

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Παθοφυσιολογική και κλινική προσέγγιση της αυτορρυθμιστικής ικανότητας των εγκεφαλικών αγγείων

Η εγκεφαλική αυτορρύθμιση συνιστά την ενδογενή ικανότητα του δικτύου των εγκεφαλικών αγγείων να διατηρούν την αιματική ροή σταθερή, ανεξάρτητα από τις μεταβολές της πίεσης άρδευσης του εγκεφάλου ή της συστηματικής αρτηριακής πίεσης, με απώτερο σκοπό την κάλυψη των μεταβολικών αναγκών του εγκεφάλου. Το παθοφυσιολογικό υπόστρωμα της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης είναι ιδιαίτερα πολύπλοκο και εντοπίζεται σε αντιδράσεις κυρίως του ενδοθηλίου και των λείων μυϊκών ινών των αγγείων. Παρά το γεγονός ότι όλες οι φυσιολογικές παράμετροι τροποποιούν την αυτορρυθμιστική ικανότητα, η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα αναγνωρίζεται ως μείζονος σημασίας παράγοντας. Οι ενδοφλέβιοι αναισθητικοί παράγοντες και κυρίως η προποφόλη σε συνήθεις κλινικές δόσεις δεν επηρεάζουν την ικανότητα αυτορρύθμισης των εγκεφαλικών αγγείων. Αντίθετα, όλα τα πτητικά αναισθητικά, εκτός από το σεβοφλουράνιο, προκαλούν δοσοεξαρτώμενη καταστολή της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης, η οποία αποκαθίσταται με την εφαρμογή υποκαπνίας. Το ξένον αποτελεί το μόνο πτητικό αναισθητικό που δεν εξασκεί κάποια επίδραση στην εγκεφαλική αυτορρύθμιση. Η παρακολούθηση της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης θεωρείται αναγκαία για τη βέλτιστη κλινική διαχείριση ασθενών με επικείμενη ή εγκατεστημένη εγκεφαλική βλάβη. Ο συνεχής προσδιορισμός της είναι πλέον εφικτός μέσω της τεχνολογίας του διακρανιακού Doppler, η εφαρμογή του οποίου είναι ιδιαίτερα σημαντική για την παρακολούθηση των οξέων μεταβολών της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης. Σύμφωνα με την αντίδραση των εγκεφαλικών αγγείων σε βραδεία ή ταχεία μεταβολή της συστηματικής αρτηριακής πίεσης, η εγκεφαλική αυτορρύθμιση διακρίνεται, αντίστοιχα, σε στατική (βραδεία αντίδραση) ή δυναμική (ταχεία αντίδραση), ενώ η μελέτη της επάρκειας της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης μπορεί να πραγματοποιηθεί με αυτόματες ή προκλητές τεχνικές μέτρησης. Από τις εφαρμοζόμενες μεθόδους προσδιορισμού της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης έως σήμερα, δεν έχει καθιερωθεί κάποια ως μέθοδος επιλογής. Η δοκιμασία της φαρμακολογικής προκλητής στατικής αυτορρύθμισης θεωρείται ως η πλέον ισχυρή και επαναλήψιμη παρακλινία μέθοδος, ενώ η αυτόματη δυναμική αυτορρύθμιση χαρακτηρίζεται από ικανοποιητική κλινική ισχύ.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο εγκέφαλος συνιστά ένα μεταβολικά ενεργό όργανο, το οποίο απαιτεί συνεχή παραγωγή οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών. Η ενδογενής ικανότητα του δικτύου των εγκεφαλικών αγγείων να παρέχουν σταθερή εγκεφαλική αιματική ροή (cerebral blood flow, CBF) ανεξάρτητα από τις μεταβολές της πίεσης άρδευσης του εγκεφάλου (cerebral perfusion pressure, CPP) ή της μέσης συστηματικής αρτηριακής πίεσης (mean systemic blood pressure, mSBP), έτσι ώστε να καλύπτονται οι μεταβολικές απαιτήσεις του

εγκεφάλου, ορίζεται ως εγκεφαλική αυτορρύθμιση (cerebral autoregulation, CA) και περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Lassen το 1959.¹

Αυτή επιτυγχάνεται με τη μεταβολή των αντιστάσεων των εγκεφαλικών αγγείων (cerebral vascular resistance, CVR). Πιο συγκεκριμένα, σε συνθήκες υπότασης τα αγγεία του εγκεφάλου αντιδρούν με αγγειοδιαστολή, ενώ σε υπέρταση με αγγειοσυσπασση. Η αυτορρυθμιστική αγγειοσυσπασση είναι μικρότερης έκτασης (μέγιστο περίπου 8–10% της βασικής διαμέτρου) σε σύγκριση με την αγγειοδιαστολή

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2011, 28(5):611–620
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2011, 28(5):611–620

Γ.Γ. Τσαούση

Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «ΑΧΕΠΑ»,
Θεσσαλονίκη

The pathophysiology
of cerebrovascular reactivity
and its clinical approach

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Διακρανιακό Doppler
Δυναμική εγκεφαλική αυτορρύθμιση
Εγκεφαλική αιματική ροή
Στατική εγκεφαλική αυτορρύθμιση

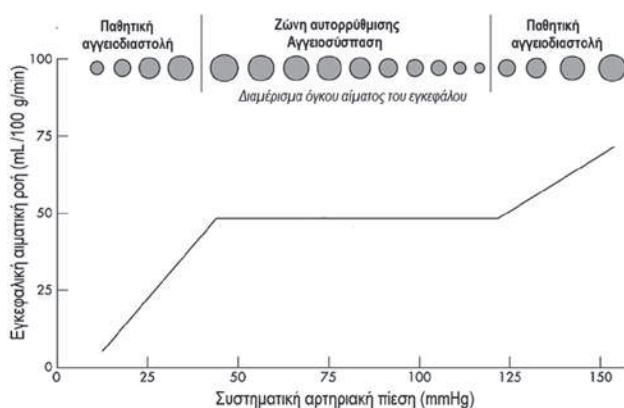
Υποβλήθηκε 27.11.2010
Εγκρίθηκε 13.12.2010

(μέχρι 65% της βασικής διαμέτρου). Συνεπώς, οι μεταβολές του όγκου αίματος του εγκεφάλου (cerebral blood volume, CBV) είναι περισσότερο εκσεσημασμένες σε υπόταση παρά σε υπέρταση (εικ. 1). Τα όρια της αυτορρυθμιστικής ικανότητας των εγκεφαλικών αγγείων αντανακλούν τα σημεία όπου οι αγγειοκινητικές ρυθμίσεις εξαντλούνται, με συνέπεια οι CVR να μην μπορούν πλέον να τροποποιηθούν, προκειμένου να διατηρήσουν σταθερή τη CBF.²

Η φυσιολογική CBF, η οποία μεταβάλλεται σημαντικά ανάλογα με τις ιστικές απαιτήσεις, υπολογίζεται στα 50 mL/100 g/min και είναι υψηλότερη στα παιδιά και στους εφήβους, ενώ μειώνεται σταδιακά με την πάροδο της ηλικίας. Όταν η CBF κυμαίνεται από 15–20 mL/100 g/min, επέρχεται αναστρέψιμη νευρωνική βλάβη, ενώ σε επίπεδα <10–15 mL/100 g/min η βλάβη καθίσταται μη αναστρέψιμη.^{2,3}

2. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΞΑΣΦΑΛΙΣΗΣ ΤΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΑΥΤΟΡΡΥΘΜΙΣΗΣ

Οι νευρώνες και τα αστροκύτταρα βρίσκονται σε ανατομική γειτνίαση και συνεργάζονται λειτουργικά με τις λείες μυϊκές ίνες και τα ενδοθηλιακά κύτταρα των εγκεφαλικών αγγείων, συνιστώντας μια ενιαία λειτουργική μονάδα που ονομάζεται νευροαγγειακή μονάδα. Το τοίχωμα των μεγαλύτερης διαμέτρου εγκεφαλικών αρτηριών από έσω προς τα έξω αποτελείται από τρεις στιβάδες (ενδοθηλιακά κύτταρα, λείες μυϊκές ίνες και λεπτομηνιγγικά κύτταρα), ενώ εξωτερικά περιβάλλεται από νευρικές ίνες. Οι μικρότερης διαμέτρου αρτηρίες και τα αρτηριόλια, τα οποία διατρέχουν την επιφάνεια του εγκεφάλου, δεν περιβάλλονται από νευρικές ίνες, η δράση των οποίων πρακτικά υποκαθίσταται από αγγειοδραστικές ουσίες που απελευθερώνονται από τα ποδοκύτταρα των αστρογλοϊακών κυττάρων, τα οποία συμμετέχουν στα νευροαγγειακά σήματα. Τα κύτταρα των



