα στον τοιχωματικό υπεζωκότα.

Πλεονεκτήματα

- Είναι παρόμοια με τους αποκλεισμούς των μεσοπλεύριων νεύρων. Μια μελέτη παρουσίασε σημαντικά λιγότερη χρήση οπιοειδών φαρμάκων, στις πρώτες 24 ώρες, σε σύγκριση με τους μεσοπλεύριους αποκλεισμούς [340].

Μειονεκτήματα

- Απαιτούνται υψηλότερες δόσεις ΤΑ, με τον κίνδυνο της υπερδοσολογίας [341]. Η σημαντική απώλεια του ΤΑ μέσω των σωλήνων παροχέτευσης, κάνει πιο δύσκολο τον προσδιορισμό της απαιτούμενης δόσης του ΤΑ.

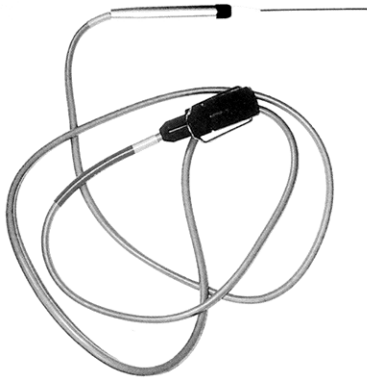
4.3.3.5. Κρυοθεραπεία

Η κρυοθεραπεία είναι μια εναλλακτική τεχνική αποκλεισμού των μεσοπλευρίων νεύρων, με υγρό άζωτο.

Ο βασικός μηχανισμός με τον οποίο επέρχεται η ανακούφιση του πόνου μετά την εφαρμογή της κρυοθεραπείας είναι η ανάπτυξη ενδοκυττάρων και εξωκυττάρων κρυστάλλων πάγου [342]. Αυτό δημιουργεί μια σειρά βιοχημικών, ανατομικών και φυσιολογικών φαινομένων στο νευρικό ιστό, προκαλώντας αυξημένη τονικότητα των ενδοκυττάρων και εξωκυττάρων υγρών, βλάβη των κυτταρικών πρωτεϊνών, διάσπαση της κυτταρικής μεμβράνης από ταχύτατη απώλεια υγρών και φυσιολογική αποδόμηση του μυελώδους ελύτρου και των κυττάρων του Schwann. Επιπλέον, συνυπάρχει αγγειακή βλάβη με ακόλουθη εξαγωγή του πλάσματος και των εξωκυττάρων υγρών στο ενδονεύριο. Η υψηλή υδροστα-

τική πίεση στο ενδονεύριο σχετίζεται με εκφύλιση Wallerian, όπου ο νευράξονας και το μυελώδες έλυτρο εκφυλίζονται περιφερικότερα του σημείου της ψύξης έως και τις νευρικές καταλήξεις.

Το μέγεθος και το μήκος της νευρικής αποδόμησης εξαρτάται από τη θερμοκρασία. Ο βαθμός και η διάρκεια της αναλγησίας εξαρτώνται από το βαθμό καταστροφής του νεύρου.



Εικόνα 10: Συσκευή κρυονευρόλυσης

Η βλάβη των νεύρων μπορεί να ταξινομηθεί στις παρακάτω κατηγορίες [343]:

Νευροαπραξία: προκαλεί ελάχιστη βλάβη και παρεμποδίζει τη νευρική λειτουργία, για διάστημα περίπου 2 εβδομάδων.

Διάσπαση του Νευράξονα: προκαλείται αποδόμηση του νευράξονα και του μυελώδους ελύτρου, με αναλγησία που διαρκεί αρκετές εβδομάδες. Αυτός ο βαθμός νευρικής βλάβης, επιχειρείται με την κρυοθεραπεία, και επιτυγχάνεται με την εφαρμογή θερμοκρασιών τουλάχιστον στους -20°C . Αυτό οδηγεί σε βλάβη του νευράξονα στο σημείο εφαρμογής, με διατήρηση όμως του ενδονεύριου, του περινεύριου και του επινεύριου. Η ανάπλαση του νεύρου ξεκινά σχεδόν αμέσως, με ρυθμό 1-1.5mm τη μέρα ενώ η ανάπλαση μέσα στο άθικτο ενδονεύριο εμφανίζεται περιφερικότερα από το σημείο του τραυματισμού. Η ιστολογία των νεύρων παραμένει φυσιολογική αλλά η πιο αργή ταχύτητα αγωγιμότητας των νεύρων επιμένει έως και 35 ημέρες, μέχρις ότου δηλαδή το νέο μυελώδες έλυτρο να αποκατασταθεί [344].

Νευρότμηση: προκαλείται καταστροφή και των νευρικών και των συνδετικών ιστών, ενώ εμφανίζει μακροχρόνια διάρκεια αναλγησίας. Η ανάπλαση των νευρικών δομών και η επιστροφή στη φυσιολογική λειτουργία είναι απρόβλεπτες. Η ινώδης αρχιτεκτονική καταστρέφεται έτσι ώστε, νεύρωμα και νευρίτιδα μπορούν να αναπτυχθούν. Ο πόνος που συνδέεται με αυτήν την επιπλοκή μπορεί να είναι εντονότερος από τον αρχικό πόνο. Αυτή η ατελής και ανώμαλη ανάπλαση των νεύρων είναι επιπλοκή που χαρακτηρίζεται και ως «επώδυνη αναισθησία». Ο τραυματισμός αυτός προκαλεί βλάβες, οι οποίες είναι μη αναστρέψιμες καθώς καμία αναγέννηση νεύρων δεν παρατηρείται, ενώ το νεύρωμα μπορεί να συνεχίσει να αναπτύσσεται.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΚΡΥΟΠΗΞΙΑΣ

Το θεραπευτικό αποτέλεσμα της μεθόδου δεν μπορεί να προβλεφθεί. Υπάρχει μεγάλη διακύμανση από άρρωστο σε άρρωστο καθώς και πολλοί παράγοντες που παίζουν ρόλο, όπως: η θέση της νευρόλυσης, η φύση και το είδος του πόνου, το ψυχολογικό υπόστρωμα του ασθενή και η εμπειρία του ειδικού. Σε γενικές γραμμές η αποτελεσματικότητα ποικίλλει από 3 έως 1000 ημέρες.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

1. Σύνδρομα χρόνιου πόνου

Θωρακικού τοιχώματος

Σύνδρομα σπλαχνικού κρανίου π.χ. μη μεθερπητικές νευραλγίες

Οφθαλμικές, υπερκλειδίες και άλλες μη ειδικές νευραλγίες

Facet syndrome συμπεριλαμβανόμενης της αυχενικής, θωρακικής, ιεροσφυϊκής μοίρας

Κοκκυγοδυνία

Νευροπάθειες του περινέου

Πόνος, στο μέλος φάντασμα

Σημεία πυροδότησης (Trigger points)

Επώδυνα νευρώματα

Επώδυνες επιπολείς πληγές

Χρόνιες οσφυαλγίες με ριζιτικό πόνο

2. Οξύς μετά-θωρακοτομή πόνος

3. Καρκινικός πόνος

Μεσοπλεύρια κρυοθεραπεία

Ίσως ενδείκνυται στον μετά-θωρακοτομή πόνο, στο πλαίσιο αντιμετώπισης του χρόνιου πόνου όπως στη μεσοπλεύρια νευραλγία. Στους ασθενείς που υποβάλλονται σε θωρακοτομή, η κρυοπηξία μπορεί να εφαρμοστεί πριν το κλείσιμο του χειρουργικού τραύματος. Το μεσοπλεύριο νεύρο στο επίπεδο της τομής, καθώς και δύο νεύρα πάνω και κάτω αυτής, ψύχονται στους -60°C για περίπου 1 λεπτό, υπό άμεση όραση. Ο κύκλος της ψύξης μπορεί να επαναληφθεί ακόμα μια φορά. Συνήθως, αυτή η τεχνική παρέχει αναλγησία για περίπου 30-90 μέρες και οι ασθενείς έχουν λιγότερο πόνο σε σύγκριση με αυτούς που δεν είχαν υποβληθεί σε κρυονευρόλυση [345, 346].

Πλεονεκτήματα

- Θεωρητικά, η κρυοθεραπεία δεν αλλάζει τη νευρωνική αρχιτεκτονική, επομένως λειτουργία των νεύρων πρέπει να επιστρέψει αργά και χωρίς δυσμενείς συνέπειες.

Μειονεκτήματα

- Υπάρχουν αναφορές στην βιβλιογραφία που περιγράφουν εμμένουσες νευραλγίες μετά την εφαρμογή αυτής της τεχνικής [347].
- Μπορεί να χρειαστεί παρεντερική, συμπληρωματική χορήγηση οπιοειδών φαρμάκων.
- Η μέθοδος απαιτεί ειδικό εξοπλισμό και επιπλέον χρόνο για να παγώσουν τα νεύρα.
- Προς αποφυγή της επίμονης αναισθησίας της θηλής του μαστού [348], συνιστάται η εφαρμογή της κρυοθεραπείας κάτω από το Θ5 δερμοτόμιο.

4.3.4 ΧΡΟΝΙΟΣ ΜΕΤΑ-ΘΩΡΑΚΟΤΟΜΗ ΠΟΝΟΣ (ΜΘΠ)

Ο χρόνιος ΜΘΠ είναι ένα συνεχές δυσαισθητικό κάψιμο και πόνος κατά μήκος της τομής που εμμένει τουλάχιστον 2 μήνες μετά από τη θωρακοτομή. Εμφανίζεται σε περίπου 50% των ασθενών μετά από τη θωρακοτομή και είναι συνήθως ήπιος ή μέτριος. Εντούτοις, στο 5% ο πόνος είναι δριμύς και βλαβερός. Καμία γνωστή τεχνική θωρακοτομής δε βρέθηκε να μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης του χρόνιου ΜΘΠ. Ως πλέον πιθανή αιτία θεω-

ρείται η βλάβη των μεσοπλευρίων νεύρων, αν και ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι γνωστός. Απαιτούνται ακόμη μελέτες, για τη βέλτιστη χειρουργική τεχνική. Μέχρι τότε, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται γι' αυτό το επακόλουθο της θωρακοτομής [349].

Ο χρόνιος ΜΘΠΠ (νευραλγία μετά-θωρακοτομή ή σύνδρομο πόνου μετά-θωρακοτομή ορίστηκε από τη Διεθνή Ένωση για τη Μελέτη του Πόνου (International Association for Study of Pain), ως πόνος που επαναλαμβάνεται ή εμμένει κατά μήκος μιας θωρακοτομής τουλάχιστον δύο μήνες μετά από τη χειρουργική επέμβαση [350]. Η φύση του πόνου είναι κάψιμο, δυσαισθησία και πόνος, χαρακτηριστικά του νευροπαθητικού πόνου [351, 352]. Δυστυχώς, αν και συχνή, η νευραλγία μετά-θωρακοτομή αναφέρεται σπάνια στην ιατρική βιβλιογραφία και υποεκτιμάται από πολλούς θωρακοχειρουργούς ως κοινότυπο, παροδικό μετεγχειρητικό επακόλουθο [353].

Η πρώτη αναφορά στον χρόνιο ΜΘΠΠ έγινε το 1944 από τους χειρουργούς Ηνωμένου Στρατού που περιέγραψαν «το χρόνιο μεσοπλευρίο πόνο» στα άτομα που είχαν θωρακοτομή, για θωρακικό τραύμα κατά τη διάρκεια του Δευτέρου Παγκοσμίου Πολέμου [354]. Προσδιόρισαν τα σοβαρά προβλήματα του χρονίου πόνου και της δυσκολίας στην αποκατάσταση και την επιστροφή στο καθήκον. Από τις νευρολογικές εξετάσεις, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, η βλάβη των μεσοπλευρίων νεύρων ήταν υπεύθυνη για την ανάπτυξη χρόνιου μεσοπλευρίου πόνου. Συνέστησαν τον προσεκτικό χειρισμό των νεύρων και την αποφυγή οποιασδήποτε ενέργειας που θα οδηγούσε σε περιττό τραυματισμό.

Υπήρξε πολύ μικρό ενδιαφέρον για τον ΜΘΠΠ μέχρι 1991. Έως τότε θεωρούνταν ότι, επρόκειτο για παροδική ταλαιπωρία, που διαρκούσε αρκετές εβδομάδες ή και μήνες μετά τη θωρακοτομή και ότι αν ο πόνος επέμενε, αυτό οφειλόταν σε υποτροπή της νόσου [353]. Το 1991 [354] δημοσιεύτηκαν τα πρώτα στοιχεία, που δείχνουν ότι ο χρόνιος ΜΘΠΠ αποτελεί ξεχωριστή νοσολογική οντότητα. Μετέπειτα μελέτες προσπάθησαν να υπολογίσουν τη συχνότητα εμφάνισης του χρόνιου ΜΘΠΠ και την προσδιόρισαν στο 11–80%, αναδεικνύοντας έτσι τον ΜΘΠΠ, ως τη συχνότερη επιπλοκή της θωρακοτομής [355-60].

Πίνακας 4.9. Συχνότητα εμφάνισης του χρόνιου ΜΘΠΠ				
Συγγραφείς	Έτος	Χρόνος Μετά Θωρακοτομή (μήνες)	n	Συχνότητα (%)
Dajczman	1991	2-60	56	54
Kalso	1992	6	150	44
Keller	1994	2-20	238	1
Landreneau	1994	2-12	165	44
Sabanathan	1995	2	883	23
Katz	1996	18	30	52
Pertunnen	1999	3	67	80

Παρά την επικρατούσα άποψη, ότι ο ΜΘΠΠ είναι παροδικός, δεν υπάρχουν αντικειμενικά στοιχεία, που να αποδεικνύουν ότι ο πόνος ελαττώνεται με την πάροδο του χρόνου. Στη μόνη μελέτη για τον ΜΘΠΠ πέρα από τα 2 έτη, βρέθηκε ότι το σύνδρομο του χρόνιου ΜΘΠΠ είναι παρόν στο 50% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θωρακοχειρουργική επέμβαση μετά από ένα έτος, στο 73% στα 2 έτη, στο 54% στα 3 έτη, στο 50% στα 4 έτη και στο 30% των ασθενών στα 5 έτη. Η μέση ένταση πόνου (εκτιμώμενη με την κλίμακα VAS visual analogic scale) δεν διέφερε καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της περιόδου [355]. Όμως, ο αριθ-

μός ασθενών στη μελέτη αυτή ήταν μόνο 56 και ενδεχομένως απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες για να καθοριστούν οι πραγματικές διαστάσεις του χρόνιου ΜΘΠΠ.

Η πλειοψηφία των ασθενών δεν αναζητά βοήθεια για την αντιμετώπιση του πόνου τους και το αναφέρει μόνον αν ερωτηθεί. Εντούτοις, σχεδόν 50% των ασθενών διαπιστώνουν ότι η καθημερινή ζωή τους περιορίζεται από τον χρόνιο ΜΘΠΠ, 1 έτος μετά από τη θωρακοτομή [359]. Υπάρχουν ασθενείς που καθίστανται ανίκανοι από τον χρόνιο ΜΘΠΠ. Ακόμη κι η παραμικρή κίνηση μπορεί να προκαλέσει έντονο πόνο [351]. Αυτοί οι ασθενείς απαιτούν ειδική θεραπευτική παρέμβαση στα ιατρεία χρόνιου πόνου. Ο επίμονος πόνος έχει επιπτώσεις στο 5% των ασθενών [351, 356, 359, 361]. Η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία και η κρουνευρόλυση των μεσοπλευρίων νεύρων αύξησαν την πιθανότητα ανάπτυξης χρόνιου ΜΘΠΠ, ενώ η εκτομή πλευρών και ο μεσοπλευριος αποκλεισμός με συνεχή χορήγηση ΓΑ, τη μείωσαν. Άλλες μελέτες, περιέγραψαν υψηλότερη συχνότητα ΜΘΠΠ στις καλοήθεις παθήσεις του οισοφάγου [361], τις εκτομές του θωρακικού τοιχώματος [357] μετά από κρυσταλλοαλυσία [347]. Σε καμία μελέτη, που αφορά στη συχνότητα εμφάνισης ΜΘΠΠ δεν έχει περιγραφεί με ακρίβεια η χειρουργική τεχνική. Ως εκ τούτου, είναι δύσκολο να προσδιοριστούν τα ειδικά χαρακτηριστικά της θωρακοτομής που μπορούν να συμβάλλουν, στη δημιουργία του συνδρόμου ΜΘΠΠ.

Ως παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη χρόνιου ΜΘΠΠ έχουν περιγραφεί: το μετατραυματικό μεσοπλευρίο νεύρωμα, η πόρωση στα κατάγματα πλευρών, ο παγωμένος ώμος, η τοπική λοίμωξη/πλευρίτιδα, η οστεοχονδρίτιδα η τοπική υποτροπή όγκων και το ψυχολογικό υπόστρωμα [360].

Η εκδήλωση του πόνου ως απάντηση σε ένα φυσιολογικά μη-επώδυνο ερέθισμα, ειδικά όταν συνοδεύεται από αίσθημα μουδιάσματος, είναι ουσιαστικά παθολογικό για τον τραυματισμό νεύρων [351]. Αυτή είναι συχνά χαρακτηριστική στον ΜΘΠΠ. Σε μια μελέτη 42 ασθενών, που υποβλήθηκαν σε θωρακοτομή και στους οποίους παρατηρήθηκε πλήρης εξαφάνιση των επιπολείς κοιλιακών αντανακλαστικών, εμφανίστηκε πιο συχνά οξύς και χρόνιος μετεγχειρητικός πόνος, σε σχέση με εκείνους στους οποίους τα αντανακλαστικά διατηρήθηκαν [362]. Επιπλέον, οι ασθενείς που δεν παρουσίασαν οποιαδήποτε αποκατάσταση των κοιλιακών αντανακλαστικών, 2–3 μήνες μετά από τη λειτουργική αποκατάσταση (δηλ. αυτοί που είχαν ανατομικό παρά λειτουργικό έλλειμμα) ήταν πιθανότερο να παραπονεθούν για πόνο. Σε μελέτη που εκτελούνταν νευροφυσιολογικές καταγραφές σε 24 ασθενείς, 1 μήνα μετά από τη θωρακοτομή, φάνηκε ότι ασθενείς με μεγαλύτερη κατάστροφη μεσοπλευρίων νεύρων εμφάνισαν και μεγαλύτερης έντασης ΜΘΠΠ [363].

Οι νευρολογικοί μηχανισμοί για την παραγωγή του νευροπαθητικού πόνου, της υπεραλγησίας και του σωματικού πόνου έχουν περιγραφεί [364]. Η έννοια της υπερευαισθητοποίησης έχει οδηγήσει τους ερευνητές να πιστέψουν ότι ελέγχοντας τον οξύ πόνο, μέσω ενός αποτελεσματικού κεντρομόλου αποκλεισμού, μπορεί να μειώσει την ανάπτυξη του χρόνιου ΜΘΠΠ. Η μεγάλη κατανάλωση αναλγητικών κατά τη διάρκεια της πρώτης μετεγχειρητικής εβδομάδας συνδέεται με υψηλότερη συχνότητα χρόνιου ΜΘΠΠ [359]. Η πρώιμη επιθετική αντιμετώπιση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου μπορεί να μειώσει την πιθανότητα ανάπτυξης ΜΘΠΠ, αποδεικνύοντας ότι ο οξύς μετεγχειρητικός πόνος είναι ο μόνος προάγγελος ανάπτυξης χρόνιου πόνου [365]. Η προληπτική πολυπαραγοντική αναλγησία όχι μόνο βελτιώνει τη βραχυπρόθεσμη αποκατάσταση, αλλά μπορεί θεωρητικά να αποτρέψει την ανάπτυξη ΜΘΠΠ, με την παρεμπόδιση της υπερευαισθητοποίησης του ΚΝΣ, ανεξάρτητα από το χειρουργικό τραυματισμό [364]. Προεγχειρητικά χορηγούμενα οπιοειδή και NSAIDs, εφαρμογή περιφερικών αποκλεισμών και μετεγχειρητική αναλγησία, είτε ως συνεχής παρασπονδυλικός αποκλεισμός είτε ως επισκληρίδιος αναλγησία μαζί με NSAID's θεωρούνται ως ιδανικός συνδυασμός για άμεση και πλήρη αναλγησία μετά από θωρακοτομή [363]. Θεωρήθηκε ότι, η μειωμένη επίπτωση του πόνου στο 23% στους 2 μή-

νες και στο 14% στους 12 μήνες επιτεύχθηκε χάρη στην εφαρμογή αυτού του συνδυασμού [364, 366].

Η σημασία της υποτροπής της νόσου σε ασθενείς με ΜΘΠ δεν μπορεί να διευκρινιστεί. Μία μελέτη 126 ασθενών (110 με κακοήθη ασθένεια), αναγνώρισε 33 ασθενείς με πόνο 5 μήνες μετεγχειρητικά. Από αυτούς τους ασθενείς, ένας είχε καλοήγη όγκο, δύο εμφάνισαν επιμόλυνση στο τραύμα και 30 υποτροπή του όγκου [365].

Διάφορες θωρακικές τομές έχουν προταθεί με σκοπό να μειώσουν τη συχνότητα του ΜΘΠ και της νοσηρότητάς του. Υπάρχουν λίγα στοιχεία για το ποιά τομή υπερέχει ώστε να αποφευχθεί η ανάπτυξη του χρόνιου πόνου. Η απουσία λεπτομερούς περιγραφής των χειρουργικών τομών δυσκολεύει τον προσδιορισμό των αιτιών του ΜΘΠ. Η πρώτη διαπλευρική θωρακοτομή περιγράφηκε από τον Tuffier το 1892 [367]. Η οπισθοπλάγια θωρακοτομή ήταν το πρότυπο για πολλά έτη έως ότου ο Browne περιέγραψε μια θωρακοτομή μέσω μιας περιορισμένης τομής το 1948 [368]. Η τεχνική της θωρακοτομής περιλαμβάνει δύο χρόνους: τομή στο δέρμα και τους μύες, και είσοδος στη θωρακική κοιλότητα στο επίπεδο των πλευρών. Ο πρόσθιος οδοντωτός και ο πλαγιοπίσθιος μυς μπορούν να κοπούν ή να αποσπασθούν.

Οι επιλογές για την είσοδο στον υπεζωκοτικό χώρο περιλαμβάνουν :

1. αποκόλληση του μεσοπλεύριου μυός από το άκρο της πάνω πλευράς με διαθερμία,
2. απόσχιση του περιosteού στο άκρο της πάνω πλευράς και είσοδος χωρίς εκτομή πλευρών,
3. υποπερισστική εκτομή πλευρών, και
4. μεσοπλεύρια προσέγγιση με μικρή εκτομή πλευράς, οπίσθια [369].

Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι δεν υπάρχει κανένα πλεονέκτημα στην εκτομή πλευρού καθώς η έκθεση καθορίζεται μόνο από το μήκος της τομής [370]. Μία δεύτερη υπόθεση όμως συστήνει την αφαίρεση 1cm της πλευράς στο οπίσθιο τμήμα της για να απελευθερωθεί η τάση στις οπίσθιες δομές και να αποτραπεί ο ισχυρός πόνος [371]. Η μεσοπλεύρια τομή μπορεί να βλάψει τα μεσοπλεύρια νεύρα άμεσα. Ο διαχωρισμός των πλευρών διατείνει τις πρόσθιες και οπίσθιες δομές και μπορεί επίσης να συμπιέσει τα μεσοπλεύρια νεύρα. Η επασύγκλειση των πλευρών μπορεί να ευθύνεται για ΜΘΠ. Εάν ένα πλευρό αφαιρεθεί, γίνεται εύκολα κατανοητό πώς τα μεσοπλεύρια νεύρα μπορεί να υποστούν βλάβη κατά τη συρραφή των μεσοπλευρίων μυών. Έχει περιγραφεί ένα περιστατικό όπου έγινε διερεύνηση της τομής ως τελευταία λύση σε έναν νεαρό άνδρα με ΜΘΠ και βρέθηκε ότι αρκετά ράμματα κατά τη σύγκλειση της θωρακοτομής περνούσαν μέσω των νευρικών δεματίων [372]. Τα περιπλευρικά ράμματα, ενώ διαφυλάσσουν το μεσοπλεύριο νεύρο κατά την τομή, μπορεί να βλάψουν το νεύρο στην μεσοπλεύριο αύλακα της κάτωθεν της τομής πλευράς. Έχει αναπτυχθεί μια τεχνική δημιουργίας μικρών τρυπών στις πλευρές για τη δίοδο των ραμμάτων προς αποφυγή των μεσοπλευρίων νεύρων [373], αν και δεν είναι γνωστή η κλινική της σημασία όσον αφορά τον ΜΘΠ

Το πάνω νεύρο είναι πιθανότερο να βλαφθεί κατά τη διάνοιξη των πλευρών [374] και το κάτω νεύρο κατά τη σύγκλιση και συρραφή [373]. Πολλές τεχνικές είναι βασισμένες στην πεποίθηση ότι τα μεσοπλεύρια νεύρα βρίσκονται στην αύλακα, στο κάτω χείλος της πλευράς. Αυτό μπορεί και να μην αληθεύει. Έχει δείχθει ότι, η αύλακα σταματά στα 5–8cm, στο ύψος της πρόσθιας γωνίας της πλευράς, όπου το νεύρο βρίσκεται πια εκτεθειμένο [375]. Μελέτη, η οποία έγινε σε 20 ανθρώπινα πτώματα και όπου παρασκευάστηκαν και μελετήθηκαν τα μεσοπλεύρια νεύρα, βρήκε ότι, ενώ το μεσοπλεύριο νεύρο σε κάποιες περιπτώσεις βρίσκεται κάτω από τη σύστοιχη πλευρά, κάποιες άλλες φορές βρίσκεται πάνω από το κατώτερο πλευρό ενώ άλλες πάλι φορές το νεύρο διαιρείται και πορεύεται κάτω από την κάτω πλευρά αλλά και πάνω από την κάτω πλευρά πριν από την επανένωσή του και την κοινή πια συμπόρευσή του [376]. Ίσως τελικά, δεν υπάρχει καμία χειρουργική τεχνική, από

τις υπάρχουσες, που να μπορεί να εγγυηθεί την ακεραιότητα των μεσοπλεύριων νεύρων κατά τη θωρακοτομή.

Με τις μέχρι σήμερα γνώσεις καμία χειρουργική τεχνική ανοικτής θωρακοτομής δεν μπορεί να αποτρέψει αποτελεσματικά το χρόνιο ΜΘΠ και επομένως, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα εμφάνισής του. Δεδομένου ότι τα περισσότερα στοιχεία αναδεικνύουν τον τραυματισμό των μεσοπλεύριων νεύρων ως σημαντικό παράγοντα για την εμφάνιση του ΜΘΠ, όλες οι προσπάθειες που πρέπει να καταβληθούν από το χειρουργό προσανατολίζονται στην αποφυγή βλάβης των μεσοπλεύριων νεύρων, με προσεκτική μεσοπλεύρια τομή, ελάχιστη διάνοιξη πλευρών και προσεκτική συρραφή. Αυτό, σε συνδυασμό με την επιθετική πολυπαραγοντική αναλγησία περιεγχειρητικά, είναι το καλύτερο που μπορούμε να προσφέρουμε στον ασθενή, έτσι ώστε να αποτρέψουμε την ανάπτυξη του χρόνιου ΜΘΠ έως ότου σημειωθούν νέες πρόοδοι στην κατανόηση της αιτιολογίας του.

Όπως με τις περισσότερες μορφές νευροπαθητικού πόνου, η θεραπεία είναι δύσκολη και όχι απόλυτα ικανοποιητική. Η πρόωρη παραπομπή στους ειδικούς, της αντιμετώπισης του χρόνιου πόνου, συστήνεται μόλις αποκλειστεί η πιθανότητα υποτροπής της νόσου. Στο πρώτο στάδιο, η αντιμετώπιση περιλαμβάνει NSAIDs, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αντιεπιληπτικά και οπιοειδή φάρμακα. Εάν αυτές οι μέθοδοι αποδειχθούν αναποτελεσματικές, επεμβατικές μέθοδοι μπορούν να χρησιμοποιηθούν, όπως οι περιφερικοί αποκλεισμοί νεύρων, οι διαδερμικοί ηλεκτρικοί ερεθισμοί (TENS-transcutaneous electric nerve stimulation), ο συμπαθητικός αποκλεισμός και ο μόνιμος ερεθισμός του νωτιαίου μυελού (ή ερεθισμός των οπίσθιων δεσμίδων) μέσω επισκληρίδιων ηλεκτροδίων [351].

Μεγάλες μελέτες παρατήρησης απαιτούνται για να καθορίσουν την έκταση του προβλήματος και την πορεία του χρόνιου ΜΘΠ, στο χρόνο. Από τα νευροπαθητικά χαρακτηριστικά του πόνου και τα αντικειμενικά στοιχεία των μελετών για τις χειρουργικές τεχνικές, προκύπτει το συμπέρασμα ότι, η βλάβη των μεσοπλεύριων νεύρων αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην αιτία ανάπτυξης χρόνιου ΜΘΠ. Μέχρις ότου, βρεθεί ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο τραυματίζονται τα μεσοπλεύρια νεύρα, οι στρατηγικές επιλογές αφορούν μόνο, στην αντιμετώπιση του χρόνιου ΜΘΠ.

Συμπερασματικά, ο χρόνιος ΜΘΠ είναι μια σοβαρή και υποτιμημένη νοσολογική οντότητα, που παρουσιάζεται στο 50% περίπου όλων των ασθενών, που έχουν υποβληθεί σε θωρακοτομή ενώ το 5% αυτών των ασθενών αναπτύσσει χρόνιο πόνο μεγάλης έντασης. Δεν υπάρχει κανένα στοιχείο που να αποδεικνύει ότι ο χρόνιος ΜΘΠ μειώνεται σημαντικά με την πάροδο του χρόνου. Η βλάβη των μεσοπλεύριων νεύρων κατά την εφαρμογή της θωρακοτομής είναι πιθανότατα ένας σημαντικός παράγοντας στην ανάπτυξη του χρόνιου ΜΘΠ, αν και ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι γνωστός. Οι μελλοντικές μελέτες πρέπει να στοχεύσουν, στην ανάπτυξη χειρουργικών τεχνικών, τέτοιων που να τραυματίζουν λιγότερο τις ανατομικές δομές. Έως ότου συμβεί αυτό, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται και να συγκατάθενται για την πιθανότητα ανάπτυξης χρόνιου ΜΘΠ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ (ΜΚΣ)

5.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Κατά τις τελευταίες τρεις δεκαετίες έχει αναγνωριστεί η σχέση που υπάρχει μεταξύ του Αυτονόμου Νευρικού Συστήματος (ΑΝΣ) και της θνητότητας καρδιαγγειακής αιτιολογίας, συμπεριλαμβανομένου και του αιφνιδίου θανάτου [377, 378, 379]. Τα πειραματικά δεδομένα που αφορούν στη σχέση μεταξύ της τάσης για θανατηφόρες αρρυθμίες και της δραστηριότητας του ΑΝΣ (είτε με αύξηση δράσης του συμπαθητικού, είτε με μείωση του παρασυμπαθητικού), έχουν οδηγήσει στην προσπάθεια για ανεύρεση ποσοτικών δεικτών που αναγνωρίζουν τη δραστηριότητα του ΑΝΣ.

Φαίνεται λοιπόν ότι, η Μεταβολή της Καρδιακής Συχνότητας (ΜΚΣ) αποτελεί δείκτη που με την ανάλυση της μεταβλητότητας του διαστήματος R-R στο ΗΚΓ είτε στο χώρο του φάσματος συχνοτήτων είτε του χρόνου παρέχει πληροφορίες που διευκολύνουν την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση παθολογικών καταστάσεων.

Ο συσχετισμός της ΜΚΣ με την κλινική πράξη έγινε το 1965 και ξεκίνησε από την παρατήρηση ότι κατά την εμβρυική δυσχέρεια (Fetal Distress), οι αλλαγές στα RR διαστήματα μεταξύ των σφυγμών προηγούνταν των αλλαγών στον αριθμό των καρδιακών σφύξεων [380]. Στα επόμενα χρόνια άλλοι ερευνητές αναγνώρισαν την ύπαρξη φυσιολογικών ρυθμών που παρεμβάλλονταν στο σήμα σφυγμού προς σφυγμό (beat-to-beat) της καρδιάς [381, 382, 383, 384]. Ο αυξημένος κίνδυνος θνητότητας μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου που συνδέεται με μειωμένη ΜΚΣ, αποδείχθηκε για πρώτη φορά το 1977 [385]. Το 1981, έγινε εισαγωγή της φασματικής ανάλυσης ισχύος στις διακυμάνσεις της καρδιακής συχνότητας (power spectral analysis of heart rate fluctuations) για να υπολογιστεί ποσοτικά ο σφυγμός προς σφυγμό (beat-to-beat) στον καρδιαγγειακό έλεγχο [386].

Η κλινική σημασία της ΜΚΣ καθιερώθηκε διεθνώς, όταν στο πλαίσιο της μελέτης ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction), σε 1284 ασθενείς, αποδείχθηκε ότι η μείωση της ΜΚΣ αποτελεί ανεξάρτητο και ισχυρό προγνωστικό δείκτη καρδιακής θνητότητας, μη σχετιζόμενο με τον βαθμό δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας [387].

Η εξέλιξη της πληροφορικής και της τεχνολογίας παρέχουν πλέον τη δυνατότητα συγκέντρωσης τεράστιου αριθμού δεδομένων που λαμβάνονται σε πραγματικό χρόνο. Η επεξεργασία αυτών των δεδομένων είναι δυνατή με πολύπλοκα μαθηματικά μοντέλα. Στόχος όλων αυτών παραμένει η αποκάλυψη της κρυμμένης πληροφορίας, που υπάρχει στο σύνολο των βιοσημάτων που καταγράφονται και η πιθανή εξαγωγή συμπερασμάτων που αφορούν στην πρόγνωση της πορείας των ασθενών.

5.2 Η ΘΕΩΡΙΑ ΤΟΥ ΧΑΟΥΣ ΚΑΙ Η ΠΟΛΥΠΛΟΚΟΤΗΤΑ

Ο 20^{ος} αιώνας χαρακτηρίστηκε από τρεις μεγάλες επιστημονικές επαναστάσεις: τη διατύπωση της θεωρίας της σχετικότητας, της κβαντομηχανικής και της θεωρίας του Χάους. Η πρώτη διατύπωσε τη σχέση του χώρου και του χρόνου, η δεύτερη την αρχή της αιτιότητας ενώ η τρίτη διερευνά την έννοια της προβλεπτικότητας, πώς δηλαδή από παρόμοιες αρχικές υποθέσεις μπορούν να προκύψουν πολύ διαφορετικά συμπεράσματα.

Είναι γνωστό ότι το κύριο χαρακτηριστικό ενός υγιούς βιολογικού ιστού είναι η ικανότητα αυτοπροσαρμογής σε απότομα και απρόβλεπτα περιβαλλοντικά ερεθίσματα. Οι περισσότεροι βιολογικοί ιστοί είναι δομικά fractals (μορφοκλασματικά) και λειτουργικά χαοτικοί ελκυστές.

Ο όρος fractal αποδόθηκε, από τον Πολωνικής καταγωγής μαθηματικό Μάντελμπροτ, από τη λατινική λέξη fractus που σημαίνει θρυμματισμένος, για να εκφράσει ένα σχήμα του οποίου οι διαστάσεις δεν περιγράφονται με ακέραιο αριθμό και δεν είναι δυνατόν να περιγραφεί με την ευκλείδεια γεωμετρία. Χαρακτηριστικό γνώρισμα των fractals είναι ότι διαθέτουν την ιδιότητα του αυτοομοίου. Ως αυτοομοίο χαρακτηρίζεται ένα αντικείμενο του οποίου τα μέρη από τα οποία αποτελείται μοιάζουν με το σύνολο του αντικειμένου. Αποτέλεσμα αυτού είναι ένα αυτοομοίο αντικείμενο να παραμένει αναλλοίωτο μετά από αλλαγές στην κλίμακά του, διαθέτει δηλαδή συμμετρία κλίμακας.

