

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΣΕ ΣΥΜΠΡΑΞΗ ΜΕ ΤΟ ΤΜΗΜΑ ΒΑΣΙΚΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΤΕΙ ΑΘΗΝΑΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ:
ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΘΕΜΑ: Συσχέτιση των τιμών της εγκεφαλικής οξυμετρίας και του
γαλακτικού οξέος σε παιδιατρικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε
επεμβάσεις διόρθωσης συγγενών καρδιοπαθειών.**

Μεταπτυχιακή φοιτήτρια:

ΚΟΥΝΑ ΝΙΚΗ

ΑΘΗΝΑ

ΜΑΡΤΙΟΣ 2017

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ
ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ
Της μεταπτυχιακής φοιτήτριας Κούνα Νίκης

Εξεταστική Επιτροπή

- Νικολέτα Ιακωβίδου, Επιβλέπων
- Θεόδωρος Ξάνθος
- Χρυσούλα Στάικου

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίστηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση της/...../..... για την αξιολόγηση και εξέταση της υποψηφίου Κ^ας Νίκης Κούνα, συνεδρίασε σήμερα .../.../....

Η Επιτροπή διαπίστωσε ότι η Διπλωματική Εργασία της Κ^ας Νίκης Κούνα με τίτλο “Συσχέτιση των τιμών της εγκεφαλικής οξυμετρίας και του γαλακτικού οξέος σε παιδιατρικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις διόρθωσης συγγενών καρδιοπαθειών”, είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειριστατωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ’ όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).

Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους, για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους, και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

- Νικολέτα Ιακωβίδου, Επιβλέπων (Υπογραφή)
- Θεόδωρος Ξάνθος, (Υπογραφή)
- Χρυσούλα Στάικου, (Υπογραφή)

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους υπεύθυνους του παρόντος Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών για την άρτια οργάνωση και διεξαγωγή του και ιδιαίτερα τα μέλη της τριμελούς επιτροπής κ. Ν. Ιακωβίδου, κ. Θ. Ξάνθο και κ. Χ. Στάικου.

Ιδιαίτερα ευχαριστώ επίσης τον κ. Α. Χαλκιά για την βοήθειά του και την ουσιαστική συμβολή του στην ολοκλήρωση της διπλωματικής εργασίας.

Περιεχόμενα

	Σελίδα
Ευχαριστίες	3
Εισαγωγή	6
Γενικό μέρος	7
1. Συγγενείς καρδιοπάθειες	8
1.1 Ορισμός	8
1.2 Αιτιολογία	8
1.3 Ταξινόμηση	9
1.3.1 Μη κυανωτικές καρδιοπάθειες	10
1.3.1.1 Υπερφόρτιση πίεσης	10
1.3.1.2 Υπερφόρτιση όγκου	10
1.3.2 Επικοινωνία χωρίς κυάνωση	10
1.3.3 Κυανωτικές καρδιοπάθειες	12
2. Χειρουργική συγγενών καρδιοπαθειών	13
2.1 Ιστορική αναδρομή	13
2.2 Monitoring του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος	13
2.2.1 Σημασία της εγκεφαλικής οξυμετρίας	14
3. Νεογνικός και παιδιατρικός εγκέφαλος	15
3.1 Ιδιαιτερότητες φυσιολογίας	15
3.2 Ιδιαιτερότητες στην καρδιοχειρουργική	15
3.2.1 Προεγχειρητικοί παράγοντες κινδύνου	15
3.2.2 Παράγοντες κινδύνου κατά την διάρκεια των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων και της καρδιοαναπνευστικής παράκαμψης (CPB)	16
3.2.3 Μετεγχειρητικοί παράγοντες κινδύνου	18
3.3 CPB και αλλαγές στην φυσιολογία του αναπνευστικού και καρδιαγγειακού συστήματος	19
3.3.1 Μέρη του συστήματος της εξωσωματικής κυκλοφορίας	19
3.3.2 Επίδραση του CPB στο αναπνευστικό σύστημα	20
3.3.3 Επίδραση του CPB στο καρδιαγγειακό σύστημα	21
4. Γαλακτικό οξύ	22
4.1 Φυσιολογία γαλακτικού οξέος	22
4.1.1 Παραγωγή του γαλακτικού οξέος	22
4.1.2 Μεταβολισμός του γαλακτικού οξέος	23

5. Εγκεφαλική οξυμετρία	27
5.1 Εξέλιξη της εγκεφαλικής οξυμετρίας με NIRS	27
5.1.1 Μηχανισμός δράσης του NIRS	27
5.2 Χαρακτηριστικά της εγκεφαλικής οξυμετρίας	29
5.3 rSO ₂ και καρδιοχειρουργική	30
5.4 Νέα δεδομένα	30
6. Εγκεφαλική αυτορρύθμιση	31
6.1 Στοιχεία φυσιολογίας	31
6.2 Μηχανισμοί αυτορρύθμισης	31
6.3 Αυτορρύθμιση και CPB	33
Ειδικό μέρος	35
7. ΣΚΟΠΟΣ	36
8. ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΣ	36
7.1 Ασθενείς	36
7.1.2 Monitoring και μετρήσεις rSO ₂ /γαλακτικού οξέος	37
7.1.3 Χειρουργική τεχνική και κύκλωμα εξωσωματικής κυκλοφορίας	38
9. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	39
10. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	40
11. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	62
11.1 Περιορισμοί	69
12. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ	70
13. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	71
14. ABSTRACT	73
15. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	75

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρδιοαναπνευστική παράκαμψη (cardiopulmonary bypass, CPB) μέσω του κυκλώματος της εξωσωματικής κυκλοφορίας χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων με στόχο την επαρκή οξυγόνωση και αιμάτωση των ιστών. Η CPB ως μία κατάσταση μη φυσιολογική επηρεάζει κάθε όργανο του σώματος λόγω υποάρδρευσης, συμπεριλαμβανομένου και του εγκεφάλου, αλλά και λόγω της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης που προκαλείται από την επαφή του αίματος με συνθετικές επιφάνειες. Τα τελευταία χρόνια μεγάλη προσοχή έχει δοθεί στα αρνητικά αποτελέσματα που προκαλεί το κύκλωμα του CPB στο κεντρικό νευρικό σύστημα ειδικά στους παιδιατρικούς ασθενείς κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο αλλά και μεταγενέστερα με την ανάπτυξη νευροαναπτυξιακών και μαθησιακών προβλημάτων.

Στην μελέτη αυτή συγκρίνουμε δύο στοιχεία που σχετίζονται με την οξυγόνωση του κεντρικού νευρικού συστήματος, τις τιμές του γαλακτικού οξέος και τις τιμές της εγκεφαλικής οξυμετρίας που λαμβάνονται με την μέθοδο της φασματοσκοπίας κοντά στο υπερίωδες φως (Near Infrared Spectroscopy, NIRS).

Αύξηση της συγκέντρωσης του γαλακτικού οξέος σημαίνει εξάντληση των ενεργειακών αποθηκών του ATP και κυτταρική δυσλειτουργία. Είναι προϊόν αναερόβιου μεταβολισμού και αναγνωρισμένος δείκτης μειωμένης ιστικής αιμάτωσης και παροχής οξυγόνου. Η χρήση του NIRS επιτρέπει την μέτρηση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης στον εγκέφαλο (rSO₂) και αποτελεί δείκτη της ιστικής οξυγόνωσης. Σε καταστάσεις μειωμένης παροχής οξυγόνου έγκαιρη διάγνωση και παρέμβαση για την διόρθωση παραμέτρων που συμβάλλουν στην οξυγόνωση είναι κριτικής σημασίας.

Παράλληλα διερευνούμε τυχόν συσχετίσεις των δύο αυτών παραμέτρων με την αιμοσφαιρίνη (Hb), την μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ) και την μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα (PaCO₂) στο αρτηριακό αίμα.

