

Εκτίμηση της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης με τη χρήση του διακρανιακού Doppler (TCD) και καθοδήγηση της θεραπείας σε ασθενείς με σοβαρή κρανιοεγκεφαλική κάκωση

Βάκαλος Αριστείδης, MD, PhD

ABSTRACT

Transcranial Doppler evaluation of cerebral autoregulation in patients with severe traumatic brain injury

Vakalos A

The ability of the cerebral vascular bed to undergo constriction or dilation in response to various stimuli is termed vascular reactivity or cerebral autoregulation. When the stimulus is the change in cerebral perfusion pressure (CPP) the vascular response is termed cerebrovascular pressure reactivity. When the stimulus is the change in PaCO₂ the vascular response is termed carbon dioxide reactivity. The transcranial Doppler (TCD) provides information about changes in flow velocities secondary to changes in CPP or PaCO₂. Although cerebral blood flow (CBF) is not directly measured by TCD, changes in velocity are correlated with flow if the vessel cross sectional area remains constant and has been used as a method of assessing autoregulation. Loss of autoregulation is common in patients with severe traumatic brain injury (TBI) and is associated with severity of injury and increase mortality. In these patients, CBF is affected not only by CPP but by the state of autoregulation as well. Knowledge of the state of autoregulation with TCD examination using several methods may permit individualization of therapy. So far, none of these methods has an established role in routine clinical practice, but may be used as a part of multimodal monitoring, giving information about the risk of ischemia and enhances the potential of early effective interventions to reverse pathologic states on an individual basis.

Σε ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση, η πρωτοπαθής εγκεφαλική βλάβη η οποία συμβαίνει κατά την ώρα του ατυχήματος ακολουθείται από την δευτεροπαθή εγκεφαλική βλάβη. Και οι δύο μηχανισμοί καθορίζουν τη σοβαρότητα της κάκωσης, την επιβίωση και την έκβαση[1]. Η δευτεροπαθής εγκεφαλική βλάβη [2] είναι αποτέλεσμα εγκεφαλικής ισχαιμίας, η οποία προκαλείται είτε από χωροκατακτητική βλάβη, όπως ενδοκρανιακό αιμάτωμα, είτε από διάχυτη βλάβη. Η διάχυτη βλάβη σχετίζεται με μη πλήρως διευκρινισμένους παθοφυσιολογι-

κούς και βιοχημικούς μηχανισμούς, όπως παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου, διαταραχή της διαπερατότητας και της λειτουργικότητας της κυτταρικής μεμβράνης, τοξικότητα ιόντων ασβεστίου και με νευροορμονικούς μηχανισμούς λόγω δυσλειτουργίας του υποθαλάμου και της γέφυρας, οι οποίοι έχουν ως έκφανση υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος. Ως αποτέλεσμα δημιουργείται σφαιρική ή κατά περιοχές διαταραχή στην ακεραιότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (Blood Brain Barrier, BBB) και της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης και τελική εγκατάσταση εγκεφαλικού οιδήματος, αγγειοκινητικού (vasogenic) ή κυτταροτοξικού (cytotoxic) τύπου, το οποίο ευθύ-

Αναισθησιολόγος – Εντατικολόγος,
Διευθυντής ΜΕΘ, Γ. Νοσοκομείου Ξάνθης

νεται κατά βάση για την μείωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής, την μείωση της προσφοράς οξυγόνου και την δημιουργία συνθηκών ισχαιμίας σε κυτταρικό επίπεδο. Η μείωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής (cerebral blood flow, CBF) είναι δυνατόν να επιδεινωθεί από παράγοντες οι οποίοι έχουν ως αποτέλεσμα την μείωση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης. Η μείωση της προσφοράς οξυγόνου και δημιουργίας συνθηκών υποξίας σε κυτταρικό επίπεδο είναι δυνατόν να επιδεινωθεί από παράγοντες που έχουν ως αποτέλεσμα την υποξυγοναιμία. Σε κάθε περίπτωση δημιουργείται ανισορροπία ανάμεσα στον ρυθμό μεταβολισμού του εγκεφαλικού κυττάρου και στην προσφορά οξυγόνου με τελικό αποτέλεσμα μόνιμη εγκεφαλική βλάβη, είτε διάχυτη, είτε εντοπισμένη στην περιοχή του εγκεφαλικού στελέχους.

Παραδοσιακά[3,4] ο στόχος της διατήρησης επαρκούς εγκεφαλικής αιματικής ροής επιχειρείται κατά πρώτο λόγο σε πλαίσιο διαπραγμάτευσης πιέσεων και εκφράζεται με αποφυγή εγκατάστασης ενδοκρανιακής υπέρτασης και με την διατήρηση ικανοποιητικής εγκεφαλικής πίεσης διήθησης. Η θεραπευτική στρατηγική με μέτρο την ενδοκρανιακή πίεση (Intracranial pressure, ICP) και την CPP απαιτεί και στις δύο περιπτώσεις την μέτρηση της ICP και στην δεύτερη περίπτωση επιπλέον την μέτρηση της μέσης αρτηριακής πίεσης (mean arterial pressure, MAP)[5]. Κατά δεύτερο λόγο, ο στόχος της διατήρησης επαρκούς εγκεφαλικής αιματικής ροής επιχειρείται στα πλαίσια πολυπαραγοντικού[6] ελέγχου, που περιλαμβάνει είτε μεταβολικούς δείκτες επάρκειας της οξυγόνωσης στον εγκεφαλικό ιστό, όπως η οξυγονομετρία του αίματος του σφαγιτιδικού βολβού, η μέτρηση της ιστικής οξυγόνωσης και η μικροδιάλυση, είτε λειτουργικούς δείκτες του εγκεφάλου όπως τα προκλητά δυναμικά και το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα. Είναι όμως σε θέση η επιτυχής παραδοσιακή αντιμετώπιση των ασθενών με σοβαρή κρανιοεγκεφαλική κάκωση βασιζόμενη σε έλεγχο πιέσεων να εξασφαλίζει με ασφάλεια κάθε φορά συνθήκες επαρκούς εγκεφαλικής αιματικής ροής;

Αντιμετώπιση καθοδηγούμενη από την μέτρηση της ICP

Η αυξημένη ICP (μεγαλύτερη από 20 mm Hg) εμφανίζεται σε ποσοστό άνω του 50% σε ασθενείς με σοβαρή κρανιοεγκεφαλική κάκωση οι οποίοι παραμένουν σε κωματώδη κατάσταση μετά από ανάνηψη. Η ενδοκρανιακή υπέρταση σχετίζεται με επιβάρυνση της έκβασης, αλλά η συσχέτισή της με την έκβαση δεν είναι σταθερή[7]. Ως αιτιολογία της μη σταθερής συσχέτισης αναφέρονται η διαφορετική αιτιολογία της ενδοκρανιακής υπέρτασης, όπως η ύπαρξη χωροκατακτητικής βλάβης ή η διάχυτη βλάβη, η διαφορετικού τύπου μέτρηση της ICP, αλλά και η ύπαρξη διαφορετικών κριτηρίων αντιμετώπισης. Σε ασθενείς με όγκο αλλά και κάκωση, αιμορραγία και υποξική βλάβη η ενδοκρανιακή πίεση δεν παραμένει σταθερή αλλά παρατηρούνται περιοδικές αυξήσεις οι οποίες ονομάστηκαν κύματα A, B και C ανάλογα με την απόλυτη τιμή της πίεσης και την συχνότητα εμφάνισης. Οι περιοδικές αυξομειώσεις της ενδοκρανιακής πίεσης καθιστούν την συσχέτιση της περισσότερο πολύπλοκη. Η συσχέτιση παρουσιάζεται ισχυρότερη όταν συνεκτιμηθούν η ηλικία, η αρχική κλίμακα Γλασκόβης, η αντίδραση των κορών στο φως και κυρίως η ωριαία συχνότητα αύξησης της ICP άνω των 20 mm Hg.

Ο έλεγχος της ενδοκρανιακής πίεσης κυρίως με ενδοκοιλιακό καθετήρα προσφέρει στην θεραπευτική στρατηγική[8], και πολύ πιθανόν στη βελτίωση της έκβασης[9] χωρίς ωστόσο να αποτελεί ακόμα κοινή πρακτική[10,11]. Ωστόσο η αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης είναι ένα φαινόμενο που εμφανίζεται σχετικά καθυστερημένα, ως αποτέλεσμα της μείωσης της ευενδοτοότητας του περιεχόμενου του κρανίου, η οποία δεν είναι γραμμική αλλά εκθετική.