Χάος καλείται μία μορφή μη γραμμικής δυναμικής συμπεριφοράς ενός φαινομένου, που είναι άκρως ευαίσθητη στις αρχικές συνθήκες δημιουργίας του και παρουσιάζει μια κρυφή αλληλουχία γεγονότων, φαινομενικά τυχαίας δραστηριότητας και διαπλοκής [388].

Επικρατεί η εντύπωση ότι η Θεωρία του Χάους έχει να κάνει με την αταξία του συστήματος. Η Θεωρία του Χάους πραγματεύεται την τάξη. Και πιο συγκεκριμένα, τη βαθύτερη έννοια της τάξης.

Βασική θεώρηση της Θεωρίας του Χάους είναι ότι ακόμη και οι πιο μικρές αλλαγές μπορούν να επιφέρουν σημαντικές μεταβολές στην ισορροπία του συστήματος. Ωστόσο μια από τις θεμελιώδεις αρχές της Θεωρίας του Χάους αναφέρει ότι, ενώ είναι αδύνατο να προβλεφθεί με ακρίβεια η τελική κατάσταση του συστήματος, εντούτοις είναι πολύ εύκολο να προβλεφθεί η γενική συμπεριφορά του συστήματος αυτού. Έτσι, λοιπόν, η θεωρία του Χάους δεν εστιάζει στην εσωτερική αταξία του συστήματος κατά τη μεταβολή του, αλλά αντίθετα στην τάξη που χαρακτηρίζει τη συμπεριφορά του συστήματος και κατά συνέπεια τη συμπεριφορά παρόμοιων συστημάτων. Είναι φανερό λοιπόν ότι η θεωρία του Χάους δεν έχει να κάνει με την αταξία αλλά με την τάξη.

Η Θεωρία του Χάους έχει μία εντελώς διαφορετική προσέγγιση των πραγμάτων που συμβαίνουν γύρω μας, συγκρινόμενη με τις κλασικές αρχές που διέπουν τις επιστήμες από την εποχή του Νεύτωνα. Ενώ η αναζήτηση αφορούσε μαθηματικές εξισώσεις που περιέγραφαν ένα σύστημα, τώρα γίνεται λόγος για δυναμικά συστήματα που έχουν συμπεριφορά, η φύση της οποίας μοιάζει με αυτή των μαθηματικών εξισώσεων.

Η συμπεριφορά που μπορεί να παρουσιάσει ένα σύστημα εξαρτάται από την αρχική του κατάσταση και τις τιμές των παραμέτρων του. Η πιο δύσκολη, στην παρατήρηση και πρόβλεψη είναι η χαοτική κίνηση, μια σύνθετη, μη περιοδική κίνηση, που έχει δώσει και το όνομά της στη θεωρία. Η Θεωρία του Χάους λοιπόν περιγράφει τη δυναμική σχέση μεταξύ μικρών και μεγάλων φαινομένων. Μικρές διακυμάνσεις στις αρχικές συνθήκες πολλαπλασιάζονται στον χρόνο κατά μέσο όρο εκθετικά.

Γίνεται λοιπόν κατανοητό, ότι οποιεσδήποτε μεταβολές σε ένα σύστημα, όσο μικρές κι αν είναι, δημιουργούν διαφορετικά πρότυπα συμπεριφοράς. Τα μη γραμμικά συστήματα δεν μπορούν να περιγραφούν από απλές μαθηματικές εξισώσεις καθώς επιδεικνύουν εξαιρετική πολυπλοκότητα. Χρειάστηκε να εξελιχθούν οι ηλεκτρονικοί υπολογιστές ώστε να αρχίσει να καθιερώνεται η μελέτη των μη γραμμικών συστημάτων και κατ'επέκταση η Θεωρία του Χάους.

Η μη γραμμική δυναμική συμπεριφορά [389] μπορεί να οδηγήσει ένα σύστημα σε:

- ηρεμία (ακινησία)
- συνεχή επέκταση, η συμπεριφορά αυτή περιγράφεται μερικές φορές και ως "έκρηξη"
- εκτέλεση περιοδικής κίνησης
- εκτέλεση ημιπεριοδικής κίνησης
- χαοτική κίνηση

Σε αντίθεση με τα μη γραμμικά συστήματα, στα γραμμικά συστήματα η απόκριση στην εφαρμογή μιας δύναμης θα επιφέρει ένα αποτέλεσμα που θα είναι γνωστό και ανάλογο της εφαρμοζόμενης δύναμης. Δεν θα έχει δηλαδή χαοτική συμπεριφορά. Η συμπεριφορά που επιδεικνύουν τα γραμμικά συστήματα υπόκεινται σε κανόνες που είναι καταγεγραμμένοι. Στα γραμμικά συστήματα υπάρχει δηλαδή η αρχή της αιτιότητας. Αυτό σημαίνει ότι για ένα γεγονός που λαμβάνει χώρα, η ακριβής γνώση της φύσης ενός από τα δύο μέρη αρκεί για να γίνει η πρόβλεψη για το μέλλον. Έτσι για παράδειγμα εάν είναι γνωστές η θέση και η ταχύτητα ενός σώματος σε δεδομένη χρονική στιγμή καθώς και οι δυνάμεις που ασκούνται σ' αυτό, είναι δυνατός και ο καθορισμός της θέσης και της ταχύτητας του σώματος σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή [390].

Στις αρχές του 1960, ο μετεωρολόγος Edward Lorenz ανακάλυψε ότι απειροελάχιστες διακυμάνσεις στις αρχικές τιμές των μεταβλητών που εισήγαγε στον υπολογιστή του είχαν ως αποτέλεσμα την εξαγωγή αποτελεσμάτων που διέφεραν σημαντικά μεταξύ τους. Η παρατήρηση αυτή ονομάστηκε “φαινόμενο της Πεταλούδας” και αποτέλεσε το εφαλτήριο για την διατύπωση της Θεωρίας του Χάους. Στη δεκαετία του 1970 η Θεωρία του Χάους βρήκε εφαρμογή στην Ιατρική, τη Βιολογία, την Ψυχολογία τη Μηχανική, την Οικονομία και σε άλλες επιστήμες. Ειδικότερα για την Ιατρική, η θεωρία του Χάους έχει βρει πολλές κλινικές εφαρμογές στην καρδιολογία (διερεύνηση αρρυθμιών), τη νευρολογία (ανάλυση ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος), την παθολογία (μελέτη ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη), την αναισθησιολογία (επίδραση της αναισθησίας στο καρδιαγγειακό) κ.α.

Με την εφαρμογή της θεωρίας του Χάους έγινε δυνατή η μελέτη και η αναπαράσταση διαφόρων βιολογικών συστημάτων, τα οποία όπως είναι γνωστό είναι από τα πιο χαοτικά της φύσης (π.χ. πρόβλεψη και αναπαράσταση, σε συνθήκες εργαστηρίου, επικίνδυνης επιδημικής εξάπλωσης των ιών).

Στη δεκαετία του 1990 έγινε η ανάλυση ηλεκτροκαρδιογραφήματος με τις μεθόδους ανάλυσης *χαοτικών χρονοσειρών* η οποία έγινε ιδιαίτερα δημοφιλής σε πολλούς ερευνητές. Από την εποχή του Goldberger [391] και της Babloyantz [392] οι οποίοι το 1987 και 1988 αντίστοιχα υπήρξαν πρωτοπόροι, πλήθος ερευνητών έχουν μελετήσει αυτό το θέμα.

Ως *χρονοσειρά* ορίζεται ένα σύνολο τιμών που έχουν προσδιοριστεί είτε υπολογιστικά είτε με άμεση μέτρηση και έχουν διαταχθεί με αύξουσα χρονική σειρά. Κατά συνέπεια ένα οποιοδήποτε διακριτό σήμα το οποίο περιέχει τιμές ενός μεγέθους, οι οποίες έχουν προσδιοριστεί είτε πειραματικά είτε υπολογιστικά, αποτελεί μια χρονοσειρά.

Στις RR της HRV χρονοσειρές μας ενδιαφέρει ο χρόνος που μεσολαβεί ανάμεσα σε δύο διαδοχικές εκδηλώσεις του φαινομένου. Ανάλογα με το είδος των χρονοσειρών γίνεται κι η ανάλυσή τους.

Σύμφωνα με απόψεις που διατυπώνονται τα τελευταία χρόνια τα περισσότερο πολύπλοκα και μη γραμμικά βιολογικά συστήματα αντιστοιχούν σε νέα και υγιή συστήματα σε αντίθεση με τα ασθενή και ηλικιωμένα βιολογικά συστήματα που χαρακτηρίζονται από την κανονικότητα. Ένα μη γραμμικό και πολύπλοκο σύστημα είναι λιγότερο τρωτό και άρα πιο δυνατό και πιο ανθεκτικό στις εκάστοτε διαταραχές σε σχέση με ένα γραμμικό περιοδικό σύστημα. Έτσι η καταγραφή και ανάλυση του ΗΚΓ με τον συμψηφιστικό ΗΚΓ μπορεί να αναδείξει ή όχι την πολυπλοκότητα ενός βιολογικού οργανισμού μέσω του ελέγχου της καρδιακής λειτουργίας.

Η μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας είναι άμεσα συνυφασμένη με την ανίχνευση αρρυθμιών, αλλά και τη δυναμική της καρδιακής λειτουργίας γενικότερα. Από την ανάλυση της ακολουθίας RR με την πάροδο των ετών, οι ερευνητές βρήκαν ότι σε αντίθεση με ότι μέχρι πρότινος πιστευόταν, η καρδιά φαίνεται να μην έχει σταθερή συχνότητα. Μελετώντας τα χαρακτηριστικά του RR σήματος σχηματίστηκε η εικόνα ενός σήματος που προερχόταν από μια στοχαστική διαδικασία με έντονα χαρακτηριστικά ισχυρής παρουσίας θορύβου.

Η ισχυρή παρουσία θορύβου ή η ισχυρή στοχαστικότητα που φάνηκε να χαρακτηρίζει την καρδιακή λειτουργία, εξηγήθηκε με τον όρο *ομοιόσταση*. Ως *ομοιόσταση* ορίζεται η απόκριση ενός συστήματος σε ένα στοχαστικό περιβάλλον. Δεδομένης της στοχαστικής συμπεριφοράς του ατόμου (ποικιλία ενεργειών, συναισθημάτων κλπ) θεωρήθηκε φυσιολογική η στοχαστική απόκριση της καρδιακής λειτουργίας. Η ισχυρή στοχαστικότητα που παρατηρήθηκε κατά την ανάλυση των καταγραφών του ΗΚΓφήματος, κατέδειξε μια ισχυρή μη γραμμικότητα και πολυπλοκότητα στα ΗΚΓ και γενικότερα στην καρδιακή λειτουργία, αποκλείοντας όμως σχεδόν τελείως την ομοιόσταση [391]. Η μη γραμμική ανάλυση εμπλούτισε περαιτέρω τις πληροφορίες που μπορούν να αντληθούν από ένα απλό καρδιογράφημα, ακόμη και αν καμία ιδιομορφία δεν έχει συμβεί κατά την καταγραφή.

Το βασικό ερώτημα παραμένει: *έχοντας μια χρονοσειρά πως θα βρούμε πληροφορίες για κάποιο υποκείμενο δυναμικό σύστημα;*

5.3. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΜΚΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΤΟΥ ΑΝΣ

Το 1996 η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας και η Αμερικανική Εταιρεία Βηματοδότησης και Ηλεκτροφυσιολογίας Βορείου Αμερικής καθόρισαν τις γενικές αρχές χρησιμοποίησης της ΜΚΣ ως μέθοδο έρευνας και μελέτης των διαταραχών του αυτόνομου νευρικού συστήματος [393].

Είναι γνωστό ότι, οι επεμβάσεις στο θώρακα προκαλούν σημαντική stress απάντηση λόγω του πολύ έντονου μετεγχειρητικού πόνου (4.3.3.) και άρα σημαντική διέγερση του ΑΝΣ. Όπως προαναφέρθηκε ήδη στο 1.2.1.3. και στο 1.2.3. η απάντηση του οργανισμού στο **βλαπτικό ερέθισμα**, γνωστή και ως **απάντηση στο stress** εκφράζεται με αύξηση του απαγωγού συμπαθητικού τόνου και απελευθέρωση κατεχολαμινών από τον μυελό των επινεφριδίων, καθώς επίσης με ορμονική απάντηση από τον υποθάλαμο και πάλι λόγω της διέγερσης του συμπαθητικού συστήματος. Η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού οδηγεί λοιπόν σε μεταβολές της αρτηριακής πίεσης, της καρδιακής συχνότητας, της κατανομής της αιματικής ροής στα διάφορα όργανα, της κινητικότητας του γαστρεντερικού συστήματος και της έκκρισης ορμονών. Ο οξύς μετεγχειρητικός πόνος είναι επίσης γνωστό ότι επηρεάζει κάθε λειτουργία του οργανισμού και έχει σημαντική επίπτωση στη μετεγχειρητική νοσηρότητα και θνητότητα. Επομένως η αποτελεσματική μετεγχειρητική αντιμετώπιση του πόνου δεν έχει μόνον ανθρωπιστικό χαρακτήρα αλλά έχει και ουσιαστική επίδραση στην τελική έκβαση του ασθενούς (4.3.3.). Οι γνώσεις γύρω από την παθοφυσιολογία του πόνου δείχνουν ότι η περιοχική αναισθησία αναστέλλει όχι μόνο τις κλασσικές συστηματικές ανταποκρίσεις στο stress, αλλά επίσης τις ανταποκρίσεις στο stress στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού όπως αναφέρεται και στο 2.5.1.1.

Το φαινόμενο, στο οποίο εστιάζεται η προσοχή στη μελέτη της Μεταβλητότητας της Καρδιακής Συχνότητας, είναι οι διακυμάνσεις (*ταλαντώσεις*) των διαστημάτων μεταξύ διαδοχικών (*παρακειμένων*) καρδιακών παλμών καθώς και των διακυμάνσεων μεταξύ διαδοχικών στιγμιαίων (*τρέχοντων*) αριθμών καρδιακών σφύξεων (ΚΣ). Η «Heart Rate Variability – HRV» «Μεταβλητότητα της Καρδιακής Συχνότητας – ΜΚΣ» έχει γίνει ο συμβατικά αποδεκτός όρος για να περιγράψει διακυμάνσεις αφενός του τρέχοντος αριθμού ΚΣ, αφετέρου τη διάρκεια των RR διαστημάτων του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) [393].

5.4. ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΠΟΥ ΠΟΣΟΤΙΚΟΠΟΙΟΥΝ ΤΗΝ ΜΚΣ

Υπάρχουν δύο τύποι μετρήσεων, που ποσοτικοποιούν την μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας, αυτός που κινείται στο φάσμα του χρόνου (time domain) και εκείνος που

αφορά στο φάσμα των συχνοτήτων (frequency domain). Οι τεχνικές της πρώτης κατηγορίας είναι οι πιο απλές και αφορούν κυρίως στατιστικές μεθόδους.

5.4.1. ΜΕΘΟΔΟΙ ΦΑΣΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΧΡΟΝΟΥ

Οι στατιστικές μέθοδοι υπολογίζουν μεταβλητές, που προέρχονται από την ανάλυση είτε ολόκληρου του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) είτε από μικρότερα τμήματα της καταγεγραμμένης περιόδου. Η απλούστερη παράμετρος είναι η σταθερή απόκλιση των NN διαστημάτων (SDNN), που αποτελεί την τετραγωνική ρίζα της διασποράς. Ως NN (Normal to Normal) διαστήματα ορίζονται όλα τα διαστήματα μεταξύ παρακείμενων συμπλεγμάτων QRS που προέρχονται από φλεβοκομβικές εκπολώσεις. Σε πολλές μελέτες η SDNN υπολογίζεται σε 24ωρη βάση και περιλαμβάνει διακυμάνσεις υψηλής αλλά και χαμηλής συχνότητας. Αν η περίοδος μελέτης μειωθεί, ελαττώνεται και η μετρούμενη διακύμανση, άρα και η αντίστοιχη ΜΚΣ. Γι' αυτό η SDNN δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη, λόγω της εξάρτησής της από την διάρκεια καταγραφής των RR διαστημάτων [394, 393].

Άλλοι δείκτες που υπολογίζονται από τμήματα του συνολικού monitoring είναι η σταθερή απόκλιση της μέσης τιμής των NN διαστημάτων, που καταγράφονται για 5 λεπτά, (SDANN) καθώς και ο SDNN δείκτης, που αντιστοιχεί στη μέση τιμή των σταθερών αποκλίσεων όλων των NN διαστημάτων για όλα τα πεντάλεπτα τμήματα καταγραφής του συνολικού monitoring.

Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι στατιστικοί δείκτες είναι η τετραγωνική ρίζα της μέσης τιμής του αθροίσματος των τετραγώνων των διαφορών μεταξύ παρακείμενων NN διαστημάτων (RMSSD), ο αριθμός των παρακείμενων NN διαστημάτων με διαφορά μεγαλύτερη των 50 ms (NN50) και το ποσοστό του NN50 ως προς το συνολικό αριθμό των NN διαστημάτων (pNN50). Όλες οι παραπάνω μετρήσεις βραχείας διακύμανσης εκτιμούν μεταβολές υψηλών συχνοτήτων της καρδιακής συχνότητας [393].

5.4.2. ΜΕΘΟΔΟΙ ΦΑΣΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΩΝ

Η ανάλυση κατά Fourier της φασματικής ισχύος (power spectral density) παρέχει την βασική πληροφόρηση για το πώς η ισχύς (διακύμανση) κατανέμεται στις διάφορες περιοχές συχνοτήτων, στις οποίες έχει αναλυθεί η χρονοσειρά των NN διαστημάτων [386].

Τα φασματικά στοιχεία, στα οποία αναλύεται μία χρονοσειρά επαγμάτων RR, εξαρτώνται από τη διάρκεια καταγραφής. Σε βραχύχρονη καταγραφή (2 έως 5 λεπτά) ξεχωρίζουν τρία κυρίως υποσύνολα συχνοτήτων:

1. πολύ χαμηλή συχνότητα (Very low frequency-VLF)
2. χαμηλή συχνότητα (Low frequency-LF)
3. υψηλή συχνότητα (High frequency-HF).

Η κατανομή της ισχύος και η κεντρική συχνότητα της κάθε φασματικής περιοχής δεν είναι σταθερά, αλλά μεταβάλλονται σε σχέση με την επίδραση του τόνου του ΑΝΣ στον καρδιακό κύκλο [393, 386].

Σε καταγραφές μεγαλύτερης χρονικής περιόδου (24ωρο) μπορεί να περιληφθεί και ένα επιπλέον φασματικό στοιχείο πάρα πολύ χαμηλής συχνότητας (Ultra low frequency-ULF). Οι συχνότητες στις οποίες αναφέρεται κάθε φάσμα της ανάλυσης φαίνονται στον πίνακα 5.1.. Στον πίνακα 5.2. φαίνονται οι φυσιολογικές τιμές των παραμέτρων της καρδιακής μεταβλητότητας σε καταγραφές μακράς διάρκειας [393].

Πίνακας 5.1. Δείκτες μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας του φάσματος συχνοτήτων		
ULF	ms ²	24ωρη καταγραφή < 0,003 Hz
VLF	ms ²	24ωρη και 5λεπτη καταγραφή 0,003-0,04 Hz
LF	ms ²	24ωρη και 5λεπτη καταγραφή 0,04-0,15 Hz
HF	ms ²	24ωρη και 5λεπτη καταγραφή 0,15-0,4 Hz
ULF : πάρα πολύ χαμηλή συχνότητα (ultra low frequency) VLF : πολύ χαμηλή συχνότητα (very low frequency) HF : υψηλή συχνότητα (high frequency) LF : χαμηλή συχνότητα (low frequency) ms ² : millisecond ²		

Πίνακας 5.2. Φυσιολογικές τιμές [μέση τιμή (σταθερή απόκλιση)] μεταβλητών της ΜΚΣ		
Μεταβλητή	Μονάδες	Φυσιολογικές τιμές
SDNN	ms	141 (39)
SDANN	ms	127 (35)
RMSSD	ms	27 (12)
LF	ms ²	1170 (416)
HF	ms ²	975 (203)
LF	Nu (normalized units)	54 (4)
HF	Nu (normalized units)	29 (3)
LF/HF		1,5-2
Ολική ισχύς	ms ²	3466 (1018)
SDNN : σταθερή απόκλιση των NN διαστημάτων (standard deviation of the NN intervals) SDANN : σταθερή απόκλιση των NN διαστημάτων που καταγράφονται για πέντε λεπτά (standard deviation of average NN) SDNN δείκτης : μέση τιμή σταθερών αποκλίσεων των NN διαστημάτων που καταγράφονται για πέντε λεπτά RMSSD : τετραγωνική ρίζα της μέσης τιμής του αθροίσματος των τετραγώνων των διαφορών μεταξύ παρακείμενων NN διαστημάτων (square root of the mean squared differences of successive NN intervals) NN50 : τα παρακείμενα NN διαστήματα με διαφορά μεγαλύτερη των 50 msec pNN50 : το ποσοστό του NN50 ως προς το συνολικό αριθμό των NN διαστημάτων ULF : πάρα πολύ χαμηλή συχνότητα (ultra low frequency) HF : υψηλή συχνότητα (high frequency) LF : χαμηλή συχνότητα (low frequency) ms ² : millisecond ²		

Οι μετρήσεις των VLF, LF και HF στοιχείων γίνονται σε απόλυτες τιμές ισχύος (ms^2), αλλά και σε «ομαλοποιημένες» μονάδες, οι οποίες αναπαριστούν την σχετική τιμή κάθε φασματικής συχνότητας σε σχέση με το ολικό φάσμα-ισχύ. Η αναπαράσταση των LF και HF σε ομαλοποιημένες τιμές δίνει έμφαση στην δυναμική ισορροπία, που υφίσταται μεταξύ των δύο κλάδων του αυτόνομου νευρικού συστήματος, δηλαδή του συμπαθητικού και του παρασυμπαθητικού.

Η φύση και προέλευση των συχνοτήτων, που αποτελούν το φάσμα ισχύος μίας χρονοσειράς RR, δεν είναι απόλυτα γνωστή. Η βασική συχνότητα του σήματος του ΗΚΓ είναι 0,4-2 Hz και αντιστοιχεί στην καρδιακή συχνότητα. Το φάσμα συχνοτήτων μεταξύ 0,15-0,4 Hz αναφέρεται σε 12 έως 18 γεγονότα ανά λεπτό και αντιστοιχεί στην αναπνευστική συχνότητα. Ο παρασυμπαθητικός έλεγχος του καρδιακού κύκλου ισοδυναμεί με την αναπνευστική ρύθμιση της καρδιακής συχνότητας και διαφαίνεται μέσω του φασματικού στοιχείου HF [393].

Από τη δεκαετία του 1970 έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη ταλαντώσεων στη ζώνη των 0,06-0,15 Hz, που αποτελούν εκδήλωση της μυογενούς δραστηριότητας των λείων μυϊκών κυττάρων, τα οποία αντιδρούν διαρκώς στην μεταβαλλόμενη ενδαγγειακή πίεση μέσω ταλαντώσεων στη συγκέντρωση ιόντων ασβεστίου. Αυτός ο μυογενής έλεγχος του καρδιακού κύκλου διαφαίνεται μέσω του LF φασματικού στοιχείου [395].

Μεταξύ 0,02 και 0,06 Hz υπάρχουν ταλαντώσεις που οφείλονται είτε σε μεταβολικές είτε σε νευρογενείς διεργασίες. Η απονεύρωση των αγγείων συνοδεύεται από απώλεια των αντίστοιχων ταλαντώσεων και προτάθηκε ο ρόλος νευροορμονικών μηχανισμών ως υπεύθυνων για τις παραπάνω ταλαντώσεις [395].

Οι ταλαντώσεις συχνότητας κάτω των 0,02 Hz πιστεύεται ότι έχουν σχέση με το ενδοθήλιο. Από το 1981 είναι γνωστό ότι, τα ULF και VLF στοιχεία αναφέρονται σε πολύ λεπτές ισορροπίες μεταξύ κατεχολαμινών, συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και παραγόντων που εκκρίνονται από το ενδοθήλιο, όπως το μονοξειδίο του αζώτου (NO). Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης είναι αυτό που αντιρροπεί τις ταλαντώσεις, που προέρχονται από τον νευρογενή μηχανισμό και διατηρεί έτσι τη βραχύχρονη σταθερότητα του καρδιαγγειακού συστήματος. Το NO με την σειρά του εκτός από τοπική αγγειοδιασταλτική δράση ασκεί και ρυθμιστική δράση στις ταλαντώσεις της αρτηριακής πίεσης γύρω από μία μέση τιμή [386]. Επίσης ανταγωνίζεται τη ρυθμιστική δράση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης στο στοιχείο LF, με αποτέλεσμα την αυξημένη μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης σε μεγάλη αιμορραγία ως συνέπεια της αυξημένης έκκρισης του NO από το ενδοθήλιο [396].

5.5. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΔΕΙΚΤΩΝ ΜΚΣ ΜΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

Η επίδραση του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού συστήματος στο φλεβόκομβο επηρεάζεται από κεντρικούς (αγγειοκινητικά και αναπνευστικά κέντρα) και περιφερικούς ταλαντωτές (ταλαντώσεις της αρτηριακής πίεσης και αναπνευστικές κινήσεις). Αυτοί οι ταλαντωτές προκαλούν ρυθμικές διακυμάνσεις των νευρικών εκφορτίσεων, που εκδηλώνονται ως βραχύχρονες ή μακρόχρονες ταλαντώσεις του καρδιακού κύκλου. Η ανάλυση αυτών των διακυμάνσεων παρέχει πληροφορίες για την φύση και την λειτουργία των κεντρικών ταλαντωτών, της αδρενεργικής και βαγοτονικής δραστηριότητας, διαφόρων ορμονικών παραγόντων και του φλεβόκομβου [395].

Σκοπός κάθε καρδιακού κύκλου (ηλεκτρική δραστηριότητα) είναι η ροή του αίματος και η ανταλλαγή μέσω αυτού ύλης και ενέργειας με τα κύτταρα. Για την επίτευξη αυτού του στόχου απαιτείται η σύζευξη των πέντε αρμόδιων ταλαντωτών και ο πλήρης συντονισμός, δια της ανταλλαγής πληροφοριών όλων των φυσιολογικών διεργασιών, που στοιχειοθετούν τη δυναμική του καρδιαγγειακού συστήματος [393].

Η φασματική ανάλυση της ΜΚΣ έχει βοηθήσει στην κατανόηση των παραπάνω φαινομένων, αλλά έχει δώσει και μία νέα διάσταση στην διερεύνηση πληθώρας παθολογικών καταστάσεων. Η βαγοτονική δράση αποτελεί το κύριο συστατικό του ΗF στοιχείου, όπως έχει αποδειχθεί με πειράματα τύπου ηλεκτρικής βαγοτονικής διέγερσης, βαγοτομής ή αποκλεισμού μουσκαρινικών υποδοχέων. Αναφορικά με το LF στοιχείο υπάρχουν αρκετές διχογνωμίες, καθώς κάποιοι το αποδίδουν αποκλειστικά στη δράση του συμπαθητικού, ενώ άλλοι θεωρούν ότι και τα δύο συστήματα ευθύνονται για την ύπαρξή του [393].

Συνοπτικά, μπορεί να ειπωθεί ότι ο λόγος LF/HF αποτελεί δείκτη ισορροπίας του συμπαθητικού προς το παρασυμπαθητικό. Οι μεταβολές του αντανακλούν την επίδραση του ΑΝΣ στην καρδιά και όχι εν γένει το επίπεδο του αντίστοιχου αυτόνομου τόνου κατά μέσον όρο στον οργανισμό [393, 395].

Μείωση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας έχει παρατηρηθεί σε πολλές παθολογικές καταστάσεις και έχει ήδη δείχθει ότι αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα θνητότητας μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου [387]. Αυτό αποδίδεται σε μεταβολές στην γεωμετρία νεκρωτικών και μη συσταλτών στοιχείων, που πυροδοτούν διέγερση των συμπαθητικών ιών λόγω μηχανικής παραμόρφωσης των αισθητικών άκρων τους. Αυτή η υπερδιέγερση του συμπαθητικού αναστέλλει την βαγοτονική δραστηριότητα σε επίπεδο φλεβόκομβου και επιπλέον πιθανολογείται μειωμένη απάντηση των φλεβοκομβικών κυττάρων σε νευρικά ερεθίσματα [387, 393].

Ασθενείς που επιβίωσαν από έμφραγμα είχαν σαφώς μειωμένη ΜΚΣ (η ΜΚΣ μειώνεται στις πρώτες ώρες μετά το ΕΜ και αυξάνεται σταδιακά τις επόμενες ημέρες). Ταυτόχρονα εμφάνισαν αυξημένη σχέση LF/HF, ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό της φασματικής ενέργειας ήταν κατανεμημένο στην περιοχή του VLF φάσματος, κάτω από τα 0,03Hz [394, 393]. Αυτά τα χαρακτηριστικά του φάσματος είναι όμοια με αντίστοιχα, που παρατηρήθηκαν σε προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια και σε μεταμόσχευση καρδιάς (πλήρης απονεύρωση) και αντανακλούν είτε ελαττωμένη απάντηση του οργάνου στόχου σε νευρικά ερεθίσματα, είτε κορεσμό του φλεβόκομβου λόγω έντονου συμπαθητικού τόνου [393, 397].

Διάφορα φάρμακα φαίνεται να επηρεάζουν τις παραμέτρους της ΜΚΣ όπως οι β-αποκλειστές, οι ανταγωνιστές Ca^{++} , τα αντιαρρυθμικά, διάφορα αναισθητικά φάρμακα και οπιοειδή αναλγητικά κ.ά., γι' αυτό και στις περισσότερες μελέτες δεν περιλαμβάνονται ασθενείς που κάνουν χρήση τέτοιων ουσιών και ιδιαίτερα φαρμάκων κατά την διάρκεια γενικής αναισθησίας. Εντούτοις, αρκετοί συγγραφείς συγκρίνουν προ- και μετεγχειρητικές μεταβολές των δεικτών της ΜΚΣ σε σχέση με την τελική έκβαση των ασθενών. Έτσι σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς, που υποβάλλονται σε επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, έχει αποδειχθεί, ότι η ελάττωση του φάσματος της ΜΚΣ μετεγχειρητικά, αυξάνει τον κίνδυνο θανατηφόρων αρρυθμιών, παρατείνει τη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ και τη διάρκεια χορήγησης ινóτροπων ουσιών [398, 399]. Πιθανολογείται ότι αυτό οφείλεται σε αυξημένα επίπεδα νορεπινεφρίνης, που επηρεάζουν την δυναμική ισορροπία του ΑΝΣ [399]. Τα ίδια αποτελέσματα αναφέρονται και σε καρδιολογικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις [400].

Τα κατασταλτικά του ΚΝΣ και τα οπιοειδή φάρμακα ελαττώνουν την ΜΚΣ κατά την προνάρκωση αλλά και κατά την διάρκεια της επέμβασης [401]. Η θωρακική επισκληρίδιος αναισθησία και η προεγχειρητική χορήγηση κλονιδίνης διατηρούν την συμπαθητική/βαγοτονική ισορροπία, μειώνοντας έτσι τις επιπτώσεις των οπιοειδών και των βενζοδιαζεπινών στην δυναμική του ΑΝΣ [402].

Η συσχέτιση φυσιολογίας και πολυπλοκότητας μπορεί να χαρακτηρίζει την δυναμική του καρδιαγγειακού συστήματος, αλλά δεν ισχύει το ίδιο και για την αναπνευστική λειτουργία [403].

6. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η συνεχής επισκληρίδιος αναισθησία με τη χρήση τοπικών αναισθητικών, μόνα τους ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, σχετίζεται με εξασθένιση της νευροενδοκρινικής απάντησης στο stress, με μικρότερη απώλεια αίματος διεγχειρητικά και μικρότερο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων, με ελαττωμένη συχνότητα μετεγχειρητικού ειλεού, με λιγότερη αναπνευστική καταστολή, καλύτερη μετεγχειρητική αναλγησία, ταχύτερη κινητοποίηση του ασθενούς, και συνολικά με μειωμένη περιεγχειρητική θνησιμότητα.

Ειδικότερα, η τεχνική της υψηλής θωρακικής επισκληρίδιου αναισθησίας και αναλγησίας αντιπροσωπεύει μία αποτελεσματική μέθοδο παροχής διεγχειρητικής και μετεγχειρητικής απαλλαγής από τον πόνο κατά τις χειρουργικές επεμβάσεις του θώρακα. Τα χειρουργεία του θώρακα εμφανίζουν, λόγω του ότι είναι πολύ επώδυνα, έντονη διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, με αποτέλεσμα οι ασθενείς να είναι επιρρεπείς στην αρρυθμογένεση και να εμφανίζουν συχνά κολπική μαρμαρυγή μετεγχειρητικά.. Επιπλέον, τα τοπικά αναισθητικά όταν δίνονται επισκληρίδιως είναι πιο αποτελεσματικά στην ελάττωση της επίπτωσης της μετεγχειρητικής κολπικής μαρμαρυγής, συγκρινόμενα με την αναλγησία που βασίζεται στη συστηματική χορήγηση οπιοειδών, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις.

Μετεγχειρητικά, η εύρεση της κατάλληλης χρονικής στιγμής για να αφαιρεθεί ο επισκληρίδιος καθετήρας και να συνεχιστεί η αναλγησία με άλλες μεθόδους, αποτελεί στοιχείο έντονου προβληματισμού.

Η ΜΚΣ αντιπροσωπεύει έναν απλό και μη επεμβατικό ηλεκτροκαρδιογραφικό ποσοτικό δείκτη της επίδρασης του αυτόνομου νευρικού συστήματος στην καρδιά. Σε μελέτες με ανάλυση της ΜΚΣ, φάνηκε ότι οι επεμβάσεις στο θώρακα μπορεί να επηρεάσουν τη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, ανάλογα με το είδος της κάθε επέμβασης. Ο αποκλεισμός του νευράξονα μπορεί επίσης να επηρεάσει τις συμπαθητικές νευρικές ίνες που νευρώνουν την καρδιά. Έχει βρεθεί ότι η ΘΕΑ με τη χρήση χαμηλών συγκεντρώσεων βουπιβακαΐνης αμβλύνει την επίδραση του συμπαθητικού στην καρδιά μετεγχειρητικά και οδηγεί σε κυριαρχία του παρασυμπαθητικού, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πνευμονική εκτομή με μίνι θωρακοτομή.

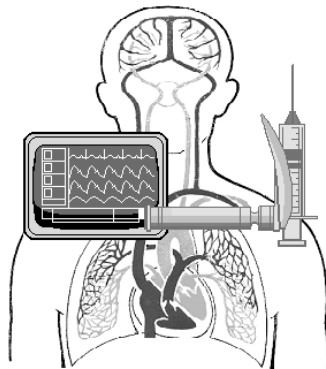
Πέραν τούτου, η επίδραση που μπορεί να έχει η διακοπή της χορήγησης των τοπικών αναισθητικών και η συνέχιση της μετεγχειρητικής αναλγησίας με οπιοειδή στις μεταβλητές της ΜΚΣ, δεν έχει διερευνηθεί ακόμη.