1. Συγγενείς καρδιοπάθειες

1.1 Ορισμός

Ο όρος συγγενείς καρδιοπάθειες αναφέρεται σε ένα ένα ευρύ φάσμα συγγενών δομικών ανωμαλιών της καρδιάς. Η ανάπτυξη του εμβρύου εξαρτάται από ένα λειτουργικό καρδιαγγειακό σύστημα, το οποίο έχει ολοκληρωθεί έως την έβδομη εβδομάδα της κύησης, γεγονός που σημαίνει ότι οι συγγενείς καρδιοπάθειες είναι συμβατές με την ζωή του εμβρύου για αρκετούς μήνες έως την γέννηση. Αποτελούν την δεύτερη αιτία νεογνικού θανάτου αμέσως μετά την προωρότητα που συνδυάζεται με χαμηλό βάρος γέννησης.

Η επίπτωση των συγγενών καρδιοπαθειών είναι περίπου 9 στις 1000 γεννήσεις. Όσον αφορά τον επιπολασμό των συγγενών καρδιοπαθειών, δηλαδή ο αριθμός των ζώντων ατόμων με χειρουργική ή όχι διόρθωση της καρδιοπάθειας, εκτιμάται πως είναι μεγαλύτερος από 1,000,000 στις Ηνωμένες Πολιτείες, τα 2/3 των οποίων είναι άτομα μικρότερα των 20 ετών.

1.2 Αιτιολογία

Η πιο συχνή ερώτηση τουλάχιστον από τους γονείς είναι ο λόγος που το παιδί τους εμφανίζει αυτήν την συγγενή ανωμαλία. Πρέπει να τονίσουμε ότι οι συγγενείς καρδιοπάθειες δεν είναι ένα κληρονομικό νόσημα. Περιστασιακά μόνο βλέπουμε κληρονομικότητα τύπου Mendel σε κάποιους τύπους μεσοκοπλικών ελλειμάτων (ASD: Atrial Septal Defect) και σε μερικές άλλες καρδιοπάθειες, αλλά αυτές αποτελούν την εξαίρεση στον κανόνα. Φυσικά αυτό δεν σημαίνει ότι γενετικοί λόγοι δεν παίζουν ρόλο στην αιτιολογία των συγγενών καρδιοπαθειών. Με τον ίδιο τρόπο που σε κάποιες οικογένειες υπάρχει αυξημένος κίνδυνος καρδιακής νόσου ή καρκίνου του μαστού, έτσι υπάρχουν και οικογένειες με γενετική προδιάθεση για συγγενείς καρδιοπάθειες. Περιβαλλοντικοί λόγοι σε αλληλεπίδραση με γενετικούς παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση συγγενών καρδιοπαθειών, και αυτοί που έχουν πιο σαφώς προσδιοριστεί είναι:

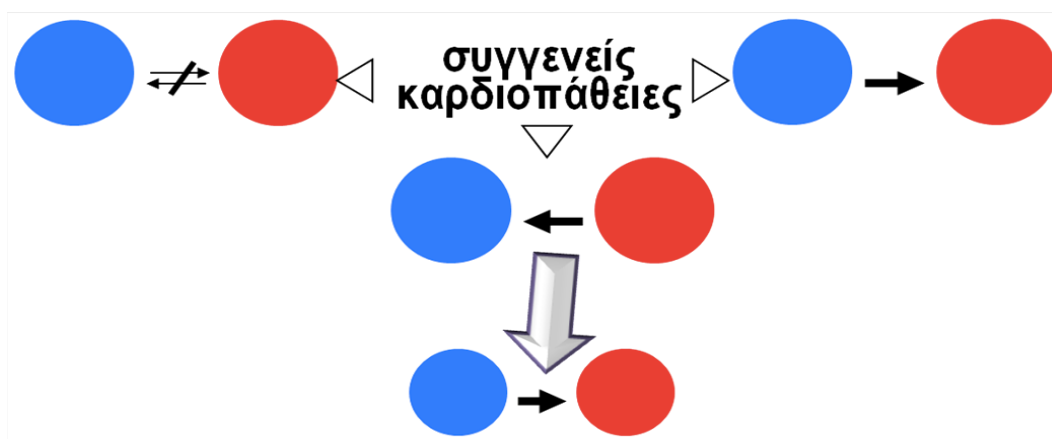
- Ακτινοβολία
- Ιογενείς λοιμώξεις όπως η ερυθρά
- Κατάχρηση αλκοόλ
- Χημικές ουσίες όπως εντομοκτόνα και φυτοφάρμακα

1.3 Ταξινόμηση

Οι συγγενείς καρδιοπάθειες διακρίνονται σε τρεις κατηγορίες (Εικόνα 1) ανάλογα με τον προεξάρχοντα παθοφυσιολογικό μηχανισμό ο οποίος μπορεί να οδηγήσει ή όχι σε κυάνωση. Ως κεντρική κυάνωση ορίζεται η εμφάνιση κυανής χροιάς στο δέρμα και στους βλεννογόνους λόγω ανεπαρκούς οξυγόνωσης του αίματος. Οι κυανωτικές καρδιοπάθειες συνοδεύονται πολύ συχνά από πληκτροδακτυλία.

Κυάνωση παρατηρείται όταν το ποσοστό της αναχθείσας αιμοσφαιρίνης υπερβεί την τιμή των 5g/100ml. Σε ασθενείς με φυσιολογική συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης 15g/100ml, απαιτείται διαφυγή αίματος από δεξιά προς τα αριστερά μεγαλύτερη του 40%, προκειμένου να εμφανιστεί κυάνωση. Αυτό σημαίνει ότι σε κάθε καρδιακό κύκλο πρέπει 40ml (ή περισσότερα) φλεβικού αίματος να αναμειγνύονται με 100ml αρτηριακού αίματος.

Εικόνα 1. Ταξινόμηση συγγενών καρδιοπαθειών. Το κόκκινο χρώμα αντιπροσωπεύει το οξυγονωμένο αίμα, το μπλε το φλεβικό, ενώ τα βέλη δείχνουν την κατεύθυνση της ροής του αίματος⁷⁸.



1.3.1 Μη κυανωτικές καρδιοπάθειες

Στην πρώτη ομάδα υπάγονται οι παθήσεις όπου δεν υπάρχει ανάμειξη αρτηριακού και φλεβικού αίματος, και ταξινομούνται περαιτέρω σε υπερφόρτιση πίεσης και υπερφόρτιση όγκου.

1.3.1.1 Υπερφόρτιση πίεσης

Υπερφόρτιση πίεσης παρατηρείται στην συγγενή στένωση της αορτικής ή της πνευμονικής βαλβίδας, καθώς και στην στένωση του ισθμού της αορτής.

Η κύρια παθοφυσιολογική διαταραχή στην κατηγορία αυτή είναι η υπερφόρτιση πίεσης της δεξιάς ή της αριστερής κοιλίας. Ο μηχανισμός αυτός προκαλεί αρχικά υπερτροφία των κοιλιακών τοιχωμάτων, η οποία, σε μετέπειτα στάδια, μεταπίπτει σε διάταση της κοιλότητας και συστολική δυσλειτουργία, που εμφανίζεται κλινικά με συμπτώματα και σημεία καρδιακής ανεπάρκειας.

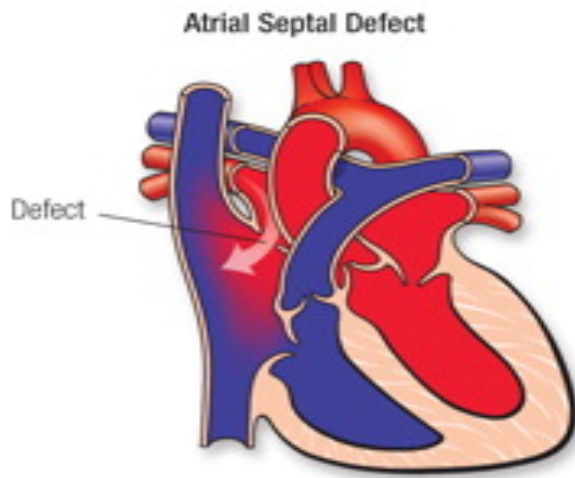
1.3.1.2 Υπερφόρτιση όγκου

Στην κατηγορία αυτή υπάγονται οι βαλβιδικές ανεπάρκειες, οι οποίες προκαλούν υπερφόρτιση όγκου, και συχνά συνδυάζονται με άλλες συγγενείς ανωμαλίες.

