

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΑΡΝΑΟΥΤΟΓΛΟΥ Ε.

Διδακτορική Διατριβή

**«ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ
ΕΡΥΘΡΟΜΥΚΙΝΗΣ ΣΤΗ ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ, ΣΤΗ ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ
ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΟΞΥΜΕΤΡΙΑ ΚΑΙ ΣΕ ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ ΚΑΙ
ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΕ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ»**

ΘΩΜΑΪΔΟΥ ΕΥΑΝΘΙΑ

ΙΑΤΡΟΣ

ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΟΣ - ΕΝΤΑΤΙΚΟΛΟΓΟΣ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2018

© 2018 ΘΩΜΑΪΔΟΥ ΕΥΑΝΘΙΑ

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

**Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής
(11^η/31-05-2017 ΓΣΕΣ):**

- 1^{ος} Εξεταστής
(Επιβλέπων)** **ΒΡΕΤΖΑΚΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ**, Αναπληρωτής Καθηγητής
Αναισθησιολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 2^{ος} Εξεταστής** **ΧΑΤΖΗΓΕΩΡΓΙΟΥ ΓΕΩΡΓΙΟΣ**, Καθηγητής Νευρολογίας,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 3^{ος} Εξεταστής** **ΤΑΣΚΟΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ**, Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
- 4^{ος} Εξεταστής** **ΑΡΝΑΟΥΤΟΓΛΟΥ ΕΛΕΝΗ**, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 5^{ος} Εξεταστής** **ΓΙΑΝΝΟΥΚΑΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ**, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 6^{ος} Εξεταστής** **ΑΝΑΣΤΑΣΙΑΔΗΣ ΚΥΡΙΑΚΟΣ**, Καθηγητής Καρδιοχειρουργικής,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
- 7^{ος} Εξεταστής** **ΑΡΓΥΡΙΑΔΟΥ ΕΛΕΝΗ**, Επίκουρη Καθηγήτρια
Αναισθησιολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΧΑΤΖΗΓΕΩΡΓΙΟΥ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

στην οικογένειά μου,
γονείς, αδέρφια, σύζυγο και τέκνα

στήριγμα, καταφύγιο, ευτυχία

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Θωμαΐδου Ευανθία

Ιατρός Αναισθησιολόγος - Εντατικολόγος

Επιμελήτρια Α' ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Τόπος διαμονής: Θεσσαλονίκη

Οικογενειακή κατάσταση: έγγαμη με τρία τέκνα

ΠΡΟΫΠΗΡΕΣΙΑ - ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

1994: Ιατρική Σχολή Θεσσαλονίκης με Πανελλήνιες Εξετάσεις

2000: Πτυχίο του Τμήματος Ιατρικής Σχολής Θεσσαλονίκης

2001: Εκπλήρωση της Υποχρεωτικής Υπηρεσίας Υπαίθρου, Γ.Ν. Πολυγύρου/Περιφερειακό Ιατρείο Νέου Μαρμαρά Χαλκιδικής

2002: Ειδικευόμενη στο Αναισθησιολογικό τμήμα του Γ. Ν. Κιλκίς (1,5 έτος)

2004: Συμμετοχή στο μηνιαίο πρόγραμμα εφημεριών ιδιωτικής κλινικής

(Κυανούς Σταυρός)

2004: Άμισθη Επιστημονική Συνεργάτις στη Β' Ουρολογική Πανεπιστημιακή Κλινική Γ.Π.Ν. «Γ. Παπαγεωργίου» (1 έτος)

2004: Άμισθη Επιστημονική Συνεργάτις στην Πανεπιστημιακή Κλινική Αναισθησιολογίας και Εντατικής Θεραπείας Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ (2 έτη)

2005: Ειδικευόμενη στην Κλινική Αναισθησιολογίας και Εντατικής Θεραπείας Α.Π.Θ. Λήψη τίτλου ειδικότητας: 09/2008

2009: Εξειδικευόμενη στη ΜΕΘ του Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ (2 χρόνια)

Λήψη τίτλου εξειδίκευσης: 03/2011

2011: Επιμελήτρια Β' Αναισθησιολόγος στο Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ (5 έτη)

2016: Επιμελήτρια Α' στη ΜΕΘ στο Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ (5 μήνες)

2016-σήμερα: Επιμελήτρια Α' Αναισθησιολόγος στο Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΟ ΩΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΟΜΕΝΗ - ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- 2004: Συμμετοχή στο **Πρόγραμμα Εξειδίκευσης** με τίτλο: «Διοίκηση και Οικονομική Διαχείριση Μονάδων Παροχής Υπηρεσιών Υγείας», στο Πανεπιστήμιο Μακεδονίας οικονομικών και κοινωνικών επιστημών (διάρκειας τριών μηνών)
- 2003: Συμμετοχή στο 9^ο **Μετεκπαιδευτικό Πρόγραμμα** Εκπαίδευσης Ιατρών στην Επείγουσα Προνοσοκομειακή Ιατρική, στο ΕΚΑΒ Θεσσαλονίκης, κάτοχος, έπειτα από επιτυχείς εξετάσεις, επίσημου πιστοποιητικού επάρκειας στην άσκηση της Επείγουσας Προνοσοκομειακής Ιατρικής (διάρκειας 18 μηνών)
- 2007: Συμμετοχή, κατόπιν επιλογής, στο **Διακρατικό Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα** με θέμα: «Διαχείριση Ασθενών-Κρίσεων-Επειγόντων Περιστατικών», που διοργανώθηκε στη Γερμανία από το Διαβαλκανικό Ινστιτούτο Δημόσιας Διοίκησης σε συνεργασία με το μεταπτυχιακό πρόγραμμα Διοίκησης της Υγείας (MBA Health Care Management) του Οικονομικού Πανεπιστημίου του Βερολίνου (διάρκειας πέντε ημερών)
- 2008: Συμμετοχή στο 13^οΜετεκπαιδευτικό Σεμινάριο-Βασικές Αρχές Μηχανικού Αερισμού, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου από την Εταιρεία Έρευνας και Μελέτης Βαρέως Πασχόντων σε συνεργασία με την Κλινική Εντατικής Θεραπείας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου
- 2009: Συμμετοχή στο σεμινάριο: «Εκπαίδευση στα Συστήματα Ελάχιστης Επεμβατικής Εξωσωματικής Κυκλοφορίας (MECC)», σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση στεφανιαίας επαναιμάτωσης (Bypass), που διοργανώθηκε από την καρδιο-θωρακοχειρουργική κλινική του Α.Π.Θ. στο ΓΠΝΘ ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη
- 2010: Ειδικό σεμινάριο για την εκμάθηση υπερηχογραφίας/υπερηχοκαρδιο-γραφίας στη ΜΕΘ, Βρυξέλλες
Echocardiography in the ICU - Beginners
30th International Symposium of Intensive Care and Emergency Medicine, Brussels, Belgium
Pre-symposium courses, 07/03/2010-08/03/2010
Location Square - Brussels Meeting Center
- 2010: Παρακολούθηση στο τμήμα υπερήχων της καρδιολογικής κλινικής του ΑΠΘ για εκμάθηση **διοισοφάγειας υπερηχογραφίας** εβδομαδιαίως (έξι μήνες)
- 2010: Παρακολούθηση στη ΜΕΘ του Γ.Ν.Θ. Παπαγεωργίου για εκμάθηση υπερηχογραφίας στη ΜΕΘ (τρεις μήνες)
- 2000-σήμερα: Συμμετοχή σε 25 σεμινάρια-φροντιστήρια (BLS, ALS, APLS, FEEA, στατιστική, διαχείριση δύσκολου αεραγωγού)

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- 1995-2016: Συμμετοχή σε 42 Ελληνικά και σε 6 Διεθνή συνέδρια

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΟ ΩΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΡΙΑ

1995-1998: Συμμετοχή σε προγράμματα ενημέρωσης κοινού «Αντιναρκωτικός Αγώνας» της έδρας Ιατροδικαστικής του Α.Π.Θ.. Συμμετοχή στην οργάνωση και υλοποίηση δραστηριοτήτων της παγκόσμιας ανθρωπιστικής Μη Κυβερνητικής Οργάνωσης: «Γιατροί του Κόσμου»

2004-2006: Εκπαιδύτρια στο Ι.Ε.Κ. Ε.Κ.Α.Β. Θεσσαλονίκης στην ειδικότητα «Διασώστης-Πλήρωμα ασθενοφόρου»

2004-2011: Ως Επιστημονικός Συνεργάτης και ως Εξειδικευόμενη, Εξειδικευόμενη και Επιμελήτρια Β' και Α' της Κλινικής Αναισθησιολογίας και Εντατικής Θεραπείας του Α.Π.Θ., συμμετοχή στο Επιστημονικό, Εργαστηριακό, Διδακτικό, Προπτυχιακό και Μετεκπαιδευτικό έργο της Κλινικής. Συγκεκριμένα:

α. στην από αμφιθεάτρου διδασκαλία του υποχρεωτικού μαθήματος της Αναισθησιολογίας στους φοιτητές ιατρικής, του Ζ' εξαμήνου σπουδών

β. στην από αμφιθεάτρου διδασκαλία του επιλεγόμενου μαθήματος «Εντατική Θεραπεία-Ανάνηψη-Θεραπευτική του Πόνου» στους φοιτητές ιατρικής του Ζ' εξαμήνου σπουδών

γ. συμμετοχή στο Πρόγραμμα Εργαστηρίων «Αναισθησιολογία» στους φοιτητές της Ιατρικής, Οδοντιατρικής και Φαρμακευτικής σχολής του Α.Π.Θ.

2007-2012: Εκπαιδύτρια σε σεμινάρια: 5 σεμινάρια «Βασικής Υποστήριξης της Ζωής» (BLS), 3 σεμινάρια «Εφαρμοσμένη Εκπαίδευση στην Επείγουσα Προνοσοκομειακή Φροντίδα», 2 σεμινάρια με θέμα «Βασική Υποστήριξη της Ζωής Παιδιού-Βρέφους» (PLS), δύο σεμινάρια με θέμα «Σεμινάριο Εκπαίδευσης Εκπαιδευτών στη Βασική Υποστήριξη της Ζωής και στην Αυτόματη Εξωτερική Απινίδωση» και σε 4 Φροντιστήρια με θέμα «Βασική Διαχείριση Αεραγωγού»

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ

1. ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ (25)

δημοσιευμένες εργασίες σε έγκριτα περιοδικά: 2

δημοσιευμένες περιλήψεις εργασιών σε έγκριτα περιοδικά: 12

βραβευμένες εργασίες: 3

προτάθηκε για βράβευση: 1

2. ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ (13)

δημοσιευμένες περιλήψεις εργασιών σε έγκριτα περιοδικά: 11

βραβευμένες εργασίες: 1 (1^ο βραβείο)

εργασίες που προτάθηκαν για βράβευση: 1

3. ΕΚΠΟΝΗΣΗ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

4. ΜΟΝΟΓΡΑΦΙΕΣ-ΒΙΒΛΙΑ (4)

5. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ (4)

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

2004-2006: Άμισθη Επιστημονική Συνεργάτις της Β' Ουρολογικής Πανεπιστημιακής Κλινικής, Γ.Π.Ν. «Γ.Παπαγεωργίου», στο Γραφείο Έρευνας του Γεννητικού Συστήματος του Κέντρου Σεξουαλικής και Αναπαραγωγικής Υγείας του Α.Π.Θ., στο τμήμα Αναισθησιολογίας και Εντατικής Θεραπείας του ΑΠΘ

2005-2016: Συμμετοχή σε 11 συνολικά ερευνητικά προγράμματα, από τα οποία: 3 διεθνή, 2 πολυκεντρικές μελέτες εντός Ελλάδας, 4 ερευνητικά προγράμματα, των οποίων τα αποτελέσματα έχουν δημοσιευθεί.

ΕΙΣΗΓΗΣΕΙΣ - ΟΜΙΛΙΕΣ

2006-2008: Συμμετοχή, με έξι (6) εισηγήσεις, στα Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα των ειδικευομένων της Αναισθησιολογικής Κλινικής του Α.Π.Θ.

2007-2012: Συμμετοχή, με έξι (6) εισηγήσεις, στα Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα της Αναισθησιολογικής Κλινικής του Π.Γ.Ν. ΑΧΕΠΑ

2008: Εισήγηση στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού του Τομέα Γνωστικής Ψυχολογίας και Νευροψυχολογίας του Τμήματος Ψυχολογίας του ΑΠΘ, με θέμα: «Αναισθησία και Συνείδηση»

2010-2016: Έξι (6) εισηγήσεις στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού του Τομέα Οδοντιατρικής του Τμήματος Παιδοδοντίας του ΑΠΘ, με θέμα: «Αναισθησία σε Οδοντιατρικές Επεμβάσεις I και II»

2008-2012: Πέντε (5) εισηγήσεις στα πλαίσια του σεμιναρίου με θέμα: «Σεμινάριο Εκπαίδευσης Εκπαιδευτών στη Βασική Υποστήριξη της Ζωής και στην Αυτόματη Εξωτερική Απινίδωση» Ευρωπαϊκό Συμβούλιο Αναζωογόνησης (ERC), ΕΚΑΒ Θεσσαλονίκης

2013: Εισήγηση με θέμα «χορήγηση υγρών στον καρδιολογικό ασθενή» στα πλαίσια της Επιστημονικής Ημερίδας με θέμα: «Καρδιά και Αναισθησία 2013 - Ο καρδιολογικός ασθενής στο χειρουργείο», Θεσσαλονίκη

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλική γλώσσα - άριστη γνώση

Γαλλική γλώσσα - μέτρια γνώση

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ - ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

ΑΠΟ ΤΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Από τη συλλογή κλινικών δεδομένων κατά την περιεγχειρητική παρακολούθηση και μελέτη των ασθενών στα πλαίσια της διδακτορικής διατριβής της κας Θωμαΐδου προέκυψαν:

A. ανακοινώσεις σε ελληνικά συνέδρια (6)

1. Αργυριάδου Ε., Αναστασιάδης Κ., Αρετούλη Ε., Καραπαναγιωτίδης Γ., Αντωνίσης Π., Θωμαΐδου Ε., Γροσομανίδης Β., Φορούλης Χ., Κοσμίδου Μ., Παττακωνσταντίνου Χ.

«Εκτίμηση της επίδρασης της ελάχιστα επεμβατικής σε σχέση με τη συμβατική εξωσωματική κυκλοφορία στην εγκεφαλική λειτουργία ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση στεφανιαίας επαναιμάτωσης - πρόδρομη μελέτη»

23^ο Βορειοελλαδικό Ιατρικό Συνέδριο, 27-29/3/2008.ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ, 2008; 74 (suppl): 101.

Βραβευμένη εργασία

2.Θωμαΐδου Ε., Μέγαρη Π., Αργυριάδου Ε., Κοσμίδου Μ., Κιουρτσίεβα Ε., Γροσομανίδης Β., Παρουσιδου Γ., Αναστασιάδης Κ., Βρετζάκης Γ

«Άμεση και μακροπρόθεσμη γνωστική έκπτωση σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επαναιμάτωσης με τη συμβατική εξωσωματική κυκλοφορία»

11^ο Συνέδριο Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής, 09-12/9/2010

3.Θωμαΐδου Ε., Μέγαρη Π., Αργυριάδου Ε., Κοσμίδου Μ., Κιουρτσίεβα Ε., Γροσομανίδης Β., Παρουσιδου Γ., Αναστασιάδης Κ., Βρετζάκης Γ.

«Διεγχειρητική εγκεφαλική οξυμετρία και γνωστική έκπτωση ασθενών που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις στεφανιαίας επαναιμάτωσης»

11^ο Συνέδριο Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής, 09-12/9/2010

4. Θωμαΐδου Ε., Αργυριάδου Ε., Καρβέλη Σ., Μέγαρη Κ., Θωμά Γ., Παπαποστόλου Κ., Βρετζάκης Γ.

«Ο ρόλος της ερυθρομυκίνης και της εγκεφαλικής οξυμετρίας στη διεγχειρητική νευροπροστασία σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις: πιλοτική μελέτη»

22^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας, 31/3-1/4/2017

5. Θωμαΐδου Ε., Αργυριάδου Ε., Παπαποστόλου Κ., Μέγαρη Κ., Μήτος Γ., Καρβέλη Σ., Βρετζάκης Γ.

«Η νευροπροστατευτική δράση της ερυθρομυκίνης και ο συσχετισμός της Ταυ πρωτεΐνης με ενδείξεις εγκεφαλικής δυσλειτουργίας σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς: πιλοτική μελέτη».

22^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας, 31/3-1/4/2017

6. Thomaidou E., Argiriadou H., Vretzakis G., Megari K., Taskos N., Chatzigeorgiou G., Anastasiadis K.

«PERIOPERATIVE USE OF ERYTHROMYCIN REDUCES COGNITIVE DECLINE AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING SURGERY; A PILOT STUDY» (Clinical Neuropharmacology / Manuscript Number / CNP-16-125 / Impact Factor: 1.748)

ανακοινώθηκε στη συνεδρία «ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ ΠΡΟΣ ΒΡΑΒΕΥΣΗ»

22^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας, 31/3-1/4/2017.

Βραβευμένη εργασία

B. ανακοινώσεις σε διεθνή συνέδρια (5)

1. Thomaidou E., Megari K., Argiriadou E., Kosmidou M., Anastasiadis K., Taskos N., Bretzakis G.

«Intraoperative cerebral desaturation as prognostic factor for the neurocognitive outcome and the prolonged hospitalization after coronary artery bypass grafting surgery»

23rd Annual Congress European Society of Intensive Care Medicine, 9-13 October 2010, Barcelona, Spain.

2. Megari K, Kosmidis M, Aretouli E, Thomaidou E, Argiriadou H, Papakonstantinou C, Anastasiadis K.

«Impact of two different extracorporeal circulation systems to the postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery»

Psychogenic Cardiovascular Disease Conference 1-4 September Prato 2010, Italy

Βραβευμένη εργασία

3. Thomaidou E., Megari K, Argiriadou H, Antonitsis P, Sarlis G, Anastasiadis K.

Kosmidou M, Taskos N, Bretzakis G, Stamatiou G, Vasilakos D.

«Erythromycin and neuroprotection in coronary artery bypass surgery (CABG)»

EACTA - European Association of Cardiothoracic Anaesthesiologists 01-04 June Vienna 2011, Austria.

Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 2011;25(3)(suppl),pg S40.

DOI: 10.1053/j.jvca.2011.03.107

Προτάθηκε για βράβευση

4. Thomaidou E., Megari K., Argiriadou H., Ginas D, Vretzakis G.

«The role of perioperative erythromycin administration and intraoperative use of Near-infrared spectroscopy technology, in neuroprotection. Could postoperative cognitive decline and brain damage be attenuated?»

66th ESCVS - International Congress of the European Society for Cardiovascular and Endovascular Surgery, 8-14 April, Thessaloniki 2017, Greece.

5. Ανακοίνωση μέρους των αποτελεσμάτων της διδακτορικής διατριβής στη διάλεξη:

«MiECC and the Brain»

Argiriadou H, Moderator: Stavroula Lakoumenda.

2nd International Symposium on Minimal Invasive Extracorporeal Technologies (MiECT), 9-11 June, Athens 2016, Greece.

Γ. Δημοσίευση σε έγκριτο ξενόγλωσσο περιοδικό

Thomaidou E, Argiriadou H, Vretzakis G, Megari K, Taskos N, Chatzigeorgiou G, Anastasiadis K.

«Perioperative Use of Erythromycin Reduces Cognitive Decline After Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: A Pilot Study.»

Clin Neuropharmacol. 2017 Sep/Oct;40(5):195-200.

doi: 10.1097/WNF.0000000000000238.

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	1
ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ - ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ	6
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	11
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	15
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	17

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	21
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο: ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΧΕΙΡΓΟΥΡΓΕΙΩΝ ΑΟΡΤΟΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΠΑΡΑΚΑΜΨΗΣ ΣΤΟ ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	23
Εισαγωγή	23
1. Νευρολογικές επιπλοκές	23
2. Γνωστικές λειτουργίες	24
3. Μετεγχειρητική γνωστική έκπτωση	24
3.1. ιστορία	24
3.2. ορισμός και διάγνωση	25
3.3. μέτρηση γνωστικών λειτουργιών	27
3.4. επίπτωση και σημαντικότητα	27
3.5. μηχανισμός πρόκλησης	29
3.5.α. Παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή	29
3.5.β. Παράγοντες που σχετίζονται με την αναισθησία	31
3.5.γ. Παράγοντες που σχετίζονται με το χειρουργείο	33

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο: ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ	45
Εισαγωγή	45
2.1. S100B	45
2.2. Ειδική νευρωνική ενολάση (Neurone Specific Enolase - NSE)	46
2.3. Μεταλοπρωτεΐνάσες / Ubiquitin - C terminal hydroxylase - L1	47
2.4. Πρωτεΐνη Tau (Tau protein)	47
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο: ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ. ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΕΚΠΤΩΣΗΣ	49
Εισαγωγή	49
3.1. Γενικά μέτρα	50
3.1.α. Υποθερμία	50
3.1.β. Διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων σακχάρου στο πλάσμα	50
3.2. Παρακολούθηση της εγκεφαλικής λειτουργίας (monitoring)	
Εισαγωγή	51
3.2.1. Διακρανιακό Doppler	52
3.2.2. Διφασματικός δείκτης - BIS	52
3.2.3. Εγκεφαλική οξυμετρία - NIRS	53
3.3. Φαρμακολογικές παρεμβάσεις	
Εισαγωγή	55
3.3.1. Αναισθητικοί παράγοντες	55
3.3.1.α. Πτητικοί παράγοντες	55
3.3.1.β. Ενδοφλέβιοι παράγοντες	56
3.3.2. Άλλοι παράγοντες	57
3.3.3. Αντιβιοτικά	58
Εισαγωγή	58

3.3.3.1. Άνοση απάντηση των αντιβιοτικών - μακρολίδες	59
3.3.3.1.α. Συγκέντρωση αντιβιοτικών στα φλεγμονώδη κύτταρα	59
3.3.3.1.β. Επίδραση των αντιβιοτικών στη μετανάστευση των λευκών αιμοσφαιρίων	59
3.3.3.1.γ. Επίδραση στη λειτουργία ουδετερόφιλων και στην έκφραση κυτταροκινών	59
3.3.3.1.δ. Επίδραση σε μοριακούς στόχους	60
3.3.3.2. Ερυθρομυκίνη	61
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο: ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	63
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	65
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο: ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	67
5.1. Κριτήρια επιλογής τού υπό μελέτη πληθυσμού	67
5.2. Κριτήρια αποκλεισμού τού υπό μελέτη πληθυσμού	67
5.3. Πρωτόκολλο μελέτης	68
5.4. Αναισθησία - χειρουργική τεχνική	69
5.5. Διεγχειρητική παρακολούθηση	70
5.6. Μετεγχειρητική παρακολούθηση	72
5.7. Τελικοί στόχοι της μελέτης	73
5.8. Δείγματα αίματος και βιοχημικές αναλύσεις	75
5.9. Νευροψυχολογική αξιολόγηση	75
5.10. Στατιστική ανάλυση	78
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	81
6.1. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών	81

6.2. Ερυθρομυκίνη και γνωστική έκπτωση	83
6.3. Ερυθρομυκίνη και Tau	84
6.4. Γνωστική έκπτωση και Tau	85
6.5. Περιεγχειρητικές τιμές δεικτών φλεγμονής	87
6.6. Γνωστική έκπτωση και δείκτες φλεγμονής	89
6.7. Δευτερεύοντα αποτελέσματα της μελέτης	92
6.8. Επεισόδια αποκορεσμού	93
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^ο: ΣΥΖΗΤΗΣΗ	97
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	107
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	109
SUMMARY AND CONCLUSIONS	111
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	113

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

- POCD** = postoperative cognitive decline, μετεγχειρητική γνωστική έκπτωσηση
- CABG** = coronary artery bypass grafting, αορτοστεφανιαία παράκαμψη
- TA ή SD** = Τυπική Απόκλιση ή standard deviation
- MMSE** = mini mental state examination, σύντομη εξέταση της νοητικής κατάστασης
- MRI** = magnetic resonance imaging, μαγνητική τομογραφία
- CRP** = C-reactive protein, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
- BIS** = bispectral index, διφασματικός δείκτης
- ΜΑΠ** = μέση αρτηριακή πίεση
- NIRS** = near infrared spectroscopy, φασματοσκοπία ακτινοβολίας εγγύς του υπερούθρου
- LPS** = lipopolysaccharide, λιποπολυσακχαρίτης
- NSE** = neuron specific enolase, ειδική νευρωνική ενολάση
- UCH-L1** = ubiquitin C terminal hydroxylase-L1
- NF-κB** = nuclear factor κB, πυρηνικός παράγοντας κB
- DE** = desaturation event, επεισόδιο αποκορεσμού
- CPB** = cardiopulmonary bypass, καρδιοπνευμονική παράκαμψη (ΚΠΠ)
- TN** = τεχνητός νεφρός
- DHCA** = deep hypothermic circulatory arrest, βαθιά υποθερμία και ολική κυκλοφορική παύση
- AIS** = acute ischemic stroke, οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο
- MV** = mechanical ventilation, μηχανικός αερισμός
- ICU** = intensive care unit, μονάδα εντατικής θεραπείας
- LOS in ICU (days)** = length of stay in ICU, παραμονή στη ΜΕΘ (μέρες)
- LOS in clinic (days)** = length of stay in clinic, παραμονή στην κλινική (μέρες)
- ΜΕΘ** = μονάδα εντατικής θεραπείας
- On pump** = επεμβάσεις με σύστημα εξωσωματικής κυκλοφορίας
- Off pump** = επεμβάσεις με παλλόμενη καρδιά

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η μετεγχειρητική γνωστική έκπτωση απασχολεί όλο και περισσότερο την ιατρική κοινότητα, καθώς ο αριθμός των ηλικιωμένων ασθενών που οδηγούνται στο χειρουργείο, στους οποίους κυρίως εκδηλώνεται, αυξάνεται διαρκώς. Η διεγχειρητική εγκεφαλική υποάρδευση, το εμβολικό φορτίο που δέχεται ο εγκέφαλος, αλλά και οι γενετικοί παράγοντες θεωρούνται συνυπεύθυνοι. Η έντονη φλεγμονώδης αντίδραση που συμβαίνει μετά μία καρδιοχειρουργική επέμβαση έχει ως αποτέλεσμα για τον εγκέφαλο απώλεια ή δυσλειτουργία νευρώνων, που οδηγεί μετεγχειρητικά σε γνωστική έκπτωση.

Τόσο η πολυπλοκότητα της ανατομίας και φυσιολογίας του εγκεφάλου, όσο και οι πολυπαραγοντικοί μηχανισμοί πρόκλησης νευρωνικής βλάβης, δυσχεραίνουν τη θεραπευτική προσέγγιση. Λόγω της παραπάνω πολυπλοκότητας, η αξιοποίηση των βασικών γνώσεων γύρω από τους μοριακούς μηχανισμούς πρόκλησης της εγκεφαλικής βλάβης ισχαιμικής αιτιολογίας για την εφαρμογή αποτελεσματικών κλινικών στρατηγικών και την εκτίμηση της έκβασης, καθίσταται εξαιρετικά δύσκολη. Ο ολοένα και μεγαλύτερος αριθμός ασθενών που εμφανίζουν μετεγχειρητική γνωστική έκπτωση, επιβάλλει την εφαρμογή καινούριων θεραπευτικών προσεγγίσεων, κυρίως όσων θα μπορούσαν να προσφέρουν νευροπροστατευτική δράση προεγχειρητικά. Για το λόγο αυτό, στις μέρες μας δίνεται έμφαση περιεγχειρητικά στη χρήση, τόσο φαρμακολογικής νευροπροστασίας, όσο και εξελιγμένων συστημάτων παρακολούθησης της εγκεφαλικής λειτουργίας.

Στόχος των ερευνητών είναι να επιτευχθεί η όσο το δυνατό καλύτερη κατανόηση των υποκείμενων μοριακών μηχανισμών που ευθύνονται για το θάνατο των νευρικών κυττάρων. Έτσι, θα οδηγηθούμε σε νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις για την πρόληψη της γνωστικής έκπτωσης (postoperative cognitive decline - POCD) και την αποτροπή περιεγχειρητικών παρεμβάσεων ή συμβαμάτων που έχουν ως αποτέλεσμα σημαντικές νευρολογικές επιπλοκές.

Με την παρούσα επιστημονική μελέτη επιχειρούμε να διευκρινίσουμε κατά πόσο συνεισφέρει στην καλύτερη νευρολογική έκβαση των ασθενών μετεγχειρητικά η χορήγηση ενδοφλεβίως ερυθρομυκίνης και η χρήση της εγκεφαλικής οξυμετρίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε προγραμματισμένες επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Επιπλέον, στην παρούσα μελέτη διερευνάται η συμβολή της φλεγμονώδους αντίδρασης στην εμφάνιση γνωστικής έκπτωσης και επιχειρείται να διευκρινιστεί η δυνατότητα περιορισμού της φλεγμονής από την περιεγχειρητική χρήση του συγκεκριμένου αντιβιοτικού.

Στη βιβλιογραφία αναφέρονται λίγες μελέτες που εξέτασαν τη χορήγηση ερυθρομυκίνης για την προστασία του κεντρικού νευρικού συστήματος και μόνο σε πειραματικά μοντέλα με πειραματόζωα. Η διερεύνηση της νευροπροστατευτικής δράσης της ερυθρομυκίνης σε ασθενείς και συγκεκριμένα σε μετεγχειρητικούς καρδιοχειρουργικούς ασθενείς, όπου η συχνότητα εμφάνισης γνωστικής έκπτωσης είναι αυξημένη, αποτελεί πρωτοτυπία της παρούσας μελέτης. Όσον αφορά τη χρήση της εγκεφαλικής οξυμετρίας, υπάρχει πλέον πλούσια βιβλιογραφία που υποστηρίζει την ανεκτίμητη συμβολή της στη διεγχειρητική παρακολούθηση της εγκεφαλικής λειτουργίας.

Στο σημείο αυτό αισθάνομαι την ηθική υποχρέωση να εκφράσω τις πιο θερμές μου ευχαριστίες σε όλους όσους συνετέλεσαν στο σχεδιασμό και στην ολοκλήρωση αυτής της μελέτης.

Στον Αναπληρωτή Καθηγητή της Αναισθησιολογίας κ. Γεώργιο Βρετζάκη εκφράζω τις θερμότερες ευχαριστίες, διότι μου εμπιστεύθηκε το θέμα αυτό και παράλληλα μου προσέφερε την επιστημονική του βοήθεια κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της μελέτης αυτής.

Από τη θέση αυτή εκφράζω τη βαθιά μου εκτίμηση και ευγνωμοσύνη στην Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας και Εντατικής Θεραπείας κ. Μαρία - Αμαλία Γκιάλα, η οποία με προέτρεψε και με υποστήριξε για την εκπόνηση αυτής της διατριβής.

Ευχαριστώ θερμά όλα τα μέλη της τριμελούς και της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής.

Ευχαριστώ θερμά τον Καθηγητή Νευρολογίας κ. Νικόλαο Τάσκο και τον Καθηγητή Νευρολογίας κ. Γεώργιο Χατζηγεωργίου για τις πολύτιμες συμβουλές τους καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Την Επίκουρη Καθηγήτρια κ. Γεωργία Σταματίου για την υποστήριξή της από την αρχή της μελέτης.

Τον Καθηγητή Καρδιοχειρουργικής κ. Χρήστο Παπακωνσταντίνου για τη σημαντική του βοήθεια τόσο στο επιστημονικό όσο και στο κλινικό μέρος της Διατριβής αυτής.

Εκφράζω τις βαθύτερες ευχαριστίες μου στην Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας και Εντατικής Θεραπείας κ. Ελένη Αργυριάδου για την αναντικατάστατη και ανεκτίμητη βοήθειά της καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης, από τη σύλληψη της ιδέας μέχρι και τη συγγραφή της Διατριβής αυτής. Χωρίς τη δική της συμβολή η μελέτη αυτή δεν θα είχε ολοκληρωθεί.

Ευχαριστώ θερμά τον Καθηγητή Καρδιοχειρουργικής κ. Κυριάκο Αναστασιάδη για την αμέριστη βοήθεια, εμπύχωση και συμπαράσταση που έδειξε όλα αυτά τα χρόνια τόσο με την επιστημονική του σκέψη και καθοδήγηση, όσο και με την εύστοχη παρουσία του κάθε φορά που υπήρχε ανάγκη.

Τον Επίκουρο Καθηγητή Αναισθησιολογίας και Εντατικής Θεραπείας κ. Βασίλη Γροσομανίδη για την επιστημονική του καθοδήγηση από τα χρόνια της ειδικότητας μέχρι και σήμερα.

Θέλω επίσης να ευχαριστήσω με όλη μου την καρδιά τις κυρίες Ρόζα Λαγουδάκη, Καλλιόπη Μέγαρη και Όλγα Κερασίδου για την αναντικατάστατη βοήθειά τους όσον αφορά τις εργαστηριακές αναλύσεις, τη νευροψυχολογική εκτίμηση των ασθενών και τη λεπτομερή στατιστική ανάλυση των δεδομένων της μελέτης, αντίστοιχα. Θα ήταν παράλειψη να μην αναφέρω ότι πέρα από την άρτια επιστημονική συμβολή τους, η φιλική τους παρουσία και συμπαράσταση ήταν για μένα ηθικό στήριγμα σε όλη τη δύσκολη αυτή πορεία.

Τέλος θα ευχαριστήσω τον κύριο Σπύρο Αλεξανδράκη για τη γλωσσική επιμέλεια του πονήματος αυτού.

Η αυστηρή τήρηση του πρωτοκόλλου και η ολοκλήρωση του κλινικού μέρους της μελέτης, αποτελεί έργο που δεν πραγματοποιείται από ένα μόνο άτομο, αλλά απαιτεί συλλογική δουλειά, φιλότιμο, μεράκι, ανιδιοτέλεια. Σε όλους τους συνεργάτες που από την αρχή στάθηκαν δίπλα μου, στους ειδικούς και ειδικευόμενους καρδιοχειρουργούς της Πανεπιστημιακής Καρδιοθωρακοχειρουργικής Κλινικής του ΑΠΘ, στην προϊσταμένη της Καρδιοχειρουργικής ΜΕΘ κα Στέλλα Χαρούπα, στους νοσηλευτές της Καρδιοθωρακοχειρουργικής Κλινικής και της Καρδιοχειρουργικής ΜΕΘ καθώς και στις νοσηλεύτριες του Καρδιοανασθησιολογικού τμήματος: Νικολέτα Ζαΐμη, Τατιάνα Κωνσταντινίδου, Ουρανία Σαχινίδου, Κυριακή Κυριακίδου και Δάφνη Βλάχου, εκφράζω ένα μεγάλο ευχαριστώ για την πολύτιμη βοήθειά τους.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΩΝ ΑΟΡΤΟΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΠΑΡΑΚΑΜΨΗΣ

ΣΤΟ ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια, ο αριθμός των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων σε παγκόσμια κλίμακα έχει αυξηθεί σημαντικά. Χαρακτηριστικά, στη μεγάλη Βρετανία αγγίζει τους 40.000 ασθενείς το χρόνο (1). Η ορθότερη ιατρική προσέγγιση, με την αναβάθμιση των χειρουργικών τεχνικών και του ιατρικού εξοπλισμού, οδήγησε αδιαμφισβήτητα στη βελτίωση της μετεγχειρητικής πορείας και της ποιότητας ζωής των ασθενών, με κορύφωση την τελευταία δεκαετία. Παρ' όλα αυτά, δυστυχώς, τα νευρολογικά συμβάματα που επιπλέκουν τα χειρουργεία καρδιάς παραμένουν σε υψηλά ποσοστά που κυμαίνονται από 30% έως 65% άμεσα μετεγχειρητικά και από 20% έως 40% λίγους μήνες αργότερα (2). Τα ποσοστά αυτά είναι αμετάβλητα τις τελευταίες δεκαετίες και αποτελούν αίτια μετεγχειρητικής νοσηρότητας, θνητότητας, παρατεταμένης/πολυέξοδης νοσηλείας και επιδείνωσης της ποιότητας ζωής των ασθενών (1).