Με βάση τα παραπάνω ως κύριοι στόχοι της παρούσας μελέτης καθορίστηκαν οι εξής:

- **Η διερεύνηση της επίδρασης της επισκληρίδιου αναισθησίας με λεβοβουπιβακαΐνη στο αυτόνομο νευρικό σύστημα της καρδιάς στις επεμβάσεις με θωρακοτομή.**
- **Η μελέτη της επίδρασης στο αυτόνομο νευρικό σύστημα της καρδιάς της μετατροπής του μετεγχειρητικού αναλγητικού σχήματος την τρίτη μετεγχειρητική ημέρα, από επισκληρίδιο χορήγηση λεβομπουπιβακαΐνης σε ενδοφλέβια χορήγηση μορφίνης.**

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΘΩΡΑΚΙΚΗΣ ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟΥ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ
ΜΕ ΤΟΠΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ
ΣΤΟ ΑΥΤΟΝΟΜΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



7. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η συλλογή των κλινικών δεδομένων της μελέτης διήρκεσε ένα έτος. Όλοι οι ασθενείς προέρχονται από την Κλινική Χειρουργικής Καρδιάς, Θώρακος και Μεγάλων Αγγείων του Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και χειρουργήθηκαν στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας. Για τις ανάγκες της μελέτης, το νοσηλευτικό προσωπικό της Πανεπιστημιακής Αναισθησιολογικής Κλινικής εκπαιδεύτηκε κατάλληλα.

7.1. ΓΕΝΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΜΕΛΕΤΗΣ

Τύπος:	Προοπτική, τυχαιοποιημένη
Τυχαιοποίηση:	Γεννήτρια αριθμών
Κλινική:	Ναι
Πειραματική:	Όχι
Περιβάλλον:	Τριτοβάθμιο Νοσοκομείο της Ελληνικής Επικράτειας Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας
Θεσμικό Περιβάλλον:	Όροι Ελσίνκι [Good Medical Practice] Πλαίσιο ΕΟΦ Έγκριση Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
Ειδικοί Όροι:	Κανονισμός Εκπόνησης Διδακτορικών Διατριβών Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
Επίβλεψη – Ανάδραση:	Όπως προβλέπεται από τους παραπάνω όρους. Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή. Ανά έτος υποβολή αναφοράς προόδου. Δημοσιοποίηση αποτελεσμάτων – συμπερασμάτων.
Έγγραφο Συγκατάθεση:	Ναι
Διαθεσιμότητα πόρων	Ο εγκατεστημένος και αναλώσιμος εξοπλισμός και τα φάρμακα ήταν όλα διαθέσιμα στο Νοσοκομείο της μελέτης. Οι αναισθητικές και άλλες τεχνικές δεν είχαν ιδιαιτερότητες ή διαφορές από τις καθημερινά χρησιμοποιούμενες στην αντιμετώπιση των ασθενών.
Χρηματοδότηση:	Η μελέτη δεν χρηματοδοτήθηκε από τρίτες πηγές.

7.2. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν προοπτικά ασθενείς που υποβλήθηκαν σε προγραμματισμένη θωρακοτομή με τα παρακάτω κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού:

- 7.2.1 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΟΔΟΥ:
αποδοχή – έγγραφη συγκατάθεση για την μελέτη μετά από σχετική ενημέρωση
φύλο: ασθενείς και των δύο φύλων
ηλικία: από 50 έως 80 χρονών
ικανότητα κατανόησης και συνεργασίας
- 7.2.2 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ
αρρυθμία,
φάρμακα που επηρεάζουν το ΗΚΓ,
διαταραχές αγωγιμότητας στο ΗΚΓ,
ισχαιμική νόσος του μυοκαρδίου,
διαταραχές ηλεκτρολυτών K, Na, Ca,
ηπατική ανεπάρκεια,
νεφρική ανεπάρκεια,
σακχαρώδης διαβήτης,
διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος,
αντενδείξεις ΘΕΑ με λεβοβουπιβακαΐνη
[γενικές αντενδείξεις από το ιστορικό του ασθενή σχετικά με παθήσεις της
ΣΣ ή με προηγούμενη εκτέλεση κεντρικού νευρικού αποκλεισμού, αντεν-
δείξεις χρήσης του φαρμάκου και διαταραχές πηκτικού μηχανισμού, αριθ-
μού και λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων]

7.3. ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

7.3.1. ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΓΕΝΙΚΗ – ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ

Το πρωί της προτεραίας της επέμβασης, οι ασθενείς προσήλθαν στην Ανάνηψη της Πανεπιστημιακής Αναισθησιολογικής Κλινικής ΠΓΝΛ για βασικές μετρήσεις και τοποθέτηση περιφερικής φλέβας. Στις βασικές μετρήσεις συμπεριλαμβάνονται η αρτηριακή πίεση και μετρήσεις HRV (βλέπε παρακάτω). Στη συνέχεια γινόταν τοποθέτηση επισκληριδίου καθετήρα με την τεχνική της απώλειας αντίστασης, μετά από τοπική αναισθησία. Η τεχνική γινόταν με βελόνη 18-gauge Tuohy και μετά την αναγνώριση του επισκληριδίου χώρου τοποθετούνταν καθετήρας 20-gauge (Portex[®] Epidural Minipack, Smiths Medical ASD Inc, USA) στο 4-5 θωρακικό σπονδυλικό διάστημα. Μετά από δοκιμαστική δόση 3 ml test dose lidocaine 2% με epinephrine 5 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, ο καθετήρας στερεωνόταν κατάλληλα.

Το επόμενο πρωί, στο χειρουργείο, διάλυμα 0.25% levobupivacaine HCl 10 mL (Chirocaine[™], Abbott Laboratories, Greece) χορηγείτο στον ασθενή επισκληριδίως. Είκοσι λεπτά αργότερα, γινόταν νέα μέτρηση HRV (βλέπε παρακάτω) και στη συνέχεια ελέγχονταν ο αισθητικός αποκλεισμός με ψυχρό διάλυμα (alcohol swab) και καταγράφονταν το ύψος αποκλεισμού. Στη συνέχεια τοποθετούνταν αρτηριακή γραμμή στο αντίπλευρο άκρο από το εγχειρητικό πεδίο.

Στη συνέχεια γινόταν εισαγωγή στην αναισθησία με ενδοφλέβια χορήγηση fentanyl 100 μg , etomidate 0.2 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ and atracurium 0.5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, διασωλήνωση της τραχείας με τον κατάλληλο δίαυλο τραχειοσωλήνα και τοποθέτηση τρίαυλου φλεβοκαθετήρα δια της έσω σφαγίτιδας φλέβας ομόπλευρα με το εγχειρητικό πεδίο. Μετά την τοποθέτηση καθετήρα ουροδόχου κύστεως, ο ασθενής τοποθετούνταν στην κατάλληλη θέση για την επέμβαση. Η διατήρηση της αναισθησίας γινόταν δι' εισπνοής με desflurane 6-7%, συνεχή εν-

δοφλέβιο έγχυση atracurium $5 \mu\text{g} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ και από τον επισκληρίδιο καθετήρα χορηγείται τοπικό αναισθητικό (0,125% levobupivacaine + $2 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ fentanyl) με ρυθμό έγχυσης $9 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1}$. Η χορήγηση υγρών, συμπτωκωμένων ερυθρών, άλλων παραγώγων αίματος, ινοτρόπων και αγγειοδραστικών φαρμάκων και ενδεχομένως άλλων φαρμάκων (πχ: διουρητικά, αντιαρρυθμικά κλπ) γινόταν με βάση τα δεδομένα του διαθέσιμου monitoring.

7.3.2. MONITORING

Με την έλευση του ασθενή στο χειρουργείο τοποθετούνταν αισθητήρας παλμικού οξυμέτρου, συσκευή μη αιματηρής μέτρησης αρτηριακής πίεσης και πενταπολικό καλώδιο ηλεκτροδίων ΗΚσκοπίας. Η θέση των ηλεκτροδίων επιλέγονταν με προσοχή ώστε να μην δημιουργούνται παράσιτα από το εγχειρητικό πεδίο, να μην ενοχλούν τον χειρουργό και η αφαίρεσή τους κατά το πέρας της επέμβασης να μην προκαλέσει μετατόπιση του ήδη τοποθετημένου επισκληρίδιου καθετήρα. Η συνήθης ΗΚ-σκοπική παρακολούθηση περιελάμβανε monitoring της τροποποιημένης V5 και της aVR απαγωγής. Στη συνέχεια, και μετά την επισκληρίδιο χορήγηση τοπικού αναισθητικού, αναμονή και έλεγχο-μέτρηση HRV, τοποθετούνταν αρτηριακή γραμμή στο αντίπλευρο άκρο από το εγχειρητικό πεδίο. Συνήθως επρόκειτο για αγγειοκαθετήρα 20 G στην κερκιδική αρτηρία (η βραχιόνιος ήταν δεύτερη επιλογή και χρησιμοποιήθηκε ελάχιστα), συνδεδεμένο με κατάλληλο «σκληρό» extension με ηπαρινισμένη συσκευή μετατροπής solid logic transducer (Transpack, Edwards Hellas). Αντίστοιχα υλικά και συνδεσμολογία χρησιμοποιήθηκε για την συνεχή μέτρηση των πιέσεων στην κεντρική φλεβική κυκλοφορία μετά τον σχετικό καθετηριασμό.

Η σωστή θέση του διαύλου τραχειοσωλήνα για αερισμό ενός πνεύμονα επιβεβαιώθηκε με ινοοπτική βρογχοσκόπηση.

Το monitoring αναπνευστικού συμπεριελάμβανε SpO_2 , EtCO_2 , peak airway pressure, plateau pressure, expired minute ventilation. Το αναισθησιολογικό μηχάνημα – αναπνευστήρας παρείχε τις συνήθεις δυνατότητες για την αναπνευστική υποστήριξη του ασθενούς. Ανάλυση αερίων αρτηριακού αίματος γινόταν διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά στις συνήθεις φάσεις για τις επεμβάσεις αυτές (μετά τη διασωλήνωση της τραχείας, στη φάση του αερισμού ενός πνεύμονα με ανοικτή ή κλειστή την πνευμονική κυκλοφορία προς το μη αεριζόμενο παρέγχυμα, μετά την αποκατάσταση του αερισμού, μετά την αλλαγή του τραχειοσωλήνα σε μονού αυλού, κατά το weaning από τον μηχανικό αερισμό, μετά την αποδιασωλήνωση, στην Ανάνηψη ανάλογα με τα ευρήματα της παλμικής οξυμετρίας και την κλινική εικόνα και τέλος στον θάλαμο).

Η θερμοκρασία του ασθενούς ελέγχονταν από τον καθετήρα ουροδόχου κύστεως που έφερε στην κορυφή του θερμίστορα που με τη σειρά του συνδεόταν στο αναισθησιολογικό monitor.

Ο μετεγχειρητικός πόνος των ασθενών ελέγχθηκε με κλίμακα VAS (visual analogue scale) δέκα επιπέδων πόνου. Δόθηκε ιδιαίτερη προσοχή για τη σωστή αξιολόγηση-τοποθέτηση του ασθενούς στο επίπεδο πόνου που ήταν το πιο αντιπροσωπευτικό κάθε φορά, κατά την εξέλιξη των μετρήσεων στο χρόνο. Το νοσηλευτικό προσωπικό εκπαιδεύτηκε στη χρήση της κλίμακας VAS/10.

7.3.3. ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ – ΑΝΑΝΗΨΗ

Η συνεχής χορήγηση του μυοχαλαρωτικού διακόπηκε με τη σύγκλιση του χειρουργικού τραύματος. Ο ασθενής τοποθετήθηκε σε ύπτια θέση και ο δίαυλος τραχειοσωλήνα αντικαταστάθηκε με απλό μονού αυλού τραχειοσωλήνα. Έγινε αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού με ενδοφλέβιο χορήγηση νεοστιγμίνης και ατροπίνης. Η δι' εισπνοής χο-

ρήγηση πτητικού αναισθητικού διακόπηκε και, μετά αναμονή ώστε να επανέλθει ο αυτόματος αερισμός, ο τραχειοσωλήνας συνδέθηκε με βαλβίδα CPAP. Με συνεχή έλεγχο του αερισμού (παλμική οξυμετρία, αέρια αίματος), ο ασθενής βαθμιαία επανήλθε σε αφύπνιση. Στη συνέχεια ο ασθενής αποδιασωληνώθηκε και ο αυτόματος αερισμός του γινόταν με τη βοήθεια μάσκας συνδεδεμένης με βαλβίδα CPAP. Στην περίοδο από το πέρας της επέμβασης μέχρι τη μεταφορά του ασθενή στην Ανάνηψη, η σύνδεση του ασθενή με το διαθέσιμο monitor συνεχίστηκε ενώ γινόταν, εφόσον ήταν απαραίτητο, οι κατάλληλες παρεμβάσεις για την σταθεροποίησή του.

Οι ασθενείς μεταφέρθηκαν στην Ανάνηψη εφόσον ανέπνεαν επαρκώς ώστε να διατηρούν τιμές $SpO_2 \geq 96\%$, και τιμές αερίων αρτηριακού αίματος $PaCO_2 < 45\text{mmHg}$ και $PaO_2 > 90\text{mmHg}$ με απλή μάσκα και εισπνεόμενο μίγμα 50% οξυγόνου. Οι ασθενείς παρέμειναν στην Ανάνηψη μέχρι τη σταθεροποίησή τους με τα παρακάτω κριτήρια:

Αποδεκτά αέρια αίματος

Ικανοποιητική μηχανική αναπνευστικού με αναπνεόμενους όγκους $> 70\text{ml/kgBS}$, συχνότητα αναπνοών $> 20/\text{λεπτό}$, ικανότητα βαθείας εισπνοής με όγκο $> 120\text{ml/kgBS}$, ελαφρό βήχα σε εντολή και καλή ανταπόκριση σε αναπνευστικές ασκήσεις εκπνοής

Αιμοδυναμική σταθερότητα

Καθόλου ή ελάχιστη υποστήριξη με ινóτροπα φάρμακα

Απουσία σημαντικής αιμορραγίας από τις παροχετεύσεις

Απουσία διαταραχών ισχαιμικού τύπου στο ΗΚΓ (ανασπάσεις, κατασπάσεις του ST διαστήματος, διαταραχές επαναπόλωσης)

Απουσία σημαντικών αρρυθμιών, όπως:

Υψηλού βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός

Ακραίες τιμές αριθμού σφύξεων με φλεβοκομβικό ρυθμό (< 45 , > 100)

Ακραίες τιμές αριθμού σφύξεων με μη φλεβοκομβικό ρυθμό (< 45 , > 100)

Συχνές έκτακτες κοιλιακές συστολές (> 8 ανά λεπτό)

Συστολές με R on T

Κοιλιακές αρρυθμίες

Θερμοκρασία $> 36^\circ\text{C}$

Ικανοποιητικό επίπεδο συνείδησης και συνεργασίας

Πόνος ηρεμίας σε επίπεδα VAS $\leq 3/10$

Οι ασθενείς ελάμβαναν κατά την παραμονή τους στην Ανάνηψη μετεγχειρητική αναλγησία από τον επισκληρίδιο καθετήρα με αντλία. Το σχήμα (τοπικό αναισθητικό–λεβοβοπιβακαΐνη με φεντανύλη) συνεχίστηκε και μετά την μεταφορά στον θάλαμο. Το σχήμα περιγράφεται αναλυτικά στη συνέχεια. Στον θάλαμό τους, οι ασθενείς σιτίστηκαν από το στόμα (υγρά τροφή) οι περισσότεροι σε 10-12 ώρες από την επέμβαση. Αναπνευστικές ασκήσεις και φυσιοθεραπεία ξεκίνησαν το συντομότερο δυνατό, συνήθως την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα, και οι περισσότεροι ασθενείς κινητοποιήθηκαν την ίδια μέρα.

7.4. ΤΕΧΝΙΚΗ ΤΗΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ HRV

Σε όλους τους ασθενείς η μελέτη της επίδρασης της επισκληριδίου αναισθησίας με λεβοβοπιβακαΐνη στο αυτόνομο νευρικό σύστημα της καρδιάς έγινε με τον προσδιορισμό της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού (HRV analysis). Χρησιμοποιήθηκε η time και frequency-domain ανάλυση σε 512 συνεχόμενα normal RR intervals που αντιστοιχεί σε χρονικό παράθυρο μερικών λεπτών. Χρησιμοποιήθηκε ο ηλεκτροκαρδιογράφος Schiller



Προετοιμασία του ασθενή για την επέμβαση. Ο ασθενής φέρει τον επισκληρίδιο καθετήρα από την προηγούμενη ημέρα. Διακρίνεται το αναισθησιολογικό μηχάνημα, ο αναπνευστήρας και το monitoring που χρησιμοποιήθηκαν.

Cardiovit AT-60 (Schiller AG, Baar, Switzerland) και για την ανάλυση το σχετικό λογισμικό της συσκευής. Στην ανάλυση που ακολούθησε, ο αριθμός σφύξεων για τη βάση δεδομένων προήλθε από τις εκτυπώσεις του ECG Holter ταχογράφου (δηλ. από την παραπάνω συσκευή ανάλυσης HRV) και όχι από το monitor ζωτικών λειτουργιών. Οι αναλύσεις HRV έγιναν σε no correcture mode. Για την time-domain analysis ελήφθησαν οι παρακάτω δείκτες :

average duration of normal RR intervals (average NN, in ms),
 standard deviation of RR intervals (SDNN, in ms),
 percentage of successive RR intervals greater than 50ms (tachogram PNN50, in %),
 square root of the averaged sum of squared differences in length
 between all adjusted RR cycles (RMSSD, in %)

Η ανάλυση frequency-domain έγινε σε φάσμα συχνοτήτων από 0 μέχρι 1 Hz χρησιμοποιώντας fast-Fourier transform spectral analysis (FFT). Για βελτίωση της διαδικασίας επεξεργασίας του σήματος επιλέχθηκε μαθηματικός αλγόριθμος λειτουργίας «παραθύρου» χαμηλής ανάλυσης κατά Blackman–Harris (low-resolution (high-dynamic-range) window function). Σύμφωνα με το επιλεγθέν FFT mode, οι δείκτες συχνοτήτων παρουσιάζονται από την συσκευή σαν αριθμοί χωρίς διαστάσεις και σαν εκατοστιαία αναλογία της συνολικής φασματικής ισχύος. Για την frequency-domain analysis ελήφθησαν οι παρακάτω δείκτες :

low frequency (LF) 0.04 to 0.15 Hz,
 high frequency (HF) 0.15 to 0.40 Hz
 ratio of low to high frequency (LF/HF)

Μετά από κάθε ανάλυση, οι διάφοροι επιμέρους δείκτες πληκτρολογήθηκαν σε βάση δεδομένων σε Office Excel (Microsoft) για την παραπέρα μαθηματική και στατιστική επεξεργασία..

Η λήψη του Holter electrocardiogram για την HRV analysis έγινε σε ήσυχο και άνετο χώρο με χαμηλό φωτισμό και θερμοκρασία περιβάλλοντος μεταξύ 23 και 24°C. Προσπάθεια εξασφάλισης ανάλογων συνθηκών έγινε και στις μετρήσεις που ελήφθησαν στο χειρουργείο. Όλες οι μετρήσεις έγιναν πριν από αλγεινά ερεθίσματα (πχ: κατά την πρώτη μέτρηση, προεγχειρητικά, η τοποθέτηση του επισκληριδίου καθετήρα γινόταν μετά τη μέτρηση, στην δεύτερη μέτρηση, στο χειρουργικό τραπέζι μετά τη χορήγηση τοπικού αναισθητικού, η τοποθέτηση της αρτηριακής γραμμής γινόταν μετά τη λήψη των μετρήσεων HRV). Όλες οι μετρήσεις έγιναν με τον ασθενή σε ύπτια θέση. Η εκτίμηση της κεφαλικής και ουριαίας επέκτασης του αισθητικού αποκλεισμού με ψυχρό διάλυμα (alcohol swab) (βλ. Κεφ. 7.3.1. Ειδικού Μέρους) γινόταν μετά τη λήψη των δεδομένων για ανάλυση HRV.

8. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ

Στους ασθενείς όπως περιγράφονται στο Κεφ. 1 του Ειδικού Μέρους και με τις τεχνικές που επίσης περιγράφονται στο ίδιο κεφάλαιο, ερευνήσαμε τις παρακάτω υποθέσεις της μελέτης :

ΥΠΟΘΕΣΗ Α (a priori hypothesis)

Η θωρακική επισκληρίδιος αναισθησία με λεβοβουπιβακαΐνη δεν επιδρά στο αυτόνομο νευρικό σύστημα της καρδιάς στις επεμβάσεις με θωρακοτομή.
(Ερευνητικό πρωτόκολλο Α)

ΥΠΟΘΕΣΗ Β (a priori hypothesis)

Η μετατροπή του μετεγχειρητικού αναλγητικού σχήματος την τρίτη μετεγχειρητική ημέρα από επισκληρίδιο χορήγηση λεβοβουπιβακαΐνης σε ενδοφλέβια χορήγηση μορφίνης δεν επιδρά στο αυτόνομο νευρικό σύστημα της καρδιάς.
(Ερευνητικό πρωτόκολλο Β).

Στη συνέχεια παρουσιάζονται αναλυτικά οι μεθοδολογίες για τον έλεγχο των παραπάνω υποθέσεων.

8.1. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ Α

Μελετήθηκαν κατά συνέχεια και προοπτικά όλοι οι ασθενείς. Η διεγχειρητική και μετεγχειρητική αντιμετώπιση ήταν σε όλους ίδιες. Το σχήμα της μετεγχειρητικής αναλγησίας ήταν σε όλους το ίδιο και περιελάμβανε συνεχή επισκληρίδιο χορήγηση τοπικού αναισθητικού (0,125% levobupivacaine + 2 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ fentanyl) με ρυθμό έγχυσης 7-9 $\text{ml}\cdot\text{h}^{-1}$ με αντλία PCA (patient controlled analgesia) ρυθμισμένη σε 7 ml bolus on demand και lock-out time όχι μικρότερο από 30 min. Μετρήσεις HRV (όπως περιγράφονται στο Κεφ. 7.4. του Ειδικού Μέρους) έγιναν στα παρακάτω στιγμιότυπα:

Το πρωί της προτεραίας του χειρουργείου (baseline, recording 1)

Την επόμενη (χειρουργείο)

20 λεπτά μετά τη χορήγηση της λεβοβουπιβακαΐνης (recording 2)

Μετεγχειρητικά στην Ανάνηψη με τον ασθενή αφυπνισμένο (recording 3)

Το πρωί της πρώτης μετεγχειρητικής ημέρας (recording 4)

Το πρωί της δεύτερης μετεγχειρητικής ημέρας (recording 5)

Το πρωί της τρίτης μετεγχειρητικής ημέρας (recording 6)

8.1.1. ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΑΡΙΘΜΟΥ ΑΣΘΕΝΩΝ

Ο υπολογισμός του αριθμού των ασθενών έγινε μετά την καταγραφή δεδομένων από 10 ασθενείς και τον υπολογισμό μέσης τιμής και σταθερής απόκλισης για τις μεταβολές των LF (προεγχειρητική τιμή και τιμή μετά το χειρουργείο). Ο υπολογισμός έγινε με το “research tool kit” της DSS Research TM στο διαδίκτυο (http://www.dssresearch.com/toolkit/sscalc/size_a2.asp), με alpha error level 5% και στατιστική ισχύ (1-beta) 80%. Προέκυψε έτσι αριθμός ασθενών προς μελέτη μικρότερος από 25.

8.1.2. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Δημογραφικά και κλινικά δεδομένα ποσοτικού χαρακτήρα εκφράστηκαν ως μέσες τιμές και σταθερές αποκλίσεις. Η κανονικότητα των κατανομών ελέγχθηκε με Kolmogorof-Smirnof test (Lilliefors significant correction). Στις κατανομές που εμφάνισαν skewness ή kurtosis (γεγονός που αποδείχθηκε πολύ συχνό για τις μεταβλητές του HRV) έγινε

μετατροπή σε νεπέρειους λογάριθμους. Οι στατιστικές αναλύσεις έγιναν στις νέες ομαλοποιημένες κατανομές. Για τα ποιοτικά δεδομένα χρησιμοποιήθηκε το chi-square test και για τα ποσοτικά το Student's two-tailed t-test. P-values μικρότερες από 0,05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Πολλαπλές συγκρίσεις μεταξύ μεταβλητών HRV ή άλλων μεταβλητών έγιναν με διόρθωση των P-values (Bonferroni post hoc correction).

8.2. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΟ Β

Μελετήθηκαν κατά συνέχεια και προοπτικά όλοι οι ασθενείς. Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία (γεννήτρια αριθμών) σε δύο ομάδες (A & B). Η τυχαιοποίηση και η ένταξη του ασθενή στην ομάδα A ή B έγινε σε κλειστό φάκελο, πριν από την τοποθέτηση του επισκληρίδιου καθετήρα την προτεραία της επέμβασης στην Ανάνηψη. Η διεγχειρητική και μετεγχειρητική αντιμετώπιση μέχρι την τρίτη μετεγχειρητική ημέρα ήταν σε όλους ίδιες. Το σχήμα μετεγχειρητικής αναλγησίας την τέταρτη μετεγχειρητική ημέρα ήταν ίδιο και συνεχιζόταν για την ομάδα A (βλ. παρ. 8.1. του Ειδικού Μέρους) στις μετεγχειρητικές ημέρες 5 και 6, ενώ στη B, την τρίτη μετεγχειρητική μέρα, μετά τη λήψη του HRV, αφαιρείτο ο επισκληρίδιος καθετήρας και άρχιζε ενδοφλέβια χορήγηση μορφίνης με αντλία που συνεχιζόταν την τέταρτη, πέμπτη και έκτη μετεγχειρητική ημέρα. Το σχήμα μορφίνης ήταν 0.5 mg·ml⁻¹ σε ρυθμό 1 mg·h⁻¹, με αντλία ρυθμισμένη σε 1 mg on demand, lock-out interval όχι λιγότερο από 20 min, και ολική δόση όχι περισσότερο από 10 mg για 4 ώρες.

Μετρήσεις HRV (όπως περιγράφονται στο Κεφ. 7.4. του Ειδικού Μέρους) έγιναν στα στιγμιότυπα όπως περιγράφονται στην παρ. 8.1. του Ειδικού Μέρους και συνεχίστηκαν και για τις δύο ομάδες A & B όπως περιγράφονται στη συνέχεια:

Το πρωί της τέταρτης μετεγχειρητικής ημέρας (recording 7)

Το πρωί της πέμπτης μετεγχειρητικής ημέρας (recording 8)

Το πρωί της έκτης μετεγχειρητικής ημέρας (recording 9)

8.2.1. ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΑΡΙΘΜΟΥ ΑΣΘΕΝΩΝ

Ο υπολογισμός του αριθμού των ασθενών έγινε μετά την καταγραφή δεδομένων από 20 ασθενείς (10 από την κάθε ομάδα μετά την τυχαιοποίηση) και τον υπολογισμό μεσης τιμής και σταθερής απόκλισης για τις τιμές των LF στο στιγμιότυπο (recording 7), μετά την αλλαγή του σχήματος μετεγχειρητικής αναλγησίας. Ο υπολογισμός έγινε με το "research tool kit" της DSS Research TM στο διαδίκτυο (http://www.dssresearch.com / toolkit /sscalc /size_a2.asp), με alpha error level 5% και στατιστική ισχύ (1-beta) 80%. Προέκυψε έτσι αριθμός ασθενών προς μελέτη ίσος με 21 για κάθε ομάδα. Αποφασίσαμε να συμπεριλάβουμε 25 ασθενείς για κάθε ομάδα (τυχόν ελλείποντα δεδομένα post hoc). Έτσι, ο αριθμός ασθενών για το σύνολο της μελέτης ανήλθε σε 50.

8.2.2. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Όπως περιγράφεται στην παρ. 8.1.2 του Ειδικού Μέρους. Οι πολλαπλές συγκρίσεις μεταξύ των μεταβλητών HRV ή άλλων μεταβλητών έγιναν με διόρθωση των P-values (στατιστική σημαντικότητα εφ'όσον $p < 0,0056$, Bonferroni post hoc correction).

9. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

9.1. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ Α

ΥΠΟΘΕΣΗ Α (a priori hypothesis)

Η επισκληρίδιος αναισθησία με λεβοβουπιβακαΐνη δεν επιδρά στο αυτόνομο νευρικό σύστημα της καρδιάς στις επεμβάσεις με θωρακοτομή.

Η παραπάνω υπόθεση μελετήθηκε στους 50 ασθενείς της μελέτης. Τα κριτήρια εισόδου ή αποκλεισμού περιγράφονται στην παρ.7.2., οι τεχνικές αναισθησίας στην παρ.6.3., και η τεχνική λήψης δεδομένων HRV στην παρ.7.4. του Ειδικού Μέρους. Η στατιστική ανάλυση των μεταβλητών HRV περιγράφεται στην παρ. 8.2.1. Πολλαπλές συγκρίσεις μεταξύ μεταβλητών HRV ή άλλων μεταβλητών έγιναν με διόρθωση των P-values (στατιστική σημαντικότητα με $p < 0,0083$, Bonferroni correction). Ανάλυση ισχύος (post hoc) με alpha error level 5% έδειξε στατιστική ισχύ (statistical power 1-beta) 90% για τις τιμές των LF. Ομαλοποίηση των τιμών των κατανομών με λογαριθμική μετατροπή επέτρεψε την ανάλυση με ισχυρότερες στατιστικές δοκιμασίες (παραμετρικές αντί των μη παραμετρικών), όπως περιγράφεται στην παρ. 8.2.1.

9.1.1. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 50 ασθενείς, στην πλειοψηφία τους άνδρες (α/θ = 41/9), μέσης ηλικίας $58,9 \pm 13,4$ ετών, με δείκτη μάζας σώματος $26,5 \pm 3,2$. Στον προεγχειρητικό έλεγχο η FVC ήταν $92,4 \pm 12,0$ %, η FEV₁ ήταν $80,3 \pm 14,3$ % και η PEF ήταν $70,8 \pm 19,9$ %. Οι περισσότεροι ασθενείς χειρουργήθηκαν για καρκίνο του πνεύμονα (45/50). Σε δύο ασθενείς τα εγχειρητικά ευρήματα ήταν τέτοια ώστε η νόσος θεωρήθηκε ανεγχείρητη και η επέμβαση περατώθηκε χωρίς εκτομή παρεγχύματος. Οι ασθενείς αυτοί συμπεριελήφθησαν στην μελέτη. Στους υπόλοιπους 5 ασθενείς η επέμβαση έγινε για υποτροπιάζοντα πνευμοθώρακα (1), εχινόκοκκο κύστη πνεύμονος (1), όγκο μεσαυλίου (1) και όγκους θωρακικού τοιχώματος (2). Οι παραπάνω θωρακοτομές έγιναν στη δεξιά πλευρά σε 31 ασθενείς και στους υπόλοιπους 19 στην αριστερή. Η μέση διάρκεια της επέμβασης ήταν 194 λεπτά. Η διάρκεια αναισθησίας (από την έλευση του ασθενή στο χειρουργείο μέχρι τη μεταφορά στην Ανάνηψη) ήταν ευλόγως μεγαλύτερη κατά 2 περίπου ώρες. Σημειώνεται ότι οι ασθενείς μεταφέρονταν στην Ανάνηψη αφυπνισμένοι. Η μέση διάρκεια παραμονής στην Ανάνηψη ήταν 316 ± 114 λεπτά. Η διεγχειρητική θνητότητα στη σειρά αυτή των ασθενών ήταν μηδενική.

Μετά την επισκληρίδιο χορήγηση της λεβοβουπιβακαΐνης (εντός της χειρουργικής αίθουσας και πριν από την εισαγωγή στην αναισθησία), η έκταση του αισθητικού αποκλεισμού συνήθως εκτείνεται κεφαλικά στο T₁ δερμοτόμιο και ουριαία μέχρι το T₇ δερμοτόμιο. Η διεγχειρητική αναλγησία από τον επισκληρίδιο καθετήρα με λεβοβουπιβακαΐνη (0,125 % levobupivacaine + 2 $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ fentanyl) με ρυθμό έγχυσης $9 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1}$ με τα συνήθη κλινικά κριτήρια (αριθμός σφύξεων, μέση αρτηριακή πίεση, εφίδρωση, δακρύρροια, κατανάλωση μυοχαλαρωτικών) αποδείχθηκε επαρκής για τις διεγχειρητικές ανάγκες. Επιπλέον χορήγηση οπιοειδών δεν χρειάστηκε σε κανένα ασθενή. Επεισόδια διεγχειρητικής υπέρτασης δεν παρατηρήθηκαν. Υποτασικά επεισόδια που να χρειάζονται αντιμετώπιση (mean BP >20% από τις baseline τιμές) ήταν συχνά και παρατηρήθηκαν στην πλειονότητα των ασθενών. Αντιμετώπιστηκαν με ενδοφλέβιο χορήγηση υγρών και φαινυλεφρίνης.

Μετεγχειρητικά, στην Ανάνηψη, οι περισσότεροι ασθενείς ήταν σε θέση να σηκώσουν ελεύθερα, χωρίς ιδιαίτερο πόνο, το σύστοιχο προς την πλευρά της επέμβασης άνω άκρο. Κατά την αποδέσμευσή τους από την Ανάνηψη, ο αισθητικός αποκλεισμός ήταν ασήμαντος και για τα δύο άνω άκρα. Η λεπτομερής κλινική εξέταση στη φάση αυτή αποκάλυψε μυϊκή αδυναμία άνω άκρων σε 5 ασθενείς (10,0%) και υπολειμματικές αιμωδίες σε 16 (32,0%). Υπολειμματικός αισθητικός αποκλεισμός στη φάση της αποδέσμευσης από την Ανάνηψη ήταν παρών σχεδόν σε όλους τους ασθενείς. Ο πόνος ηρεμίας ήταν κατά την αποδέσμευση $2,2 \pm 0,9$ στην κλίμακα VAS/10. Ο πόνος κατά τη βαθιά εισπνοή ήταν $3,7 \pm 2,5$. Την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα, ο πόνος ηρεμίας και ο πόνος στη βαθιά εισπνοή ήταν $0,9 \pm 0,9$ και $2,1 \pm 2,6$ αντίστοιχα. Η φυσιοθεραπεία στην πρώτη μετεγχειρητική ημέρα έγινε καλά ανεκτή από την πλειονότητα των ασθενών. Τη δεύτερη μετεγχειρητική ημέρα οι ασθενείς κινητοποιήθηκαν με ή χωρίς βοήθεια, και ο πόνος ήταν λιγότερος από 1 στην κλίμακα VAS/10. Σημειώνεται ότι για την περίοδο μέχρι και το πρωί της τρίτης μετεγχειρητικής ημέρας οι ασθενείς ελάμβαναν μετεγχειρητική αναλγησία από τον επισκληρίδιο καθετήρα $0,125\%$ levobupivacaine + $2 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ fentanyl, με ρυθμό έγχυσης $7-9 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1}$ με αντλία PCA (patient controlled analgesia), ρυθμισμένη σε $7 \text{ ml bolus on demand}$ και lock-out time όχι μικρότερο από 30 min .

Η περιεγχειρητική θνητότητα (μέχρι την έξοδο του ασθενή απ' το Νοσοκομείο) ήταν μηδενική. Δεν παρατηρήθηκε σε όλη την περιεγχειρητική περίοδο (μέχρι την έξοδο του ασθενή) εγκατάσταση κολπικής μαρμαρυγής. Ένα μήνα μετά την έξοδο, οι ασθενείς ήταν ελεύθεροι από πόνο μετά θωρακοτομή (post-thoracotomy pain) και η κλινική εξέταση ήταν αρνητική για κολπική μαρμαρυγή (δεδομένα για 38/50 ασθενείς).

9.1.2. ΑΝΑΛΥΣΗ HRV ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΠΕΡΙΟΔΟΥ

Η λήψη και ανάλυση των δεδομένων HRV έγιναν όπως περιγράφονται στην παρ. 7.4 και 8.1 του Ειδικού Μέρους. Τα χαρακτηριστικά των κατανομών των παραμέτρων HRV παρουσιάζονται στον Πίνακα 9.1.. Στον Πίνακα 9.2. παρουσιάζονται οι ελάχιστες και μέγιστες τιμές των παραμέτρων HRV ανά στιγμιότυπο (recording). Όπως αναφέρεται προηγουμένως, οι κατανομές έδειξαν υψηλές τιμές skewness και kurtosis και ομαλοποιήθηκαν με μετατροπή σε νεπέρειους λογάριθμους και η στατιστική ανάλυση προχώρησε με παραμετρικές δοκιμασίες. Στον Πίνακα 9.3. παρουσιάζονται οι παραπάνω κατανομές από την time- και frequency-domain analysis. Η πλειονότητα των τιμών PNN50 ήταν ίση με 0 και έτσι, για αυτή την παράμετρο, η λογαριθμοποίηση ήταν αδύνατη. Συνεπώς, στον Πίνακα 9.3. η παράμετρος αυτή δεν αναφέρεται. Σχηματικά, τα ευρήματα για τις LF, HF και τον λόγο LH/HF παρουσιάζονται στα Σχήματα 14, 15 και 16.