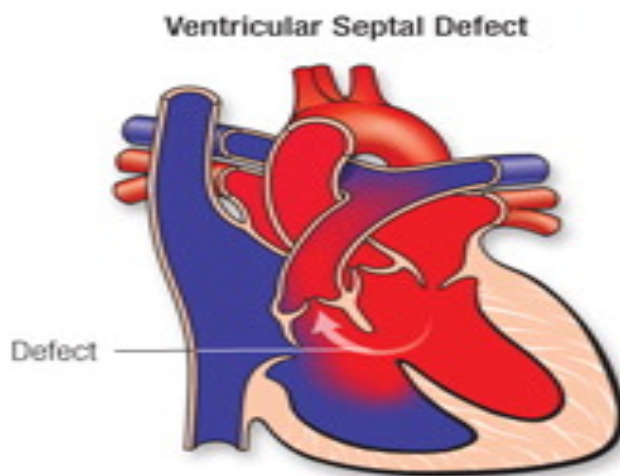
1.3.2. Επικοινωνία χωρίς κύανωση

Στην κατηγορία αυτή των συγγενών καρδιοπαθειών παρατηρείται επικοινωνία μεταξύ δεξιών και αριστερών καρδιακών κοιλοτήτων, με ροή από την συστηματική (αριστερή) προς την πνευμονική (δεξιά) κυκλοφορία. Στις παθήσεις αυτές, όπως στην μεσοκοιλιακή επικοινωνία (Εικόνα 2) ή την μεσοκοιλιακή επικοινωνία (Εικόνα 3), δεν εμφανίζεται κύανωση, παρά μόνο όψιμα, μετά την αναστροφή της ροής και την ανάπτυξη συνδρόμου Eisenmenger. Οι χρόνιες μεταβολές στην πνευμονική κυκλοφορία με τελικό αποτέλεσμα την εγκατάσταση μη αναστρέψιμης πνευμονικής υπέρτασης αποτελούν την κύρια παθοφυσιολογική διαταραχή στην κατηγορία αυτή.

Εικόνα 2. ASD: μεσοκοιλιακή επικοινωνία⁷⁶



Εικόνα 3. VSD: μεσοκοιλιακή επικοινωνία⁷⁷



1.3.3 Κυανωτικές καρδιοπάθειες

Η τρίτη κατηγορία περιλαμβάνει τις κυανωτικές καρδιοπάθειες, όπου περισσότερες από μία ανωμαλίες, προκαλούν ροή φλεβικού αίματος προς την συστηματική κυκλοφορία. Χαρακτηριστικά παραδείγματα στην κατηγορία αυτή είναι η μετάθεση των μεγάλων αγγείων, η ολική ανώμαλη εκβολή των πνευμονικών φλεβών και η τετραλογία του Fallot.

2. Χειρουργική συγγενών καρδιοπαθειών

2.1 Ιστορική αναδρομή

Η αρχή της καρδιοχειρουργικής των συγγενών καρδιοπαθειών γράφτηκε το 1938 στο νοσοκομείο Boston Children's Hospital των ΗΠΑ όπου ο Dr. Robert Gross πραγματοποίησε την πρώτη επέμβαση σε ένα επτάχρονο κορίτσι με παραμένων αρτηριακό πόρο. Η εξέλιξη της καρδιοχειρουργικής στην σύγχρονη εποχή ήρθε με την μηχανική υποστήριξη του κυκλοφορικού συστήματος η οποία ξεκίνησε στην Φιλαδέλφεια το 1953 στο Jefferson Medical School, με την χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας με οξυγονωτή από τον Dr. John Heysham Gibbon. Πριν την εξέλιξη των χειρουργικών μεθόδων για την διόρθωση των συγγενών καρδιοπαθειών το ποσοστό των παιδιών που επιβίωναν έως την ενηλικίωση ήταν λιγότερο από 20%, ενώ στην εποχή μας το ποσοστό ανέρχεται σε ποσοστά άνω του 85%.

2.2 Monitoring του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος

Τις τελευταίες δεκαετίες όχι μόνο για τις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις αλλά γενικότερα όσον αφορά το διεγχειρητικό monitoring υπήρξε μεγάλη πρόοδος στην ανάπτυξη νέων τεχνικών προς την κατεύθυνση της παρακολούθησης, καταγραφής και εκτίμησης του αναπνευστικού και καρδιαγγειακού συστήματος. Μερικά παραδείγματα αποτελούν η καπνογραφία και η καπνομετρία, τα συστήματα μέτρησης αιματηρής αρτηριακής πίεσης, οι καθετήρες Swan-Ganz και η μέτρηση του κορεσμού του O_2 ($ScvO_2$) στην πνευμονική αρτηρία. Η εφαρμογή των καινούργιων αυτών τεχνικών στόχο έχουν την μεγαλύτερη ασφάλεια των ασθενών και έχουν συμβάλλει ουσιαστικά στην εξέλιξη της καρδιοχειρουργικής συγγενών καρδιοπαθειών. Όσον αφορά το monitoring της εγκεφαλικής λειτουργίας η εξέλιξη υπήρξε πολύ πιο αργή και μόνο τα τελευταία χρόνια έγιναν βήματα ουσιαστικής προόδου. Το πρόβλημα φυσικά δεν ήταν η έλλειψη ενδιαφέροντος αλλά η αδυναμία εύρεσης αξιόπιστων τεχνολογιών για την συνεχιζόμενη καταγραφή της αιμάτωσης και της οξυγόνωσης του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) περιεγχειρητικά και στις μονάδες εντατικής θεραπείας.

Συγκεκριμένα στις επεμβάσεις διόρθωσης συγγενών καρδιοπαθειών οι τεχνικές που έχουν χρησιμοποιηθεί πιο συχνά για το monitoring του ΚΝΣ είναι οι εξής:

- Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα
- BIS (Bispectral Index) monitor (διφασματικός δείκτης)
- Transcranial Doppler Ultrasonography (διακρανιακό Doppler)
- NIRS (Near-Infrared Spectroscopy, φασματοσκοπία κοντά στο φάσμα του υπεριώδους)
- συνδυασμός των ανωτέρω

2.2.1 Σημασία του monitoring του ΚΝΣ

Οι επιπλοκές όσον αφορά το κεντρικό νευρικό σύστημα μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο κατηγορίες:

Τύπου Ι: εγκεφαλικός θάνατος, κώμα, παροδικό ή μη ισχαιμικό επεισόδιο και εγκεφαλοπάθεια.

Τύπου ΙΙ: αποπροσανατολισμός της νοητικής λειτουργίας, ελλείματα μνήμης και σπασμοί.

Συγκεκριμένα η νευρολογική βλάβη κατά την διάρκεια των επεμβάσεων διόρθωσης συγγενών καρδιοπαθειών με εξωσωματική κυκλοφορία (CPB) κυμαίνεται από 30-70%¹⁻³, με ένα μεγάλο ποσοστό αυτών να μην ανιχνεύονται παρά μόνο μετά από χρόνια με την εμφάνιση απώτερων νευροαναπτυξιακών προβλημάτων^{4,5}. Οι απώτερες αυτές διαταραχές περιλαμβάνουν προβλήματα συμπεριφοράς και μαθησιακές δυσκολίες οι οποίες εκδηλώνονται κατά την σχολική συνήθως περίοδο.

Τα νέα αυτά δεδομένα έστρεψαν με την σειρά τους το ενδιαφέρον προς την πρόληψη αυτών των διαταραχών του ΚΝΣ και πιο συγκεκριμένα προς την πρόληψη της νευρολογικής βλάβης κατά την περίοδο του CPB και πως μπορεί αυτή να καταγραφεί.