1. Νευρολογικές επιπλοκές

Οι νευρολογικές επιπλοκές σύμφωνα με τις Αμερικανικές Ιατρικές Εταιρείες 'The American College of Cardiology' και 'The American Heart Association', ταξινομούνται σε τύπου 1 και τύπου 2 (3). Οι τύπου 1 επιπλοκές περιλαμβάνουν τον εγκεφαλικό θάνατο, το εγκεφαλικό επεισόδιο και το παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, ενώ οι τύπου 2 περιλαμβάνουν τη μετεγχειρητική σύγχυση (delirium) και τη μετεγχειρητική γνωστική έκπτωση (post operative cognitive decline - POCD). Κλινικά, μεταξύ των επιπλοκών, οι σημαντικότερες είναι το εγκεφαλικό επεισόδιο και η μετεγχειρητική γνωστική έκπτωση, η επιδείνωση δηλαδή των γνωστικών λειτουργιών των ασθενών αμέσως μετά το χειρουργείο (1,2). Το εγκεφαλικό επεισόδιο συμβαίνει σε ποσοστό 1,6% στους ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG), ενώ το ποσοστό των ασθενών στους οποίους παρατηρείται η POCD δεν είναι εύκολο να προσδιοριστεί, κυρίως λόγω των διαφορετικών ορισμών και των διαφορετικών δοκιμασιών που έχουν χρησιμοποιηθεί στις διάφορες μελέτες (1).

Έχουν δημοσιευθεί πολυάριθμες μελέτες που πραγματεύονται το θέμα της γνωστικής έκπτωσης. Στις μέρες μας περισσότερο από ποτέ, η ποιότητα ζωής και η δυνατότητα διατήρησης των γνωστικών λειτουργιών σε άριστο βαθμό μετεγχειρητικά αποτελεί γεγονός μέγιστης σημασίας. Για όλους τους ασθενείς και το περιβάλλον τους, κυρίως

στο δυτικό κόσμο, ανεξαρτήτως ηλικίας, οικονομικής ή κοινωνικής κατάστασης, είναι πολύ σημαντική η επάνοδος όλων των λειτουργιών του ασθενούς στην προεγχειρητική του κατάσταση. Για το λόγο αυτό, η πρόληψη και η αντιμετώπιση της γνωστικής έκπτωσης αποτελεί μία μεγάλη πρόκληση για όλους όσους συμμετέχουν στην περιεγχειρητική αντιμετώπιση των καρδιοχειρουργικών ασθενών. Στην ολοκληρωμένη σύστασή της, η ομάδα αυτή περιλαμβάνει προσωπικό με καρδιοχειρουργούς, καρδιοανααισθησιολόγους, νευροψυχολόγους, εντατικολόγους, νοσηλευτές και φυσιοθεραπευτές, εξειδικευμένους στην αντιμετώπιση και στην περίθαλψη των ασθενών αυτών.

2. Γνωστικές λειτουργίες

Οι γνωστικές λειτουργίες είναι οι διεργασίες που χρησιμοποιεί ο ανθρώπινος εγκέφαλος για να επεξεργαστεί τις πληροφορίες του περιβάλλοντος και περιλαμβάνουν την αντίληψη, την προσοχή, τη γλώσσα, τη μνήμη, τη λήψη αποφάσεων, τη σκέψη, τη λεκτική και την οπτικοχωρική ικανότητα. Όλες οι παραπάνω λειτουργίες είναι θεμελιώδεις για τις καθημερινές μας δραστηριότητες, από τις πιο απλές όπως η οδήγηση και το μαγείρεμα, μέχρι τις πιο προηγμένες και πολύπλοκες κοινωνικές μας αλληλεπιδράσεις. Όταν κάποια ή κάποιες από τις διαδικασίες αυτές δεν διεξάγονται ομαλά, τότε ο ασθενής αναφέρει επεισόδια όπως απώλεια μνήμης ή/και βραδύτητα στην εκτέλεση ενεργειών (4).

3. Μετεγχειρητική γνωστική έκπτωση

3.1. Ιστορία

Οι πρώτες αναφορές σχετικά με τις αλλαγές στη γνωστική κατάσταση των ηλικιωμένων ασθενών ύστερα από χειρουργικές επεμβάσεις υπάρχουν εδώ και παραπάνω από έναν αιώνα, με την αναισθησία να αναφέρεται συχνά ως το πιο πιθανό αίτιο για το σύμβαμα αυτό.

Η έννοια της μετεγχειρητικής γνωστικής έκπτωσης εισήχθη για πρώτη φορά το 1955 από τον Bedford (1,5), ο οποίος δημοσίευσε μία αναδρομική μελέτη 1193 ηλικιωμένων ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση υπό γενική αναισθησία κατά τη διάρκεια μιας πενταετίας. Διαπίστωσε ότι γνωστικά προβλήματα παρουσίασε

ένα ποσοστό 10% των ηλικιωμένων ασθενών άμεσα μετεγχειρητικά. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς αυτούς παρουσίασαν ήπιες διαταραχές μετά τη χειρουργική επέμβαση (αδυναμία να συντάξουν αξιοπρεπώς ένα γράμμα, αδυναμία συγκέντρωσης, αδυναμία να θυμηθούν γεγονότα), αλλά είχαν τη δυνατότητα να αυτοεξυπηρετηθούν. Περιέγραψε όμως και ακραίες περιπτώσεις σύγχυσης και άνοιας που συνόδεψαν τους ασθενείς μέχρι το θάνατό τους σε ένα ποσοστό 1,5% των ασθενών της μελέτης. Συμπέρανε ότι τα γνωστικά προβλήματα των ασθενών σχετίζονταν με τους αναισθητικούς παράγοντες και τα υποτασικά επεισόδια και ότι οι χειρουργικές επεμβάσεις σε υπερήλικες θα έπρεπε να περιορίζονται κατηγορηματικά σε αυστηρώς απαραίτητες περιπτώσεις.

Από το 1980 και μετά, οι ερευνητές ξεκίνησαν να χρησιμοποιούν νευροψυχολογικές δοκιμασίες για να εκτιμήσουν αδρές μορφές νευρολογικών επιπλοκών ύστερα από καρδιοχειρουργικά περιστατικά και διαπίστωσαν ότι πολλοί ασθενείς αντιμετώπιζαν προβλήματα γνωστικής έκπτωσης (6-9). Το 1995, μία ομάδα ιατρών και ψυχολόγων, με επικεφαλής τον John Murkin, που ασχολήθηκε επί σειρά ετών με τις μετεγχειρητικές γνωστικές διαταραχές, δημοσίευσε κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση συγκεκριμένης συστοιχίας νευροψυχολογικών δοκιμασιών για την εκτίμηση των γνωστικών λειτουργιών έπειτα από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις (10,11).

3.2. Ορισμός και διάγνωση

Καταρχήν, το delirium εμφανίζεται με πολύ μεγάλη συχνότητα άμεσα μετεγχειρητικά. Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, το ποσοστό του μετεγχειρητικού delirium κυμαίνεται γενικά στο 5-15% ανάλογα με τις μελέτες. Για τα μεγαλύτερου ρίσκου χειρουργεία, όσον αφορά τη συγκεκριμένη επιπλοκή, όπως είναι τα χειρουργεία αποκατάστασης καταγμάτων ισχίου, το ποσοστό αυτό κυμαίνεται στο 16-62% με μέσο όρο περίπου 35% (12). Συγκεκριμένα για τους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς, το delirium μετά το χειρουργείο επηρεάζει περίπου το 50% των ασθενών (13). Η σωστή ερμηνεία των νευροψυχολογικών δοκιμασιών και η περαιτέρω επιστημονική διερεύνηση ή μελέτη των γνωστικών διαταραχών, προϋποθέτει τη διαφορική διάγνωση του μετεγχειρητικού delirium από άλλες γνωστικές διαταραχές, την απουσία ή την πλήρη αποδρομή του.

Αρκετές δεκαετίες μετά, η διάγνωση της POCD, η οποία αφορά ένα μεγάλο μέρος του μετεγχειρητικού πληθυσμού, αποτελεί ακόμη ένα σχετικά δυσεπίλυτο πρόβλημα. Αυτό συμβαίνει επειδή δεν υπάρχουν Διεθνείς Επιτροπές που να ορίζουν κατευθυ-

ντήριες οδηγίες (international consensus-guidelines) και να καθορίζουν σαφώς τα διαγνωστικά κριτήρια της μετεγχειρητικής γνωστικής έκπτωσης, η οποία αναφέρεται επίσης ως μετεγχειρητική γνωστική δυσλειτουργία ή μετεγχειρητικό γνωστικό έλλειμμα (1,14). Σύμφωνα με τους Tan AMY και Amoako D, ως μετεγχειρητική γνωστική έκπτωση ορίζεται η επιδείνωση της γνωστικής λειτουργίας του ασθενούς μετά το χειρουργείο και τη χορήγηση αναισθησίας, σε σχέση με το προεγχειρητικό επίπεδο του ίδιου ασθενούς (1). Σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια των γνωστικών διαταραχών, η μετεγχειρητική γνωστική δυσλειτουργία:

- είναι ανεξάρτητη από το μετεγχειρητικό delirium
- η έναρξή της είναι απότομη και παροδικά σχετιζόμενη με το χειρουργείο
- δεν αποδίδεται σε προϋπάρχουσα του χειρουργείου κατάσταση όπως νόσο του Alzheimer, άνοια κ.α. (14).

Όσον αφορά τη διάκριση μεταξύ της φυσιολογικής διακύμανσης της γνωστικής λειτουργίας και της μετεγχειρητικής γνωστικής έκπτωσης έχει χρησιμοποιηθεί ένας αριθμός κριτηρίων με επικρατέστερα:

A) το κριτήριο της εκατοστιαίας μεταβολής από το σημείο αναφοράς (baseline) σε ένα προκαθορισμένο αριθμό νευροψυχολογικών δοκιμασιών (συνήθως μία απόκλιση μεγαλύτερη από το 20% σε ένα ή περισσότερα test)

και

B) το κριτήριο της μίας Τυπικής Απόκλισης (1TA ή 1SD), το οποίο ορίζει ότι πτώση της επίδοσης κατά μία TA κάτω από τον προεγχειρητικό μέσο όρο, σε μία ή περισσότερες νευροψυχολογικές δοκιμασίες, θεωρείται γνωστική έκπτωση (15).

Ένα πρόβλημα με το δεύτερο κριτήριο είναι ότι για τους ασθενείς οι οποίοι ξεκινούν από ένα χαμηλό προεγχειρητικό επίπεδο όσον αφορά την επίδοσή τους στις γνωστικές δοκιμασίες, απαιτείται μία πολύ μικρή μεταβολή στις δοκιμασίες αυτές για να θεωρηθεί ότι πληρούν τα κριτήρια που θα τους κατατάξουν στην κατηγορία της μετεγχειρητικής γνωστικής έκπτωσης.

Κατά τη μετεγχειρητική περίοδο μπορεί να επηρεαστούν διαφορετικά γνωστικά πεδία όπως η προσοχή, η συγκέντρωση, η μνήμη, η μάθηση, οι κινητικές δεξιότητες και οι εκτελεστικές λειτουργίες. Είναι πιθανό οι συγκεκριμένες διαταραχές να συνοδεύονται και από διαταραχές ή αλλαγές της συμπεριφοράς του ασθενούς (1).

3.3. Μέτρηση γνωστικών λειτουργιών:

Όταν υπάρχει κλινική υποψία γνωστικής δυσλειτουργίας, υπάρχει η δυνατότητα διερεύνησης και επιβεβαίωσής της με τη διενέργεια των νευροψυχολογικών δοκιμασιών μετεγχειρητικά, σε σύγκριση με την προεγχειρητική κατάσταση του ασθενούς.

Για την εκτίμηση και τη μέτρηση των γνωστικών λειτουργιών χρησιμοποιείται μεγάλος αριθμός δοκιμασιών, από την πολύ γνωστή και πολλές φορές εφαρμοσμένη πλέον σύντομη εξέταση της νοητικής κατάστασης (mini mental state examination / MMSE), μέχρι τις πολύ πιο εξελιγμένες νευροψυχολογικές δοκιμασίες. Κάθε μία από αυτές τις δοκιμασίες έχει τους περιορισμούς της. Η MMSE για παράδειγμα, παρουσιάζει «φαινόμενο οροφής» (ceiling effect): οι περισσότεροι ασθενείς επιτυγχάνουν εύκολα τη μέγιστη βαθμολογία (μέγιστο σκορ) και γι' αυτό το λόγο η συγκεκριμένη δοκιμασία δεν μπορεί να διακρίνει τις λεπτές μεταβολές της γνωστικής λειτουργίας. Στις περισσότερες μελέτες χρησιμοποιούνται πέντε με δέκα διαφορετικές νευροψυχολογικές δοκιμασίες για την εκτίμηση των διαφορετικών πεδίων των γνωστικών λειτουργιών. Αυτά τα πεδία συνήθως περιλαμβάνουν δεξιότητες γλωσσικές και λεκτικές, τη μνήμη και τη μάθηση, την προσοχή, την αντίληψη και τη συγκέντρωση. Η συγκεκριμένη σειρά και το είδος των δοκιμασιών που χρησιμοποιούνται από τους νευροψυχολόγους για τη διάγνωση της μετεγχειρητικής γνωστικής έκπτωσης, δεν εντάσσονται σε μια παγκοσμίως αναγνωρισμένη νευροψυχολογική συστοιχία (battery), με αποτέλεσμα οι μελέτες που πραγματεύονται τη μετεγχειρητική γνωστική έκπτωση (POCD) να χρησιμοποιούν συχνά διαφορετικές σειρές νευροψυχολογικών δοκιμασιών. Κάθε δοκιμασία ελέγχει/εξετάζει διαφορετικό σημείο του εγκεφαλικού φλοιού (2,16). Σε μελέτη που δημοσιεύθηκε πρόσφατα οι Ghoneim MM και συν. αναφέρουν κάποιες από τις συνηθέστερες δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται για να διερευνήσουν τη γνωστική λειτουργία των ασθενών μετά το χειρουργείο και τη χορήγηση αναισθησίας (17).

3.4. Επίπτωση και σημαντικότητα

Στις μέρες μας η μετεγχειρητική γνωστική έκπτωση αποτελεί την πιο συχνή νευρολογική επιπλοκή ύστερα από χειρουργείο καρδιάς. Οι παράγοντες που συνήθως επηρεάζουν τη διάγνωση της POCD είναι:

ο χρόνος που διεξάγονται οι νευροψυχολογικές δοκιμασίες,

ο τύπος του χειρουργείου (καρδιοχειρουργικά χειρουργεία ή άλλες επεμβάσεις),

η ακριβής μέθοδος αξιολόγησης που χρησιμοποιήθηκε και η ευαισθησία των μεθόδων.

Κάποιοι συγγραφείς διακρίνουν την POCD σε βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη (από μία εβδομάδα μέχρι ένα μήνα μετεγχειρητικά και από ένα μήνα μέχρι χρόνια μετά αντίστοιχα), ενώ άλλοι τη διαχωρίζουν σε βραχυπρόθεσμη (μέχρι και 6 εβδομάδες μετά το χειρουργείο), ενδιάμεση (6 εβδομάδες μέχρι 6 μήνες μετά το χειρουργείο) και μακροπρόθεσμη (6 μήνες μέχρι και χρόνια μετά το χειρουργείο) (1,18). Τα ακριβή όρια που διαχωρίζουν αυτές τις περιόδους δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρα στη βιβλιογραφία.

Η πρώτη εξέταση πρέπει να γίνεται προεγχειρητικά σε κάθε ασθενή και καλύτερα όχι την τελευταία μέρα πριν από την επέμβαση λόγω της πιθανής συμμετοχής του προεγχειρητικού άγχους στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Ένα σημείο στο οποίο συμφωνούν οι περισσότεροι συγγραφείς είναι ότι η πρώτη αξιολόγηση της γνωστικής λειτουργίας των ασθενών μετεγχειρητικά πρέπει να διενεργείται τουλάχιστον μία εβδομάδα μετά το χειρουργείο, διότι τότε ο ασθενής δεν θα βρίσκεται πια υπό την επήρεια άλλων παραγόντων που ενδέχεται να αλλοιώσουν τα αποτελέσματα των δοκιμασιών. Τέτοιοι παράγοντες είναι κυρίως τα φάρμακα της αναισθησίας, οι ισχυροί αναλγητικοί παράγοντες, το delirium, η κόπωση και ο πόνος (14). Το 1995, οι Murkin και συν., με τις κατευθυντήριες οδηγίες που δημοσίευσαν, σύστησαν να γίνεται μία επιπλέον εξέταση του ασθενούς σε χρονικό διάστημα τουλάχιστον 3 μηνών μετά το χειρουργείο (10). Το γεγονός αυτό δημιουργεί πρακτικά προβλήματα σχετικά με την προσέγγιση των ασθενών και για το λόγο αυτό προτάθηκε η επικοινωνία με τους ασθενείς μέσω διαδικτύου (19). Για την ακόμη πιο μακροπρόθεσμη εκτίμηση των ασθενών, ειδικά για περιόδους μεγαλύτερες από ένα χρόνο μετά το χειρουργείο, η αξιολόγησή τους περιπλέκεται σε μεγάλο βαθμό. Η αύξηση της ηλικίας, οι ασθένειες που τη συνοδεύουν και επηρεάζουν αρνητικά τη γνωστική λειτουργία όπως η προϊούσα καρδιαγγειακή νόσος και η καρδιακή ανεπάρκεια και πιθανώς η εμφάνιση καινούργιων ασθενειών, καθιστούν τον ασθενή δυσκολότερα προσεγγίσιμο / συνεργάσιμο (14).

Η πρώτη μεγάλη μελέτη που έγινε για τη διερεύνηση της μακροπρόθεσμης γνωστικής έκπτωσης, ήταν σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς 5 χρόνια μετά το χειρουργείο. Διαπιστώθηκε ότι όσοι παρουσίαζαν διαταραχές της γνωστικής λειτουργίας άμεσα μετεγχειρητικά, είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες να πάσχουν από προοδευτική γνωστική έκπτωση, γεγονός που συνηγορεί υπέρ του ότι οι καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με κύκλωμα καρδιοπνευμονικής παράκαμψης (cardiopulmonary bypass -

CPB) μπορεί να επιτείνουν τη γνωστική έκπτωση που συσχετίζεται με την πάροδο της ηλικίας (14,18). Μετά το 2001 υπάρχουν πολυάριθμες δημοσιευμένες μελέτες στις οποίες εξετάσθηκε η γνωστική λειτουργία ασθενών με σοβαρή στεφανιαία νόσο, 3 με 6 χρόνια μετά την αντιμετώπισή τους. Η θεραπευτική προσέγγιση ήταν είτε χειρουργική είτε φαρμακευτική και διαπιστώθηκε ότι η γνωστική δυσλειτουργία μεταξύ, τόσο των μετεγχειρητικών ασθενών, όσο και των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά, ήταν συγκρίσιμη. Το γεγονός αυτό διαψεύδει τη συσχέτιση της χειρουργικής επέμβασης με την POCD και τη συσχετίζει με την προϊούσα βλάβη των εγκεφαλικών αγγείων λόγω ηλικίας (20,21).

3.5. Μηχανισμός πρόκλησης

Η εκτεταμένη έρευνα που διεξάγεται τις τελευταίες δεκαετίες γύρω από το πρόβλημα των διαταραχών των γνωστικών λειτουργιών δυστυχώς δεν έχει αποφέρει ακόμη τα προσδοκώμενα αποτελέσματα όσον αφορά την αποσαφήνιση της παθοφυσιολογίας και της αιτιολογίας της μετεγχειρητικής γνωστικής έκπτωσης. Είναι βέβαιο πως η αιτιολογία της είναι πολυπαραγοντική και οι κυριότεροι παράγοντες που ενοχοποιούνται για τη μετεγχειρητική γνωστική έκπτωση στα καρδιοχειρουργικά χειρουργεία ταξινομούνται αδρά σε τρεις μεγάλες κατηγορίες (1,2):

- παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή
- παράγοντες που σχετίζονται με την αναισθησία
- παράγοντες που σχετίζονται με το χειρουργείο

3.5.α. Παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή

Σημαντική είναι η προσπάθεια των επιστημόνων να καταλάβουν το ρόλο της προδιάθεσης των ασθενών στην ανάπτυξη μετεγχειρητικής γνωστικής δυσλειτουργίας. Η αναγνώριση των παραγόντων εκείνων που καθιστούν κάποιους ασθενείς πιο ευάλωτους από άλλους στην εμφάνιση POCD θα μπορούσε να συντελέσει στην καλύτερη διαχείριση των ασθενών αυτών κατά την περιεγχειρητική περίοδο.

Σύμφωνα με τις τελευταίες μελέτες, ένας από τους σημαντικότερους προδιαθεσικούς παράγοντες για την εμφάνιση γνωστικής έκπτωσης μετεγχειρητικά είναι η ηλικία του ασθενούς. Πολυάριθμες μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση

μεταξύ της αυξανόμενης ηλικίας και της POCD. Αυτό πιθανόν να οφείλεται σε παράγοντες κινδύνου που προϋπάρχουν στους ασθενείς αυτούς λόγω ηλικίας, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία, η αρτηριοσκληρυνση, οι αλλαγές στην αυτορρύθμιση του εγκεφάλου και οι νευροεκφυλιστικές παθήσεις (όπως η νόσος Alzheimer). Οι παραπάνω παράγοντες θεωρείται ότι δημιουργούν στο ανοσοποιητικό σύστημα μια προφλεγμονώδη κατάσταση (priming) που προδιαθέτει σε αυξημένη φλεγμονώδη απάντηση όταν οι ασθενείς υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Η φλεγμονώδης απάντηση ολόκληρου του οργανισμού, αλλά και του κεντρικού νευρικού συστήματος ειδικότερα, πιθανόν να οδηγεί σε δυσλειτουργία των νευρώνων και να ευνοεί τη διαταραχή των γνωστικών λειτουργιών των ασθενών αυτών (2).

Ένας ακόμη παράγοντας που συμβαδίζει με τη μεγαλύτερη ηλικία είναι η προϋπάρχουσα γνωστική δυσλειτουργία που προδιαθέτει σε περαιτέρω έκπτωση μετεγχειρητικά. Οι χαμηλές επιδόσεις στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες προεγχειρητικά συχνά συσχετίζονται με την ηλικία, την υπέρταση και το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο και συνηγορούν υπέρ της ήπιας γνωστικής έκπτωσης που συναντάμε σε ένα ποσοστό 20-46% των ασθενών προεγχειρητικά (22). Στους ασθενείς αυτούς υπάρχει αυξημένος κίνδυνος επιδείνωσης των γνωστικών λειτουργιών μετεγχειρητικά. Άλλη μία παράμετρος που προδιαθέτει σε μετεγχειρητική γνωστική έκπτωση είναι η προεγχειρητική ύπαρξη μικροαγγειακής νόσου που διαπιστώνεται με απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (magnetic resonance imaging-MRI). Για το λόγο αυτό, η προϋπάρχουσα γνωστική δυσλειτουργία είναι πιθανώς ένδειξη νόσου των εγκεφαλικών αγγείων. Όπως προαναφέρθηκε, ορισμένες μελέτες συγκρίνουν τη νευρολογική έκβαση των ασθενών μετά από CABG με αυτήν των ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο ύστερα από συντηρητική αντιμετώπιση και διαπιστώνουν ότι η γνωστική έκπτωση είναι συγκρίσιμη στις δύο ομάδες. Όλα τα παραπάνω οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η γνωστική δυσλειτουργία που συναντάται μετεγχειρητικά πιθανώς αντικατοπτρίζει τη φυσική πορεία ενός πληθυσμού που βρίσκεται σε κίνδυνο γνωστικής έκπτωσης εξαιτίας εγκεφαλικής ή/και καρδιαγγειακής νόσου (20-22).

Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες υπάρχουν ενδείξεις ότι η «γνωστική εφεδρεία» (cognitive reserve) του κάθε ανθρώπου ξεχωριστά παρέχει προστασία στον εγκέφαλο απέναντι σε εξωτερικούς βλαπτικούς παράγοντες. Οι γνωστικές διαδικασίες και οι νευρωνικές συνδέσεις, αυξάνονται αναλογικά με την αύξηση της εφεδρείας αυτής και επιτρέπουν στον εγκέφαλο να αντεπεξέρχεται με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα σε ενδεχόμενη δοκιμασία, βλάβη ή στρες. Όσο περισσότερες νευρωνικές συνάψεις διαθέτουμε τόσο καλύτερη είναι η άμυνα του εγκεφάλου απέναντι στη βλάβη. Γι αυτό,

όσο περισσότερη μόρφωση παρέχεται, ειδικά στην παιδική ηλικία, τόσο περισσότερες συνάψεις δημιουργούνται και τόσο μεγαλύτερη προστασία αποκτάται θεωρητικά απέναντι στην POCD (1).

Η γενετική προδιάθεση είναι επίσης ένας πιθανός παράγοντας που συσχετίζεται με την εμφάνιση γνωστικής έκπτωσης μετεγχειρητικά. Οι ασθενείς που φέρουν συγκεκριμένους γονοτύπους όπως της απολιποπρωτεΐνης E4, της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (C-reactive protein / CRP) και της P-σελεκτίνης (P-selectin), φαίνεται να έχουν προδιάθεση στην εκδήλωση POCD λόγω της διαφορετικής αλληλεπίδρασης των γονοτύπων αυτών με τη φλεγμονή (1). Οι Mathew και συν., συσχετίζουν την ύπαρξη των γονοτύπων της P-selectin και της C-reactive protein με την εμφάνιση POCD ύστερα από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις (23). Αυτοί οι γονότυποι συσχετίζονται με αυξημένα ποσοστά εμφάνισης φλεγμονώδους αντίδρασης, υψηλότερα επίπεδα CRP και μεγαλύτερη ενεργοποίηση αιμοπεταλίων.

Πιθανώς, στοχευμένες παρεμβάσεις και στρατηγικές ελάττωσης της περιεγχειρητικής φλεγμονώδους αντίδρασης να βοηθήσουν τους ασθενείς με τους γονότυπους αυτούς στην καλύτερη αντιμετώπιση της μετεγχειρητικής γνωστικής έκπτωσης στο μέλλον, αν και η έρευνα για το θέμα της γενετικής προδιάθεσης βρίσκεται ακόμη σε πολύ πρώιμο στάδιο (2,24-26).

Ένας επιπλέον προδιαθεσικός παράγοντας για την εμφάνιση POCD είναι και η προεγχειρητική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας με EF<30%, πιθανώς διότι η κακή καρδιακή λειτουργία ενδέχεται να συσχετίζεται με δευτεροπαθή ελάττωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής. Η συσχέτιση αυτή δεν είναι ακόμη επιβεβαιωμένη (1).

3.5.β. Παράγοντες που σχετίζονται με την αναισθησία

Παρόλο που οι αναισθητικοί παράγοντες προκαλούν αντιστρεπτή απώλεια της συνείδησης, η χορήγηση αναισθησίας ενοχοποιείται συχνά για την πρόκληση μετεγχειρητικής γνωστικής έκπτωσης, λόγω των πιθανών επιδράσεών της σε κυτταρικό επίπεδο στον νευρικό ιστό.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, δεν προκύπτουν στοιχεία που να συνηγορούν υπέρ της πρόκλησης μετεγχειρητικών μεταβολών των γνωστικών λειτουργιών από τους παράγοντες αναισθησίας (12).

Σε πρόσφατες μελέτες σε πειραματόζωα χορηγήθηκε γενική αναισθησία με ισοφλουράνιο ή με ενδοφλέβιους αναισθητικούς παράγοντες, χωρίς αυτά να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση. Δεν διαπιστώθηκε κινητοποίηση κυτταροκινών, βλάβη σε κυτταρικό επίπεδο ή μεταβολές στη συμπεριφορά των πειραματόζωων που να προέρχονται από τους αναισθητικούς παράγοντες και να σχετίζονται με έκπτωση στις γνωστικές τους λειτουργίες (27,28).

Οι μελέτες σε ανθρώπους είναι δύσκολο να απαντήσουν στο ερώτημα εάν κάποιος αναισθητικός παράγοντας λειτουργεί θετικά ή αρνητικά στο επίπεδο των γνωστικών λειτουργιών, αφού η χορήγηση αναισθησίας δεν μπορεί να διαχωριστεί από την ίδια τη χειρουργική επέμβαση. Υπάρχουν όμως μελέτες που υποστηρίζουν ότι η χρήση πτητικών αναισθητικών παραγόντων σε σχέση με ενδοφλέβιους παράγοντες, υπερτερούν όσον αφορά τη μετεγχειρητική έκβαση των ασθενών που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Πιθανολογείται ότι οι πτητικοί παράγοντες παρέχουν στα όργανα προστασία απέναντι στην ισχαιμία επαναιμάτωσης έπειτα από την παραμονή του ασθενούς σε συνθήκες καρδιοπνευμονικής παράκαμψης (CPB) (29).

Σε δύο πρόσφατες μελέτες σε ανθρώπους, έγινε σύγκριση της χορήγησης προποφόλης με τη χορήγηση σεβοφλουρανίου και δεσφλουρανίου και διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στην εμφάνιση POCD στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε αναισθησία με ενδοφλέβιους παράγοντες (29,30).

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι σε μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες και μεταanalύσεις που συγκρίνουν τη γενική με την περιοχική αναισθησία σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις δεν αποδείχθηκε καμία διαφορά ως προς τη συχνότητα εμφάνισης γνωστικής έκπτωσης μετεγχειρητικά (31-33).

Ένας ακόμη παράγοντας που φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά τη νευρολογική έκβαση των ασθενών μετεγχειρητικά είναι το βάθος της αναισθησίας, όταν αυτό αποκλίνει πολύ από τις φυσιολογικές τιμές. Το βάθος της αναισθησίας παρακολουθείται από τον αναισθησιολόγο και όταν οι μετρήσεις του BIS κυμαίνονται από 40 μέχρι 60, πιθανώς αξιοποιούνται οι νευροπροστατευτικές δράσεις των αναισθητικών παραγόντων με την ταυτόχρονη αποφυγή των τοξικών τους επιδράσεων. Σύμφωνα με δεδομένα της βιβλιογραφίας, η ελάττωση του συνολικού χρόνου βαθείας ύπνωσης (cumulative deep hypnotic time) δύναται να βοηθήσει στη βελτιστοποίηση της νευρολογικής έκβασης των ασθενών (1). Η αύξηση των μετεγχειρητικών επιπλοκών και η εμφάνιση μετεγχειρητικής γνωστικής έκπτωσης των ασθενών, τόσο άμεσα μετεγχειρητικά όσο και μήνες μετά το χειρουργείο, έχει συσχετισθεί με την ύπαρξη επεισοδίων αποκορεσμού της περιοχικής οξυγόνωσης του εγκεφάλου, ανάλογα με το

βαθμό και τη χρονική διάρκεια των επεισοδίων αυτών (34). Για το λόγο αυτό, τα τελευταία χρόνια καθ' όλη τη διάρκεια της διεγχειρητικής παρακολούθησης των ασθενών στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, χρησιμοποιούνται συσκευές παρακολούθησης της εγκεφαλικής οξυγόνωσης. Το παραπάνω monitoring τείνει να θεωρηθεί αναγκαίο, ειδικά σε περιπτώσεις μεγάλης βαρύτητας χειρουργείων καρδιάς, κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς στους οποίους η διεγχειρητική εγκεφαλική ισχαιμία μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή μετεγχειρητική γνωστική έκπτωση (35-37).

3.5.γ. Παράγοντες που σχετίζονται με το χειρουργείο

Μελέτες που αφορούν τη γνωστική λειτουργία των ασθενών μετεγχειρητικά, συγκρίνουν ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διάφορους τύπους χειρουργικών επεμβάσεων με ασθενείς έπειτα από καρδιοχειρουργικά χειρουργεία και διαπιστώνουν σταθερά υψηλότερα ποσοστά γνωστικής έκπτωσης στους μετεγχειρητικούς καρδιοχειρουργικούς ασθενείς (38,39).

Για πάρα πολλά χρόνια είχαν ενοχοποιηθεί τα κυκλώματα της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης (CPB) στις επεμβάσεις αυτές ως ένας από τους κυριότερους παράγοντες πρόκλησης POCD, λόγω των μικροεμβολικών επεισοδίων που η χρήση των κυκλωμάτων αυτών προκαλεί. Τα μικροέμβολα που δημιουργούνται προέρχονται είτε από αέρα είτε από μικροσωματίδια. Τα αερώδη έμβολα αποτελούνται από μικρές ή μεγαλύτερες φυσαλίδες που εισάγονται στο σύστημα της CPB, συνήθως από τεχνικά λάθη (π.χ. ανεπαρκές άδειασμα του αέρα από τις κάννουλες και το σύστημα). Τα έμβολα από μικροσωματίδια αποτελούνται κυρίως από κυτταρικά συσσωματώματα και θραύσματα των αθηρωματικών πλακών. Η υπόθεση για την ενοχοποίηση των πολλαπλών μικροεμβόλων στον εγκέφαλο μετά την έκθεση του ασθενούς στα συστήματα εξωσωματικής κυκλοφορίας ενισχύεται από την ιστολογική εξέταση σε παρασκευάσματα εγκεφάλου ασθενών που πέθαναν μετά από καρδιοχειρουργικά χειρουργεία με CPB. Όσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια της CPB, τόσο περισσότερα είναι τα μικροέμβολα που ανευρίσκονται στον εγκέφαλο μετεγχειρητικά. Τα μικροέμβολα στον εγκέφαλο γίνονται εμφανή διεγχειρητικά μέσω της χρήσης της διακρανιακής Doppler υπερηχογραφίας της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, όπου διακρίνονται σε πραγματικό χρόνο όλες οι αλλαγές στην κυκλοφορία των μικροαγγείων του εγκεφάλου και στην πορεία των κυκλοφορούντων μικροεμβόλων. Σε παλαιότερες μελέτες σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε CABG με CPB, συσχετίζεται η εμφάνιση POCD με την ύπαρξη μεγαλύτερου εμβολικού φορτίου, όπως αυτό διαπιστώνεται με τη χρήση του διακρα-

νιακού Doppler, ενώ σε νεότερες μελέτες δεν αποδεικνύεται η συσχέτιση αυτή (40-47).

Οι παραπάνω ανησυχίες για τη συσχέτιση της POCD και του εμβολικού φορτίου λόγω της CPB οδήγησαν στην ανάπτυξη καινοτόμων τεχνικών στην καρδιοχειρουργική, όπως είναι η τεχνική αορτοστεφανιαίας παράκαμψης χωρίς τη χρήση CPB (off pump). Έκτοτε πολυάριθμες μελέτες εξέτασαν τη σχέση μεταξύ της POCD και των διαφορετικών τεχνικών χειρουργικής προσέγγισης. Κάποιες από τις μελέτες αυτές έδειξαν ότι οι επεμβάσεις χωρίς τη χρήση CPB υπερετερούσαν όσον αφορά τη μετεγχειρητική νευρολογική και νευροψυχολογική έκβαση των ασθενών αυτών, με διαφορές που κυμαίνονταν από ανεπαίσθητες έως σημαντικές (48-53).

Παρόλα αυτά, στη μεγαλύτερη τυχαιοποιημένη μελέτη που συμπεριελάμβανε 2203 ασθενείς, εξετάστηκε η γνωστική λειτουργία των ασθενών προεγχειρητικά και 12 μηνες μετά και δεν βρέθηκαν στοιχεία που να υποδεικνύουν καθαρή υπεροχή της τεχνικής χωρίς τη χρήση CPB. Και οι μεταanalύσεις τυχαιοποιημένων μελετών που εξέτασαν τη μετεγχειρητική γνωστική λειτουργία ασθενών μετά από CABG επεμβάσεις με ή χωρίς τη χρήση CPB, γενικά συμπεραίνουν ότι δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στη γνωστική λειτουργία των ασθενών των ομάδων αυτών (54-56).

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα αποτελέσματα δύο τυχαιοποιημένων μελετών στις οποίες μελετήθηκαν η δημιουργία και η κυκλοφορία μικροεμβόλων διεγχειρητικά με τη χρήση του διακρανιακού Doppler, καθώς και η γνωστική λειτουργία των ασθενών μετεγχειρητικά. Διαπιστώθηκε ότι παρόλο που η τεχνική χωρίς τη χρήση CPB βοήθησε στην ελάττωση των μικροεμβόλων του εγκεφάλου, κλινικά δεν παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση όσον αφορά τη γνωστική έκβαση των ασθενών αυτών μετεγχειρητικά (57,58).