Οι τιμές μετά τη λογαριθμοποίηση των average NN, SDNN, και RMSSD έδειξαν μικρή αύξηση μετά την TEA (recording 2), που ήταν σημαντική μόνο για τις τιμές average NN, και ελαττώθηκαν κατά την υπόλοιπη παρατήρηση. Στη φάση αυτή παρατηρήθηκε μικρή, μη σημαντική ελάττωση του αριθμού των σφύξεων, μη σημαντική αύξηση της ισχύος των HF και ελάττωση του λόγου LF/HF. Οι μεταβολές αυτές είναι δηλωτικές παρασυμπαθητικής υπερίσχυσης. Παράλληλα, μετά την επισκληρίδιο χορήγηση του τοπικού αναισθητικού (recording 2), παρατηρήθηκε μικρή, μη σημαντική ελάττωση των LF, δηλωτική ελάττωσης του τόνου του συμπαθητικού που συμβαδίζει με την παραπάνω παρατήρηση. Η ισχύς των LF ελαττώθηκε σημαντικά στο μετεγχειρητικό στιγμιότυπο (recording 3), και μετά μια μικρή αύξηση, σε τιμές όμως στατιστικά μικρότερες από τις τιμές αναφοράς, παρέμεινε ελαττωμένη σε όλη τη διάρκεια της παρατήρησης.

Πίνακας 9.1.

ΜΕΣΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ, ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΣΦΥΞΕΩΝ ΚΑΙ ΤΙΜΕΣ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ HRV

		1	2	3	4	5	6
ΜΕΣΗ ΑΡΤ. ΠΙΕΣΗ	mean	92,0	89,3	79,3	84,8	90,2	89,2
	SD	12,6	10,0	9,6	12,7	11,3	10,6
	p value		0,303	0,000	0,013	0,525	0,307
	Bonferroni cor.		ns	significant	ns	ns	ns
ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΣΦΥΞΕΩΝ	mean	79,8	72,7	79,8	83,2	85,5	83,7
	SD	13,3	13,4	13,0	12,6	15,0	12,7
	p value		0,014	0,993	0,228	0,069	0,181
	Bonferroni cor.		ns	ns	ns	ns	ns
Average NN (ms)	mean	767,4	852,3	763,7	732,0	721,1	716,5
	SD	129,3	148,1	127,7	108,4	108,2	95,0
	skew	0,491	0,030	0,378	0,274	-0,367	0,207
	kurtosis	-0,080	-0,517	-0,746	0,172	-0,360	-0,465
SDNNN (ms)	mean	28,8	35,7	23,7	23,4	20,4	17,2
	SD	20,3	22,4	20,2	20,5	16,7	11,8
	skew	2,0	1,2	2,6	1,9	2,1	1,3
	kurtosis	4,3	2,0	8,6	4,0	5,4	0,8
PNN50(%)	mean	3,9	7,2	6,3	3,6	3,2	2,4
	SD	9,5	13,3	18,7	11,0	10,2	7,2
	skew	3,5	2,0	3,8	3,7	4,2	4,1
	kurtosis	13,2	2,7	15,2	13,9	19,3	19,3
RMSSD (%)	mean	2,4	2,7	2,4	2,3	2,2	1,6
	SD	1,8	2,8	5,1	2,7	3,1	1,4
	skew	2,2	3,0	5,0	2,2	3,8	2,2
	kurtosis	6,9	11,7	25,8	4,6	17,0	5,4
LF power (*1000)	mean	225,0	176,4	58,9	205,5	115,9	61,5
	SD	270,7	204,0	73,2	448,3	249,5	90,3
	skew	2,4	2,8	1,7	3,7	4,8	3,4
	kurtosis	6,8	10,0	1,9	14,2	26,7	13,6
HF power (*1000)	mean	92,4	102,2	49,8	174,9	66,8	47,4
	SD	106,6	137,0	108,6	480,2	136,4	105,0
	skew	2,6	2,5	2,9	4,2	4,0	3,4
	kurtosis	10,0	6,9	7,7	19,1	18,2	12,2
LF / HF	mean	3,8	3,1	4,7	3,0	2,9	3,6
	SD	3,3	2,9	7,3	4,2	3,5	4,8
	skew	1,1	2,5	3,2	3,1	2,5	2,4
	kurtosis	0,2	9,4	12,7	11,9	7,3	6,9

Πίνακας 9.2.

ΜΕΓΙΣΤΕΣ ΚΑΙ ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΤΙΜΕΣ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ HRV

		1	2	3	4	5	6
Average NN (ms)	min	563	536	574	508	457	539
	max	1107	1162	1017	1003	909	920
SDNNN (ms)	min	6	8	4	3	3	2
	max	103	114	104	95	83	51
PNN50(%)	min	0	0	0	0	0	0
	max	49	45	90	53	56	39
RMSSD (%)	min	0	0	0	0	0	0
	max	10	16	28	11	18	7
LF power (*1000)	min	8	15	1	1	3	2
	max	1347	1110	290	2190	1564	505
HF power (*1000)	min	0	0	0	0	0	0
	max	590	626	437	2711	785	524
LF / HF	min	0,1	0,2	0,0	0,0	0,1	0,1
	max	12,7	16,3	36,9	22,7	17,2	23,1

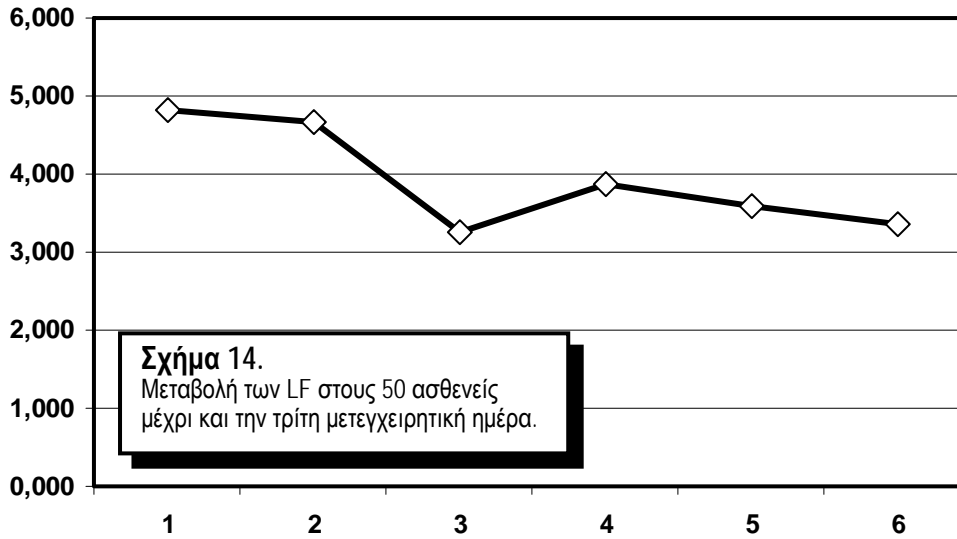
Από τα παραπάνω ευρήματα, στους 50 ασθενείς που μελετήθηκαν, φαίνεται ότι η χορήγηση της λεβοβουπιβακαΐνης δια του θωρακικού επισκληριδίου καθέτηρα επιδρά στο αυτόνομο νευρικό σύστημα της καρδιάς ελαττώνοντας τη συμπαθητική διέγερση και οδηγεί σε υπερίσχυση του παρασυμπαθητικού (vagus predominance). Η επίδραση αυτή στο κάθε επιμέρους σύστημα του αυτόνομου και στην μεταξύ τους ισορροπία είναι άμεση δεδομένου ότι κατά τη λήψη των δεδομένων HRV δεν υπήρχε ο παράγων του πόνου (recording 2). Στο επόμενο, μετεγχειρητικό δείγμα (recording 3), τα δεδομένα HRV είναι συναποτέλεσμα τόσο της επισκληριδίου λεβοβουπιβακαΐνης όσο και της επέμβασης. Ο αναμενόμενος πόνος στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο στις επεμβάσεις θωρακοτομής είναι, ως γνωστό, ιδιαίτερα οξύς και σημαντικός. Στους ασθενείς της μελέτης, όπως αναφέρεται στην προηγούμενη παράγραφο, ο μετεγχειρητικός πόνος είχε αντιμετωπισθεί επιτυχώς, όπως φαίνεται τόσο από την κλινική τους εικόνα, όσο και από την κλίμακα VAS/10. Η εικόνα που προκύπτει από την HRV ανάλυση για την περίοδο αυτή είναι δηλωτική ελαττωμένου outflow τόσο του συμπαθητικού όσο και του παρασυμπαθητικού. Προφανώς, στη φάση αυτή (recording 3), στην εικόνα HRV προστίθεται η επίδραση της θωρακοτομής, όπως θα συζητηθεί στη συνέχεια. Στο τέταρτο δείγμα (1^η μετεγχειρητική ημέρα), η επίδραση της επέμβασης βαίνει μειούμενη, και στη συνέχεια, για τις επόμενες μετεγχειρητικές ημέρες παραμένει η επίδραση της επισκληριδίου λεβοβουπιβακαΐνης. Απ'τα ευρήματα φαίνεται ότι οι ασθενείς κατά τις πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες δεν είχαν διέγερση του συμπαθητικού με το συγκεκριμένο σχήμα αναλγησίας.

Από τη φασματική ανάλυση συχνοτήτων προκύπτει συνολική ελάττωση της ισχύος με μεγαλύτερη ελάττωση των LF σε σχέση με τις HF. Παρατηρείται προοδευτική ελάττωση του λόγου LF/HF (sympathovagal balance), όπως φαίνεται στο Σχήμα 16. Η κλινική αξία της παρατήρησης αυτής είναι σημαντική για το status του κυκλοφορικού και την αρρυθμιογένεια κατά τη μετεγχειρητική περίοδο.

Πίνακας 9.3.

ΤΙΜΕΣ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ HRV ΜΕΤΑ ΤΗ ΛΟΓΑΡΙΘΜΙΚΗ ΜΕΤΑΤΡΟΠΗ

		1	2	3	4	5	6
Average NN (ms) (log)	mean	6,629	6,733	6,625	6,585	6,569	6,566
	SD	0,167	0,179	0,166	0,149	0,158	0,133
	p value		0,007	0,910	0,207	0,093	0,059
	Bonferroni cor.		significant	ns	ns	ns	ns
SDNNN (ms) (log)	mean	3,167	3,382	2,910	2,819	2,757	2,633
	SD	0,623	0,649	0,706	0,845	0,724	0,662
	p value		0,120	0,116	0,038	0,007	0,000
	Bonferroni cor.		ns	ns	ns	significant	significant
RMSSD (%) (log)	mean	0,748	0,735	0,535	0,701	0,532	0,339
	SD	0,570	0,734	0,770	0,760	0,758	0,569
	p value		0,931	0,239	0,772	0,167	0,003
	Bonferroni cor.		ns	ns	ns	ns	significant
LF power (*1000) (log)	mean	4,817	4,673	3,255	3,862	3,588	3,370
	SD	1,168	1,023	1,431	1,855	1,557	1,295
	p value		0,535	0,000	0,005	0,000	0,000
	Bonferroni cor.		ns	significant	significant	significant	significant
HF power (*1000) (log)	mean	3,891	3,999	2,866	3,433	3,165	2,801
	p value	1,437	1,257	1,686	1,946	1,556	1,522
	p value		0,711	0,007	0,233	0,029	0,001
	Bonferroni cor.		ns	significant	ns	ns	significant
LF / HF (log)	mean	0,883	0,731	0,535	0,325	0,479	0,456
	SD	1,048	0,934	1,618	1,371	1,130	1,376
	p value		0,480	0,294	0,044	0,094	0,125
	Bonferroni cor.		ns	ns	ns	ns	ns



Σχήμα 14.
Μεταβολή των LF στους 50 ασθενείς μέχρι και την τρίτη μετεγχειρητική ημέρα.

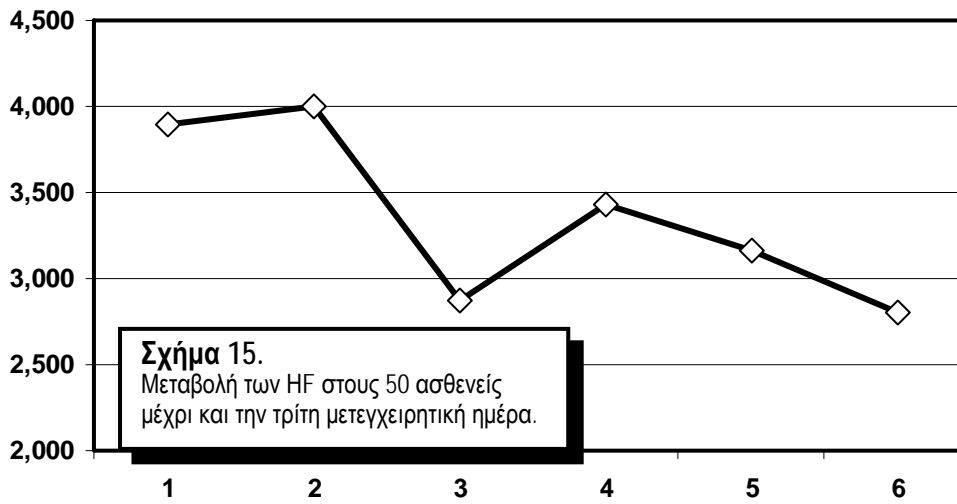
recordings:

1 = baseline (προεγχειρητ. δείγμα)

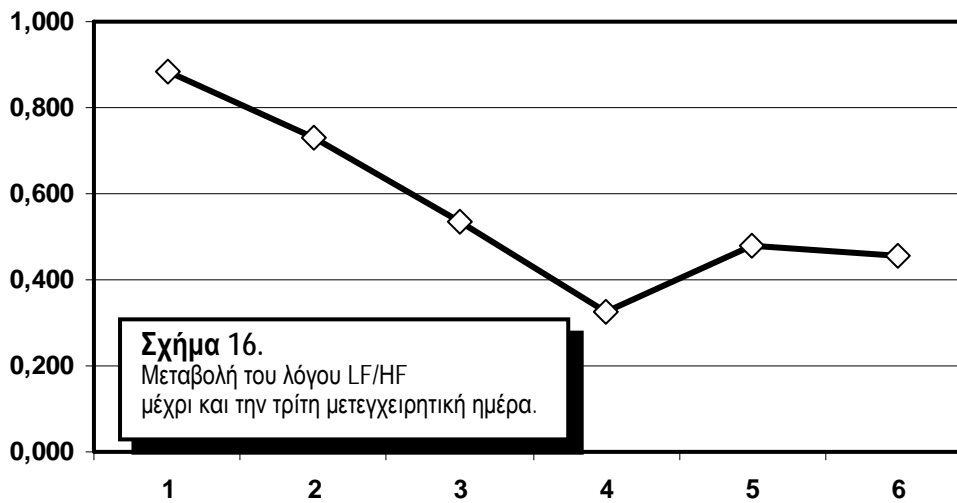
2 = μετά την επισκληρίδιο χορήγηση τοπικού αναισθητικού

3 = μετεγχειρητικό (Ανάνηψη)

4, 5, 6 = 1^η, 2^η, 3^η μετεγχειρητικές ημέρες



Σχήμα 15.
Μεταβολή των HF στους 50 ασθενείς μέχρι και την τρίτη μετεγχειρητική ημέρα.



Σχήμα 16.
Μεταβολή του λόγου LF/HF μέχρι και την τρίτη μετεγχειρητική ημέρα.

9.2. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ Β

ΥΠΟΘΕΣΗ Β (a priori hypothesis)

Η μετατροπή του μετεγχειρητικού αναλγητικού σχήματος την τρίτη μετεγχειρητική ημέρα από την επισκληρίδιο χορήγηση λεβοβουπιβακαΐνης σε ενδοφλέβια χορήγηση μορφίνης δεν επιδρά στο αυτόνομο νευρικό σύστημα της καρδιάς.

Η παραπάνω υπόθεση μελετήθηκε σε δύο ομάδες (A & B) των 25 ασθενών που προέκυψαν από τυχαιοποίηση, όπως περιγράφεται στην παρ.8.2. του Ειδικού Μέρους. Τα κριτήρια εισόδου ή αποκλεισμού περιγράφονται στην παρ.7.2., οι τεχνικές αναισθησίας στην παρ.7.3., και η τεχνική λήψης δεδομένων HRV στην παρ.7.4. του Ειδικού Μέρους. Η στατιστική ανάλυση των μεταβλητών HRV περιγράφεται στις παρ. 8.2.1 και 8.2.2.

9.2.1. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΟΜΑΔΩΝ, ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ, ΕΠΕΜΒΑΣΗ

Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται στον Πίνακα 9.4. Η διεγχειρητική θνητότητα στη σειρά αυτή των ασθενών ήταν μηδενική. Η άμεση μετεγχειρητική θνητότητα (30 ημέρες) ήταν επίσης μηδενική. Οι ομάδες A & B είχαν συγκρίσιμα χαρακτηριστικά (chi-square για ασυνεχείς μεταβλητές και Student's two-tailed t-test για ποσοτικά χαρακτηριστικά).

Η έκταση του αισθητικού αποκλεισμού μετά την επισκληρίδιο χορήγηση της λεβοβουπιβακαΐνης δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων και συνήθως εκτεινέτο κεφαλικά στο T1 δερμοτόμιο και ουριαία μέχρι το T7 δερμοτόμιο (Πίνακας 9.4.). Μετά την επισκληρίδιο χορήγηση και πριν από την εισαγωγή στην αναισθησία, η συχνότητα σφύξεων ελαττώθηκε και στις δύο ομάδες, χωρίς να διαφέρει τόσο μεταξύ τους όσο και από τις αρχικές τιμές. Ανάλογη μεταβολή μέχρι την εισαγωγή στην αναισθησία παρατηρήθηκε και στη μέση αρτηριακή πίεση (Πίνακας 9.5).

Επιπλέον χορήγηση οπιοειδών, μετά την εισαγωγή στην αναισθησία, δεν χρειάστηκε σε κανένα ασθενή. Η διεγχειρητική αναλγησία από τον επισκληρίδιο καθετήρα με λεβοβουπιβακαΐνη (0,125 % levobupivacaine + 2 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ fentanyl) με ρυθμό έγχυσης 9 $\text{ml}\cdot\text{h}^{-1}$ με τα συνήθη κλινικά κριτήρια (αριθμός σφύξεων, μέση αρτηριακή πίεση, εφίδρωση, δακρύρροια, κατανάλωση μυοχαλαρωτικών) αποδείχθηκε επαρκής για τις διεγχειρητικές ανάγκες. Επεισόδια διεγχειρητικής υπέρτασης δεν παρατηρήθηκαν. Υποτασικά επεισόδια που να χρειάζονται αντιμετώπιση (mean BP >20% από τις baseline τιμές) ήταν συχνά και στις δύο ομάδες και παρατηρήθηκαν στην πλειονότητα των ασθενών. Αντιμετωπίστηκαν με ενδοφλέβιο χορήγηση υγρών και φαινυλεφρίνης. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 5, οι χαμηλότερες τιμές μέσης αρτηριακής πίεσης που καταγράφηκαν παράλληλα με καταγραφή HRV ήταν κατά το recording 3 (βλ.παρ.8.2. του Ειδικού Μέρους) στην Ανάνηψη. Στη φάση αυτή, η μέση αρτηριακή πίεση για τους ασθενείς της Ομάδας A ήταν 80.6 ± 11.1 mmHg (διακύμανση από 63 μέχρι 100 mmHg), και για τους ασθενείς της Ομάδας B ήταν 77.9 ± 7.8 mmHg (διακύμανση από 62 μέχρι 92 mmHg). Οι παραπάνω κατανομές δεν διέφεραν μεταξύ τους αλλά διέφεραν στατιστικά σημαντικά από τις προεγχειρητικές τιμές (baseline). Σε όλη τη διάρκεια της παρατήρησης, δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές για τη συχνότητα σφύξεων και τη μέση αρτηριακή πίεση, στις συγκρίσεις μεταξύ των δύο ομάδων. Τέλος, δεν παρατηρήθηκε σε όλη την περιεγχειρητική περίοδο (μέχρι την έξοδο του ασθενή από το Νοσοκομείο) εγκατάσταση κολπικής μαρμαρυγής.

Πίνακας 9.4. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών.		
	ΟΜΑΔΑ Α (n=25)	ΟΜΑΔΑ Β (n=25)
Ηλικία (έτη)	59.3 ±11.8	58.4 ±13.3
Θήλυ φύλο (n)	5 (20.0%)	4 (16.0%)
BMI	26.5 ±3.1	26.4 ±2.8
FVC (%)	91.1 ±11.3	93.8 ±12.0
FEV1 (%)	78.7 ±11.2	81.9 ±14.2
PEF (%)	71.9 ±20.4	69.8 ±14.7
Διάρκεια χειρουργείου (min)	204 ±78	185 ±69
Αριστερή θωρακοτομή (n)	9 (36.0%)	10 (40.0%)
Εκτομή παρεγχύματος * (n)	21 (84.0%)	22 (88.0%)
Ανεγχείρητοι	1	1
Άλλες επεμβάσεις **	3	2
Αισθητικό block (κεφαλικά)	T1±0.6	T1 ±0.6
(ουριαία)	T7 ±1.5	T7 ±1.7
Παραμονή στην Ανάνηψη (min)	321 ±98	310 ±111

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται σαν *mean* ±*SD*.

Οι αριθμοί σε παρένθεση εκφράζουν εκατοστιαία αναλογία για ασυνεχείς μεταβλητές.

* δηλώνει εκτομή για καρκίνο

** δηλώνει : υποτροπιάζοντα πνευμοθώρακα (1), εχινόκοκκο κύστη (1), όγκους μεσαυλίου (1) και θωρακικού τοιχώματος (2) χωρίς εκτομή παρεγχύματος

9.2.2. ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΝΑΛΥΣΗ HRV

Η λήψη και ανάλυση των δεδομένων HRV έγινε για τις δύο ομάδες των 25 ασθενών όπως περιγράφονται στην παρ.7.4 και 8.2.2 του Ειδικού Μέρους. Οι καταγραφές HRV που ελήφθησαν μετά την αλλαγή του σχήματος μετεγχειρητικής αναλγησίας περιγράφονται στην παρ. 8.2. Τα χαρακτηριστικά των κατανομών των παραμέτρων HRV παρουσιάζονται στον Πίνακα 9.5. Όπως αναφέρεται προηγουμένως, οι κατανομές έδειξαν μη κανονικότητα (υψηλές τιμές skewness και kurtosis) και ομαλοποιήθηκαν με μετατροπή σε νεπέρειους λογάριθμους. Και στις δύο ομάδες, η πλειονότητα των τιμών PNN50 ήταν ίση με 0 (190/225 στην Ομάδα Α και 153/225 στην Ομάδα Β) και οι κατανομές με υψηλότατο skew με συνέπεια την αδύνατη λογαριθμική μετατροπή. Ως εκ τούτου, στον Πίνακα 9.6. η μεταβλητή αυτή παραλήφθηκε. Η κανονικότητα των υπόλοιπων νέων κατανομών ελέγχθηκε και βρέθηκε αποδεκτή και η στατιστική ανάλυση προχώρησε με παραμετρικές δοκιμασίες. Στον Πίνακα 9.6. παρουσιάζονται οι παραπάνω κατανομές από την time- και frequency-domain analysis. Τα ευρήματα για τις LF, HF και τον λόγο LH/HF παρουσιάζονται στα Σχήματα 17,18 και 19.

Και στις δύο ομάδες ασθενών, οι τιμές μετά τη λογαριθμοποίηση των average NN, SDNN, και RMSSD έδειξαν μικρή αύξηση μετά την TEA (recording 2), που δεν διέφεραν

από τις τιμές αναφοράς και, επίσης, δεν διέφεραν μεταξύ των ομάδων. Οι τιμές αυτές ελαττώθηκαν κατά την υπόλοιπη παρατήρηση. Στη φάση μετά την επισκληρίδιο χορήγηση του τοπικού αναισθητικού παρατηρήθηκε και στις δύο ομάδες μικρή, μη σημαντική ελάττωση του αριθμού των σφύξεων (Πίνακας 9.5.) και μη σημαντική αύξηση της ισχύος των HF (Πίνακας 9.6.). Στην ίδια φάση, (recording 2), παρατηρήθηκε μικρή, μη σημαντική ελάττωση των LF, χωρίς διαφορά μεταξύ των ομάδων. Ο λόγος LF/HF επίσης ελαττώθηκε. Τα ευρήματα λοιπόν τόσο από την time- όσο και από την frequency-domain analysis είναι δηλωτικά παρασυμπαθητικής υπερίσχυσης μετά την επισκληρίδιο χορήγηση του τοπικού αναισθητικού, χωρίς διαφορές μεταξύ των ομάδων. Τα ευρήματα αναφορικά με την πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο (recording 3), είναι ανάλογα με αυτά που περιγράφηκαν στην παρ. 8.1.2. χωρίς να παρατηρούνται σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων. Χαρακτηριστική ήταν η συνολική ελάττωση της φασματικής ισχύος με ελάττωση τόσο των LF όσο και των HF και περαιτέρω ελάττωση του λόγου LF/HF. Γενικά, η εικόνα τόσο στην time- όσο και στη frequency-domain analysis μέχρι το στιγμιότυπο 6 (τρίτη μετεγχειρητική ημέρα) ήταν ανάλογη και για τις δύο ομάδες.

Το πρωί της τρίτης μετεγχειρητικής ημέρας, μετά τη λήψη δεδομένων HRV, στην ομάδα Β διεκόπητο η επισκληρίδιος χορήγηση του τοπικού αναισθητικού και αντικαθίστατο με ενδοφλέβια χορήγηση μορφίνης για μετεγχειρητική αναλγησία με αντλία που συνεχιζόταν την τέταρτη, πέμπτη κι έκτη μετεγχειρητική ημέρα (βλ. παρ. 8.2.). Την επόμενη ημέρα (4^η μετεγχειρητική-recording 7), στην ομάδα Β σημειώθηκε αύξηση φασματικής ισχύος με αύξηση τόσο των LF όσο και των HF και αύξηση του λόγου LF/HF. Στην ομάδα Α, η εικόνα από την ανάλυση HRV παρέμεινε ανάλογη με τις προηγούμενες ημέρες. Οι διαφορές αυτές ήταν στατιστικά σημαντικές για τις LF (recording 7), συνεχίστηκαν για τις επόμενες μετεγχειρητικές ημέρες, και στην τελευταία (έκτη-recording 9) οι διαφορές με την ομάδα Α ήταν στατιστικά σημαντικές και για τον λόγο LF/HF (Πίνακας 9.6, Σχήματα 17 - 19).

Στους ασθενείς της μελέτης, όπως αναφέρεται στην προηγούμενη παράγραφο, ο μετεγχειρητικός πόνος είχε αντιμετωπισθεί επιτυχώς, όπως φαίνεται τόσο από την κλινική τους εικόνα, όσο κι από την κλίμακα VAS/10. Η εικόνα που προκύπτει από την HRV ανάλυση για την πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο, μέχρι την τρίτη μετεγχειρητική ημέρα είναι δηλωτική ελαττωμένου outflow τόσο του συμπαθητικού όσο και του παρασυμπαθητικού. Ωστόσο, η αλλαγή του σχήματος μετεγχειρητικής αναλγησίας στην ομάδα Β επέφερε ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος χωρίς να υπάρχουν ιδιαίτερα υποκειμενικά ενοχλήματα ή κλινικά ευρήματα πόνου. Ο αναμενόμενος πόνος στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο στις επεμβάσεις θωρακοτομής είναι, ως γνωστό, ιδιαίτερα οξύς και σημαντικός. Απ' τα ευρήματα φαίνεται ότι οι ασθενείς κατά τις πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες δεν είχαν διέγερση του συμπαθητικού με το συγκεκριμένο σχήμα αναλγησίας, ενώ η αλλαγή του επέφερε διαφοροποίηση του autonomic nervous outflow στην καρδιά. Παρατηρήθηκε επίσης προοδευτική αύξηση του λόγου LF/HF (sympathovagal balance), όπως φαίνεται στο Σχήμα 19. Η κλινική αξία της παρατήρησης αυτής είναι σημαντική για το status του κυκλοφορικού και την αρρυθμογένεια κατά τη μετεγχειρητική περίοδο.

Πίνακας 9.5. Μέση αρτηριακή πίεση, συχνότητα σφύξεων, και μεταβλητές HRV στις ομάδες A και B [οι τιμές παρουσιάζονται χωρίς ομαλοποίηση (βλ.παρ. 8.2.2 του Ειδικού Μέρους)]

Μεταβλητή	ΟΜΑΔΑ	Recordings								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Mean BP (mmHg)	A	90.7±11.0	90.7±10.6	80.6±11.1	86.8±13.3	89.7±12.2	90.0±9.1	89.7±8.1	89.2±10.1	91.1±11.9
	B	94.2±14.4	92.2±10.7	77.9±7.8	84.2±12.6	90.7±10.6	88.2±12.5	92.4±9.8	93.5±10.8	91.7±7.2
HR (b min ⁻¹)	A	83.0±11.6	75.3±11.4	82.2±12.0	84.8±10.6	83.9±11.5	84.8±11.2	85.4±10.8	83.8±12.7	90.4±16.3
	B	76.3±14.4	69.8±14.9	77.5±13.9	81.6±14.4	87.3±18.4	82.5±14.3	84.8±14.3	85.2±15.3	89.5±11.7
Average NN (ms)	A	728.6±98.4	812.8±120.2	742.4±115.4	720.8±101.7	727.2±99.6	716.2±89.2	721.1±79.4	724.5±104.4	692.4±113.3
	B	807.9±146.8	895.7±166.1	786.5±140.2	746.4±118.1	714.0±119.7	717.7±104.1	715.9±144.1	713.8±182.5	690.4±120.7
SDNN (ms)	A	25.0±19.6	29.4±16.9	23.4±24.2	21.5±19.8	18.2±13.9	15.5±10.4	14.2±6.2	15.8±7.4	19.0±21.0
	B	32.5±20.5	42.3±25.8	23.9±15.6	25.8±21.6	22.9±19.5	19.0±13.4	23.8±17.3	24.3±18.2	23.7±20.7
PNN50(%)	A	0.91±2.92	1.55±3.05	10.00±25.02	2.00±8.93	1.64±6.83	2.00±0.46	0.14±0.46	1.05±4.47	4.05±11.28
	B	7.14±12.76	13.50±17.18	2.42±6.86	5.64±13.26	4.94±13.13	2.79±5.30	7.84±13.92	8.95±16.91	8.77±20.71
RMSSD(%)	A	1.68±1.04	1.78±2.96	2.73±7.00	2.05±2.90	1.59±1.84	1.48±1.50	1.27±0.82	1.91±3.02	2.57±4.54
	B	2.14±2.12	2.95±3.57	2.86±1.23	2.58±2.42	2.86±4.08	1.70±1.35	2.90±3.94	2.55±2.76	2.71±4.06
LF power(*0.001)	A	193.2±178.2	157.7±175.5	49.8±62.6	192.0±445.7	112.6±320.3	42.9±45.4	49.8±60.6	58.0±70.0	104.7±306.0
	B	258.3±343.5	195.9±232.8	68.5±83.2	219.6±461.1	119.3±151.9	81.0±118.9	211.1±270.3	166.3±233.1	247.3±444.9
HF power(*0.001)	A	78.8±73.4	76.5±120.9	60.8±130.6	247.8±648.5	65.8±160.6	46.6±112.2	46.3±67.5	129.5±415.5	195.5±623.2
	B	106.6±133.3	129.2±150.1	39.9±85.9	98.6±174.7	67.9±109.2	48.3±99.6	117.4±203.1	159.5±278.4	258.9±699.0
LF / HF	A	3.83±3.29	2.78±1.68	5.42±9.20	3.38±5.02	2.94±4.38	3.35±3.75	2.23±2.42	2.68±3.14	1.84±1.87
	B	3.71±3.48	3.35±3.80	3.89±5.27	2.46±2.98	2.80±2.19	3.83±6.01	3.22±3.51	3.60±4.18	4.49±4.96

Ευρήματα αναφορικά με τη μέση αρτηριακή πίεση και συχνότητα σφύξεων των ασθενών των δύο ομάδων A & B. Οι μετρήσεις αντιστοιχούν με τις φάσεις ηλεκτροκαρδιογραφικού Holter ελέγχου για την ανάλυση HRV. Τα στιγμιότυπα (recordings) αναφέρονται στη συνέχεια και αναπτύσσονται διεξοδικά στο κείμενο.

recordings:
 1 = baseline (προεχειρητ. δείγμα)
 2 = μετά την επισκληρίδιο χορήγηση τοπικού αναισθητικού
 3 = μετεχειρητικό (Ανάνηψη)
 4, 5, 6, 7, 8, 9 = 1η 2η 3η 4η 5η 6η μετεχειρητικές ημέρες

(το μαύρα τετράγωνα δηλώνουν διαφορά στατιστικά σημαντική σε σχέση με τις τιμές baseline)

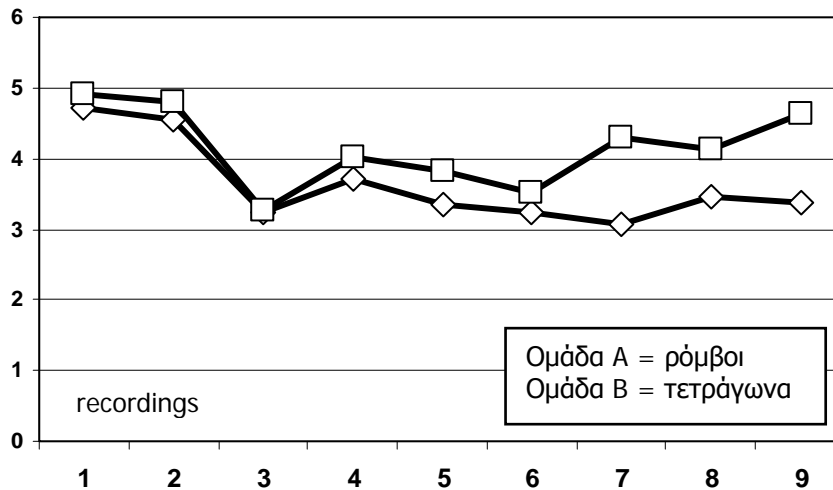
Πίνακας 9.6. Οι μεταβλητές HRV μετά τη λογαριθμική μετατροπή
 [βλ.παρ. 8.2.2 του Ειδικού Μέρους]

Μεταβλητή	ΟΜΑΔΑ	Recordings								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Log average NN	A	6.58±0.13	6.68±0.14	6.59±0.15	6.57±0.13	6.58±0.13	6.56±0.12	6.57±0.11	6.57±0.14	6.52±0.17
	B	6.67±0.17	6.77±0.19	6.65±0.17	6.60±0.16	6.55±0.17	6.56±0.14	6.55±0.19	6.50±0.24	6.52±0.16
Log SDNN	A	3.01±0.64	3.22±0.57	2.85±0.73	2.76±0.79	2.71±0.58	2.53±0.69	2.53±0.54	2.65±0.48	2.63±0.72
	B	3.31±0.56	3.54±0.68	2.97±0.67	2.89±0.89	2.80±0.84	2.75±0.60 ■	2.88±0.82	2.92±0.75	2.90±0.67
Log RMSSD	A	0.51±0.44	0.57±0.46	0.61±0.99	0.51±0.79	0.39±0.59	0.28±0.55	0.29±0.41	0.38±0.67	0.51±0.83
	B	0.61±0.56	0.73±0.49	0.71±0.82	0.70±0.78	0.46±0.62	0.39±0.63	0.35±0.60	0.42±0.62	0.59±0.78
Log LF	A	4.72±1.20	4.55±1.03	3.24±1.19 ■	3.71±1.82	3.35±1.51 ■	3.22±1.16 ■	3.06±1.51 ■	3.44±1.16 ■	3.37±1.40 ■
	B	4.93±1.17	4.82±1.06	3.26±1.63 ■	4.01±1.86	3.83±1.55	3.51±1.39 ■	4.28±1.67 ▼	4.11±1.57	4.62±1.34 ▼
Log HF	A	3.75±1.54	3.79±1.08	2.72±1.92	3.39±1.92	3.12±1.40	2.67±1.46	2.96±1.45	3.24±1.59	3.35±1.87
	B	4.03±1.30	4.21±1.37	2.98±1.44	3.47±1.97	3.21±1.71	2.95±1.57	3.65±1.71	3.40±2.12	3.60±2.16
Log (LF/HF)	A	0.89±1.09	0.82±0.66	0.78±1.54	0.29±1.58	0.29±1.26	0.50±1.33	0.14±1.27	0.17±1.45	-0.02±1.32
	B	0.86±0.99	0.63±1.13	0.31±1.64	0.35±1.04	0.69±0.91	0.39±1.41	0.65±1.01	0.59±1.25	0.85±1.24 ▼

recordings:
 1 = baseline (προεγχειρητ. δείγμα)
 2 = μετά την επισκληρίδιο χορήγηση τοπικού αναισθητικού
 3 = μετεγχειρητικό (Ανάνηψη)
 4, 5, 6, 7, 8, 9 = 1^η 2^η 3^η 4^η 5^η 6^η μετεγχειρητικές ημέρες

(το μαύρα τετράγωνα δηλώνουν διαφορά στατιστικά σημαντική σε σχέση με τις τιμές baseline για ασθενείς της ίδιας ομάδας)

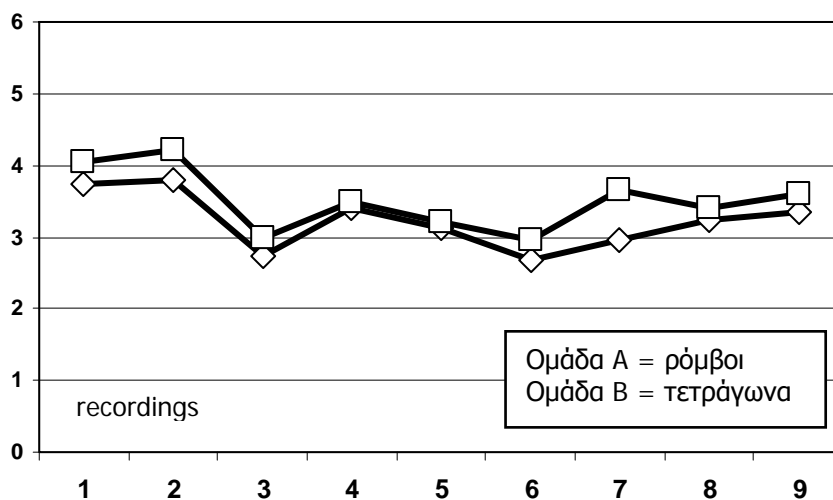
(τα μαύρα τρίγωνα δηλώνουν διαφορά στατιστικά σημαντική μεταξύ των δύο ομάδων A & B)



Σχήμα 17.