3. Νεογνικός και παιδιατρικός εγκέφαλος

3.1 Ιδιαιτερότητες φυσιολογίας

Ο εγκέφαλος των παιδιατρικών ασθενών είναι ιδιαίτερα ευάλωτος σε περιόδους ισχαιμίας και επαναιμάτωσης με μακροπρόθεσμες αρνητικές συνέπειες για την ανάπτυξή του. Οι αιτίες που τον καθιστούν ιδιαίτερα ευαίσθητο είναι οι εξής:

- γρήγορος ρυθμός ανάπτυξης των νευρικών κυττάρων
- εύθραυστο αγγειακό δίκτυο
- υψηλός ρυθμός μεταβολισμού, αυξημένες ανάγκες σε οξυγόνο

3.2 Ιδιαιτερότητες στην καρδιοχειρουργική

Συγκεκριμένα στα παιδιά που υποβάλλονται σε επεμβάσεις διόρθωσης συγγενών καρδιοπαθειών η περίοδος που η ειδική κατηγορία ασθενών υπόκεινται σε κίνδυνο εγκεφαλικής βλάβης μπορεί να διαιρεθεί σε τρεις κατηγορίες: πριν το χειρουργείο, κατά την διάρκεια, αλλά και μετεγχειρητικά⁴⁶.

3.2.1 Προεγχειρητικοί παράγοντες κινδύνου

Στο σύνολο τους τα παιδιά με συγγενείς καρδιοπάθειες εμφανίζουν μεγαλύτερο ποσοστό συγγενών ανωμαλιών του ΚΝΣ^{26,27} (πίνακας Ι).

Γενετικοί λόγοι είναι υπεύθυνοι για την βλάβη του ΚΝΣ κατά την ενδομήτριο ζωή η οποία μπορεί να είναι στα πλαίσια κάποιου σύνδρομου ή να είναι τελείως ανεξάρτητη.

Επίκτητες βλάβες του ΚΝΣ μπορεί να είναι αποτέλεσμα της συγγενούς καρδιοπάθειας ή μιας επιπλεγμένης προεγχειρητικής πορείας. Ο McQuillen et al.²⁸ εξέτασε 62 μαγνητικές τομογραφίες νεογνών με συγγενή καρδιοπάθεια και διαπιστώθηκε νευρολογική βλάβη σε ποσοστό 37%. Σε περίπτωση έκτακτου χειρουργείου για κολπική διαφραγματοστομία, η ίδια η επέμβαση αυτή αποτελεί σημαντικό και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο.

Πίνακας Ι. Προεγχειρητικοί παράγοντες κινδύνου για περιεγχειρητικές νευρολογικές βλάβες και νευροαναπτυξιακά προβλήματα σε παιδιά με συγγενείς καρδιοπάθειες²⁵.

Παράγοντες κινδύνου	Παραδείγματα
Γενετικά σύνδρομα που σχετίζονται με νευροαναπτυξιακές διαταραχές	Τρισωμία 21, DiGeorge, Turner, Williams, Alagille, CHARGE, VACTERL
Ανώμαλη ανάπτυξη κατά την ενδομήτριο ζωή	Καθυστέρηση μυελινοποίησης, ανώριμη ανάπτυξη ελίκων, μειωμένος όγκος παρεγχύματος
Συγγενείς ανωμαλίες του ΚΝΣ	Ενδοκρανιακές κύστες, δυσπλασίες αγγείων
Επιπλεγμένη προεγχειρητική πορεία	Πρωωρότητα, IUGR, σήψη, μηχανικός αερισμός, αιμοδυναμική αστάθεια, εμμένουσα υποξία με SpO ₂ <85%, εμμένουσα οξέωση, υπερθερμία, δυσλειτουργία πολλαπλών οργάνων, πτωχή ρύθμιση γλυκόζης, IVH
Βλάβες του εγκεφάλου που έγιναν προεγχειρητικά	Βλάβες που αφορούν επιφανειακές και εν τω βάθει δομές της λευκής ουσίας, εστιακό εγκεφαλικό επεισόδιο (κατανομή πρόσθιας, μέσης και οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας, αιμορραγία (ενδοκοιλιακή, υποσκληρίδιος)

3.2.2 Παράγοντες κινδύνου κατά την διάρκεια των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων και της καρδιοαναπνευστικής παράκαμψης (CPB)

Η διόρθωση των συγγενών καρδιοπαθειών είναι πολύ σημαντική για την περαιτέρω φυσιολογική νευρολογική ανάπτυξη αφού προλαμβάνει την χρόνια υποξία και την αιμοδυναμική αστάθεια. Από την άλλη πλευρά το stress και η φλεγμονώδης αντίδραση του χειρουργείου, η υπόταση, η αναιμία, ο χαμηλός κορεσμός της αιμοσφαιρίνης με οξυγόνο, αναισθησιολογικοί παράγοντες, γενετικοί λόγοι και προυπάρχουσα νευρολογική νόσος είναι συχνές αιτίες νευρολογικής βλάβης διεγχειρητικά. Αν η επέμβαση απαιτεί χρήση CPB τότε ο κίνδυνος αυξάνεται σημαντικά.

Από τις δομές του εγκεφάλου τα βασικά γάγγλια είναι η πιο ευαίσθητη περιοχή σε περιόδους ισχαιμίας κατά την διάρκεια του CPB^{29,30}. Στους ενήλικες η εμβολή αέρα ή σωματιδίων (πχ αθήρωμα από αρτηρία) από το χειρουργικό πεδίο είναι το συχνότερο αίτιο. Στα παιδιά οι λόγοι ποικίλουν και στον πίνακα Π²⁵ αναφέρονται οι παράγοντες κινδύνου κατά την διάρκεια του CPB. Στην διάρκεια αυτής της περιόδου είναι σημαντική η διατήρηση της αυτορρύθμισης του εγκεφάλου.

Πίνακας II. Παράγοντες κινδύνου κατά την διάρκεια του CPB για περιεγχειρητικές νευρολογικές βλάβες και νευροαναπτυξιακά προβλήματα σε παιδιά με συγγενείς καρδιοπάθειες²⁵.

Παράγοντες κινδύνου	Παραδείγματα
Παρατεταμένος χρόνος CPB	
Μείωση της CPP και CBF λόγω κωλύματος στην φλεβική παροχέτευση	Κακή τοποθέτηση ή λάθος μέγεθος φλεβικής κάνουλας, ανεπαρκές σύστημα παροχέτευσης, μικρού μεγέθους σωληνώσεις, αέρας στο κύκλωμα
Φλεγμονώδης αντίδραση	Οι παιδιατρικοί ασθενείς έχουν ισχυρότερη φλεγμονώδη αντίδραση στο CPB απ'ότι οι ενήλικες λόγω ανισορροπίας προ και αντι-φλεγμονωδών μεσολαβητών, έκθεση μεγαλύτερη όγκου αίματος στο κύκλωμα του CPB και υψηλότερες ροές στην αντλία. Ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα προσκολλώνται στο εγκεφαλικό αγγειακό δίκτυο, μειώνουν την CBF, διαταράσσουν τον BBB, διηθούν παρακείμενους ιστούς και προκαλούν εγκεφαλικό οίδημα με κίνδυνο την αύξηση της ICP. Η ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων παίζει σημαντικό ρόλο στην βλάβη από ισχαιμία/επαναιμάτωση στην περίοδο μετά το CPB.
Εμβολικά φαινόμενα	Θρόμβοι, συμπλέγματα αιμοπεταλίων ή αιμοπεταλίων με λευκοκύτταρα και μικροέμβολα από το κύκλωμα CPB (θρόμβος, αέρας, λίπος).
Αιμοαραίωση	Η αναιμία επιβαρύνει την εγκεφαλική οξυγόνωση και αυξάνει τον κίνδυνο ισχαιμικής βλάβης
Διαταραχές πήξης	Ενδοκρανιακή αιμορραγία, φλεγμονώδη αντίδραση στην ηπαρίνη και στην πρωταμίνη

3.2.3 Μετεγχειρητικοί παράγοντες κινδύνου

Ο παιδιατρικός εγκέφαλος συνεχίζει να βρίσκεται σε κίνδυνο και μετά το χειρουργείο. Είναι ασαφές πότε επιστρέφει στα φυσιολογικά όρια η εγκεφαλική αυτορρύθμιση και κάποιες μελέτες αναφέρουν ότι παραμένει επηρεασμένη για τουλάχιστον 24 ώρες μετεγχειρητικά⁵¹. Η εμμένουσα χαμηλή μέση αρτηριακή πίεση, οι αυξημένες ανάγκες σε οξυγόνο και η διαταραγμένη απάντηση στην υποξία είναι καταστάσεις που συναντάμε συχνά μετεγχειρητικά και αποτελούν μερικούς από τους παράγοντες που μπορεί να θέσουν σε κίνδυνο τον εγκέφαλο. Στον πίνακα III αναφέρονται οι κυριότεροι μετεγχειρητικοί παράγοντες κινδύνου.