Σήμερα γνωρίζουμε ότι η μετεγχειρητική γνωστική έκπτωση εμφανίζεται μετά από χειρουργεία καρδιάς με χρήση κυκλωμάτων καρδιοπνευμονικής παράκαμψης, αλλά και μετά από χειρουργεία χωρίς τη χρήση αυτής, όπως και μετά από μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις (59). Η άποψη αυτή εδραιώθηκε ακόμη περισσότερο από τη μελέτη των Van Dijk et al. (60) όπου διαπιστώθηκε ότι τα ποσοστά εμφάνισης της μετεγχειρητικής γνωστικής έκπτωσης ήταν τα ίδια σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις τόσο με τη χρήση συστημάτων εξωσωματικής κυκλοφορίας όσο και χωρίς. Σε αναδρομικές μελέτες που έγιναν από τους Hogue et al. (61) για τις συνέπειες της χρήσης των συστημάτων εξωσωματικής κυκλοφορίας, δεν διαπιστώθηκε καμία συμμετοχή τους στη νευρολογική έκβαση των ασθενών μετεγχειρητικά. Η ενοχοποίηση των μικροεμβόλων στο παρελθόν ως ένα από τα σημαντι-

κότερα αίτια μετεγχειρητικής γνωστικής έκπτωσης, έχει αμφισβητηθεί κατά πολύ με τις πιο πρόσφατες μελέτες (58,60,61). Επίσης δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να αποδεικνύουν σημαντική διαφορά μεταξύ σφυγμικής και μη σφυγμικής ροής (pulsatile and non-pulsatile flow) κατά τη διάρκεια της CPB, όσον αφορά τη γνωστική έκπτωση των ασθενών μετεγχειρητικά. Ούτε η χρήση των συσκευών αυτόλογης μετάγγισης (cell saver) έχει αποδειχθεί ότι βοηθάει αποτελεσματικά στην προσπάθεια αποφυγής μικροεμβόλων που προέρχονται από την CPB ή/και από τις αθηρωματικές πλάκες, σε σχέση με την εμφάνιση POCD (2).

Ένα σημαντικό ερώτημα κατά τη διάρκεια της CPB είναι η βέλτιστη τιμή της μέσης αρτηριακής πίεσης (ΜΑΠ) για τη διατήρηση της όσο το δυνατόν καλύτερης πίεσης διήθησης στον εγκέφαλο. Είναι γνωστό ότι η αυτορρύθμιση του εγκεφάλου διατηρείται μόνο όταν η πίεση διήθησης των εγκεφαλικών αγγείων είναι μέσα στα φυσιολογικά όρια. Η ιδανική τιμή στην οποία στοχεύουμε διεγχειρητικά για τη μέση αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της CPB δεν έχει ακόμη καθορισθεί. Συνήθως γίνεται προσπάθεια να διατηρηθεί σε μια μέση τιμή γύρω στα 60mmHg, χωρίς αυτό να είναι απόλυτα τεκμηριωμένο και αποτελεσματικό για όλους τους ασθενείς. Οπωσδήποτε, η βέλτιστη μέση αρτηριακή πίεση εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως η ηλικία, η προεγχειρητική πίεση του ασθενούς και το ιατρικό του ιστορικό. Η τιμή αυτή της ΜΑΠ θα μπορούσε να αποδειχθεί πολύ χαμηλή για έναν χρόνιο υπερτασικό ασθενή στον οποίο η καμπύλη της αυτορρύθμισης του εγκεφάλου του έχει μετατοπιστεί προς τα δεξιά, γεγονός που θα οδηγούσε πιθανώς σε ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο λόγω επακόλουθης υποάρδευσης του εγκεφάλου (watershed stroke). Σε πρόσφατη μελέτη του 2011 διαπιστώθηκε ότι όταν η πίεση διήθησης είναι αυξημένη ανάλογα με τις εξατομικευμένες ανάγκες του κάθε ασθενούς, η γνωστική λειτουργία άμεσα μετεγχειρητικά είναι βελτιωμένη (62). Παρόλα αυτά, τα στοιχεία που υπάρχουν μέχρι σήμερα στη βιβλιογραφία είναι αντιφατικά και σχετικά περιορισμένα, ανεπαρκή για τη δημιουργία κατευθυντήριων οδηγιών προς τους κλινικούς ιατρούς.

Σε μελέτη του 2012 οι Josi και συν. (63) χρησιμοποίησαν τη διεγχειρητική παρακολούθηση της εγκεφαλικής οξυμετρίας για να καθορίσουν το κατώτατο όριο αυτορρύθμισης του εγκεφάλου. Εξέτασαν την εξατομικευμένη απάντηση κάθε ασθενούς όσον αφορά τις μετρήσεις της εγκεφαλικής οξυμετρίας σε σχέση με αλλαγές στην αρτηριακή πίεση των ασθενών αυτών. Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή, η προεγχειρητική αρτηριακή πίεση των ασθενών και το ιατρικό ιστορικό τους αποτελούν και οι δύο μη ακριβείς μεθόδους πρόβλεψης της ΜΑΠ που είναι κατάλληλη να ανταποκριθεί στις ανάγκες του κάθε ασθενούς όσον αφορά το κατώτερο όριο της αυτορρύθμισης του εγκεφάλου του (63). Οπωσδήποτε, περαιτέρω μελέτες είναι αναγκαίες για να επιβε-

βαιωθεί αν η διεγχειρητική εκτίμηση του κατώτερου ορίου αυτορρύθμισης του εγκεφάλου μέσω της παρακολούθησης της περιοχικής οξυγόνωσης του και οι παρεμβάσεις των ιατρών για τη διόρθωση των τιμών αυτής, μπορούν να επιφέρουν βελτίωση στη νευρολογική έκβαση των ασθενών μετεγχειρητικά.

Ένας άλλος παράγοντας που αδιαμφισβήτητα πρέπει να αποφεύγεται για τη βελτίωση της νευρολογικής έκβασης των ασθενών, είναι η υπερθερμία στη φάση της επαναθέρμανσης (64). Η υπερθερμία συμβάλλει στην αύξηση του μεταβολισμού και της κατανάλωσης οξυγόνου, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία δυσαναλογίας μεταξύ προσφοράς και κατανάλωσης οξυγόνου στον εγκέφαλο. Αυτό έχει ως συνέπεια τη δημιουργία εγκεφαλικής βλάβης, ανάλογης της βλάβης υποάρδευσης, λόγω της ανεπαρκούς παροχής οξυγόνου στις συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου. Επιπλέον, η ταχεία επαναθέρμανση μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία εγκεφαλικού οιδήματος διότι η υπερθερμία, μεταξύ άλλων, διαταράσσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και τους μηχανισμούς αυτορρύθμισης (2). Λόγω της αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης, μπορεί να διαταραχθεί η αιμάτωση και η οξυγόνωση στους εγκεφαλικούς ιστούς, με αποτέλεσμα την αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης μετεγχειρητικής γνωστικής έκπτωσης. Σε αναδρομική μελέτη των Grocott και συν., διαπιστώθηκε ο ρόλος της υπερθερμίας ως παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση μετεγχειρητικής γνωστικής δυσλειτουργίας. Σε προοπτική μελέτη των Grigore AM και συν., διαπιστώθηκε σαφής συσχέτιση μεταξύ POCD και ταχείας επαναθέρμανσης (hyperthermic perfusate) κατά την CPB (65,66).

Κατά τη διάρκεια της CPB, η υποθερμία μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολές της οξεοβασικής ισορροπίας οι οποίες προκαλούν διαταραχές στην εγκεφαλική αιματική ροή. Υπάρχουν δύο τεχνικές με τις οποίες γίνεται προσπάθεια διαχείρισης των μεταβολών της οξεοβασικής ισορροπίας κατά τη διάρκεια της CPB. Είναι οι μέθοδοι alpha-stat και pH-stat, ανάλογα με τη διαχείριση του αρτηριακού CO₂ ή και του pH στην προσπάθεια ρύθμισης των μεταβολών αυτών: οι μετρήσεις των αερίων αίματος γίνονται είτε στο αίμα όταν αυτό θερμανθεί στους 37°C (alpha-stat) ή λαμβάνονται οι διορθωμένες τιμές αερίων στην πραγματική θερμοκρασία του ασθενούς (pH-stat). Η τελευταία μέθοδος έχει κατηγορηθεί ως σημαντικός παράγοντας πρόκλησης POCD, λόγω πιθανώς της ανάγκης προσθήκης στο κύκλωμα της εξωσωματικής διοξειδίου του άνθρακα (CO₂), με αποτέλεσμα την αγγειοδιαστολή των εγκεφαλικών αγγείων και την επακόλουθη διαταραχή της αυτορρύθμισης. Επιπλέον, η αυξημένη εγκεφαλική αιματική ροή δύναται να οδηγήσει σε αυξημένο εμβολικό φορτίο με μεγαλύτερο κίνδυνο εγκεφαλικών επεισοδίων. Ορισμένα κέντρα αναφέρουν βελτίωση της έκβασης των α-

σθενών μετά τη χρήση της μεθόδου (pH-stat), αλλά αναμένονται αποτελέσματα μεγάλων μελετών για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα (1).

Η μεγάλη αιμοαραίωση (μείωση του αιματοκρίτη >12%) έχει συσχετισθεί επίσης με POCD, λόγω εγκεφαλικής βλάβης που προσομοιάζει με τη βλάβη υποάρδευσης του εγκεφάλου, εξαιτίας της ελαττωμένης ικανότητας μεταφοράς οξυγόνου στις περιοχές του εγκεφάλου όπου είναι απαραίτητο. Σε μία μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη στην οποία έγινε σύγκριση μεταξύ ακραίων (αιματοκρίτης ασθενών 15%-18%) και μέτριων τιμών αιμοαραίωσης (αιματοκρίτης 27%-32%) ως προς τη νευροψυχολογική έκβαση ηλικιωμένων καρδιοχειρουργικών ασθενών, διαπιστώθηκε χειρότερη έκβαση στην ομάδα της μεγάλης αιμοαραίωσης όσον αφορά τη γνωστική λειτουργία των ασθενών αυτών μετεγχειρητικά (67).

Ένας ακόμη παράγοντας που συσχετίζεται με την εμφάνιση POCD είναι η διάρκεια του χειρουργείου με κυριότερους παράγοντες την παρατεταμένη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας και την παρατεταμένη διάρκεια του χρόνου αποκλεισμού της αορτής (1,2).

Μια σημαντική παράμετρος που μελετάται την τελευταία δεκαετία για το σημαντικό της ρόλο στην πρόκληση POCD ύστερα από χειρουργεία αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με τη χρήση συστημάτων εξωσωματικής κυκλοφορίας, είναι η φλεγμονώδης αντίδραση (68).

Σε πρόσφατη μελέτη των Cibelli και συν., διαπιστώθηκε άνοδος συγκεκριμένων παραγόντων της φλεγμονής μετεγχειρητικά και συγκεκριμένα των τιμών της IL1 και της IL6 κατά 7 και 20 φορές αντίστοιχα συγκριτικά με τις προεγχειρητικές τιμές, οι οποίες παρέμειναν αυξημένες για 24 ώρες μετά (69).

Για πάρα πολλά χρόνια υπήρξε η πεποίθηση ότι οι βασικοί παράγοντες που πυροδοτούν τη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση είναι η χρήση των κυκλωμάτων εξωσωματικής κυκλοφορίας (68) και το φαινόμενο της ισχαιμίας επαναιμάτωσης της καρδιάς, των πνευμόνων και των νεφρών, με αποτέλεσμα την πρόκληση φλεγμονής στον εγκέφαλο που οδηγεί σε μετεγχειρητική γνωστική έκπτωση (70,71).

Η σκέψη αυτή τροποποιήθηκε ριζικά τα τελευταία χρόνια λόγω κλινικών παρατηρήσεων και στη συνέχεια μεγάλων πολυκεντρικών μελετών που οδήγησαν στην ανατροπή αυτής της επί δεκαετίες επικρατούσας αντίληψης (72).

Σε πειραματικά μοντέλα με ζώα έγινε σύγκριση μεταξύ χειρουργείων με CPB και μη καρδιοχειρουργικών χειρουργείων και παρατηρήθηκε παρόμοια άνοδος στους δεί-

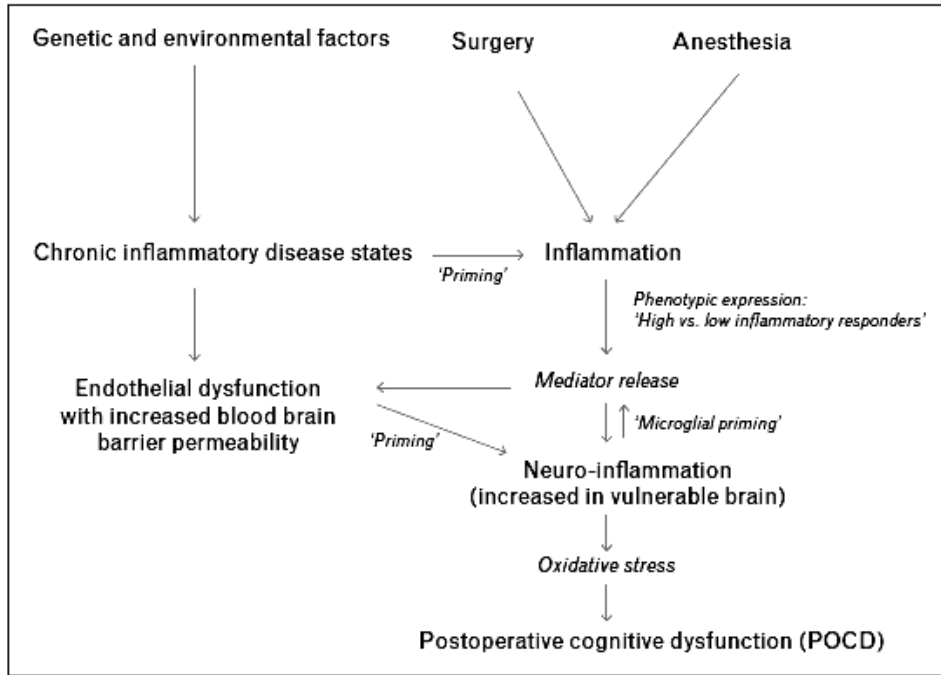
κτες φλεγμονής συνοδευόμενη από παρόμοια ποσοστά άμεσης μετεγχειρητικής έκπτωσης και στις δύο ομάδες (73). Επίσης, την άποψη ότι κυρίως η CPB δημιουργεί το πρόβλημα της φλεγμονώδους αντίδρασης έρχεται να καταρρίψει μελέτη μεταξύ καρδιοχειρουργικών ασθενών που χειρουργήθηκαν τόσο με τη χρήση της CPB όσο και χωρίς και δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά ως προς τους δείκτες φλεγμονής στους ασθενείς των δύο ομάδων (74).

Οι παράγοντες που πυροδοτούν τη φλεγμονώδη αντίδραση είναι πολλοί και σχετίζονται με γεγονότα όπως η στερνοτομή, η τοποθέτηση μοσχευμάτων και η διατομή του περικαρδίου και των στεφανιαίων αρτηριών, που προκαλούνται από το ίδιο το χειρουργείο ανεξάρτητα από τα συστήματα εξωσωματικής κυκλοφορίας. Η πρόκληση ιστικού τραύματος, που πυροδοτείται από όλα τα παραπάνω, προκαλεί τη φλεγμονώδη αντίδραση και την επακόλουθη απελευθέρωση κυτταροκινών και άλλων δεικτών φλεγμονής με την ίδια συχνότητα, ανεξάρτητα με το αν η επέμβαση γίνεται με ή χωρίς τη χρήση CPB. Το ίδιο λοιπόν το χειρουργείο είναι αυτό που προκαλεί το πρόβλημα και όχι το σύστημα της εξωσωματικής κυκλοφορίας (75,76).

Η επικρατέστερη αντίληψη σήμερα είναι πως η προκαλούμενη συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση πυροδοτεί σημαντική πολυοργανική βλάβη που περιλαμβάνει τον εγκεφαλικό ιστό και κατά συνέπεια οδηγεί σε έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών μετεγχειρητικά.

Σύμφωνα με τους Eckenhoff and Laudansky (77), το χειρουργείο επιδρά στο κεντρικό νευρικό σύστημα μέσω του παρακάτω μηχανισμού: το χειρουργικό τραύμα προκαλεί την άμεση απελευθέρωση παραγόντων φλεγμονής και κυρίως της IL1, της IL6 και του TNF-α. Οι παράγοντες αυτοί επικοινωνούν με το κεντρικό νευρικό σύστημα είτε άμεσα διαπερνώντας τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, ο οποίος διαταράσσεται σε συνθήκες φλεγμονής, είτε μέσω των απολήξεων του πνευμονογαστρικού νεύρου. Η ενεργοποίηση των κυτάρων από τους διάφορους παράγοντες φλεγμονής (π.χ. IL8 και TNF-α), επάγει την παραγωγή πρωτεϊνών και παραγόντων όπως ο NF-kB, που συνδέονται στο πυρηνικό DNA και ενεργοποιούν τη διαδικασία μεταγραφής συγκεκριμένων ουσιών, που με τη σειρά τους προάγουν τη φλεγμονή (μεταγραφή των γονιδίων που κωδικοποιούν τη σύνθεση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών).

Το αποτέλεσμα είναι η πυροδότηση εκσεσημασμένης και καταστροφικής φλεγμονώδους απάντησης του κεντρικού νευρικού συστήματος, που οδηγεί στην καταστροφή συνάψεων και νευρώνων, με αποτέλεσμα την εμφάνιση μετεγχειρητικής γνωστικής έκπτωσης (77,78,79) (Σχήμα 1).



Σχήμα 1. Σχηματική παρουσίαση της σχέσης μεταξύ της φλεγμονής, της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου, του priming των μικρογλοιακών κυττάρων και της γνωστικής δυσλειτουργίας (78).

Επιπλέον, ο ίδιος ο παράγοντας TNF-α μετά το περιφερικό χειρουργικό ερέθισμα, συμμετέχει στη διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και επιτρέπει την είσοδο μακροφάγων στον εγκέφαλο και κυρίως στην περιοχή του ιππόκαμπου, επιτείνοντας με τον τρόπο αυτό τις επιπτώσεις της φλεγμονής στον εγκεφαλικό ιστό (35). Σήμερα υπάρχουν σχετικά περιορισμένα δεδομένα στη βιβλιογραφία που να συνδέουν τη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση με τη φλεγμονή στο κεντρικό νευρικό σύστημα και τη γνωστική δυσλειτουργία των μετεγχειρητικών ασθενών.

Προφλεγμονώδης κατάσταση (PRIMING)

Η πρόκληση της φλεγμονώδους αντίδρασης σχετίζεται κυρίως με τη χειρουργική επέμβαση, αλλά το μέγεθος της εκδήλωσης του φαινομένου αυτού και η εμφάνιση μετεγχειρητικής γνωστικής έκπτωσης εξαρτάται και από την ύπαρξη ορισμένων επιπλέον παραγόντων όπως:

- A) οι συνυπάρχουσες παθήσεις
- B) η αυξημένη ηλικία
- Γ) η συνύπαρξη νευροεκφυλιστικών παθήσεων

A) μεγάλος αριθμός των ασθενών που προσέρχονται για χειρουργεία CABG πάσχουν από περιφερική αγγειοπάθεια, σακχαρώδη διαβήτη, στεφανιαία νόσο και από χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και η αθηροσκλήρωση (που τα τελευταία χρόνια συγκαταλέγεται σε αυτές) (79,80).

Σε όλες αυτές τις περιπτώσεις πιστεύεται ότι το ανοσοποιητικό σύστημα των ασθενών είναι ενεργοποιημένο και βρίσκεται σε μια προ-φλεγμονώδη κατάσταση, με αποτέλεσμα την εκδήλωση εκσεσημασμένης συστηματικής και νευρικής φλεγμονώδους απάντησης σε οποιοδήποτε σημαντικό ερέθισμα ή εξωτερική προσβολή. Η ένταση της απάντησης στις περιπτώσεις αυτές είναι τόσο μεγάλη που δύναται να προκαλέσει εκτεταμένες αλλοιώσεις στον εγκεφαλικό ιστό, αλλοιώσεις που οδηγούν σε μετεγχειρητική γνωστική έκπτωση, όπως π.χ. ύστερα από ένα μεγάλης βαρύτητας χειρουργείο (2).

B) είναι γνωστό ότι η αύξηση της ηλικίας συσχετίζεται με αυξημένη προδιάθεση εμφάνισης γνωστικής έκπτωσης μετεγχειρητικά και ότι η ηλικία αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα εμφάνισης της POCD, χωρίς επομένως να συσχετίζεται με το είδος του χειρουργείου που προηγήθηκε. Η συγκέντρωση των παραγόντων φλεγμονής TNF-α και IL6, είναι σημαντικά υψηλότερη στους ηλικιωμένους συγκριτικά με τους νεότερους ασθενείς. Επίσης, οι γηραιότεροι ασθενείς εμφανίζουν πολύ υψηλότερα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας ύστερα από σηπτική εισβολή σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς.

Όλα τα παραπάνω συνηγορούν στην υπόθεση ότι το ενδοθήλιο των αγγείων στους ηλικιωμένους βρίσκεται σε μια προ-φλεγμονώδη κατάσταση (primed) που επιτείνεται με το πέρασμα της ηλικίας και καθιστά τους υπερήλικες πιο ευάλωτους στις βλαπτικές επιδράσεις της φλεγμονής, τόσο όσον αφορά τον εγκέφαλο, όσο και τα υπόλοιπα όργανα όπως η καρδιά και οι νεφροί. Μεγάλος αριθμός μελετών σε μοντέλα με πειραματόζωα επιβεβαιώνει ότι η αυξανόμενη ηλικία προκαλεί μία χαμηλού βαθμού φλεγμονώδη κατάσταση στον οργανισμό που ενεργοποιεί αρχικά ελάχιστα το ανοσοποιητικό σύστημα, το οποίο στη συνέχεια μπορεί να προκαλέσει μία πιο έντονη αντίδραση ως απάντηση σε ένα ερέθισμα (81-84).

Γ) ένας ακόμη παράγοντας που προδιαθέτει τους ασθενείς στην εμφάνιση POCD, είναι η προϋπάρχουσα διαταραχή της γνωστικής τους λειτουργίας (85). Σύμφωνα με πρόσφατα στοιχεία, οι χρόνιες νευροεκφυλιστικές διαταραχές όπως η νόσος του Alzheimer και του Parkinson, συνοδεύονται από χρόνια φλεγμονή του νευρικού συστή-

ματος (86,87). Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι σε καταστάσεις χρόνιας νευροεκφυλιστικής νόσου εμφανίζονται αλλαγές στα μορφολογικά χαρακτηριστικά και στη φυσιολογική λειτουργία των μικρογλοιακών κυττάρων του εγκεφάλου, συνοδευόμενες από περιορισμένη σύνθεση προφλεγμονωδών κυτταροκινών (88). Σε πειραματικά μοντέλα με ζώα, παρατηρήθηκε ότι σε περίπτωση προϋπάρχουσας νόσου, προκαλείται χρόνια φλεγμονή και ενεργοποίηση των μικρογλοιακών κυττάρων του εγκεφάλου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, μία επιπλέον προσβολή από τοξίνες (π.χ. σε περίπτωση χειρουργικής επέμβασης) να οδηγήσει σε μορφολογικές αλλαγές στα μικρογλοιακά κύτταρα του ιππόκαμπου, οι οποίες συνοδεύονται από ισχυρή φλεγμονώδη απάντηση που δύναται να προκαλέσει το θάνατο των νευρικών κυττάρων. Μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι, εκτός από την εκσεσημασμένη φλεγμονώδη απάντηση, εμφανίζονται και στοιχεία αλλαγής συμπεριφοράς, γνωστικής δυσλειτουργίας και επιτάχυνσης της πορείας της νευροεκφυλιστικής νόσου (89,90).

Όλες αυτές οι μελέτες στα πειραματόζωα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι τα μικρογλοιακά κύτταρα του εγκεφάλου σε συνθήκες μεγάλης ηλικίας ή ασθένειας βρίσκονται σε μια προφλεγμονώδη κατάσταση (*microglial priming*) λόγω χρόνιας υποκλινικής νευροεκφυλιστικής νόσου. Έτσι, στον εγκέφαλο που νοσεί, η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση οδηγεί σε εκσεσημασμένη φλεγμονώδη απάντηση, με αποτέλεσμα αυξημένη εκφύλιση των νευρώνων και γνωστική δυσλειτουργία.

Σε πειραματικά μοντέλα με ποντίκια, η πρόκληση φλεγμονής με τη χορήγηση λιποπολυσακχαρίτη (παραγόντας πρόκλησης φλεγμονής / *lipopolisaccharide-LPS*) αύξησε την παραγωγή κυτταροκινών, προκάλεσε φλεγμονή στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και αύξησε τη φωσφορυλίωση της Tau πρωτεΐνης, ως ένδειξη νευροεκφυλιστικής πάθησης του ΚΝΣ, όπως θα αναφερθεί αναλυτικά παρακάτω (91). Οπωσδήποτε, θα χρειαστούν περισσότερες μελέτες για να αποσαφηνισθεί ο μηχανισμός με τον οποίο η χρόνια, χαμηλής δυναμικότητας φλεγμονώδης αντίδραση του οργανισμού που εμφανίζεται στους ηλικιωμένους ασθενείς και εκδηλώνεται συχνά ως διαβήτης, αρτηριοσκλήρυνση, υπέρταση κ.α, συσχετίζεται με την υπόθεση της εκσεσημασμένης ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος (*priming hypothesis*), που ευθύνεται πιθανώς για τη συχνότερη εκδήλωση μετεγχειρητικής γνωστικής έκπτωσης στον ηλικιωμένο πληθυσμό.

Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι οι προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, που αποτελούν χαρακτηριστικά μόρια του καταρράκτη της φλεγμονώδους αντίδρασης, παράγονται επίσης ενδογενώς στον εγκέφαλο και, με τη συμμετοχή άλλων παραγόντων, επηρεάζουν την ανάπτυξη των νευρώνων και των συνάψεων, καθώς και τη δυνατότητα των

νευρώνων προς αναδιαμόρφωση (neuronal plasticity). Για τους παραπάνω λόγους, η έρευνα στρέφεται πλέον στο πεδίο των κυτταροκινών και των αυξητικών παραγόντων για την εξατομικευμένη θεραπεία παθήσεων του ΚΝΣ όπως η κατάθλιψη, η μετεγχειρητική γνωστική έκπτωση και άλλα περιεγχειρητικά σύνδρομα (92).

Οι κυτταροκίνες και οι υπόλοιποι παράγοντες φλεγμονής κατέχουν σήμερα κεντρικό ρόλο κλειδί, τόσο στην εμφάνιση, όσο και στην κατανόηση της αιτίας, της πρόληψης και της θεραπείας της POCD.

ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ

Η φλεγμονώδης αντίδραση που πυροδοτείται μετά το χειρουργείο, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, προσομοιάζει μία κατάσταση συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (Systemic Inflammatory Response Syndrome-SIRS) για τον οργανισμό, με αποτέλεσμα την αύξηση των παραγόντων φλεγμονής όπως είναι οι μεταβολίτες του αραχιδονικού οξέος, ο TNF-α και οι κυτοκίνες (IL1, IL6, IL8). Η κατάσταση αυτή ενοχοποιείται για μετεγχειρητικές επιπλοκές και κακή έκβαση του ασθενούς. Μία από τις επιπλοκές αυτές είναι η διαταραχή του φυσιολογικού αιματοεγκεφαλικού φραγμού, με αποτέλεσμα νευροτοξικότητα, διάχυτη εγκεφαλική βλάβη και γνωστική έκπτωση μετεγχειρητικά (35).

Τα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών σχετικά με το είδος, τη μέτρηση και τη διακύμανση της τιμής των διαφόρων παραγόντων φλεγμονής στο πλάσμα των ασθενών που υποβάλλονται σε διάφορες χειρουργικές επεμβάσεις, είναι πολλές φορές αντιφατικά (1,2,35,36,93).

Από το 1992 έχουν μελετηθεί οι μεταβολές των επιπέδων της IL6 στο πλάσμα των ασθενών μετεγχειρητικά και η αύξησή τους έχει συσχετισθεί με κακή έκβαση (95,95). Στην καρδιοχειρουργική, οι Parolari A. et al. διαπίστωσαν αύξηση των παραγόντων φλεγμονής TNF-α και IL6 τόσο σε on pump όσο και σε off pump επεμβάσεις, μετά τη χορήγηση πρωταμίνης και για 8 μέρες στη συνέχεια, καθώς και των παραγόντων CRP και ινωδογόνου, οι οποίοι αυξήθηκαν μετά το χειρουργείο και παρέμειναν αυξημένοι επίσης για 8 μέρες (74). Σε ορθοπαιδικά χειρουργεία διαπιστώθηκε επίσης αύξηση της IL6 και της CRP άμεσα μετεγχειρητικά (96).

Αν και η συμμετοχή των διαφόρων παραγόντων στους καταρράκτες της φλεγμονής είναι εξακριβωμένη και τεκμηριωμένη, μέχρι στιγμής δεν έχει αποδειχθεί άμεση συσχέτιση μεταξύ της αύξησης συγκεκριμένων παραγόντων της φλεγμονής και της

POCD. Τα περισσότερα δεδομένα που αναφέρονται στην αιτιολογική σχέση της φλεγμονώδους αντίδρασης με την POCD προέρχονται από μελέτες σε πειραματόζωα (1,2).

Υπάρχουν ενδείξεις ότι το μέγεθος της φλεγμονώδους απάντησης αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα εκδήλωσης μετεγχειρητικής γνωστικής έκπτωσης. Σε μεγάλη μελέτη που έγινε σε ασθενείς που υποβλήθηκαν στην επέμβαση Norwood, εξετάστηκε η συσχέτιση της CRP πρωτεΐνης με την νευροαναπτυξιακή έκβαση των παιδοχειρουργικών ασθενών δύο χρόνια μετά και διαπιστώθηκε σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ της γνωστικής και γλωσσικής ανάπτυξης των παιδιών και της μέγιστης αύξησης του συγκεκριμένου παράγοντα φλεγμονής στο πλάσμα (97).

Η χρήση των διαφόρων δεικτών της φλεγμονής ως παραγόντων μέτρησης της φλεγμονώδους αντίδρασης, παρουσιάζει σημαντικές πρακτικές δυσκολίες. Η τιμή των επιπέδων τους στο πλάσμα είναι πολύ δύσκολο να αξιολογηθεί επειδή διαφοροποιείται σε διάφορες φάσεις στα πλαίσια της φυσιολογικής τους διακύμανσης, ως απάντηση στα εξωτερικά ερεθίσματα. Η φλεγμονή είναι μια φυσιολογική διαδικασία που απαντά σε μια ποικιλία εξωτερικών επιθέσεων, αναγκαία για την άμυνα του οργανισμού. Η ύπαρξη των ουσιών αυτών στο πλάσμα μπορεί να αποβεί επιζήμια για τον οργανισμό, μόνο όταν οι προ-φλεγμονώδεις ιδιότητές τους υπερβαίνουν τις αντιφλεγμονώδεις (η ιντερλευκίνη IL6 έχει και τις δύο αυτές ιδιότητες).

Για τους παραπάνω λόγους η φλεγμονώδης απάντηση μπορεί να αξιολογηθεί μόνο από τις μακροπρόθεσμες επιδράσεις της στα συστήματα και όχι από τη διακύμανση των συγκεκριμένων δεικτών στο πλάσμα (1,2,93).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ

Εισαγωγή

Μία από τις νεότερες μεθόδους διάγνωσης και παρακολούθησης της εγκεφαλικής βλάβης είναι η μέτρηση συγκεκριμένων δεικτών όπως οι εξής: η πρωτεΐνη S100B, η ειδική νευρωνική ενολάση (NSE), οι μεταλλοπρωτεΐνάσες, η ubiquitin C terminal hydroxylase-L1 (UCH-L1) και η Ταυ πρωτεΐνη. Οι παραπάνω δείκτες δεν χαίρουν ακόμη ευρείας κλινικής χρήσης (98).

Ο ιδανικός δείκτης νευρολογικής βλάβης πρέπει να χαρακτηρίζεται από: μεγάλη ειδικότητα για το κεντρικό νευρικό σύστημα, εύκολη μέτρηση από δείγματα αίματος, χαμηλό κόστος, ανθεκτικότητα σε ενδο- και εξω-κυτάρια πρωτεολυτική δραστηριότητα, χωρίς να επηρεάζεται από τη νεφρική έκκριση. Επιπλέον πρέπει να προβλέπει με μεγάλη ειδικότητα και υψηλή ευαισθησία τη βραχυπρόθεσμη και τη μακροπρόθεσμη έκβαση και οι τιμές του να κυμαίνονται ανάλογα με το βαθμό εγκεφαλικής βλάβης και να βελτιώνονται με τις νευροπροστατευτικές παρεμβάσεις. Παρόλο που δεν υπάρχουν δείκτες εγκεφαλικής λειτουργίας που να πληρούν αυτά τα χαρακτηριστικά, γίνονται προσπάθειες να εισαχθούν στην κλινική πράξη οι δείκτες, οι οποίοι αναφέρονται στη συνέχεια, για την παρακολούθηση των ασθενών περιεγχειρητικά, την αξιολόγηση των διορθωτικών παρεμβάσεων και την πρόβλεψη της έκβασης. Οι μέχρι σήμερα υπό μελέτη δείκτες εγκεφαλικής βλάβης είναι οι εξής:

2.1. S100B

Η χρήση της πρωτεΐνης αυτής παρουσιάζει πολλές αντικειμενικές δυσκολίες:

α) ανάλογα με τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιούνται τα αποτελέσματα των μετρήσεων είναι διαφορετικά,

β) στην περιεγχειρητική περίοδο η χρήση του δείκτη αυτού περιπλέκεται ακόμη περισσότερο λόγω του ότι διαφορετικοί αναισθητικοί παράγοντες επηρεάζουν τα επίπεδα της S100 στον εγκέφαλο. Στον εγκέφαλο πειραματόζων που αναισθητοποιήθηκαν με τη χορήγηση θειοπεντάλης, τα επίπεδα της S100 ήταν πολύ υψηλότερα από τα επίπεδα αυτών που αναισθητοποιήθηκαν με αλοθάνιο ή κεταμίνη (99),

γ) η συγκέντρωση της S100B επηρεάζεται επιπλέον από την ηλικία, το φύλο, την υπέρταση, τη χορήγηση ηπαρίνης, την αιμόλυση, τη χρήση αναρρόφησης (cardiotomy suction) ή συστήματος αυτόλογης μετάγγισης (cell saver), καθώς και από τη χειρουργική τεχνική σε επεμβάσεις CABG (100-104).

Πολλές μελέτες απέτυχαν να συσχετίσουν την άνοδο της S100B στο πλάσμα με τη μετεγχειρητική γνωστική έκπτωση μετά CABG. Παρόλα αυτά, συσχετίστηκε η μετεγχειρητική αύξηση της S100B με έκπτωση της μνήμης έπειτα από χειρουργεία καρδιάς. Σε συγκεκριμένες μελέτες, οι αυξημένες τιμές της S100B 7 ώρες μετά τη χρήση της εξωσωματικής κυκλοφορίας (cardio pulmonary bypass-CPB), αποτέλεσαν πολύ αξιόπιστο δείκτη για την πρόβλεψη και την εκτίμηση της δυσλειτουργίας της μνήμης (105,106).

2.2. Ειδική νευρωνική ενολάση (Neurone specific enolase - NSE)

Η ειδική νευρωνική ενολάση (NSE) είναι το γγ-διμερές των ενολασών, μιας ομάδας ενζύμων που συμμετέχουν στο μεταβολικό μονοπάτι της γλυκόλυσης και συγκεκριμένα, στη μετατροπή του 2-φωσφογλυκερικού οξέος σε φωσφοενολο-πυροσταφυλικό οξύ. Η NSE απομονώθηκε αρχικά σε εκχυλίσματα εγκεφαλικού ιστού. Είναι γνωστό ότι απελευθερώνεται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) και στο αίμα ύστερα από καταστροφή νευρώνων, ενώ η απελευθέρωσή της είναι ανάλογη της έκτασης της βλάβης.

Αργότερα, η NSE απομονώθηκε σε νευροενδοκρινικά κύτταρα και νευροενδοκρινικούς όγκους, όπως το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα (ΜΚΠ) και άλλους σπανιότερους όγκους (νευροβλάστωμα, όγκος των νησιδίων του παγκρέατος, μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς). Σήμερα η NSE χρησιμοποιείται κυρίως στη διάγνωση και στην πρόγνωση του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (ΜΚΠ).

Οι τιμές του δείκτη αυτού αυξάνονται κατά τη διάρκεια των χειρουργείων καρδιάς τόσο στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) όσο και στο πλάσμα του αίματος των ασθενών και επανέρχονται στις αρχικές τους τιμές 24 ώρες μετά το χειρουργείο (107). Η χρήση της καρδιοτομίας και η αιμόλυση κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας (CPB) συμμετέχουν στην αύξηση της συγκέντρωσης του παράγοντα αυτού στο ENY και στο πλάσμα λόγω της παρουσίας του μέσα στα ερυθρά αιμοσφαίρια και στα αιμοπετάλια. Το φαινόμενο αυτό επιτείνεται από τις χαμηλότερες θερμοκρασίες, κυρίως κατά τη διάρκεια της ήπιας και της βαθιάς υποθερμίας στη CPB. Επίσης, οι συγκεν-

τρώσεις του δείκτη αυτού επηρεάζονται από την αναισθητική τεχνική που χρησιμοποιήθηκε (108).