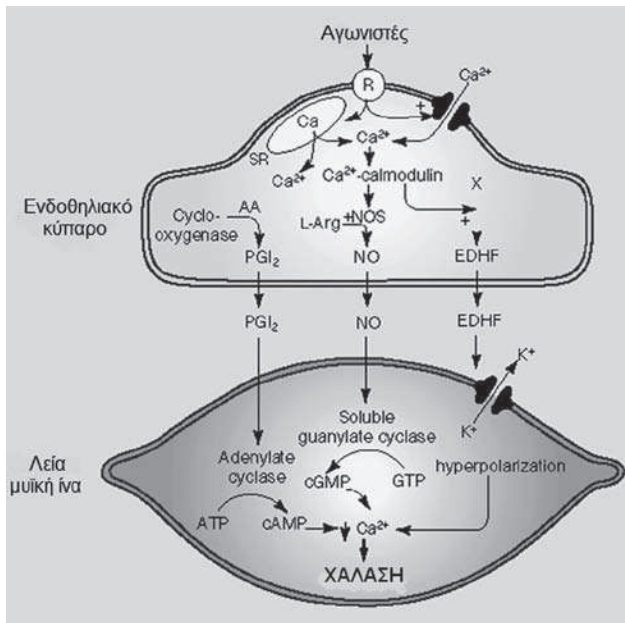
Εικόνα 1. Καμπύλη της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης.

λείων μυϊκών ινών μετατρέπουν τα χημικά σήματα που προέρχονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τους νευρώνες και τα αστροκύτταρα σε μεταβολές της διαμέτρου των αγγείων.⁴

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η CA είναι μια πολύπλοκη διαδικασία στην οποία εμπλέκονται ρυθμιστικοί μηχανισμοί που ενεργοποιούνται από τη νευροαγγειακή μονάδα. Αυτοί συνίστανται σε μεταβολικούς, μυογενείς και νευρογενείς μηχανισμούς, οι οποίοι φαίνεται ότι δρουν συνεργικά μεταξύ τους.^{3,4} Αναλυτικότερα:

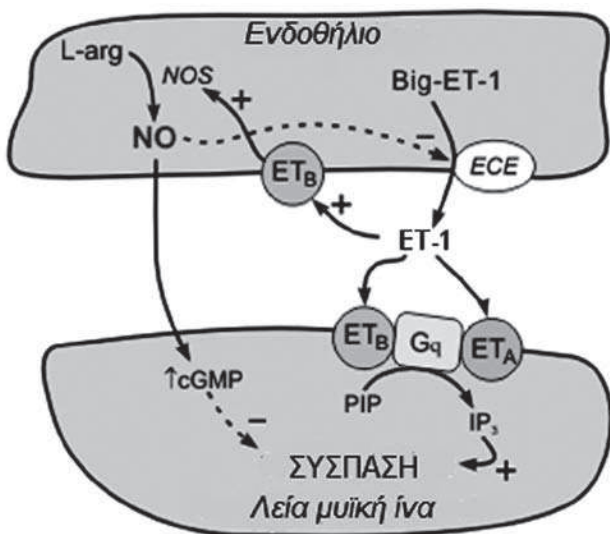
Η μεταβολική ρύθμιση εξασκεί τη δράση της στα μικρότερου μεγέθους αγγεία, ενώ ενεργοποιείται από την αγγειοκινητική επίδραση μεταβολικών παρεγγυματικών παραγόντων και ενδοθηλιακών ουσιών. Πιο συγκεκριμένα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα παράγουν ισχυρούς αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες όπως το νιτρικό οξείδιο (nitric oxide, NO), η προστακυκλίνη (prostacyclin, PGI₂) και ο ενδοθηλιακός παράγοντας υπερπόλωσης (endothelium-derived hyperpolarizing factor, EDHF), αλλά και αγγειοσπαστικούς παράγοντες όπως η ενδοθηλίνη 1 (endothelin, ET-1) και ο ενδοθηλιακός αγγειοσπαστικός παράγοντας (endothelium-derived constrictor factor, EDCF). Η απελευθέρωση των ενδοθηλιακών αγγειοδραστικών παραγόντων προκαλείται είτε από τις μεταβολές της διατοίχωματικής πίεσης κατά μήκος του αγγείου, είτε από την ενεργοποίηση ενδοθηλιακών υποδοχέων από ένα σημαντικό αριθμό διαμεσολαβητών, όπως η ακετυλοχολίνη, η βραδυκινίνη, η ουσία-P, η αδενοσίνη, το αραχιδονικό οξύ, τα λευκοτριένια, οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου κ.ά. Μετά από την απελευθέρωσή τους, οι τρεις αγγειοδιασταλτικοί ενδοθηλιακοί παράγοντες δρουν στις παρακείμενες λείες μυϊκές ίνες του τοιχώματος των αγγείων. Το NO προκαλεί αύξηση των επιπέδων του κυκλικού GMP, η PGI₂ του κυκλικού AMP, ενώ ο EDHF προκαλεί υπερπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης μέσω της διάνοιξης των διαύλων καλίου που ενεργοποιούνται από το ασβέστιο (K⁺_{ca}). Το τελικό αποτέλεσμα είναι η μείωση του ενδοκυττάρου ασβεστίου, που οδηγεί σε αγγειοδιαστολή (εικ. 2).

Η ET-1 συνιστά το σημαντικότερο ενδοθηλιακό παράγοντα με αγγειοσπαστική δράση. Μετά την απελευθέρωση της συνδέεται με τους υποδοχείς των παρακείμενων λείων μυϊκών ινών και προκαλεί την απελευθέρωση ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο, το οποίο προκαλεί σύσπαση των λείων μυϊκών ινών. Ο συγκεκριμένος μηχανισμός ενεργοποιείται μέσα σε λίγα δευτερόλεπτα. Θα πρέπει να επισημανθεί ότι οι υποδοχείς της ET-1 διακρίνονται σε τύπου A (ETA) και τύπου B (ETB). Καθώς, υπό φυσιολογικές συνθήκες, στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων κυριαρχούν οι ETA υποδοχείς, η ET-1 επιδρά κυρίως στη σύσπαση. Οι



Εικόνα 2. Μηχανισμός πρόκλησης αγγειοδιαστολής των εγκεφαλικών αγγείων έπειτα από ενεργοποίηση της μεταβολικής ρύθμισης.

υποδοχείς ETB, εκτός από τις λείες μυϊκές ίνες, εντοπίζονται και στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η σύνδεση της ET-1 με τους ενδοθηλιακούς ETB υποδοχείς ενεργοποιεί το σχηματισμό του NO, το οποίο θα προκαλέσει αγγειοδιαστολή, όταν για κάποιο λόγο δεν ενεργοποιηθεί ο ETA υποδοχέας των λείων μυϊκών ινών (εικ. 3). Σε βλάβη του ενδοθηλίου των αγγείων μετά από αθηροσκλήρυνση, ισχαιμία ή επαναιμάτωση μειώνεται η παραγωγή των αγγειοδιασταλτικών παραγόντων, με τελικό αποτέλεσμα τη μη αντιρρόπηση



Εικόνα 3. Δράση της ενδοθελίνης-1 στις λείες μυϊκές ίνες των εγκεφαλικών αγγείων.