Πίνακας III. Μετεγχειρητικοί παράγοντες κινδύνου για νευρολογική βλάβη και νευροαναπτυξιακά προβλήματα²⁵.

Παράγοντες κινδύνου	Παραδείγματα
Υποξαιμία	Ενδοπνευμονικό shunt, αναπνευστική δυσλειτουργία, αρτηριακό και φλεβικό mix
Αιμοδυναμική αστάθεια	Καρδιακή δυσλειτουργία, νέο καρδιακό shunt, μηχανικός αερισμός, μεγάλες μεταβολές υγρών
Αναιμία	
Φλεγμονή	Εγκεφαλικό οίδημα με κίνδυνο αύξησης ICP, βλάβη επαναιμάτωσης
Αυξημένη CVP μειώνει CPP και CBF	Απόφραξη B-T shunt, σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας, πνευμονική υπέρταση, δυσλειτουργία δεξιάς κοιλίας, υψηλές πιέσεις αεραγωγών στον αναπνευστήρα
Αυξημένη ICP μειώνει την CPP	Εγκεφαλικό οίδημα λόγω μικροεμβόλων, φλεγμονής ή βλάβης επαναιμάτωσης
Υπερθερμία	Νευρολογική βλάβη πιθανόν λόγω αυξημένων αναγκών σε οξυγόνο
Φυσιολογία μίας κοιλίας	Αυξημένος κίνδυνος μετξ εγκεφαλικών εμβόλων. Εμμένουσα υποξαιμία λόγω της φυσιολογίας του shunt ή ιατρογενώς προσπαθώντας να βρεθεί ισορροπία μεταξύ συστηματικής και πνευμονικής αιματικής ροής. Ιατρογενής υποκαπνία.

Από τους ανωτέρω πίνακες φαίνεται ότι η αιτιολογία των επιπλοκών του ΚΝΣ είναι πολυπαραγοντική. Η συχνότητα εμφάνισης των επιπλοκών αυτών διαφέρει ανάλογα με τον τύπο της επέμβασης, τις συνοδές παθήσεις και την ηλικία. Οι επιπλοκές του ΚΝΣ σχετίζονται με υψηλή θνητότητα και θνησιμότητα, παρατεταμένο χρόνο παραμονής στο νοσοκομείο και υψηλό κόστος νοσηλείας.

3.3 CPB και αλλαγές στην φυσιολογία του αναπνευστικού και καρδιαγγειακού συστήματος

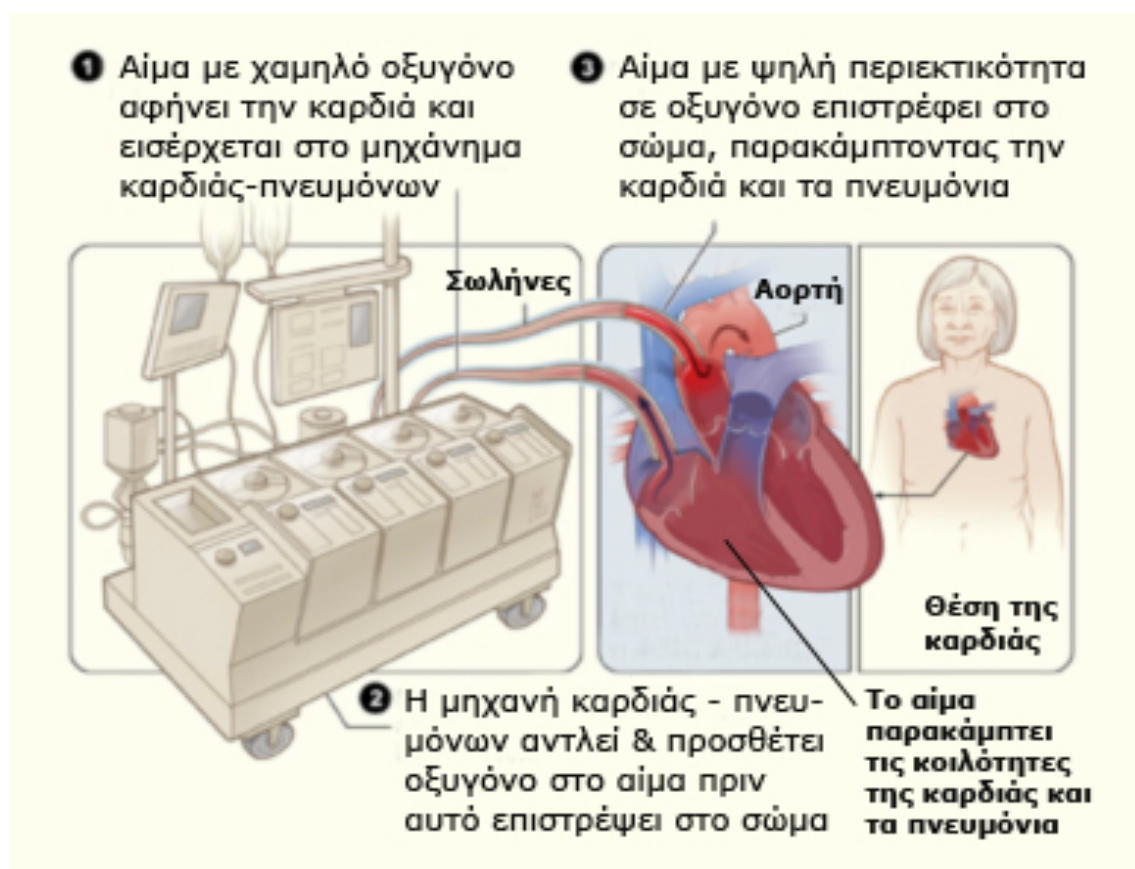
Η επίδραση του CPB επηρεάζει σημαντικά όλα τα συστήματα του οργανισμού και ιδιαίτερα το αναπνευστικό και καρδιαγγειακό σύστημα των ασθενών.

3.3.1 Μέρη του συστήματος της εξωσωματικής κυκλοφορίας

Το κύκλωμα της εξωσωματικής κυκλοφορίας αποτελείται (εικόνα 4) από:

- την κονσόλα της εξωσωματικής κυκλοφορίας
- τον οξυγονωτή για την ανταλλαγή των αερίων
- την αιματοδεξαμενή ή πιο συχνά αποκαλούμενη *reservoir* για την συλλογή του φλεβικού αίματος
- μία αντλία η οποία ενεργητικά επιστρέφει το οξυγονωμένο αίμα
- τις αντλίες για την απορροή του αίματος από το χειρουργικό πεδίο
- το κύκλωμα χορήγησης καρδιοπληγίας
- την αορτική κάνουλα που επιστρέφει το οξυγονωμένο αίμα στον ασθενή
- τη φλεβική κάνουλα που στέλνει το αίμα από τον δεξιό κόλπο στο κύκλωμα του CPB
- επιπλέον φίλτρα και συστήματα ασφάλειας και παρακολούθησης των παραμέτρων

Εικόνα 4. Σχηματική αναπαράσταση του κυκλώματος CPB⁷⁹.



3.3.2 Επίδραση του CPB στο αναπνευστικό σύστημα

Ο παρατεταμένος χρόνος παραμονής των ασθενών σε CPB σχετίζεται με αυξημένες επιπλοκές από το αναπνευστικό σύστημα. Αυτό οφείλεται στο ότι η εξωσωματική κυκλοφορία φέρνει αναπόφευκτα σε επαφή και συνεχή αλληλεπίδραση τις τεχνητές συνθετικές επιφάνειες του κυκλώματος (σωλήνες, αντλίες, οξυγονωτή, αιματοδεξαμενή) με τα στοιχεία του αίματος. Η μηχανική καταπόνηση που δέχονται τα έμμορφα συστατικά του αίματος μέσα στο κύκλωμα της εξωσωματικής οδηγεί στην εκδήλωση μίας συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (SIRS).