Αντιφατικά αποτελέσματα διαπιστώθηκαν όσον αφορά τη συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης του δείκτη αυτού και της νευρολογικής έκβασης των ασθενών έπειτα από χειρουργεία καρδιάς (100,109), μη ευνοώντας έτσι τη χρήση του για την πρόγνωση της μετεγχειρητικής νευρολογικής έκβασης των χειρουργικών ασθενών.

2.3. Μεταλλοπρωτεΐνάσες / Ubiquitin-C terminal hydroxylase-L1

Τα επίπεδα των μεταλλοπρωτεΐναισών αυξάνονται από το χειρουργικό στρες αλλά χωρίς να επηρεάζονται από τις συνυπάρχουσες παθήσεις του ασθενούς (παρουσία διαβήτη, υπέρτασης, καπνίσματος κτλ). Σε μια προοπτική μελέτη διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς που εμφάνισαν POCD μετά ενδοαρτηρεκτομή είχαν υψηλότερα επίπεδα μεταλλοπρωτεΐναισών στο πλάσμα (110-113).

Ο δείκτης Ubiquitin-C terminal hydroxylase-L1 βρίσκεται αποκλειστικά σχεδόν στο κεντρικό νευρικό σύστημα με ελάχιστες εξαιρέσεις, γεγονός που τον ανάγει σε έναν εξαιρετικό υποψήφιο δείκτη για την εκτίμηση και παρακολούθηση της εγκεφαλικής βλάβης (114). Τα επίπεδα του δείκτη αυτού αυξάνονται ύστερα από τραύμα, οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο και υπαραχνοειδή αιμορραγία (115), ενώ τα τελευταία χρόνια ο δείκτης αυτός μελετάται στα πλαίσια της διάγνωσης και θεραπείας της νόσου του Parkinson (116).

Μέχρι σήμερα έχουμε ελάχιστα δεδομένα μελετών για τους δύο προαναφερθέντες δείκτες. Η χρήση τους και η προγνωστική τους αξία στην περιεγχειρητική περίοδο βρίσκονται ακόμη αποκλειστικά σε ερευνητικό επίπεδο (100,117).

2.4. Πρωτεΐνη Tau (Tau protein)

Ο πιο αξιόπιστος από τους παραπάνω δείκτες είναι η Tau πρωτεΐνη λόγω της μεγάλης ειδικότητας που παρουσιάζει για το κεντρικό νευρικό σύστημα και λόγω των πολυάριθμων μελετών που υπάρχουν για το δείκτη αυτό, κυρίως σε σχέση με τις νευροεκφυλιστικές νόσους (117).

Η πρωτεΐνη Tau είναι μια φωσφο-πρωτεΐνη γνωστή από το 1977. Ανήκει στην ομάδα των MAP (μικροσωληναριακά-συνδεδεμένων πρωτεϊνών), που αφθονούν στο κεντρικό νευρικό σύστημα (118). Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η Tau σταθεροποιεί τα

νευρωνικά μικροσωληνάρια και προωθεί τη νευρωνική ανάπτυξη (119). Μεγαλύτερη προσοχή δόθηκε στην Ταυ πρωτεΐνη πολύ αργότερα, όταν διαπιστώθηκε η παρουσία της στις παθολογικές περιοχές του εγκεφάλου σε ασθενείς που πάσχουν από τη νόσο Alzheimer (120-123). Η διαμόρφωση των πρωτεϊνών μέσω φωσφορυλίωσης και η τάση της φωσφορυλιωμένης πρωτεΐνης να εκδηλώνει μειωμένη ικανότητα μικροσωληναριακής σύνδεσης, καθώς και να σχηματίζει ινιδικά αθροίσματα, είναι οι δύο παράγοντες που οδηγούν τα μικροσωληνάρια σε αστάθεια (124) και προκαλούν νευρωνικό εκφυλισμό σε μια ομάδα ασθενειών, που συνολικά είναι γνωστές ως ταυπάθειες.

Οι περισσότερο γνωστές διαταραχές μεταξύ των ταυ-παθειών είναι η νόσος Alzheimer και το σύνδρομο Down, το οποίο επιδεικνύει νευροϊνιδικές βλάβες, παρόμοιες με εκείνες που συναντώνται στη νόσο Alzheimer. Άλλες ταυ-πάθειες είναι η μετωποκροταφική άνοια (νόσος Pick), η προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση (PSP), η άνοια Pugilistica, η μυοσίτιδα με έγκλειστα σωματίδια, η νόσος αργυρόφιλων κοκκίων, η νόσος Niemann-Pick τύπου C και η υποξεία σκληρυντική πανεγκεφαλίτιδα.

Παθολογική υπερφωσφορυλίωση της Ταυ πρωτεΐνης προκαλείται και περιεγχειρητικά σε περίπτωση υποθερμίας ή/και σε παροδική εγκεφαλική ισχαιμία (125,126). Επίσης, η τιμή της αυξάνεται στο πλάσμα ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργεία καρδιάς ανεξάρτητα από τη χρήση της αναρρόφησης της καρδιοτομίας (cardiotomy suction) και της συσκευής αυτόλογης μετάγγισης (cell saver) (100,127).

Η Ταυ πρωτεΐνη διαπιστώθηκε ότι αυξάνεται 6 ώρες μετά το χειρουργείο και επιστρέφει στα φυσιολογικά της επίπεδα 4 μέρες μετά. Τα επίπεδά της ήταν υψηλότερα στο πλάσμα των ασθενών που εμφάνισαν POCD (100).

Σημαντική αύξησή της διαπιστώθηκε επίσης σε περιστατικά θωρακοχειρουργικά και σε ασθενείς με εγκεφαλικό έμφρακτο και παροδικά νευρολογικά ελλείμματα (128).

Σύμφωνα με τα παραπάνω, η Ταυ πρωτεΐνη φαίνεται να είναι ο καταλληλότερος από τους υπάρχοντες βιοχημικούς δείκτες για να προσεγγίσουμε τις προγνωστικές ανάγκες της μετεγχειρητικής νευρολογικής και γνωστικής έκβασης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ. ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΕΚΠΤΩΣΗΣ.

Εισαγωγή

Λόγω της πολυπλοκότητας της λειτουργίας και της δομής του εγκεφάλου καθώς και της πολυπαραγοντικής αιτιολογίας της γνωστικής μετεγχειρητικής έκπτωσης, οι παρεμβάσεις για τη βελτίωση της έκβασης των ασθενών είναι πολυποίκιλες αλλά δυστυχώς όχι πλήρως μελετημένες και τεκμηριωμένες (129). Η προστασία του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων αποτελεί σήμερα σημαντικό τμήμα εργαστηριακής και κλινικής έρευνας, δυστυχώς με αντιφατικά ακόμη αποτελέσματα.

Ως νευροπροστασία ορίζεται η παρεμπόδιση ή η βελτίωση της διεγχειρητικής νευρολογικής βλάβης. Η βλάβη αυτή χαρακτηρίζεται από διαταραχές στο μεταβολισμό του εγκεφάλου, στην ιστοπαθολογία και στη λειτουργία του, που ακολουθούν ένα υποξικό ή ένα ισχαιμικό σύμβαμα (130).

Η προσπάθεια προστασίας του εγκεφάλου και πρόληψης της μετεγχειρητικής γνωστικής έκπτωσης ξεκινάει από την προεγχειρητική περίοδο. Με βάση τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά και το ιστορικό του κάθε ασθενούς, μπορεί η ιατρική ομάδα να διακρίνει σε σημαντικό βαθμό τους ασθενείς υψηλότερου κινδύνου όσον αφορά την πιθανότητα εμφάνισης POCD. Σε ορισμένες περιπτώσεις προτείνεται η προεγχειρητική νευροψυχολογική εξέταση των ασθενών από ειδικούς ψυχολόγους, γεγονός που αν και πρακτικά δύσκολο να πραγματοποιηθεί στα πλαίσια της καθημερινής προεγχειρητικής προετοιμασίας των ασθενών, μπορεί ωστόσο να βοηθήσει στην πιο αποτελεσματική, εξατομικευμένη διεγχειρητική αντιμετώπιση και παρακολούθηση των ασθενών υψηλού κινδύνου για εμφάνιση POCD.

Η μεγαλύτερη προσοχή και προσπάθεια της ιατρικής ομάδας για την αντιμετώπιση και την πρόληψη της POCD επικεντρώνεται στη διεγχειρητική αντιμετώπιση των ασθενών, κυρίως σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις. Μεγαλύτερη προσοχή συστήνεται στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις όπου ο κίνδυνος εμφάνισης της POCD είναι σαφώς αυξημένος.

Συγκεκριμένες χειρουργικές και αναισθησιολογικές τεχνικές μπορούν να εφαρμοστούν για την αποφυγή κάποιων παραγόντων που προαναφέρθηκαν και θεωρούνται σήμερα κυρίως υπεύθυνοι για την εμφάνιση POCD. Κύριοι στόχοι διεγχειρητικά για την επίτευξη της νευροπροστασίας και διατήρησης της εγκεφαλικής λειτουργίας, πρέπει να είναι οι ακόλουθοι:

- η διατήρηση της αιμοδυναμικής σταθερότητας,
- η διαφύλαξη της εγκεφαλικής αιματικής ροής και της εγκεφαλικής πίεσης διήθησης για τη διατήρηση ικανοποιητικής παροχής οξυγόνου στον εγκέφαλο,
- η χρήση προηγμένων χειρουργικών τεχνικών και βελτιωμένου εξοπλισμού για την ελαχιστοποίηση του χειρουργικού στρες και την ελάττωση του μικροεμβολικού φορτίου.

Για την επίτευξη των παραπάνω στόχων και την επακόλουθη προστασία του εγκεφάλου, σύμφωνα με τις τελευταίες μελέτες, οι ερευνητές προτείνουν τις εξής νευροπροστατευτικές παρεμβάσεις, φαρμακολογικές και μη:

3.1. Γενικά μέτρα

3.1.α. Υποθερμία

Πολλές φορές σε μελέτες έχει υποστηριχθεί η χρήση των συστημάτων εξωσωματικής κυκλοφορίας (CPB) για την προστασία των οργάνων του ανθρώπινου σώματος. Είναι γεγονός ότι η υποθερμία ελαττώνει το βασικό μεταβολικό ρυθμό και το ρυθμό κατανάλωσης του οξυγόνου στα όργανα, με αποτέλεσμα την αύξηση της αντοχής στην ισχαιμία. Σε κυτταρικό επίπεδο η υποθερμία εξασθενεί τη φλεγμονώδη αντίδραση των νευρικών κυττάρων, παρεμποδίζει τη δημιουργία ελευθέρων ριζών και ελαττώνει το φαινόμενο της απόπτωσης (1). Παρόλα αυτά, τα στοιχεία που έχουμε για την προστατευτική δράση της υποθερμίας απέναντι στη μετεγχειρητική γνωστική έκπτωση είναι αντιφατικά (131,132).

3.1.β. Διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων σακχάρου στο πλάσμα

Είναι πλέον ευρέως γνωστό ότι στην περίπτωση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή/και τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης, η υπεργλυκαιμία, αν δεν αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά, μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της έκβασης των ασθενών. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία στη βιβλιογραφία που να επιβεβαιώνουν την κακή έκβαση

όσον αφορά τη γνωστική λειτουργία διαβητικών μετεγχειρητικών ασθενών. Σε πρόσφατη μελέτη που συμπεριελάμβανε 525 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε CABG διαπιστώθηκε ότι όσοι εμφάνισαν υπεργλυκαιμία διεγχειρητικά εμφάνισαν και σημαντική επιδείνωση της γνωστικής τους λειτουργίας 6 εβδομάδες μετά την επέμβαση (133). Πιθανοί μηχανισμοί πρόκλησης βλάβης των εγκεφαλικών κυττάρων λόγω της υπεργλυκαιμίας, είναι η εμφάνιση γαλακτικής οξέωσης στο νευρικό κύτταρο με επακόλουθη υπεροξειδωση των λιπιδίων και η ενδοκυττάρια συσσώρευση ασβεστίου κάτω από αναερόβιες συνθήκες. Άλλες θεωρίες περιλαμβάνουν την πιθανή αύξηση της ενδοκυττάριας παραγωγής του γλουταμικού (πρωταρχικός διεγερτικός νευροδιαβιβαστής του κεντρικού νευρικού συστήματος) και των κορτικοστεροειδών, δύο ουσιών που πρωτοστατούν στο θάνατο των νευρικών κυττάρων (1).

3.2. Παρακολούθηση της εγκεφαλικής λειτουργίας (monitoring)

Εισαγωγή

Σημαντική βοήθεια για τη συλλογή πληροφοριών που συμβάλουν στην κατανόηση των παραγόντων κινδύνου και της παθοφυσιολογίας της POCD, καθώς και στην έγκαιρη αναγνώριση, στην πρόληψη και στη θεραπεία της, παρέχει η χρήση εξειδικευμένων συσκευών παρακολούθησης της εγκεφαλικής λειτουργίας.

Είναι οξύμωρο το γεγονός ότι, παρόλο που ο εγκέφαλος αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα όργανα για την ύπαρξη και τη λειτουργία του οργανισμού και παράλληλα το κυριότερο όργανο-στόχο των αναισθητικών παραγόντων, δεν αποτελεί σημαντικό τμήμα του monitoring κατά τη διεγχειρητική παρακολούθηση. Αντιθέτως, τη σημαντικότερη θέση περιεγχειρητικής παρακολούθησης κατέχουν το αναπνευστικό και το καρδιαγγειακό σύστημα.

Παρακάτω αναφέρονται οι σημαντικότερες συσκευές παρακολούθησης της εγκεφαλικής λειτουργίας και επισημαίνονται τα κυριότερα στοιχεία που καταγράφονται από αυτές και που παρέχουν σημαντική βοήθεια στη διαχείριση του καρδιοχειρουργικού ασθενή όσον αφορά την προσπάθεια πρόληψης της POCD.

3.2.1. Διακρανιακό Doppler

Η χρήση του διακρανιακού Doppler διεγχειρητικά δημιούργησε αρχικά έναν ενθουσιασμό λόγω της δυνατότητας παρακολούθησης α) της εγκεφαλικής αιματικής ροής μέσω των μετρήσεων της αιματικής ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία και β) του εμβολικού φορτίου που επιβάρυνε τον καρδιοχειρουργικό ασθενή κατά τη διάρκεια του χειρουργείου. Με τις πιο πρόσφατες μελέτες όμως αποδείχθηκε ότι παρουσιάζει πρακτικές δυσκολίες στη χρήση του διεγχειρητικά λόγω του κακού σήματος και της δυσκολίας στη σταθεροποίηση της κεφαλής των υπερήχων (probe) (60,134).

3.2.2. Διφασματικός δείκτης - BIS

Αντίθετα με το διακρανιακό Doppler, η χρήση του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος, ιδιαίτερα με τη μορφή του διφασματικού δείκτη (bispectral index-BIS), έχει αδιαμφισβήτητα εκτεταμένη χρήση διεγχειρητικά τις τελευταίες δεκαετίες. Η χρήση του BIS τα τελευταία χρόνια αποτελεί πλέον μέρος του βασικού υλικού διεγχειρητικής παρακολούθησης του ασθενούς (monitoring) για όλους τους αναισθησιολόγους. Η αρχική χρήση του αποσκοπούσε στην προσπάθεια διατήρησης ικανού βάθους αναισθησίας για την αποφυγή του φαινομένου της διεγχειρητικής αφύπνισης (awareness). Στη μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη B-Aware των Myles et al., το 2004, διαπιστώθηκε η σημαντική βοήθεια που παρέχει το συγκεκριμένο monitoring στην αποφυγή φαινομένων awareness διεγχειρητικά (135), γεγονός που αμφισβητήθηκε στη συνέχεια από άλλες πιο πρόσφατες μελέτες όπως την B-Unaware και την BAG-RECALL. Στις μελέτες αυτές πιθανώς το πρόβλημα προέκυψε από τα όρια που έθεσαν οι ερευνητές σχετικά με το ανώτερο όριο του BIS (BIS<60) το οποίο ήταν αποδεκτό κατά τη διάρκεια του χειρουργείου (136,137). Εάν τα όρια του αποδεκτού ήταν διαφορετικά (BIS<40-50) στις παραπάνω μελέτες, τότε και τα αποτελέσματα των μελετών πιθανότατα θα ήταν διαφορετικά. Παρά τις διαφωνίες και τα αντιφατικά αποτελέσματα, η χρήση του BIS διεγχειρητικά είναι ανεκτίμητης σημασίας τόσο για την αποφυγή του awareness όσο και για την αποφυγή χορήγησης υπερβολικών δόσεων αναισθητικών φαρμάκων στους ασθενείς. Μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ βαθύτερων επιπέδων αναισθησίας (παρατεταμένα χαμηλό BIS) και αύξησης της θνησιμότητας των ασθενών, αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τους Monk και συν. το 2005 (138). Η ομάδα αυτή των ερευνητών εισήγαγε για πρώτη φορά την έννοια της «υπερδοσολογίας αναισθητικών παραγόντων» και της αθροιστικής παρατεταμένης αναισθησίας (BIS<45), η οποία αποτελεί έναν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θνησιμότητας ένα χρόνο μετά το χειρουργείο. Σε μια post hoc ανάλυση της B-Aware μελέτης, το "παρατεταμένο BIS" (BIS<45 για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από 5min) συσχετί-

σθηκε με αυξημένα ποσοστά εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου, εγκεφαλικού επεισοδίου αλλά και αυξημένης θνησιμότητας (139). Σε πρόσφατη μελέτη του 2011, η παρατεταμένη έκθεση των ασθενών σε μεγάλο βάθος αναισθησίας συσχετίσθηκε σημαντικά με αύξηση της εμφάνισης μετεγχειρητικής γνωστικής έκπτωσης (140). Μια πιθανή εξήγηση για την επιδείνωση της γνωστικής λειτουργίας των ασθενών αυτών θεωρείται η νευροτοξική δράση των αναισθητικών παραγόντων όταν αυτά χορηγούνται σε μεγάλες δόσεις. Εκτός από τα παραπάνω, η χρήση του BIS μπορεί να απόδειχθεί πολύ σημαντική στην τιτλοποίηση των αναισθητικών παραγόντων, με σκοπό την επίτευξη και τη διατήρηση της αιμοδυναμικής σταθερότητας, αποφεύγοντας την υποάρδευση του εγκεφάλου. Επιπλέον, για την αντιμετώπιση επεισοδίων υπέρτασης κατά τη διάρκεια του χειρουργείου στην περίπτωση που το BIS επιβεβαιώνει ικανοποιητικό βάθος αναισθησίας, η χορήγηση αντιυπερτασικού παράγοντα θα συντελέσει στην αποφυγή της υπερδοσολογίας με αναισθητικούς παράγοντες και της πιθανής νευροτοξικής τους δράσης στον εγκέφαλο, με αποτέλεσμα την καλύτερη προστασία των γνωστικών λειτουργιών του ασθενούς μετεγχειρητικά (1).

3.2.3. Εγκεφαλική οξυμετρία - NIRS

Στο επίκεντρο των μελετών τα τελευταία χρόνια βρίσκεται η συσκευή παρακολούθησης της εγκεφαλικής οξυμετρίας. Πρόκειται για μία αξιόπιστη, μη επεμβατική μέθοδο μέτρησης και παρακολούθησης της εγκεφαλικής οξυγόνωσης που χρησιμοποιεί τη φασματοσκοπία πλησίον του υπερύθρου (near infrared spectroscopy-NIRS) (141). Με τη συσκευή αυτή, μας δίνεται η δυνατότητα εκτίμησης, παρακολούθησης και αντιμετώπισης των επεισοδίων εγκεφαλικής ισχαιμίας των ασθενών διεγχειρητικά (1,2, 37).

Η μέθοδος στηρίζεται στην αρχή που ορίζει ότι το φως με μήκος κύματος 650-1100nm έχει τη δυνατότητα να διαπερνά τους ανθρώπινους ιστούς σε βάθος αρκετών εκατοστών χωρίς να απορροφάται. Απορροφάται όμως από την όξυ- και τη δεόξυ- αιμοσφαιρίνη με μέγιστο απορρόφησης σε διαφορετικά μήκη κύματος η καθεμία. Η διαφορά στην απορρόφηση των φασμάτων επιτρέπει τον υπολογισμό του ποσοστού της HbO₂ επί της ολικής, δηλαδή την περιοχική οξυγόνωση του εγκεφάλου (rSO₂) (142). Οι υπάρχουσες συσκευές παρακολούθησης της εγκεφαλικής οξυγόνωσης περιέχουν ηλεκτρόδια ειδικά κατασκευασμένα για την τοποθέτησή τους στη μετωπιαία χώρα του ασθενούς και για το λόγο αυτό, η δυνατότητα διαπίστωσης ανεπαρκούς οξυγόνωσης σε απομακρυσμένες περιοχές είναι πολύ περιορισμένη (143). Η υποξική/ισχαιμική βλάβη στον εγκέφαλο προκύπτει από τη μη συμφωνία μεταξύ της παροχής και της ζήτησης οξυγόνου στον εγκέφαλο. Οι μέθοδοι συνεχούς κατάγραφης της οξυγόνωσης του εγκεφάλου παρέχουν τη δυνατότητα σημαντικής βοή-

θειας στις περιπτώσεις αυτής της δυσαναλογίας (144). Ως επεισόδιο αποκορεσμού του εγκεφάλου ορίζεται η πτώση της τιμής της περιοχικής οξυγόνωσης του εγκεφάλου πάνω από 20% από τη βασική τιμή της περιοχικής οξυγόνωσης για περισσότερο από ένα λεπτό ή η απόλυτη μείωση της τιμής της περιοχικής οξυγόνωσης κατά 50% συγκριτικά με τη βασική της τιμή (145).

Με τη χρήση της συσκευής παρακολούθησης της εγκεφαλικής οξυμετρίας, ο αναισθησιολόγος δύναται να παρέμβει με μία σειρά διαδοχικών ενεργειών, κάθε χρονική στιγμή και συχνά σε συνεργασία με το χειρουργό ή/και τον υπεύθυνο του συστήματος εξωσωματικής κυκλοφορίας, για να παρέχει στον ασθενή τη βέλτιστη δυνατή φροντίδα για την προστασία του εγκεφάλου του διεγχειρητικά, βελτιώνοντας έτσι την οξυγόνωση και περιορίζοντας τόσο χρονικά όσο και αριθμητικά τα επεισόδια ισχαιμίας (34). Επιπλέον υπάρχει η δυνατότητα εξατομίκευσης της τιμής της μέσης αρτηριακής πίεσης (ΜΑΠ) διεγχειρητικά για κάθε ασθενή. Ρυθμίζεται λοιπόν η ΜΑΠ στο κατώτερο όριο της αυτορρύθμισης του εγκεφάλου με απώτερο στόχο την αποτελεσματικότερη αιμάτωσή του (1), όπως αναφέρθηκε αναλυτικά παραπάνω.

Το «χρονικό παράθυρο» μέσα στο οποίο κρίνεται αναγκαίο να γίνουν οι παρεμβάσεις για να αποφευχθεί η εγκεφαλική ισχαιμία και η χρόνια νευρολογική βλάβη είναι πολλές φορές εύκολο να παραβιαστεί, λόγω της πολύ δύσκολης άμεσης διαπίστωσης στην κλινική πράξη της αρχόμενης εγκεφαλικής υποξίας (144).

Από τα παραπάνω γίνεται σαφής η σημαντική θέση του αναισθησιολόγου στην παρακολούθηση και στην προστασία του εγκεφάλου διεγχειρητικά. Όταν συμβεί ένα επεισόδιο αποκορεσμού ακολουθούν άμεσα οι διεγχειρητικές παρεμβάσεις που προτείνονται από τον αλγόριθμο των Murkin και συν. (145).

Είναι γεγονός ότι, παρά την ευρύτατη χρήση της τεχνολογίας NIRS σε επίπεδο έρευνας, η χρήση του στην κλινική πράξη είναι σχετικά περιορισμένη. Περαιτέρω πολυκεντρικές μελέτες απαιτούνται για την τροποποίηση των παρεμβάσεων και τη δημιουργία κατευθυντήριων οδηγιών με βάση την ερμηνεία των δεδομένων των συσκευών παρακολούθησης της εγκεφαλικής οξυμετρίας.

3.3.Φαρμακολογικές παρεμβάσεις

Εισαγωγή

Η χρήση φαρμακολογικών παραγόντων αποτελεί μία από τις σημαντικότερες μεθόδους νευροπροστασίας κατά την περιεγχειρητική αντιμετώπιση των καρδιοχειρουργικών ασθενών.

Τα τελευταία χρόνια η έρευνα στρέφεται στην προσπάθεια εύρεσης ασφαλών φαρμάκων που να δημιουργούν συνθήκες αντοχής του εγκεφάλου στην ισχαιμία (preconditioning), βελτιώνοντας την κυτταρική επιβίωση στις συνθήκες αυτές, με αποτέλεσμα τη βελτίωση της νευρολογικής και της γνωστικής έκβασης (146).

Παρακάτω αναφέρεται μία σειρά φαρμακευτικών παραγόντων που έχουν δοκιμαστεί στην προσπάθεια βελτίωσης της νευρολογικής και της γνωστικής λειτουργίας των ασθενών μετεγχειρητικά.

3.3.1. Αναισθητικοί παράγοντες

3.3.1.α. Πτητικοί παράγοντες

Η έννοια του preconditioning εισήχθη το 1986 με αφορμή την παρατήρηση ότι η χορήγηση πτητικών αναισθητικών παραγόντων κατά την φάση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου, ελαττώνει το stunning του μυοκαρδίου και περιορίζει την ισχαιμική βλάβη. Σύμφωνα με τους Kitagawa και συν. (147), η προετοιμασία αντοχής στην ισχαιμία δεν αφορά μόνο το μυοκάρδιο αλλά και τα υπόλοιπα όργανα, κυρίως τον εγκέφαλο. Αρχικά μελετήθηκαν οι επιδράσεις των πτητικών αναισθητικών παραγόντων σε περιπτώσεις ισχαιμίας του εγκεφάλου σε πειραματικά μοντέλα με ζώα. Υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι τα πτητικά αναισθητικά έχουν τη δυνατότητα να δημιουργούν συνθήκες preconditioning στον εγκέφαλο των πειραματόζων (148,149).

Οι Schoen J. και συν., μελέτησαν τη γνωστική λειτουργία ασθενών ύστερα από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις και συμπέραναν ότι η αναισθησία με σεβοφλουράνιο σχετίζεται με καλύτερη βραχυπρόθεσμη γνωστική λειτουργία συγκριτικά με τη χορήγηση προποφόλης (150).

Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για να αποσαφηνισθεί εάν η χρήση πτητικών αναισθητικών μπορεί να εφαρμοσθεί διεγχειρητικά με ευεργετικά αποτελέσματα ως προς την προστασία του εγκεφάλου από την ισχαιμία κατά τη διάρκεια των χειρουργείων καρδιάς.

3.3.1.β. Ενδοφλέβιοι παράγοντες

Βαρβιτουρικά

Εδώ και πολλά χρόνια πιστεύεται πως η χρήση βαρβιτουρικών παραγόντων διεγχειρητικά συνεισφέρει στην προστασία του εγκεφάλου, κυρίως μέσω της μείωσης του μεταβολικού ρυθμού, αλλά και μέσω της αναστολής της υπεροξειδωσής των λιπιδίων, μέσω της μείωσης της απελευθέρωσης των ελεύθερων λιπαρών οξέων (κυρίως του αραχιδονικού και του στεατικού οξέος) και μέσω της απομάκρυνσης (scavenging) των ελεύθερων ριζών. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η θειοπεντάλη δεν είχε τα αναμενόμενα θετικά αποτελέσματα όσον αφορά τη νευρολογική έκβαση των ασθενών (1).

Κεταμίνη

Η νευροπροστατευτική δράση της κεταμίνης αποδίδεται στις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές της, διότι η καλύτερη γνωστική επίδοση των μετεγχειρητικών ασθενών συσχετίσθηκε με ελαττωμένες τιμές παραγόντων φλεγμονής, όπως η C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP/C-reactive protein). Οι Hudetz και συν. (151), απέδειξαν ότι η χορήγηση κεταμίνης (0.5 mg/kg) κατά την εισαγωγή στη γενική αναισθησία βελτιώνει τη μετεγχειρητική έκβαση των ασθενών όσον αφορά την εμφάνιση του delirium. Συγκεκριμένα, η εμφάνιση delirium ήταν σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς που έλαβαν κεταμίνη (3%) σε σχέση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo) (31%). Επίσης, οι τιμές της CRP ήταν σημαντικά χαμηλότερες στην ομάδα της κεταμίνης, γεγονός που ενισχύει την υπόθεση της συσχέτισης μεταξύ νευροπροστασίας και αντιφλεγμονώδους δράσης. Συχνά εμφανίζονται στους ασθενείς μετεγχειρητικά συμπτώματα κατάθλιψης που επιτείνονται από το φόβο του χειρουργείου και της έκβασής του και από το άγνωστο νοσοκομειακό περιβάλλον, με αποτέλεσμα την εμφάνιση διαταραχών προσοχής, συγκέντρωσης, μνήμης και εκτελεστικών λειτουργιών (152-154). Οι ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων, όπως η κεταμίνη, είναι αποτελεσματικοί στη θεραπεία της κατάθλιψης. Ο παράγοντας αυτός (κεταμίνη 1mg/kg) βελτίωσε σημαντικά τα μετεγχειρητικά συμπτώματα κατάθλιψης σε ορθοπαιδικούς ασθενείς (155). Με βάση τα παραπάνω, η βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας των ασθενών μετεγχειρητικά ενδέχεται να οφείλεται στη βελτίωση των συμπτωμάτων της κατάθλιψης. Η εμφάνιση μετεγχειρητικού delirium συχνά προηγείται και ενδέχεται να προμηνύει την επακόλουθη εμφάνιση μετεγχειρητικής γνωστικής έκπτωσης.

Δεξμεδετομιδίνη

Η δεξμεδετομιδίνη θεωρείται ένας εξαιρετικά υποσχόμενος παράγοντας στην αντιμετώπιση του delirium και της μετεγχειρητικής γνωστικής έκπτωσης λόγω της διαπιστωμένης αντιφλεγμονώδους δράσης της. Αν και τα δεδομένα είναι περιορισμένα όσον αφορά τη δράση των α_2 -αδρενεργικών αγωνιστών στη γνωστική λειτουργία, υπάρχουν ενδείξεις ότι η χρήση τους στην προσπάθεια καταστολής της φλεγμονώδους απάντησης, μπορεί να βελτιώσει τη γνωστική λειτουργία μετεγχειρητικά στους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς.

Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να διαπιστωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα στη χορήγησή της, ιδιαίτερα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεγάλης βαρύτητας χειρουργεία (93).

Οπιοειδή

Δεν έχει μελετηθεί ακόμη επαρκώς η περιεγχειρητική χορήγηση οπιοειδών και οι επιδράσεις τους στην εγκεφαλική βλάβη.

3.3.2. Άλλοι παράγοντες

Κορτικοστεροειδή

Τα κορτικοστεροειδή λόγω της αντιφλεγμονώδους δράσης τους πιθανό να βελτιώνουν τη γνωστική λειτουργία μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις και χρήση της CPB (156).

B-αναστολείς

Σε μελέτη των Stanley και συν., οι β-αναστολείς φαίνεται να ελαττώνουν την πιθανότητα εμφάνισης POCD σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, λόγω της πρόληψης της κολπικής μαρμαρυγής η οποία συσχετίσθηκε με αυξημένη επίπτωση γνωστικής δυσλειτουργίας 6 εβδομάδες μετά το χειρουργείο (157).

Υπόλοιποι παράγοντες

Οι ανταγωνιστές ασβεστίου, οι φαρμακολογικοί παράγοντες που δεσμεύουν τις ελεύθερες ρίζες του οξυγόνου (δεσφεριοξαμίνη και μαννιτόλη), η προστακυκλίνη και η απροτινίνη, είναι όλοι παράγοντες που μελετήθηκαν αλλά απέτυχαν να επιδείξουν επαρκώς ικανοποιητικά αποτελέσματα ως προς τη βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας των μετεγχειρητικών ασθενών.

3.3.3. Αντιβιοτικά

Εισαγωγή

Ένας σημαντικός μηχανισμός προστασίας του εγκεφάλου σύμφωνα με τα παραπάνω είναι η παρεμπόδιση της φλεγμονώδους απάντησης, η οποία θεωρείται πως βελτιώνει την έκβαση τόσο μετά από εστιακό εγκεφαλικό επεισόδιο όσο και μετά από καθολική εγκεφαλική ισχαιμία.

Στα πλαίσια των μέσων προστασίας του εγκεφάλου εξετάζεται η χρήση των μακρολιδικών αντιβιοτικών, που χρησιμοποιούνται για πολλές δεκαετίες ως αντιμικροβιακοί παράγοντες για την καταπολέμηση των βακτηριακών λοιμώξεων και φαίνεται πως παρουσιάζουν μεγάλο εύρος δράσεων όπως αντιοξειδωτική, ανοσοτροποποιητική και αντιφλεγμονώδη.

Οι μακρολίδες και κάποιοι άλλοι αντιβιοτικοί παράγοντες όπως οι κινολόνες, εκτός από την αντιβακτηριδιακή τους δράση, επιδρούν άμεσα και στα κύτταρα της φλεγμονής. Αυτή η επίδραση ονομάζεται ανοσοτροποποίηση και μπορεί να είναι είτε διεγερτική είτε ανασταλτική, ανάλογα με την κατάσταση διέγερσης των κυττάρων, διευκολύνοντας ουσιαστικά τη βακτηριοκτόνο δράση των αντιβιοτικών και τη λύση της τοπικής φλεγμονής (158). Οι επιμέρους ανοσοτροποποιητικές δράσεις των αντιβιοτικών αφορούν τη συγκέντρωσή τους εντός των φαγοκυττάρων, την επίδρασή τους στην προσκόλληση, στη χημειοταξία και στη λειτουργικότητα των λευκών αιμοσφαιρίων (159, 160).

Ο όρος ανοσοτροποποίηση αναφέρεται στην καταστολή της παρατεταμένης ενεργοποίησης της φλεγμονώδους ανοσολογικής αντίδρασης, χωρίς να επηρεάζεται συνολικά η εγγενής ανοσολογική απάντηση.

Η κλινική σημασία των ανοσοτροποποιητικών δράσεων των αντιβιοτικών έχει μελετηθεί σε σχέση με τις λοιμώξεις του αναπνευστικού. Οι ανοσοτροποποιητικές δράσεις των αντιβιοτικών αναφέρονται από τη δεκαετία του '70, όταν μαζί με την κλασική θεραπεία του σοβαρού άσθματος χορηγήθηκε ταυτόχρονα και τρολεαντομυκίνη (αντιβιοτικό της κατηγορίας των μακρολιδών), με αποτέλεσμα να μειωθούν οι δόσεις των κορτικοστεροειδών, γεγονός που οδήγησε στη χορήγηση αυτών των αντιβιοτικών και σε άλλες χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις του αναπνευστικού όπως η κυστική ίνωση (161-164).

Μέχρι σήμερα έχουν εξηγηθεί μερικώς οι μηχανισμοί με τους οποίους τα αντιβιοτικά και ειδικά οι μακρολίδες μεταβάλλουν την απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος

στη φλεγμονή, αλλά καμία θεωρία δεν έχει καταφέρει να εξηγήσει πλήρως τις δράσεις αυτές στο σύνολό τους.

3.3.3.1. Άνοση απάντηση των αντιβιοτικών – μακρολίδες

3.3.3.1.α. Συγκέντρωση αντιβιοτικών στα φλεγμονώδη κύτταρα

Τα αντιβιοτικά, ιδιαίτερα οι μακρολίδες, συγκεντρώνονται κυρίως εντός των φλεγμονωδών κυττάρων (πολυμορφοπύρρηνα λευκά αιμοσφαίρια) επιτυγχάνοντας ενδοκυττάρια συγκεντρώσεις κατά πολύ μεγαλύτερες από τον εξωκυττάριο χώρο, καθιστώντας τα φαγοκύτταρα ικανά να μεταφέρουν ενεργό φάρμακο στα σημεία της φλεγμονής, γεγονός σημαντικό τόσο για την αντιμικροβιακή όσο και για την αντιφλεγμονώδη δράση τους (165-166).