Αντιμετώπιση καθοδηγούμενη από την ενδοκρανιακή ευενδοτότητα.

Η ενδοκρανιακή ευενδοτότητα εκφράζει την σχέση πίεσης και όγκου ενδοκρανιακά, η οποία είναι εκθετική και όχι γραμμική και περιγράφεται από τον Marmarou[12] από την εξίσωση:

$$PVI = \Delta V / (\text{Log}_{10} P_o / P_m)$$

Ως PVI (Pressure Volume Index) ονομάζεται ο δείκτης μεταβολής της πίεσης μετά από μεταβολή του όγκου. ΔV είναι ο όγκος σε ml ο

οποίος προστίθεται ή αφαιρείται στο κοιλιακό σύστημα και Po και Pm η αρχική και μετά την μεταβολή του όγκου πίεση αντίστοιχα. Η εφαρμογή της έννοιας και της τεχνικής στην κλινική πράξη έχει χρησιμοποιηθεί στην πρόβλεψη της αύξησης της ICP σε κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις σε παιδιατρικό πληθυσμό (μείωση PVI κατά 80%), αλλά και σε ορισμό τιμής κάτω της οποίας συνιστάται αντιμετώπιση, ώστε να αποφευχθεί η αύξηση της ICP.

Με την μέθοδο εκτίμησης της σχέσης πίεσης όγκου εκτιμάται μόνο η αγγειακή συνιστώσα της αύξησης της ICP, όπως η αύξηση της ροής αίματος σε μείωση της αυτορρύθμισης πίεσης ή ως αποτέλεσμα υπερκαπνίας ή ως αποτέλεσμα απόφραξης στην φλεβική απορροή. Η μη αγγειακή συνιστώσα περιλαμβάνει τη δημιουργία εγκεφαλικού οιδήματος, τη χωροκατακτητική εξεργασία ή την αύξηση στην αντίσταση απορροής του ENY. Η τελευταία διαταραχή είναι δυνατόν να μετρηθεί, αλλά αφορά περισσότερο υδροκέφαλο παρά συμμετοχή σε ενδοκρανιακή υπέρταση σε ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση.

Η τεχνική μέτρησης του PVI περιλαμβάνει έγχυση φυσιολογικού ορού ή αφαίρεση όγκου ENY από 1 έως 4 ml[13]. Το κυριότερο μειονέκτημα της τεχνικής είναι ο κίνδυνος λοίμωξης του κεντρικού νευρικού συστήματος, ενώ η αξιοπιστία της μεθόδου μειώνεται εάν ο ρυθμός μεταβολής του όγκου δεν παραμένει σταθερός. Τα μειονεκτήματα της τεχνικής εκμηδενίζονται με τη χρήση νέου ενδοκοιλιακού καθετήρα με παρουσία θαλάμου στην άκρη. Η έκπτυξη του θαλάμου με συγκεκριμένο όγκο και η μεταβολή της πίεσης δίδουν την δυνατότητα αυτόματου υπολογισμού του PVI. Η συσχέτιση της αυτόματης και της μη αυτόματης μεθόδου είναι ικανοποιητική, με τις τιμές της πρώτης να παρουσιάζονται υψηλότερες.

Αντιμετώπιση των ασθενών καθοδηγούμενη από την μέτρηση της εγκεφαλικής πίεσης διήθησης.

Η πίεση διήθησης του εγκεφάλου, όπως και κάθε οργάνου, ορίζεται ως η διαφορά της πίεσης στο αρτηριακό σκέλος μείον την πίεση στο φλεβικό σκέλος[14]. Στην περίπτωση της ενδο-

κρανιακής υπέρτασης η πίεση στις εγκεφαλικές φλέβες πριν την είσοδο στους φλεβώδεις κόλπους είναι περίπου όσο και η ενδοκρανιακή πίεση. Επομένως η εγκεφαλική πίεση διήθησης, ορίζεται ως η διαφορά της ενδοκρανιακής πίεσης από την μέση αρτηριακή πίεση. Ωστόσο η CPP παριστά μόνο τη διατοιχωματική πίεση των μικρών εγκεφαλικών αρτηριολίων. Η τελική αιματική ροή μέσω των αρτηριολίων εξαρτάται από την αυτορρύθμιση (autoregulation), ως απάντηση των αγγείων σε μεταβολές τόσο της αρτηριακής όσο και της ενδοκρανιακής πίεσης[15].

Όταν ο μηχανισμός αυτορρύθμισης είναι ακέραιος, η εγκεφαλική αιματική ροή (CBF) παραμένει σταθερή με την μείωση της CPP έως ορίου που είναι διαφορετικό όταν προέρχεται από υπόταση (CPP = 50 mm Hg) και όταν προέρχεται από ενδοκρανιακή υπέρταση (CPP = 40 mm Hg). Όταν η αυτορρύθμιση είναι επηρεασμένη, όπως σε κρανιοεγκεφαλική κάκωση, το όριο τιμής CPP στην οποία η CBF παραμένει σταθερή, είτε αυξάνει είτε καταργείται, αλλά και σε σταθερή CPP είναι δυνατόν η CBF να αυξηθεί εάν η αρτηριακή πίεση αυξηθεί.

Όταν η παραμονή της αυτορρύθμισης και το όριο της CPP κάτω του οποίου η CBF μεταβάλλεται παθητικά εξαρτώμενη από την πίεση παραμένει άγνωστο, δεν είναι εύκολο να προταθεί τιμή της CPP ως θεραπευτικός στόχος[16]. Ωστόσο προτείνεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες[17] τιμή CPP 60 έως 70 mm Hg, τιμή μεγαλύτερη από το κατώτερο φυσιολογικό όριο της αυτορρύθμισης. Η διατήρηση της CPP σε αυτήν τη τιμή με αποφυγή της υπότασης αυξάνει την CBF περισσότερο από την μείωση της ICP, η οποία συστήνεται να αντιμετωπίζεται μόνο όταν υπερβεί την τιμή 20-25 mm Hg.

Ρύθμιση της εγκεφαλικής αιματικής ροής.

Η εγκεφαλική αιματική ροή καθορίζεται από ένα σύνολο ρυθμιστικών μηχανισμών, οι κυριότεροι των οποίων είναι η μυογενής ρύθμιση (Myogenic regulation), η χημική ρύθμιση (Chemical regulation) και η νευρογενής ρύθμιση (Neurogenic regulation), ενώ επηρεά-

ζεται και από την σύζευξη ροής - μεταβολισμού (flow-metabolism coupling), καθώς και από την γλοιότητα του αίματος[18,19,20].

Μυογενής ρύθμιση.

Ορίζεται ως η διατήρηση σταθερής εγκεφαλικής αιματικής ροής παρά τις μεταβολές της εγκεφαλικής πίεσης διήθησης. Η CBF παραμένει σταθερή λόγω μεταβολής των αγγειακών αντιστάσεων στα μικρά αρτηρίδια ή αρτηρίδια αντιστάσεων, εξαιτίας αντανακλαστικών που πιθανόν πυροδοτούνται από μεταβολές της διατοίχωματικής πίεσης. Τα όρια των μεταβολών της CPP εντός των οποίων φυσιολογικά η CBF παραμένει σταθερή είναι από 50 έως 150 ή κατά άλλους 170 mm Hg περίπου. Η χρόνια υπέρταση ή η συμπαθητική διέγερση έχει ως αποτέλεσμα μετατόπιση των ορίων προς υψηλότερες τιμές πίεσης. Η μυογενής ρύθμιση μεταβάλλεται σε παρουσία ενδοκράνιας παθολογίας και σε χορήγηση φαρμάκων όπως τα πτητικά αναισθητικά.

Χημική ρύθμιση.