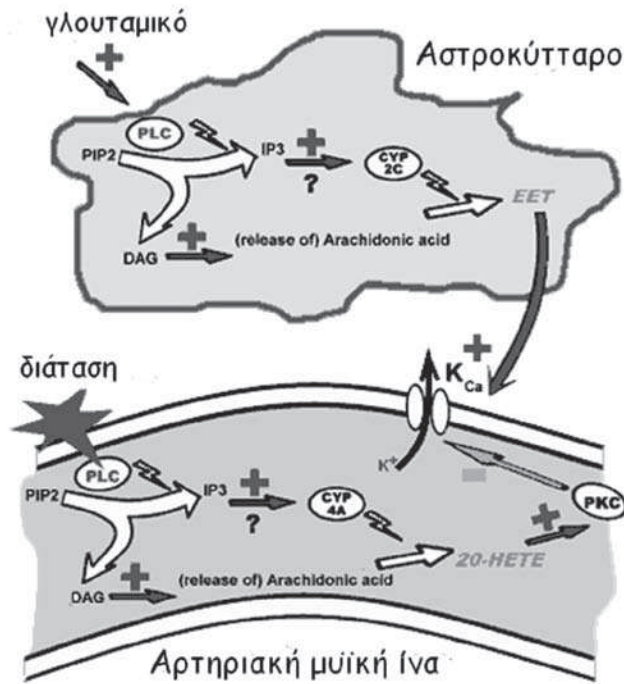
του αυξημένου τόνου των εγκεφαλικών αγγείων.

Η μυογενής ρύθμιση αποτελεί την ενδογενή ικανότητα των λείων μυϊκών ινών του τοιχώματος των αγγείων να αντιδρούν στις μεταβολές της CPP (δράση Bayliss), τροποποιώντας τις CVR, ως απάντηση στις μεταβολές της διατοχωματικής πίεσης των αγγείων αντίστασης (μικρές αρτηρίες και αρτηριόλια). Η συγκεκριμένη αντίδραση αναστέλλεται από τη βλάβη του ενδοθηλίου. Πιο συγκεκριμένα, η αύξηση της CPP αυξάνει τη διατοχωματική πίεση των αγγείων, η οποία οδηγεί στην απελευθέρωση αραχιδονικού οξέος, μέσω της ενεργοποίησης της φωσφολιπάσης C (PLC). Στο κυτόχρωμα P450 (CYP 4A2), το αραχιδονικό οξύ μετατρέπεται σε 20-υδροξυ-εικοσατετρανοϊκό οξύ (20 HETE), το οποίο προκαλεί αναστολή των διαύλων K^{+}_{Ca} . Αυτό προκαλεί εκπόλωση της μεμβράνης των λείων μυϊκών ινών, η οποία σε συνδυασμό με την ταυτόχρονη ενεργοποίησή τους (πιθανόν μέσω της αύξησης των επιπέδων του ενδοκυττάριου ασβεστίου) καταλήγει σε σύσπαση των εγκεφαλικών αγγείων.

Αντίθετα, σε περίπτωση μείωσης της CPP, η παραπάνω αντίδραση λαμβάνει χώρα στα αστροκύτταρα όπου, υπό την επίδραση του γλουταμινικού οξέος, απελευθερώνεται αραχιδονικό οξύ, το οποίο όμως στην παρούσα περίπτωση μετατρέπεται σε εποξυ-εικοσατριενοϊκό οξύ (EET). Αυτό διαχέεται στον παρακείμενο λείο μυ, ενεργοποιεί τους διαύλους K^{+}_{Ca} , αναστέλλει τη δράση του HETE, προκαλώντας τελικά αγγειοδιαστολή (εικ. 4).

Η νευρογενής ρύθμιση θεωρείται λιγότερο σημαντική, καθώς ενεργοποιείται μόνον όταν εξασθενήσει η μεταβολική και η μυογενής αντίδραση. Εξασκεί τη δράση της μέσω ενός εκτεταμένου νευρικού δικτύου συμπαθητικών ινών, που τροποποιούν (μέσω της απελευθέρωσης νοραδρεναλίνης) τη διάμετρο, τόσο των μεγάλου (>200 μm), όσο και των μικρού μεγέθους (15–20 μm) αγγείων. Η διέγερση των β_1 -αδρενεργικών υποδοχέων οδηγεί σε αγγειοδιαστολή, ενώ η διέγερση των α_2 -αδρενεργικών υποδοχέων προκαλεί αγγειοσύσπαση. Η ενεργοποίηση των α -αδρενεργικών συμπαθητικών ινών μετατοπίζει τα όρια της αυτορρύθμισης προς υψηλότερες πιέσεις, ενώ μια οξεία απονεύρωση (π.χ. νευρογενής καταπληξία) προς χαμηλότερες πιέσεις. Η αγγειοδιασταλτική δράση των παρασυμπαθητικών ινών έχει μικρότερη κλινική επίδραση. Η συμπαθητική και η παρασυμπαθητική νεύρωση είναι πιο ασθενής στην οπίσθια κυκλοφορία και γι' αυτό, σε καταστάσεις υπερτασικής εγκεφαλοπάθειας, η περιοχή αυτή προσβάλλεται σημαντικότερα.

Πρόσφατα, έχει εντοπιστεί ένας ακόμη τύπος νευρώνων που φαίνεται ότι συμμετέχει στη CA, οι μη αδρενεργικοί μη χολινεργικοί νευρώνες, οι οποίοι χρησιμοποιούν ως



Εικόνα 4. Μυογενής μηχανισμός της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης.

νευροδιαβιβαστή το NO. Τέλος, μονοαμινεργικοί πυρήνες του εγκεφαλικού στελέχους φαίνεται ότι επίσης επηρεάζουν τον αγγειακό τόνο.

Αν και ο ακριβής λειτουργικός ρόλος της περιαγγειακής νεύρωσης στον εγκέφαλο δεν έχει αποσαφηνιστεί, θεωρείται ότι είναι κυρίως ρυθμιστικός μέσω της απελευθέρωσης αγγειοδιασταλτικών (NO, ακετυλοχολίνη, αγγειοδραστικό εντερικό πολυπεπτίδιο, πεπτίδιο σχετιζόμενο με το γονίδιο της καλσιτονίνης, ουσία P, νευροκίνη Α) και αγγειοσυσπαστικών παραγόντων (νοραδρεναλίνη, νευροπεπτίδιο Υ, σεροτονίνη), οι οποίοι επιδρούν κυρίως στους ενδοθηλιακούς υποδοχείς.

3. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΑΥΤΟΡΡΥΘΜΙΣΗ

3.1. Συστηματική αρτηριακή πίεση (SBP)

Όπως προκύπτει από κλινικές μελέτες, το εύρος των ορίων της αυτορρύθμισης των εγκεφαλικών αγγείων παρουσιάζει σημαντική διακύμανση. Κλασικά, υπάρχει η αντίληψη ότι η CBF διατηρείται σταθερή σε ένα εύρος μεταβολών της mSBP από 50–150 mmHg. Τα όρια αυτά δεν συνιστούν συγκεκριμένα σημεία, αλλά σημεία καμψής στα οποία αρχίζει να μεταβάλλεται σημαντικά η διαβάθμιση της σχέσης πίεση/ροή. Είναι ευρέως γνωστό ότι η χρόνια υπέρταση ή η συμπαθητική διέγερση επιφέρουν τη μετατόπιση των

ορίων προς υψηλότερες τιμές πίεσης. Διάφοροι παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων της ενδοκράνιας παθολογίας και των αναισθητικών φαρμάκων, εξασκούν επιπρόσθετη δράση στη διακύμανση των συγκεκριμένων ορίων.^{5,6}

3.2. Μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα (PaCO₂)

Το διοξείδιο του άνθρακα (CO₂) αποτελεί ισχυρό ρυθμιστή της CBF. Υφίσταται ταχεία διάχυση διά μέσου του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, επιδρά στο pH του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ) που περιβάλλει τα εγκεφαλικά αγγεία, μέσω της απελευθέρωσης κατιόντων υδρογόνου (H⁺), με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση του τόνου των αρτηριολίων. Τα H⁺ εξουδετερώνονται με ενεργό μεταφορά διττανθρακικών ιόντων στο ΕΝΥ. Η συγκεκριμένη αντίδραση ονομάζεται αντιδραστικότητα των εγκεφαλικών αγγείων στο CO₂, η οποία για άγνωστο λόγο παρουσιάζει σημαντική μεταβλητότητα μεταξύ των διαφόρων περιοχών του εγκεφάλου. Αν και ο χρόνος ενεργοποίησης του συγκεκριμένου μηχανισμού διαφέρει σημαντικά από άτομο σε άτομο, κατά μέσον όρο υπολογίζεται στις 6–10 ώρες.^{2,7} Μεταβολή της PaCO₂ κατά 1 mmHg επιφέρει αντίστοιχη μεταβολή της CBF κατά 3–4%.^{2,5}