3.3.3.1.β. Επίδραση των αντιβιοτικών στη μετανάστευση των λευκών αιμοσφαιρίων

Η προσκόλληση των λευκών αιμοσφαιρίων σηματοδοτεί την έναρξη της φλεγμονώδους απάντησης. Η κατευθυνόμενη μετανάστευση αυτών των κυττάρων στους ιστούς μέσω του ενδοθηλίου διεγείρεται από χημειοτακτικούς παράγοντες που παράγονται τοπικά, ενώ μία ποικιλία ερεθισμάτων αυξάνει τη διαπερατότητα των αγγείων και ενεργοποιεί τα μόρια προσκόλλησης (167). Οι Sanz και συν. έδειξαν σε πειραματικά μοντέλα (πολυμορφοπύρρηνα διεγερμένα με λιποπολυσακχαρίτη - LPS) ότι οι μακρολίδες αναστέλλουν τη μετανάστευση των ουδετερόφιλων μέσω της καταστολής της έκφρασης των μορίων προσκόλλησης (P-selectin, E-selectin, ICAM-1, Mac-1, L-selectin) 4 ώρες μετά τη διέγερση. Δεν ανέστειλαν όμως τη συνήθη έκφραση αυτών των μορίων, ενισχύοντας έτσι την υπόθεση ότι οι μακρολίδες δεν αναστέλλουν την πρόιμη ενεργοποίηση των λευκών αιμοσφαιρίων του αίματος αλλά τα διεγερμένα από τις κυτταροκίνες και τον LPS λευκά στο σημείο της φλεγμονής. Με τον τρόπο αυτό περιορίζεται η έκταση της φλεγμονώδους βλάβης των ιστών από τα αντιβιοτικά αυτά (168,169).

3.3.3.1.γ. Επίδραση στη λειτουργία ουδετερόφιλων και στην έκφραση κυτταροκινών

Η ενεργοποίηση των λευκών αιμοσφαιρίων (ιδιαίτερα των ουδετερόφιλων), η αποκοκκίωση, η φαγοκυττάρωση και η οξειδωτική αντίδραση είναι εξαιρετικά κρίσιμες διαδικασίες για την άμυνα του οργανισμού εναντίον της λοίμωξης. Οι μακρολίδες διεγείρουν *in vitro* με άμεσο μηχανισμό την αποκοκκίωση των ουδετερόφιλων, τη χημει-

οταξία των μακροφάγων, τη φαγοκυττάρωση και τη μυκητοκτόνο δράση έναντι της *candida albicans* (με εξαίρεση τη ροξιθρομυκίνη), ενισχύοντας την αντιμικροβιακή δραστηριότητα (170). Οι μακρολίδες ερυθρομυκίνη, ροξιθρομυκίνη και κλαριθρομυκίνη επάγουν την παραγωγή cAMP στα ανθρώπινα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος που έχουν διεγερθεί με LPS16, με αποτέλεσμα την αναστολή της παραγωγής IL6 και IL8 και την παραγωγή της αντιφλεγμονώδους κυτταροκίνης IL10 με μηχανισμό εξαρτώμενο από την παραγωγή cAMP. Οι Khan και συν. έδειξαν σε ανθρώπινα μονοκύτταρα (από υγιείς εθελοντές) που εκτέθηκαν σε LPS, ότι τόσο η κλαριθρομυκίνη όσο και η αζιθρομυκίνη επηρέασαν την *in vitro* παραγωγή των IL1α, IL1β, IL6, IL10, GM-CSF και TNF-α (171).

Η τροποποιητική δράση των αντιβιοτικών στην έκφραση των κυτταροκινών από τα ουδετερόφιλα φαίνεται ότι εξαρτάται από την παρουσία ή απουσία βακτηρίων. Τα αντιβιοτικά διεγείρουν τα λευκά αιμοσφαίρια όταν είναι απαραίτητο (π.χ. στρατολόγηση μη ενεργοποιημένων κυκλοφορούντων κυττάρων και διέγερση κυττάρων που εκτέθηκαν στα βακτήρια), αλλά καταστέλλουν τα κύτταρα που παρουσιάζουν φλεγμονώδη δραστηριότητα απουσία βακτηρίων (172).

3.3.3.1.δ. Επίδραση σε μοριακούς στόχους

Η ενεργοποίηση των κυττάρων από παράγοντες φλεγμονής, όπως οι διάφορες κυτταροκίνες (π.χ. IL8) και ο TNF-α, επάγει την παραγωγή πρωτεϊνών, που συνδέονται στο πυρηνικό DNA και ενεργοποιούν τη διαδικασία μεταγραφής συγκεκριμένων ουσιών, που με τη σειρά τους προάγουν τη φλεγμονή. Χαρακτηριστικό παράδειγμα επίδρασης σε μοριακούς στόχους αποτελούν οι μακρολίδες, που αναστέλλουν με δόσο-εξαρτώμενο τρόπο την ενεργοποίηση του NF-κΒ (πυρηνικός παράγοντας κΒ που είναι σημαντικός για τη μεταγραφή των γονιδίων που κωδικοποιούν τη σύνθεση των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών) (173).

Στη μελέτη των Masashi Desaki και συν., εξετάστηκε το ανασταλτικό αποτέλεσμα της δράσης της ερυθρομυκίνης στο μονοπάτι της φλεγμονώδους διαδικασίας και αποδείχθηκε πως η ερυθρομυκίνη παρεμποδίζει την ενεργοποίηση του παράγοντα NF-κΒ μέσω της αναστολής της δράσης του παράγοντα TNF-α (174).

Η ισχυρή αντιμικροβιακή δραστηριότητα των συμβατικών μακρολίδων δεν επιτρέπει την ευρεία χρήση τους σε θεραπείες φλεγμονωδών παθήσεων/διαδικασιών, όχι λόγω των παθογόνων μικροοργανισμών, αλλά λόγω της ταχείας εμφάνισης ανθεκτικών στελεχών.

Η EM703 είναι ένα παράγωγο της ερυθρομυκίνης χωρίς αντιμικροβιακή δράση. Παρόλα αυτά το καινούριο παράγωγο έχει ανασταλτική δράση στην ενεργοποίηση του παράγοντα NF-κΒ και στην παραγωγή των προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως η IL8, καταδεικνύοντας ότι η αντιφλεγμονώδης δράση των μακρολίδων είναι ανεξάρτητη από την αντιμικροβιακή.

Στο μέλλον αναμένεται η χρήση αυτού του παραγώγου για την αντιμετώπιση συστηματικών φλεγμονωδών παθήσεων όπως χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις του αναπνευστικού, του εντέρου και του δέρματος.

Οι μακρολίδες εμφανίζουν τις ανοσοτροποποιητικές τους ιδιότητες χωρίς να προκαλούν σε κανένα βαθμό ανοσοκαταστολή. Τα κλασικά ανοσοκατασταλτικά, όπως τα κορτικοστεροειδή και η κυκλοσπορίνη, χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη σε τελείως διαφορετικές περιστάσεις, όπως π.χ. η προσπάθεια μη απόρριψης μοσχευμάτων. Σειρά μελετών έχει αποδείξει ότι η απάντηση του οργανισμού σε μικρές δόσεις μακρολίδων είναι κατεξοχήν ανοσοτροποποιητική και όχι ανοσοκατασταλτική (175).

3.3.3.2. Ερυθρομυκίνη

Στη μελέτη των Ines P. Koerner και συν. (176), εξετάστηκε η χορήγηση ερυθρομυκίνης ως νευροπροστατευτικού παράγοντα σε πειραματικά μοντέλα με αρουραίους που υποβλήθηκαν σε επεισόδια παροδικής ολικής εγκεφαλικής ισχαιμίας. Στο μοντέλο αυτό, η ενδομυϊκή χορήγηση ερυθρομυκίνης, σε μία μόνο δόση 6-24 ώρες πριν την έκθεση στην ισχαιμία, είχε ως αποτέλεσμα: α) τη βελτίωση της επιβίωσης των νευρώνων μετά την έκθεση στην ισχαιμία κυρίως στην περιοχή του ιππόκαμπου και του βρεγματικού φλοιού του εγκεφάλου και β) την ελάττωση των νευρολογικών επιπλοκών στα πειραματόζωα. Ο ακριβής μηχανισμός που οδηγεί σε πρόκληση αντοχής στην ισχαιμία (preconditioning) είναι ακόμη υπό μελέτη, αλλά πιθανολογείται ότι οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες του παράγοντα αυτού (ερυθρομυκίνη) συμβάλλουν στην ανάπτυξη αντοχής στην ισχαιμία διεγχειρητικά (177,178).

Στη μελέτη των Masashi Desaki και συν., εξετάστηκε το ανασταλτικό αποτέλεσμα της δράσης της ερυθρομυκίνης στο μονοπάτι της φλεγμονώδους διαδικασίας και αποδείχθηκε πως η ερυθρομυκίνη παρεμποδίζει την ενεργοποίηση του παράγοντα NF-κΒ (πυρηνικός παράγοντας κΒ που είναι σημαντικός για τη μεταγραφή των γονιδίων που κωδικοποιούν τη σύνθεση των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών) μέσω της αναστολής της δράσης του παράγοντα TNF-α και παράλληλα, σε επίπεδο μεταγρα-

φής, αναστέλλει την έκφραση του γονιδίου της IL8 (173,174). Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η ενεργοποίηση των κυττάρων από παράγοντες φλεγμονής, όπως οι διάφορες κυτταροκίνες (π.χ. IL8) και ο TNF-α, επάγει την παραγωγή πρωτεϊνών, που συνδέονται στο πυρηνικό DNA και ενεργοποιούν τη διαδικασία μεταγραφής συγκεκριμένων ουσιών, που με τη σειρά τους προάγουν τη φλεγμονή. Η φλεγμονή οδηγεί στη συνέχεια στην καταστροφή συνάψεων και νευρώνων στον εγκέφαλο, με αποτέλεσμα την εμφάνιση μετεγχειρητικής γνωστικής έκπτωσης (βλ σ.38-39). Η ερυθρομυκίνη, μέσω της εκλεκτικής δράσης της στον πυρηνικό παράγοντα NF-κΒ, επιτυγχάνει ελάττωση της παραγωγής των κυτταροκινών και οδηγεί στην ανάπτυξη ανοχής του εγκεφάλου στην ισχαιμία (172).

Η ανάπτυξη ανοχής στην ισχαιμία με ερυθρομυκίνη δεν επηρεάζει την mRNA έκφραση των γονιδίων που σχετίζονται με τον μηχανισμό της απόπτωσης. Από τα παραπάνω φαίνεται λοιπόν ότι η ερυθρομυκίνη ανήκει σε μια καινούρια κατηγορία παραγόντων πρόκλησης ανοχής στην ισχαιμία, οι οποίοι βασίζονται σε έναν μοναδικό μηχανισμό δράσης επαναπρογραμματισμού της γονιδιακής απάντησης των εγκεφαλικών κυττάρων στην ισχαιμική προσβολή (129,178).

Συνοψίζοντας, μπορούμε να πούμε πως σε αυτή τη μελέτη αναλύονται τρία πολύ σημαντικά ευρήματα:

1. η χορήγηση ερυθρομυκίνης, για την ανάπτυξη ανοχής στην ισχαιμία (preconditioning), προκαλεί ελάττωση της έκφρασης κάποιων γονιδίων των εγκεφαλικών κυττάρων που ευθύνονται για τη φλεγμονώδη απάντηση μετά από έκθεση σε παροδικά επεισόδια ισχαιμίας,
2. το preconditioning με ερυθρομυκίνη παρεμποδίζει την εκσεσημασμένη παραγωγή μεσολαβητών της φλεγμονής που ακολουθεί κατά κανόνα την ισχαιμία,
3. το preconditioning με ερυθρομυκίνη δεν συντελεί στην παραγωγή προστατευτικών γονιδίων. Παρατηρήθηκε ότι μεταβάλλει την προδιάθεση των εγκεφαλικών κυττάρων όσον αφορά την έκφραση των καταστροφικών γονιδίων μετά από έκθεση στην ισχαιμία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Δραματικές παθοφυσιολογικές μεταβολές συνοδεύουν και ακολουθούν το χειρουργείο στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Για να περιοριστούν όσο είναι δυνατό οι διεγχειρητικές επιπλοκές, γίνεται προσπάθεια να αποφευχθεί η σοβαρού βαθμού επίπτωση των μεταβολών αυτών στη λειτουργικότητα του νευρικού συστήματος και κυρίως του εγκεφάλου. Για το λόγο αυτό, η έρευνα στρέφεται στην εφαρμογή καινοτόμων τεχνικών και στη χορήγηση φαρμακολογικών σκευασμάτων που προστατεύουν και πιθανώς βελτιώνουν τη γνωστική και τη συμπεριφορική λειτουργία των ασθενών μετεγχειρητικά. Η μελέτη αυτή σχεδιάστηκε για να διερευνηθεί η νευροπροστατευτική δράση της ερυθρομυκίνης όταν χορηγείται ενδοφλεβίως σε μεγάλες δόσεις, πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση.

Η μελέτη βασίστηκε στην υπόθεση ότι η ενδοφλέβια χορήγηση ερυθρομυκίνης περιεγχειρητικά θα μπορούσε να δράσει προστατευτικά στην εγκεφαλική λειτουργία, μέσω της φαρμακολογικής «προετοιμασίας» του εγκεφάλου, απέναντι στη σφαιρική (ολική) ισχαιμία που υφίσταται συχνά ο εγκέφαλος διεγχειρητικά κατά τη διάρκεια των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων.

Σκοπός της μελέτης είναι

- α) να διευκρινιστεί η αποτελεσματικότητα της περιεγχειρητικής χορήγησης ερυθρομυκίνης στη νευρολογική έκβαση των καρδιοχειρουργικών ασθενών και
- β) να διερευνηθεί η συσχέτιση της συνεχούς διεγχειρητικής παρακολούθησης της εγκεφαλικής οξυμετρίας μέσω της τεχνολογίας NIRS, με τη νευρολογική έκβαση των ασθενών και να καθορισθεί εάν η ερυθρομυκίνη επηρεάζει αυτή τη συσχέτιση και με ποιο μηχανισμό.

Είναι γεγονός ότι η γενικότερη κατάσταση των ασθενών αυτών μετεγχειρητικά, τόσο όσον αφορά τη λειτουργία του εγκεφάλου τους όσο και τις λοιπές τους δραστηριότητες, είναι ένα φαινόμενο πολυπαραγοντικό και για το λόγο αυτό δύσκολο να αντιμετωπιστεί μόνο φαρμακευτικά. Η συμβολή όμως του κάθε παράγοντα ξεχωριστά ενδέχεται να αποδειχθεί σημαντική σε άλλοτε άλλο βαθμό. Για το λόγο αυτό αποφασίσαμε να εισάγουμε στο ερευνητικό πρωτόκολλο το φάρμακο αυτό και να μελετήσουμε την αποτελεσματικότητά του ως προς τις νευροπροστατευτικές του ιδιότητες.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Το πρωτόκολλο της μελέτης υποβλήθηκε στο Χειρουργικό Τομέα του Ιατρικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (2008). Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ με την απόφαση υπ' αριθμ. 405/14-7-2009. Η μελέτη καταχωρήθηκε στη διεθνή βάση καταγραφής των κλινικών μελετών ClinicalTrials.gov με αριθμό: NCT01274754. Όλοι οι ασθενείς συμπλήρωσαν γραπτή συγκατάθεση προεγχειρητικά. Πρόκειται για μία τυχαίοποιημένη προοπτική, πιλοτική κλινική μελέτη δύο παράλληλων ομάδων. Σχεδιάστηκε να περιλαμβάνει 40 ασθενείς (n=40), που υποβλήθηκαν σε εκλεκτική καρδιοχειρουργική επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG) 2-4 αγγείων. Η μελέτη διενεργήθηκε με τη συνεργασία των Αναισθησιολογικών Κλινικών του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας και του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ, σε συνεργασία με την Α' Κλινική Θώρακος, Καρδιάς και Μεγάλων Αγγείων του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ.

5.1. Κριτήρια επιλογής του υπό μελέτη πληθυσμού:

1. στεφανιαία νόσος κατάλληλη για χειρουργική αντιμετώπιση
2. ασθενείς > 18 ετών
3. ασθενείς ικανοί να εκτιμηθούν από ειδικό κλινικό νευροψυχολόγο

5.2. Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη:

1. ηλικία του ασθενούς > 80 έτη
2. ιστορικό προηγούμενης ψυχιατρικής νόσου
3. προϋπάρχουσα νευρολογική νόσος (π.χ. αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο)
4. ιστορικό στένωσης καρωτίδας > 60%
5. αλκοολισμός

6. αδυναμία συμμετοχής του ασθενούς σε ολοκληρωμένη νευροψυχολογική εκτίμηση (π.χ. λόγω δυσκολίας στην Ελληνική γλώσσα ή λόγω χαμηλού μορφωτικού επιπέδου)

7. ασθενείς με τελική νεφρική ανεπάρκεια / αιμοκαθαιρόμενοι.

5.3. Πρωτόκολλο μελέτης

Ομάδες μελέτης

Ασθενείς που εισήχθησαν στην Καρδιοχειρουργική Κλινική για χειρουργική αντιμετώπιση στεφανιαίας νόσου θεωρήθηκαν υποψήφιοι για να συμπεριληφθούν στη μελέτη και εφ' όσον πληρούσαν τα σχετικά κριτήρια, εκτιμήθηκαν από νευροψυχολόγο για την επάρκεια των κριτηρίων επιλογής 3 και αποκλεισμού 2, 3, 6. Στη συνέχεια, οι εντασσομένοι ασθενείς εκτιμήθηκαν πλήρως νευροψυχολογικά (βλ. § 5.9) και μετά τυχαιοποίηση, εντάχθηκαν σε δύο ομάδες. Η τυχαιοποίηση των ασθενών έγινε με την εισαγωγή τους στην καρδιοχειρουργική κλινική, με τη χρήση ειδικής γεννήτριας τυχαίων αριθμών μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή, ύστερα από πλήρη καταγραφή των δημογραφικών τους στοιχείων και των προεγχειρητικών, κλινικών τους χαρακτηριστικών. Οι ασθενείς (n=40) τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες: στην ομάδα της ερυθρομυκίνης (n=19), που έλαβε ερυθρομυκίνη σε δόση 25mg/kg 12 ώρες πριν το χειρουργείο και μία δεύτερη δόση 25mg/kg 12 ώρες μετά το χειρουργείο και στην ομάδα ελέγχου (n=21) που οι ασθενείς δεν έλαβαν το φάρμακο αυτό. Η αναλογία τυχαιοποίησης των ασθενών στις δύο ομάδες ήταν 1:1, ενώ κανείς ασθενής δεν γνώριζε προεγχειρητικά εάν έλαβε ή όχι ερυθρομυκίνη. Η χορήγηση της ερυθρομυκίνης δεν γινόταν γνωστή ούτε στους ασθενείς ούτε στους νευροψυχολόγους. Το Σχήμα 2 παρουσιάζει διαγραμματικά (διάγραμμα ροής) όλες τις φάσεις της μελέτης.

Σε όλους τους ασθενείς εφαρμόστηκε το ίδιο πρωτόκολλο προεγχειρητικής προετοιμασίας, προνάρκωσης, γενικής αναισθησίας, χειρουργικής τεχνικής, εξωσωματικής κυκλοφορίας και μετεγχειρητικής παρακολούθησης.

Πρωτόκολλο χορήγησης ερυθρομυκίνης ενδοφλεβίως

Στους ασθενείς της ομάδας ερυθρομυκίνης, χορηγήθηκε αρχικά ερυθρομυκίνη σε δόση 25mg/kg i.v. 12h πριν από το χειρουργείο.

Στους ασθενείς της ομάδας ερυθρομυκίνης, χορηγήθηκε μία επιπλέον δόση 25mg/kg i.v. ερυθρομυκίνης 12h μετά το χειρουργείο.

5.4. Αναισθησία - χειρουργική τεχνική

Σε όλους τους ασθενείς εφαρμόστηκε το ίδιο πρωτόκολλο αναισθησίας, με σκοπό τη διευκόλυνση της ταχείας ανάρρωσης.

Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν την ίδια από του στόματος προνάρκωση το απόγευμα της παραμονής του χειρουργείου (λοραζεπάμη 1-2,5 mg), καθώς και το πρωί της ημέρας του χειρουργείου, σε συνδυασμό με εφάπαξ χορήγηση μορφίνης ενδομυϊκά σε δόση 0,1mg/kg, 30min προτού εισέλθουν στη χειρουργική αίθουσα.

Μετά την προετοιμασία της αίθουσας και του monitoring, η εισαγωγή στη γενική αναισθησία γινόταν με συνδυασμό μιδαζολάμης 1-3 mg, προποφόλης 2-3 mg/kg και φαιντανύλης 5-10 γ/kg. Η διασωλήνωση της τραχείας διευκολυνόταν με τη βοήθεια του μυοχαλαρωτικού ροκουρονίου σε δόση 1 mg/kg. Κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, η διατήρηση της αναλγησίας επιτυγχανόταν με χορήγηση ρεμιφαντανύλης (0,4-0,8γ/kg/min) σε συνεχή έγχυση και η διατήρηση της αναισθησίας επιτυγχανόταν με τη συνεχή ενδοφλέβια χορήγηση προποφόλης (40-100 γ/kg/min) με στόχο ενδείξεις του BIS<40. Ο νευρομυϊκός αποκλεισμός διατηρήθηκε με συνεχή έγχυση ροκουρονίου. Δεν χορηγήθηκαν καθόλου πτητικοί αναισθητικοί παράγοντες στους ασθενείς. Ο αερισμός των ασθενών στόχευε στην επίτευξη φυσιολογικών τιμών τελοεκπνευστικού CO₂, με τη συνεχή προσαρμογή του αναπνευστικού όγκου και της αναπνευστικής συχνότητας.

Όλες οι χειρουργικές επεμβάσεις και στις δύο ομάδες της μελέτης διεκπεραιώθηκαν από την ίδια ομάδα χειρουργών, σύμφωνα με τη βασική χειρουργική τεχνική που χρησιμοποιείται στα χειρουργεία αορτοστεφανιαίας παράκαμψης και προσπέλαση με μέση στερνοτομή. Πρώτα διενεργούνταν οι περιφερικές αναστομώσεις επί των στεφανιαίων αρτηριών, με αποκλεισμό της αορτής και τη χρήση καρδιοπληγίας. Μετά το πέρας των περιφερικών αναστομώσεων, οι κεντρικές αναστομώσεις διενεργούνταν επί της ανιούσας αορτής, μετά μερικό αποκλεισμό της αορτής.

5.5. Διεγχειρητική παρακολούθηση

Καθ' όλη τη διάρκεια του χειρουργείου, σε όλους τους ασθενείς εφαρμόσθηκε:

- το βασικό monitoring:

Ηλεκτροκαρδιογράφημα: τοποθέτηση πέντε ηλεκτροδίων συνεχούς καταγραφής, προκειμένου να είναι δυνατή η συνεχής παρακολούθηση των απαγωγών II και V₅.

Παλμικό οξυγονόμετρο: για συνεχή παρακολούθηση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης του ασθενούς σε οξυγόνο.

Καπνογράφος

Αναίμακτη μέτρηση αρτηριακής πίεσης

- τοποθέτηση αρτηριακού καθετήρα διαμέτρου 20G στην κερκιδική αρτηρία με σκοπό τη συνεχή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και το συνεχή προσδιορισμό των αερίων του αρτηριακού αίματος ανά τακτά χρονικά διαστήματα
- ο διφασματικός δείκτης (Bispectral Index monitoring-BIS™Covidien) για την τιτλοποίηση των αναισθητικών παραγόντων με τη συνεχή εκτίμηση του βάθους της αναισθησίας, με στόχο τιμές 40-60
- ειδικός καθετήρας πνευμονικής αρτηρίας (Swan-Ganz CCOmbo CCO/ SvO₂, Edwards Lifesciences), ο οποίος με τη μέθοδο της θερμοαραίωσης προσδιόριζε και κατέγραφε συνεχώς την καρδιακή παροχή του ασθενούς, καθώς και τον κορεσμό της αιμοσφαιρίνης του μεικτού φλεβικού αίματος σε οξυγόνο. Η εισαγωγή του ειδικού αυτού καθετήρα γινόταν μέσω της δεξιάς έσω σφαγιτιδας φλέβας διαμέσου ενός εισαγωγέα διαμέτρου 9.0Fr (AVAHF™) και η αιμοδυναμική υποστήριξη του ασθενούς καθοριζόταν κυρίως από τις παραμέτρους που μετρούσαμε από τον καθετήρα αυτόν
- διοισοφάγιος Doppler υπερηχογραφία (SonoSiteM-TurboUltrasound) για τη συνεχή παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας μετά την εισαγωγή στην αναισθησία.

Η αιμοδυναμική υποστήριξη, μέσω αυτής της πολυπαραγοντικής προσέγγισης, είχε ως στόχο την επίτευξη μέσης αρτηριακής πίεσης (ΜΑΠ) και καρδιακής συχνότητας (ΚΣ) με απόκλιση μέχρι 20% από την αρχική τιμή, πριν την εισαγωγή στην αναισθησία.

- Εγκεφαλική Οξυμετρία

Η εγκεφαλική οξυμετρία είναι μια αξιόπιστη, μη επεμβατική μέθοδος η οποία χρησιμοποιεί τη φασματοσκοπία πλησίον του υπερύθρου (Near Infrared Spectroscopy - NIRS) για τη συνεχή παρακολούθηση της εγκεφαλικής οξυγόνωσης (περιοχικός κορεσμός του εγκεφάλου σε οξυγόνο-rSO₂).

Όλοι οι ασθενείς παρακολουθούνταν καθ' όλη τη διάρκεια του χειρουργείου με τη συσκευή παρακολούθησης της εγκεφαλικής οξυμετρίας (INVOS™ 5100C Cerebral / Somatic Oximetry | Covidien - Medtronic). Μέσα στην αίθουσα του χειρουργείου τοποθετούνταν στο μέτωπο του ασθενούς δύο αισθητήρες μιας χρήσης, στη μετωπιαία χώρα δεξιά και αριστερά, πριν από την εισαγωγή στην αναισθησία. Αρχικά καταγράφονταν η αρχική τιμή (βασική-baseline) της περιοχικής οξυγόνωσης του εγκεφάλου, πριν από την εισαγωγή στην αναισθησία και τη διασωλήνωση της τραχείας, με τον ασθενή να λαμβάνει O₂ 3-5 lt/min, μέσω ενός ρινικού καθετήρα. Οι συνεχείς τιμές των μετρήσεων του rSO₂ καταγράφονταν, με συνεχή ανανέωση των τιμών, κάθε 15 δευτερόλεπτα καθ' όλη τη διεγχειρητική περίοδο.

Ως επεισόδιο αποκορεσμού του εγκεφάλου (Desaturation Event-DE) ορίσθηκε η ελάττωση της τιμής της περιοχικής οξυγόνωσης του εγκεφάλου πάνω από 20% σε σχέση με την τιμή αναφοράς (βασική τιμή), για περισσότερο από ένα λεπτό ή μία απόλυτη μείωση της τιμής της περιοχικής οξυγόνωσης του εγκεφάλου κατά περισσότερο από 50% σε σχέση με την τιμή αναφοράς. Σε κάθε ασθενή έγινε καταγραφή όλων των επεισοδίων αποκορεσμού, εφόσον αυτά υπήρχαν, καθώς και η χρονική τους διάρκεια. Οι ερευνητές είχαν ως στόχο τη διόρθωση όλων των παραμέτρων που έχουν συσχετιστεί με τη βελτίωση της περιοχικής οξυγόνωσης του εγκεφάλου, με στόχο την επίτευξη καλύτερης νευρολογικής έκβασης στους ασθενείς και των δύο ομάδων.

Όταν συνέβαινε ένα επεισόδιο αποκορεσμού διεγχειρητικά, οι παρεμβάσεις που διενεργούνταν άμεσα, σύμφωνα με το πρωτόκολλο του Murkin (129), ήταν οι εξής :

1. σωστή τοποθέτηση της κεφαλής του ασθενούς,
2. ελάττωση του αερισμού τού ασθενούς για επίτευξη μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα πάνω από 40 mmHg, εάν η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα ήταν λιγότερο από 35 mmHg κατά τον αερισμό με θετικές πιέσεις,
3. αύξηση της ροής από το σύστημα της εξωσωματικής,

4. αύξηση του κλάσματος του εισπνεόμενου οξυγόνου και της ροής από το σύστημα της εξωσωματικής, σε περίπτωση ανθεκτικού αποκορεσμού,

5. μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων, στην περίπτωση ελάττωσης του αιματοκρίτη περισσότερο από 20% σε σχέση με την προεγχειρητική του τιμή.

Όλες οι παρεμβάσεις μας είχαν στόχο τη βέλτιστη δυνατή οξυγόνωση του εγκεφάλου στους ασθενείς και των δύο ομάδων.

Πρόσφατες μελέτες έχουν συσχετίσει την καλύτερη έκβαση της γνωστικής λειτουργίας των ασθενών με την επίτευξη μικρότερου «φορτίου» αποκορεσμών διεγχειρητικά (179,180).

5.6. Μετεγχειρητική παρακολούθηση

Όλοι οι ασθενείς μεταφέρονταν μετεγχειρητικά διασωληνωμένοι στην καρδιοχειρουργική ΜΑΦ ή ΜΕΘ. Η καταστολή στη μονάδα εντατικής θεραπείας επιτυγχανόταν με συνεχή έγχυση προποφόλης, με στόχο την επίτευξη διατήρησης βαθμού καταστολής 2-3 (Κλίμακα Καταστολής κατά Ramsay). Η μετεγχειρητική αναλγησία επιτυγχανόταν με συνεχή έγχυση μορφίνης σε δόση 40 µg/kg/h.

Κατά τη διάρκεια της αποδέσμευσης από το μηχανικό αερισμό (weaning) και μετά την αποδιασωλήνωση υπήρχε συνεχής παρακολούθηση και καταγραφή των αερίων αίματος και των αιμοδυναμικών παραμέτρων του ασθενούς.

Ο ασθενής κρινόταν κατάλληλος για έξοδο από τη ΜΕΘ και για μεταφορά στην κλινική εφόσον:

- βελτιωνόταν όσον αφορά τις αιμοδυναμικές και αναπνευστικές του παραμέτρους με ελάττωση της αντίστοιχης ινότροπης ή αναπνευστικής υποστήριξης για 12 τουλάχιστον ώρες,
- οι αιματολογικές και βιοχημικές παράμετροι ήταν εντός φυσιολογικών ορίων,
- η παροχή από τους θωρακικούς σωλήνες ήταν ελάχιστη (μικρότερη των 100 ml κατά τη διάρκεια των τελευταίων 5 ωρών).

Ακολουθούσε αφαίρεση του αρτηριακού καθετήρα, των θωρακικών σωλήνων και γινόταν μεταφορά του ασθενούς στο τμήμα νοσηλείας.

Από όλους τους ασθενείς ελήφθησαν δείγματα αίματος για τον προσδιορισμό των βιοχημικών δεικτών που σχετίζονται:

- α) με τη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση, IL1 και IL6, προεγχειρητικά, 6 ώρες μετά το χειρουργείο και την έκτη μετεγχειρητική μέρα,
- β) με την έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών, Ταυ πρωτεΐνη, προεγχειρητικά και την έκτη μετεγχειρητική μέρα.

Η επεξεργασία των δειγμάτων έγινε από τον ίδιο βιολόγο στο εργαστήριο των νευροεπιστημών του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης.

5.7. Τελικοί στόχοι της μελέτης

Οι κύριοι στόχοι της μελέτης ήταν οι εξής:

- α) συγκριτική μελέτη των δύο ομάδων ασθενών όσον αφορά τη συχνότητα εμφάνισης γνωστικής έκπτωσης που παρατηρείται κατά τη μετεγχειρητική περίοδο. Η γνωστική έκπτωση διαπιστώθηκε με ειδική νευροψυχολογική εκτίμηση που έγινε από έμπειρο κλινικό νευροψυχολόγο σε τρεις χρονικές στιγμές, πριν από το χειρουργείο, πριν από την έξοδο από το νοσοκομείο (7-10 μέρες μετεγχειρητικά) και 3 μήνες μετά το χειρουργείο,
- β) συγκριτική μελέτη των δύο ομάδων ασθενών όσον αφορά τη μετεγχειρητική αύξηση των παραγόντων φλεγμονής,
- γ) συγκριτική μελέτη των δύο ομάδων ασθενών όσον αφορά τη μετεγχειρητική αύξηση της Ταυ πρωτεΐνης ως ενδεικτικού παράγοντα εγκεφαλικής βλάβης.

Οι δευτερεύοντες στόχοι της μελέτης ήταν οι εξής:

- α) η συγκριτική μελέτη των δύο ομάδων ασθενών όσον αφορά το μετεγχειρητικό delirium. Ως delirium ορίστηκε η εμφάνιση μετεγχειρητικών επεισοδίων με παραισθήσεις, σύγχυση και διέγερση κατά τη διάρκεια παραμονής των ασθενών στο νοσοκομείο, με σχετικά σύντομη διάρκεια (1-3 ημέρες) (13),
- β) η συγκριτική μελέτη των δύο ομάδων ασθενών όσον αφορά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού μετά το πέρας του χειρουργείου,

γ) η συγκριτική μελέτη των δύο ομάδων ασθενών όσον αφορά τις ημέρες παραμονής του ασθενούς στην καρδιοχειρουργική ΜΕΘ,

δ) η συγκριτική μελέτη των δύο ομάδων ασθενών όσον αφορά τις ημέρες παραμονής του ασθενούς στην κλινική,

ε) η συγκριτική μελέτη των δύο ομάδων ασθενών όσον αφορά, τόσο την εμφάνιση ή όχι, όσο και τον αριθμό των επεισοδίων αποκλεισμού του εγκεφάλου διεγχειρητικά, κατά την παρακολούθηση της εγκεφαλικής τους οξυμετρίας.

Στην περιεγχειρητική περίοδο καταγράφηκαν επίσης οι παρακάτω παράμετροι σε όλους τους ασθενείς:

1. το προεγχειρητικό κλάσμα εξώθησης των ασθενών,
2. ο συνολικός χρόνος καρδιοπνευμονικής παράκαμψης,
3. ο χρόνος αποκλεισμού της αορτής,
4. ο αριθμός των παρακαμπτήριων μοσχευμάτων ανά ασθενή.

Επίσης καταγράφηκαν οι ακόλουθες μετεγχειρητικές επιπλοκές:

1. καρδιακή ανακοπή,
2. οξεία νεφρική ανεπάρκεια που χρειάζεται εξωνεφρική κάθαρση,
3. λοίμωξη στέρνου,
4. επανεγχείρηση λόγω μετεγχειρητικής αιμορραγίας,
5. χρήση ενδοαορτικού ασκού,
6. αρρυθμία που χρήζει αντιμετώπισης,
7. θάνατος.

5.8. Δείγματα αίματος και βιοχημικές αναλύσεις

Δείγματα αίματος για τη μέτρηση των ιντερλευκινών IL1, IL6 και για την Tau πρωτεΐνη συλλέχθηκαν μέσα σε ειδικά αποστειρωμένα σωληνάρια κενού. Στη συνέχεια φυγοκεντρήθηκαν στις 15.000 στροφές για 15 λεπτά και τα φυγοκεντρημένα δείγματα (πλάσμα/ορός), καταψύχθηκαν στους -80°C, μέχρι την ώρα της ανάλυσης, με την ολοκλήρωση της μελέτης. Τα δείγματα του ορού αναλύθηκαν εις διπλούν με τη χρήση εμπορικά διαθέσιμων, υψηλής ευαισθησίας, ανοσολογικών δοκιμασιών.

Ως δείκτης εγκεφαλικής βλάβης μελετήθηκε η Tau πρωτεΐνη με ανάλυση δειγμάτων αίματος (Innogenetics N.V. Ghent, Belgium).

Η φλεγμονώδης αντίδραση μελετήθηκε μέσω των ιντερλευκινών IL1 και IL6 (Elisakit, DIACLONE, Besancon Cedex, France).

Όλες οι αναλύσεις έγιναν σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή και η οπτική πυκνότητα μετρήθηκε με φασματοφωτόμετρο (Molecular Devices).

5.9. Νευροψυχολογική αξιολόγηση

Ένας έμπειρος νευροψυχολόγος ήταν υπεύθυνος για τη διενέργεια των δοκιμασιών αξιολόγησης των γνωστικών λειτουργιών των ασθενών πριν και μετά το χειρουργείο. Η νευροψυχολογική αξιολόγηση των ασθενών της μελέτης ήταν σύμφωνη με τις κατευθυντήριες οδηγίες για την εκτίμηση της νευροσυμπεριφορικής έκβασης ύστερα από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Αρχικά υπήρξε ενημέρωση των ασθενών με πλήρη επεξήγηση της διαδικασίας των δοκιμασιών. Η νευροψυχολογική εκτίμηση γινόταν σε τρεις χρονικές στιγμές, πριν από το χειρουργείο, πριν από την έξοδο από το νοσοκομείο (7-10 μέρες μετεγχειρητικά) και 3 μήνες μετά το χειρουργείο.