Η CBF αυξάνει κατά 1-2 ml/100gr/min για κάθε 1 mm Hg αύξηση του PaCO₂, το οποίο αποτελεί ισχυρό αγγειοδιασταλτικό παράγοντα. Οι μεταβολές της CBF αποδίδονται στην δημιουργία διαφοράς του pH ανάμεσα στον εξωκυττάριο χώρο και στο ENY λόγω της αύξησης του PaCO₂, διαφορά ωστόσο η οποία μειώνεται με την πάροδο 6 έως 8 ωρών λόγω εγκατάστασης νέας ισορροπίας συγκέντρωσης διττανθρακικών.

Η μείωση της μερικής πίεσης του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα κάτω από 50 mm Hg έχει ως αποτέλεσμα αύξηση της CBF, ενώ κατά άλλους το υποξικό ερέθισμα της αγγειοδιαστολής εμφανίζεται σε τιμές SatO₂ ήδη από 92 έως 90 %. Τοπικές συνθήκες υποξίας είναι δυνατόν να προκαλέσουν τοπική αγγειοδιαστολή και τοπική αύξηση της CBF.

Η αύξηση της συγκέντρωσης Καλίου και αδενοσίνης η οποία παρατηρείται σε επιληπτική δραστηριότητα και ισχαιμία είναι δυνατόν να οδηγήσει σε αύξηση της CBF λόγω έντονης αγγειοδιασταλτικής δράσης.

Η έκκριση NO ενδεχόμενα σχετίζεται με την αγγειοδιαστολή, που οφείλεται σε υπερκαπνία,

ισχαιμία και αύξηση του ρυθμού μεταβολισμού του εγκεφάλου.

Νευρογενής ρύθμιση.

Η διέγερση των β1 αδρενεργικών υποδοχέων έχει ως αποτέλεσμα εγκεφαλική αγγειοδιαστολή, ενώ αντίθετο αποτέλεσμα, εγκεφαλική αγγειοσύσπαση έχει η διέγερση των α2 αδρενεργικών υποδοχέων. Η έντονη έκκριση ενδογενών κατεχολαμινών, όπως σε αιμορραγική καταπληξία, είναι δυνατόν να οδηγήσει σε έντονη εγκεφαλική αγγειοσύσπαση.

Σύζευξη αιματικής εγκεφαλικής ροής και ρυθμού μεταβολισμού του εγκεφάλου (Cerebral metabolic rate, CMR).

Η αύξηση του CMR οδηγεί σε αύξηση της CBF λόγω μη πλήρως κατανοητών μηχανισμών που πιθανόν να σχετίζονται με την έκκριση ακετυλοχολίνης, NO, σεροτονίνης ή με την κατανάλωση γλυκόζης.

Γλοιότητα αίματος.

Ο κυριότερος παράγοντας που επηρεάζει την γλοιότητα του αίματος είναι η τιμή του αιματοκρίτη (Hct). Η μείωση της τιμής του Hct έχει ως αποτέλεσμα μείωση της γλοιότητας του αίματος και αύξηση της ροής στα αγγεία, αλλά και μείωση της περιεκτικότητας του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο (CaO₂). Τιμή αιματοκρίτη από 30 έως 34 % οδηγεί σε συνολικά βέλτιστη παροχή οξυγόνου μέσω της μείωσης της γλοιότητας και αύξησης της ροής παράλληλη μείωση της CaO₂.

Διακρανιακό Doppler.

Το διακρανιακό Doppler είναι μία μέθοδος με την οποία μετρώνται και απεικονίζονται σε κυματομορφή οι ταχύτητες ροής (Velocity, V) των μεγάλων εγκεφαλικών αρτηριών[21]. Οι μετρούμενες ταχύτητες ροής είναι οι μέγιστη Vmax, η τελοδιαστολική Vmin, και η μέση Vmean ή Tamn σε συνάρτηση με τον χρόνο. Από τις ταχύτητες ροής είναι δυνατόν να υπολογισθεί ο δείκτης σφυγμικότητας PI από την σχέση: $PI = (Vmax - Vmin) / Vmean$.

Η συχνότερα εξεταζόμενη αρτηρία είναι η μέση εγκεφαλική αρτηρία, λόγω της γωνίας με την οποία κατευθύνεται στο κρανίο και εξαιτίας του

μεγέθους της (80% της CBF κατευθύνονται στις δύο μέσες εγκεφαλικές αρτηρίες). Είναι μία τεχνική αναίμακτη, παρακλίνια, χωρίς επιπλοκές και μπορεί να επαναλαμβάνεται όσες φορές κρίνεται απαραίτητο, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρή κρανιοεγκεφαλική κάκωση[22].

Εγκεφαλική αυτορρύθμιση.

Ο όρος εγκεφαλική αυτορρύθμιση (cerebral autoregulation) περιγράφει τους μηχανισμούς με τους οποίους επέρχεται ισορροπία ανάμεσα στην αιματική εγκεφαλική ροή και τις μεταβολικές ανάγκες του εγκεφαλικού ιστού. Η διατήρηση αυτής της ικανότητας είναι σημαντική για την αποφυγή της δευτεροπαθούς εγκεφαλικής βλάβης, ωστόσο συχνά επηρεάζεται μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση για λόγους που περιλαμβάνουν την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, την ανάπτυξη αγγειόσπασμου και την απελευθέρωση ελευθέρων ριζών οξυγόνου με αποτέλεσμα την επιδείνωση της έκβασης.

Η αυτορρύθμιση επιτυγχάνεται με την μεταβολή της διαμέτρου των προτριχοειδικών αρτηριολίων και ανάλογη μεταβολή των αντιστάσεων ροής και τελικά της αιματικής εγκεφαλικής ροής. Η μεταβολή αυτή δίδει την δυνατότητα διατήρησης σταθερής αιματικής ροής εντός ορισμένων ορίων μεταβολής της τιμής του PaCO₂ και της MAP ή της CPP. Στην πρώτη περίπτωση η αυτορρύθμιση ονομάζεται αντιδραστικότητα στο CO₂ (CO₂ reactivity), ενώ στην δεύτερη περίπτωση αντιδραστικότητα στην πίεση (cerebrovascular pressure reactivity). Ωστόσο συχνά δεν γίνεται ο απαραίτητος διαχωρισμός και αναφέρονται και οι δύο μηχανισμοί αδιάκριτα με τον γενικό όρο εγκεφαλική αυτορρύθμιση.

Η εγκεφαλική αυτορρύθμιση εκτιμάται με τη συσχέτιση των μεταβολών των ταχυτήτων ροής στην μέση εγκεφαλική αρτηρία με την χρήση του διακρανιακού Doppler ως αποτέλεσμα μεταβολών στην αρτηριακή πίεση ή στο PaCO₂ [23].

Αντιδραστικότητα στην πίεση.

Η αυτορρύθμιση που σχετίζεται με την πίεση διαχωρίζεται σε στατική όταν η CBF μεταβάλλεται αργά μετά από την μεταβολή της

πίεσης και σε δυναμική, όταν η μεταβολή είναι ταχεία ως αποτέλεσμα ταχείας μεταβολής της πίεσης[24]. Η αυτορρύθμιση εκτιμάται με μεταβολές στην αρτηριακή πίεση και μέτρηση των αντίστοιχων μεταβολών των ταχυτήτων ροής στην μέση εγκεφαλική αρτηρία με την χρήση του διακρανιακού Doppler. Η συσχέτιση των ταχυτήτων ροής με την ροή στην σύστοιχη έσω καρωτίδα διαπιστώθηκε ως εξαιρετική κατά την διάρκεια ανάλογων χειρισμών.

Η μελέτη της αντιδραστικότητας στην πίεση ακολουθεί δύο διαφορετικές προσεγγίσεις. Της μελέτης των μεταβολών των ταχυτήτων ροής με την αρτηριακή πίεση και με την CPP.

Μελέτη των μεταβολών των ταχυτήτων ροής με την αρτηριακή πίεση.

Η μελέτη της εγκεφαλικής αγγειακής αιμοδυναμικής έχει επιχειρηθεί με απότομη μεταβολή της αρτηριακής πίεσης με μηχανικά μέσα, όπως η αιφνίδια άρση της πίεσης σε αεροθαλάμους στα κάτω άκρα και με μελέτη της παροδικής υπεραιμικής απάντησης στην στιγμιαία πίεση και άρση της πίεσης στην σύστοιχη καρωτίδα. Ως έμμεσος δείκτης απώλειας της αντιδραστικότητας στην πίεση είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί και η παρόμοια μεταβολή της κυματομορφής της αρτηριακής πίεσης και της ταχύτητας ροής ανάλογα με τον αναπνευστικό κύκλο [25].