Η αντίδραση αυτή στους παιδιατρικούς ασθενείς είναι πολύ πιο έντονη λόγω του μεγαλύτερου όγκου του κυκλώματος του CPB και του όγκου priming σε σχέση με τον όγκο αίματος των παιδιατρικών ασθενών¹⁸. Η φλεγμονώδης αντίδραση έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του συμπληρώματος, της καλικρεΐνης, των εικοσανοειδών και του ινωδολυτικού μηχανισμού. Το αποτέλεσμα της απάντησης του οργανισμού στην ενεργοποίηση όλων των προηγούμενων μηχανισμών είναι η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, των

ουδετεροφίλων και η έκκριση πρωτεολυτικών και αγγειοδραστικών ουσιών. Οι κλινικές συνέπειες περιλαμβάνουν αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών που οδηγεί σε εξαγγείωση ενδαγγειακού όγκου, διάμεσο οίδημα και πολυοργανική δυσλειτουργία. Στους πνεύμονες αυξάνεται η ολική ποσότητα νερού η οποία συνδυάζεται με μείωση της ενδοτικότητας και αύξηση της κυψελο-αρτηριακής διαφοράς O_2 (A-a gradient). Οι ανάγκες των ασθενών σε μηχανικό αερισμό μπορεί να είναι αυξημένες μετεγχειρητικά.

3.3.3 Επίδραση του CPB στο καρδιαγγειακό σύστημα

Η αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών και το διάμεσο οίδημα παρατηρείται και επηρεάζει όλα τα όργανα. Στο μυοκάρδιο εκδηλώνεται ως επηρεασμένη συστολική και διαστολική λειτουργία. Πτώση της καρδιακής παροχής κατά 20-30% είναι συχνό εύρημα μετεγχειρητικά κυρίως σε νεογνά τις πρώτες 6-12 ώρες. Η μείωση αυτή είναι σημαντική καθώς είναι δυνατόν να οδηγήσει σε επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και ολιγουρία. Άλλες επιπτώσεις τις χαμηλής καρδιακής παροχής είναι η δημιουργία ασκίτη, ηπατικής συμφόρησης και οιδήματος στο γαστρεντερικό σύστημα, που με την σειρά τους επιβαρύνουν την κλινική κατάσταση του ασθενή.

Κατά την διάρκεια του CPB μπορεί να συμβεί ισχαιμία του μυοκαρδίου η οποία έχει άμεσες συνέπειες όπως ΗΚΓ αλλοιώσεις, πτώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης, αρρυθμίες και έμμεσες που εκδηλώνονται με αυξημένες ανάγκες για ινότροπη υποστήριξη, χαμηλή καρδιακή παροχή ή αδυναμία αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα. Αιτίες μπορεί να είναι:

- προβλήματα με την χορήγηση καρδιοπληγίας
- ανεπαρκής προστασία κατά την υποθερμία
- εμβολή αέρα στα στεφανιαία αγγεία διεγχειρητικά

4. Γαλακτικό οξύ

4.1 Φυσιολογία γαλακτικού οξέος

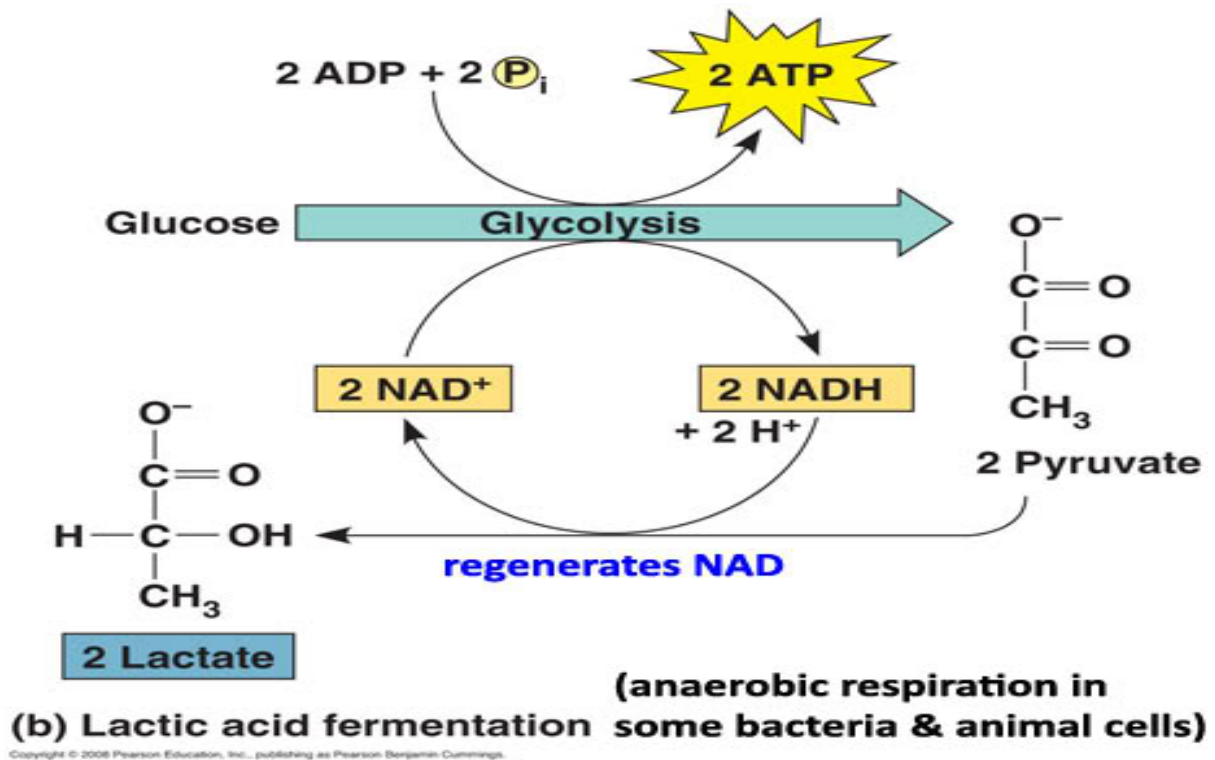
Το 2-υδρόξυ-προπανικό οξύ, γνωστό σε όλους ως γαλακτικό οξύ, αποστάχθηκε για πρώτη φορά το 1780 από τον Σουηδό χημικό Carl Wilhelm Scheele, από το ξυνόγαλα, από το οποίο προέκυψε και το εμπειρικό όνομα. Αποτελεί έναν από τους πιο ευαίσθητους και αναγνωρισμένους δείκτες παροχής οξυγόνου στους ιστούς.

Η φυσιολογική συγκέντρωση πλάσματος του γαλακτικού οξέος είναι 0,3-1,3 mmol/L και αντικατοπτρίζει την ισορροπία μεταξύ παραγωγής και μεταβολισμού του οξέος στο ανθρώπινο σώμα. Έχει 2 οπτικά ισομερή, στον ανθρώπινο οργανισμό υπάρχει μόνο το L-γαλακτικό οξύ²⁴.