Μεταβολές των LF κατά τη διάρκεια της παρατήρησης στις ομάδες A & B (οι τιμές μετά την ομαλοποίηση όπως αναφέρονται στον Πίνακα 6).

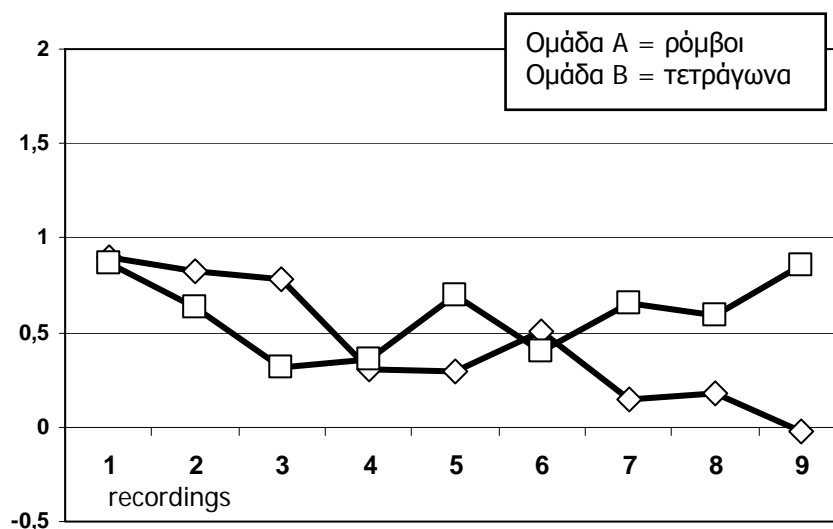
Παρατηρείται αύξηση των LF μετά την αλλαγή του σχήματος μετεγχειρητικής αναλγησίας στην ομάδα B. Οι διαφορές είναι στατιστικά σημαντικές στα recordings 7 και 9 (βλέπε Πίνακα 6)



Σχήμα 18.

Μεταβολές των HF κατά τη διάρκεια της παρατήρησης στις ομάδες A & B (οι τιμές μετά την ομαλοποίηση όπως αναφέρονται στον Πίνακα 9.6.).

Παρατηρείται αύξηση των HF μετά την αλλαγή του σχήματος μετεγχειρητικής αναλγησίας στην ομάδα B. Οι παρατηρούμενες διαφορές δεν είναι στατιστικά σημαντικές.



Σχήμα 19.

Μεταβολές του λόγου LF/HF κατά τη διάρκεια της παρατήρησης στις ομάδες A & B (οι τιμές μετά την ομαλοποίηση όπως αναφέρονται στον Πίνακα 9.6.).

Παρατηρείται αύξηση του λόγου LF/HF μετά την αλλαγή του σχήματος μετεγχειρητικής αναλγησίας στην ομάδα B. Οι παρατηρούμενες διαφορές είναι στατιστικά σημαντικές στο recording 9 (Πίνακας 9.6.).

10. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σκοπός της εργασίας ήταν η μελέτη της επίδρασης της θωρακικής επισκληριδίου αναισθησίας (ΘΕΑ) με τοπικά αναισθητικά και η μελέτη της επίδρασης δύο σχημάτων μετεγχειρητικής αναλγησίας στο αυτόνομο νευρικό σύστημα της καρδιάς, στην περιεγχειρητική περίοδο των επεμβάσεων θώρακα (βλ. παρ. 8). Οι επιδράσεις στο αυτόνομο νευρικό σύστημα της καρδιάς μελετήθηκαν με μελέτη μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού (HRV analysis), με μεθοδολογία που περιγράφεται στην παρ. 7.4. και σε στιγμιότυπα όπως αναφέρονται στις παρ. 8.1 & 8.2. Η μελέτη κατέδειξε μεταβολές του αυτόνομου μετά την επισκληρίδιο χορήγηση του τοπικού αναισθητικού, μετά την επέμβαση και στη μετεγχειρητική περίοδο. Οι μεταβολές στην μετεγχειρητική περίοδο σχετίζονταν με το σχήμα αναλγησίας.

Στη μελέτη χρησιμοποιήσαμε το τοπικό αναισθητικό λεβοβουπιβακαΐνη. Πρόκειται για το κεκαθαρισμένο S-εναντιομερές της βουπιβακαΐνης, που προκαλεί ανάλογο αποκλεισμό με το ρακεμικό της μίγμα, με μικρότερη όμως καρδιοτοξική δράση. Συγκρινόμενη με τη ροπιβακαΐνη, που είναι επίσης λιγότερο καρδιοτοξική απ' τη βουπιβακαΐνη, η λεβοβουπιβακαΐνη είναι ισχυρότερη [404]. Έχει χρησιμοποιηθεί για περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς [405], επισκληρίδιο χορήγηση σε ποικιλία επεμβάσεων, όπως στην αορτική χειρουργική [406], σε φυσιολογικό τοκετό [407] και σε Καισαρικές τομές [408], στη χειρουργική παιδών [409, 410], σε σχήματα εφ' άπαξ ή infusion χορήγησης [411] και για μετεγχειρητική αναλγησία [412]. Όπως και για άλλα τοπικά αναισθητικά, η χορήγησή της επισκληριδίως, στις επεμβάσεις θώρακα με αερισμό ενός πνεύμονα, δεν αναμένεται να επιδράσει σημαντικά διαφορετικά στην ανταλλαγή αερίων (PaO_2 , SaO_2 , PvO_2 , and SvO_2 και shunt fraction) από ότι η μη συνδυασμένη γενική αναισθησία [413]. Η επίδραση της θωρακικής επισκληριδίου χορήγησής της στο κυκλοφορικό σύστημα είναι μικρή στις περιφερικές αντιστάσεις, αλλά είναι δυνατό να ελαττώσει την ινότροπη ανταπόκριση της καρδιάς σε τυχόν προκλήσεις πλήρωσης [414].

Η επίδραση της λεβοβουπιβακαΐνης, με υψηλή θωρακική επισκληρίδιο χορήγηση, στη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού και στο φάσμα συχνοτήτων HRV δεν έχει μελετηθεί.

10.1. Γενικά για την ανάλυση HRV

Ως μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού (Heart Rate Variability) θεωρούνται οι «ταλαντώσεις» της χρονικής διάρκειας του RR διαστήματος περί τη μέση τους τιμή. Η ανάλυση HRV είναι στην πράξη ανάλυση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας. Η ανάλυση HRV προσπαθεί να προσεγγίσει τις επιμέρους συχνότητες από τις οποίες προκύπτει ο καρδιακός ρυθμός, αποδίδοντας έτσι ένα φάσμα συχνοτήτων μετά από ανάλυση κατά Fourier. Η δυνατότητα να αναλυθεί έτσι ο καρδιακός ρυθμός είναι αποτέλεσμα της τεχνολογίας των τελευταίων δεκαετιών μετά την εκπόνηση του αλγόριθμου των Cooley & Tukey [415]. Ένα τυπικό φάσμα ανάλυσης μιας σειράς RR χαρακτηρίζεται από δύο βασικές συνιστώσες ομάδες συχνοτήτων: τις HF (high frequencies) και τις LF (low frequencies). Στη διεθνή βιβλιογραφία εμφανίστηκαν την τελευταία δεκαετία πληθώρα δημοσιεύσεων που συσχετίζουν την κακή πρόγνωση καρδιολογικών αλλά και σηπτικών ασθενών με την απώλεια πολυπλοκότητας κι αύξηση της περιοδικότητας στο ΗΚΓ ή στο αρτηριόγραμμα. Συγκεκριμένα, η μείωση του φάσματος ισχύος και οι μεταβολές στην αναλογία υψηλών συχνοτήτων (HF) και χαμηλών συχνοτήτων (LF) επηρεάζουν την πρόγνωση ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου [394]. Το ίδιο ισχύει σε σηπτικούς ασθενείς [416, 417]. Η κλινική σημασία του HRV καθιερώθηκε διεθνώς, όταν στο πλαίσιο της μελέτης ATRAMI (Auto-

nomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction), σε 1284 ασθενείς, αποδείχθηκε ότι η μείωση του HRV αποτελεί ανεξάρτητο και ισχυρό προγνωστικό δείκτη καρδιακής θνητοτητας, μη σχετιζόμενο με τον βαθμό δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας [387].

Η ισχύς των HF και LF έχειδειχθεί ότι προσεγγίζουν την παρασυμπαθητική και συμπαθητική δραστηριότητα αντίστοιχα. Η προς την καρδιά δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού (vagal activity) είναι σημαντικός διαμορφωτής του μεριδίου των HF στη φασματική ανάλυση [393, 418], παρ'όλο που έχει προταθεί ότι διεγέρσεις του πνευμονογαστρικού συμμετέχουν στη διαμόρφωση και των LF [419]. Υπάρχει η γενική παραδοχή ότι ο παρασυμπαθητικός έλεγχος του καρδιακού κύκλου ισοδυναμεί με την αναπνευστική ρύθμιση της καρδιακής συχνότητας και διαφαίνεται μέσω του φασματικού στοιχείου HF. Περισσότερο αντιφατική είναι η ερμηνεία του μεριδίου των LF στη φασματική ανάλυση. Η κορυφή των LF σχετίζεται με τον αυτόνομο έλεγχο της αρτηριακής πίεσης. Από την δεκαετία του 1970 έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη ταλαντώσεων στη ζώνη των 0,06-0,15 Hz, που αποτελούν εκδήλωση της μυογενούς δραστηριότητας των λείων μυικών κυττάρων, που αντιδρούν διαρκώς στη μεταβαλλόμενη ενδαγγειακή πίεση μέσω ταλαντώσεων στην συγκέντρωση ιόντων ασβεστίου. Αυτός ο μυογενής έλεγχος του καρδιακού κύκλου διαφαίνεται μέσω του LF φασματικού στοιχείου [395, 386, 396]. Οι περισσότεροι θεωρούν τις LF δείκτη συμπαθητικής επίδρασης (ιδιαίτερα όταν εκφράζονται σε ομαλοποιημένες μονάδες) [420, 421, 422]. Η άποψη αυτή ενισχύεται απ' την ελάττωση της ολικής ποικιλότητας παράλληλα με την ελάττωση τόσο των HF όσο και LF σε απόλυτες μονάδες που παρατηρείται κατά την κεφαλική επέκταση αναισθητικού αποκλεισμού [423, 424]. Τα ευρήματα της μελέτης μας κατά την πρώτη καταγραφή (recording 1) συμφωνούν με τις παραπάνω παρατηρήσεις που, σημειωτέον, έγιναν σε ραχιαία αλλά και επισκληρίδιο χορήγηση τοπικών αναισθητικών. Τέλος, άλλοι θεωρούν τις LF σαν παράμετρο στην οποία αντικατοπτρίζονται τόσο συμπαθητικές όσο και παρασυμπαθητικές επιδράσεις, ιδιαίτερα σε συνθήκες ελεγχόμενης διέγερσης (πχ: ανύψωση κεφαλής, νοητικό stress κλπ) [425, 426]. Πολύ λίγοι σήμερα δέχονται ότι δεν υπάρχει σχέση baseline LF RR-interval με τη διέγερση των συμπαθητικών καρδιακών νεύρων [419, 427]. Ο λόγος LF/HF θεωρείται δείκτης της ισορροπίας του αυτόνομου της καρδιάς (sympathovagal balance). Οι μεταβολές του αντανακλούν την επίδραση του αυτόνομου νευρικού συστήματος στην καρδιά και όχι, εν γένει, το επίπεδο του αντίστοιχου αυτόνομου τόνου κατά μέσον όρο στον οργανισμό.

10.2. Επεμβάσεις θώρακα, αρρυθμιογένεση και ανάλυση HRV

Τα νεύρα του αυτόνομου νευρικού συστήματος προς την καρδιά εκτείθενται στις επεμβάσεις θώρακα και μπορεί να υποστούν βλάβες και χειρουργικές κακώσεις. Βλάβες των κλάδων του παρασυμπαθητικού προς τον φλεβόκομβο μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση των σφύξεων και ελάττωση της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας. Χειρουργικά προκαλούμενη διαφοροποίηση της προς την καρδιά συμπαθητικής νευρικής αγωγιμότητας μπορεί να είναι υπεύθυνη για μετεγχειρητικές αρρυθμίες. Οι απονευρωμένες καρδιές, όπως είναι και κλινικά διαπιστωμένο στις καρδιακές μεταμοσχεύσεις, δείχνουν τυπική εικόνα αυξημένου αριθμού σφύξεων και πολύ ελαττωμένη φασματική ισχύ στην ανάλυση HRV [428, 429]. Πρόσφατα, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε συμπαθεκτομή για πρωτοπαθή υπεριδρωσία με ελάχιστη επεμβατική ενδοσκοπική τεχνική, βρέθηκε ότι η ισχύς των LF και ο λόγος LF/HF ελαττώθηκαν σημαντικά μετά την επέμβαση [430]. Σημειώνεται ότι οι παραπάνω επεμβάσεις έγιναν με γενική αναισθησία. Τα ευρήματα αυτά είναι ενδεικτικά ελαττωμένης συμπαθητικής δραστηριότητας προς την καρδιά μετά τη συμπαθεκτομή και αυξημένης παρασυμπαθητικής επίδρασης και, κατά κάποιο τρόπο, υποστηρίζουν αυτό που και κλινικά αναμένεται. Από την άλλη όμως δείχνουν την εικόνα που λαμβάνεται στην ανάλυση HRV στις

επεμβάσεις θώρακα, αποψλωμένο από την όποια επίδραση της επισκληριδίου χορήγησης τοπικών αναισθητικών. Στη μελέτη, οι ασθενείς εμφάνισαν ελάττωση του καρδιακού ρυθμού και κανείς από τους 38 δεν εμφάνισε μετεγχειρητικές αρρυθμίες. Τα ευρήματα της μελέτης είναι, σε κάποιο βαθμό, ανάλογα με τη φαρμακευτική συμπαθεκτομή που γίνεται στη διαδρομή των υψηλών κεντρικών αναισθητικών αποκλεισμών [423, 424].

Υπερκοιλιακές αρρυθμίες παρατηρούνται συχνά μετά από επεμβάσεις με εκτομή πνευμονικού παρεγχύματος. Η αναφερόμενη συχνότητα μετεγχειρητικής κολπικής μαρμαρυγής αυξάνεται με τη μάζα του παρεγχύματος που εκτέμνεται [431]. Κατά τις wedge resections η συχνότητα είναι 2-4%, αυξάνεται σε 10-15% στις λοβεκτομές ενώ σχεδόν το ένα τρίτο των ασθενών που υποβάλλονται σε πνευμονεκτομή αναπτύσσουν την επιπλοκή αυτή [432] και κάποιες αναφορές ισχυρίζονται επίπτωση που ανέρχεται μέχρι το 45% [433]. Φαίνεται ότι η παλιά προφύλαξη με διγοξίνη δεν έχει πλέον θέση [434, 435]. Η βεραπαμίλη επίσης δεν έχει αποδειχθεί ότι ασκεί προφυλακτική δράση [436]. Στην προηγούμενη εργασία, μια απ' τις ομάδες μελέτης έλαβε αμιοδαρόνη και βρέθηκε ότι ανέπτυξε σε υψηλή συχνότητα ARDS (με δύο θανάτους), γεγονός που οδήγησε σε αναδρομική ανάλυση 552 λοβεκτομών και πνευμονεκτομών, όπου βρέθηκε πράγματι ότι η αμιοδαρόνη σχετίζεται με υψηλό ποσοστό με την παραπάνω επιπλοκή [437]. Η προφύλαξη με διλτιαζέμη παραμένει και σήμερα μια από τις συχνότερες επιλογές στην κλινική πράξη [432, 438, 439], ως και η χορήγηση μαγνησίου [440]. Η επισκληριδίου χορήγηση τοπικών αναισθητικών έχει αποδειχθεί ότι ασκεί προφυλακτική δράση στην εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής μετά από επεμβάσεις με εκτομή πνευμονικού παρεγχύματος [441]. Η παρατήρηση αυτή είναι σε απόλυτη συμφωνία με τα κλινικά μας ευρήματα. **Απ' τη μελέτη μας φαίνεται ότι η θωρακική επισκληριδίου χορήγηση λεβοβουπιβακαΐνης κατά τις επεμβάσεις με θωρακοτομή ασκεί προστατευτική δράση στην εμφάνιση υπερκοιλιακών ταχυαρρυθμιών. Η μελέτη μας ενισχύει τις σχετικές βιβλιογραφικές αναφορές.** Πάντως, το παραπάνω εξάγεται έμμεσα από τα κλινικά ευρήματα των ασθενών και με σχετική επιφύλαξη δεδομένου ότι η μελέτη δεν σχεδιάστηκε ανάλογα και δεν υπήρχε ομάδα ελέγχου με μόνη γενική αναισθησία, ωστόσο, κανείς από τους ασθενείς μας δεν εμφάνισε τις παραπάνω αρρυθμίες. Η μελέτη μας, όπως αναφέρεται στη συνέχεια, προχωράει στη διερεύνηση αυτού του δεδομένου με όρους ανάλυσης των συχνοτήτων που διαμορφώνουν τον καρδιακό ρυθμό (ανάλυση HRV), απ' την οποία, επιπλέον, προκύπτουν στοιχεία που έχουν ερμηνευτικό ρόλο στην εμφάνιση αυτής της προφυλακτικής δράσης (επίδραση στην ισορροπία του αυτόνομου).

Η διαταραχή στην ισορροπία του αυτόνομου νευρικού συστήματος στις επεμβάσεις θωρακοτομής (οισοφαγεκτομές και εκτομές πνευμονικού παρεγχύματος) καταδείχτηκε σε μελέτη που χρησιμοποίησε την ανάλυση HRV [442]. Στις οισοφαγεκτομές, η φασματική ισχύς των LF και HF ελαττώθηκε μετεγχειρητικά, ενώ ο λόγος LF/HF αυξήθηκε. Η αύξηση του λόγου ήταν δηλωτική υπερίσχυσης του παρασυμπαθητικού. Στις εκτομές πνευμονικού παρεγχύματος βρέθηκε ελάττωση των LF και ελάττωση του λόγου LF/HF. Η διαταραχή του αυτόνομου στις επεμβάσεις θώρακα τεκμηριώνεται λοιπόν και με όρους ανάλυσης HRV και μπορεί, θεωρητικά, να αποτελεί αιτία ή να συμμετέχει στην αιτιολογία, μαζί με άλλες αιτίες (πχ: μετεγχειρητικός πόνος), για την εμφάνιση υπερκοιλιακών ταχυαρρυθμιών. Τα παραπάνω ευρήματα απ' την ανάλυση HRV είναι ανάλογα και με άλλες επεμβάσεις στον θώρακα [430]. Σημειώνεται ότι τα ευρήματα αυτά [430, 442] προέρχονται από επεμβάσεις στο θώρακα χωρίς θωρακική επισκληριδίου αναισθησία. **Άρα, η ίδια η επέμβαση προκαλεί διαφοροποίηση του αυτόνομου νευρικού συστήματος της καρδιάς. Η μελέτη μας επιβεβαιώνει ότι οι επεμβάσεις με θωρακοτομή, αυτές καθ' αυτές, συνοδεύονται από διαφοροποίηση της ισορροπίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος της καρδιάς.** Το παραπάνω εξάγεται έμμεσα δεδομένου ότι η μελέτη δεν σχεδιάστηκε ανάλογα, ωστόσο υπήρχε σημαντική διαφορά των ευρημάτων HRV μεταξύ 2^{ου} (μετά την επισκ-

ληρίδιο χορήγηση λεβοβουπιβακαΐνης) και 3⁰⁰ (μετά τη θωρακοτομή) στιγμιοτύπου. Υπ' αυτή τη θεώρηση, η επισκληρίδιος χορήγηση τοπικών αναισθητικών, περιορίζοντας σημαντικά τον μετεγχειρητικό πόνο και τροποποιώντας τη διαταραχή του αυτόνομου, ασκεί προστατευτικό ρόλο στην εμφάνιση υπερκοιλιακών ταχυαρρυθμιών. Πάντως, η ερμηνεία της εμφάνισης ή μη της επιπλοκής αυτής δεν φαίνεται τόσο απλή δεδομένου ότι σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη με συνδυασμένη γενική-θωρακική επισκληρίδιο αναισθησία η επίπτωση της κολπικής μαρμαρυγής ήταν ίδια με τους ασθενείς που υποστηρίχτηκαν μόνο με γενική αναισθησία [443, 444]. Σημειώνεται ότι, στη δεύτερη μελέτη, η αποτυχία προφύλαξης παρατηρήθηκε παρά τη σημαντική ελάττωση της συμπαθητικής δραστηριότητας που εκτιμήθηκε με ανάλυση HRV. Προφανώς, στις επεμβάσεις καρδιάς, τα φαινόμενα είναι πιο πολύπλοκα, ιδιαίτερα εάν η επέμβαση σχετίζεται με ελλιπή καρδιοπροστασία ή και καταστροφή ιστού. Θυμίζεται ότι ασθενείς που επιβίωσαν από έμφραγμα είχαν σαφώς ελαττωμένη φασματική ισχύ στην ανάλυση HRV κι αυξημένη σχέση LF/HF ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό της φασματικής ενέργειας ήταν κατανομημένο στην περιοχή του VLF φάσματος, κάτω από τα 0,03Hz [393, 394]. Αυτά τα χαρακτηριστικά του φάσματος ενδέχεται να αντανακλούν είτε ελαττωμένη απάντηση του οργάνου στόχου σε νευρικά ερεθίσματα, είτε κορεσμό του φλεβόκομβου λόγω έντονου συμπαθητικού τόνου [397].

10.3. Θωρακική επισκληρίδιος αναισθησία και ανάλυση HRV

Είναι γνωστό ότι τόσο η ενδορραχιαία όσο και η επισκληρίδιος χορήγηση τοπικών αναισθητικών συνοδεύονται από επίδραση στα νεύρα του αυτόνομου και προκαλούν αποκλεισμό του συμπαθητικού. Η χορήγησή τους στις κατώτερες περιοχές της σπονδυλικής στήλης προκαλεί επιπλέον αποκλεισμό και του παρασυμπαθητικού. Η δράση τους αυτή προκαλεί διαφοροποιήσεις στο κυκλοφορικό σύστημα που εξαρτώνται από το ύψος του αποκλεισμού και την επίδρασή τους στις ειδικές παραμέτρους που συνιστούν την τελική αιμοδυναμική εικόνα (τόνος αρτηριών, αρτηριολίων, τριχοειδικής κυκλοφορίας και φλεβών, περιφερικές αντιστάσεις και φλεβική επιστροφή, κατάσταση ινοτροπισμού της καρδιάς, καρδιακός ρυθμός κλπ). Η απλή (single shot) οσφυϊκή ραχιαία αλλά και επισκληρίδιος χορήγηση τοπικών αναισθητικών προκαλεί ελάττωση τόσο των HF όσο και LF σε απόλυτες μονάδες και συνολική ελάττωση της φασματικής ισχύος στην ανάλυση HRV [423, 424]. Η ελάττωση αυτή συσχετίζεται ποσοτικά με την κεφαλική επέκταση του αναισθητικού αποκλεισμού.

Η επίδραση του συμπαθητικού αποκλεισμού στο LF φασματικό στοιχείο είναι, εν γένει, αναμενόμενη, μιας και το στοιχείο αυτό εξαρτάται απ' την ύπαρξη ταλαντώσεων που αποτελούν εκδήλωση της μυογενούς δραστηριότητας των λείων μυικών κυττάρων μέσω ταλαντώσεων στη συγκέντρωση ιόντων ασβεστίου [395]. Η απονεύρωση των αγγείων, και οι φαρμακευτικές επιδράσεις που προκαλούν κλινικό ισοδύναμο, όπως η χορήγηση τοπικών αναισθητικών και το block, συνοδεύεται από απώλεια των αντίστοιχων ταλαντώσεων και προτάθηκε ο ρόλος νευροορμονικών μηχανισμών ως υπεύθυνων για τις παραπάνω ταλαντώσεις. Οι ταλαντώσεις συχνότητας κάτω των 0,02 Hz πιστεύεται ότι έχουν σχέση με το ενδοθήλιο. Είναι γνωστό, ότι τα ULF και VLF στοιχεία αναφέρονται σε πολύ λεπτές ισορροπίες μεταξύ κατεχολαμινών, συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και παραγόντων που εκκρίνονται από το ενδοθήλιο, όπως το μονοξείδιο του αζώτου (NO). Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης είναι αυτό που αντιρροπεί τις ταλαντώσεις, που προέρχονται από τον νευρογενή μηχανισμό και διατηρεί έτσι την βραχύχρονη σταθερότητα του καρδιαγγειακού συστήματος. Το NO με την σειρά του εκτός από τοπική αγγειοδιασταλτική δράση ασκεί και ρυθμιστική δράση στις ταλαντώσεις της αρτηριακής πίεσης γύρω από μία μέση τιμή [386, 396].

Είναι γνωστό ότι η υψηλή θωρακική επισκληρίδιος αναισθησία δεν αλλάζει σημαντικά τη συνολική αντανακλαστική απάντηση (reflex responses) σε μια σειρά ερεθισμάτων [445]. Το γεγονός οφείλεται κατά κύριο λόγο στο ότι η φυτική νεύρωση του μεγαλύτερου μέρους της περιφερικής αγγειακής κοίτης παραμένει ενεργό (εκτός αποκλεισμού) και αντιδρά στην ανύψωση κεφαλής και σε άλλα κλασικά αντανακλαστικά. Είναι επίσης γνωστό ότι η υψηλή θωρακική επισκληρίδιος αναισθησία συνοδεύεται από σταθερή αιμοδυναμική εικόνα (εκτός από την περίπτωση μεγάλης αρνητικής ινότροπης δράσης σε καρδιά με προβληματική συσταλτικότητα), και από διατήρηση των baroreflexes [446]. Στην προηγούμενη μελέτη, η ΘΕΑ μελετήθηκε με ανάλυση HRV κατά τη λήψη των αντανακλαστικών, και οι συγγραφείς προέτειναν ότι συνοδεύεται, επιπλέον, κι από ελάττωση της παρασυμπαθητικής δραστηριότητας, μιας και βρέθηκε ότι ο λόγος LF/HF αυξήθηκε μετά τη ΘΕΑ. Το εύρημα αυτό δεν είναι σταθερό σε όλες τις μελέτες, μιας και το κυρίαρχο δεδομένο μετά τη ΘΕΑ είναι η ελάττωση των LF. Στην ίδια μελέτη, η εισαγωγή στην γενική αναισθησία και η τραχειακή διασωλήνωση, μετά τη ΘΕΑ, συνοδεύτηκαν επίσης από αύξηση του λόγου LF/HF που αποδόθηκε σε συμπαθητική πλέον διέγερση. Σε άλλη μελέτη, με αποκλεισμό A6-Θ6, τόσο οι LF όσο και οι HF παρέμειναν πρακτικά χωρίς διαφοροποίηση στην ύπτια θέση [447]. Με την αλλαγή θέσης σε ανάρροπη (tilting), που κινητοποιεί κλασικό αντανακλαστικό, βρέθηκε ότι οι ασθενείς δεν αυξάνανε τον καρδιακό τους ρυθμό. Η ανάλυση HRV δεν έδειξε αλλαγές στις απόλυτες τιμές των LF και HF, ενώ έδειξε ελάττωση του λόγου LF/HF. Οι συγγραφείς ερμήνευσαν τα ευρήματά τους αποδίδοντάς τα σε προαγγλιακό συμπαθητικό block, αλλά δέχτηκαν σημαντική κριτική στη διεθνή βιβλιογραφία [448].

Υποστηρίχθηκε, σε πιο πρόσφατη μελέτη, ότι η ΘΕΑ προκαλεί ελάττωση της φασματικής ισχύος τόσο των LF όσο και των HF [449]. Η μελέτη έγινε σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θωρακοτομή και η μετεγχειρητική ανάλυση HRV συγκρίθηκε με τις βασικές μετρήσεις. Προφανώς, η μετεγχειρητική ανάλυση HRV προσμετρούσε το αποτέλεσμα τόσο της ΘΕΑ όσο και της ίδιας της επέμβασης στη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού. Όπως όμως αναφέρθηκε παραπάνω (παρ. 10.2 Ειδικού Μέρους και βιβλιογρ: 430, 442), η ίδια η επέμβαση προκαλεί διαφοροποίηση στην ανάλυση HRV, γεγονός που κάνει σε σημαντικό βαθμό αθαίρετη την απόδοση των ευρημάτων της ανάλυσης HRV στην ΘΕΑ.

Στην παραπάνω μελέτη [449], οι συγγραφείς βρήκαν, στο απώτερο μετεγχειρητικό δείγμα ανάλυσης HRV, αύξηση προς το επίπεδο βασικών τιμών των HF και της συνολικής ισχύος, ενώ ο λόγος LF/HF παρέμεινε σημαντικά χαμηλότερος. Αυτά τα ευρήματα, σε συνδυασμό με την ελάττωση της φασματικής ισχύος τόσο των LF όσο και των HF που παρατηρήθηκε άμεσα μετεγχειρητικά, είναι σε σημαντικό βαθμό ανάλογα με τα ευρήματα της μελέτης μας, ιδιαίτερα όταν το σχήμα μετεγχειρητικής αναλγησίας αλλάζει ή διακόπτεται πρώιμα.

Στους 50 ασθενείς της μελέτης μας παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση της λεβοβουπιβακαΐνης δια του επισκληριδίου καθετήρα επιδρά στο αυτόνομο νευρικό σύστημα της καρδιάς ελαττώνοντας τη συμπαθητική διέγερση, κι οδηγεί σε υπερίσχυση του παρασυμπαθητικού (vagal predominance). Η επίδραση αυτή στο κάθε επιμέρους σύστημα του αυτόνομου και στη μεταξύ τους ισορροπία είναι άμεση, δεδομένου ότι κατά τη λήψη των δεδομένων HRV δεν υπήρχε ο παράγων του πόνου (recording 2). Στο επόμενο, μετεγχειρητικό δείγμα (recording 3), τα δεδομένα HRV είναι συναποτέλεσμα τόσο της επισκληριδίου λεβοβουπιβακαΐνης όσο και της επέμβασης. Στη μελέτη μας δεν χορηγήθηκαν, πρακτικά, οπιοειδή φάρμακα, που αναμένεται να επηρεάσουν τις μετρήσεις HRV [450]. Η μικρή δόση φεντανύλης που χορηγήθηκε ενδοφλεβίως κατά την εισαγωγή στην αναισθησία (100μg) δόθηκε μετά το recording 2 και 4-5 ώρες πριν από το recording 4. Παρ' όλα αυτά, δεν μπορούμε να αποκλείσουμε κάποια μικρή επίδραση του ίδιου φαρμάκου που χορηγήθηκε σε ελάχιστη δόση επισκληριδίου. Για τη λήψη των μετρήσεων έγινε ιδιαίτερη προσπάθεια οι ασθενείς να είναι ήρεμοι και 30 λεπτά τουλάχιστον μακράν από φυσική δραστηριότητα [451].

Η λεβοβουπιβακαΐνη αναμένεται να επιδράσει στην προσαγόμενη προς την καρδιά συμπαθητική δραστηριότητα ανάλογα με τη χειρουργική συμπαθηκτομή [430] ενώ η θωρακοτομή αναμένεται να προκαλέσει επιπλέον ελάττωση των LF [442]. Η άνοδος των τιμών φασματικής ισχύος των LF που παρατηρήθηκε στις μετεγχειρητικές ημέρες (σε τιμές όμως χαμηλότερες από τις βασικές) μπορεί να αποδοθεί στην αποδρομή της επίδρασης της επέμβασης. Έχει παρατηρηθεί μερική επάνοδος των τιμών 48 ώρες μετά από θωρακοτομή σε ασθενείς που δεν ελάμβαναν μετεγχειρητική αναλγησία με τοπικά αναισθητικά [449].

Τα ευρήματά μας από την time-domain ανάλυση HRV ενισχύουν την άποψη της υπερίσχυσης του παρασυμπαθητικού μετά από την επισκληρίδιο χορήγηση της λεβοβουπιβακαΐνης (recording 2). Πράγματι, οι παράμετροι που ισχυρά συσχετίζονται με την παρασυμπαθητική δραστηριότητα (average NN, SDNN, RMSSD) [394, 393] ήταν αυξημένοι. Οι διαφοροποιήσεις αυτές δεν αποδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές, δημιουργούν όμως, σε συνδυασμό με την από τη frequency-domain αύξηση των HF και την ελάττωση του λόγου LF/HF, ισχυρή ένδειξη vagal predominance. Υπενθυμίζεται επιπλέον ότι η συχνότητα σφύξεων ελαττώθηκε στη φάση αυτή. Άμεσα μετεγχειρητικά και στις υπόλοιπες μετεγχειρητικές ημέρες, οι δείκτες αυτοί δηλώνουν μικρή, μη σημαντική, ελάττωση της παρασυμπαθητικής δραστηριότητας.