Οι μέθοδοι αυτές παρουσιάζουν αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες και προτιμάται πλέον η ελεγχόμενη αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης κατά 30% με άνω όριο το θεωρητικό άνω όριο της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης για την CPP, δηλαδή 90-100 mm Hg με χρήση αγγειοσυσπαστικών φαρμακολογικών παραγόντων όπως της νορεπινεφρίνης (0.006-0.1 μg/Kg/min). Πριν και μετά την δοκιμασία καταγράφονται η CPP και η Vmean στην μέση εγκεφαλική αρτηρία, ενώ καταβάλλεται προσπάθεια να παραμείνει σταθερή η τιμή του PaCO₂ σε 34 mmHg περίπου.

Ο Aaslid και οι συνεργάτες θεωρούνται πρωτοπόροι στη μελέτη της απάντησης των ταχυτήτων ροής σε απότομη μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά την διάρκεια νορμοκαπνίας, υποκαπνίας και υπερκαπνίας σε υγιείς εθελοντές[26]. Ως αυτορρύθμιση ορίστηκε από

τους συγγραφείς η εκατοστιαία μεταβολή των CVR/sec, όπου CVR (δείκτης αγγειακών αντιστάσεων) = CPP/Vmax. Η μεταβολή αυτή βρέθηκε αντίστροφα ανάλογη με την μεταβολή του PaCO₂. Οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν την Vmax θεωρώντας ότι η διάμετρος της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας (MCA) παραμένει σταθερή. Αργότερα αμφισβητήθηκε εάν η απότομη πτώση της πίεσης προκαλεί ενεργητική μεταβολή της διαμέτρου των αρτηριολίων αλλά και της MCA και για τον λόγο αυτό προτάθηκε η χρήση της Vmean.

Για την εκτίμηση της αντιδραστικότητας στην πίεση υπολογίζεται αρχικά ο δείκτης αγγειακών αντιστάσεων Στην συνέχεια υπολογίζεται η ισχύς του δείκτη αυτορρύθμισης (strength of autoregulation index, SARi) από τον λόγο της εκατοστιαίας μεταβολής της CPP προς την εκατοστιαία μεταβολή του δείκτη CVR πριν και μετά την δοκιμασία. (%CPP/%CVR). Τιμή του λόγου μικρότερη από 2 δηλώνει ότι η αυτορρύθμιση παραμένει άθικτη.

Κατά διαφορετική προσέγγιση η στατική αντιδραστικότητα στην πίεση θεωρείται ως ο λόγος της εκατοστιαίας μεταβολής του δείκτη CVR προς την εκατοστιαία μεταβολή της MAP (%CVR/%MAP). Ο λόγος ονομάζεται δείκτης αυτορρύθμισης (Index of autoregulation,). Τιμή του δείκτη ίση με 1 δηλώνει πλήρη διατήρηση της αντιδραστικότητας ενώ τιμή 0 πλήρη απουσία.

Η δυναμική αντιδραστικότητα στην πίεση θεωρείται ως η ταχύτητα επαναύξησης της ταχύτητας ροής μετά από ταχεία πτώση της πίεσης η οποία προκαλείται από απότομη άρση της πίεσης σε αεροθάλαμους στα κάτω άκρα. Η φυσιολογική ταχύτητα αύξησης της ταχύτητας ροής είναι 20%/sec, ονομάζεται δυναμική αυτορρύθμιση (dRoR) ή autoregulation index (ARI) και ολοκληρώνεται σε 5 sec.

Η δυναμική αντιδραστικότητα μπορεί επίσης να μετρηθεί με παροδική υπεραϊμική απάντηση μετά από άρση στιγμιαίας πίεσης στην καρωτίδα. Περιγράφεται από τον όρο Transient Hyperaemic Response test THRT, που εκφράζεται εκατοστιαία από τον λόγο της Vmax μετά την δοκιμασία προς τον λόγο της Vmax πριν την δοκιμασία, δηλαδή:

$$(\text{Impulse response function, IRF}) = (\text{Vmax post/Vmax baseline}) * 100.$$

Με την μέθοδο της αύξησης ή μείωσης της αρτηριακής πίεσης είναι δυνατόν να εκτιμηθούν μεμονωμένα στιγμιότυπα της αντιδραστικότητας και όχι η δυναμική εξέλιξη της αντιδραστικότητας στην πορεία του χρόνου, ενώ αυτή καθαυτή αυξομείωση της πίεσης είναι δυνατόν να επηρεάσει της εγκεφαλική αυτορρύθμιση.

Μελέτη των μεταβολών των ταχυτήτων ροής με την CPP.

Το 1996 οι Czosnyka και συνεργάτες παρουσίασαν μέθοδο συνεχούς εκτίμησης της αντιδραστικότητας στην πίεση χρησιμοποιώντας συνεχή μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, συνεχή μέτρηση της ICP και συνεχή μέτρηση των ταχυτήτων ροής με TCD εξέταση[27]. Δεν επιχειρήθηκε προκλητή αυξομείωση της πίεσης αλλά υπολογίστηκαν οι αυτόματες αυξομειώσεις της πίεσης κατά την διάρκεια της νοσηλείας. Κάθε 3 min υπολογιζόταν ο συντελεστής συσχέτισης ανάμεσα στην Vmean ή Vmax και την CPP ο οποίος ονομάστηκε Mx και Sx αντίστοιχα. Οι δείκτες αυτοί κατά τους συγγραφείς θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες αντιδραστικότητας στην πίεση. Θετική τιμή εκτιμάται ως σοβαρή διαταραχή της αυτορρύθμισης. Στα αποτελέσματα τους αναφέρεται ότι η έκβαση επιδεινώνεται, όταν η υπολογιζόμενη αντιδραστικότητα είναι διαταραγμένη και όταν η διαταραχή παρατηρηθεί τις πρώτες δύο μέρες από την κάκωση. Μεταγενέστερα ο δείκτης Mx ως δείκτης αυτορρύθμισης παρουσίασε ικανοποιητική συσχέτιση με τα τεστ αιφνίδιας άρσης της πίεσης σε αεροθάλαμους και με την παροδικής υπεραϊμικής απάντηση σε πίεση της καρωτίδας όταν οι αυτόματες μεταβολές της πίεσης υπερέβαιναν τα 5 mm Hg.

Το 2001 ο ίδιος συγγραφέας σε νεότερη μελέτη κατέδειξε την χρησιμότητα της συνεχούς καταγραφής του δείκτη Mx, ο οποίος μεταβάλλονταν στην διάρκεια του χρόνου στον ίδιο ασθενή και υποδείκνυε τα χρονικά διαστήματα κατά τα οποία η αυτορρύθμιση ήταν επηρεασμένη[28]. Ο στόχος του προσδιορισμού της βέλτιστης τιμής CPP για τον συγκεκριμένο ασθενή την συγκεκριμένη χρονική στιγμή δεν

ήταν συχνά ξεκάθαρος, ωστόσο κατά τους συγγραφείς όταν η αυτορρύθμιση ήταν ακέραια, σχετικά χαμηλή τιμή CPP μπορεί να θεωρηθεί ικανοποιητική, ενώ όταν η αυτορρύθμιση ήταν επηρεασμένη, ο στόχος ήταν η μείωση της ICP, η αύξηση της οποίας είναι δυνατόν να επιδεινώσει την διαταραχή της αυτορρύθμισης.

Σε άλλη μελέτη προτείνεται από τον ίδιο συγγραφέα και νέος δείκτης της αντιδραστικότητας στην πίεση, που τον ονομάζει δείκτη αντιδραστικότητας στην πίεση (Pressure reactivity Index, PRx), ο οποίος αποτελεί τον κινητό συντελεστή συσχέτισης των τελευταίων 40 τιμών ανάμεσα στους μέσους όρους διάρκειας 6 sec της MAP και της ICP[29]. Τιμή θετική υποδηλώνει επηρεασμένη αυτορρύθμιση, ενώ μηδέν ή αρνητική ακέραιη. Ο δείκτης παρουσιάζει και προγνωστική αξία. Εάν είναι μεγαλύτερος από 0.2 για περισσότερο από 6 ώρες, συνδέεται με θανατηφόρα έκβαση. Ο δείκτης αυτός χρησιμοποιήθηκε από τους Steiner και συνεργάτες για τον υπολογισμό της βέλτιστης CPP, οι οποίοι συσχέτισαν την CPP με τον δείκτη PRx. Τιμή CPP που αντιστοιχούσε στην μικρότερη τιμή του δείκτη θεωρήθηκε ως βέλτιστη[30].