4.1.1 Παραγωγή του γαλακτικού οξέος

Στην Εικόνα 5 φαίνεται η διαδικασία παραγωγής του γαλακτικού οξέος υπό φυσιολογικές συνθήκες από την διάσπαση της γλυκόζης²⁴. Η διάσπαση περιλαμβάνει 3 βήματα: τη γλυκόλυση, τον κύκλο του κιτρικού οξέος (Krebs) και την οξειδωτική φωσφορυλίωση. Η γλυκόλυση είναι πολύ σημαντική μεταβολική οδός και αποτελεί το πρώτο στάδιο για την διάσπαση της γλυκόζης. Γίνεται στο κυτταρόπλασμα χωρίς την χρησιμοποίηση οξυγόνου. Στο στάδιο αυτό ένα μόριο γλυκόζης διασπάται αρχικά σε 2 μόρια τριοζών. Στη συνέχεια αυτές μετατρέπονται σε 2 μόρια πυροσταφυλικού οξέος. Η τύχη του πυροσταφυλικού οξέος από εδώ και πέρα εξαρτάται από την παρουσία ή όχι οξυγόνου στο περιβάλλον του κυττάρου, αλλά και από την δυνατότητα του κυττάρου να το χρησιμοποιήσει. Αν η διαδικασία γίνει παρουσία οξυγόνου, το πυροσταφυλικό εισέρχεται στο μιτοχόνδριο, μετατρέπεται σε ακέτυλο-συνένζυμο Α το οποίο εισέρχεται στον κύκλο του Krebs, ενώ στην συνέχεια οξειδώνεται πλήρως σε διοξείδιο του άνθρακα (CO₂) και νερό (αερόβια αναπνοή). Αν δεν υπάρχει οξυγόνο (αναερόβια αναπνοή) το πυροσταφυλικό μετατρέπεται, ανάλογα με το είδος του κυττάρου, σε αιθυλική αλκοόλη και CO₂ (αλκοολική ζύμωση) ή μέσω της γαλακτικής δεϋδρογενάσης (LDH) σε γαλακτικό οξύ (γαλακτική ζύμωση).

Εικόνα 5. Μονοπάτι παραγωγής του γαλακτικού οξέος από την γλυκόζη²⁴.



Πηγές παραγωγής του γαλακτικού οξέος αποτελούν τα ερυθροκύτταρα, τα ηπατοκύτταρα, τα κύτταρα των σκελετικών μυών και το δέρμα. Τα όργανα που είναι πιο πιθανά να παράγουν γαλακτικό οξύ λόγω υποάρδρευσης είναι ο εγκέφαλος, το πεπτικό σύστημα, τα νεφρά και οι σκελετικοί μύες.

Ο βασικός ρυθμός παραγωγής είναι $0,8 \text{ mmol/kg/h}$ (1300 mmol/ημέρα).

4.1.2 Μεταβολισμός του γαλακτικού οξέος

Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες το γαλακτικό οξύ που παράγεται μεταφέρεται κατά 60-70% στο ήπαρ και το 23-30% στα νεφρά για περαιτέρω μεταβολισμό. Στο ήπαρ μετατρέπεται πάλι σε πυροσταφυλικό με την δράση της LDH. Το 80% του πυροσταφυλικού εισέρχεται στα μιτοχόνδρια και με την καταλυτική δράση της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης μετατρέπεται σε ακετυλο-CoA και εισέρχεται στον κύκλο του Krebs. Το υπόλοιπο ποσοστό καταλήγει στην παραγωγή γλυκόζης με τον μηχανισμό της γλυκονεογένεσης. Η νεφρική συμμετοχή στον μεταβολισμό του γαλακτικού οξέος είναι μικρότερη και περιλαμβάνει την οξείδωση (κύκλος Krebs), την γλυκονεογένεση και την νεφρική αποβολή (Εικόνα 6).

Εικόνα 6. Μεταβολισμός του γαλακτικού οξέος²⁴.

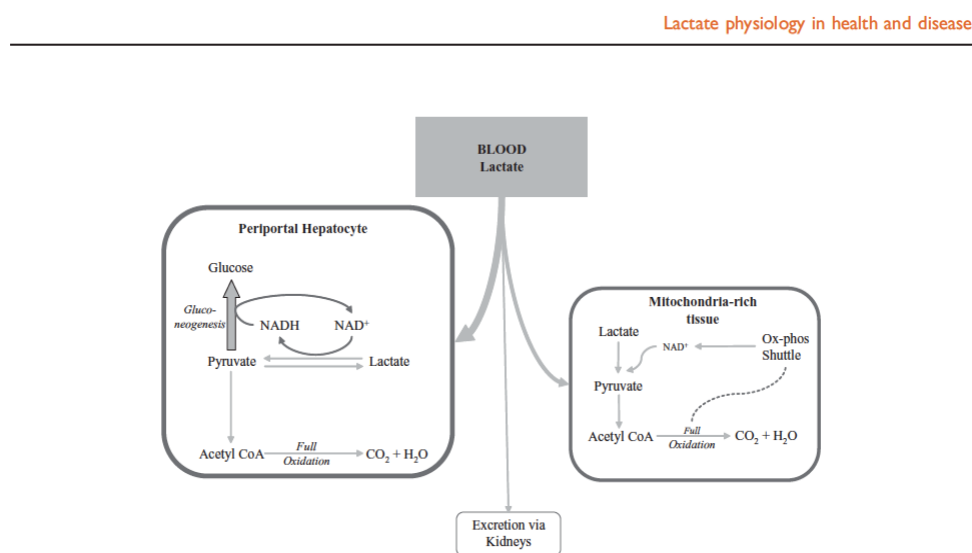


Fig. 4 Principle modes of lactate removal from plasma.

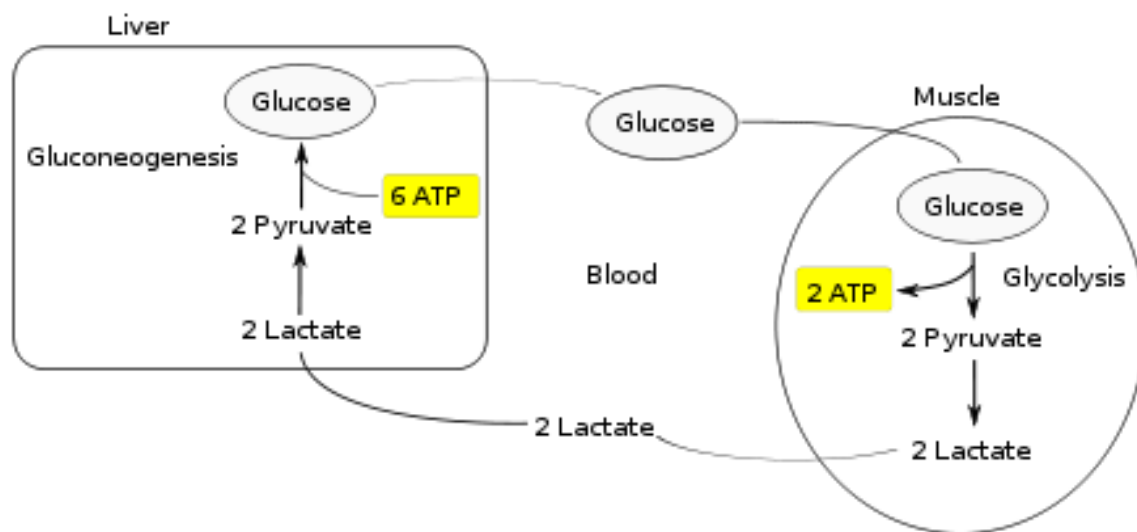
the rise in lactate in septic states, a decrease in hepatic lactate extraction and utilization also occurs.

in-hospital cardiac arrest and 1 h after return of spontaneous circulation, lactate concentrations are predictive of survival.⁷

Downloaded from <http://oxa.oxfordjournals.org/>

Ο μεταβολισμός του γαλακτικού οξέος σε πυροσταφυλικό και οι περαιτέρω μετατροπές του τελευταίου σε $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{ATP}$ (κύκλος Krebs) και γλυκόζη (κύκλος Cori, Εικόνα 7) οδηγεί σε επανασύνθεση διττανθρακικών ενώ παράλληλα διατηρούν την στάθμη του γαλακτικού οξέος σε φυσιολογικά επίπεδα²⁴.

Εικόνα 7. Κύκλος Cori



Ποικίλες μελέτες στο παρελθόν έχουν δείξει ότι τα επίπεδα του γαλακτικού οξέος σε επεμβάσεις διόρθωσης συγγενών καρδιοπαθειών, τόσο κατά την διάρκεια του χειρουργείου όσο και μετά στην CICU (Cardiac Intensive Care Unit), σχετίζονται με την μετεγχειρητική θνητότητα και θνησιμότητα. Συγκεκριμένα η τιμή του γαλακτικού οξέος κατά την είσοδο στην Καρδιοχειρουργική Εντατική Μονάδα (CICU) έχει συσχετιστεί από πολλούς ερευνητές στο παρελθόν με δυσμενή έκβαση (πίνακας IV)¹⁷.