10.4. Μετεγχειρητική αναλγησία και ανάλυση HRV

Οι συνεχείς επισκληρίδιες αναλγητικές τεχνικές συνδυάζονται με σειρά πλεονεκτημάτων όπως ελαττωμένη μετεγχειρητική αναπνευστική καταστολή, πρόωμη κινητοποίηση, περιορισμό της νευροενδοκρινικής απάντησης, τροποποίηση της προθρομβωτικής κατάστασης και με συνολική ελάττωση της περιεγχειρητικής θνητότητας [452]. Η ΘΕΑ αποτελεί αποτελεσματική τεχνική για διεγχειρητική και μετεγχειρητική αναλγησία στις επεμβάσεις με θωρακοτομή [453, 454]. Η ΘΕΑ θεωρείται η πιο αξιόπιστη μέθοδος για την αντιμετώπιση του συνδρόμου μετά-θωρακοτομή πόνου [455, 456, 457, 458]. Παρ' όλα τα δεδομένα, ο χρόνος διάρκειας για τη μετά θωρακοτομή μετεγχειρητική επισκληρίδιο αναλγησία δεν είναι σαφώς καθορισμένος. Σε μια έρευνα μεταξύ θωρακοαναισθησιολόγων με συγκεκριμένο επίπεδο υψηλής εμπειρίας, το 83% των απαντησάντων υποστήριξε ότι συνεχίζουν τη μετεγχειρητική επισκληρίδιο αναλγησία για τρεις ημέρες [459].

Ο αναμενόμενος πόνος στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο στις επεμβάσεις θωρακοτομής είναι, ως γνωστό, ιδιαίτερα οξύς και σημαντικός. Στους ασθενείς της μελέτης, ο μετεγχειρητικός πόνος είχε αντιμετωπισθεί επιτυχώς με κλινικά κριτήρια, όπως φαίνεται τόσο από τις υποκειμενικές τους αναφορές και την κλινική τους εικόνα, όσο και από την κλίμακα VAS/10. Θελήσαμε, ωστόσο, να βρούμε τις τυχόν διαφορές μεταξύ δύο διαφορετικών σχημάτων, παρά την φαινομενικά ίδια τους αναλγητική απόδοση. Η μεθοδολογία ανάλυσης HRV για την εκτίμηση της ισορροπίας του αυτόνομου σε ασθενείς που λαμβάνουν μετεγχειρητική αναλγησία έχει ελάχιστα, προς το παρόν, χρησιμοποιηθεί. **Διαπιστώσαμε ότι η ενδοφλέβια χορήγηση μορφίνης δεν καταστέλλει το συμπαθητικό όσο η επισκληρίδιο χορήγηση τοπικού αναισθητικού.** Στους ασθενείς υπό μορφίνη, υπήρξε αύξηση της φασματικής ισχύος των LF και αύξηση του λόγου LF/HF στις ημέρες που ακολούθησαν. Το εύρημα αυτό είναι πρωτότυπο και συζητείται περιορισμένα στην κατεύθυνση του ότι πράγματι η ενδοφλέβια μορφίνη συνοδεύεται από την παραπάνω εικόνα (μια μόνο εργασία, βιβλ. 449). Η ομάδα της επισκληρίδιου λεβοβουπιβακαΐνης συνέχισε να δίνει στην ανάλυση HRV την εικόνα των προηγούμενων ημερών, άλλωστε δεν έγινε κάποια διαφοροποίηση στην αγωγή τους. Τα παραπάνω ευρήματα συνηγορούν ότι το προηγούμενος, μέχρι την τρίτη μετεγχειρητική ημέρα, παρόν φαινόμενο καταστολής του συμπαθητικού προς την καρδιά, χάνεται με την αλλαγή σε ενδοφλέβια μορφίνη. Θεωρούμε

ότι η λειτουργική ακεραιότητα των αδενούποδοχέων προστατεύεται λιγότερο αποτελεσματικά με την παραπάνω αλλαγή του σχήματος μετεγχειρητικής αναλγησίας. Αυτή η επαναδιάταξη της ισορροπίας του αυτόνομου μπορεί να συνεισφέρει σε ελαττωμένη μετεγχειρητική ομοιόσταση και σε απώλεια της «προστασίας» της σφύξης προς σφύξη ταλάντωσης. Θεωρητικά, μπορεί να είναι συμπαράγων για αρρυθμογένεση (βλ.παρ.10.2. Ειδικού Μέρους). Οι παρατηρήσεις αυτές στην ανάλυση HRV έλαβαν χώρα στους ασθενείς μας χωρίς να παρατηρηθούν μετεγχειρητικά σημαντικές διαφορές στο κυκλοφορικό, πράγμα που όμως μπορεί να σχετίζεται με τα κριτήρια επιλογής των ασθενών μας.

Απ'ότι φαίνεται, η συνήθης πρακτική της αφαίρεσης του επισκληρίδιου καθετήρα την τρίτη μετεγχειρητική ημέρα δεν στηρίζεται σε επαρκή δεδομένα αναφορικά με τη διέγερση του συμπαθητικού. Ασθενείς που δεν παραπονούνται για πόνο μπορεί να έχουν προσωπική στάση στο πρόβλημά τους, αλλά η καθυστέρηση εξόδου τους από το Νοσοκομείο, οι διάφορες επιπλοκές, η εμφάνιση αρρυθμιών μπορεί, εν μέρει, να εξηγηθούν από τα ευρήματα της μελέτης μας. Επιπλέον, θωρακοτομηθέντες ασθενείς με προβλήματα από το κυκλοφορικό μπορεί να εκτίθενται σε ειδικούς κινδύνους.

10.5 Συμπεράσματα

Από τη μελέτη μας φαίνεται ότι η θωρακική επισκληρίδιος χορήγηση λεβοβουπιβακαΐνης προκαλεί άμεσα (εντός 20-30 λεπτών), και πριν από την επέμβαση, μικρή ελάττωση των LF. Η επίδραση αυτή στο συμπαθητικό συνδυάζεται με μικρή υπερίσχυση του παρασυμπαθητικού (vagal predo-minance), με όρους ανάλυσης HRV. Οι προς το παρόν διαθέσιμες μελέτες για το παρα-πάνω αντικείμενο είναι ελάχιστες.

Παρά την όμοια κλινική εικόνα, η ενδοφλέβιος μετεγχειρητική αναλγησία με μορφίνη δεν συνοδεύεται από αντίστοιχη καταστολή του συμπαθητικού, σε σύγκριση με την επισκληρίδιο χορήγηση λεβοβουπιβακαΐνης. Δεν υπάρχουν προς το παρόν διαθέσιμες μελέτες για το παραπάνω αντικείμενο.

11 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Desporoulos A., Silbermagl S. Εγχειρίδιο φυσιολογίας με έγχρωμο άτλαντα. Μετάφραση- Επιμέλεια: Γ. Κωστόπουλος, Αθήνα, σελ. 50-3, 1989.
2. Merin RG. Pharmacology of the autonomic nervous system. In: Anesthesia, Miller RD (ed), Churchill Livingstone, New York, p.945, 1986.
3. Ιατρού Χ. Το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Στο: Περιεγχειρητική Ιατρική: Παπαδόπουλος Γ, Φίλος Κ, Ιατρού Χ, Βρετζάκης Γ, Εκδόσεις ΕΦΥΡΑ, Ιωάννινα, σελ. 21-30, 2004.
4. Σκούρτης Χ. Το αυτόνομο νευρικό σύστημα και ο αναισθησιολόγος. Πρακτικά Σεμιναρίου F.E.E.A., Θεσσαλονίκη, Νοέμβριος 2004.
5. Σάββας Α. Το φυτικόν νευρικόν σύστημα. Στο: Ανατομική του Ανθρώπου. Μετάφραση-Επιμέλεια: Σ. Σπυροπούλου, Αθήναι, Τόμος Α, σελ. 455-8, 1957.
6. Werner Kahle. Εγχειρίδιο ανατομικής του ανθρώπου. Νευρικό σύστημα και αισθητήρια όργανα. Μετάφραση-Επιμέλεια: Ν. Παπαδόπουλος, Αθήναι, Τόμος 3, σελ. 270-3, 1985.
7. Μπαλτόπουλος Π. Λειτουργική ανατομική του ανθρώπου και άτλας. Τόμος 2^{ος}, Αθήνα 1994.
8. Guyton & Hall. Ιατρική Φυσιολογία. Τόμος 2^{ος}, Κεφάλαιο 60: Το αυτόνομο νευρικό σύστημα – Η μυελώδης μοίρα των επινεφριδίων. Μετάφραση- Επιμέλεια: Ι. Χατζημηνά, Αθήνα 1998.
9. Desporoulos A., Silbermagl S. Εγχειρίδιο φυσιολογίας με έγχρωμο άτλαντα. Μετάφραση- Επιμέλεια: Γ. Κωστόπουλος, Αθήνα 1989.
10. Θεοχαρίδης Θ. Φαρμακολογία. Βασικές έννοιες στην κλινική πράξη. Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα 2001.
11. Werner Kahle. Εγχειρίδιο ανατομικής του ανθρώπου. Εσωτερικά όργανα. Μετάφραση-Επιμέλεια: Ν. Παπαδόπουλος, Αθήναι, Τόμος 2, σελ. 18, 1985.
12. Vander A, Sherman J, Luciano D, Tsakoroulos M. Φυσιολογία του ανθρώπου. Μηχανισμοί λειτουργίας του οργανισμού. Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδη ΧΠ, 8^η Έκδοση, Αθήνα 2001.
13. Vretzakis G, Ferdi E, Papaziogas B, Dragoumanis Ch, Pneumatikos J, Tsangaris I, Tsakiridis K, Konstantinou F. Coronary sinus venoarterial CO₂ difference in different hemodynamic states. Acta Anaesthesiol Belg 55:221-7, 2004.
14. Grittenden MD. Intraoperative metabolic monitoring of the heart: I. Clinical assessment of coronary sinus metabolites. Ann Thor Surg 72: 2220-6, 2001.
15. Miyairi T, Miwa T, Takayama T, et al. Continuous monitoring of coronary sinus oxygen saturation during warm heart surgery. J Thor Cardiovasc Surg 108:794-5, 1994.
16. Vretzakis G, Hatzicostas G, Papaziogas B. Variations of coronary sinus acid-base and gas profile depending on the sampling position during aortocoronary by-pass surgery. J Clin Anesth 15:240-2, 2003.
17. Ahlquist RP: A study of the adrenotropic receptors. Am J Physiol 153:586-94, 1998.
18. Lands A, Arnold A McAuliff IJ et al. Differentiation of receptors system activated by sympathetico-mimetic amines. Nature 214:597-605, 1967.
19. Reid JL, Hamilton C, Hannah JAM. Peripheral alpha 1 and alpha 2 adrenoreceptor mechanisms in blood pressure control. Chest 83 (2) Suppl:302, 1983.
20. McGrath JC. The variety of vascular alpha adrenoreceptors. Trends Pharmacol Sci 4:13- 20, 1983.
21. Mayer SE. Neurohumoral transmission and the autonomic nervous system. In: Pharmacologic Basis of Therapeutics, 6th Edition. Gilman A, Goodman L, (Eds), New York, Macmillan, p.56-61, 1980.
22. Edwards WB, Hingson RA. Continuous caudal anesthesia in obstetrics. Am J Surg 57:459, 1942.

23. Halaszynski TM, Hartmannsgruber BW. Anatomy and physiology of spinal and epidural anesthesia. *Semin Anesth Perioper Med Pain* 17:24-37, 1998.
24. Aguilar JL. Thoracic epidural blockade. *ESA, Refresher Course Lectures RC* 27:140-50, 1995.
25. Brown LD. Spinal epidural and caudal anesthesia. In *Anesthesia*, 4th Ed, Miller DR (Ed), Churchill Livingstone, New York, p.1505-33, 1994.
26. Mangano DT. Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 72:153-84, 1990.
27. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, Chaitman BR, Ewy GA, Fleischmann KE, Fleisher LA, Froehlich JB, Gusberg RJ, Leppo JA, Ryan T, Schlant RC, Winters WL Jr, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell RO, Smith SC Jr. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Circulation*.105:1257-67, 2002.
28. Hopf HB, Tarnow J. Perioperative diagnosis of acute myocardial ischemia. *Anaesthesist* 41:509-19, 1992.
29. Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, et al. Long-term cardiac prognosis following noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group *JAMA* 268:233-9, 1992.
30. Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia: their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 82:1474-506, 1995.
31. Mulcahy D, Keegan J, Cunningham D, et al. Circadian variation of total ischaemic burden and its alteration with anti-anginal agents. *Lancet* 2:755-9, 1988.
32. β -Blocker Study Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. II. Morbidity results. *JAMA* 250:2814-9, 1983.
33. Rocco MB, Barry J, Campbell S, et al. Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 75:395-400, 1987.
34. Willich SN, Pohjola Sintonen S, Bhatia SJ, et al. Suppression of silent ischemia by metoprolol without alteration of morning increase of platelet aggregability in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 79:557-65, 1989.
35. Christopherson R, Beattie C, Frank SM, et al. Perioperative morbidity in patients randomized to epidural or general anesthesia for lower extremity vascular surgery. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. *Anesthesiology* 79: 422-34, 1993.
36. Tuman KJ, McCarthy RJ, March RJ, et al. Effects of epidural anesthesia and analgesia on coagulation and outcome after major vascular surgery. *Anesth Analg* 73:696-704, 1991.
37. Bode RH Jr, Lewis KP, Zarich SW, et al. Cardiac outcome after peripheral vascular surgery: comparison of general and regional anesthesia. *Anesthesiology* 84:3-13, 1996.
38. Blomberg S, Curelaru I, Emanuelsson H, et al. Thoracic epidural anaesthesia in patients with unstable angina pectoris. *Eur Heart J* 10:437-44, 1989.
39. Scott D: Introduction to regional anesthesia 2nd Ed, Fryeburg Mediglobe, Edinburgh, p.81, 1995.
40. Αλεβίζου-Χριστοφορίδου Φρ. Επισκληρίδιος Αναισθησία. Στο: Στοιχεία Περιεργχειρητικής Ιατρικής. Μπαλαμούτσος Ν.Γ (εκδ.). University Studio Press, σ 303-16, Θεσσαλονίκη 2002.
41. Hogan HQ. Lumbar epidural anatomy. A new look by cryomicrotome section. *Anaesthesiology* 75: 767-75, 1991.
42. Murphy TM, Fitzgibbon D: Τεχνικές τοποπεριοχικής αναισθησίας. Στο: Κλινική Αναισθησιολογία, Aitkenhead AP, Jones PM. Επιμέλεια Ελληνικής Έκδοσης: Β. Δημητρίου, Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, σελ. 795-849, 1999.
43. Kopacz JD, Pollock EJ. Thoracic epidural anesthesia for chest and upper abdominal surgery. *Semin Anesth Perioper Med Pain* 17:38-48, 1998.

44. Giebler MR, Scherer UR, Peters J. Incidence of neurologic complication related to thoracic epidural catheterization. *Anaesthesiology* 86:55-63, 1997.
45. Liu Spencer, Carpenter LK, Neal MJ. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome (review article). *Anaesthesiology* 82:1474-506, 1995.
46. Cohen EN. Distribution of local anesthetic agents in the neuraxis of the dog. *Anaesthesiology* 59:191, 1983.
47. Wayne Kleinman MD, Maged Mikhail MD. *Clinical Anesthesiology*. G.Edward Morgan (ed), 4th ed, p.289-323, 2005.
48. Cousins MJ. *Clinical Pharmacology of local anesthetic agents in neural blockading*. In: *Clinical Anesthesia and Pain Management 3rd Edition*. Lippinkott William & Wilkins. 1998.
49. Brian B, Hoffman and Palmer Taylor. Neurotransmission. The Autonomic and Somatic Motor Nervous Systems. In: *The Pharmacological basis of therapeutics*. 10th ed. Hardman J, Limbird L, Gilman A. (editors) Goodman and Gilman's., Mc Graw-hill, ch 6, p.115-52, 2002.
50. Scholz A. Mechanism of local anaesthetics on voltage-gated sodium and other ion channels. *BJA* 89:52-61, 2002.
51. F. Michael Ferrante. The Autonomic nervous system. In: *Postoperative Pain Management*, h3. Churchill Livingstone, 1993.
52. Thomas Hachenberg MD, PhD. Use a thoracic epidural anaesthesia for thoracic surgery and effect on pulmonary function. *Baillier's. Clinical Anaesthesiology* vol. 13(1), p 57-72, 1999.
53. Moss J, Renz CI. The autonomic nervous system. In *Anaesthesia*. 5th Ed. RD Miller (editor), Churchill Livingstone, p.523-76, 1994.
54. Scherer R, Schmutzler M, Giebler R. Complication's related to thoracic epidural analgesia. A prospective study in 1071 surgical patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 37:370-4, 1993.
55. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, Sage D, Futter M, Savile G, Clark J, MacMahon S. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomized trials. *BMJ* 321:1493-7, 2000.
56. Kapral S, Gollmann G, Bachmann D, et al. The effect of thoracic epidural anaesthesia on intraoperative visceral perfusion and metabolism. *Anesth Analg* 88:402-6, 1999.
57. Kehlet H. Modification of response to surgery by neural blockade. Clinical implications. In: *Neural blockade in clinical anaesthesia and management of pain*. Cousins MJ, Bridenbough PO (ed). Lippincrot Raven , Philadelphia p.129-75, 1998.
58. Kimura T, Komatsu T, Takezawa J, Shimada Y. Alterations in spectral characteristics of heart rate variability as a correlate of cardiac autonomic dysfunction after esophagectomy or pulmonary resection. *Anesthesiology* 84:1068- 76; 1996.
59. Licker M, Spiliopoulos A, Tschopp L. M. Influence of thoracic epidural analgesia on cardiovascular autonomic control after thoracic surgery. *Br .J. of Anaesthesia*, vol. 91(4) 525-31, 2003.
60. Malliani A, Pagani M, Lombardi F. Physiology and clinical implications of variability of cardiovascular parameters with focus on heart rate and blood pressure. *Am J Cardiol* Apr 7; 73(10):3C-9C, 1994.
61. Kehlet H: The surgical stress response: Should it be prevented? *Can J Surg* 34:565-7, 1991.
62. Anand KJ, Hickey PR. Halothane-morphine compared with high dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. *N Engl J Med* 326:1-9, 1992.
63. Mangano DT, Siliciano D, Hollenberg M, Leung JM, Browner WS, Goehner P, Merrick S, Verrier E. The Study of Perioperative Ischemia Research Group: Postoperative myocardial ischemia: Therapeutic trials using intensive analgesia following surgery. *Anesthesiology* 76:342-53, 1992.
64. Beattie WS, Buckley DN, Forrest JB. Epidural morphine reduces the risk of postoperative myocardial ischaemia in patients with cardiac risk factors. *Can J Anaesth* 40:532-41, 1993.
65. Wasylak TJ, Abbott FV, English MJM, Jeans M.E. Reduction of post-operative morbidity following patient-controlled morphine. *Can J Anaesth* 37:726-31, 1990.

66. Kaneko M, Saito Y, Kirihara Y, Collins JG, Kosaka Y. Synergistic antinociceptive interaction after epidural coadministration of morphine and lidocaine in rats. *Anesthesiology* 80:137-50, 1994.
67. Sharrock N, Ranawat C, Urquhart B, Peterson M. Factors influencing deep vein thrombosis following total hip arthroplasty under epidural anesthesia. *Anesth Analg* 76: 756-71, 1993.
68. Slogoff S, Keats A. Randomized trial of primary anesthetic agents on outcome of coronary artery bypass operations. *ANESTHESIOLOGY* 70: 179-88, 1989.
69. Mangano DT, Hollenberg M, Fegert G, Meyer ML, London MJ, Tubau JF. Perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery: I. Incidence and severity during the 4 day perioperative period. *J Am Coll Cardiol* 17:843-50, 1991.
70. Hollenberg M, Mangano D, Browner W, London M, Tubau J, Tateo I. Predictors of postoperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 268:205-9, 1992.
71. Leung J, O'Kelly B, Mangano D. Relationship of regional wall motion abnormalities to hemodynamic indices of myocardial oxygen supply and demand in patients undergoing CABG surgery. *Anesthesiology* 73:802-14, 1990.
72. Chierchia S, Brunelli C, Simonetti I, Lazzari M, Maseri A. Sequence of events in angina at rest: Primary reduction in coronary flow. *Circulation* 61:759-68, 1980.
73. Chierchia S, Lazzari M, Freedman B, Brunelli C, Maseri A. Impairment of myocardial perfusion and function during painless myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1:924-30, 1983.
74. Heusch G, Yoshimoto N, Heegemann H, Thamer V. Interaction of methoxamine with compensatory vasodilation distal to coronary stenosis. *Drug Research* 33:1647-50, 1983.
75. Kliks B. Influence of sympathetic tone on ventricular fibrillation threshold during experimental coronary occlusion. *Am J Cardiol* 36:45-9, 1975.
76. Davis R, DeBoer LWV, Maroko PR. Thoracic epidural analgesia reduces myocardial infarct size after coronary artery occlusion in dogs. *Anesth Analg* 65:711-7, 1986.
77. Klassen G. The effect of acute sympathectomy by epidural anesthesia on the canine coronary circulation. *Anesthesiology* 52:8-15, 1980.
78. Stenseth R, Berg EM, Christensen O, Levang OW, Gisvold SE. The influence of thoracic epidural analgesia alone and in combination with general anesthesia on cardiovascular function and myocardial metabolism in patients receiving b-adrenergic blockers. *Anesth Analg* 77:463-8, 1993.
79. Kataja J. Thoracolumbar epidural anesthesia and isoflurane to prevent hypertension and tachycardia in patients undergoing abdominal aortic surgery. *Eur J Anaesthesiol* 8:427-36, 1991.
80. Baron J-F, Coriat P, Mundler O, Fauchet M, Bousseau D, Viars P. Left ventricular global and regional function during lumbar epidural anesthesia in patients with and without angina pectoris: Influence of volume loading. *Anesthesiology* 66:621-7, 1987.
81. Diebel L, Lange P, Schneider F, Mason K, Wilson R, Jacobs L, Dahn M. Cardiopulmonary complications after major surgery: A role for epidural analgesia. *Surgery* 102:660-6, 1987.
82. Yeager MP, Glass DD, Neff RK, Brinck-Johnson T. Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. *Anesthesiology* 66:729-6, 1987.
83. Her C, Kizelshteyn G, Walker V, Hayes D, Lees D. Combined epidural and general anesthesia for abdominal aortic surgery. *J Cardiothorac Anesth* 4:552-7, 1990.
84. Baron JF, Bertrand M, Barre E, Godet G, Mundler O, Coriat P, Viars P. Combined epidural and general anesthesia versus general anesthesia for abdominal aortic surgery. *Anesthesiology* 75:611-8, 1991.
85. Tuman KJ, McCarthy RJ, March RJ, DeLaria GA, Patel RV, Ivankovich AD. Effects of epidural anesthesia and analgesia on coagulation and outcome after major vascular surgery. *Anesth Analg* 73:696-704, 1991.
86. Nishimori M, Low JHS, Ballantyne JC. Epidural pain relief versus systemic opioid-based pain relief for abdominal aortic surgery. *Anesth Analg* vol 103 (6):1577, 2006.

87. Hjorts/o NC, Neumann P, Frosig F, Andersen T, Lindhard A, Rogon E, Kehlet H. A controlled study on the effect of epidural analgesia with local anaesthetics and morphine on morbidity after abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 29:705-16, 1985.
88. Chernow B, Alexander HR, Smallridge RC, Thompson WR, Cook D, Beardsley D. Hormonal responses to graded surgical stress. *Arch Intern Med* 147:1273-8, 1987.
89. Scott NB, Kehlet H. Regional anaesthesia and surgical morbidity. *Br J Surg* 75:199-204, 1988.
90. Modig J, Maripuu E, Sahlstedt B: Thromboembolism following total hip replacement. A prospective investigation of 94 patients with emphasis on the efficacy of lumbar epidural anesthesia in prophylaxis. *Reg Anesth* 11:72-9, 1986.
91. Craig DB. Postoperative recovery of pulmonary function. *Anesth Analg* 60:46-52, 1981.
92. George KA, Chisakuta AM, Gamble JA, Browne GA. Thoracic epidural infusion for postoperative pain relief following abdominal aortic surgery: Bupivacaine, fentanyl or a mixture of both? *Anaesthesia* 47:388-94, 1992.
93. Mourisse J, Hasenbos MAWN, Gielen MJM. Epidural bupivacaine, sufentanil, or the combination for post-thoracotomy pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 36:70-4, 1992.
94. Dahl JB, Rosenberg J, Hansen B, Hjorts/o N-C, Kehlet H. Differential analgesic effects of low-dose epidural morphine and morphine-bupivacaine at rest and during mobilization after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 74:362-5, 1992.
95. Mankikian B, Cantineau JP, Bertrand M, Kieffer E, Sartene R, Viars P. Improvement of diaphragmatic function by a thoracic extradural block after upper abdominal surgery. *Anesthesiology* 68:379-86, 1988.
96. Ford G, Whitelaw W, Rosenal T, Cruse PJ, Guenter CA. Diaphragm function after upper abdominal surgery in humans. *Am Rev Respir Dis* 127:431-6, 1987.
97. Simonneau G, Vivien A, Saberne R, Kuntslinger F, Samii K, Noviant Y, Duroux P: Diaphragm dysfunction induced by upper abdominal surgery: Role of postoperative pain. *Am Rev Respir Dis* 128:899-903, 1983.
98. Beydon L, Hassapopoulos J, Quera MA, Rauss A, Becquemin JP, Bonnet F, Harf A, Goldenberg F. Risk factors for oxygen desaturation during sleep, after abdominal surgery. *Br J Anaesth* 69:137-42, 1992.
99. Sydow FW. The influence of anesthesia and postoperative analgesic management on lung function. *Acta Chirurgica Scandinavica* 550(suppl):159-68, 1988.
100. Frantzides CT, Cowles V, Salaymeh B, Tekin E, Condon RE. Morphine effects on human colonic myoelectric activity in the postoperative period. *Am J Surg* 163:144-9, 1992.
101. Ahn H, Bronge A, Johansson K, Ygge H, Lindhagen J. Effect of continuous postoperative epidural analgesia on intestinal motility. *Br J Surg* 75:1176-78, 1988.
102. Mulroy MF. Local and regional anesthesia. In: *Ambulatory Anesthesia and Surgery*. White PF (ed.), London, England: WB Saunders Co; 406-30, 1997.
103. Enneking K. Local anesthetics: New drugs and new uses. *ASA, Annual Refresher Course Lectures, Lect No 256, p.1-4, 1998.*
104. Mulroy FM. Indication for and contraindications to regional anesthesia. *ASA, Annual refresher Course Lectures, Lect No 114, p.1-7, 1998.*
105. Hartmanngruber WBM, Atanassoff GP. Regional anesthesia versus general anesthesia: Does it make a difference? *Semin Anesth Perioper Med Pain* 17:58-63, 1998.
106. Weissman C. The metabolic response to stress: An overview and update (review article). *Anesthesiology* 73:308-27, 1990.
107. Yeager PM, Glass DD, Neff KR et al. Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. *Anesthesiology* 66:729-36, 1987.
108. Modig J, Borg T, Karlstrom G: Thromboembolism after total hip replacement: Role of epidural and general anesthesia. *Anesth Analg* 62:174-80, 1983.

109. Rosenfeld AB, Beattie C, Christopherson R, et al. The effects of different anesthetic regimens on fibrinolysis and the development of postoperative arterial thrombosis. *Anesthesiology* 79:435-43, 1993.
110. Jahr JS, Thomas E, Rey A, et al. Postoperative pulmonary complications: epidural analgesia using bupivacaine and opioids versus parenteral opioids. *Anesthesiology* 78:666-76, 1993.
111. Urney FW, Lambert HD. Spinal anesthesia associated with reversal of myocardial ischemia. *Anesth Analg* 65:908-10, 1986.
112. Blomberg S, Emanuelsson H, Kvist H, et al. Effects of thoracic epidural anesthesia on coronary arteries and arterioles in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* 73:840-7, 1990.
113. Stenseth R, Bjella L, Berg EM, Christenset O, Levang OW, Gisvold SE. Effect of thoracic epidural analgesia on pulmonary function after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 10:859-65, 1996.
114. Veering BT, Cousins MJ. Cardiovascular and pulmonary effects of epidural anaesthesia. *Anaesth Intens Care* 28: 620-35, 2000.
115. Fractacci MD, Kimball WR. Diaphragmatic shortening after thoracic surgery in humans. Effects of mechanical ventilation and thoracic epidural. *Anesthesiology* 79(4):654-65, 1993.
116. Richman JM, Wu CL. Epidural analgesia for postoperative pain. *Anesthesiol Clin North Am* 23:125-40, 2005.
117. Ballantyne JC, Carr DB, Chalmers TC, et al. Postoperative patient-controlled analgesia: meta-analyses of initial randomized control trials [see comments]. *J Clin Anesth* 5:182-93, 1993.
118. Gottschalk A, Cohen SP, Yang S, et al. Preventing and treating pain after thoracic surgery. *Anesthesiology* 104:594-600, 2006.
119. Davies RG, Myles PS, Graham JM. A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 96:418-26, 2006.
120. Evans H, Steele SM, Nielsen KC, et al. Peripheral nerve blocks and continuous catheter techniques. *Anesthesiol Clin North Am* 23:141-62, 2005.
121. Katz J, Jackson M, Kavanagh BP, et al. Acute pain after thoracic surgery predicts long-term postthoracotomy pain. *Clin J Pain* 12:50-5, 1996.
122. Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery: a review of predictive factors. *Anesthesiology* 93:1123-33, 2000.
123. Ali J, Weisel R, Layug A, Kripke B, Hechtman H. Consequences of postoperative alterations in respiratory mechanics. *Am J Surg* 128:376-82, 1974.
124. Craig DB. Postoperative recovery of pulmonary function. *Anesth Analg* 60:46-52, 1981.
125. Tarhan S, Moffitt E, Sessler A, Douglas W, Taylor W. Risk of anesthesia and surgery in patients with chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Surgery* 74:720-6, 1973.
126. Meyers J, Lembeck L, O'Kane H, Baue A. Changes in functional residual capacity of lung after operation. *Arch Surg* 110:576-83, 1975.
127. Nunn J. Effects of anaesthesia on respiration. *Br J Anaesth* 65:54-62, 1990.
128. Naito Y, Tamai S, Shingu K, Shindo K, Matsui T, Segawa H, Nakai Y, Mori K. Responses of plasma adrenocorticotrophic hormone, cortisol, and cytokines during and after upper abdominal surgery. *Anesthesiology* 77:426-31, 1992.
129. Salomaki TE, Leppaluoto J, Laitinen JO, Vuolteenaho O, Nuutinen LS. Epidural versus intravenous fentanyl for reducing hormonal, metabolic, and physiologic responses after thoracotomy. *Anesthesiology* 79:672-9, 1993.
130. Vedrinne C, Vedrinne JM, Guiraud M, Patricot MC, Bouletreau P. Nitrogen-sparing effect of epidural administration of local anesthetics in colon surgery. *Anesth Analg* 69:354-9, 1989.

131. Kehlet H. Modification of responses to surgery by neural blockade. Clinical implications, Neural Blockade. In *Clinical Anesthesia and Management of Pain*. Edited by Cousins MJ, Bridenbaugh PO. Philadelphia, JB Lippincott, p.145-90, 1988.
132. Salo M. Effects of anaesthesia and surgery on the immune response. *Acta Anaesthesiol Scand* 36:201-20, 1992.
133. Toft P, Svendsen P, Tonnesen E, Rasmussen JW, Christensen NJ. Redistribution of lymphocytes after major surgical stress. *Acta Anaesthesiol Scand* 37:245-9, 1993.
134. Salo M. Effects of lignocaine and bupivacaine on immunoglobulin synthesis in vitro. *Eur J Anaesthesiol* 7:133-40, 1990.
135. Rem J, Brandt MR, Kehlet H. Prevention of postoperative lymphopenia and granulocytosis by epidural analgesia. *Lancet* 1:283-4, 1980.
136. Rimback G, Cassuto J, Wallin G, Westlander G. Inhibition of peritonitis by amide local anesthetics. *Anesthesiology* 69:881-6, 1988.
137. Cassuto J, Nellgard P, Stage L, Jonsson A. Amide local anesthetics reduce albumin extravasation in burn injuries. *Anesthesiology* 72:302-7, 1990.
138. Cousins JM, Bernadette T, Veering BD. Epidural neural blockade. In: *Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain*, 3rd Ed, Cousins MJ, Bridenbaugh PO (Eds), Lippincott-Raven, Philadelphia, p.243-320, 1998.
139. Von Dossow V, Welte M, Zaune U, Martin E, Walter M. Thoracic epidural anesthesia combined with general anesthesia: the preferred anesthetic technique for thoracic surgery. *Anesth Analg*, 92(4): 848-54, 2001.
140. Kawamoto M, Matsumoto C, Yuge O. Atropine premedication attenuates heart rate variability during high thoracic epidural anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 40(9):1132-7, 1996.
141. Horlocker T. Regional anesthesia and coagulation. *ASA, Annual Refresher Courses in Anesthesiology* 26:81-94, 1998.
142. Breivik H. Neurological complications in association with spinal and epidural analgesia – Again. *Acta Anaesthesiol Scand* 42:609-13, 1998.
143. Tryba. Low Molecular weight heparins and heparinoids, risks and benefits. The FDA Alert. *ESA, Refresher Courses Lectures RC No 1, 77-81, 1999.*
144. Vandermeulen PE, Van Aken H, Vermynen J. Anticoagulants and spinal – epidural anesthesia. *Anesth Analg* 79:1165-77, 1994.
145. Horlocker T, Wedel JD, Schroeder RD et al. Perioperative antiplatelet therapy does not increase the risk of spinal hematoma associated with regional anesthesia. *Anesth Analg* 80:303-9, 1995.
146. Wedel JD. Neurologic complications of spinal and epidural anesthesia. *ASA Annual Refresher Course Lectures, Lect No 116, p 1-7, 1998.*
147. Wulf H. Epidural anaesthesia and spinal haematoma. *Can J Anaesth* 43:1260-71, 1996.
148. Odoom JA, Sih IL. Epidural analgesia and anticoagulant therapy. Experience with one thousand cases of continuous epidurals. *Anaesthesia* 38:254-9, 1983.
149. Horlocker T, Wedel JD. Neurologic complications of spinal and epidural anesthesia (review article). *Regional Anesth Pain Med* 5:83-98, 2000.
150. Konstantinidou AS, Balamoutsos NG. Paraplegia in a patient who by missed the insertion of an epidural catheter (letter). *Anesth Analg* 82:1110, 1996.
151. Breivik H. Infectious complications of epidural anaesthesia and analgesia. *Cur Opin Anesthesiol* 12:573-7, 1999.
152. Παρλαπάνη Α. Τοπικά Αναισθητικά. Εκδόσεις UNIVERSITY STUDIO PRESS, Θεσ/νίκη, 1991.
153. Strichartz GR, Covino BG. Local Anesthetics. In *"Anesthesia"* Miller DR (ed), Churchill Livingstone Inc, New York, Edinburgh, London, Melbourne 1990.