Οι Lang και συνεργάτες προτείνουν μία απλούστερη μέθοδο εκτίμησης των ορίων της αυτορρύθμισης στην CPP. Σε συνεχή καταγραφή της ICP, CPP και MAP, η τιμή της CPP η οποία αντιστοιχεί σε μεταβολή της ICP και της MAP σε αντίθετη κατεύθυνση, παριστά το όριο της αυτορρύθμισης[31].

Αντιδραστικότητα στο CO₂

Η εκτίμηση της αντιδραστικότητας στο PaCO₂ είναι δυνατόν να γίνει με την χρήση του διακρανιακού Doppler κατά τον Cigada και συνεργάτες υπολογίζοντας την εκατοστιαία μεταβολή της Vmean στην MCA για κάθε mmHg μεταβολής του PaCO₂ ή του τελοεκπνευστικού διοξειδίου (ETCO₂)[32]. Η μέθοδος στηρίζεται στην παραδοχή, ότι η υποκαπνία μειώνει και η υπερκαπνία αυξάνει την διάμετρο των εγκεφαλικών αρτηριολίων, ότι η διάμετρος της MCA παραμένει αμετάβλητη με μεταβολές του CO₂ και ότι οι μεταβολές της Vmean στην μέση εγκεφαλική αρτηρία συσχετίζονται με μεταβολές προς την ίδια κατεύθυνση της CBF, τουλάχιστον

όταν η αιτιολογία της μεταβολής της Vmean δεν είναι πολυπαραγοντική.

Οι Totaro και συνεργάτες μελέτησαν την αξιοπιστία τεσσάρων μεθόδων για τον υπολογισμό της αντιδραστικότητας στο PaCO₂ σε τρεις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις σε χρόνο 0, 1 και 24 ωρών (reproducibility), χορήγηση μίγματος CO₂ 5% στα εισπνεόμενα αέρια, επανεισπνοή των εκπνεομένων αερίων, παύση της αναπνοής και εγκατάσταση υποκαπνίας με ενεργητικό υπεραερισμό σε υγιείς εθελοντές[33]. Στα αποτελέσματα τους αναφέρουν, ότι η μέθοδος της εισπνοής μίγματος CO₂ και του ενεργητικού υπεραερισμού παρουσίασαν την υψηλότερη αξιοπιστία σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις στην συγκεκριμένη ομάδα ασθενών, αξιολογώντας τον συντελεστή συσχέτισης (Correlation coefficient, r). Ωστόσο από τις δύο μεθόδους η εισπνοή μίγματος CO₂ παρουσίασε σταθερά καλή συσχέτιση στην άμεση και στην καθυστερημένη αναπαραγωγικότητα (r=0.55 και r=0.43 αντίστοιχα), ενώ ο υπεραερισμός μόνο στην άμεση αναπαραγωγικότητα.

Στη MEΘ η συχνότερα χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι η αύξηση του αναπνεόμενου όγκου κατά 20% με σταθερές τις υπόλοιπες παραμέτρους του μηχανικού αερισμού και έλεγχο με διακρανιακό Doppler στη MCA πριν και 15 λεπτά από την μεταβολή του αερισμού και καταγραφή της εκατοστιαίας μεταβολής του μεγέθους της σύστοιχης Vmean ή κατά άλλους και του δείκτη σφυγμικότητας PI. Η επιδιωκόμενη μεταβολή του PaCO₂ είναι 6 mmHg περίπου. Στα μειονεκτήματα περιλαμβάνονται η αύξηση της ενδοθωρακικής πίεσης και η συνεπαγόμενη πιθανή πτώση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης, η πιθανή αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης, η δημιουργία λειτουργικού νεκρού χώρου και η μεταβολή της συσχέτισης EtCO₂ και PaCO₂, αλλά και η μη απόλυτα ελεγχόμενη μεταβολή του PaCO₂.

Έχει επίσης χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά η χορήγηση μίγματος CO₂ στα εισπνεόμενα αέρια, μέθοδος η οποία αίρει τους παραπάνω περιορισμούς αλλά δεν είναι όμως δυνατόν να εφαρμοστεί ευρέως στην κλινική πράξη. Σύμφωνα με την μέθοδο επιχειρείται αύξηση του FiCO₂ σε

βήματα 1.25% από 0% έως 5% σε χρονικό διάστημα 10 min.

Την αξιοπιστία της μεθόδου επηρεάζει και η μέτρηση του μεγέθους της V_{mean} όταν η γωνία πρόσπτωσης στο αγγείο δεν είναι γνωστή. Η χρήση του χρωματικού χάρτη δίδει την δυνατότητα μέτρησης της γωνίας πρόσπτωσης, ενώ όταν δεν υπάρχει αυτή η δυνατότητα, έχει χρησιμοποιηθεί και η μέτρηση του δείκτη PI ο οποίος δεν επηρεάζεται από την γωνία πρόσπτωσης, αλλά όμως οι μεταβολές του επηρεάζονται και από άλλους παράγοντες με κυριότερο τις μεταβολές της καρδιακής συχνότητας. Όταν η τιμή της V_{mean} είναι αξιόπιστη, η συσχέτιση του CO_2 με την V_{mean} αναφέρεται ως ισχυρότερη από αυτή του δείκτη PI.

Η φυσιολογική τιμή της αγγειοδραστικότητας στο CO_2 είναι η εκατοστιαία μεταβολή της V_{mean} , που κυμαίνεται από 2 έως 5% για κάθε μεταβολή 1 mmHg ή 20% για κάθε μεταβολή 1 Kpa του $PaCO_2$ ή $EtCO_2$. Η συσχέτιση ανάμεσα στα TCD ευρήματα (V_{mean} , PI) και του $PaCO_2$ ή $EtCO_2$ είναι γραμμική, με αποτέλεσμα να αναμένεται φυσιολογικά παρόμοια μεταβολή της V_{mean} σε χαμηλές ή υψηλότερες τιμές μεταβολής του CO_2 , είτε η μεταβολή είναι ανοδική είτε καθοδική.

Οι μετρήσεις των ζευγών $PaCO_2$ ή $EtCO_2$ και της V_{mean} ή PI διενεργούνται κατά το χρονικό διάστημα αύξησης του CO_2 . Μετά από πάροδο χρόνου 10 λεπτών από την επίτευξη σταθερής κατάστασης (steady state), υπάρχει η τάση επανόδου της αιματικής ροής και των TCD μετρήσεων στα επίπεδα πριν από την δοκιμασία.

Φυσιολογικά δεν έχουν παρατηρηθεί διαφορές στην αγγειοδραστικότητα του CO_2 ανάμεσα στα εγκεφαλικά ημισφαίρια ούτε διαφορές που να σχετίζονται με το φύλλο.

Με την μέθοδο της χορήγησης μίγματος CO_2 5%, η αύξηση του $EtCO_2$ από 4 % σε 4.9% προκαλεί φυσιολογικά αύξηση της V κατά 31 %. Με την μέθοδο του υπεραερισμού, η μείωση του $EtCO_2$ από 4% σε 2.5% σχετίζεται φυσιολογικά με μείωση της V κατά 28%.

Εκτίμηση της αγγειοδραστικότητας με την χρήση ακεταζολαμίδης.