Η απάντηση της CBF στην PaCO₂ περιορίζεται από τη μέγιστη αγγειοδιαστολή σε ακραία υπερκαπνία ή μέγιστη αγγειοσύσπαση σε μέγιστη υποκαπνία κατά παρόμοιο τρόπο με την αυτορρύθμιση της SBP. Θα πρέπει να επισημανθεί ότι η απότομη εγκατάσταση νορμοκαπνίας μετά από χρόνια υποκαπνία ή υπερκαπνία μπορεί να οδηγήσει σε σχετική εγκεφαλική υπεράρδευση ή υποάρδευση, αντίστοιχα.^{7,8}

Ο αρτηριακός τόνος, όπως καθορίζεται από την SBP, τροποποιεί την επίδραση της PaCO₂ στη CBF. Σε φυσιολογική mSBP, η απάντηση της CBF για τιμές PaCO₂ από 20–80 mmHg είναι σχεδόν γραμμική, ενώ σε υπόταση η σχέση αυτή εξασθενεί και μηδενίζεται σε τιμές mSBP 30 mmHg. Ο διπλασιασμός της PaCO₂ από τα 40 στα 80 mmHg σχεδόν διπλασιάζει τη CBF, ενώ ο υποδιπλασιασμός της από τα 40 στα 20 mmHg υποδιπλασιάζει τη CBF.⁷ Η PaCO₂ τροποποιεί τα όρια της αυτορρύθμισης, καθώς η υποκαπνία διευρύνει το plateau αυτορρύθμισης, δηλαδή βελτιώνει τη CA, ενώ η υπερκαπνία το περιορίζει, δηλαδή επιβαρύνει τη CA.^{5,7,8}

3.3. Μερική πίεση οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα (PaO₂)

Σε φυσιολογικά όρια διακύμανσης, η PaO₂ δεν εξασκεί κάποια σημαντική επίδραση στη CBF. Σε τιμές PaO₂ <50 mmHg επέρχεται σημαντική αύξηση της CBF, ενώ σε

τιμές $\text{PaO}_2 < 30 \text{ mmHg}$ η CBF σχεδόν διπλασιάζεται. Το όριο για υποξική αγγειοδιαστολή υφίσταται σε κορεσμό του αρτηριακού αίματος που ανέρχεται σε 90–92%. Σε φυσιολογική ατμοσφαιρική πίεση, η υπερωξία μειώνει τη CBF κατά 10–15%, ενώ η υπερβαρική οξυγόνωση μπορεί να προκαλέσει περαιτέρω μείωση της CBF.⁷

3.4. Αιματοκρίτης

Η αναιμία, αν και αυξάνει τη CBF μέσω της μείωσης της γλοιότητας του αίματος και των CVR, σε συνδυασμό με την αύξηση της καρδιακής παροχής, επιβαρύνει την ιστική οξυγόνωση του εγκεφάλου, εξ αιτίας της συνοδού μείωσης της περιεκτικότητας του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο. Από πειραματικά και κλινικά δεδομένα προκύπτει ότι σε ήπια αναιμία η επερχόμενη αύξηση της CBF μπορεί να υπερκεράσει αποτελεσματικά τη μείωση της περιεκτικότητας του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο, με τελικό αποτέλεσμα τη συνολική αύξηση της παροχής οξυγόνου στον εγκέφαλο. Όμως, σε συνθήκες μέτριας και σοβαρής αναιμίας αυτό καταργείται και πρακτικά επέρχεται σημαντική επιβάρυνση της εγκεφαλικής οξυγόνωσης.^{9,10}

Παρά το γεγονός ότι επίπεδα αιμοσφαιρίνης που ανέρχονται στα 7 g/dL γίνονται καλά ανεκτά από τους περισσότερους βαρέως πάσχοντες ασθενείς, κάτι τέτοιο φαίνεται ότι δεν ισχύει και για ασθενείς με σοβαρή ενδοκράνια παθολογία, όπου διαπιστώθηκε ότι επιβαρύνουν τις υπόλοιπες φυσιολογικές παραμέτρους και την κλινική τους έκβαση. Αν και έως σήμερα δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες που να αξιολογούν τα βέλτιστα όρια μετάγγισης σε ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση ή άλλη ενδοκράνια παθολογία (η επίπτωση της αναιμίας δεν είναι αναγκαστικά ίδια για όλες τις σοβαρές νευρολογικές καταστάσεις), οι περισσότεροι μελετητές φαίνεται ότι συγκλίνουν στη διατήρηση της αιμοσφαιρίνης σε επίπεδα 9–11 g/dL.⁹

3.5. Θερμοκρασία

Αν και η επίδραση των μεταβολών της θερμοκρασίας στη CA είναι ασθενής, αναφέρεται επιβάρυνση αυτής σε ήπια υποθερμία και προαγωγή της σε συνθήκες υπερθερμίας.¹¹

3.6. Φαρμακολογικοί παράγοντες

Με εξαίρεση το σεβοφλουράνιο, όλα τα πτητικά αναισθητικά καταστέλλουν δοσοεξαρτώμενα την ικανότητα αυτορρύθμισης των εγκεφαλικών αγγείων (άμεση ενδογενής μείωση της τάσης του αρτηριακού τοιχώματος), μέχρις ότου η CBF να εξαρτάται πλέον γραμμικά από την

SBP.^{5,7,12} Οι Schlünzen et al έδειξαν ότι, μολονότι τα πτητικά αναισθητικά προκαλούν τοπικές μεταβολές της CBF, η σφαιρική CBF παραμένει ανεπηρέαστη.¹³ Κατά προσέγγιση, η σειρά αύξησης της CBF είναι αλοθάνιο>ενφλουράνιο>δεσφλουράνιο>ισοφλουράνιο>σεβοφλουράνιο.¹² Η CA παραμένει άθικτη κατά τη χορήγηση σεβοφλουρανίου σε δόσεις 0,5–1,5 MAC.¹⁴ Σε υψηλότερες δόσεις, ενώ η αγγειοσύσπαση στην υποκαπνία διατηρείται, η αγγειοδιαστολή εξ αιτίας της υπερκαπνίας ενισχύεται, προκαλώντας ταχύτερη αύξηση της CBF.¹⁴ Η χορήγηση πρωτοξειδίου του αζώτου προκαλεί ήπια επιβάρυνση της CA, η οποία καθίσταται πιο σημαντική όταν χορηγείται ταυτόχρονα με πτητικούς παράγοντες, ειδικά σε ασθενείς με μειωμένη ενδοκράνια ευενδοτότητα.^{7,12} Το ξένον αποτελεί το μόνο πτητικό αναισθητικό που δεν εξασκεί κάποια επίδραση στη CA.⁷ Η διαταραχή της αυτορρύθμισης εξ αιτίας της χορήγησης πτητικών αναισθητικών αποκαθίσταται με την υποκαπνία και μάλιστα η αποκατάσταση είναι ταχύτερη για το ισοφλουράνιο σε σύγκριση με το σεβοφλουράνιο.^{7,15}

Όλα τα ενδοφλέβια αναισθητικά, όπως η θειοπεντάλη, η ετομιδάτη, η προποφόλη, οι βενζοδιαζεπίνες και η δεξμεδετομιδίνη, σε συνήθεις κλινικές δόσεις δεν επηρεάζουν την απάντηση των εγκεφαλικών αγγείων στο CO_2 και την ικανότητα αυτορρύθμισης των εγκεφαλικών αγγείων, αν και τα δεδομένα σχετικά με τη δεξμεδετομιδίνη δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένα.^{7,12,16,17} Μάλιστα, η ικανότητα αυτορρύθμισης παραμένει άθικτη κατά τη χορήγηση προποφόλης σε επίπεδα PaCO_2 έως 55 mmHg.¹⁶ Ενώ οι βενζοδιαζεπίνες και η δεξμεδετομιδίνη εξασκούν αμελητέα επίδραση στην αιμοδυναμική και στο μεταβολισμό του εγκεφάλου, η θειοπεντάλη, η ετομιδάτη και η προποφόλη προκαλούν δοσοεξαρτώμενη μείωση τόσο της CBF, όσο και του μεταβολισμού του εγκεφάλου.^{7,12,16} Η κεταμίνη αποτελεί το μόνο ενδοφλέβιο αναισθητικό το οποίο αυξάνει τη CBF και επιβαρύνει τη CA.⁷