154. Stoelting RK. Local Anesthetics. In "Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice" Stoelting RK (ed). Lippincott Company, Philadelphia 1987.
155. Ritchie JM, Greeme NM. Local Anesthetics. In "The Pharmacological Basis of Therapeutics" Goodman AG, Goodman LS, Gilman A (Eds) 6th ed. Macmillan, New York, Edinburgh, London, Melbourne 1990.
156. Bromage RP, Robson JG. Concentrations of lignocaine in blood after intravenous, intramuscular, epidermal and endotracheal administration. *Anaesthesia* 16:461, 1961.
157. Moore DC. Local Anesthetic Drugs. In "Regional Block" Moore DC (ed) 40th. Charles C, Publisher, Springfield, Illinois, USA 1969.
158. Yukioka H, Yoshimoto N, Nishimura K, Fujimori M. Intravenous lidocaine as a suppressant of coughing during tracheal intubation. *Anesth Analg* 64:1189-92, 1985.
159. Cassuto J, Wallin G, Hogstrom S, Faxen A, Rimback G. Inhibition of postoperative pain by continuous low-dose intravenous infusion of lidocaine. *Anesth Analg* 64:971-4, 1986.
160. Atkinson DI. The mode of action of intravenous regional anaesthetics. *Acta Anaesthesiol Scand* 36:131-4, 1969.
161. Bonica JJ. Ο ρόπος του Αναισθησιολόγου εις την αντιμετώπισιν του πόνου. . Στο: Κλινική Αναισθησιολογία, Aitkenhead AP, Jones PM. Επιμέλεια Ελληνικής Έκδοσης: Β. Δημητρίου, Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, σελ.72-80, 1973.
162. Cousins MJ, Bridenbaugh PO. Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain. Lippincott Company, Philadelphia, Toronto p.586, 1980.
163. Mingus ML. Recovery advantages of regional anesthesia compared with general anesthesia: Adult patients. *J Clin Anesthesia* 7:628-33, 1995.
164. Callesen T, Schouenborg L, Nielsen D et al. Combined epidural-spinal opioid-free anaesthesia and analgesia for hysterectomy. *Br J Anaesth* vol 82(6):881-5, 1999.
165. Etches RC, Gammer TL, et al. Patient-controlled epidural analgesia after thoracotomy. A comparison of meperidine with and without bupivacaine. *Anesth Analg* vol 83(1):81-6, 1996.
166. O Hara, Dorene A, M.D., et al. The effects of anesthetic technique on postoperative outcomes in hip fracture repair. *Anesthesiology* vol 92(4):947-57, 2000.
167. Practice Guidelines for Obstetrical Anesthesia. A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetrical Anesthesia. *Anesthesiology* vol. 90, No2, 1999.
168. Tucker GT, Cooper S, Littlewood D, Buckley SP et al. Observed and predicted accumulation of local anaesthetic agent during continuous extradural analgesia. *Br J Anaesth* 49:237, 1977.
169. Braid DP, Scott DB. The systemic absorption of local analgesic drugs. *Br J Anaesth* 37:394, 1965.
170. Scott DB, Jebson PJ, Brain DP et al. Factors affecting plasma levels of lignocaine and prilokaine. *Br J Anaesth* 44:1040, 1972.
171. Dhuner KG. Frequency of general side reactions after regional anaesthesia with mepivacaine with and without vasoconstrictors. *Acta Anaesthesiol Scand* 48 [suppl]:23, 1972.
172. Katz J. The distribution of 14C-labelled lidocaine injected intravenously in the rat. *Anesthesiology* 29:249, 1968.
173. Foldes FF, Davidson GM, Duncaff D, Kawabara J. The intravenous toxicity of local anesthetic agents in man. *Clin Pharmacol Ther* p.328, 1965.
174. Akerman B, Astrom A, Ross S, Telc A. Studies on the absorption, distribution and metabolism of labeled prilocaine and lidocaine in some animal species. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 24:389, 1966.
175. Nation RL, Triggs EJ, Selig M. Lignocaine kinetics in cardiac and aged subjects. *Br J Clin Pharmacol* 4:439, 1977.
176. Thomson PD, Melmon KL, Richardson JA et al. Lidocaine pharmacokinetics in advanced heart failure, liver disease and renal failure in humans. *Ann Intern Med* 78:499, 1973.

177. Ritchie JM, Ritchie B, Greengard P. The active structure of local anesthetics. *J Pharmacol Exp Ther* 150:152, 1965.
178. Bromage PR. Mechanism of action of extradural analgesia. *Br J Anaesth* 47:199, 1975.
179. Covino BG, Bush DF. Clinical evaluation of local anesthetic agents. *Br J Anaesth suppl* 47:289, 1975.
180. Swerdlow M and Jones R. The duration of action of bupivacaine, prilokaine and lignocaine. *Br J Anaesth* 42:335, 1970.
181. Sinclair CJ, Scott DB. Comparison of bupivacaine and etidocaine in extradural blockade: *Br J Anaesth* 56:147, 1984.
182. Scott DB, Mc Clure JH, Giasi RM, Seo J, Covino BG. Effects of concentration of local anaesthetic drugs in extradural block. *Br J Anaesth* 52:1033, 1980.
183. Raj PP, Denson DD. Prolonged analgesia technique with local anesthetics. In Raj PP (ed): *Practical Management of Pain*. 1st Ed. Year Book, Chicago, p687, 1986.
184. Mogensen T, Dirks W, Bigler D et al. No tachyphylaxiw during postoperative continuous epidural 0,125% bupivacaine infusion. *Reg Anesth* 13: 117, 1988.
185. Bromage PR, Pettigrew RT, Crowell DE. Tachyphylaxis in epidural analgesia: Augmentation and decay of local anesthesia. *J Clin Pharmacol J New Drugs* 9:30, 1969.
186. Wagman IH, De Jong RH, Prince DA. Effects of lidocaine on the central nervous system. *Anesthesiology* 28:155, 1967.
187. Tanaka K, Yamasaki M. Blocking of cortical inhibitory synapses by intravenous lidokaine. *Nature* 209:207, 1966.
188. Scott DB. Toxicity caused by local anesthetic drugs (editorial). *Br J Anaesth* 53:553, 1981.
189. Engleson S. The influence of acid-base changes on central nervous system toxicity of local anesthetic agents. I. An experimental study in cats. *Acta Anaesthesiol Scand* 18:79, 1974.
190. Scott DB. Evaluation of clinical tolerance of local anesthetic agents. *Br J Anaesth, suppl* 47:328, 1975.
191. Burnery RG, DiFazio Ca, Foster JA. Effect of pH on protein binding of lidokaine. *Anesth Analg* 57:478, 1978.
192. Lynch X. Depression of myocardial contractility in vitro by bupivacaine, etidocaine and lidocaine. *Anesth Analg* 65:551, 1986.
193. Blaim MR. Cardiovascular pharmacology of local anesthetics. *Br J Anaesth, suppl* 47:247, 1975.
194. Nishimura N, Morioka T, Sato S, Kuba T. Effects of local anesthetic agents on the peripheral vascular system. *Anesth Analg* 44:135, 1965.
195. Liu P, Feldman HS, Covino BG et al. Acute cardiovascular toxicity of procaine, chlorprocaine and tetracaine in anesthetized ventilated dogs. *Reg Anaesth* 7:14, 1982.
196. Liu P, Feldman HS, Covino BG et al. Acute cardiovascular toxicity of intravenous amide local anesthetic in anesthetized ventilated dogs. *Anesth Analg* 61:317, 1982.
197. Reiz S, Nath S. Cardiotoxicity of local anestheticagents. *Br J Anaesth* 58:342, 1986.
198. Chadwick HS. Toxicity and resuscitationin lidocaine or bupivacaine-infused cats. *Anesthesiology* 63(4):385-90, 1985.
199. Sage DJ, Feldman HS, Arthur GR et al. Influence of lidocaine and bupivacaine on isolated pig atria in the presence of acidosis and hypoxia. *Anesth Analg vol* 63(1):1-7, 1983.
200. Thigpen JW, Kotelko DM, Shnider SM et al. Bupivacaine cardiotoxicity in hypoxic-acidotic sheep. *Anesth Analg vol* 64(11):1089-96, 1985.
201. Adoumie R, Shennib H, Brown R, et al. Differential lung ventilation. Applications beyond the operating room. *J Thorac Cardiovasc Surg* 105:229-33, 1993.

202. Gass GD, Olsen GN. Preoperative pulmonary function testing to predict postoperative morbidity and mortality. *Chest* 89(1):127-35, 1986.
203. Tisi GM. State of the art. Preoperative evaluation of pulmonary function. Validity, indications and benefits. *Am Rev Respir Dis* 119:293-310, 1979.
204. Pearce AC, Jones RM. Smoking and anesthesia: Preoperative abstinence and perioperative morbidity. *Anesthesiology* 61:576-85, 1984.
205. Bishop MI. Bronchospasm. Successful management. ASA, Annual Refresher Course Lectures, Lect No 174:1-7, 1998.
206. Αστέρη Θ, Μούτσος Α. Αναισθησία για θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις. Στο: Στοιχεία Περιεγχειρητικής Ιατρικής. Μπαλαμούτσος Ν. UNIVERSITY STUDIO PRESS, Θεσσαλονίκη, σ.425-41, 2002.
207. Javier H. Campos, MD. An update on bronchial blockers during lung separation techniques in adults. *Anesth Analg* vol. 97 (5):1266-74, 2003.
208. Magill JW. Anaesthesia in thoracic surgery with special reference to lobectomy. *Proc R Soc Med* 29:643-53, 1936.
209. Ginsberg BJ. New technique for one-lung anesthesia using an endobronchial blocker. *J Thorac Cardiovasc Surg* 82:542-6, 1981.
210. Nino M, Body SC, Hartigan PM. The use of a bronchial blocker to rescue an ill-fitting double-lumen endotracheal tube. *Anesth Analg* 91:1370-1, 2000.
211. Capdeville M, Hall D, Koch CG. Practical use of a bronchial blocker in combination with a double-lumen endotracheal tube. *Anesth Analg* 87:1239-41, 1998.
212. Otruba Z, Oxorn D. Lobar bronchial blockade in bronchopleural fistula. *Can J Anaesth* 39:176-8, 1992.
213. Arnar D, Desiderio DP, Bains MS, Wilson SR. A novel method of one-lung isolation using a double endobronchial blocker technique. *Anesthesiology* 95:1528-30, 2001.
214. Vretzakis G, Dragoumanis C, Papaziogas B, Mikroulis D. Improved oxygenation one-lung ventilation achieved with an embolectomy catheter acting as a selective lobar endobronchial blocker. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 19:270-2, 2005.
215. Inoue H, Shohtsu A, Ogawa J, et al. New device for one-lung anesthesia: endotracheal tube with movable blocker. *J Thorac Cardiovasc Surg* 83:940-1, 1982.
216. Campos JH. Effects on oxygenation during selective lobar versus total lung collapse with or without continuous positive airway pressure. *Anesth Analg* 85:583-6, 1997.
217. Campos JH, Ledet C, Movers JR. Improvement of arterial oxygen saturation with selective lobar bronchial block during hemorrhage in a patient with previous contralateral lobectomy. *Anesth Analg* 81:1095-6, 1995.
218. Hagihira S, Maki N, Kawaguchi M, Slinger P. Selective bronchial blockade in patients with previous contralateral lung surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 6:638-42, 2002.
219. Benumof JL, Gaughan SD, Ozaki G. The relationship among bronchial blocker cuff inflation volume, proximal airway pressure, and seal of the bronchial blocker cuff. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 6:404-8, 1992.
220. Hannallah SM, Benumof JL. Comparison of two techniques to inflate the bronchial cuff of the Univent ® tube. *Anesth Analg* 75:784-7, 1992.

221. Hagihira S, Takashina M, Mori T, Yoshiya I. One lung ventilation in patients with difficult airways. *J Cardiothorac Vase Anesth* 12:186-8, 1995.
222. Baraka A. The Univent ® tube can facilitate difficult intubation in a patient undergoing thoracoscopy. *J Cardiothorac Vase Anesth* 10:693-4, 1996.
223. Ransom ES, Carter LS, Mund GD. Univent ® tube: a useful device in patients with difficult airways. *J Cardiothorac Vase Anesth* 9:725-7, 1995.
224. Campos JH. Difficult airway and one-lung ventilation. *Curr Rev Clin Anesth* 22:197-208, 2002.
225. Garcia-Aguado R, Mateo EM, Tommasi-Rosso M, et al. Thoracic surgery and difficult intubation: another application of the Univent ® tube for one-lung ventilation. *J Cardiothorac Vase Anesth* 7:925-6, 1997.
226. Takenaka I, Aoyama K, Kadoya T. Use of the Univent ® bronchial blocker tube for unanticipated difficult endotracheal intubation. *Anesthesiology* 93:590-1, 2000.
227. Beller J, Garcia-Aguado R, DeAndres J, et al. Selective bronchial intubation with the Univent ® System in patients with a tracheostomy. *Anesthesiology* 79:1453-4, 1993.
228. Dhamee MS. One-lung ventilation in patient with a fresh tracheostomy using the tracheostomy tube and a Univent ® endobronchial blocker. *J Cardiothorac Vase Anesth* 1:124-5, 1997.
229. Inoue H, Shohtsu A, Ogawa J, et al. Endotracheal tube with movable blocker to prevent aspiration of bleeding. *Ann Thorac Surg* 37:497-9, 1984.
230. Herenstein R, Russo JR, Moonka N, Capan I. Management of one-lung anesthesia in an anticoagulated patient. *Anesth Analg* 67:1120-2, 1988.
231. Ransom E, Detterbeck F, Klein JJ, Norfleet EA. Univent ® tube provides a new technique for jet ventilation. *Anesthesiology* 84:724-6, 1996.
232. Williams H, Gothard J. Jet ventilation in a Univent ® tube for sleeve pneumonectomy. *Eur J Anaesthesiol* 18:407-9, 2000.
233. Benumof JL, Gaughan S, Ozaki GT. Operative lung constant positive airway pressure with the Univent ® bronchial blocker tube. *Anesth Analg* 74:406-10, 1992.
234. Baraka A, Sibai AN, Nawfal M, Muallem M. Underwater seal for CPAP oxygenation during one-lung ventilation by a Univent ® tube. *Middle East J Anesthesiol* 13:581-3, 1996.
235. Doi Y, Uda R, Akatsuka M et al. Damaged Univent® tubes. *Anesth Analg* 87:732-3, 1998.
236. Harioka T, Hosoi S, Nomura K. Foreign body in the trachea originated from the inner wall of the Univent ® tube (letter). *Anesthesiology* 89:1596, 1998.
237. Aral T, Hatano Y. Yet another reason to use a fiberoptic bronchoscope to properly site a double-lumen tube. *Anesthesiology* 66:581-2, 1987.
238. Campos JH, Kernstine KH. A structural complication in the torque control blocker Univent ®: fracture of the blocker cap connector. *Anesth Analg* 96:630-1, 2003.
239. Peragallo RA, Swenson JD. Congenital tracheal bronchus: the inability to isolate the right lung with a Univent ® bronchial blocker tube. *Anesth Analg* 91:300-1, 2000.
240. Asai T. Failure of the Univent ® bronchial blocker in sealing the bronchus (letter). *Anaesthesia* 54(1):97, 1999.

241. Thielmeier KA, Anwar M. Complication of the Univent ® tube (letter). *Anesthesiology* 84:491, 1996.
242. Dougherty P, Hannallah M. A potentially serious complication that resulted from improper use of the Univent ® tube. *Anesthesiology* 77:835-6, 1992.
243. Baraka A, Nawfal M, Kawkabani N. Severe hypoxemia after suction of the non-ventilated lung via the bronchial blocker lumen of the Univent ® tube. *J Cardiothorac Vase Anesth* 10:694-5, 1996.
244. Schwartz DE, Yost CS, Larson MD. Pneumothorax complicating the use of a Univent ® tube. *Anesth Analg* 76:443-5, 1993.
245. Campos JH, Reasoner DK, Movers JR. Comparison of a modified double-lumen endotracheal tube with a single-lumen tube with enclosed bronchial blocker. *Anesth Analg* 83:1268-72, 1996.
246. Campos JH, Massa CF. Is there a better right-sided tube for one-lung ventilation ? A comparison of the right-sided double-lumen tube with the single-lumen tube with right-sided enclosed bronchial blocker. *Anesth Analg* 86:696-700, 1998.
247. Arndt GA, Kranner PW, Rusy DA, Love R. Single-lung ventilation in a critically ill patient using fiberoptically directed wire-guided endobronchial blocker. *Anesthesiology* 90:1484-6, 1999.
248. Arndt GA, DeLessio ST, Kranner PW, et al. One-lung ventilation when intubation is difficult: presentation of a new endobronchial blocker. *Acta Anaesthesiol Scand* 43:356-8, 1999.
249. Arndt GA, Buchika S, Kranner PW, DeLessio ST. Wire-guided endobronchial blockade in a patient with limited mouth opening. *Can J Anaesth* 46:87-9, 1999.
250. Campos JH, Kernstine KH. Use of the wire-guided endobronchial blocker for one-lung anesthesia in patients with airway abnormalities. *J Cardiothorac Vase Anesth* 17:352-4, 2003.
251. Tobias JD. Variations on one-lung ventilation. *J Clin Anesth* 13:35-9, 2001.
252. Ng JM, Hartigan PM. Selective lobar bronchial blockade following contralateral pneumonectomy. *Anesthesiology* 98:268-70, 2003.
253. Kabon B, Waltl B, Leitgeb J, et al. First experience with fiberoptically directed wire-guided endobronchial blockade in severe pulmonary bleeding in an emergency setting. *Chest* 120:1399-402, 2001.
254. Grocott HP, Scales G, Schinderje D, King K. A new technique for lung isolation in acute thoracic trauma. *J Trauma* 49:940-2, 2000.
255. Arndt GA, Kranner PW, Valdes-Mura H. Reversal of hypoxemia using insufflation of oxygen during one-lung ventilation with a wire-guided endobronchial blocker (letter). *J Cardiothorac Vase Anesth* 15:144, 2001.
256. Arndt GA, Kranner PW, Rusy DA, Love R. Single-lumen ventilation in a critically ill patient using fiberoptically directed wire-guided endobronchial blocker. *Anesthesiology* 90:1484-6, 1999.
257. Benumof JL, Alfety DD. Anesthesia for thoracic surgery. In: *Anaesthesia*, 3rd Ed, Miller RD (Ed), Churchill - Livingstone, New York, p.1517-603, 1990.
258. Strange C. Double-lumen endotracheal tubes. *Clinics Chest Med* 12:497-506, 1991.
259. Tarhan S, Mooffitt EA. Principles of thoracic anesthesia. *Surg Clin North Am* 53:813-26, 1973.
260. Werner O, Malmkvist G, Beckman A, Stahle S, Nordstrom L. Gas exchange and haemodynamics during thoracotomy. *Br J Anaesth* 56:1343-49, 1984.

261. Benumof JL. Physiology of the open chest and one lung ventilation. In: Thoracic Anesthesia, Kaplan JA (Ed), Churchill Livingstone, New York, p.287-316, 1983.
262. Rehder K. Postural changes in respiratory function. *Acta Anaesthesiol Scand* 42(113):13-6, 1998.
263. Hedenstierna G, Standberg A, Bismar B, et al. Functional residual capacity, thoracoabdominal dimension and central blood volume during general anaesthesia with muscle paralysis and mechanical ventilation. *Anesthesiology* 62:247-54, 1985.
264. Benumof JL. General respiratory physiology and respiratory function during anesthesia. In: Anesthesia for thoracic surgery, 1st Ed, Benumof JI (Ed), W B Saunders, Philadelphia, p.39-103, 1987.
265. Rehder K, Hatch DJ, Sessler AD, Fowler WS. The function of each lung of anesthetized and paralyzed man during mechanical ventilation. *Anesthesiology* 37:16-26, 1972.
266. Kerr JH. Ventilation and blood flow during thoracic surgery. In: Thoracic anaesthesia. Clinical anaesthesiology. Gothard JWW (Ed). London, Bailliere Tindall, p.61-78, 1987.
267. Katz JA, Laverne RG, Fairley HB, Thomas AN. Pulmonary oxygen exchange during endobronchial anesthesia. *Anesthesiology* 56:164-71, 1982.
268. Torda TA, McCulloch CH, O'Brien HD, Wright JS, Horton DA. Pulmonary venous admixture during one-lung anaesthesia. *Anesthesia* 29: 272-9, 1974.
269. Kerr JH, Crampton Smith A, Prys-Roberts C, Meloche R, Foex P. Observations during endobronchial anaesthesia II: Oxygenation. *Br J Anaesth* 46:84-92, 1974.
270. Benumof JL. One lung ventilation and hypoxic pulmonary vasoconstriction: Implication for anesthetic management. *Anesth Analg* 64:821-33, 1985.
271. Lumb PD, Silvay G, Weinreich AI, Shiang H. A comparison of the effects of continuous ketamine infusion and halotane on oxygenation during one-lung anaesthesia in dogs. *Can Anaesth Soc J* 26:394-401, 1979.
272. Augustine SD, Benumof JL. Halotane and isoflurane do not impair oxygenation during one-lung anesthesia in patients undergoing thoracotomy. *Anesthesiology* 61:484, 1984.
273. Rogers SN, Benumof JL. Halotane and isoflurane do not decrease PaO₂, during one-lung ventilation in intravenously anesthetized patients. *Anesth Analg* 64:946-54, 1985.
274. Rees DI, Gaines GY. One-lung anesthesia – a comparison of pulmonary gas exchange during anesthesia with ketamine or enflurane. *Anesth Analg* 63:521-5, 1984.
275. Steegers PA. Propofol and alfentanil anesthesia during one-lung ventilation. *J Cardiothorac Anesth* 4:194-9, 1990.
276. Aalto-Setälä M, Heinonen J, Salorinne Y. Cardiorespiratory function during thoracic anaesthesia: a comparison of two-lung ventilation and one-lung ventilation with and without PEEP5. *Acta Anaesth Scand* 19:287-95, 1975.
277. Cohen E, Eisenkraft JB, Thys DM, Kirschner PA, Kaplan JA. Oxygenation and hemodynamic changes during one-lung ventilation: Effects of CPAP10, PEEP10, and CPAP10/PEEP10. *J Cardiothorac Anesth* 2:34-40, 1988.
278. Desiderio DP, Wong G, Shah NK, Liu J, Loughin CJ, Bedford RF. A clinical evaluation of pulse oximetry during thoracic surgery. *J Cardiothorac Anesth* 4:30-4, 1990.
279. Rees DL, Wansborough SR. One-lung anesthesia: percent shunt and arterial oxygen tension during continuous insufflation of oxygen to the nonventilated lung. *Anesth Analg* 61:507-12, 1982.
280. Malmkvist G. Maintenance of oxygenation during one-lung ventilation. Effect of intermittent reinflation of the collapsed lung with oxygen. *Anesth Analg* 68:763-6, 1989.
281. Capan LM, Turndoff H, Patel C, Ramanathan S, Acinapura A, Chalon J. Optimization of arterial oxygenation during one-lung anesthesia. *Anesth Analg* 59:847-51, 1980.

282. Jenkins J, Cameron EWJ, Milne AC, Hunter RM. One lung anaesthesia. Cardiovascular and respiratory function compared with conventional and high frequency jet ventilation. *Anaesthesia* 42:938-43, 1987.
283. Howland WS, Carlon GC, Goldiner PL et al. High frequency jet ventilation during thoracic surgical procedures. *Anesthesiology* 67:1009-12, 1987.
284. El-Baz NM, Kittle CF, Faber LP, Welser W. High frequency jet ventilation with uncuffed endobronchial tube. *J Thorac Cardiovasc Surg* 84:823-8, 1982.
285. McCarthy G, Coppel DL, Gibbons JR, Cosgrove J. High frequency jet ventilation for bilateral bullectomy. *Anaesthesia* 42:411-4, 1987.
286. McKinney M, Coppel DL, Gibbons JR, Cosgrove J. A new technique for sleeve resection and major bronchial resection using twin catheters and high frequency jet ventilation. *Anaesthesia* p.25-26, 1988.
287. Sherry KM, Jones HM, Aveling W. Insertion of intratracheal stends. Anaesthetic management using high frequency jet ventilation or cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 42:61-6, 1987.
288. Obara H, Maekawa N, Iwai S, Yamamoto T, Marukawa A. Reconstruction of the trachea in children with tracheal stenosis by using jet ventilation. *Anesthesiology* 68:441-3, 1988.
289. Lees WM. Thoracic incisions. In: *General Thoracic Surgery*. Shields TW (Ed), 2nd ed, Philadelphia, Lea & Febiger, p.305-14, 1983.
290. Ashour M. Modified muscle sparing posterolateral thoracotomy. *Thorax* 45:935-38, 1990.
291. Bethencourt DM, Holmes EC. Muscle-sparing posterolateral thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 45:337, 1988.
292. Lemmer JH, Gomez NM, Symreng T, Ross AF, Rossi NP. Limited lateral thoracotomy: improved postoperative function. *Arch Surg* 125:673-7, 1990.
293. Hazelrigg SR, Boley TM, Schmaltz RA, Johnson JA, Curtis JJ. The effect of muscle-sparing versus standard posterolateral thoracotomy on pulmonary function, muscle strength, and postoperative pain. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101:394-401, 1991.
294. Karwande SV, Pruitt JC. Amuscle-saving posterolateral thoracotomy incision. *Chest* 96: 1426-7, 1989.
295. Mitchell RL. The lateral limited thoracotomy incision: standard for pulmonary operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 99:590-6, 1990.
296. McElvein RB, Nasca RJ, Dunham WK, Zorn GL Jr. transthoracic exposure for anterior spinal surgery. *Ann Thorac Surg* 45:278-3, 1988.
297. Westfall SH, Behooz AA, Merenda JT, Naunheim KS, Conners RH, Kaminski DL, Weber TR. Exposure of the anterior spine. Technique, complications and results in 85 patients. *Am J Surg* 154:700-4, 1997.
298. Hughes R, Gao F. Pain control for thoracotomy. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 5(2):56-60, 2005.
299. G Brodner MD, H van Aken MD, H Kehlet MD. Influence of thoracic epidural anaesthesia on the metabolic stress response. *Baillere's Clinical Anaesthesiology* 13(1):23-9, 1999.
300. Abraham E. Physiologic stress and cellular ischemia: relationship to immunosuppression and susceptibility to sepsis. *Critical Care Medicine* 19:613-18, 1991.
301. Kurz A, Sessler DI & Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of wound infection and temperature group. *New England Journal of Medicine* 334:1209-15, 1996.
302. Salo M. Effects of anaesthesia and surgery on the immune response. *Acta Anaesth Scandinavica* 36(3):201-20, 1992.
303. Davis JM, Albert JD, Tracy KJ et al. increased neutrophil mobilization and decreased chemotaxis during cortisol and epinephrine infusions. *Journal of Trauma* 31:725-31, 1991.

304. Salo M & Nissila M. Cell-mediated and humoral immune responses to total hip replacement under spinal or general anaesthesia. *Acta Anaesth Scand* 34:241-8, 1990.
305. Ayala A, Ertel W & Chaudry IH. Trauma-induced suppression of antigen presentation and expression of major histocompatibility class II antigen complex in leukocytes. *Shock* 5:79-90, 1996.
306. Holbrook NK, Cox WI & Horner HC. Direct suppression of natural killer activity in human peripheral blood leukocyte cultures by glucocorticoids and its modulation by interferon. *Cancer Research* 43:4019-25, 1983.
307. Irwin M, Vale W & Rivier C. Central corticotrophin-releasing factor mediates the suppressive effect of stress on natural killer cytotoxicity. *Endocrinology* 126:2837-44, 1990.
308. Beilin B, Shavit Y, Cohn S & Kedar E. Narcotic-induced suppression of natural killer cell activity in ventilated and nonventilated rats. *Clinical Immunology and Immunopathology* 64:173-6, 1992.
309. Colacchio TA, Yeager MP & Hildebrandt MP. Perioperative immunomodulation in cancer surgery. *American Journal of Surgery* 167:174-9, 1994.
310. Liu S, Carpenter RL & Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 82:1474-506, 1995.
311. Slinger PD. Thoracic anaesthesia. In: *International Anaesthesia Research Society 2004 Review Course Lectures*, Tampa, FL, p.116-22, 2004.
312. Watson A, Allen PR. Influence of thoracic epidural analgesia on outcome after resection for esophageal cancer. *Surgery* 115:429-32, 1994.
313. Licker M, de Perrot M, Hohn L, et al. Perioperative mortality and major cardio-pulmonary complications after lung surgery for nonsmall cell carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 15:314-19, 1999.
314. Concha M, Dagnino J, Cariaga M, Aguilera J, Aparicio R, Guerrero M. Analgesia after thoracotomy: epidural fentanyl/bupivacaine compared with intercostal nerve block plus intravenous morphine. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 18:322-6, 2004.
315. Jones JL, Rung GW. Pain management for thoracic procedures. In: *A practical approach to cardiac anesthesia*. 2nd ed. Hensley Fr A, Jr, MD and Martin D E, MD (Ed). Little, Brown and Company, Boston New York Toronto London, p.661-73, 1995.
316. Hansdottir V, Woestenborghs R, Nordberg G. The pharmacokinetics of continuous epidural sufentanil and bupivacaine infusion after thoracotomy. *Anesth Analg* 83:401-6, 1996.
317. Vogt A, Steieger DS, Theurillat C, Curatolo M. Single-injection thoracic paravertebral block for postoperative pain treatment after thoracoscopic surgery. *Br J Anaesth* 95:816-21, 2005.
318. Eason MJ, Wyatt R. Paravertebral thoracic block- a reappraisal. *Anaesthesia* 34:638-42, 1979.
319. Lang SA. The use of nerve stimulator for thoracic paravertebral block. *Anesthesiology* 97:52, 2002.
320. Wheeler LJ. Peripheral nerve stimulation end-point for thoracic paravertebral block. *Br J Anaesth* 86:598-9, 2001.
321. Berrisford, Sabanathan SS. Direct access to the paravertebral space at thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 49:854, 1990.
322. Lonnqvist PA. Pre-emptive analgesia with thoracic paravertebral blockade. *Br J Anaesth* 95:727-8, 2005.
323. Richardson J, Sabanathan S, Jones J. A prospective, randomized comparison of preoperative and continuous balanced epidural or paravertebral bupivacaine on postthoracotomy pain, pulmonary function and stress responses. *Br J Anaesth* 83:387-92, 1999.
324. Coveney E, Weltz CR, Greengrass R, Iglehart D, Leight GS, Steele SM, Lyerly HK. Use of paravertebral block anesthesia in the surgical management of breast cancer. *Ann Surg* 227:496-501, 1998.
325. Karmakar MK. Thoracic paravertebral block. *Anesthesiology* 95:771-80, 2001.

326. Naja Z, Lonnqvist PA. Somatic paravertebral nerve blockade. *Anaesthesia* 56:1181-8, 2001.
327. Lonnqvist PA, MacKenzie J, Soni AK. Paravertebral blockade: failure rate and complications. *Anaesthesia* 50:813-5, 1995.
328. Garutti I, Herviaw M, Barrio J, Fortea F. Subdural spread of local anesthetic agent following thoracic paravertebral block and cannulation. *Anesthesiology* 98:1005-7, 2003.
329. Lekhak B, Bartley C, Conacher ID, Nouraei SM. Total spinal anaesthesia in association with insertion of a paravertebral catheter. *Br J Anaesth* 86:280-2, 2001.
330. Thomas PW, Sanders DJ, Berrisford RG. Pulmonary haemorrhage after percutaneous paravertebral block. *Br J Anaesth* 83:668-9, 1999.
331. Chan VWS, Chung F, Cheng DCH, et al. analgetic and pulmonary effects of continuous intercostals nerve block following thoracotomy. *Can J Anaesth* 38:733-9, 1991.
332. Sabanathan S, Richardson J, Mearns AJ. Efficacy of continuous intercostal bupivacaine for pain relief after thoracotomy. *Br J Anaesth* 71:463, 1993.
333. Eng J, Sabanathan S. Site of action of continuous extrapleural intercostal nerve block. *Ann Thorac Surg* 51:387-9, 1991.
334. Debreceni G, Molnar Z, Szelig L, Molnar TF. Continuous epidural or intercostalis analgesia following thoracotomy: a prospective randomized double-blind clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 47:1091-5, 2003.
335. Shanty CM, Carlin AM, Tyburski JG. Incidence of pneumothorax from intercostals nerve block for analgesia in rib fractures. *J. Trauma. Sep; 51 (3):536-9, 2001.*
336. Scott DB, Lee A, Fagan D, Bowler GM, Bloomfield P, Lundh R. Acute toxicity of ropivacaine compared with that of bupivacaine. *Anesth Analg* 69:563-9, 1989.
337. Skretting P. Hypotension after intercostal nerve block during thoracotomy under general anaesthesia. *Br J Anaesth* 53(5):527-9, 1981.
338. Tetic O, Islamoglu F, Ayan E, Duran M, Buket S et al. Intermittent infusion of 0,25% bupivacaine through an intrapleural catheter postthoracotomy pain relief. *Ann Thorac Surg* 77:284-8, 2004.
339. Pramesh CS, Mistry RC, Pantvaitya GH, Ghanekar VR. Intrapleural bupivacaine for postthoracotomy analgesia. *Ann Thorac Surg* 79(5):1828-9, 2005.
340. Shafei H, Chamberlain M, Natrajan KN, et al. Intrapleural bupivacaine for early postthoracotomy analgesia-comparison with bupivacaine intercostal block and cryofreezing. *J Thorac Cardiovasc Surg* 38:38-41, 1990.
341. Kambam JR, Hammon J, Parris WC, Lupinetti FM. Interpleural analgesia for postthoracotomy pain and blood levels of bupivacaine following intrapleural injection. *Can J Anaesth* 36:106-9, 1989.
342. Evans PJD, Lloyd JW, Glynn CJ. Cryoanalgesia: The response to alternations in freeze cycle and temperature. *Br J Anesth* 53:1121-7, 1981.
343. Florete OG. Cryoablative procedure for back pain. *Jacksonville Medicine*, October 1998.
344. Kalichman MW, Myers RR. Behavioral and electrophysiological recovery following cryogenic nerve injury. *Exp Neurol* 96:692-702, 1987.
345. Katz J, Nelson W, et al. cryoanalgesia for post-thoracotomy pain. *Lancet* 3:512-3, 1980.
346. Lones MJT, Murrin KR. Intercostalis block with cryotherapy. *Ann Royal Surg of Eng.* 69:261-2, 1987.
347. Conacher ID, Locke T, Hilton C. Neuralgia after cryoanalgesia for thoracotomy. *Lancet* 1 8475:277, 1986.
348. Maiwand M O, Makey A R, Rees A. Cryoanalgesia after thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 92:291-5, 1989.
349. Mark L., Rogers and John P Duffy. Surgical aspects of chronic post-thoracotomy pain. *Eur J Cardio-Thor Surg* 18(6):711-6, 2000.