Η ακεταζολαμίδα (ACZ) είναι αναστολέας της καρβονικής ανυδράσης η οποία καταλύει την αντίδραση $CO_2 + H_2O$ προς H_2CO_3 . Η χορήγηση της προκαλεί αύξηση της συγκέντρωσης H^+ και CO_2 στον εξωκυττάριο χώρο του εγκεφάλου και στο ενδοθήλιο των εγκεφαλικών τριχοειδών, με αποτέλεσμα ταχεία αύξηση της ροής λόγω αγγειοδιαστολής, κυρίως ως αποτέλεσμα δράσης των H^+ . Η χορήγηση ACZ έχει χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της υπολειπόμενης χωρητικότητας του αγγειακού δικτύου (cerebrovascular reserve capacity, CRC) αλλά και για την εκτίμηση της αγγειοδραστικότητας σε ασθενείς με στένωση καρωτίδας[34]. Ως αγγειοδραστικότητα αναφέρεται η εκατοστιαία αύξηση της V_{mean} στην MCA σε χρόνους εξέτασης 5, 10, 15 20 min, ενώ ως CRC η μέγιστη εκατοστιαία αύξηση της αγγειοδραστικότητας. Στους ασθενείς αυτούς η αγγειακή κοίτη των εγκεφαλικών τριχοειδών θεωρείται ότι ήδη έχει διαταθεί, με αποτέλεσμα η χορήγηση ACZ ή CO_2 να μην προκαλεί στατιστικώς σημαντική αύξηση των ταχυτήτων ροής. Η φυσιολογική αύξηση της V_{max} κυμαίνεται από 36 έως 42%, ενώ η περιοχική εγκεφαλική ροή rCBF από 24 έως 26%. Ως πιθανή εξήγηση της διαφοράς στις δύο μεθόδους αναφέρεται η υπόθεση της αγγειοσύσπασης στα κύρια αγγειακά εγκεφαλικά στελέχη από την ACZ.

Με την χρήση του TCD διενεργείται η μέτρηση της V_{mean} στην μέση εγκεφαλική αρτηρία πριν και μετά την χορήγηση της ACZ, η οποία δίδεται συνήθως σε δόση 0.5-1 gr IV σε χρόνο 3 min[35]. Η μέγιστη αγγειοδιαστολή επιτυγχάνεται με δόση 15-18 mg/Kg, η οποία γίνεται εμφανής μετά πάροδο 5 min και λαμβάνει την μέγιστη τιμή σε χρόνο 25 min, ενώ συνήθως η TCD εξέταση διενεργείται σε χρόνο 15 min μετά την έγχυση. Η αγγειοδραστικότητα στην ACZ δεν φαίνεται να επηρεάζεται από την πρόοδο της ηλικίας, σε αντίθεση με την αγγειοδιαστολή που προκαλείται από το CO_2 , όπου η απάντηση μειώνεται σε ηλικιωμένους. Αναφέρεται επίσης ότι η αγγειοδραστικότητα είναι μειωμένη σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 σε σχέση με υγιείς εθελοντές[36]. Σε ασθενείς με χρόνια λήψη ACZ, η δοκιμασία εγκεφαλικής αγγειακής αντιδραστικότητας (cerebrovascular reactivity) αποβαίνει θετική μόνο στην αγγειώ-

ση του καρωτιδικού συστήματος, ενώ οι ταχύτητες ροής στο σπονδυλοβασικό σύστημα μειώνονται, ενδεικτικό ίσως ενεργοποίησης μηχανισμού υποκλοπής[37].

Κλινική χρησιμότητα της εκτίμησης της αυτορρύθμισης.

Μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση επηρεάζεται η εγκεφαλική αυτορρύθμιση ακόμα και με φυσιολογικές τιμές CPP και CBF. Η διαταραχή της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης θα έχει ως αποτέλεσμα δυσανάλογα μεγάλη μεταβολή της CBF προς άνω και αύξηση της ICP σε χειρισμούς αύξησης της CPP ή δυσανάλογα μεγάλη μείωση της CBF σε περίπτωση μείωσης της CPP. Σε ασθενείς με ΚρανιοΕγκεφαλική Κάκωση (ΚΕΚ) η απώλεια της αντιδραστικότητας στην πίεση δεν κατέδειξε επιβάρυνση της έκβασης, σε αντίθεση με την απώλεια αντιδραστικότητας στο CO₂. Σε ασθενείς ωστόσο με διαφορετική ενδοκράνιο παθολογία, όπως στένωση καρωτίδας ή υπαραχνοειδής αιμορραγία, η απώλεια είτε της μίας είτε της άλλης μορφής αυτορρύθμισης σχετίζεται με επιβάρυνση της έκβασης. Ως αιτιολογία είναι δυνατόν να υποθεθεί ότι οι ίδιοι οι χειρισμοί μεταβολής της πίεσης για έλεγχο της αυτορρύθμισης επηρεάζουν την αυτορρύθμιση ή ότι ο αριθμός των ασθενών και των μελετών δεν είναι έως τώρα ικανός να αναδείξει μία στατιστικά σημαντική διαφορά.

Στους ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση η ευενδοτότητα του κρανίου θεωρείται μειωμένη με αποτέλεσμα κάθε μεταβολή της αρτηριακής πίεσης να έχει ως αποτέλεσμα μεγάλη μεταβολή της ICP. Όταν η αυτορρύθμιση παραμένει ακέραια, οι μεταβολές της CPP είναι μεγαλύτερες από αυτές της MAP, διότι η αρτηριακή πίεση και η ICP μεταβάλλονται προς αντίθετη κατεύθυνση. Στην περίπτωση αυτή η αύξηση της ICP μπορεί να αντιμετωπισθεί με αύξηση της MAP, που θα έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της CPP. Αντίθετα, η μείωση της MAP θα έχει ως αποτέλεσμα αύξηση της ICP και μεγαλύτερη μείωση της CPP. Όταν η αυτορρύθμιση είναι επηρεασμένη, οι μεταβολές της αρτηριακής πίεσης και της ICP συντελούνται προς την ίδια κατεύθυνση και η CPP παραμένει σχεδόν στα-

θερή. Στην περίπτωση αυτή, η αύξηση της MAP δεν μπορεί να αντιμετωπίσει την αύξηση της ICP και μάλλον θα την επιδεινώσει και η προσπάθεια μείωσης της ICP αποτελεί την μόνη λύση. Όταν η αυτορρύθμιση είναι επηρεασμένη, η μείωση της MAP είναι δυνατόν να συνοδευτεί και με μείωση της ICP. Η CPP θα παραμείνει σχεδόν αμετάβλητη, αλλά όμως θα μειωθεί η CBF.

Σύμφωνα με τα παραπάνω λοιπόν, όταν η αυτορρύθμιση είναι επηρεασμένη, η διατήρηση CPP άνω των 70 mm Hg είναι δυνατόν να οδηγήσει σε υπεραιμία, ενώ αντίστροφα η διατήρηση σταθερής CPP με ταυτόχρονη μείωση τόσο της αρτηριακής πίεσης όσο και της ICP είναι δυνατόν να οδηγήσει σε μείωση της CBF. Η διατήρηση της τιμής της CPP άνω του ορίου των 70 mm Hg αποτελεί ρεαλιστικό στόχο στους ασθενείς με σοβαρή κρανιοεγκεφαλική κάκωση, ωστόσο δεν εξασφαλίζει σε όλες τις περιπτώσεις συνθήκες ικανοποιητικής CBF, λόγω του άγνωστου βαθμού επηρεασμού της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης. Η διατήρηση της αυτορρύθμισης που σχετίζεται με την αρτηριακή πίεση έχει ως αποτέλεσμα την αρνητική συσχέτιση της MAP με την ICP. Στην αντίθετη περίπτωση, η αύξηση της αρτηριακής πίεσης οδηγεί στην αύξηση της αιματικής ροής και αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης. Η γνώση του ποσοστού διατήρησης της αυτορρύθμισης είναι δυνατόν να καθοδηγήσει την διατήρηση της ενδεδειγμένης αρτηριακής πίεσης για κάθε ασθενή ξεχωριστά κατά τον Czosnyka[38].

Αρκετά νωρίς διαπιστώθηκε η μείωση της δράσης της μαννιτόλης στην ICP σε ασθενείς στους οποίους η αντιδραστικότητα στην πίεση ήταν μειωμένη[39]. Ως αιτιολογία προτείνεται η αύξηση προσφοράς οξυγόνου λόγω μείωσης της γλοιότητας του αίματος εξαιτίας της ωσμωτικής δράσης της μαννιτόλης, Ως αποτέλεσμα, αυξάνονται τα επίπεδα αδενοσίνης με αποτέλεσμα αγγειοσύσπαση και μείωση της ICP ενώ η CBF παραμένει σταθερή. Η αγγειοσύσπαση είναι μειωμένη σε εξάντληση της αντιδραστικότητας στην πίεση με αποτέλεσμα η χορήγηση μαννιτόλης να έχει ως αποτέλεσμα αμετάβλητη ICP και αύξηση της CBF. Με αυτήν την έννοια η εκτίμηση της αντιδραστικότητας στην πίεση

θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως ένα από τα κριτήρια χορήγησης της μαννιτόλης.