Τα οπιοειδή (φαιτανύλη, ρεμφαιτανύλη, σουλφαιτανύλη, αλφαιτανύλη) μόνο σε υψηλές δόσεις προκαλούν μείωση της CBF και του μεταβολισμού του εγκεφάλου, χωρίς όμως να μεταβάλλουν την αντιδραστικότητα στο CO_2 και τη CA.^{7,12} Υπάρχουν αναφορές ότι σε αυξημένες δόσεις η ρεμφαιτανύλη και η σουλφαιτανύλη προκαλούν εκλεκτική μείωση της ταχύτητας της αιματικής ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία.¹²

Οι συνήθεις αγγειοσυσπαστικοί (αδρεναλίνη, νοραδρεναλίνη, ντοβουταμίνη, ντοπεξαμίνη) και αγγειοδιασταλτικοί (νιτροπροσωσικό νάτριο) παράγοντες δεν επηρεάζουν τη CA, καθώς δεν επιδρούν άμεσα στον τόνο των εγκεφαλικών αγγείων, με εξαίρεση την τρινιτρική γλυκερίνη, η οποία συνιστά ισχυρό αγγειοδιασταλτικό παράγοντα της

μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας.¹⁸ Πρόσφατα, οι Morpet et al σε υγιείς εθελοντές έδειξαν ότι η τρινιτρική γλυκερίνη αυξάνει τη δραστική CPP, μέσω της μείωσης του τόνου των εγκεφαλικών αγγείων (με δράση ανάλογη με αυτή της υπερκαπνίας), χωρίς να διαταράσσεται η CA.¹⁸

4. ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΑΥΤΟΡΡΥΘΜΙΣΗΣ

Η δυσχέρεια στην καθιέρωση της κατάλληλης μεθόδου για την ποσοτικοποίηση της CA εντοπίζεται αφ' ενός στο γεγονός ότι αποτελεί ένα πολυδιάστατο κλινικό φαινόμενο το οποίο αντιπροσωπεύει ένα ευρύ αγγειακό δίκτυο και αφ' ετέρου ότι η κάθε μέθοδος χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένους τεχνικούς περιορισμούς. Προκειμένου να εξασφαλιστεί η κλινική αξία της οποιασδήποτε μεθόδου προσδιορισμού της CA, αυτή πρέπει να είναι μη επεμβατική, αξιόπιστη, χαμηλού κόστους, να παρέχει τη δυνατότητα επανάληψης και να διαθέτει μικρή καμπύλη εκμάθησης. Προς το παρόν, δεν υφίσταται μέθοδος αναφοράς (gold standard) για τον προσδιορισμό της CA.²

Τα βασικά στοιχεία προσδιορισμού της CA συνοψίζονται στα εξής:

- *Μέτρηση της CBF ή ενός υποκατάστατου αυτής:* Ο προσδιορισμός της αυτορρυθμισής στοιχειωδώς αξιολογεί τη μεταβολή της CBF ως απάντηση στη μεταβολή της SBP, όταν οι υπόλοιπες φυσιολογικές παράμετροι διατηρούνται σταθερές. Το διακρανικό Doppler (transcranial Doppler, TCD) μετρά την ταχύτητα ροής των εγκεφαλικών αγγείων, ως υποκατάστατο της CBF.
- *Μέτρηση της πίεσης άρδευσης του εγκεφάλου:* Προκειμένου να εξασφαλιστεί μεγαλύτερη ακρίβεια, οι μεταβολές της

CBF πρέπει να αξιολογούνται έναντι των μεταβολών της CPP. Όμως, η συγκεκριμένη μέθοδος μπορεί να εφαρμοστεί κλινικά μόνον όταν υπάρχει σύστημα μέτρησης της ενδοκρανιακής πίεσης (intracranial pressure, ICP).

- *Ιδεωδώς, πρέπει να υφίσταται ένα ερέθισμα προκειμένου να μεταβληθεί η SBP:* Το ερέθισμα αυτό μπορεί να είναι αυτόματο ή προκλητό. Επίσης, σημαντική θεωρείται και η κατεύθυνση μεταβολής της SBP.⁵

Η CA διακρίνεται σε στατική (static CA, sCA), όταν περιλαμβάνει την αντίδραση σε βραδεία μεταβολή της SBP ή της CPP, και σε δυναμική (dynamic CA, dCA), όταν αφορά στην αντίδραση σε ταχεία μεταβολή της SBP ή της CPP. Η μελέτη της επάρκειας της CA μπορεί να πραγματοποιηθεί με αυτόματες ή προκλητές τεχνικές μέτρησης. Οι προκλητές μέθοδοι περιγράφουν τις μεταβολές της CBF κατά τη διάρκεια προκλητών μεταβολών της SBP (φαρμακολογικής ή μη αιτιολογίας), ενώ οι αυτόματες μέθοδοι βασίζονται σε μεταβολές της CBF ως απάντηση σε αυτόματες διακυμάνσεις της SBP^{5,19-21} (πίν. 1).

Αν και η συσχέτιση μεταξύ sCA και dCA είναι ικανοποιητική, εν τούτοις η sCA θεωρείται ως η μέθοδος αναφοράς, καθώς δεν επηρεάζεται από την παράμετρο του χρόνου, ενώ η dCA διαθέτει σημαντικότερη κλινική ισχύ.²²

Ως ευρέως κλινικά αποδεκτή μέθοδος συνεχούς προσδιορισμού της CA στη διάρκεια του χρόνου, ειδικά σε οξείες καταστάσεις, έχει καθιερωθεί η μέτρηση της ταχύτητας ροής (cerebral blood flow velocity, CBFV) στη μέση εγκεφαλική αρτηρία με τη βοήθεια του TCD, η οποία είναι μοναδική μέθοδος για τον προσδιορισμό της dCA.^{19,20}

4.1. Στατική εγκεφαλική αυτορρυθμισή (sCA)

Η κλίση της στατικής αυτορρυθμιστικής αντίδρασης

Πίνακας 1. Τεχνικές προσδιορισμού της εγκεφαλικής αυτορρυθμισής.

	Κατηγορία	Είδος ερεθίσματος	Μέθοδος πρόκλησης ερεθίσματος	Μέτρηση CBF ή υποκατάστατου αυτής
Προκλητές	sCA	Φαρμακολογικό	Αγγειοσυσπαστικά (φαινυλεφρίνη, νορεπινεφρίνη, αγγειοτασίνη)	Δείκτης (¹³³ Xe, ⁸⁵ Kr, N ₂ O) Xenon-CT, CT perfusion
			Αγγειοδιασταλτικά (νιτροπρωσσικό, τριμεταφάνη)	AVDO ₂ , NIRS TCD
	dCA	Μη φαρμακολογικό	Έγερση του σώματος	TCD
			Ανύψωση χειρουργικού τραπεζιού	AVDO ₂
Αυτόματες	dCA	Μη φαρμακολογικό	Αεροθάλαμοι στους μηρούς (3 min διάταση >200 mmHg – αποδιάταση)	TCD
			Συμπίεση καρωτίδας 5–7 sec	TCD
			Αυτόματες διακυμάνσεις της SBP σε περιόδους ηρεμίας	TCD

sCA: Στατική αυτορρυθμισή, dCA: Δυναμική αυτορρυθμισή, AVDO₂: Αρτηριοφλεβική διαφορά οξυγόνου στον εγκέφαλο, NIRS: Υπέρυθρη φασματοφωτομετρία, TCD: Διακρανικό Doppler