Η επανεκτίμηση του ασθενούς 3 μήνες μετά κρίθηκε απαραίτητη, διότι η αξιολόγησή του πριν από την έξοδο από το χειρουργείο πιθανώς επηρεάζεται σημαντικά από τον πόνο, τη φαρμακευτική αγωγή και την εξάντληση του ασθενούς. Η διεξαγωγή των δοκιμασιών έγινε σε ένα ήσυχο περιβάλλον, χωρίς εξωτερικά ερεθίσματα που θα αποσπούσαν τον ασθενή. Η ολοκλήρωση όλης της διαδικασίας με τη νευροψυχολογική συστοιχία διαρκούσε περίπου 60 λεπτά για τον κάθε ασθενή.

Αρχικά υπολογίστηκε ο προεγχειρητικός μέσος όρος για το σύνολο των ασθενών σε κάθε δοκιμασία της νευροψυχολογικής συστοιχίας. Στη συνέχεια αξιολογήθηκαν μετεγχειρητικά όλοι οι ασθενείς σε σχέση με αυτόν τον μέσο όρο. Υπολογίστηκε πόσοι

ασθενείς από την κάθε ομάδα παρουσιάζουν χειρότερη επίδοση κατά μία Τυπική Απόκλιση (Standard Deviation - 1 SD) σε τουλάχιστον μία δοκιμασία.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, το κριτήριο που χρησιμοποιήθηκε για να ορίσει τη γνωστική έκπτωση ήταν αυτό της μίας Τυπικής Απόκλισης, το οποίο ορίζει ότι πτώση της επίδοσης κατά μία Τυπική Απόκλιση ή περισσότερο κάτω από τον προεγχειρητικό μέσο όρο του συνολικού δείγματος, σε μία ή περισσότερες νευροψυχολογικές δοκιμασίες, θεωρείται γνωστική έκπτωση (129,180).

Εκτιμήθηκε ένα ευρύ φάσμα γνωστικών λειτουργιών όπως: οι οπτικοχωρικές ικανότητες, οι εκτελεστικές λειτουργίες, η προσοχή, η συγκέντρωση, καθώς και η εργαζόμενη, η βραχύχρονη και η μακρόχρονη μνήμη. Χρησιμοποιήθηκε Νευροψυχολογική Συστοιχία εύκολα αποδεκτή από τους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς. Οι συγκεκριμένες δοκιμασίες είχαν ήδη σταθμισθεί στον Ελληνικό πληθυσμό. Στην αξιολόγηση των ασθενών συμπεριλαμβάνονταν επίσης κλίμακες αξιολόγησης του άγχους, της κατάθλιψης και της διάθεσης (θετικό/αρνητικό θυμικό), διότι η νευροψυχολογική εκτίμηση των ασθενών δύναται να επηρεαστεί από τη συναισθηματική κατάσταση του εξεταζομένου.

Έχει βρεθεί ότι οι παραπάνω γνωστικές λειτουργίες είναι πιο πιθανό να παρουσιάσουν έκπτωση μετά από χειρουργείο. Τα περισσότερα πρωτόκολλα που μελετούν τη μετεγχειρητική γνωστική έκπτωση (POCD) εξετάζουν τις συγκεκριμένες γνωστικές λειτουργίες.

Οι ασθενείς υποβάλλονταν στις δοκιμασίες της νευροψυχολογικής συστοιχίας και εξετάζονταν με βάση τις κλίμακες διάθεσης.

ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΚΗ ΣΥΣΤΟΙΧΙΑ

Αξιολόγηση μνήμης αντικειμένων της Fuld

(Fuld Object Memory Evaluation)

Τρεις εναλλακτικές μορφές για επαναληπτικές μετρήσεις:

Εξετάζει την ικανότητα μάθησης και μνήμης, καθώς και την ικανότητα ταχείας ανάκλησης λέξεων από γνωστές σημασιολογικές κατηγορίες (λεκτική ροή). Η δοκιμασία είναι κατάλληλη για ηλικιωμένα άτομα. Έχει οικολογική εγκυρότητα.

Δοκιμασία Λέξεων - Χρωμάτων του Stroop

(Stroop Colour Word Test)

Μετράει ικανότητα συγκέντρωσης, επιλεκτική προσοχή, ικανότητα αναστολής μίας μαθημένης αυθόρμητης αντίδρασης προκειμένου να πραγματοποιηθεί η επιθυμητή αντίδραση. Ελέγχει τις εκτελεστικές λειτουργίες.

Μνημονικό πεδίο - Προχωρητική Συνθήκη

(Digit Span Forward)

Μετράει προσοχή και άμεση μνήμη

Μνημονικό πεδίο - Οπισθοχωρητική Συνθήκη

(Digit Span Backward)

Μετράει προσοχή και εργαζόμενη μνήμη

Δοκιμασία Γνωστικής Εκτίμησης

(Cognitive Estimation Task)

Τρεις εναλλακτικές μορφές για επαναληπτικές μετρήσεις:

Μετράει αφηρημένη σκέψη και κρίση

Κωδικοποίηση συμβόλων - ψηφίων

(Symbol Digit Task)

Μετράει οπτικοκινητικό συντονισμό, συγκέντρωση και εναλλασσόμενη προσοχή

Δοκιμασία Ικανότητας Συγκέντρωσης

(Concentration Capacity Test)

Μετράει συγκέντρωση και ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών

Δοκιμασία Κρίσης Προσανατολισμού Γραμμών

(Judgment of Line Orientation)

Τρεις εναλλακτικές μορφές για επαναληπτικές μετρήσεις:

Εξετάζει οπτικοχωρική ικανότητα

ΚΛΙΜΑΚΕΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Βασιζόμενες σε αυτοαναφορές καταγράφουν συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης.

Κλίμακα άγχους Spielberger

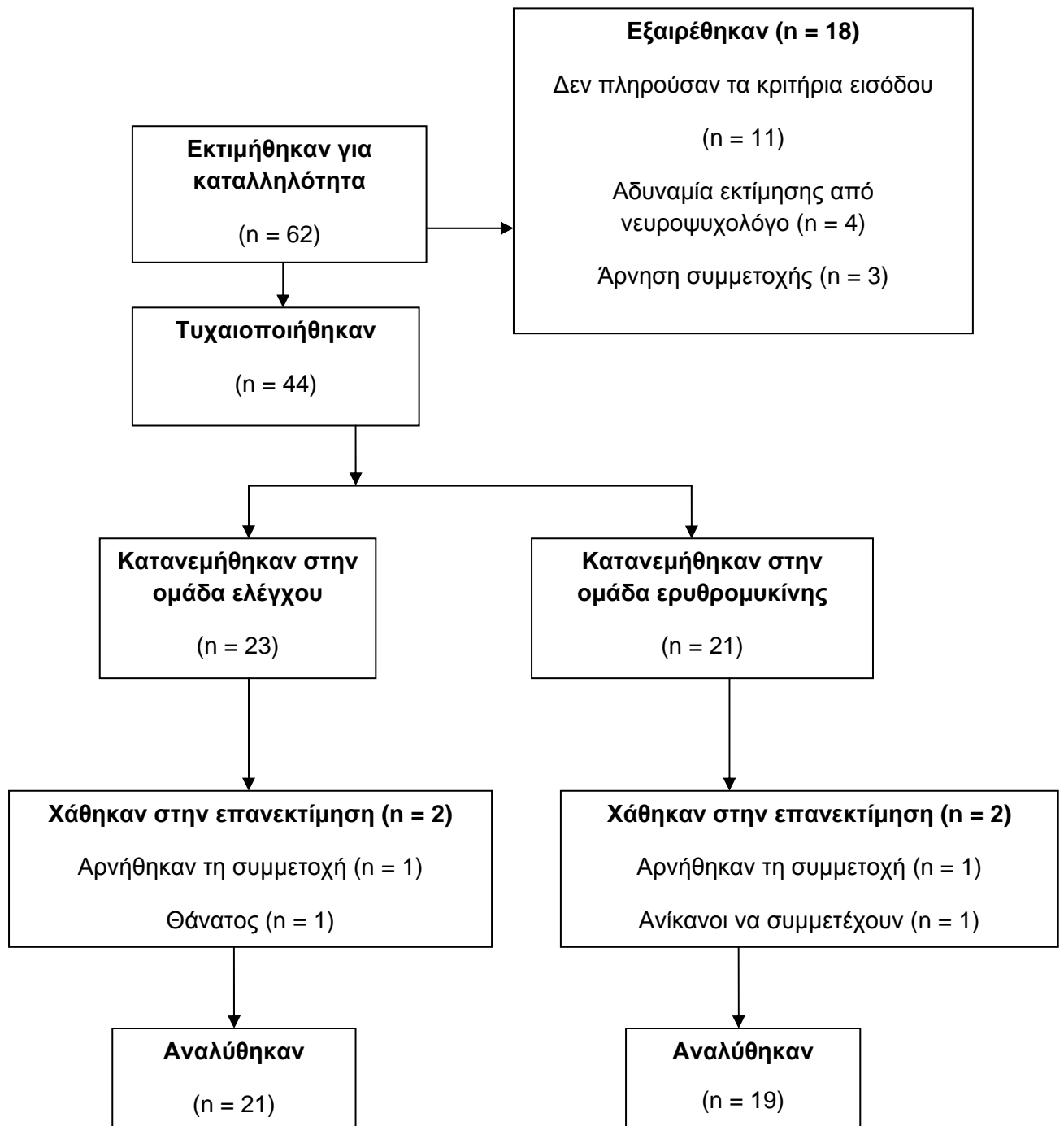
Κατάλογος θετικού και αρνητικού θυμικού Panas

Γηριατρική κλίμακα κατάθλιψης

5.10. Στατιστική ανάλυση

Περιγραφικά στατιστικά μέτρα χρησιμοποιήθηκαν για την παρουσίαση των δεδομένων της μελέτης. Ο μέσος όρος, η τυπική απόκλιση, η διάμεσος, η ελάχιστη τιμή και η μέγιστη χρησιμοποιήθηκαν για να περιγράψουν όλες τις συνεχείς μεταβλητές, ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάστηκαν σε απόλυτους αριθμούς και ποσοστά. Ο έλεγχος Kolmogorov Smirnov εφαρμόστηκε για να εξεταστεί η κανονικότητα της κατανομής των συνεχών μεταβλητών. Ο έλεγχος Mann Whitney U για ανεξάρτητα δείγματα χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των μέσων τιμών μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Ο έλεγχος χ^2 εφαρμόστηκε προκειμένου να αξιολογηθούν διαφορές στις κατηγορικές μεταβλητές μεταξύ των 2 ομάδων θεραπείας. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε σε $\alpha=0.05$. Η επεξεργασία των δεδομένων έγινε με το στατιστικό πακέτο για Κοινωνικές Επιστήμες έκδοση 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Σχήμα 2. Διάγραμμα ροής.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

6.1. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

Στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν συνολικά 40 ασθενείς (ομάδα ελέγχου, n=21 και ομάδα ερυθρομυκίνης, n=19). Στους ασθενείς αυτούς δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές όσον αφορά τα δημογραφικά στοιχεία και το ιατρικό τους ιστορικό ($p>0.05$). Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν άνδρες και στις δύο ομάδες της μελέτης (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ / ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ

δημογραφικά / κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών	ομάδα ελέγχου n (%)	ομάδα ερυθρομυκίνης n (%)	p value
ηλικία mean±SD (median)	66.6±8.0 (66.0)	62.6±8.4(62.0)	0.1
φύλο (male-female)	19-2 (90.5%-9.5%)	18-1 (94.7%-5.3%)	1.0
κάπνισμα	8 (38.1%)	8 (42.1%)	0.9
σακχαρώδης διαβήτης	7 (33.3%)	8 (42.1%)	0.7
αρτηριακή υπέρταση	10 (47.6%)	11 (57.9%)	0.5

Δεν υπήρχε καμία στατιστικώς σημαντική διαφορά όσον αφορά τη διάρκεια της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης (διάρκεια ΚΠΠ) και τη διάρκεια του χρόνου αποκλεισμού της αορτής μεταξύ των δύο ομάδων των ασθενών της μελέτης (Πίνακας 2).

Πίνακας 2. ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΚΠΠ / ΧΡΟΝΟΣ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΑΟΡΤΗΣ

Στατιστικά	διάρκεια ΚΠΠ (min)		χρόνος αποκλεισμού (min)	
	ομάδα ελέγχου (n=21)	ομάδα ερυθρομυκίνης (n=19)	ομάδα ελέγχου (n=21)	ομάδα ερυθρομυκίνης (n=19)
Mean	130.6	125.6	70.7	71.5
Median	130.0	115.0	67.0	70.0
Std. Deviation	39.7	46.6	17.9	24.4
p value	0.7		0.8	

ΚΠΠ= καρδιοπνευμονική παράκαμψη

Επίσης, δεν υπήρχε καμία στατιστικώς σημαντική διαφορά όσον αφορά το κλάσμα εξώθησης (φυσιολογικές τιμές για όλους τους ασθενείς: mean EF>50%) και τον αριθμό των μοσχευμάτων (ομάδα ερυθρομυκίνης: mean 3.3±0.8 vs ομάδα ελέγχου: mean 3.4±0.9).

Στη μελέτη αυτή δεν υπήρχαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά τις βασικές προεγχειρητικές τιμές της εγκεφαλικής οξυμετρίας (rSO₂L-ομάδα ερυθρομυκίνης: mean 69.2 vs. ομάδα ελέγχου: mean 67.1 και rSO₂R-ομάδα ερυθρομυκίνης: mean 70.1 vs. ομάδα ελέγχου: mean 68.3) και του διφασματικού δείκτη (BIS) (ομάδα ερυθρομυκίνης: mean 89.3 vs ομάδα ελέγχου: mean 84).

Επίσης, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές όσον αφορά τις μετεγχειρητικές επιπλοκές που καταγράφηκαν μεταξύ των ασθενών των δυο ομάδων. Καταγράφηκαν οι επιπλοκές που αναφέρονται συχνότερα στη βιβλιογραφία και θεωρείται ότι επηρεάζουν σημαντικά την έκβαση των ασθενών, τόσο όσον αφορά την επιβίωση, όσο και τη νευρολογική τους κατάσταση (Πίνακας 3).

Πίνακας 3. ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

μετεγχειρητικές επιπλοκές	ομάδα ελέγχου (n=21)		ομάδα ερυθρομυκίνης (n=19)		p value
	n	%	n	%	
καρδιακή ανακοπή	0		0		-
νεφρική ανεπάρκεια / TN	0		0		-
λοίμωξη στέρνου	0		0		-
επανεπέμβαση λόγω αιμορραγίας	0		3	15.8	0.09
ενδοαορτικός ασκός	2	9.5	1	5.3	1.0
αρρυθμία	2	9.5	1	5.3	1.0
θάνατος	0		0		-

TN = τεχνητός νεφρός

6.2. Ερυθρομυκίνη και γνωστική έκπτωση

Μεταξύ των δύο ομάδων υπήρξε στατιστικώς σημαντική διαφορά όσον αφορά τη μετεγχειρητική γνωστική έκπτωση των ασθενών, τόσο άμεσα μετά το χειρουργείο, όσο και τρεις μήνες αργότερα (Πίνακας 4).

Οι ασθενείς δηλ. της ομάδας της ερυθρομυκίνης παρουσίασαν, άμεσα μετεγχειρητικά, σαφώς καλύτερες επιδόσεις στις δοκιμασίες εκτίμησης της γνωστικής τους λειτουργίας, με χαμηλότερα ποσοστά γνωστικής έκπτωσης, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου: 47.4% vs 95.2% ($p=0.001$). Τρεις μήνες μετά την έξοδό τους από το χειρουργείο, τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν ακόμη στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα της ερυθρομυκίνης: 31.6% vs 76.2% στην ομάδα ελέγχου ($p=0.010$). Τα αντίστοιχα ποσοστά παρουσιάζονται στο Σχήμα 3.

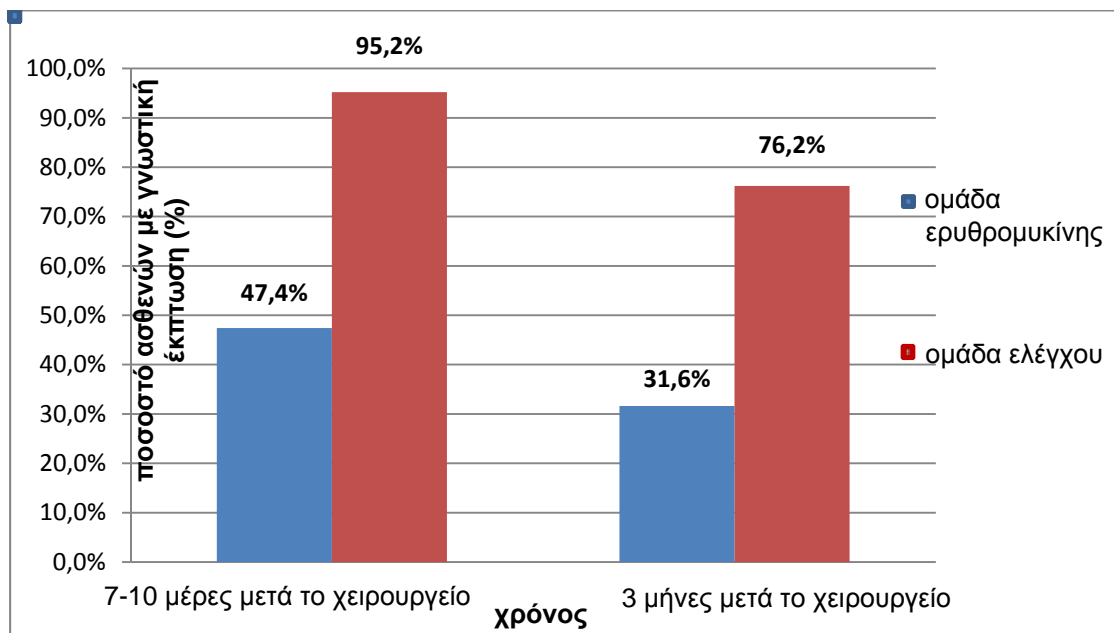
Πίνακας 4. ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΕΚΠΤΩΣΗ ΣΤΙΣ ΔΥΟ ΟΜΑΔΕΣ

χρόνος	γνωστική έκπτωση	ομάδα ελέγχου (n=21)		ομάδα ερυθρομυκίνης (n=19)		p value
		n	%	n	%	
T1	ναι	20	95.2%	9	47.4%	0.001
	όχι	1	4.8%	10	52.6%	
T2	ναι	16	76.2%	6	31.6%	0.010
	όχι	5	23.8%	13	68.4%	

T1 = 7-10 μέρες μετά το χειρουργείο

T2 = 3 μήνες μετά το χειρουργείο

Σχήμα 3. ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΠΟΣΟΣΤΑ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΕΚΠΤΩΣΗΣ



6.3. Ερυθρομυκίνη και Ταυ

Στην παρούσα μελέτη εξετάσαμε τις τιμές της Ταυ πρωτεΐνης στον ορό του πλάσματος μετεγχειρητικά, συγκριτικά στις δύο ομάδες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας:

στην ομάδα ελέγχου,

παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική αύξηση της Ταυ πρωτεΐνης μετεγχειρητικά ($p=0.02$)

στην ομάδα της ερυθρομυκίνης,

παρατηρήθηκε αύξηση της τιμής της Ταυ πρωτεΐνης μετεγχειρητικά, αλλά όχι στατιστικώς σημαντική ($p=0.2$)

μεταξύ των δύο ομάδων,

η τιμή της Ταυ πρωτεΐνης ήταν μικρότερη στην ομάδα της ερυθρομυκίνης με διαφορά που πλησιάζει τη σημαντικότητα ($p=0.06$) (Πίνακας 5).

Πίνακας 5. ΤΙΜΕΣ ΤΑΥ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ ΣΤΙΣ ΔΥΟ ΟΜΑΔΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

ΤΑΥ πρωτεΐνη	ομάδα ελέγχου (n=21)		ομάδα ερυθρομυκίνης (n=19)		p value
	mean±SD	p value	mean±SD	p value	
(T1)	8.8±6.1	0.027	4.8±2.2	0.24	0.015
(T2)	13.2±12.1		7.6±8.1		0.06

T1 = προεγχειρητικά

T2 = 6 μέρες μετά το χειρουργείο

6.4. Γνωστική έκπτωση και Tau

Μεταξύ των ασθενών στους οποίους παρατηρήθηκε γνωστική έκπτωση και σε αυτούς που δεν παρουσίασαν POCD, σε σχέση με τις τιμές της Tau, τα αποτελέσματά μας έχουν ως εξής: στους ασθενείς που εμφάνισαν γνωστική έκπτωση πριν από την έξοδο από το νοσοκομείο οι τιμές της Tau ήταν αυξημένες μετεγχειρητικά αλλά όχι σε τιμές στατιστικά σημαντικές, πιθανώς λόγω του πολύ μικρού στατιστικού δείγματος (Πίνακας 6).

Πίνακας 6. ΒΡΑΧΥΠΡΟΘΕΣΜΗ ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΕΚΠΤΩΣΗ ΚΑΙ ΤΑΥ

Ταυ πρωτεΐνη		γνωστική έκπτωση I		p value
		ναι (n=29)	όχι (n=11)	
Ταυ(T1)	mean±SD	7.8±5.4	4.2±2.2	0.018
Ταυ(T2)	mean±SD	12.0±11.8	6.5±5.1	0.185

T1 = προεγχειρητικά

T2 = 6 μέρες μετά το χειρουργείο

γνωστική έκπτωση I = 7-10 μέρες μετά το χειρουργείο

Στους ασθενείς που εμφάνισαν γνωστική έκπτωση τρεις μήνες μετά το χειρουργείο, οι τιμές της Tau δεν ήταν αυξημένες μετεγχειρητικά (πίνακας 7).

Πίνακας 7. ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΗ ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΕΚΠΤΩΣΗ ΚΑΙ ΤΑΥ

Ταυ πρωτεΐνη		γνωστική έκπτωση II		p value
		ναι (n=22)	όχι (n=18)	
Tau(T1)	mean±SD	6.9±5.2	6.8±4.8	1.00
Tau(T2)	mean±SD	10.8±9.2	10.2±12.4	0.37

T1 = προεγχειρητικά
T2 = 6 μέρες μετά το χειρουργείο
γνωστική έκπτωση II = 3 μήνες μετά το χειρουργείο

Μελετήθηκαν οι τιμές της Tau, μεταξύ των ασθενών στους οποίους παρατηρήθηκε POCD, ανάλογα με το εάν είχαν λάβει ή όχι ερυθρομυκίνη. Τα αποτελέσματά μας διαμορφώθηκαν ως εξής:

α) στους ασθενείς που εμφάνισαν γνωστική έκπτωση πριν από την έξοδο από το νοσοκομείο, οι τιμές της Tau ήταν μεγαλύτερες μετεγχειρητικά σε όσους δεν είχαν λάβει ερυθρομυκίνη, σε σχέση με αυτούς που έλαβαν, αλλά πάλι όχι σε στατιστικά σημαντικές διαφορές, λόγω του μικρού στατιστικού δείγματος (πίνακας 8).

Πίνακας 8. ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΕΚΠΤΩΣΗ I ΣΤΙΣ ΔΥΟ ΟΜΑΔΕΣ και ΤΑΥ

γνωστική έκπτωση I (n=29)		ομάδα ελέγχου (n=20)	ομάδα ερυθρομυκίνης (n=9)	p value
		Tau(T1)	mean±SD	
Tau(T2)	mean±SD	13.7±12.1	8.2±10.8	0.085

T1 = προεγχειρητικά
T2 = 6 μέρες μετά το χειρουργείο
γνωστική έκπτωση I = 7-10 μέρες μετά το χειρουργείο

β) Στους ασθενείς που εμφάνισαν γνωστική έκπτωση στους τρεις μήνες μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο, οι τιμές της Tau μετεγχειρητικά δεν είχαν διαφορά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν και αυτών που δεν έλαβαν ερυθρομυκίνη, πιθανώς λόγω του μικρού στατιστικού δείγματος (πίνακας 9).

Πίνακας 9. ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΕΚΠΤΩΣΗ II ΣΤΙΣ ΔΥΟ ΟΜΑΔΕΣ και TAU

γνωστική έκπτωση II (n=22)		ομάδα ελέγχου (n=16)	ομάδα ερυθρομυκίνης (n=6)	p value
Tau (T1)	mean±SD	7.9±5.6	4.2±2.6	0.083
Tau (T2)	mean±SD	10.8±8.1	10.7±12.6	0.449

T1 = προεγχειρητικά

T2 = 6 μέρες μετά το χειρουργείο

γνωστική έκπτωση II = 3 μήνες μετά το χειρουργείο

6.5. Περιεγχειρητικές τιμές δεικτών φλεγμονής

Στην παρούσα μελέτη μετρήσαμε ως δείκτες φλεγμονής τις ιντερλευκίνες IL6 και IL1 στους ασθενείς και των δύο ομάδων προεγχειρητικά, άμεσα μετεγχειρητικά (6 ώρες μετά το χειρουργείο) και την 6^η μετεγχειρητική μέρα.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας,

στην ομάδα ελέγχου (Πίνακας 10)

για την IL6

παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική άνοδος των τιμών της IL6 άμεσα μετεγχειρητικά (p=0.001)

στατιστικώς σημαντική μείωση της τιμής της IL6 την 6^η μετεγχειρητική μέρα σε σχέση με την άμεση μετεγχειρητική (p=0.0001)

για την IL1

παρατηρήθηκε αύξηση μετεγχειρητικά και στις δύο χρονικές στιγμές, όχι όμως στατιστικώς σημαντική.

Πίνακας 10. ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ ΔΕΙΚΤΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ - ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ - ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΟΜΑΔΩΝ

ομάδα ελέγχου (n=21)	Mean	Median	Std. Deviation	p value σύγκριση T1/T2	p value σύγκριση T2/T3	p value μεταξύ ομάδων
IL6 (T1)	31.6	10.2	54.9			0.9
IL6(T2)	170.8	194.7	81.2	0.001	<0.0001	0.3
IL6(T3)	38.9	37.1	17.2			0.9
IL1(T1)	174.0	42.1	350.2			0.2
IL1(T2)	286.3	82.5	438.9	0.1	0.8	0.2
IL1(T3)	230.2	34.6	445.4			0.02

T1 = προεγχειρητικά
T2 = 6 ώρες μετά το χειρουργείο
T3 = 6 μέρες μετά το χειρουργείο

στην ομάδα που έλαβε ερυθρομυκίνη (Πίνακας 11)

για την IL6

παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική άνοδος των τιμών της IL6 άμεσα μετεγχειρητικά ($p=0.0001$),

στατιστικώς σημαντική μείωση της τιμής της IL6 την 6^η μετεγχειρητική μέρα σε σχέση με την άμεση μετεγχειρητική ($p=0.0001$).

για την IL1

παρατηρήθηκε αρχικά στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο μείωση της τιμής της (όχι όμως στατιστικώς σημαντική)

και στη συνέχεια την 6^η μετεγχειρητική μέρα παρατηρήθηκε επάνοδος της τιμής της στα προεγχειρητικά επίπεδα

μεταξύ των δύο ομάδων (πίνακας 10 και 11)

για την IL6

δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές

για την IL1

οι τιμές είναι στατιστικώς σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα της ερυθρομυκίνης, όσον αφορά τη μέτρηση την 6^η μετεγχειρητική μέρα.

Πίνακας 11. ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ ΔΕΙΚΤΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ - ΟΜΑΔΑ ΕΡΥΘΡΟΜΥΚΙΝΗΣ - ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΟΜΑΔΩΝ

ομάδα ερυθρομυκίνης (n=19)	Mean	Median	Std. Deviation	p value σύγκριση T1/T2	p value σύγκριση T2/T3	p value μεταξύ ομάδων
IL6(T1)	18.3	8.6	18.5			0.9
IL6(T2)	196.6	227.8	64.6	<0.0001	<0.0001	0.3
IL6(T3)	49.8	36.8	42.8			0.9
IL1(T1)	430.1	100.0	572.9			0.2
IL1(T2)	230.6	49.6	437.0	0.1	0.07	0.2
IL1(T3)	427.8	149.4	570.8			0.02

T1 = προεγχειρητικά

T2 = 6 ώρες μετά το χειρουργείο

T3 = 6 μέρες μετά το χειρουργείο

6. 6. Γνωστική έκπτωση και δείκτες φλεγμονής

Έγινε σύγκριση μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν και των ασθενών που δεν εμφάνισαν POCD έξι ώρες και έξι μέρες μετά το χειρουργείο, σε σχέση με τους δείκτες φλεγμονής. Δεν διαπιστώθηκαν στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα που να συσχετίζουν την POCD (έξι ώρες και έξι μέρες μετά το χειρουργείο) με κανέναν από τους δείκτες φλεγμονής (πίνακες 12 και 13).

Πίνακας 12. ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΕΚΠΤΩΣΗ I και ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ

Δείκτες φλεγμονής	γνωστική έκπτωση I		p value
	ναι (n=29)	όχι (n=11)	
IL6(T1)	27.18±47.5	20.35±21.35	0.835
IL6(T2)	173.93±76.87	207.11±62.81	0.218
IL6(T3)	43.99±26.98	44.2±44.33	0.385
IL1(T1)	307.83±521.39	246.78±338.06	0.669
IL1(T2)	245.57±431.81	297.54±455.94	0.858
IL1(T3)	328.24±528.86	304.02±482.59	0.450

T1 = προεγχειρητικά
T2 = 6 ώρες μετά το χειρουργείο
T3 = 6 μέρες μετά το χειρουργείο
γνωστική έκπτωση I = 7-10 μέρες μετά το χειρουργείο

Πίνακας 13. ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΕΚΠΤΩΣΗ II και ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ

Δείκτες φλεγμονής	γνωστική έκπτωση II		p value
	ναι (n=22)	όχι (n=18)	
IL6(T1)	31.11±53.88	18.2±17.98	0.838
IL6(T2)	180.82±83.62	185.79±62.59	0.719
IL6(T3)	44.18±33.08	43.88±31.67	0.786
IL1(T1)	280.64±481.38	307.1±487.01	0.876
IL1(T2)	212.37±422.11	317.92±451.76	0.295
IL1(T3)	313.55±531.25	330.58±499.29	0.822

T1 = προεγχειρητικά
T2 = 6 ώρες μετά το χειρουργείο
T3 = 6 μέρες μετά το χειρουργείο
γνωστική έκπτωση II = 3 μήνες μετά το χειρουργείο

Έγινε σύγκριση μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν POCD και έλαβαν ερυθρομυκίνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που εμφάνισαν POCD και δεν έλαβαν ερυθρομυκίνη, σε σχέση με τους δείκτες φλεγμονής.

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές όσον αφορά τους δείκτες φλεγμονής μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν POCD τόσο άμεσα όσο και αργότε-

ρα μετεγχειρητικά, σε σχέση με τη χορήγηση ή όχι ερυθρομυκίνης (πίνακες 14 και 15).

Πίνακας 14. ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΕΚΠΤΩΣΗ I και ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΙΣ ΔΥΟ ΟΜΑΔΕΣ

δείκτες φλεγμονής γνωστική έκπτωση I	ομάδα ελέγχου (n=20)	ομάδα ερυθρομυκίνης (n=9)	p value
IL6(T1)	32.88±55.99	14.5±13.81	0.729
IL6(T2)	170.22±83.28	182.17±64.02	0.908
IL6(T3)	39.85±17.04	53.19±41.48	0.729
IL1(T1)	181.63±357.52	588.29±720.81	0.14
IL1(T2)	270.02±443.72	191.25±424.5	0.317
IL1(T3)	240.85±454.24	546.72±665.11	0.123

T1 = προεγχειρητικά
T2 = 6 ώρες μετά το χειρουργείο
T3 = 6 μέρες μετά το χειρουργείο
γνωστική έκπτωση I = 7-10 μέρες μετά το χειρουργείο

Πίνακας 15. ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΕΚΠΤΩΣΗ II και ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΙΣ ΔΥΟ ΟΜΑΔΕΣ

δείκτες φλεγμονής γνωστική έκπτωση II	ομάδα ελέγχου (n=16)	ομάδα ερυθρομυκίνης (n=6)	p value
IL6(T1)	37.76±61.38	13.38±19.23	0.261
IL6(T2)	160.72±90.33	234.41±12.34	0.154
IL6(T3)	37.24±13.52	62.7±59.01	0.747
IL1(T1)	212.76±395.61	461.67±670.57	0.329
IL1(T2)	200.23±395.55	244.72±526.52	0.203
IL1(T3)	284.87±499.34	405.33±679.89	0.445

T1 = προεγχειρητικά
T2 = 6 ώρες μετά το χειρουργείο
T3 = 6 μέρες μετά το χειρουργείο
γνωστική έκπτωση II = 3 μήνες μετά το χειρουργείο

6.7. Δευτερεύοντα αποτελέσματα της μελέτης

Όσον αφορά τα δευτερεύοντα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές όσον αφορά:

- την εμφάνιση delirium (ομάδα ερυθρομυκίνης n = 0, ομάδα ελέγχου n = 3, p = 0.2),
- τη διάρκεια μηχανικού αερισμού (ώρες) - mechanical ventilation (MV) (hours) (Πίνακας 16),
- τη διάρκεια νοσηλείας στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) (ημέρες) - length of stay (LOS) in intensive care unit (ICU) (days) (Πίνακας 16),
- τη διάρκεια νοσηλείας στην κλινική (ημέρες) - length of stay (LOS) in clinic (days) (Πίνακας 16),
- την εμφάνιση ή όχι επεισοδίων αποκορεσμού μεταξύ των ασθενών των δύο ομάδων (p=0.752),
- τον αριθμό των επεισοδίων αποκορεσμού (DE) (p = 0.627).

Πίνακας 16. ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΜΕΘ / ΚΛΙΝΙΚΗ - ΔΙΑΡΚΕΙΑ MV

Στατιστική	νοσηλεία στη ΜΕΘ (d)		διάρκεια μηχανικού αερισμού (h)		νοσηλεία στην κλινική (d)	
	ομάδα ελέγχου (n=21)	ομάδα ερυθρομυκίνης (n=19)	ομάδα ελέγχου (n=21)	ομάδα ερυθρομυκίνης (n=19)	ομάδα ελέγχου (n=21)	ομάδα ερυθρομυκίνης (n=19)
Mean	2.4	3.8	30.1	45.7	10.1	9.4
Median	2.0	3.0	24.0	20.0	8.0	9.0
Std. Deviation	1.3	3.6	18.3	67.1	4.7	3.4
p value	0.120		0.131		0.816	

d=days, μέρες
h=hours, ώρες

6.8. Επεισόδια αποκορεσμού

Επιπλέον έγινε σύγκριση μεταξύ των ασθενών στους οποίους παρατηρήθηκαν και αυτών στους οποίους δεν παρατηρήθηκαν επεισόδια αποκορεσμού σε σχέση με τη γνωστική τους λειτουργία μετεγχειρητικά, ανεξάρτητα της λήψης ερυθρομυκίνης. Από τα αποτελέσματά μας φαίνονται ότι δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές σε σχέση με τη γνωστική τους λειτουργία μετεγχειρητικά (Πίνακας 17).

Πίνακας 17. ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ ΑΠΟΚΟΡΕΣΜΟΥ και ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΕΚΠΤΩΣΗ

γνωστική έκπτωση	με επεισόδια αποκορεσμού (n=20)		χωρίς επεισόδια αποκορεσμού (n=20)		p value
	n	%	n	%	
7 μέρες μετά το χειρουργείο	14	70.0%	15	75.0%	0.7
3 μήνες μετά το χειρουργείο	11	55.0%	11	55.0%	1.0

Έγινε σύγκριση για κάθε μία μετεγχειρητική επιπλοκή ξεχωριστά μεταξύ των ασθενών στους οποίους παρατηρήθηκαν και αυτών στους οποίους δεν παρατηρήθηκαν επεισόδια αποκορεσμού, ανεξάρτητα της λήψης ερυθρομυκίνης και δεν υπήρξαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές (Πίνακας 18).

Πίνακας 18. ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ ΑΠΟΚΟΡΕΣΜΟΥ και ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

μετεγχειρητικές επιπλοκές	χωρίς επεισόδια αποκορεσμού (n=20)		με επεισόδια αποκορεσμού (n=20)		p value
	n	%	n	%	
καρδιακή ανακοπή	0		0		-
ενδοαορτικός ασκός	1	5.0%	2	10.0%	0.548
αρρυθμία	2	10.0%	1	5.0%	0.548
αιμορραγία - επανεπέμβαση	0	0.0%	3	15.0%	0.072

Τέλος, μελετήθηκαν οι ασθενείς και από τις δύο ομάδες, στους οποίους παρατηρήθηκαν επεισόδια αποκορεσμού διεγχειρητικά (DE).

α) Έγινε σύγκριση για κάθε μία επιπλοκή ξεχωριστά και δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά τις μετεγχειρητικές επιπλοκές μεταξύ των ασθενών στους οποίους παρατηρήθηκαν επεισόδια αποκορεσμού και έλαβαν ερυθρομυκίνη σε σύγκριση με τους ασθενείς στους οποίους παρατηρήθηκαν επεισόδια αποκορεσμού και δεν έλαβαν ερυθρομυκίνη (Πίνακας 19).