Από πολύ νωρίς διαπιστώθηκε ότι η αντιδραστικότητα στο CO₂ σχετίζεται με την έκβαση των ασθενών. Οι Klimgelhofer και συνεργάτες το 1992 σε κλινική μελέτη αναφέρουν ότι η αντιδραστικότητα στο CO₂ ήταν μικρότερη σε αυτούς που κατέληξαν παρά σε αυτούς που παρουσίασαν καλή ανάνηψη, (0.8 και 3.4 αντίστοιχα, ως % μεταβολή της V_{mean} για κάθε μεταβολή 1 mmHg PaCO₂)[40]. Αναβρέθηκε επίσης στατιστικά σημαντική (r = -0.89, p<0.001) αρνητική γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στην ενδοκρανιακή πίεση και στην αντιδραστικότητα στο CO₂.

Το 1989 οι Hassler και συνεργάτες διαπιστώνουν ότι η αντιδραστικότητα στην αύξηση του CO₂ είναι μειωμένη σε περίπτωση εγκατάστασης αγγειόσπασμου μετά από υπαραχνοειδή αιμορραγία, διότι η αγγειακή κοίτη περιφερικά της σύσπασης είναι πλήρως διατεταμένη[41]. Η μείωση της αντιδραστικότητας ενδεχόμενα θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στην διαφορική διάγνωση αγγειόσπασμου και υπεραϊμίας. Καταλήγουν στην διαπίστωση του κινδύνου μείωσης περαιτέρω της CBF, εάν επιχειρηθεί υπεραϊσμός και υποκαπνία σε εγκατεστημένο αγγειόσπασμο. Η χορήγηση νιμοδιπίνης δεν φαίνεται να επηρεάζει την αντιδραστικότητα στο CO₂ σε ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία.

Αρκετές μελέτες καταλήγουν στο συμπέρασμα, ότι η αυτορρύθμιση γενικά είναι επηρεασμένη μετά από υπαραχνοειδή αιμορραγία (SAH)[42]. Η διαταραχή της αυτορρύθμισης είναι δυνατόν να αφορά περιοχικά ή σφαιρικά τον εγκέφαλο και συχνά συσχετίζεται με την βαρύτητα της κλινικής εικόνας ή την εγκατάσταση σοβαρού αγγειόσπασμου. Η ικανότητα αγγειοδιαστολής του εγκεφαλικού αγγειακού δικτύου με την υπερχαπνία προοδευτικά μειώνεται καθώς επιδεινώνεται ο αγγειόσπασμος, ενώ η αντίστοιχη ικανότητα αγγειοσύσπασης με την υποκαπνία παραμένει σχεδόν αμετάβλητη. Δεν έχει καταστεί ακόμα σαφές εάν ο βαθμός της διαταραχής της αυτορρύθμισης είναι σε θέση να προγνώσει την καθυστερημένη εγκατάσταση ισχαιμικής βλάβης λόγω αγγειόσπασμου.

Αρκετά νωρίς χρησιμοποιήθηκε η μέτρηση της αντιδραστικότητας στο CO₂ για την εκτίμηση της δράσης της χορήγησης βαρβιτουρικών. Σε ασθενείς στους οποίους η αντιδραστικότητα στο CO₂ αναβρέθηκε ότι ήταν μειωμένη με τιμή του λόγου μεταβολής CBF/ μεταβολή PaCO₂ μικρότερη από 1, η μείωση της CBF και του CMRO₂ ήταν μειωμένη μετά από χορήγηση βαρβιτουρικών[43]. Η εκτίμηση της αντιδραστικότητας στο CO₂ θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως ένα από τα κριτήρια χορήγησης βαρβιτουρικών.

Μειωμένη αντιδραστικότητα στην ACZ συσχετίζεται με μόνιμη ισχαιμική βλάβη και μη ικανοποιητική έκβαση σε ασθενείς με εγκατεστημένο αγγειόσπασμο. Η χορήγηση ACZ έχει χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της υπολειπόμενης χωρητικότητας του αγγειακού δικτύου (cerebrovascular reserve capacity, CRC) σε ασθενείς με στένωση καρωτίδας

Συμπερασματικά, με τον έλεγχο της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης δεν είναι δυνατόν τουλάχιστον με τους μέχρι σήμερα σε χρήση δείκτες και τεχνικές να υποδειχθεί η βέλτιστη τιμή CPP για κάθε ασθενή ξεχωριστά σε κάθε χρονική στιγμή της παραμονής του στη ΜΕΘ. Ωστόσο είναι σε θέση να δώσει χρήσιμες πληροφορίες για την αποφυγή ακραίων τιμών CPP ή PaCO₂ οι οποίες δεν ευνοούν την διατήρηση ικανοποιητικής CBF μαζί με την υπόλοιπη πολυπαραμετρική παρακολούθηση του εγκεφάλου σε ασθενείς με σοβαρή κρανιοεγκεφαλική κάκωση στη ΜΕΘ.

Βιβλιογραφία

1. Van Baalen B, Odding E, Maas AIR: Traumatic brain injury: Severity and outcome. In Vincent JL (Ed): Yearbook of intensive care medicine, Springer, 2002, pp 673-687.
2. Stocchetti N, Longhi L: Brain trauma. In Kuhlen R, Moreno R, Ranieri M, Rhodes A (Eds): 25 years of progress and innovation in intensive care medicine, Verlagsgeellschaft, 2007, pp 317-24.
3. Maas AIR: Guidelines for management of severe head injury. In Vincent JL (Ed):

- Yearbook of intensive care medicine, Springer, 1996, pp 707-15.
4. Chesnut RM: Guidelines for the management of severe head injury. In Vincent JL (Ed): Yearbook of intensive care medicine, Springer, 1997, pp 749-65.
 5. Leone M, Visintini P, Martin C: Modulation of blood pressure in traumatic brain injury. In Vincent JL: Yearbook of intensive care medicine, Springer, 2007, pp 748-56.
 6. Seder DB, Schmidt JM, Mayer SA: Multimodality monitoring in patients with elevated intracranial pressure. In Vincent JL (Ed): Yearbook of intensive care medicine, Springer, 2008, pp 811-21.
 7. Stocchetti N, Cornio M, Mattioli C: Monitoring intracranial pressure and intracranial compliance in head injury. In Vincent JL (Ed): Yearbook of intensive care medicine, Springer, 1995, pp 887-95.
 8. Geeraerts T, Menon DK: Does ICP monitoring improve outcome after traumatic brain injury? In Kuhlen R, Moreno R, Ranieri M, Rhodes A (Eds): Controversies in intensive care medicine, Verlagsgesellschaft, 2008, pp 239-46.
 9. Citerio G, Stocchetti N: Intracranial pressure and outcome in severe traumatic brain injury: The quest for evidence continues. Intensive Care Med 2008; 34:1173-4.
 10. Matta B, menon D: Severe head injury in the United Kingdom and Ireland. A survey of practice and implications for management. Crit Care Med 1996; 24:1743-8.
 11. Mauritz W, Steltzer H, Bauer P, Dolanski – Aghamanoukjan L, Metnitz P: Monitoring of intracranial pressure in patients with severe traumatic brain injury: An Austrian prospective multicenter study. Intensive Care Med 2008; 34:1208-15.
 12. Marmarou A, Shulman K, Rosende RM: A nonlinear analysis of the cerebrospinal fluid system and intracranial pressure dynamics. J Neurosurg 1978; 48:332-44.
 13. Citerio G, Piger I: Monitoring of intracranial pressure and cerebral compliance. In Vincent JL: Yearbook of intensive care medicine, Springer, 2002, pp 699-708.
 14. Miler JD, Piper IR, Jones PA: Cerebral perfusion pressure and neurointensive care. In Vincent JL (Ed): Yearbook of intensive care medicine, Springer, 1995, pp 857-65.
 15. Cruz J, Jaggi JL, Hoffstad OJ: Cerebral flow, vascular resistance and oxygen metabolism in acute brain trauma: Redefining the role of cerebral perfusion pressure? Crit Care Med 1995; 23:1412-7.
 16. Schneck MJ: Training elevated intracranial pressure. Do we raise or lower the blood pressure? Crit Care Med. 1998; 26:1787-8.
 17. Brain trauma foundation. American association of neurological surgeons. Congress of neurological surgeons. Joint section on neurotrauma and critical care: Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. J Neurotrauma 2007; 24(S1):S1-S106.
 18. Prabhu M, Gupta AK: Cerebral blood flow. In Gupta AK, Summors A: Notes in Neuroanesthesia and critical care, Greenwich Medical Media LTD, 2001, pp 20-2.
 19. Iadecola C, Niwa K: Neural regulation of the cerebral circulation. In Pinsky MR (Ed): Cerebral blood flow. Mechanisms of ischemia, diagnosis and therapy. Springer, 2002, pp 7-16.
 20. Fogarty-Mack P, Young WL: Neurophysiology. In Hemmings HC, Hopkins PM: Foundations of anesthesia. Basic sciences for clinical practice. Mosby, 2006, pp 245-56.
 21. Saver JL, Feldmann E: Basic transcranial Doppler examination: Technique and anatomy. In Babikian VL, Wechsler LR (Eds): Transcranial Doppler ultrasonography. Mosby, 1993, pp 11-28.
 22. Ract C, Le Moigno S, Bruder N, Vigue B: Transcranial Doppler ultrasound goal – directed therapy for the early management