350. Merskey H. Classification of chronic pain: description of chronic pain syndromes and definition of pain terms. *Pain* 3Suppl: p. S138–S9, 1986.
351. d'Amours RH, Riegler FX, Little AG. Pathogenesis and management of persistent postthoracotomy pain. *Chest Surg Clin N Am* 83:703–22, 1998.
352. Landreneau RJ, Mack MJ, Hazelrigg SR, Naunheim K, Dowling RD, Ritter P, Magee MJ, Nunchuck S, Keenan RJ and Ferson PF. Prevalence of chronic pain after pulmonary resection by thoracotomy or video-assisted thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107:1079–86, 1994.
353. Delfaque RJ. Long-term postthoracotomy pain. *Chest* 101 (3):884, 1994.
354. Blades B, Dugan DJ. War wounds of the chest observed at the Thoracic Surgery Centre, Walter Reed General Hospital. *J Thorac Surg* 13:294–306, 1944.
355. Dajczman E, Gordon A, Kreisman H, Wolkove N. Long-term postthoracotomy pain. *Chest* 99:270–4, 1991.
356. Kalso E, Perttunen K, Kaasinen S. Pain after thoracic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 36:96–100, 1992.
357. Keller SM, Carp NZ, Levy MN, Rosen SM. Chronic post thoracotomy pain. *J Cardiovasc Surg* 35 Suppl 1:161–4, 1994.
358. Sabanathan S. Has postoperative pain been eradicated? *Ann R Coll Surg Engl* 77: 202–9, 1995.
359. Pertunnen K, Tasmuth T, Kalso E. Chronic pain after thoracic surgery: a follow-up study. *Acta Anaesthesiol Scand* 43:563–7, 1999.
360. Landreneau RJ, Wiechmann RJ, Hazelrigg SR, Mack MJ, Keenan RJ, Ferson PF. Effect of minimally invasive thoracic surgical approaches on acute and chronic postoperative pain. *Chest Surg Clin N Am* 84:891–907, 1998.
361. Conacher ID. Therapists and therapies for post-thoracotomy neuralgia. *Pain* 48:409–12, 1992.
362. Benedetti F, Amanzio M, Casadio C, Filosso PL, Molinatti M, Oliaro A, Pischedda F, Maggi G. Postoperative pain and superficial abdominal reflexes after posterolateral thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 64:207–10, 1997.
363. Benedetti F, Vighetti S, Ricco C, Amanzio M, Bergamasco L, Casadio C, Cianco R, Giobbe R, Oliaro A, Bergamasco B, Maggi G. Neurophysiologic assessment of nerve impairment in posterolateral and muscle-sparing thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 115:841–7, 1998.
364. Eng J, Sabanathan S. Post-thoracotomy analgesia. *J R Coll Surg Edinb* 38:62–8, 1993.
365. Kanner RM, Martini N, Foley KM. Nature and incidence of post-thoracotomy pain. *Proc Am Soc Clin Oncol Abstracts* C590, 1982.
366. Richardson J, Sabanathan S, Mearns AJ, Sides C, Goulden CP. Post-thoracotomy neuralgia. *Pain Clin* 7:87–97, 1994.
367. Tuffier T. Resection du sommet du poumon. *Gaz Hop Toulouse* 6:257, 1892.
368. Becker RM, Munro DD. Transaxillary minithoracotomy: the optimal approach for certain pulmonary and mediastinal lesions. *Ann Thorac Surg* 22:254–9, 1976.
369. Heitmiller RF. Thoracic incisions. In: A.E. Baue, (Ed), *Glenn's thoracic and cardiovascular surgery* (6th ed ed), Appleton & Lange, Stamford, p.73–89, 1995.
370. Ravitch MM, Steichen FM. In: *Atlas of general thoracic surgery*. Saunders, Philadelphia, PA 118–29, 1988.
371. Goldstraw P. Surgical access in pulmonary operations. In: *Operative surgery: thoracic surgery* J.W. Jackson and D.K.C. Cooper, (Ed), *Rob & Smith's* (4th ed ed.), Butterworths, London p. 135–48, 1983.
372. Hardy PAJ. Post-thoracotomy intercostal neuralgia. *Lancet* 1 8481:626–7, 1986.

373. Nazari S, Visconti E, Fraipoint G, Mourad Z. Uno strumento per la sintesi deal piano costale dopo toracotomia postero-laterale con punti trans-ossei per prevenire la compressione dei nervi intercostali. *Minerva Chir* 51:1151-4, 1996.
374. Hazelrigg SR, Landreneau RJ, Boley TM, Priesmeyer M, Schmaltz RA, Nararawong W, Johnson JA, Walls JT, Curtis JJ. Effect of muscle-sparing versus standard posterolateral thoracotomy on pulmonary function, muscle strength and postoperative pain. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101:394-401, 1991.
375. Moore DC. Anatomy of the intercostal nerve: its importance during thoracic surgery. *Am J Surg* 144:371-3, 1982.
376. Schalow G, Aho A Lang G. Microanatomy and number of nerve fibers of the lower intercostal nerves with respect to a nerve anastomosis. Donor nerve analysis I (IV). *Electromyogr Clin Neurophysiol* 32:171-85, 1992.
377. Lown B, Verrier R.L. Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med.* 294:1165-70, 1976.
378. Corr PB, Yamada KA, Witkowski FX. Mechanisms controlling cardiac autonomic function and their relation to arrhythmogenesis. In: Fozzard HA, Haber E, Jennings RB, Katz AN, Morgan HE, eds. *The Heart and Cardiovascular System*. New York, NY: Raven Press; p.1343-403, 1986.
379. Schwartz PJ, Priori SG. Sympathetic nervous system and cardiac arrhythmias. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; p.330-43, 1990.
380. Hon EH, Lee ST. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death: further observations. *Am J Obstet Gynecol.* 87:814-26, 1965.
381. Sayers BM. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics.* 16:17-32, 1973
382. Penaz J, Roukenz J, Van der Waal HJ. In: Drischel H, Tiedt N, eds. *Spectral Analysis of Some Spontaneous Rhythms in the Circulation*. Leipzig, Germany: Biokybernetik, Karl Marx University. p. 233-41, 1968.
383. Luczak H, Lauring WJ. An analysis of heart rate variability. *Ergonomics.* 16:85-97, 1973.
384. Hirsh JA, Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol.* 241: H620-H629, 1981.
385. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust.* 2:52-53, 1978.
386. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control. *Science.* 213:220-2, 1981.
387. La Rovera MT, Mortara A, Maestri R, Pinna GD. Prognostic Importance of Baroreflex Sensitivity in Cardiac Patients. In M Di Rienzo, G Mancina, G Parati, A Pedotti, A Zanchetti. *Methodology and Clinical Applications of Blood Pressure and Heart Rate Analysis*. Amsterdam, IOS Press, pp. 35-45, 1999.
388. Ιατρική Επιθεώρησης Ενόπλων Δυνάμεων, 37 (5-6):179-182, 2003- ενδιαφερουσα περιπτωση.
389. James Gleick. *Χaos: μια νέα επιστήμη*, εκδ. Κατοπτρο, 1990.
390. Schroeder M. *Fractals, Chaos and Power Laws*. W.H.Freeman, New York, 1991
391. Goldberger A. L. and West B.L. Applications of nonlinear dynamics to clinical cardiology. *Ann NY Acad. Sci*; 504:195-213, 1987.
392. Babloyantz A., Destexhe A. Is the normal heart of periodic oscillator? *Biol. Cybern* 58:203-211, 1988.
393. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 93:1043-65, 1996.

394. Bigger JT, Steinman RC, Rolnitzky LM, Fleiss JL, Albrecht P, Cohen RJ. Power Law behavior of RR interval variability in healthy middle-aged persons, patients with recent acute myocardial infarction, and patients with heart transplants. *Circulation*. 93:2142-51, 1996.
395. Stefanovska A, Bracic M. Physics of the human cardiovascular system. *Contemporary Physics*. 40:31-55, 1999.
396. Elghozi JL, Ponchon P. Contribution of Catecholamines, Angiotensin and Vasopressin to the Low-Frequency Fluctuations of Blood Pressure in Rats. In M Di Rienzo, G Mancina, G Parati, A Pedotti, A Zanchetti. *Methodology and Clinical Applications of Blood Pressure and Heart Rate Analysis*. Amsterdam, IOS Press, p.159-65, 1999.
397. D' Addio G, Pinna GD, Maestri R, Acanfora D, Picone C, Furgi G, Rengo F. Correlation between power-law behavior and Poincare plots of heart rate variability in congestive heart failure patients. *Computers in Cardiology*. 26:611-4, 1999.
398. Dimmer C, Cregoire JM, Tavernier R, Jordaens L. Autonomic tone assessed by heart rate variability in uncomplicated coronary artery disease. *Computers in Cardiology*. 23:21-4, 1996.
399. Laitio TT, Huikuri HV, Kentala ESH, Makikallio TH, Jalonen JR, Helenius H, Sariola-Heinonen K, Yli-Mayry S, Scheinin H. Correlation properties and complexity of perioperative RR-interval dynamics in coronary artery bypass surgery patients. *Anesthesiology* 93:69-80, 2000.
400. Fleisher LA, Pincus SM, Rosenbaum SH. Approximate Entropy of heart rate as a correlate of postoperative ventricular dysfunction. *Anesthesiology* 78:683-91, 1993.
401. Michaloudis D, Kochiadakis G, Askitopoulou H, Kanakoudis F, Georgopoulou G, Orfanakis A, Fraidakis O. Effect of premedication on heart rate variability. (abstract) *BJA* 74 (Suppl1):40-1, 1995.
402. Ebert TJ. Anesthetic issues related to the autonomic nervous system. *ASA Annual Meeting Refresher Course Lectures* 136:1-5, 2000;
403. Mutch WAC, Harms S, Lefevre GR, Graham R, Girling LG, Kowalski SE. Biologically variable ventilation increases arterial oxygenation over that seen with positive end-expiratory pressure alone in a porcine model of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 28:2457-64, 2000.
404. Congedo E, Sgreccia M, De Cosmo G. New drugs for epidural analgesia. *Curr Drug Targets*. 10:696-706, 2009.
405. Gonzalez-Suarez S, Pacheco M, Roige J, et al. Comparative study of ropivacaine 0.5% and levobupivacaine 0.33% in axillary brachial plexus block. *Reg Anesth Pain Med*. 34:414-9, 2009.
406. Launo C, Gastaldo P, Piccardo F, et al. Perioperative thoracic epidural analgesia in aortic surgery: role of levobupivacaine. *Minerva Anesthesiol*. 69:751-64, 2003.
407. Boulier V, Gomis P, Lautner C, et al. Minimum local analgesic concentrations of ropivacaine and levobupivacaine with sufentanil for epidural analgesia in labour. *Int J Obstet Anesth*. 18:226-30, 2009.
408. Balaji P, Dhillon P, Russell IF. Low-dose epidural top up for emergency caesarean delivery: a randomised comparison of levobupivacaine versus lidocaine/epinephrine/fentanyl. *Int J Obstet Anesth*. 18:335-41, 2009.
409. Calvo Vecino JM, San Norberto L, Abad Gurumeta A, et al. Levobupivacaine versus racemic bupivacaine for thoracic and upper lumbar epidural anesthesia-analgesia in children. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 54:288-96, 2007.
410. Menzies R, Congreve K, Herodes V, et al. A survey of pediatric caudal extradural anesthesia practice. *Paediatr Anaesth*. 19:829-36, 2009.
411. Danelli G, Venuti FS, Zasa M, et al. Continuous lumbar epidural infusion of levobupivacaine: effects of small-or large-volume regimen of infusion. *Acta Anaesthesiol Scand*. 53:483-8, 2009.
412. Dervede M, Stadler M, Bardiau F, et al. Comparison of different concentrations of levobupivacaine for post-operative epidural analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 47:884-90, 2003.

413. Jung SM, Cho CK, Kim YJ, et al. The Effect of Thoracic Epidural Anesthesia on Pulmonary Shunt Fraction and Arterial Oxygenation During One-Lung Ventilation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009 Nov 26. [Epub ahead of print].
414. Missant C, Claus P, Rex S, et al. Differential effects of lumbar and thoracic epidural anaesthesia on the haemodynamic response to acute right ventricular pressure overload. *Br J Anaesth*. 104:143-9, 2010.
415. Cooley J, Tukey J. An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series. *Math Comput*. 19:297-301, 1965.
416. Winchell RJ, Hoyt DB. Spectral analysis of heart rate variability in the ICU. *J Surg Res*. 63:11-6, 1966.
417. Godin PJ, Buchman TG. Uncoupling of biological oscillators: A complementary hypothesis concerning the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med*. 24:1107-16, 1966.
418. Mainardi LT. On the quantification of heart rate variability spectral parameters using time–frequency and time-varying methods. *Phil Trans R Soc. A* 367:255-75, 2009.
419. Eckberg DL. Sympathovagal Balance. A Critical Appraisal. *Circulation*. 96:3224-32, 1997.
420. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, et al. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*. 84:1482-92, 1991.
421. Rimoldi O, Pierini S, Ferrari A, et al: Analysis of short-term oscillations of R-R and arterial pressure in conscious dogs. *Am J Physiol*. 258:H967-H976, 1990.
422. Jasson S, Medique C, Maison-Blanche P, et al. Instant power spectrum analysis of heart rate variability during orthostatic tilt using a time-/frequency-domain method. *Circulation*. 96:3521-26, 1997.
423. Introna R, Yodlowski E, Pruet J, et al: Sympathovagal effects of spinal anesthesia assessed by heart rate variability analysis. *Anesth Analg*. 80:315-21, 1995.
424. Landry DP, Bennett FM, Oriol NE: Analysis of heart rate dynamics as a measure of autonomic tone in obstetrical patients undergoing epidural or spinal anesthesia. *Reg Anesth*. 19:189-95, 1994.
425. Appel ML, Berger RD, Saul JP, et al. Beat to beat variability in cardiovascular variables: noise or music? *J Am Coll Cardiol*. 14:1139-48, 1989.
426. Malliani A. The pattern of sympathovagal balance explored in the frequency domain. *News Physiol Sci*. 14:111-7, 1999.
427. Hopf HB, Skyschally A, Heusch G, et al. Low-frequency spectral power of heart rate variability is not a specific marker of cardiac sympathetic modulation. *Anesthesiology*. 82:609-19, 1995.
428. Sands KE, Appel ML, Lilly LS, et al. Power spectrum analysis of heart rate variability in human cardiac transplant recipients. *Circulation*. 79:76-82, 1989.
429. Bernardi L, Salvucci F, Suardi R, et al. Evidence for an intrinsic mechanism regulating heart rate variability in the transplanted and the intact heart during submaximal dynamic exercise? *Cardiovasc Res*. 24:969-81, 1990.
430. Cruz J, Sousa J, Oliveira AG, et al. Effects of endoscopic thoracic sympathectomy for primary hyperhidrosis on cardiac autonomic nervous activity. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 137:664-9, 2009.
431. Von Knorring J, Lepantalo M, Lindgren L, et al. Cardiac arrhythmias and myocardial ischemia after thoracotomy for lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 53:642-7, 1992.
432. Vivek Shrivastava, Brian Nyawo, Joel Dunning, Graham Morrith. Is there a role for prophylaxis against atrial fibrillation for patients undergoing lung surgery? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 3:656-62, 2004.
433. Ritchie AJ, Bowe P, Gibbons JR. Prophylactic digitalization for thoracotomy: a reassessment *Ann Thorac Surg*. 50:86-88, 1990.
434. Kaiser A, Zünd G, Weder W, Largiadèr F. Preventive digitalis therapy in open thoracotomy. *Helv Chir Acta*. 60(6):913-7, 1994.

435. Ritchie AJ, Danton M, Gibbons JR. Prophylactic digitalisation in pulmonary surgery. *Thorax*. 47:41-3, 1992.
436. Van Mieghem W, Tits G, Demuynck K, et al. Verapamil as prophylactic treatment for atrial fibrillation after lung operations. *Ann Thorac Surg*. 61:1083-5, 1996.
437. Van Mieghem W, Coolen L, Malysse I, et al. Amiodarone and the development of ARDS after lung surgery. *Chest*. 105:1642-5, 1994.
438. Amar D, Roistacher N, Rusch VW, et al. Effects of diltiazem prophylaxis on the incidence and clinical outcome of atrial arrhythmias after thoracic surgery. *J Thorac CardioVasc Surg*. 120:790-8, 2000.
439. Amar D, Roistacher N, Burt ME, et al. Effects of diltiazem versus digoxin on dysrhythmias and cardiac function after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg*. 63:1374-81, 1997.
440. Terzi A, Furlan G, Chiavacci P, et al. Prevention of atrial tachyarrhythmias after non-cardiac thoracic surgery by infusion of magnesium sulphate. *Thorac CardioVasc Surg*. 44:300-3, 1996.
441. Oka T, Ozawa Y, Ohkubo Y. Thoracic epidural bupivacaine attenuates supraventricular tachyarrhythmias after pulmonary resection. *Anesth Analg* 93:253-9, 2001.
442. Kimura T, Komatsu T, Takezawa J, et al. Alterations in spectral characteristics of heart rate variability as a correlate of cardiac autonomic dysfunction after esophagectomy or pulmonary resection. *Anesthesiology*. 84:1068-76, 1996.
443. Schere M, Sirat AS, Aybek T, et al. Thoracic epidural anesthesia does not influence the incidence of postoperative atrial fibrillation after beating heart surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 51:8-10, 2003.
444. Jideus L, Joachimsson PO, Stridsberg M, et al. Thoracic epidural anesthesia does not influence the occurrence of postoperative sustained atrial fibrillation. *Ann Thor Surg*. 72:65-71, 2001.
445. Takeshima R, Dohi S. Circulatory responses to baroreflexes, Valsalva maneuver, coughing, swallowing, and nasal stimulation during acute cardiac sympathectomy by epidural blockade in awake humans. *Anesthesiology*. 63:500-8, 1985.
446. Licker M, Farinelli C, Klopfenstein CE. Cardiovascular reflexes during anesthesia induction and tracheal intubation in elderly patients: the influence of thoracic epidural anesthesia. *J Clin Anesth*. 7:281-7, 1995.
447. Hopf HB, Skyschally A, Heusch G, et al. Low-frequency spectral power of heart rate variability is not a specific marker of cardiac sympathetic modulation. *Anesthesiology*. 82:609-19, 1995.
448. Introna R, Montano N, Yodlowski E, et al. Low-frequency component of heart rate variability (Correspondence). *Anesthesiology*. 83:884-6, 1995.
449. Licker M, Spiliopoulos A, Tschopp JM. Influence of thoracic epidural analgesia on cardiovascular autonomic control after thoracic surgery. *Br J Anaesth*. 91:525-31, 2003.
450. Vettorello M, Colombo R, De Grantis CE, et al. Effect of fentanyl on heart rate variability during spontaneous and paced breathing in healthy volunteers. *Acta Anaesthesiol Scand*. 52:1064-70, 2008.
451. Perini R, Veicsteinas A. Heart rate variability and autonomic activity at rest and during exercise in various physiological conditions. *Eur J Appl Physiol*. 90:317-25, 2003.
452. Rodgers A, Walker N, Schug S, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ*. 321:1-12, 2000.
453. O'Higgins F, Tuckey JP. Thoracic epidural anaesthesia and analgesia: United Kingdom practice. *Acta Anaesthesiol Scand*. 44:1087-92, 2000.
454. Mendola C, Ferrante D, Oldani E, et al. Thoracic epidural analgesia in post-thoracotomy patients: comparison of three different concentrations of levobupivacaine and sufentanil. *Br J Anaesth*. 102:418-23, 2009.
455. De Cosmo G, Aceto P, Gualtieri E, et al. Analgesia in thoracic surgery: review. *Minerva Anesthesiol*. 75:393-400, 2009.

456. Wildgaard K, Ravn J, Kehlet H. Chronic post-thoracotomy pain: a critical review of pathogenic mechanisms and strategies for prevention. *Eur J Cardiothorac S.* 36:170-180, 2009.
457. Scarci M, Joshi A, Attia R. In patients undergoing thoracic surgery is paravertebral block as effective as epidural analgesia for pain management? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 10:92-6, 2010.
458. Salengros JC, Huybrechts I, Ducart A, et al. Different anesthetic techniques associated with different incidences of chronic post-thoracotomy pain: low-dose remifentanil plus presurgical epidural analgesia is preferable to high-dose remifentanil with postsurgical epidural analgesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* [doi:10.1053/j.jvca.2009.10.006]
459. Cook TM, Riley RH. Analgesia following thoracotomy: a survey of Australian practice. *Anaesth Intensive Care.* 25:520-4, 1997.

12. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χειρουργική του θώρακα σχετίζεται με μειωμένη ισχύ LF στην ανάλυση της Μεταβλητότητας της Καρδιακής Συχνότητας (ΜΚΣ) και αυξημένη επίπτωση μετεγχειρητικών αρρυθμιών. Η Θωρακική Επισκληρίδιος Αναλγησία (ΘΕΑ) με τοπικά αναισθητικά μειώνει τη διέγερση και επίδραση του συμπαθητικού στην καρδιά και έχει προφυλακτική δράση στην εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής. Ωστόσο, η εξειδικευμένη επίδραση της ΘΕΑ στις μεταβλητές της ΜΚΣ, ξέχωρα από την επίδραση της θωρακοτομής, καθώς και ο χρόνος αφαίρεσης του επισκληρίδιου καθετήρα, παραμένουν αδιευκρίνιστα. Σχεδιάσαμε μία προοπτική μελέτη για να μελετήσουμε την επίδραση της ΘΕΑ με λεβοβουπιβακαΐνη στη ΜΚΣ στις επεμβάσεις που συνοδεύονται από θωρακοτομή. Επιπλέον, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν δύο διαφορετικά μετεγχειρητικά αναλγητικά σχήματα από την τρίτη μετεγχειρητική μέρα. Το πρώτο σχήμα περιελάμβανε ΘΕΑ με λεβοβουπιβακαΐνη για πάνω από 3 μέρες, ενώ στο δεύτερο η επισκληρίδιος αναλγησία αντικαθιστούνταν με ενδοφλέβια χορήγηση μορφίνης με αντλία ελεγχόμενη από τον ασθενή την 3^η μετεγχειρητική ημέρα.

Μετά από ενημερωμένη συναίνεση, η time και frequency-domain ανάλυση της ΜΚΣ πραγματοποιήθηκε σε δύο ίσες ομάδες (Α και Β) ασθενών που θα υποβαλλόταν σε χειρουργείο θώρακα υπό συνδυασμένη γενική και υψηλή ΘΕΑ με λεβοβουπιβακαΐνη. Η ΘΕΑ εφαρμόστηκε στο επίπεδο Θ4-Θ5. Οι καταγραφές της ΜΚΣ πραγματοποιήθηκαν την προηγούμενη μέρα (τιμές αναφοράς), 20 λεπτά μετά την ΘΕΑ, μετεγχειρητικά στην αίθουσα ανάνηψης και τις επόμενες 6 μετεγχειρητικές ημέρες. Οι ασθενείς στην Ομάδα Α έλαβαν μόνο ΘΕΑ, ενώ στην Ομάδα Β, έλαβαν ΘΕΑ μέχρι το πρωί της 3^{ης} μετεγχειρητικής ημέρας και η αναλγητική τους αγωγή συνεχίστηκε με ενδοφλέβια χορήγηση μορφίνης με αντλία ελεγχόμενη από τον ασθενή. Επίσης έγινε συλλογή δεδομένων για την καρδιακή συχνότητα, την αρτηριακή πίεση και τον πόνο με την κλίμακα VAS (0-10). Η στατιστική ανάλυση έγινε έπειτα από λογαριθμική μετατροπή για τις κατανομές που εμφάνισαν skewness ή kurtosis και περιελάμβανε chi-square test, paired t-test (Bonferroni correction) και Student's t-test.

Και στις δύο ομάδες, η πλειονότητα των τιμών PNN50 ήταν ίση με 0 και έτσι, για αυτή την παράμετρο, η λογαριθμοποίηση ήταν αδύνατη. Και στις δύο ομάδες, οι average NN, SDNN και RMSSD έδειξαν μία μικρή αύξηση μετά τη ΘΕΑ, και ελαττώθηκαν κατά τη διάρκεια της υπόλοιπης παρατήρησης. Η μείωση της ισχύος των LF ήταν μη σημαντική μετά τη ΘΕΑ και στις δύο ομάδες. Μειώθηκε περαιτέρω μετά το χειρουργείο σε τιμές στατιστικά μικρότερες από τις τιμές αναφοράς. Την 1^η μετεγχειρητική ημέρα, η LF αυξήθηκε και στις δύο ομάδες με τιμές που παρέμειναν μικρότερες από τις τιμές αναφοράς. Στην Ομάδα Α, οι τιμές LF παρέμειναν στατιστικά χαμηλότερες από τις τιμές αναφοράς καθόλη τη διάρκεια της παρατήρησης. Στην Ομάδα Β, οι τιμές LF αυξήθηκαν την 4^η μετεγχειρητική ημέρα, με στατιστική διαφορά συγκρινόμενες με αυτές της Ομάδας Α. Οι αλλαγές της ισχύος των HF δεν ήταν στατιστικά σημαντικές και στις δύο ομάδες. Τέλος, στατιστικά σημαντική διαφορά για το λόγο LF/HF καταγράφηκε την 6^η μετεγχειρητική ημέρα.

Συμπερασματικά, η υψηλή ΘΕΑ με λεβοβουπιβακαΐνη οδηγεί σε μειωμένη συμπαθητική δραστηριότητα προς την καρδιά. Η συμπαθητικολυτική δράση συνεχίζεται για όσο διάστημα χορηγείται μετεγχειρητική αναλγησία με λεβοβουπιβακαΐνη. Η πρόωμη διακοπή των επισκληρίδιως χορηγούμενων τοπικών αναισθητικών ή και η αντικατάστασή τους με ενδοφλέβια οπιοειδή, καταργεί αυτή την επίδραση στην ισορροπία του αυτόνομου νευρικού συστήματος στην καρδιά. Η απώλεια αυτής της συμπαθητικολυτικής δράσης μπορεί να έχει ανεπιθύμητες επιδράσεις στους ασθενείς με καρδιαγγειακές νόσους.

13. SUMMARY

Simeoforidou Marina

Effect of levobupivacaine's high thoracic epidural intraoperative and 6-days postoperative analgesia on cardiac autonomic nervous activity in thoracic surgery.

Thoracic surgery is associated with decreased low frequency (LF) power in heart rate variability (HRV) analysis and increased incidence of post-operative arrhythmias. Thoracic epidural analgesia (TEA) with local anesthetics decreases cardiac sympathetic nervous outflow and has a prophylactic effect on the appearance of atrial fibrillation (AF). However, the specific impact of TEA on the HRV variables, separated from the influence of thoracotomy, as well as the timing of epidural catheter removal remain both less well defined. We designed a prospective trial to investigate the impact of TEA with levobupivacaine on HRV during surgeries implicating thoracotomy. Furthermore, the patients were randomized to receive two different postoperative analgesic regimens on the third postoperative day. The first regimen consisted of TEA with levobupivacaine for more than 3 days, whilst the second substituted the epidural analgesia with patient controlled intravenous morphine on the third postoperative day.

The study was approved by the Scientific Committee of the University Hospital of Larissa. Written informed consent was obtained from patients. Adult patients aged up to 75-years referred for elective thoracotomy were considered eligible. Inclusion was based on the patient's ability to comprehend and collaborate. Exclusion factors were coronary artery disease, congestive heart failure, arrhythmias and conduction disturbances in the pre-operative electrocardiogram (ECG), drug therapy affecting ECG, diabetes mellitus, renal insufficiency, abnormal serum electrolytes, autonomic dysfunction, and contraindications for TEA with levobupivacaine. Patients were randomized to form to groups to study the impact of the two different postoperative analgesic regimens on HRV.

In the morning of the day before surgery, the patients were taken to our PACU for baseline HRV measurement and insertion of an epidural catheter. The next morning in the operating theatre, a solution of 0.25% levobupivacaine HCl 10mL was administered epidurally. Twenty minutes later, a second Holter recording for HRV analysis was carried out, and the sensory block to cold sensation (alcohol swab) was recorded. Induction of anesthesia, and tracheal intubation with a double-lumen tube were achieved with intravenous fentanyl 100 μg , etomidate 0.2 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ and atracurium 0.5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. Anesthesia was maintained with desflurane 6-7 %, and continuous infusions of i.v. atracurium 5 $\mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ and local anesthetic (0,125% levobupivacaine + 2 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ fentanyl) epidurally at a rate of 9 $\text{ml}\cdot\text{h}^{-1}$. The patients were awakened and extubated in the operating room and breathed through a CPAP face mask. They were transported to the PACU when spontaneous ventilation with 50% oxygen under a simple face mask was adequate to maintain SpO_2 values $\geq 96\%$, $\text{PaCO}_2 < 45\text{mmHg}$, and $\text{PaO}_2 > 90\text{mmHg}$ on blood gas analysis. Patients stayed in PACU until they were hemodynamically stable, presented no major bleeding, had no significant arrhythmias, a temperature of $> 36^\circ\text{C}$, a proper level of consciousness, acceptable blood gases with good respiratory mechanics, and pain estimated as VAS $\leq 3/10$. Another Holter recording for HRV analysis was carried out and the patient was transferred to the ward with the epidural catheter left in place. Postoperative analgesia was provided by a PCA pump with the same solution of levobupivacaine and fentanyl at a rate of 7-9 $\text{ml}\cdot\text{h}^{-1}$

with a 7 ml bolus on demand and lock-out time of no less than 30 min. In Group A, postoperative analgesia was continued on the ward for 6 days with the same solution of levobupivacaine and fentanyl. In the morning of each day, the pump rate and the bolus dose were both decreased by $1 \text{ ml}\cdot\text{h}^{-1}$ and 1 ml respectively until they reached $5 \text{ ml}\cdot\text{h}^{-1}$ and 5 ml, and this was continued until the removal of the epidural catheter. In Group B, the regimen of postoperative analgesia was the same as in Group A for the first and second postoperative days. In the morning of the third day, the epidural catheter was removed, and an intravenous loading dose of morphine 3 mg was administered. A PCA pump with a solution of morphine $0.5 \text{ mg}\cdot\text{ml}^{-1}$ was commenced intravenously at a rate of $1 \text{ mg}\cdot\text{h}^{-1}$, with 1 mg on demand, lock-out interval of no less than 20 min, and total dose no more than 10 mg for 4 hours. In both groups, analgesia was terminated in the morning of the 6th POD.

In all subjects, cardiac autonomic function was assessed by time and frequency-domain HRV analysis on 512 consecutive normal RR intervals, corresponding to a time window of a few minutes, using the Schiller Cardiovit AT-60 electrocardiograph (Schiller AG Baar, Switzerland) and the built-in software. Heart rate was entered in our data base from the ECG Holter instrument's printed report. Indices in the time domain analysis were taken in the no correcture mode and included the average duration of normal RR intervals (average NN, in ms), the standard deviation of RR intervals (SDNN, in ms), the percentage of successive RR intervals greater than 50ms (tachogram PNN50, in %), and the square root of the averaged sum of squared differences in length between all adjusted RR cycles (RMSSD, in %). Frequency-domain HRV was assessed in the range of 0 to 1Hz by fast-Fourier transform spectral analysis (FFT). To improve signal processing, a low-resolution (high-dynamic-range) window function (Blackman–Harris) was selected. According to the selected FFT mode, frequency variables were presented as dimensionless numbers and as percentage of the total power. The following frequency-domain HRV variables were obtained: low frequency (LF) 0.04 to 0.15 Hz, high frequency (HF) 0.15 to 0.40 Hz and the ratio of low to high frequency (LF/HF).

The Holter electrocardiogram for HRV analysis was recorded in a quiet, comfortable environment with dim lighting and a room temperature of between 23 and 24°C. An effort was made to provide similar conditions for testing in the operating theatre. All HRV recordings were taken before any painful stimuli, with the patient calm and in the supine position at the following times with a total of 9 recordings per patient:

The morning of the day before surgery (baseline, recording 1)

Twenty minutes after epidural administration of levobupivacaine (recording 2)

In PACU (recording 3)

In the morning of each of 6 PODs (recordings 4, 5, 6, 7, 8, 9).

The cephalad and caudal spread of the sensory block were recorded after each test. In the morning of the 3rd POD, the Holter recording 6 in Group B patients was taken before the change of analgesic regimen. In the following days, recordings were taken with the patient groups under different analgesic support. The epidural catheter was removed after the 9th recording. As relevant literature to our a priori hypothesis was limited, a pilot study was initially conducted. Based on the data from this pilot study, the power requires 21 patients per group, when α is set at 0.05 and power is set at 80%. We therefore decided to enroll up to 25 patients per group, to allow for patient attrition and missing data.

Data were expressed as mean \pm SD. Continuous data normality was tested with the Kolmogorof–Smirnof test (Lilliefors significant correction). For skewed distributions a natural logarithmic transformation was used for adequate normalization. Demographic and clinical patient characteristics were compared between groups using chi-square test for categorical data and Student's two-tailed t-test for continuous data. P-values less than 0.05 were considered significant. Multiple comparisons between HRV recordings or other va-

riables for patients belonging to the same group were made using the two-tailed paired t-test. In this case, P-values adjusted for Bonferroni post hoc correction, less than 0.0056, were considered statistically significant.

Fifty patients were included prospectively. Recruitment lasted 12 months. Complete data were obtained for all patients. Intraoperative and 30-day mortality was zero. The groups had similar demographic and clinical data. The cephalad and caudal spread of sensory block twenty minutes after epidural administration of levobupivacaine was no different between the two groups. In both groups, HR was reduced at this point without being significant, with insignificant change of arterial pressure. Supplemental opioids after anesthesia induction were not required. Episodes of hypertension were absent. Intraoperative hypotensive events (mean BP >20% from baseline) requiring treatment with phenylephrine were encountered in the majority of cases. The lowest values for arterial blood pressure associated with an HRV recording were during recording 3 (PACU) in both groups, these being significantly different in comparison to baseline measurements. Throughout the observation there was no difference of statistical importance between groups for HR and mean blood pressure. Finally, AF was not observed in this series of patients.

We feel it necessary to comment on the skewed distributions observed for almost all HRV variables. The recordings in our study were held in awake, resting conditions. Nevertheless, surgical stress, hypoxaemia, pulmonary hypertension, circadian rhythm, and physical rehabilitation, are among the factors that may have a significant influence on HRV recordings, even in selected subjects with no cardiovascular disease. We chose therefore to analyze HRV variables with a more powerful statistical test after logarithmic transformation, instead of proceeding with non-parametric analyses.

Our findings regarding HRV analysis are shown in Table 5 and after natural logarithmic transformation in Table 6. In both groups, the majority of PNN50 values were zero (190/225 in group A and 153/225 in group B) and the distributions were highly skewed. Consequently, logarithmic transformation corresponding to these values was impossible and we chose not to proceed to further analysis. In both groups, the average NN, SDNN, and RMSSD showed an insignificant increase after TEA, and were decreased throughout the rest of the observation. LF power was insignificantly decreased after TEA in both groups. It decreased further after surgery with values statistically different compared to baseline, but with no inter-group difference. In the 1st POD, LF was increased in both groups with values remaining lower as compared to baseline. In group A, LF values remained statistically lower from baseline throughout the observation. In group B, LF values were increased in 4th POD, showing a statistical difference compared to group A. The changes in HF power values were insignificant in both groups, showing unimportant inter-group differences. Finally, a difference of statistical significance for the LF/HF ratio was documented on 6th POD.

In conclusion, high TEA with levobupivacaine results in reduced efferent sympathetic activity to the heart. The sympatholytic effect continues as long as postoperative analgesia with levobupivacaine is provided. Early discontinuation of epidural local anesthetics or substitution with intravenous opioids abolishes this influence on the heart's autonomic status. The loss of this sympatholytic effect may have undesirable effects in patients with cardiovascular diseases.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΩΝ

ΑΝΣ	Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα
ΑΧ	Ακετυλχολίνη
Ε	Επινεφρίνη
ΕΑ	Επισκληρίδιος Αναισθησία
ΕΜ	Έμφραγμα Μυοκαρδίου
ΕΜΑ	Επισκληρίδιος Μετεγχειρητική Αναλγησία
ΕΧ	Επισκληρίδιος χώρος
ΕΤΣ	Ενδοτραχειακός Σωλήνας
ΘΕΑ	Θωρακική Επισκληρίδιος Αναισθησία
ΘΕΑ/Α	Θωρακική Επισκληρίδιος Αναισθησία/Αναλγησία
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
ΝΑ	Νοραδρεναλίνη
ΜΕΘ	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
ΜΟΤΠ	Μετα-Θωρακοτομή Πόνος
ΜΚΣ	Μεταβλητότητα Καρδιακής Συχνότητας
ΜΤΧ	Μετεγχειρητικός
ΝΕ	Νορεπινεφρίνη
ΠΣ	Παρασυμπαθητικό Σύστημα
ΣΝΣ	Σωματικό Νευρικό Σύστημα (ΚΕΦ.1)
ΣΝΣ	Συμπαθητικό Σύστημα (ΚΕΦ.3)
ΣΣ	Συμπαθητικό Σύστημα
ΤΑ	Τοπικά Αναισθητικά
ΑΒΒ	Arndt Bronchial Blocker
ΒΒ	Bronchial Blocker
CPAP	Continous positive airway pressure
DLT	Double Lumen Tube
FEV ₁	Forced Expiratory Volume
FRC	Functional Residual Capacity
HFJV	High Frequency Jet Ventilation
HRV	Heart Rate Variability
MBC	Maximum Breathing Capacity
NSAID	Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη
OLV	One Lung Ventilation
PCA	patient controlled analgesia
PEEP	Positive end-expiratory pressure
PVB	Paravertebral Block
TCBU	Torque Control Blocker Univent
VAS	Visual Analog Scale
V/Q	Ventilation-Perfusion