μπορεί να ποσοτικοποιηθεί με τη χρήση του δείκτη στατικής αυτορρύθμισης (static rate of regulation, sROR ή autoregulatory index, ARI), ο οποίος περιγράφει τη μεταβολή των εγκεφαλικών αγγείων ως απάντηση στους χειρισμούς της SBP (ή της CPP):

$$sROR = \% \Delta CVR / \% \Delta mSBP \text{ (ή CPP)},$$

όπου CVR: mSBP ή CPP/mCBFV και %ΔCPP: mSBP-ICP.^{2,20,22}

Η συνηθέστερη και ασφαλέστερη προσέγγιση είναι η ελεγχόμενη αύξηση ή η ελάττωση της mSBP κατά 30% με τη χρήση αγγειοσυσπαστικών ή αγγειοδιασταλτικών φαρμακολογικών παραγόντων, αντίστοιχα (συνήθως υδροχλωρική φαινυλεφρίνη ή νιτροπρωσσικό νάτριο). Με τη βοήθεια του TCD προσδιορίζεται η μέση CBFV (mCBFV) στη μέση εγκεφαλική αρτηρία, αρχικά υπό φυσιολογικές συνθήκες και στη συνέχεια μετά από πάροδο επαρκούς χρόνου, ώστε να επέλθει εξισορρόπηση μεταξύ της SBP και της CBF.²⁰

Ο sROR μπορεί να προσδιοριστεί κατά τη διάρκεια μιας χρονικής περιόδου 10 min και μπορεί να επαναληφθεί με ελάχιστο κίνδυνο. Η τιμή που λαμβάνει ο δείκτης sROR κυμαίνεται από 0–1. Εφ' όσον η μεταβολή των CVR είναι επαρκής για να αντirroπήσει τη μείωση της CPP, ο sROR θα είναι 1. Αντίθετα, η απουσία αγγειοσυσπασσης των εγκεφαλικών αγγείων ως απάντηση στη μείωση της CPP θα συντελέσει σε τιμή του sROR=0. Σε συνθήκες άθικτης CA, ο sROR κυμαίνεται από 0,85–0,95 (φυσιολογικές τιμές: 0,7±0,2). Γενικά, τιμή του sROR >0,4 αντιπροσωπεύει μια διατηρημένη CA.^{2,20}

Η συγκεκριμένη μέθοδος έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς για τη μελέτη της επίδρασης των αναισθητικών παραγόντων, αλλά και σε κλινικές καταστάσεις σοβαρής ενδοκράνιας παθολογίας. Το πλέον σημαντικό μειονέκτημα της μεθόδου αναφέρεται στο γεγονός ότι είναι χρονοβόρα.

4.2. Προκλητή δυναμική εγκεφαλική αυτορρύθμιση (dCA)

Το 1989, οι Aaslid et al περιέγραψαν την ταχύτητα αποκατάστασης της CBF μετά από ταχεία πτώση της SBP, σε υγιείς εθελοντές, και εισήγαγαν για πρώτη φορά στην κλινική πράξη τον όρο της dCA.²³ Ο δείκτης που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της dCA είναι ισοδύναμος προς τον sROR και ορίζεται ως δείκτης δυναμικής αυτορρύθμισης (dynamic rate of regulation, dROR):

$$dROR = (\Delta CVR / \Delta T) / \Delta mSBP$$

όπου CVR: CPP/mCBFV.

Η φυσιολογική τιμή του dROR είναι περίπου 0,2/sec και

είναι ενδεικτική μιας μεταβολής κατά 20% των CVR ανά sec σε σχέση με την πλήρη μεταβολή των CVR, προκειμένου να αντirroπίσουν τη μεταβολή της mSBP.^{2,20}

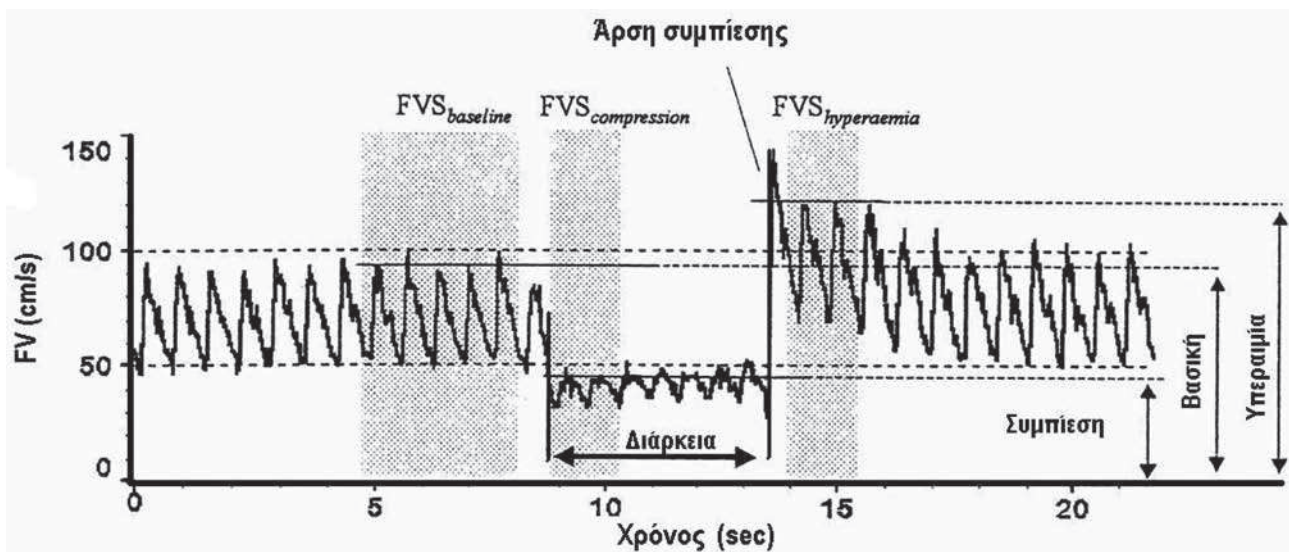
Ο προσδιορισμός της προκλητής dCA επιτυγχάνεται με δύο μεθόδους: Τη μέθοδο αποδιάτασης (ξεφουσκώματος) αεροθαλάμου του μηρού (thigh cuff deflation method) και τη δοκιμασία της παροδικής υπεραϊμικής αντίδρασης (transient hyperemic response test, THRT).²⁰

Η μέθοδος αποδιάτασης αεροθαλάμου του μηρού περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Aaslid το 1989 και βασίζεται στην παροδική μείωση της mSBP, η οποία επιτυγχάνεται με τη γρήγορη αποδιάταση ενός ζεύγους αεροθαλάμων που εφαρμόζεται στους μηρούς, αφού έχει προηγηθεί έκπτωσης αυτών, διάρκειας 3 min, σε επίπεδα πίεσης 100 mmHg υψηλότερα από την SBP. Κατά την απελευθέρωση των αεροθαλάμων των μηρών, τόσο η CBF όσο και η mSBP αρχικά μειώνονται, αλλά επί άθικτης CA στη συνέχεια αποκαθίστανται στα αρχικά επίπεδα. Θα πρέπει να επισημανθεί ότι, στο φυσιολογικό εγκέφαλο, το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μέχρι την αποκατάσταση της CBFV – η οποία παρακολουθείται συνεχώς με TCD – υπολογίζεται στα 6–7 sec και είναι βραχύτερο σε σύγκριση με την ταχύτητα αποκατάστασης της SBP, η οποία απαιτεί 2–15 sec, προκειμένου να ενεργοποιηθεί ο μηχανισμός των τασεοϋποδοχέων. Όταν υπάρχει διαταραχή της CA, η ανάκαμψη της CBFV ακολουθεί παθητικά την ανάκαμψη της mSBP. Η μέτρηση πρέπει να ολοκληρώνεται στα πρώτα 10 sec, ώστε να μην υπάρξει επίδραση από το CO₂ που απελευθερώνεται από το αίμα των μηρών.^{2,23,24}

Η δοκιμασία της παροδικής υπεραϊμικής αντίδρασης εφαρμόστηκε για πρώτη φορά σε υγιείς εθελοντές από τον Giller το 1991. Αξιολογεί την αντίδραση της ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία έπειτα από βραχείας διάρκειας (<7 sec) συμπίεση της σύστοιχης κοινής καρωτίδας, η οποία προάγει τη μείωση της CPP στο σύστοιχο κύκλο του Willis και αυτό συνιστά ερέθισμα για την ενεργοποίηση αυτορρυθμιστικών μηχανισμών (αγγειοδιαστολή κατά τη συμπίεση της καρωτίδας).²⁵ Η άρση της συμπίεσης της καρωτίδας συντελεί σε μια παροδική υπεραϊμική έξαρση, όταν η CPP επανέρχεται και δρα σε ένα διατεταμένο αγγειακό δίκτυο (εικ. 5). Εάν η CA έχει διαταραχθεί, τότε δεν υφίσταται η συγκεκριμένη αντίδραση. Ο λόγος της παροδικής υπεραϊμικής αντίδρασης (transient hyperemic response ratio, THRR) υπολογίζεται από τη σχέση:

$$THRR = FVS_{\text{hyperemia}} / FVS_{\text{baseline}}$$

όπου FVS (systolic flow velocity) είναι η συστολική ταχύτητα ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία. Η δοκιμασία THRT παρέχει έναν επαναλήψιμο δείκτη της αυτορρύθμισης,



Εικόνα 5. Παράδειγμα καταγραφής της δοκιμασίας THRT.