Πίνακας 19. ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ DE

μετεγχειρητικές επιπλοκές	ομάδα ελέγχου με επεισόδια αποκορεσμού (n=10)		ομάδα ερυθρομυκίνης με επεισόδια αποκορεσμού (n=10)		p value
	n	%	n	%	
καρδιακή ανακοπή	0		0		-
ενδοαορτικός ασκός	0	0.0	1	10.0	0.305
αρρυθμία	0	0.0	1	10.0	0.305
επανεπέμβαση λόγω αιμορραγίας	0	0.0	3	30.0	0.060

β) Στους ασθενείς στους οποίους παρατηρήθηκαν επεισόδια αποκορεσμού διεγχειρητικά και έλαβαν ερυθρομυκίνη σε σχέση με αυτούς στους οποίους παρατηρήθηκαν επεισόδια αποκορεσμού (DE) και δεν έλαβαν ερυθρομυκίνη, η μετεγχειρητική γνωστική τους λειτουργία (POCD), σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας, έχει ως εξής:

οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου που παρουσίασαν επεισόδια αποκορεσμού (n=10), εμφάνισαν και οι 10 POCD άμεσα μετεγχειρητικά, ενώ από τους ασθενείς της ομάδας της ερυθρομυκίνης που είχαν επεισόδια αποκορεσμού (n=10) μόνο οι 5 εμφάνισαν POCD.

Επομένως, υπήρξε στατιστικώς σημαντική διαφορά (p=0.010) μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά την POCD, πριν από την έξοδό τους από το νοσοκομείο.

Επίσης, στατιστικώς σημαντική ήταν η διαφορά στους παραπάνω ασθενείς όσον αφορά την POCD και στους 3 μήνες μετά το χειρουργείο (p=0.025).

Οπότε, από τους ασθενείς που είχαν επεισόδια αποκορεσμού στην ομάδα ελέγχου (n=10), οι 8 εμφάνισαν POCD 3 μήνες μετά, ενώ από τους ασθενείς της ομάδας της ερυθρομυκίνης που είχαν επεισόδια αποκορεσμού (n=10), μόνο οι 3 εμφάνισαν POCD στους 3 μήνες μετά (Πίνακας 20).

Πίνακας 20. ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΕΚΠΤΩΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ DE

γνωστική έκπτωση	ομάδα ελέγχου με επεισόδια αποκορεσμού (n=10)		ομάδα ερυθρομυκίνης με επεισόδια αποκορεσμού (n=10)		p value
	n	%	n	%	
γνωστική έκπτωση (T1)	10	100.0	5	50.0	0.010
γνωστική έκπτωση (T2)	8	80.0	3	30.0	0.025

T1 = 7-10 μέρες μετά το χειρουργείο
T2 = 3 μήνες μετά το χειρουργείο

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^ο

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όπως προαναφέρθηκε, η σημαντική πρόοδος που σημειώθηκε στην καρδιοχειρουργική και στην καρδιοαναισθησιολογία τις τελευταίες δεκαετίες, δεν απέφερε την προσδοκώμενη βελτίωση όσον αφορά τα ποσοστά των επιπλοκών και της νοσηρότητας που σχετίζονται με την εγκεφαλική βλάβη ύστερα από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Από τις μετεγχειρητικές νευρολογικές επιπλοκές στην καρδιοχειρουργική, οι σημαντικότερες είναι το εγκεφαλικό επεισόδιο και η μετεγχειρητική γνωστική έκπτωση (1).

Η γνωστική δυσλειτουργία συνοδεύεται από μετρίου έως σοβαρού βαθμού ανικανότητα του ασθενούς και υποβάθμιση της ποιότητας ζωής του. Τα ποσοστά της γνωστικής έκπτωσης μετεγχειρητικά, ακόμη και σήμερα, κυμαίνονται από 20% έως 65%, ανάλογα με το είδος της επέμβασης και τους πολυάριθμους περιεγχειρητικούς παράγοντες κινδύνου.

Είναι, λοιπόν, επιβεβλημένο να εισαχθούν στην κλινική καθημερινή ιατρική πράξη μέθοδοι που θα οδηγήσουν στη βελτίωση της εγκεφαλικής λειτουργίας των ασθενών. Όπως αναφέρεται σε μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες, σημαντική θέση ανάμεσα στις στρατηγικές προστασίας του εγκεφάλου κατέχει η διεγχειρητική παρακολούθηση της εγκεφαλικής οξυμετρίας και η περιεγχειρητική χορήγηση νευροπροστατευτικών παραγόντων για τη δημιουργία συνθηκών αντοχής του εγκεφάλου στην ισχαιμία (pre-conditioning).

Στη μελέτη αυτή επιλέξαμε να χορηγήσουμε ερυθρομυκίνη στη μία ομάδα των ασθενών για να μελετήσουμε τις πιθανές νευροπροστατευτικές της δράσεις. Πρόκειται για ένα ευρέως φάσματος, κλινικά δοκιμασμένο και ασφαλές φάρμακο, με εύκολη χορήγηση και ελάχιστες, όχι σοβαρές, παρενέργειες.

Εδώ και πολλές δεκαετίες έχουν μελετηθεί, εκτός από τις μικροβιοκτόνες και οι αντιφλεγμονώδεις δράσεις όλων των μακρολίδων και συγκεκριμένα της ερυθρομυκίνης, η οποία κατά κύριο λόγο χρησιμοποιείται κλινικά για την αντιμετώπιση των βακτηριακών λοιμώξεων.

Από το 1997, στη μελέτη του Keisuke Arikawa, αναφέρεται η κατασταλτική δράση της ερυθρομυκίνης στην έκφραση του mRNA για την παραγωγή κυτταροκινών σε

καλλιέργειες κυττάρων, με αποτέλεσμα τον περιορισμό της φλεγμονώδους αντίδρασης (181).

Έκτοτε, υπάρχουν πολλές μελέτες για την αντιφλεγμονώδη δράση των μακρολίδων.

Μελετήθηκε η κατασταλτική δράση των μακρολίδων στην παραγωγή των παραγόντων της φλεγμονής α) από τις Kwiatkowska B. και Maslinska M., σε χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις όπως η ψωρίαση και η αρθρίτιδα και β) από τους Desaki M. και συν., σε καλλιέργειες επιθηλιακών κυττάρων των βρόγχων (174,182). Αργότερα, στη μελέτη των Brambrink AM και συν., η δράση της ερυθρομυκίνης αποδείχθηκε αποτελεσματική στην πρόκληση αντοχής στην ισχαιμία σε πειραματικό μοντέλο με αρουραίους που υποβλήθηκαν σε επεισόδια παροδικής ολικής εγκεφαλικής ισχαιμίας.

Στη μελέτη των Koutsogiannidis C. και συν., μία δόση ερυθρομυκίνης 12 ώρες πριν από τη φάση της βαθιάς υποθερμίας (deep hypothermic circulatory arrest - DHCA), φαίνεται να ελαττώνει την απόπτωση νευρικών κυττάρων στο φλοιό του εγκεφάλου των πειραματόζων (183).

Σε πρόσφατη μελέτη των Yasuo Katayama και συν., βρέθηκε ότι η ερυθρομυκίνη έχει προστατευτική δράση σε καλλιέργειες νευρικών κυττάρων που έχουν υποστεί ισχαιμία, ελαττώνοντας σημαντικά την έκταση του εμφράκτου και τον όγκο του οιδήματος, με αποτέλεσμα την αύξηση της βιωσιμότητας των κυττάρων αυτών (184).

Με βάση τα μέχρι σήμερα βιβλιογραφικά δεδομένα, δεν υπάρχουν μελέτες σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργικά ή άλλα χειρουργεία στους οποίους μελετήθηκε η προστατευτική δράση της ερυθρομυκίνης όσον αφορά τη νευρολογική έκβασή τους μετεγχειρητικά.

Στη δική μας μελέτη, η ερυθρομυκίνη χορηγήθηκε για να μελετηθεί η επίδρασή της στη μετεγχειρητική γνωστική έκπτωση και στην εγκεφαλική βλάβη, διότι σήμερα πιστεύεται πως δρα ως νευροπροστατευτικός παράγοντας που προλαμβάνει την εγκεφαλική βλάβη μέσω των αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων της, με αποτέλεσμα την επίτευξη αντοχής στην εγκεφαλική ισχαιμία περιεγχειρητικά.

Σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, ο ορισμός της γνωστικής έκπτωσης και ο καθορισμός των δοκιμασιών που οδηγούν στη διάγνωσή της, δεν έχουν καθορισθεί με απόλυτη σαφήνεια. Για το λόγο αυτό, στα ερευνητικά πρωτόκολλα, οι δοκιμασίες που απαρτίζουν τις νευροψυχολογικές συστοιχίες είναι διαφορετικές στις περισσότερες περιπτώσεις.

Στην παρούσα μελέτη, οι ειδικοί νευροψυχολόγοι που συμμετείχαν στην περιεγχειρητική διαχείριση των καρδιοχειρουργικών ασθενών, επέλεξαν τα διαγνωστικά τους εργαλεία με βάση τις ανάγκες της έρευνας, τις ιδιαιτερότητες των ασθενών αυτών και την ενδελεχή μελέτη της αντίστοιχης βιβλιογραφίας, συμβάλλοντας αδιαμφισβήτητα στην άριστη διεξαγωγή της μελέτης αυτής.

Χορηγήσαμε στους ασθενείς της μίας ομάδας ερυθρομυκίνη για να εξετάσουμε συγκριτικά την POCD στους ασθενείς των δύο ομάδων, αξιοποιώντας τις αντιφλεγμονώδεις δράσεις της. Βρέθηκε ότι στους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη, υπήρξε σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες όσον αφορά την έκβαση των γνωστικών τους λειτουργιών, τόσο άμεσα μετεγχειρητικά, όσο και τρεις μήνες αργότερα. Τα αποτελέσματά μας συνηγορούν υπέρ της αντιφλεγμονώδους/νευροπροστατευτικής δράσης της ερυθρομυκίνης στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Διαπιστώθηκε ότι άμεσα μετεγχειρητικά, από τους ασθενείς που δεν έλαβαν φάρμακο, η συντριπτική πλειονότητα εμφάνισε γνωστική έκπτωση, ενώ από αυτούς που έλαβαν ερυθρομυκίνη, μόνο οι μισοί περίπου παρουσίασαν πτώση της επίδοσης στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες. Τρεις μήνες μετά το χειρουργείο, η γνωστική δυσλειτουργία στην ομάδα ελέγχου είχε πάλι σημαντική διαφορά από την ομάδα των ασθενών που έλαβαν το φάρμακο της μελέτης.

Στην παρούσα μελέτη η μετεγχειρητική πορεία των ασθενών και των δύο ομάδων δεν παρουσίασε σημαντικές διαφορές όσον αφορά την ανάγκη μηχανικής υποστήριξης μετεγχειρητικά, τις ημέρες νοσηλείας των ασθενών στην καρδιοχειρουργική ΜΕΘ ή στην καρδιοχειρουργική κλινική, καθώς και όσον αφορά τις μετεγχειρητικές επιπλοκές που καταγράφηκαν. Οι μετεγχειρητικές επιπλοκές αφορούσαν την επανέπμβαση λόγω αιμορραγίας, τη χρήση ενδοαορτικού ασκού και τα περιεγχειρητικά συμβάματα όπως ανακοπή, επικίνδυνες αρρυθμίες και νεφρική ανεπάρκεια.

Παρόλο που οι ασθενείς των δύο ομάδων, όσον αφορά τη γνωστική τους λειτουργία, επέδειξαν αξιοσημείωτη διαφορά υπέρ της ομάδας της ερυθρομυκίνης και στις δύο χρονικές περιόδους που μελετήθηκαν, η κλινική τους εικόνα όσον αφορά την εμφάνιση delirium ήταν διαφορετική. Στην περίπτωση αυτή, αν και υπήρξε μία τάση των ασθενών που δεν έλαβαν ερυθρομυκίνη να εμφανίζουν delirium σε μεγαλύτερη συχνότητα, η διαφορά μεταξύ των δύο υπό μελέτη ομάδων δεν ήταν στατιστικώς σημαντική. Για το λόγο αυτό, δεν μπορεί η μελέτη να υποστηρίξει επιπλέον προστατευτική δράση της ερυθρομυκίνης και ως προς αυτή την πολύ συχνή και δυσάρεστη επιπλοκή (στα δευτερεύοντα αποτελέσματα της μελέτης φαίνεται ότι δεν παρατηρήθη-

καν στατιστικώς σημαντικές διαφορές όσον αφορά την εμφάνιση delirium: ομάδα ερυθρομυκίνης $n = 0$, ομάδα ελέγχου $n = 3$, $p = 0.2$).

Σημαντική παράμετρος, που μελετάται την τελευταία δεκαετία και ενοχοποιείται για την αύξηση των επιπλοκών και την πρόκληση POCD σε καρδιοχειρουργικά χειρουργεία, είναι η φλεγμονώδης αντίδραση (2,35,36,93,117). Στα πλαίσια γενικευμένης φλεγμονώδους αντίδρασης προκαλείται διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, νευροτοξικότητα και διάχυτη εγκεφαλική βλάβη (35,185).

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές μελέτες οι οποίες αναλύουν τους δείκτες που χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση της φλεγμονώδους αντίδρασης, κυρίως τις ιντερλευκίνες IL1, IL6 και τον παράγοντα TNF- α . Οι μελέτες αυτές περιλαμβάνουν πειραματόζωα ή ομάδες ασθενών που αποτελούν παθολογικά περιστατικά με καρκίνο, ή ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, ή υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Οι μετρήσεις των παραγόντων της φλεγμονής γίνονται στο πλάσμα των ασθενών και εξετάζεται η γενικότερη αλλά κυρίως η νευρολογική τους έκβαση, με συμπεράσματα που δεν είναι απολύτως σαφή και ξεκάθαρα (69,94,95,186).

Η συγκέντρωση των παραγόντων φλεγμονής στον εγκέφαλο προκάλεσε το ενδιαφέρον αρκετών ερευνητών, όπως στη μελέτη των Xue-Zhao Cao και συν., όπου διαπιστώθηκε εκσεσημασμένη αύξηση των δεικτών φλεγμονής (IL1, IL6 και TNF- α) την πρώτη έως και την τρίτη μετεγχειρητική μέρα στον εγκέφαλο (ιππόκαμπος) των πειραματόζωων. Σημαντικές παράμετροι στην ποσοτική αύξηση των παραγόντων αυτών, ήταν η μεγάλη ηλικία και η βαρύτητα της χειρουργικής επέμβασης (36).

Με δεδομένο πλέον, τα τελευταία χρόνια, της πρόκλησης σοβαρής φλεγμονώδους αντίδρασης στα χειρουργεία καρδιάς, αυξήθηκαν οι μελέτες που ασχολούνται με το αντικείμενο αυτό.

Σύμφωνα με τη μελέτη των Krishnadasam B. και συν., προκαλείται αύξηση των παραγόντων φλεγμονής όπως είναι οι μεταβολίτες του αραχιδονικού οξέος και οι κυταροκίνες (IL1, IL6, IL8), κυρίως ως αποτέλεσμα του συνδρόμου επαναιμάτωσης (187). Οι Parolari A. και συν., συγκρίνουν τις καρδιοχειρουργικές τεχνικές με χρήση και χωρίς χρήση κυκλώματος καρδιοπνευμονικής παράκαμψης (on και off pump) και συμπεραίνουν ότι τα επίπεδα τόσο του TNF- α , όσο και της IL6, αυξάνονται μετεγχειρητικά και στους δύο τύπους επεμβάσεων και παραμένουν αυξημένα για τουλάχιστον 8 ημέρες (74).

Μεγάλο ενδιαφέρον επίσης προκαλεί η πιθανή συσχέτιση της φλεγμονής, των παραγόντων της και της εντόπισής τους στον εγκέφαλο, με τη μετεγχειρητική γνωστική έκπτωση.

Στη μελέτη των Ramlawi B. και συν., όπου μελετήθηκαν ασθενείς ύστερα από χειρουργεία αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, παρατηρήθηκε αύξηση της IL6 6 ώρες μετά το χειρουργείο και ελάττωσή της την 4^η μετεγχειρητική μέρα, αλλά όχι με σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν και αυτών που δεν εμφάνισαν POCD (100).

Οι Hudetz και συν. μετρήσανε τα επίπεδα των IL6 και CRP κατά τη διάρκεια επεμβάσεων CABG και διαπίστωσαν συσχέτιση ανάμεσα στις αυξημένες τιμές των δεικτών αυτών και στη μετεγχειρητική γνωστική έκπτωση, που αφορούσε τόσο τις επιμέρους δοκιμασίες όσο και τη συνολική γνωστική τους λειτουργία (68).

Μέχρι σήμερα, υπάρχουν λίγες μελέτες σε ανθρώπους και περιορισμένα στοιχεία σχετικά με τη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των μεσολαβητών της φλεγμονής και της μετεγχειρητικής γνωστικής έκπτωσης (188).

Στην παρούσα μελέτη μετρήσαμε ως δείκτες φλεγμονής τις ιντερλευκίνες IL1 και IL6 στους ασθενείς και των δύο ομάδων άμεσα μετεγχειρητικά (6 ώρες μετά το χειρουργείο) και την 6^η μετεγχειρητική μέρα.

Πράγματι, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της IL6 στην άμεση μετεγχειρητική φάση, ενώ υπήρξε σημαντική μείωση των τιμών της IL6 την 6^η μετεγχειρητική μέρα στους ασθενείς και των δύο ομάδων. Αυτή η διακύμανση φαίνεται να ακολουθεί τη λογική της άμεσης φλεγμονώδους απάντησης του οργανισμού στο διεγχειρητικό / μετεγχειρητικό στρες, που ακολουθείται από μείωση της έντασης της φλεγμονώδους απάντησης τις επόμενες μέρες.

Όσον αφορά τις μετρήσεις της IL1, παρατηρήθηκε αύξησή της άμεσα μετεγχειρητικά στην ομάδα ελέγχου και μείωσή της στην ομάδα της ερυθρομυκίνης, που θα ήταν αναμενόμενο αν θεωρήσουμε ότι το αποτέλεσμα αυτό οφείλεται στη χορήγηση της ερυθρομυκίνης. Την 6^η μετεγχειρητική μέρα παρατηρήθηκε μη σημαντική άνοδος του συγκεκριμένου δείκτη και στις δύο ομάδες. Επιπλέον, οι τιμές της ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα της ερυθρομυκίνης, όσον αφορά τη μέτρησή της την 6^η μετεγχειρητική μέρα, ενώ θα περιμέναμε σημαντικά μικρότερες τιμές από αυτές της ομάδας ελέγχου για να ενισχυθεί ο ρόλος της IL1 στη μέτρηση της αντιφλεγμονώδους δράσης της ερυθρομυκίνης.

Είναι φανερό πως η συγκεκριμένη μελέτη δεν κατάφερε να υποστηρίξει σημαντικά το ρόλο των δεικτών της φλεγμονής, τόσο της IL1 όσο και της IL6, στην εκτίμηση και στη μέτρηση της αντιφλεγμονώδους δράσης της ερυθρομυκίνης.

Παρόλα αυτά, όπως αναφέρεται παραπάνω, οι τιμές της IL6 σε όλους τους ασθενείς φαίνεται να υποστηρίζουν την πυροδότηση φλεγμονώδους αντίδρασης μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, αφού σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας, σημειώθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση των τιμών της IL6 άμεσα μετεγχειρητικά (στις 6 ώρες). Η μείωση των τιμών αυτών την έκτη μετεγχειρητική μέρα σε όλους τους ασθενείς επίσης συμφωνεί με την ύπαρξη φλεγμονώδους αντίδρασης διότι, με βάση τη βιβλιογραφία, πτώση των τιμών των παραγόντων φλεγμονής αναμένεται μετά την τέταρτη μετεγχειρητική μέρα (2).

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η χρήση των διαφόρων δεικτών της φλεγμονής παρουσιάζει πολυάριθμα προβλήματα σχετικά με τον προσδιορισμό και την αξιολόγηση των τιμών τους και ο καλύτερος τρόπος να εκτιμηθεί η φλεγμονώδης απάντηση είναι οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις της στα συστήματα (1,2,93).

Γενικά, αν και η συμμετοχή των διαφόρων παραγόντων στους καταρράκτες της φλεγμονής είναι εξακριβωμένη και τεκμηριωμένη, μέχρι στιγμής δεν έχει αποδειχθεί άμεση συσχέτιση μεταξύ της αύξησης συγκεκριμένων παραγόντων φλεγμονής και της POCD (93).

Επιπλέον, είναι πολύ περιορισμένες οι βιβλιογραφικές αναφορές σχετικά με τα επίπεδα των μεσολαβητών της φλεγμονής και την εμφάνιση μετεγχειρητικής γνωστικής έκπτωσης, ενώ δεν έχει συσχετισθεί σε προηγούμενες μελέτες η χορήγηση της ερυθρομυκίνης με τη μείωση συγκεκριμένων δεικτών φλεγμονής στο πλάσμα.

Στη δική μας μελέτη επίσης δεν βρέθηκε κανένα στατιστικώς σημαντικό αποτέλεσμα που να συσχετίζει τα επίπεδα των δεικτών της φλεγμονής στο πλάσμα, με την εμφάνιση της POCD ή με τη χορήγηση της ερυθρομυκίνης.

Λόγω των παραπάνω δυσκολιών στη χρήση των δεικτών της φλεγμονής για την παρακολούθηση της φλεγμονώδους αντίδρασης και της επακόλουθης εγκεφαλικής βλάβης, πολυάριθμες μελέτες διεξάγονται για την εύρεση άλλων μεθόδων εργαστηριακής διάγνωσης, μέτρησης και παρακολούθησης, τόσο της ακεραιότητας του εγκεφάλου, όσο και των γνωστικών λειτουργιών. Συγκεκριμένοι δείκτες, όπως η S100B πρωτεΐνη, η ειδική νευρωνική ενολάση (NSE), οι μεταλλοπρωτεϊνάσες, η ubiquitin C hydroxylase-L1 (UCH-L1) και η Tau πρωτεΐνη (117), θα μπορούσαν να βοηθήσουν προς την κατεύθυνση αυτή.

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήσαμε την Ταυ πρωτεΐνη ως τον πιο αξιόπιστο και καλύτερα μελετημένο από τους παραπάνω δείκτες. Η πρωτεΐνη αυτή εμφανίζει μεγάλη ειδικότητα όσον αφορά το κεντρικό νευρικό σύστημα και πολυάριθμες μελέτες εξετάζουν το ρόλο της αύξησης της συγκέντρωσής της σε νευροεκφυλιστικές διαταραχές, όπως η νόσος Alzheimer (117).

Σε δύο μελέτες των Zemlan FP και συν. και Ost M και συν, διαπιστώθηκαν αυξημένες τιμές της Ταυ πρωτεΐνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενών με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (acute ischemic stroke - AIS) και τραυματική εγκεφαλική βλάβη (traumatic brain injury - TBI), οι μεγαλύτερες τιμές της οποίας συσχετίστηκαν με χειρότερη έκβαση του ασθενούς γενικά, αλλά όχι με γνωστική έκπτωση.

Στις παραπάνω μελέτες η Ταυ πρωτεΐνη στο πλάσμα δεν βρέθηκε αντιστοίχως αυξημένη στους ασθενείς αυτούς (189,190).

Όσον αφορά τις επεμβάσεις καρδιοχειρουργικής, στη μελέτη των Shiiya N και συν., βρέθηκαν αυξημένες τιμές της Ταυ πρωτεΐνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενών με νευρολογικές επιπλοκές ύστερα από επεμβάσεις θωρακικής αορτής (128).

Στη μελέτη των Ramlawi B. και συν., στους ασθενείς που παρουσίασαν POCD μετά από CABG, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της Ταυ πρωτεΐνης στο πλάσμα, ανεξάρτητα από τη χρήση της αναρρόφησης της καρδιοτομίας και της συσκευής αυτόλογης μετάγγισης (cell saver). Η παρατήρηση αυτή είναι σημαντική, διότι η τιμή της S100b στο πλάσμα των ασθενών αυξάνεται μετά τη χρήση τόσο της καρδιοτομίας όσο και του cell saver (100,128).

Στην παρούσα μελέτη, διαπιστώθηκε ότι σε όλους τους ασθενείς οι τιμές της Ταυ πρωτεΐνης μετεγχειρητικά, ήταν αυξημένες σε σχέση με τα προεγχειρητικά της επίπεδα και το ίδιο ισχύει και για τις τιμές της IL6. Με βάση τα παραπάνω γεγονότα, ενισχύεται η άποψη ότι η φλεγμονώδης αντίδραση που πυροδοτείται πάντοτε από το χειρουργείο, συντελεί στην επιβάρυνση του εγκεφάλου και στην πρόκληση άλλοτε άλλης βαρύτητας εγκεφαλικής δυσλειτουργίας ή βλάβης, που πιθανό να μην εκδηλώνεται σε όλες τις περιπτώσεις κλινικά ως POCD.

Όταν συγκρίναμε τους ασθενείς που παρουσίασαν μετεγχειρητική γνωστική έκπτωση και από τις δύο ομάδες, ανεξάρτητα από τη λήψη ερυθρομυκίνης, σε σχέση με αυτούς που δεν εμφάνισαν μετεγχειρητική γνωστική έκπτωση, διαπιστώσαμε αυξημένες τιμές της Ταυ πρωτεΐνης μετεγχειρητικά στους ασθενείς που εκδήλωσαν POCD, κυρί-

ως στην άμεση μετεγχειρητική φάση μία ημέρα πριν από την έξοδό τους από την καρδιοχειρουργική κλινική.

Τα παραπάνω γεγονότα συνηγορούν υπέρ της χρήσης της Ταυ πρωτεΐνης ως δείκτη εγκεφαλικής δυσλειτουργίας σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.

Συγκρίνοντας τους ασθενείς των δύο ομάδων της μελέτης, διαπιστώνεται αύξηση της Ταυ πρωτεΐνης μετεγχειρητικά σε όλους τους ασθενείς. Παρατηρείται όμως σημαντική μετεγχειρητική αύξηση της Ταυ πρωτεΐνης στους ασθενείς που δεν έλαβαν ερυθρομυκίνη ($p=0.02$), ενώ διαπιστώνεται μια μικρή αύξησή της μετεγχειρητικά στην ομάδα της ερυθρομυκίνης ($p=0.2$). Επιπλέον, στην ομάδα της ερυθρομυκίνης μετεγχειρητικά, η συγκέντρωση της Ταυ πρωτεΐνης ήταν πολύ μικρότερη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ($p=0.06$).

Από όλους τους ασθενείς που εμφάνισαν POCD, αυτοί που ανήκαν στην ομάδα ελέγχου, δηλαδή αυτοί που είχαν POCD και δεν έλαβαν ερυθρομυκίνη, είχαν αυξημένες τιμές Ταυ πρωτεΐνης αμέσως (6 μέρες) μετά το χειρουργείο, σε σύγκριση με όσους είχαν POCD αλλά είχαν λάβει ερυθρομυκίνη ($p=0.085$).

Οι παραπάνω παρατηρήσεις συνηγορούν υπέρ της χορήγησης της ερυθρομυκίνης για την προστασία των εγκεφαλικών κυττάρων από πιθανή νευροτοξική βλάβη, στρατηγική που πιθανώς θα οδηγήσει σε μείωση των ασθενών με POCD και ενδέχεται να συντελέσει και στον περιορισμό της έκτασης της βλάβης των νευρώνων του εγκεφάλου.

ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ ΑΠΟΚΟΡΕΣΜΟΥ

Σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα, έχει συσχετισθεί η ύπαρξη επεισοδίων αποκορεσμού της περιοχικής οξυγόνωσης του εγκεφάλου, ανάλογα με το βαθμό και τη χρονική τους διάρκεια, με την εμφάνιση μετεγχειρητικής γνωστικής έκπτωσης και με την αύξηση των μετεγχειρητικών επιπλοκών (34,180,191).

Στην παρούσα μελέτη, διαπιστώθηκε ότι δεν υπάρχει επιδείνωση της γνωστικής λειτουργίας των ασθενών στους οποίους παρατηρήθηκαν διεγχειρητικά επεισόδια αποκορεσμού του εγκεφάλου, ούτε στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο, αλλά ούτε και 3 μήνες αργότερα.

Επιπλέον, συγκρίνοντας τους ασθενείς στους οποίους παρατηρήθηκαν επεισόδια αποκορεσμού με αυτούς που διατήρησαν φυσιολογικές καταγραφόμενες τιμές διεγχειρητικής εγκεφαλικής οξυμετρίας, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ως προς τις μετεγχειρητικές επιπλοκές τις οποίες καταγράψαμε και αφορούν την καρδιακή ανακοπή, τη χρήση ενδοαορτικού ασκού, την εμφάνιση αρρυθμίας και την επανεπέμβαση λόγω αιμορραγίας.

Αυτό πιθανώς οφείλεται στο γεγονός ότι στην παρούσα μελέτη, σε όλους τους ασθενείς, υπήρξε συνεχής παρακολούθηση της εγκεφαλικής οξυμετρίας και άμεση παρέμβαση για την προσπάθεια διόρθωσης κάθε επεισοδίου αποκορεσμού σύμφωνα με τις ενδείξεις της εγκεφαλικής οξυμετρίας, ανεξάρτητα από τις ομάδες της μελέτης.

Επιπλέον, η χορήγηση της ερυθρομυκίνης πιθανώς δεν δύναται να επηρεάσει άμεσα τους παράγοντες εκείνους που ελαττώνουν τις τιμές της διεγχειρητικής εγκεφαλικής οξυμετρίας, όπως είναι τα επίπεδα του CO₂, η τιμή της αιμοσφαιρίνης και η καρδιακή παροχή. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα να μην υπάρξουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά, τόσο τον αριθμό των επεισοδίων αποκορεσμού της περιοχικής εγκεφαλικής οξυγόνωσης, όσο και τον αριθμό των διορθωτικών παρεμβάσεων που στοχεύουν στη διόρθωση των επεισοδίων αυτών.

Στην παρούσα μελέτη, εξετάζοντας όλους τους ασθενείς και από τις δύο ομάδες που παρουσίασαν επεισόδια αποκορεσμού του εγκεφάλου (DE) διεγχειρητικά, διαπιστώσαμε ότι οι ασθενείς που έλαβαν ερυθρομυκίνη είχαν σημαντικά καλύτερες επιδόσεις στις γνωστικές δοκιμασίες, τόσο άμεσα μετεγχειρητικά όσο και 3 μήνες αργότερα. Το γεγονός αυτό υποστηρίζει την προστατευτική δράση της ερυθρομυκίνης σε περιπτώσεις διεγχειρητικής πτώσης της εγκεφαλικής οξυμετρίας.

Η μεγάλη ηλικία των ασθενών και η βαρύτητα των περιστατικών καθιστά τη μελέτη αυτή ακόμη πιο ενδιαφέρουσα όσον αφορά την έκβαση των ασθενών, τόσο ως προς την έκπτωση της γνωστικής τους λειτουργίας όσο και ως προς τις λοιπές μείζονες χειρουργικές επιπλοκές.

Με βάση λοιπόν τα παραπάνω, συμπεραίνουμε ότι η ερυθρομυκίνη θα μπορούσε να δράσει περιεγχειρητικά ως ένας σημαντικός νευροπροστατευτικός παράγοντας. Ο παράγοντας αυτός δημιουργεί στον εγκέφαλο συνθήκες αντοχής, τόσο στα επεισόδια αποκορεσμού της εγκεφαλικής οξυμετρίας, όσο και στη φλεγμονώδη αντίδραση που προκαλείται από πολυάριθμους παράγοντες περιεγχειρητικά.

Εν κατακλείδι, με βάση την παραπάνω μελέτη προκύπτουν ενθαρρυντικά δεδομένα ως προς το ρόλο της ερυθρομυκίνης ως νευροπροστατευτικού παράγοντα στην καρδιοχειρουργική. Η χορήγηση της ερυθρομυκίνης είναι εύκολη στην κλινική πράξη, χωρίς σοβαρές παρενέργειες και με πολύ χαμηλό κόστος. Οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε η ερυθρομυκίνη διεγχειρητικά, παρουσίασαν πολύ καλύτερες επιδόσεις όσον αφορά τις μετεγχειρητικές γνωστικές τους λειτουργίες. Επιπλέον, οι τιμές της Ταυ πρωτεΐνης στο πλάσμα ήταν σημαντικά χαμηλότερες στην ομάδα της ερυθρομυκίνης, πιθανώς υποδεικνύοντας πιο περιορισμένη εγκεφαλική βλάβη.

Για το λόγο αυτό θα μπορούσαμε να συμπεράνουμε ότι η χορήγηση της ερυθρομυκίνης στους ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργεία αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, ελαττώνει τις νευροψυχολογικές διαταραχές που έπονται των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων. Πολυκεντρικές μελέτες, που θα διεξαχθούν στις επόμενες δεκαετίες και θα επικεντρωθούν στις φαρμακολογικές παρεμβάσεις όσον αφορά την προστασία του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων, ενδεχομένως να ξεκλειδώσουν το μέλλον της διεγχειρητικής νευροπροστασίας.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο κύριος περιορισμός της συγκεκριμένης μελέτης είναι το σχετικά μικρό δείγμα των ασθενών. Άλλος ένας περιορισμός είναι το υψηλό κόστος των αντιδραστηρίων μέτρησης των δεικτών εγκεφαλικής βλάβης και των δεικτών φλεγμονής. Για τον παραπάνω λόγο, ο σχετικά μικρός αριθμός μετρήσεων των δεικτών της φλεγμονώδους αντίδρασης, ίσως είχε ως αποτέλεσμα την αδυναμία της πλήρους αξιολόγησης της επίπτωσης της φλεγμονώδους αντίδρασης στη μετεγχειρητική γνωστική έκπτωση των ασθενών. Παρόλα αυτά, η συγκεκριμένη μελέτη σχεδιάστηκε από την αρχή ως μία πιλοτική μελέτη και για το λόγο αυτό τα αποτελέσματά της θα μπορούσαν να αξιολογηθούν αναλόγως.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η μετεγχειρητική γνωστική δυσλειτουργία και η συνυπάρχουσα εγκεφαλική βλάβη αποτελούν συχνές επιπλοκές που ακολουθούν τις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Στη μελέτη αυτή, διερευνήθηκε αν η περιεγχειρητική χορήγηση ερυθρομυκίνης και η διεγχειρητική χρήση της εγκεφαλικής οξυμετρίας συνεισφέρουν στη βελτίωση της μετεγχειρητικής έκβασης των ασθενών, όσον αφορά τη γνωστική τους λειτουργία και τη νευρολογική τους κατάσταση.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν 40 ασθενείς που προγραμματίστηκαν για χειρουργείο εκλεκτικής αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες: την ομάδα της ερυθρομυκίνης (n=19) και την ομάδα ελέγχου (n=21). Στους ασθενείς της ομάδας της ερυθρομυκίνης χορηγήθηκε ερυθρομυκίνη ενδοφλεβίως σε δόση 25 mg/kg 12h πριν και 12h μετά το χειρουργείο. Οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου έλαβαν εικονικό φάρμακο τις ίδιες χρονικές στιγμές. Η εγκεφαλική οξυμετρία εφαρμόστηκε σε όλους τους ασθενείς διεγχειρητικά και όλα τα επεισόδια αποκορεσμού του εγκεφάλου καταγράφηκαν. Ως δείκτης εγκεφαλικής βλάβης διεγχειρητικά μετρήθηκε η συγκέντρωση της Tau πρωτεΐνης στον ορό του αίματος των ασθενών. Όλοι οι ασθενείς εκτιμήθηκαν από έναν έμπειρο νευροψυχολόγο σε τρεις χρονικές στιγμές: προεγχειρητικά, κατά την έξοδο από το νοσοκομείο και τρεις μήνες αργότερα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Οι ασθενείς και των δύο ομάδων ήταν συγκρίσιμοι όσον αφορά τα δημογραφικά και τα υπόλοιπα δεδομένα του ιατρικού τους ιστορικού. Η νευροψυχολογική εκτίμηση των ασθενών της ομάδας της ερυθρομυκίνης ανέδειξε σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά τη γνωστική λειτουργία των ασθενών αυτών συγκριτικά με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Τα αποτελέσματα αυτά ισχύουν, τόσο πριν από την έξοδο των ασθενών από το νοσοκομείο ($p=0.001$), όσο και τρεις μήνες μετεγχειρητικά ($p=0.010$). Μετά το χειρουργείο, στην ομάδα ελέγχου, τα επίπεδα της Tau πρωτεΐνης στον ορό των ασθενών ήταν σημαντικά αυξημένα ($p=0.02$) σε σχέση με τα προεγχειρητικά επίπεδα, ενώ στην ομάδα της ερυθρομυκίνης τα επίπεδα της Tau πρωτεΐνης ήταν ελάχιστα αυξημένα σε σχέση με τα προεγχειρητικά. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων όσον αφορά τα επεισόδια αποκορεσμού της περιοχικής οξυγόνωσης του εγκεφάλου. Παρόλα αυτά, στην ομάδα ελέγχου, σε όλους τους ασθενείς (100%) που υπήρξαν επεισόδια αποκορεσμού διεγχειρητικά διαγνώστηκε και γνωστική έκπτωση μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Στους ασθενείς της ομάδας της ερυθρομυκίνης, μόνο οι μισοί (50%)

από τους ασθενείς στους οποίους καταγράφηκαν επεισόδια αποκορεσμού του εγκεφάλου εμφάνισαν γνωστική έκπτωση άμεσα μετεγχειρητικά ($p=0.01$). Τρεις μήνες μετά το χειρουργείο, από τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου στους οποίους παρατηρήθηκαν επεισόδια αποκορεσμού, γνωστική έκπτωση εμφάνισε το 80% των ασθενών. Αντίστοιχα, στην ομάδα της ερυθρομυκίνης, μεταξύ των ασθενών που είχαν επεισόδια αποκορεσμού, μόνο το 30% των ασθενών εμφάνισε γνωστική έκπτωση 3 μήνες μετεγχειρητικά ($p=0.02$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η χορήγηση ερυθρομυκίνης ενδοφλεβίως και η διεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών με την εγκεφαλική οξυμετρία, δύνανται να βελτιώσουν την έκβαση των καρδιοχειρουργικών ασθενών όσον αφορά την ενδεχόμενη γνωστική έκπτωση και τη συνυπάρχουσα εγκεφαλική βλάβη. Η μέτρηση των επιπέδων της Tau πρωτεΐνης στον ορό του πλάσματος των ασθενών περιεγχειρητικά αποτελεί χρήσιμο δείκτη για την εκτίμηση και την παρακολούθηση της πιθανής εγκεφαλικής δυσλειτουργίας.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

STUDY OF THE IMPACT OF PERIOPERATIVE ADMINISTRATION OF ERYTHROMYCIN ON COGNITIVE FUNCTION, ON INTRAOPERATIVE CEREBRAL OXIMETRY AND ON BIOMARKERS OF ISCHEMIA AND INFLAMMATION IN CARDIAC SURGERY PATIENTS.