- of severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med* 2007; 33:645-51.
23. White H, Venkatesh B: Applications of transcranial Doppler in the ICU: A review. *Intensive Care Med* 2006; 32:981-94.
 24. Mascia I, Andrews PJ, McKeating EG, Souter MJ, Merrick MV, Piper IR: Cerebral blood flow and metabolism in severe brain injury: The role of pressure autoregulation during cerebral perfusion pressure management. *Intensive Care Med* 2000; 26:202-5.
 25. Moppett IK, Mahajan RP: Transcranial Doppler ultrasonography in anaesthesia and intensive care. *Br J Anaesth* 2004; 93:710-24.
 26. Aaslid R et al: Cerebrovascular autoregulation dynamics in human. *Stroke* 1989; 20:45-52.
 27. Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, Menon D, Pickard J: Monitoring of cerebral autoregulation in head trauma patients. *Stroke* 1996; 27:1829-34.
 28. Czosnyka M, Smielewski P, Piechnik S, Steiner LA, Pickard JD: Cerebral autoregulation following head injury. *J Neurosurg* 2001; 95:756-63.
 29. Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P: Continuous assessment of the cerebral vasomotor reactivity in head injury. *Neurosurgery* 1997; 41:11-7.
 30. Steiner LA, Czosnyka M, Piechnik SK, Smielewski P, Chatfield D, Menon DK, Pickard JD: Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity allows determination of optimal cerebral perfusion pressure in patients with traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2002; 30:733-8.
 31. Lang EW, Chesnut RM: A bedside method for investigating the integrity and critical thresholds of cerebral pressure autoregulation in severe traumatic brain injury patients. *Br J Neurosurg* 2000; 14:117-26.
 32. Cigada M, Marzorati S, Tredici S, Iapichino G: Cerebral CO₂ vasoactivity evaluation by transcranial Doppler ultrasound technique: a standardized methodology. *Intensive Care Med* 2000; 26:729-32.
 33. Totaro R, Marini C, Baldassarre M, Carolei A: Cerebrovascular reactivity evaluated by transcranial Doppler: reproducibility of different methods. *Cerebravasc Dis* 1999; 9:142-5.
 34. Eicke BM, Buss E, Bahr RR, Hajak G, Paulus W: Influence of acetazolamide and CO₂ on extracranial flow volume and intracranial blood flow velocity. *Stroke* 1999; 30:76-80.
 35. Dahl A, Russell D, Rootwelt K, Nyberg-Hansen R, Ketry E: Cerebral vasoreactivity assessed with transcranial Doppler and regional cerebral blood flow measurements. *Stroke* 1995; 26:2302-6.
 36. Fulesdi B, Limburg M, Bereczki D, Michels RP, Neuwirth G, Legem D, Valikovics A, Csiba L: Impairment of cerebrovascular reactivity in long term type 1 diabetes. *Diabetes* 1997; 46:1849-5.
 37. Lampl Y, Kesler A, Lorbeboyn M, Gadot N, Sadeh M: Cerebrovascular reactivity in patients under long term acetazolamide treatment. *Acta Neurol Scand* 2002; 105:59-62.
 38. Czosnyka M: Association between arterial and intracranial pressures. *Br J Neurosurg* 2000; 14:127-8.
 39. Muizelaar JP, Lutz HA, Becker DP: Effect of mannitol on ICP and CBF and correlation with pressure autoregulation in severely head - injured patients. *J neurosurg* 1984; 61:700-6.
 40. Klingelhofer J, Sander D: Doppler CO₂ test as an indicator of cerebral vasoreactivity and prognosis in severe intracranial haemorrhages. *Stroke* 1992; 23:962-6.
 41. Hassler W, Chioffi F: CO₂ reactivity of cerebral vasospasm after aneurismal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir* 1989; 98:167-75.
 42. Sloan MA: Detection of vasospasm following subarachnoid hemorrhage. In Babikian VL, Wechsler LR: *Transcranial*

Doppler ultrasonography, Mosby, 1993, pp 105-27

43. Nordstrom CH, Messeter K, Sunbarg G, Schalen W, Werner M, Ryding E: Cerebral blood flow, vasoreactivity, and oxygen

consumption during barbiturate therapy in severe traumatic brain lesions. J Neurosurg 1988; 68:424-31.

Γλωσσάριο – Glossary.

ACZ : Ακεταζολαμίδη.

ARI : Autoregulation Index, Δείκτης αυτορρύθμισης.

BBB : Blood Brain Barrier, Αιματοεγκεφαλικός φραγμός.

CBF : Cerebral Blood Flow, Εγκεφαλική αιματική ροή.

CMR : Cerebral Metabolic Rate, Ρυθμός εγκεφαλικού μεταβολισμού.

CPP : Cerebral Perfusion Pressure, Εγκεφαλική πίεση διήθησης.

CVR : Cerebrovascular Resistance Index, Δείκτης αγγειακών εγκεφαλικών αντιστάσεων.

ICP : Intracranial pressure, Ενδοκρανιακή πίεση.

MAP : Mean Arterial Pressure, Μέση αρτηριακή πίεση.

MCA : Middle Cerebral Artery, Μέση εγκεφαλική αρτηρία.

PI : Pulsatility (Gosling) Index, Δείκτης σφυγμικότητας.

PVI : Pressure Volume Index, Δείκτης μεταβολής πίεσης μετά από μεταβολή όγκου.

PRx : Pressure Reactivity Index, Δείκτης αντιδραστικότητας στη πίεση.

SAH : Subarachnoid Hemorrhage, Υπαραχνοειδής αιμορραγία.

TCD : Transcranial Doppler, Διακρανιακό Doppler.

V : Velocity, Ταχύτητα ροής.

Vmax : Maximum Velocity, Μέγιστη ταχύτητα ροής.

Vmean: Mean Velocity, Μέση ταχύτητα ροής.

Vmin : Minimum Velocity, Τελοδιαστολική ταχύτητα ροής.

KEK : Κρανιοεγκεφαλική κάκωση, Traumatic Head Injury.

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ:

Βάκαλος Αριστείδης: Αναισθησιολόγος-Εντατικολόγος, Διευθυντής ΜΕΘ ΓΝ Ξάνθης
Διεύθυνση: Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Ξάνθης, Περιοχή Νεάπολη Ξάνθης,
67 100 Ξάνθη

Τηλ - fax: 25410 47397

Website: <http://www.hosp-xanthi.gr/domi/meth.htm>

Email: meth@hosp-xanthi.gr

Λέξεις κλειδιά: Διακρανιακό Doppler (Transcranial Doppler), Εγκεφαλική αυτορρύθμιση (cerebral autoregulation), Κρανιοεγκεφαλική κάκωση (Traumatic Brain Injury)