FVS_{baseline}: Ροή στη MCA πριν από τη συμπίεση, FVS_{compression}: Ροή στη MCA κατά τη συμπίεση, FVS_{hyperaemia}: Ροή στη MCA κατά την άρση της συμπίεσης.

που μεταβάλλεται σύμφωνα με τα επίπεδα της PaCO₂, με τρόπο παρόμοιο με τη δοκιμασία των αεροθαλάμων των κάτω άκρων και είναι ανεξάρτητη από τη διάρκεια συμπίεσης, με την προϋπόθεση όμως ότι αυτή διαρκεί τουλάχιστον 5 sec.^{25,26}

4.3. Αυτόματη δυναμική εγκεφαλική αυτορρύθμιση

Οι σημαντικότεροι δείκτες που έχουν προταθεί για τον προσδιορισμό της αυτόματης dCA είναι οι εξής:

Ο δείκτης μέσης ταχύτητας ροής (*mean velocity index, Mx*) συνιστά μια μαθηματική προσέγγιση (κινητό ισοδύναμο της κατά Pearson συσχέτισης) με σκοπό να ποσοτικοποιήσει τη σχέση μεταξύ των βραδέων, αυτόματων διακυμάνσεων της SBP (ή της CPP) και της mCBFV και είναι ενδεικτικός της CA εφ' όσον το μέγεθος των διακυμάνσεων της SBP είναι >15–20 mmHg (ή της CPP >5 mmHg), ώστε να ενεργοποιήσει την αυτορρυθμιστική απάντηση. Οι πιθανές τιμές που λαμβάνει ο συγκεκριμένος δείκτης κυμαίνονται από -1 έως 1. Τιμές του Mx >0,3 λαμβάνονται στις περιπτώσεις όπου η μεταβολή της mCBFV συνοδεύεται από αντίστοιχη μεταβολή της CPP και είναι ενδεικτικές διαταραγμένης CA. Οι μετρήσεις αυτές βασίζονται στις αυτόματες ωριαίες καταγραφές της CBFV στη μέση εγκεφαλική αρτηρία και της άμεσης SBP κατά τη διάρκεια περιόδων ηρεμίας σε έναν ασθενή που δεν υποβάλλεται σε κάποιο ερέθισμα. Ο δείκτης είναι αξιόπιστος και σχετίζεται σημαντικά με τις δοκιμασίες προσδιορισμού της προκλητής dCA.^{2,27}

Ο δείκτης αντιδραστικότητας στην πίεση (*pressure reactiv-*

ity index, Rx) ορίζεται ως ο κινητός γραμμικός συντελεστής της κατά Pearson συσχέτισης μεταξύ των βραδέων κυμάτων της SBP και της ICP. Σε φυσιολογικές συνθήκες, όταν η αντιδραστικότητα του αγγειακού δικτύου είναι άθικτη, μια μείωση της SBP προάγει την αυτορρυθμιστική αγγειοδιαστολή, με επακόλουθη αύξηση της CBV και της ICP (το τελευταίο βασίζεται στο χαρακτηριστικό της πίεσης/όγκου). Οι πιθανές τιμές που λαμβάνει ο συγκεκριμένος δείκτης κυμαίνονται μεταξύ -1 και 1. Θετικές τιμές του PRx είναι ενδεικτικές της παθητικής μετάδοσης μεταξύ των βραδέων κυμάτων της SBP και της ICP και κατά συνέπεια της διαταραγμένης αγγειοκινητικής αντιδραστικότητας στην πίεση.^{2,28} Η PRx μπορεί πλέον να μετρηθεί εύκολα, καθώς πρόσφατα αναπτύσσεται εμπορικά διαθέσιμο σύστημα για τη συνεχή μέτρηση του συγκεκριμένου δείκτη στην κλινική πράξη.²⁸

Οι Czosnyka et al παρακολούθησαν τους δείκτες Mx και PRx έναντι της CPP, σε ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση, και έδειξαν ότι και οι δύο δείκτες παρουσίασαν διαταραχή τόσο στις χαμηλές τιμές CPP (ισχαιμία) όσο και στις υψηλές τιμές CPP (υπεραιμία). Διαπιστώθηκε ότι υπάρχει ένα εύρος τιμών CPP από 70–90 mmHg, όπου υφίσταται βελτιστοποίηση της αγγειοκινητικής αντίδρασης. Φαίνεται λοιπόν ότι με τη συσχέτιση των δεικτών Mx και PRx και της CPP είναι δυνατή η αποσαφήνιση της βέλτιστης CPP.²⁷

Ο δείκτης ιστικής οξυγόνωσης (*tissue oxygenation index, Tox*) ορίζεται ως ο κινητός γραμμικός συντελεστής της κατά Pearson συσχέτισης μεταξύ των μέσων όρων των μεταβολών της SBP και των αντίστοιχων μεταβολών του δείκτη TOI (δείκτης της ιστικής οξυγόνωσης του εγκεφάλου

με τη μέθοδο της υπέρυθρης φασματοφωτομετρίας) (near infrared spectroscopy, NIRS), που προσδιορίζονται ανά 10 sec. Εάν θεωρηθεί ότι η οξυγόνωση του αρτηριακού αίματος και ο μεταβολισμός του εγκεφάλου παραμένουν σταθερά, τότε φαίνεται ότι ο Tox μπορεί να δώσει πληροφορίες παρόμοιες με αυτές της σύγκρισης CBFV με SBP. Οι πιθανές τιμές που λαμβάνει ο Tox κυμαίνονται από -1 έως 1 και οι μεταβολές του ερμηνεύονται κατά τρόπο ανάλογο με τους προηγούμενους δείκτες. Τιμές του δείκτη Tox >0,2 υποδεικνύουν διαταραχή της CA.²⁹

5. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΑΥΤΟΡΡΥΘΜΙΣΗΣ

Είναι προφανές ότι ο εξεζητημένος και πολύπλοκος προσδιορισμός της CA έχει περιορίσει σημαντικά την ευρεία κλινική εφαρμογή του, έτσι ώστε προς το παρόν να χρησιμοποιείται κυρίως για τη διαχείριση ασθενών με ενδοκράνια παθολογία στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ). Αντίθετα, ο προσδιορισμός της sCA και της dCA με τη χρήση του TCD μπορεί να είναι χρήσιμος για τη διεγχειρητική διαχείριση ασθενών με προϋπάρχουσα ή πιθανή διεγχειρητική νευρολογική επιβάρυνση, όπως:

- Νευροχειρουργικές επεμβάσεις (ανευρύσματα, αγγειοβριθείς όγκοι, κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις)

- Καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις (υποθερμία, εξωσωματική κυκλοφορία)
- Μαιευτική αναισθησία (προεκλαμψία/εκλαμψία, επεμβάσεις γενικής χειρουργικής σε εγκύους)
- Στοχο-κατευθυνόμενη υποστήριξη της SBP σε ασθενείς με κριτική στένωση των καρωτίδων
- Περιεγχειρητική διαχείριση ασθενών που υποβάλλονται σε ενδαρτηριεκτομή των καρωτίδων
- Διαχείριση της SBP σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση (π.χ. φαιοχρωμοκύτωμα).