BACKGROUND: Postoperative cognitive decline and co-existing brain damage usually complicate cardiothoracic patients after surgery. This study investigated if patients could benefit from the perioperative administration of erythromycin and the intraoperative use of cerebral oximetry, concerning postoperative cognitive decline (POCD) and neurologic deficit.

METHODS: The study concluded forty patients scheduled for elective coronary artery bypass grafting (CABG) surgery. They were prospectively randomly assigned in two groups: the erythromycin group (n=19) and the control group (n=21). Patients from the erythromycin group received erythromycin at a dose of 25 mg/kg 12h before and 12h after surgery and patients from the control group received placebo at the same time points. Near-infrared spectroscopy (NIRS) technology was performed to all patients intraoperatively and cerebral desaturation events (DE) were recorded. As an index of cerebral damage, Tau protein serum levels were measured perioperatively, before and after surgery. All patients were assessed by an experienced neuropsychologist at three time points: before surgery, on the day of discharge and 3 months later.

RESULTS: Patients from both groups were comparable regarding demographic and clinical data. The neurocognitive assessment of the erythromycin group revealed significantly better results from the placebo group, both prior to discharge ($p=0.001$) and 3 months postoperatively ($p=0.01$).

After surgery, in the control group, tau protein levels were significantly raised ($p=0.02$), while in the erythromycin group, Tau protein was slightly increased.

No statistical significant differences were found between groups as far as DE events were concerned. However, after discharge, in the control group, all patients with DE (100%) presented POCD, while in the erythromycin group only half (50%) of the patients with DE presented POCD after surgery ($p=0.01$). Three months after surge-

ry, in the control group, 80% of the patients with DE presented POCD, while in the erythromycin group only 30% of the patients with DE did so ($p=0.02$).

CONCLUSIONS: Brain injury and neurocognitive dysfunction could be attenuated by erythromycin administration and patients could benefit from the intraoperative use of NIRS technology. Tau protein may be used for cerebral damage estimation and monitoring perioperatively.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tan AMY, Amoako D. Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. Continuing education in anaesthesia. *Crit Care Pain* 2013;13:218-23.
2. Van Harten AE, Scheere TWL, Absalom AR. A review of postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation associated with cardiac surgery and anaesthesia. *Anaesthesia* 2012;67:280-93.
3. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al. ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery: executive summary and recommendations. *Circulation* 1999; 100:1464-80.
4. Lezac MD, Howieson DB, Loring DW. Neuropsychological Assessment. 4thed. Oxford University Press, New York, 2004.
5. Bedford PD. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet* 1955; 269:259-63.
6. Savageau JA, Stanton BA, Jenkins CD, et al. Neuropsychological dysfunction following elective cardiac operation. I. Early assessment. *JThorac Cardiovasc Surg* 1982;84:585-94.
7. Savageau JA, Stanton BA, Jenkins CD, et al. Neuropsychological dysfunction following elective cardiac operation. II. A six-month reassessment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;84:595-600.
8. Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NEF, et al. Early intellectual dysfunction following coronary bypass surgery. *Q J Med* 1986;58:59-68.
9. Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NEF, et al. Long-term intellectual dysfunction following coronary bypass surgery: A six-month follow-up study. *Q J Med* 1987;62:259-68.

10. Murkin JM, Newman SP, Stump DA, et al. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1995; 59:1289-95.
11. Murkin JM, Stump DA, Blumenthal JA, et al. Defining dysfunction: group means versus incidence analysis-a statement of consensus. *Ann Thorac Surg* 1997;64(3): 904-5.
12. Deiner S, Silverstein JH. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *British Journal of Anaesthesia* 2009;103(supp):41-6.
13. O' Neal JB, Shaw AD. Predicting, preventing and identifying delirium after cardiac surgery. *Perioperative Medicine* 2016;5:7. doi: 10.1186/s13741-016-0032-5.
14. Uysal S, Reich D. Neurocognitive Outcomes of Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013;27(5):958-71.
15. Rudolph JL, Schreiber KA, Culley DJ, et al. Measurement of post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:663-77.
16. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, et al. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45(3):275-89.
17. Ghoneim MM, Block RI. Clinical, methodological and theoretical issues in assessment of cognition after anaesthesia and surgery: a review. *Eur J Anaesthesiol* 2012; 29:409-22.
18. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2001;344: 395-402.
19. Uysal S, Mazzeffi M, Fischer GW, et al. Internet-based assessment of postoperative neurocognitive function in cardiac and thoracic aortic surgery patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:777-81.

20. Selnes OA, Grega MA, Borowicz LM, et al. Cognitive outcomes three years after coronary artery bypass surgery: A comparison of on- pump coronary artery bypass graft surgery and nonsurgical controls. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1201-9.
21. Selnes OA, Grega MA, Bailey MA, et al. Cognition 6 years after surgical or medical therapy for coronary artery disease. *Ann Neurol* 2008;63:581-90.
22. Selnes O, Gottesman R, Grega M, et al. Cognitive and neurologic outcomes after coronary artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2012;366:250-7.
23. Mathew JP, Podgoreanu MV, Grocott HP, et al. Genetic variants in P-selectin and C-reactive protein influence susceptibility to cognitive decline after cardiac surgery. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;49:1934-42.
24. Ramlawi B, Rudolph JL, Mieno S, et al. C-Reactive protein and inflammatory response associated to neurocognitive decline following cardiac surgery. *Surgery* 2006; 140:221-6.
25. Whitaker D, Stygall J, Harrison M, et al. Relationship between white cell count, neuropsychologic outcome and microemboli in 161 patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:1358-63.
26. Baufreton C, Allain P, Chevailler A, et al. Brain injury and neuropsychological outcome after coronary artery surgery are affected by complement activation. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1597-605.
27. Wan Y, Xu J, Ma D, et al. Postoperative impairment of cognitive function in rats: a possible role for cytokine-mediated inflammation in the hippocampus. *Anesthesiology* 2007;106:436-43.
28. Terrando N, Monaco C, Ma D, et al. Tumor necrosis factor-alpha triggers a cytokine cascade yielding postoperative cognitive decline. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)* 2010;107:20518-22.

29. Roysse CF, Andrews DT, Newman SN, et al. The influence of propofol or desflurane on postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anaesthesia* 2011;66:455-64.
30. Schoen J, Husemann L, Tiemeyer C, et al. Cognitive function after sevoflurane vs propofol based anaesthesia for on-pump cardiac surgery: a randomized controlled trial. *British Journal of Anaesthesia* 2011;106:840-50.
31. Williams-Russo P, Sharrock NE, Mattis S, et al. Cognitive effects after epidural vs general anesthesia in older adults: A randomized trial. *J Am Med Assoc* 1995;274:44-50.
32. Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, et al. Does anesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:260-6.
33. Guay J. General anaesthesia does not contribute to long-term postoperative cognitive dysfunction in adults: A meta-analysis. *Indian J Anaesth* 2011;55:358-63.
34. Murkin JM, Adams SJ, Novick RJ, et al. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: A randomized, prospective study. *Anesth Analg* 2007;104(1):51-8.
35. Terrando N, Eriksson LI, Ryu JK, et al. Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline. *Ann Neurol* 2011;70(6):986-95.
36. Cao XZ, Ma H, Wang JK, et al. Postoperative cognitive deficits and neuroinflammation in the hippocampus triggered by surgical trauma are exacerbated in aged rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34(8):1426-32.
37. Grocott HP. Monitoring the brain in cardiac surgery - an evolving area for research. *Anaesthesia* 2012;67(3):216-19.

38. Shaw PJ, Bates D, Carlidge NE, et al. Neurologic and neuropsychological morbidity following major surgery: Comparison of coronary artery bypass and peripheral vascular surgery. *Stroke* 1987;18:700-7.
39. Fearn SJ, Pole R, Burgess M, et al. Cerebral embolisation during modern cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:1163-7.
40. Blauth CI. Macroemboli and microemboli during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1300-3.
41. Mackensen GB, Ti LK, Phillips-Bute B, et al. Cerebral embolization during cardiac surgery: Impact of aortic atheroma burden. *Br J Anaesth* 2003;91:656-61.
42. Moody DM, Bell MA, Challa VR, et al. Brain microemboli during cardiac surgery or aortography. *Ann Neurol* 1990;28:477-86.
43. Moody DM, Brown WR, Challa VR, et al. Brain microemboli associated with cardiopulmonary bypass: A histologic and magnetic resonance imaging study. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1304-7.
44. Brown WR, Moody DM, Challa VR, et al. Longer duration of cardiopulmonary bypass is associated with greater numbers of cerebral microemboli. *Stroke* 2000;31:707-13.
45. Pugsley W, Klinger L, Paschalis C, et al. The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. *Stroke* 1994;25:1393-9.
46. Sylivris S, Levi C, Matalanis G, et al. Pattern and significance of cerebral microemboli during coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1998;66:1674-8.
47. Rodriguez RA, Rubens FD, Wozny D, et al. Cerebral emboli detected by transcranial Doppler during cardiopulmonary bypass are not correlated with postoperative cognitive deficits. *Stroke* 2010;41:2229-35.

48. Murkin JM, Boyd WD, Ganapathy S, et al. Beating heart surgery: Why expect less central nervous system morbidity? *Ann Thorac Surg* 1999;68:1498-501.
49. Diegeler A, Hirsch R, Schneider F, et al. Neuromonitoring and neurocognitive outcome in off-pump versus conventional coronary bypass operation. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1162-6.
50. Van Dijk D, Jansen EW, Hijman R, et al. Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery: A randomized trial. *J Am Med Assoc* 2002;287:1405-12.
51. Zamvar V, Williams D, Hall J, et al. Assessment of neurocognitive impairment after off-pump and on-pump techniques for coronary artery bypass graft surgery: Prospective randomized controlled trial. *Br Med J* 2002;325:1268-77.
52. Lee JD, Lee SJ, Tsushima WT, et al. Benefits of off-pump bypass on neurologic and clinical morbidity: A prospective randomized trial. *Ann Thorac Surg* 2003;76:18-26.
53. Al-Ruzzah S, George S, Bustani M, et al. Effect of off-pump coronary artery bypass surgery on clinical, angiographic, neurocognitive and quality of life outcomes: Randomised controlled trial. *Br Med J* 2006;332(7554):1365.
54. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, et al. On-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2009;361:1827-37.
55. Cheng DC, Bainbridge D, Martin JE, et al. Does off-pump coronary artery bypass reduce mortality, morbidity, and resource utilization when compared with conventional coronary artery bypass? A meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology* 2005;102:188-203.
56. Takagi H, Tanabashi T, Kawai N, et al. Cognitive decline after off-pump versus on-pump coronary artery bypass graft surgery: Meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:512-3.

57. Motallebzadeh R, Bland JM, Markus HS, et al. Neurocognitive function and cerebral emboli: Randomized study of on-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2007;83:475-82.
58. Liu YH, Wang DX, Li LH, et al. The effects of cardiopulmonary bypass on the number of cerebral microemboli and the incidence of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg* 2009;109:1013-22.
59. Evered L, Scott DA, Silbert B, et al. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. *Anesth Analg* 2011;112:1179-85.
60. Van Dijk D, Kalkman CJ. Why are cerebral microemboli not associated with cognitive decline? *Anesth Analg* 2009;109:1006-8.
61. Hogue CW, Palin CA, Arrowsmith JE. Cardiopulmonary bypass management and neurologic outcomes: an evidence-based appraisal of current practices. *Anesth Analg* 2006;103:21-37.
62. Siepe MPT, Gieringer A, Zemann S, et al. Increased systemic perfusion pressure during cardiopulmonary bypass is associated with less early postoperative cognitive dysfunction and delirium. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:200-7.
63. Joshi B, Ono M, Brown C, et al. Predicting the limits of cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2012;114:503-10.
64. Grigore AM, Murray CF, Ramakrishna H, et al. A core review of temperature regimens and neuroprotection during cardiopulmonary bypass: Does rewarming rate matter? *Anesth Analg* 2009;109:1741-51.
65. Grocott HP, Mackensen B, Grigore AM, et al. Postoperative hyperthermia is associated with cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Stroke* 2002;33:537-41.

66. Grigore AM, Grocott HP, Mathew JP, et al. The rewarming rate and increased peak temperature alter neurocognitive outcome after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2002;94:4-10.
67. Mathew JP, Mackensen GB, Phillips-Bute B, et al. Effects of extreme hemodilution during cardiac surgery on cognitive function in the elderly. *Anesthesiology* 2007;107:577-84.
68. Hudetz JA, Gandhi SD, Iqbal Z, et al. Elevated postoperative inflammatory biomarkers are associated with short and medium term cognitive dysfunction after coronary artery surgery. *Journal of Anesthesia* 2010;25:1-9.
69. Cibelli M, Fidalgo AR, Terrando N, et al. Role of interleukin-1beta in postoperative cognitive dysfunction. *Ann Neurol* 2010;68:360-8.
70. Gao L, Taha R, Gauvin D, et al. Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Chest* 2005;128:3664-70.
71. Day JR, Taylor KM. The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass. *International Journal of Surgery* 2005;3:129-40.
72. Selnes OA, Grega MA, Bailey MM, et al. Do management strategies for coronary artery disease influence 6-year cognitive outcomes? *Annals of Thoracic Surgery* 2009;88:445-54.
73. Jungwirth B, Kellermann K, Qing M, et al. Cerebral tumor necrosis factor alpha expression and long-term neurocognitive performance after cardiopulmonary bypass in rats. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2009;138:1002-7.
74. Parolari A, Camera M, Alamanni F, et al. Systemic inflammation after on-pump and off-pump coronary bypass surgery: a one month follow-up. *Annals of Thoracic Surgery* 2007;84:823-8.

75. Tomic V, Russwurm S, Moller E, et al. Transcriptomic and proteomic patterns of systemic inflammation in on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005;112:2912-20.
76. Varnous S, Ben Ayed S, Masliah J, et al. Secretory phospholipase A(2) activity and release kinetics of vascular tissue remodelling biomarkers after coronary artery bypass grafting with and without cardiopulmonary bypass. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2007;45:372-5.
77. Eckenhoff RG, Laudansky KF. Anesthesia, surgery, illness and Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012;47:162-6.
78. Rielel B, Brown K, Silbert B. Cerebral protection: inflammation, endothelial dysfunction and postoperative cognitive dysfunction. *Curr Opin Anesthesiol* 2014;27(1):89-97.
79. Terrando N, Monaco C, Ma D, et al. Tumor necrosis factor-alpha triggers a cytokine cascade yielding postoperative cognitive decline. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:20518-22.
80. Shroyer AL, Coombs LP, Peterson ED, et al. The Society of Thoracic Surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models. *Annals of Thoracic Surgery* 2003;75:1856-64.
81. Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nature immunology* 2011;12:204-12.
82. Brüünsgaard H, Pedersen BK. Age-related inflammatory cytokines and disease. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2003;23:15-39.
83. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Critical Care Medicine* 2006;34:15-21.

84. Wada Y, Otu H, Wu S, et al. Preconditioning of primary human endothelial cells with inflammatory mediators alters the “set point” of the cell. *FASEB Journal* 2005; 19:1914-6.
85. Gao L, Taha R, Gauvin D, et al. Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Chest* 2005;128:3664-70.
86. Bartels AL, Willemsen AT, Doorduyn J, et al. [11C]-PK11195 PET: quantification of neuroinflammation and a monitor of anti-inflammatory treatment in Parkinson's disease? *Parkinsonism and Related Disorders* 2010;16:57-9.
87. Doorduyn J, Vries EF, Willemsen AT, et al. Neuroinflammation in schizophrenia-related psychosis: a PET study. *Journal of Nuclear Medicine* 2009;50:1801-7.
88. Walsh DT, Betmouni S, Perry VH. Absence of detectable IL-1beta production in murine prion disease: a model of chronic neurodegeneration. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 2001;60:173-82.
89. Cunningham C, Campion S, Lunnon K, et al. Systemic inflammation induces acute behavioral and cognitive changes and accelerates neurodegenerative disease. *Biological Psychiatry* 2009;65:304-12.
90. Dilger RN, Johnson RW. Aging, microglial cell priming and the discordant central inflammatory response to signals from the peripheral immune system. *Journal of Leukocyte Biology* 2008;84:932-9.
91. Kitazawa M, Oddo S, Yamasaki TR, et al. Lipopolysaccharide-induced inflammation exacerbates Tau pathology by a cyclin-dependent kinase 5-mediated pathway in a transgenic model of alzheimer's disease. *J Neurosci* 2005; 25:8843-53.
92. Audet MC, Anisman H. Interplay between pro-inflammatory cytokines and growth factors in depressive illnesses. *Front Cell Neurosci* 2013;7:68.

93. Heinzmann Bulow NM, Colpo E, Duarte MF et al. Inflammatory Response in Patients under Coronary Artery Bypass Grafting Surgery and Clinical Implications: A Review of the Relevance of Dexmedetomidine Use. *ISNR Anesthesiology* Volume 2014, Article ID 905238, 28 pages.
94. Oka Y, Murata A, Nishijima J, et al. Circulating interleukin 6 as a marker for predicting postoperative complications. *Cytokine* 1992;4:298-304.
95. Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D, et al. Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg* 1992;79:757-60.
96. Hall GM, Peerbhoy D, Shenkin A, et al. Hip and knee arthroplasty: a comparison and the endocrine, metabolic and inflammatory responses. *Clin Sci* 2000;98:71-9.
97. Li X, Charlene MT, Robertson CM, et al. Early postoperative systemic inflammatory response is an important determinant for adverse 2-year neurodevelopment associated outcomes after the norwood procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148(1):202-6.
98. Cata JP, Abdelmalak B, Faraq E. Neurological biomarkers in the perioperative period. *Br J Anaesth* 2011;107(6):844-58.
99. Vicente E, Tramontina F, Leite MC, et al. S100B levels in the cerebrospinal fluid of rats are sex and anaesthetic dependent. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007;34: 1126-30.
100. Ramlawi B, Rudolph JL, Mieno S, et al. Serologic markers of brain injury and cognitive function after cardiopulmonary bypass. *Ann Surg* 2006;244:593-601.
101. Kobayashi J, Tashiro T, Ochi M, et al. Early outcome of a randomized comparison of off-pump and on-pump multiple arterial coronary revascularization. *Circulation* 2005;112:1338-43.

102. Whitaker DC, Green AJ, Stygall J, et al. Evaluation of an alternative S100b assay for use in cardiac surgery: relationship with microemboli and neuropsychological outcome. *Perfusion* 2007;22:267-72.
103. Babin-Ebell J, Roth P, Reese J, et al. Serum S100B levels in patients after cardiac surgery: possible sources of contamination. *Thorac Cardiovasc Surg* 2007;55:168-72.
104. Anderson RE, Hansson LO, Vaage J. Release of S100B during coronary artery bypass grafting is reduced by off-pump surgery. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1721-5.
105. Jonsson H, Johnsson P, Backstrom M, et al. Controversial significance of early S100B levels after cardiac surgery. *BMC Neurol* 2004;4(1):24.
106. Svenmarker S, Sandstrom E, Karlsson T, et al. Is there an association between release of protein S100B during cardiopulmonary bypass and memory disturbances? *Scand Cardiovasc J* 2002;36:117-22.
107. Herrmann M, Ebert AD, Galazky I, et al. Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery: role of neurobiochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue. *Stroke* 2000;31:645-50.
108. Wijeyaratne SM, Collins MA, Barth JH, et al. Jugular venous neurone specific enolase (NSE) increases following carotid endarterectomy under general, but not local, anaesthesia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:262-6.
109. Gerriets T, Schwarz N, Bachmann G, et al. Evaluation of methods to predict early long-term neurobehavioral outcome after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2010;105:1095-101.
110. Karapanagiotidis GT, Antonitsis P, Charokopos N, et al. Serum levels of matrix metalloproteinases -1,-2,-3 and -9 in thoracic aortic diseases and acute myocardial ischemia. *J Cardiothorac Surg* 2009;4:59.

111. Taurino M, Raffa S, Mastroddi M, et al. Metalloproteinase expression in carotid plaque and its correlation with plasma levels before and after carotid endarterectomy. *Vasc Endovasc Surg* 2007;41:516-21.
112. Ishigaki D, Ogasawara K, Suga Y, et al. Concentration of matrix metalloproteinase-9 in the jugular bulb during carotid endarterectomy correlates with severity of intraoperative cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:587-92.
113. Gaudet JG, Yocum GT, Lee SS, et al. MMP-9 levels in elderly patients with cognitive dysfunction after carotid surgery. *J Clin Neurosci* 2010;17:436-40.
114. Kwon J, Mochida K, Wang YL, et al. Ubiquitin C-terminal hydrolase L-1 is essential for the early apoptotic wave of germinal cells and for sperm quality control during spermatogenesis. *Biol Reprod* 2005;73:29-35.
115. Lewis SB, Wolper R, Chi YY, et al. Identification and preliminary characterization of ubiquitin C terminal hydrolase 1 (UCHL1) as a biomarker of neuronal loss in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosci Res* 2010;88:1475-84.
116. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leory E, et al. Mutation in the a-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997;276(5321):2045-7.
117. Cata JP, Abdelmalak B, Farag E. Neurological biomarkers in the perioperative period. *Br J of Anaesth* 2011;107(6):844-58.
118. Brandt R, Hundelt M, Shahani N. Tau alteration and neuronal degeneration in tauopathies: mechanisms and models. *Biochim Biophys Acta* 2005;1739(2-3):331-54.
119. Stamer K, Vogel R, Thies E, et al. Tau blocks traffic of organelles, neurofilaments and APP vesicles in neurons and enhances oxidative stress. *J Cell Biol* 2002;156:1051-63.
120. Avila J, Santa-María I, Pérez M, et al. Tau phosphorylation, aggregation and cell toxicity. *J Biomed Biotechnol* 2006;2006(3):1-5.

121. Grundke-Iqbal I, Iqbal, K, Quinlan M, et al. Microtubule-associated protein Tau. A component of Alzheimer paired helical filaments. *J Biol Chem* 1986;261:6084-9.
122. Gong CX, Liu F, Grundke-Iqbal I, et al. Dysregulation of protein phosphorylation/ dephosphorylation in Alzheimer's disease: a therapeutic target. *J Biomed Biotechnol* 2006;2006(3):1-11. article ID 31825
123. Lee VM, Balin BJ, Otvos L Jr, et al. A68: a major subunit of paired helical filaments and derivatized forms of normal Tau. *Science* 1991;251(4994):675-8.
124. Augustinack JC, Schneider A, Mandelkow EM, et al. Specific tau phosphorylation sites correlate with severity of neuronal cytopathology in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2002;103(1):26-35.
125. Planel E, Richter KE, Nolan CE, et al. Anaesthesia leads to tau hyperphosphorylation through inhibition of phosphatase activity by hypothermia. *J Neurosci* 2007; 27:3090-7.
126. Wen Y, Yang S, Liu R, et al. Transient cerebral ischemia induces aberrant neuronal cell cycle re-entry and Alzheimer's disease like tauopathy in female rats. *J Biol Chem* 2004;279:22684-92.
127. Marcoux J, Sohn N, McNair E, et al. Outcomes comparison of 5 coated cardiopulmonary bypass circuits versus an uncoated control group of patients undergoing cardiac surgery. *Perfusion* 2009;24:307-15.
128. Shiiya N, Kunihara T, Miyatake T, et al. Tau protein in the cerebrospinal fluid is a marker of brain injury after aortic surgery. *Ann Thorac Surg* 2004;77:2034-8.
129. Johnson EO. Protecting the brain during cardiac surgery: Does understanding the molecular mechanisms of cerebral injury provide insight into neuroprotection strategies. *OA Case Reports Anaesthetics and Critical care* 2013;2(1):8.

130. Messick JM Jr, Casement B, Sharbrough FW, et al: Correlation of regional cerebral blood flow (rCBF) with EEG changes during isoflurane anesthesia for carotid endarterectomy: critical rCBF. *Anesthesiology* 1987;66:344-9.
131. Nathan HJ, Wells GA, Munson JL, et al: Neuroprotective effect of mild hypothermia in patients undergoing coronary artery surgery with cardiopulmonary bypass: A randomized trial. *Circulation* 2001;104(12 suppl I):185-91.
132. Boodhwani M, Rubens F, Wozny D, et al: Effects of sustained mild hypothermia on neurocognitive function after coronary artery bypass surgery: A randomized, double-blind study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:1443-50.
133. Lombard FW, Mathew JP. Neurocognitive dysfunction following cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2010;14(2):102-10.
134. Grocott HP, Amory DW, Lowry E, et al. Transcranial Doppler blood flow velocity versus 133Xe clearance cerebral blood flow during mild hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Clin Monit Comput* 1998;14:35-9.
135. Myles PS, Leslie K, McNeil J, et al. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363:1757-63.
136. Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, et al. Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med* 2008;358(11):1097-108.
137. Avidan MS, Jacobsohn E, Glick D, et al. Prevention of intraoperative awareness in a high-risk surgical population. *N Engl J Med* 2011;365:591-600.
138. Monk TG, Saini V, Weldon BC, et al. Anesthetic management and one-year mortality after non cardiac surgery. *Anesth and Analg* 2005;100(1):4-10.
139. Leslie K, Myles PS, Forbes A, et al. The effect of bispectral index monitoring on long term survival in the B-aware trial. *Anesth and Analg* 2010;110:816-22.

140. Leslie K, Short TG. Low bispectral index values and death: the unresolved causality dilemma. *Anesth and Analg* 2011;113:660-3.
141. Murkin JM. Cerebral oximetry: monitoring the brain as the index organ. *Anesthesiology* 2011;114(1):12-3.
142. Zheng F, Sheinberg R, Yee MS, et al. Cerebral near-infrared spectroscopy (NIRS) monitoring and neurologic outcomes in adult cardiac surgery patients and neurologic outcomes: a systematic review. *Anesth Analg* 2013;116(3).
143. Kakihana Y, Matsunaga A, Yasuda T, et al. Brain oximetry in the operating room: current status and future directions with particular regard to cytochrome oxidase. *J Biomed Opt* 2008;13(3):033001.
144. Ghosh A, Elwell C, Smith M. Review article: cerebral near-infrared spectroscopy in adults: a work in progress. *Anesth Analg* 2012;115(6):1373-83.
145. Denault A, Deschamps A, Murkin JM. A proposed algorithm for the intraoperative use of cerebral near-infrared spectroscopy. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2007;11(4):274-81.
146. Kirino T. Ischemic tolerance. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002;22:1283-96.
147. Kitagawa K, Matsumoto M, Tagaya M, et al. 'Ischemic tolerance' phenomenon found in the brain. *Brain Res* 1990;528:21-4.
148. Zheng S, Zuo Z. Isoflurane preconditioning induces neuroprotection against ischemia via activation of P38 mitogen-activated protein kinases. *Mol Pharmacol* 2004;65:1172-80.
149. Zheng S, Zuo Z. Isoflurane preconditioning reduces purkinje cell death in an in vitro model of rat cerebellar ischemia. *Neuroscience* 2003;118:199-206.

150. Schoen J, Husemann L, Tiemeyer C, et al. Cognitive function after sevoflurane vs propofol based anaesthesia for on-pump cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2011;106(6):840-50.
151. Hudetz JA, Patterson KM, Iqbal Z, et al: Ketamine attenuates delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009; 23(5):651-7.
152. Rose EJ, Ebmeier KP: Pattern of impaired working memory during major depression. *J Affect Disord* 2006;90:149-61.
153. MacQueen GM, Galway TM, Hay J, et al: Recollection memory deficits in patients with major depressive disorder predicted by past depressions but not current mood state or treatment status. *Psychol Med* 2002;32:251-8.
154. Taylor Tavares JV, Clark L, Cannon DM, et al: Distinct profiles of neurocognitive function in unmedicated unipolar depression and bipolar II depression. *Biol Psychiatry* 2007;62:917-24.
155. Kudoh A, Takahira Y, Katagai H, et al: Small-dose ketamine improves the postoperative state of depressed patients. *Anesth Analg* 2002;95:114-8.
156. Lanier WL. The prevention and treatment of cerebral ischemia. *Can J Anaesth* 1999;46(5):46-56.
157. Stanley TO, Mackensen GB, Grocott HP, et al. The impact of postoperative atrial fibrillation on neurocognitive outcome after coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg* 2002;94:290-5.
158. Labro MT, Benna J and Babin Chavaye C. Comparison of in vitro effects of several macrolides on oxidative bursts of human neutrophils. *J Antimicrob Chemotherapy* 1989;24:561-72.
159. Kawasaki S, Takizawa H and Ohtoshi T. Roxithromycin inhibits cytokine production by and neutrophil attachment to human bronchial epithelial cells in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1499-502.

160. Ianaro A, Ialenti A, Maffia P, et al. Antiinflammatory activity of Macrolide antibiotics. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;292:156-63.
161. Itkin IH, Menzel ML. The use of macrolide antibiotic substances in the treatment of asthma. *J Allergy* 1970;45(3):146-62.
162. Kudoh S, Uetake T, Hagiwara K, et al. [Clinical effects of lowdose long-term erythromycin chemotherapy on diffuse panbronchiolitis]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1987;25(6):632-42.
163. Kadota J, Mukae H, Ishii H, et al. Long-term efficacy and safety of clarithromycin treatment in patients with diffuse panbronchiolitis. *Respir Med* 2003; 97(7):844-50.
164. Kudoh S. Erythromycin treatment in diffuse panbronchiolitis. *Curr Opin Pulm Med* 1998;4(2):116-21.
165. Reinert RR. Clinical efficacy of ketolides in the treatment of respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2004;53(6):918-27.
166. Muller-Serieys C, Andrews J, Vacheron F, et al. Tissue kinetics of telithromycin, the first ketolide antibacterial. *J Antimicrob Chemother* 2004;53(2):149-57.
167. Martin LD, Rochelle LG, Fischer BM, et al. Airway epithelium as an effector of inflammation: molecular regulation of secondary mediators. *Eur Respir J* 1997;10(9): 2139-46.
168. Sanz MJ, Nabah YN, Cerda-Nicolas M, et al. Erythromycin exerts in vivo anti-inflammatory activity downregulating cell adhesion molecule expression. *Br J Pharmacol* 2005;144(2):190-201.
169. Culic O, Erakovic V, Cepelak I, et al. Azithromycin modulates neutrophil function and circulating inflammatory mediators in healthy human subjects. *Eur J Pharmacol* 2002;450(3):277-89.

170. Xu G, Fujita J, Negayama K, et al. Effect of macrolide antibiotics on macrophage functions. *Microbiol Immunol* 1996;40(7):473-9.
171. Khan AA, Slifer TR, Araujo FG, et al. Effect of clarithromycin and azithromycin on production of cytokines by human monocytes. *J Antimicrob Agents* 1999;11(2):121-32.
172. Reato G, Cuffini AM, Tullio V, et al. Immunomodulating effect of antimicrobial agents on cytokine production by human polymorphonuclear neutrophils. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23(2):150-4.
173. Ichiyama T, Nishikawa M, Yoshitomi T, et al. Clarithromycin inhibits NF-kappaB activation in human peripheral blood mononuclear cells and pulmonary epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(1):44-7.
174. Desaki M, Okazaki H, Sunazuka T, et al. Molecular mechanisms of anti inflammatory action of erythromycin in human bronchial epithelial cells: possible role in the signaling pathway that regulates nuclear factor-kappaB activation. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(5):1581-5.
175. Shinkai M. Macrolide antibiotics as immunomodulatory medications: Proposed mechanisms of action. *Pharmacology & Therapeutics* 2008;117:393-405.
176. Koerner IP, Gattling M, Noppens R, et al. Induction of cerebral ischemic tolerance by erythromycin preconditioning reprograms the transcriptional response to ischemia and suppresses inflammation. *Anesthesiology* 2007;106(3):538-47.
177. Pera J, Zawadzka M, Kaminska B, et al: Influence of chemical and ischemic preconditioning on cytokine expression after focal brain ischemia. *J Neurosci Res* 2004;78:132-40.
178. Brambrink AM, Koerner IP, Diehl K, et al. The antibiotic erythromycin induces tolerance against transient global cerebral ischemia in rats (pharmacologic preconditioning). *Anesthesiology* 2006;104(6):1208-15.

179. Deschamps A, Lambert J, Couture P, et al. Reversal of decreases in cerebral saturation in high-risk cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013;27(6):1260-6.
180. Slater JP, Guarino T, Stack J, et al. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2009; 87(1):36-45.
181. Arikawa K. Suppressive Activity of Erythromycin in the Expression of Cytokine mRNA. *J Infect Chemother* 1997;3(1):33-37.
182. Kwiatkowska B, Maslinska M. Macrolide Therapy in Chronic Inflammatory Diseases. *Mediators Inflamm* 2012;2012:1581-5.
183. Koutsogiannidis CP, Ananiadou OG, Ampatzidou FC, et al. Decreased DNA disruption in the porcine neocortex with erythromycin preconditioning during prolonged hypothermic circulatory arrest: evidence for neuroprotection. *J Card Surg* 2015;30: 525-31.
184. Katayama Y, Inaba T, Nito C, et al. Neuroprotective effects of erythromycin on cerebral ischemia reperfusion-injury and cell viability after oxygen-glucose deprivation in cultured neuronal cells. *Brain Res* 2014;1588:159-67.
185. Moody DM. The blood-brain barrier and blood-cerebrospinal fluid barrier. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;10:128-31.
186. Boutin H, LeFeuvre RA, Horai R, et al. Role of IL-1alpha and IL-1beta in ischemic brain damage. *J Neurosci* 2001;21(15):5528-34.
187. Matheis G, Moritz A, and Scholz M. Leukocyte Depletion in Cardiac Surgery and Cardiology. Karger, Basel, 2002:54-77.
188. Riedel B, Browne K, Silbert B. Cerebral protection: inflammation, endothelial dysfunction and postoperative cognitive dysfunction. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014; 27(1):89-97.

189. Zemlan FP, Rosenberg WS, Luebke PA, et al. Quantification of axonal damage in traumatic brain injury: affinity purification and characterization of cerebrospinal fluid tau proteins. *J Neurochem* 1999;72:741-50.

190. Ost M, Nylén K, Csajbok L, et al. Initial CSF total tau correlates with 1-year outcome in patients with traumatic brain injury. *Neurology* 2006;67:1600-4.

191. Zheng F, Sheinberg R, Yee MS, et al. Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring and neurologic outcomes in adult cardiac surgery patients: a systematic review. *Anesth Analg* 2013;116(3):663-76.

192. Yao FS, Tseng CC, Ho CY, et al. Cerebral oxygen desaturation is associated with early postoperative neuropsychological dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothoracand Vasc Anesth* 2004;18:552-8.