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η εισαγωγή της τεχνολογίας του TCD στην κλινική πράξη κατέστησε εφικτό τον παρακλινικό προσδιορισμό της αυτορρυθμίσσης των εγκεφαλικών αγγείων, τόσο στο χειρουργείο όσο και στη ΜΕΘ. Υπάρχουν ενδογενή πλεονεκτήματα, αλλά και αδυναμίες, καθώς και περιορισμοί των διαφόρων μεθόδων. Η δοκιμασία της sCA φαίνεται ότι αποτελεί την πλέον ισχυρή και επαναλήψιμη δοκιμασία. Η πρόκληση για τον αναισθησιολόγο είναι να αναγνωρίσει τα κλινικά εκείνα σενάρια στα οποία η λήψη των συγκεκριμένων πληροφοριών ενδέχεται να βελτιστοποιήσει τόσο τη διαχείριση, όσο και την έκβαση των ασθενών.

ABSTRACT

The pathophysiology of cerebrovascular reactivity and its clinical approach

G.G. TSAOUSI

"AHEPA" University Hospital of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2011, 28(5):611–620

Cerebral blood flow autoregulation is the intrinsic ability of the cerebral vasculature to provide constant cerebral blood flow despite changes in the cerebral perfusion pressure or the systemic blood pressure. The underlying pathophysiology is rather complicated, and endothelial and myogenic vascular factors have been hypothesized as mechanisms responsible for control of this function. Although many physiological parameters modify cerebral autoregulation, the arterial blood carbon dioxide (CO₂) tension is considered to be the most powerful determinant. Among intravenous anesthetic agents, propofol provides the best preservation of autoregulation. With the exception of sevoflurane, inhaled anesthetic agents appear to impair autoregulation in a dose-related manner, which is restored when hypoxia is applied. Xenon is unique in retaining the cerebral autoregulation intact. Intraoperative cerebral autoregulation monitoring is considered an important issue for patients with impending or established neurologic disease. The introduction of transcranial Doppler technology in clinical practice has made possible continuous cerebrovascular autoregulation determination, especially when acute changes are involved. According to the cerebrovascular reactivity to slow or rapid changes of systemic blood pressure, cerebral autoregulation is distinguished into static (slow response) or dynamic (quick response), respectively, while its determination can be accomplished by spontaneous or evoked methods. So far there is no gold standard for the testing of cerebrovascular autoregulation. Pharmacological static cerebral autoregulation is the most robust and reproducible method used for this purpose, while dynamic autoregulation appears to be of clinical importance.

Key words: Cerebral blood flow, Dynamic cerebral autoregulation, Static cerebral autoregulation, Transcranial Doppler

Βιβλιογραφία

1. LASSEN NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev* 1959, 39:183–238
2. RANGEL-CASTILLA L, GASCO J, NAUTA HJ, OKONKWO DO, ROBERTSON CS. Cerebral pressure autoregulation in traumatic brain injury. *Neurosurg Focus* 2008, 25:E7
3. PAULSON OB, STRANDGAARD S, EDVINSSON L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1990, 2:161–192
4. McHEDLISHVILI G. Physiological mechanisms controlling cerebral blood flow. *Stroke* 1980, 11:240–248
5. DAGAL A, LAM AM. Cerebral autoregulation and anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009, 22:547–552
6. BRADY KM, LEE JK, KIBLER KK, EASLEY RB, KOEHLER RC, CZOSNYKA M ET AL. The lower limit of cerebral blood flow autoregulation is increased with elevated intracranial pressure. *Anesth Analg* 2009, 108:1278–1283
7. FOGARTY-MACK P, YOUNG WL. Neurophysiology. In: Hemmings HC Jr, Hopkins PM (eds) *Foundations of anesthesia*. 2nd ed. Mosby-Elsevier, New York, 2006:245–256
8. MURKIN JM. Cerebral autoregulation: The role of CO₂ in metabolic homeostasis. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2007, 11:269–273
9. HARE GM, TSUI AK, McLAREN AT, RAGOONANAN TE, YU J, MAZER CD. Anemia and cerebral outcomes: Many questions, fewer answers. *Anesth Analg* 2008, 107:1356–1370
10. OGAWA Y, IWASAKI K, AOKI K, SHIBATA S, KATO J, OGAWA S. Central hypervolemia with hemodilution impairs dynamic cerebral autoregulation. *Anesth Analg* 2007, 105:1389–1396
11. DOERING TJ, AASLID R, STEUERNAGEL B, BRIX J, NIEDERSTADT C, BREULL A ET AL. Cerebral autoregulation during whole-body hypothermia and hyperthermia stimulus. *Am J Phys Med Rehabil* 1999, 78:33–38
12. COLE CD, GOTTFRIED ON, GUPTA DK, COULDWELL WT. Total intravenous anesthesia: Advantages for intracranial surgery. *Neurosurgery* 2007, 61(Suppl 2):369–377
13. SCHLÜNZEN L, COLD GE, RASMUSSEN M, VAFAEE MS. Effects of dose-dependent levels of isoflurane on cerebral blood flow in healthy subjects studied using positron emission tomography. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006, 50:306–312
14. GUPTA S, HEATH K, MATTA BF. Effect of incremental doses of sevoflurane on cerebral pressure autoregulation in humans. *Br J Anaesth* 1997, 79:469–472
15. McCULLOCH TJ, BOESEL TW, LAM AM. The effect of hypocapnia on the autoregulation of cerebral blood flow during administration of isoflurane. *Anesth Analg* 2005, 100:1463–1467
16. McCULLOCH TJ, THOMPSON CL, TURNER MJ. A randomized cross-over comparison of the effects of propofol and sevoflurane on cerebral hemodynamics during carotid endarterectomy. *Anesthesiology* 2007, 106:56–64
17. OGAWA Y, IWASAKI K, AOKI K, KOJIMA W, KATO J, OGAWA S. Dexmedetomidine weakens dynamic cerebral autoregulation as assessed by transfer function analysis and the thigh cuff method. *Anesthesiology* 2008, 109:642–650
18. MOPPETT IK, SHERMAN RW, WILD MJ, LATER JA, MAHAJAN RP. Effects of norepinephrine and glyceryl trinitrate on cerebral haemodynamics: Transcranial Doppler study in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 2008, 100:240–244
19. PANERAI RB. Transcranial Doppler for evaluation of cerebral autoregulation. *Clin Auton Res* 2009, 19:197–211
20. MOPPETT IK, MAHAJAN RP. Transcranial Doppler ultrasonography in anaesthesia and intensive care. *Br J Anaesth* 2004, 93:710–724
21. STEINER LA, ANDREWS PJ. Monitoring the injured brain: ICP and CBF. *Br J Anaesth* 2006, 97:26–38
22. TIECKS FP, LAM AM, AASLID R, NEWELL DW. Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation measurements. *Stroke* 1995, 26:1014–1019
23. AASLID R, LINDEGAARD KF, SORTEBERG W, NORNES H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke* 1989, 20:45–52
24. MAHONY PJ, PANERAI RB, DEVERSON ST, HAYES PD, EVANS DH. Assessment of the thigh cuff technique for measurement of dynamic cerebral autoregulation. *Stroke* 2000, 31:476–480
25. GILLER CA. A bedside test for cerebral autoregulation using transcranial Doppler ultrasound. *Acta Neurochir (Wien)* 1991, 108:7–14
26. SMIELEWSKI P, CZOSNYKA M, KIRKPATRICK P, McEROY H, RUTKOWSKA H, PICKARD JD. Assessment of cerebral autoregulation using carotid artery compression. *Stroke* 1996, 27:2197–2203
27. CZOSNYKA M, BRADY K, REINHARD M, SMIELEWSKI P, STEINER LA. Monitoring of cerebrovascular autoregulation: Facts, myths, and missing links. *Neurocrit Care* 2009, 10:373–386
28. STEINER LA, COLES JP, CZOSNYKA M, MINHAS PS, FRYER TD, AIGBIRHIO FI ET AL. Cerebrovascular pressure reactivity is related to global cerebral oxygen metabolism after head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003, 74:765–770
29. STEINER LA, PFISTER D, STREBEL SP, RADOLOVICH D, SMIELEWSKI P, CZOSNYKA M. Near-infrared spectroscopy can monitor dynamic cerebral autoregulation in adults. *Neurocrit Care* 2009, 10:122–128

Corresponding author:

G.G. Tsaousi, 32 Maiandrou street, GR-252 24 Thessaloniki, Greece
e-mail: tsaousig@otenet.gr