Οι περισσότερες μελέτες εστιάζουν στην τιμή του γαλακτικού οξέος μετά το χειρουργείο και κατά την διάρκεια νοσηλείας στην CICU. Οι παράμετροι όμως που οδηγούν στις μεταβολές του γαλακτικού οξέος ξεκινούν από πιο πριν, από την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης. Η διαδικασία του CPB και η περίοδος της ισχαιμίας, ο ρυθμός και τα όρια της υποθερμίας/επαναιμάτωσης, η Hb, ο τρόπος ρύθμισης του pH και η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση στο CPB η οποία είναι πιο έντονη σε νεογνά και βρέφη, είναι όλοι πιθανοί παράγοντες που συμβάλλουν σε υποάρδρευση και ισχαιμία των ιστών κατά την διάρκεια των επεμβάσεων διόρθωσης συγγενών καρδιοπαθειών.

Πίνακας IV. Συσχετισμός της τιμής του γαλακτικού οξέος κατά την είσοδο στην ICU με θνητότητα.

Table I. *Hyperlactatemia on ICU admission: PPV, sensitivity, and specificity for morbidity and mortality*

<i>Author</i>	<i>Patients</i>		<i>Age</i>	<i>Lactate on ICU admission associated with complications including death (mmol/L)</i>	<i>Comment</i>
	<i>No.</i>	<i>Died</i>			
Siegel et al, 1995 ¹	41	7	2 mo–16 y	6.9 ± 0.8*	Range 3.9 to 10.2
Shemie et al, 1996 ²	109	8	1 d–19 y	13.7 ± 8.9*	>5 mmol/L: 75% sensitivity, 84% specificity for complication
Cheifetz et al, 1997 ³	48	6	<12 mo	13.7 ± 2.4*	<7 mmol/L: 100% sensitivity for survival
Hatherill et al, 1997 ⁴	99	9	0.4–31 mo	8.7 (1.9–17.6) [†]	>6 mmol/L: 50% sensitivity, 90% specificity for complication. PPV 68%
Duke et al, 1997 ⁵	90	4	0.5–5.75 mo	3.0 (2.1–4.9) [†]	> 4.5 mmol/L on ICU admission, odds ratio (95% CI) for complication 5.1 (1.2–21.1)

ICU, Intensive care unit; PPV, positive predictive value; CI, confidence interval.

*Mean ± standard deviation.

[†]Median (range).

5. Εγκεφαλική οξυμετρία

Κατά την διάρκεια των δύο τελευταίων δεκαετιών όπως ήδη έχουμε αναφέρει, διαφορετικοί τύποι monitoring της εγκεφαλικής οξυγόνωσης έχουν χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη με σκοπό την αναγνώριση της εγκεφαλικής ισχαιμίας. Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG), μετρήσεις του κορεσμού του οξυγόνου στον σφαγιτιδικό βολβό και η εγκεφαλική οξυμετρία που βασίζεται στην φασματοσκοπία κοντά στο υπέρυθρο φως (NIRS) έχουν επιτυχώς χρησιμοποιηθεί για την αναγνώριση της εγκεφαλικής υποξίας/ισχαιμίας.

Ωστόσο στην ειδική αυτή ομάδα ασθενών που υπόκεινται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με χρήση κυκλώματος CPB υπάρχει μεγάλη ετερογένεια ως προς την σωστή ερμηνεία και έγκαιρη αναγνώριση της εγκεφαλικής ισχαιμίας. Για παράδειγμα στο EEG οι αλλαγές στα κύματα ή η ισοηλεκτρική γραμμή κατά την μεγάλη υποθερμία ή μετά από υψηλές δόσεις πτητικών αναισθητικών, το καθιστά ως monitoring ακατάλληλο. Επίσης οι μετρήσεις του ScvO₂ προϋποθέτουν την τοποθέτηση ειδικού σφαγιτιδικού καθετήρα. Η εγκεφαλική οξυμετρία από την άλλη είναι μία μέθοδος μη επεμβατική, συνεχής, εύκολη, χωρίς να επηρεάζεται από αναισθησιολογικούς παράγοντες.

5.1 Εξέλιξη της εγκεφαλικής οξυμετρίας με NIRS

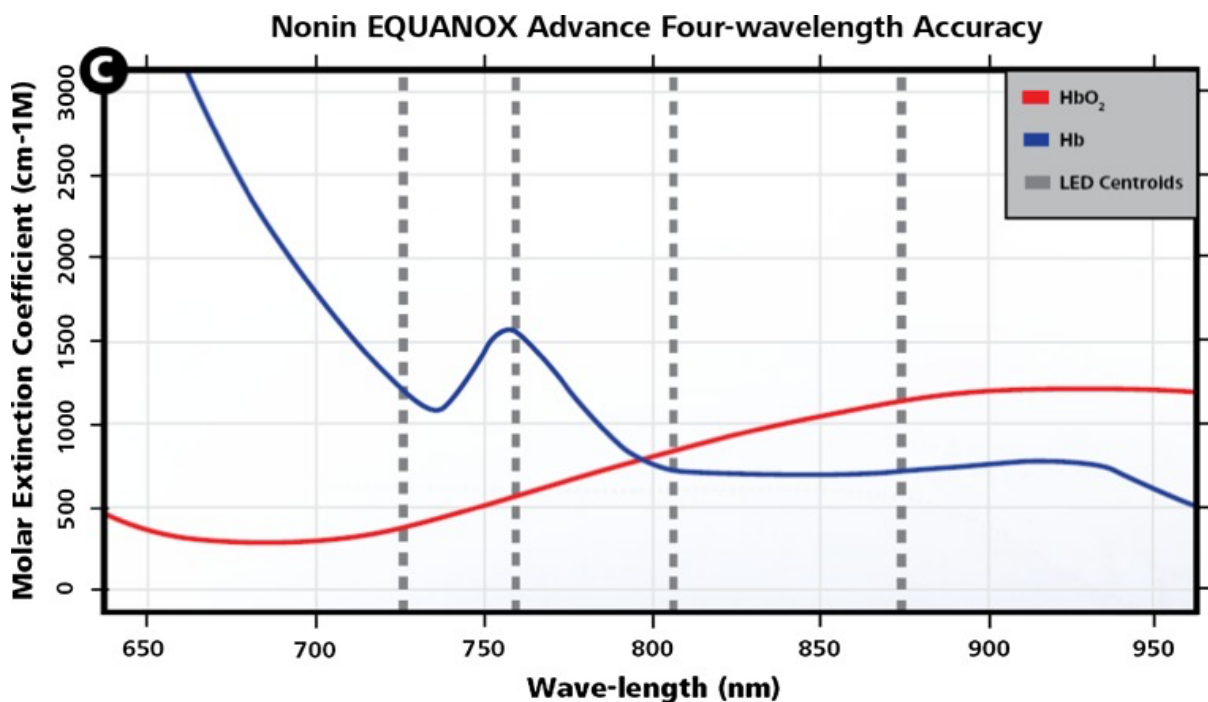
Πρώτος ο Jobsis το 1977 εισήγαγε την ιδέα της μη επεμβατικής καταγραφής της εγκεφαλικής οξυγόνωσης χρησιμοποιώντας φασματοσκοπία κοντά στο υπέρυθρο φως (NIRS). Πρώτη φορά σε παιδιατρικό ασθενή εφαρμόστηκε το 1985 από τους Brazy και Lewis, σε πρόωρο νεογνό⁴⁹. Έκτοτε έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως σε πολλά είδη χειρουργείων όπως ορθοπεδικά (πχ σκολίωση), νευροχειρουργικά ενώ στην καρδιοχειρουργική τα τελευταία χρόνια στην πλειοψηφία των κέντρων του εξωτερικού αλλά και της χώρας μας έχει κερδίσει τη θέση του ανάμεσα στο standard monitoring.

5.1.1 Μηχανισμός δράσης του NIRS

Το ορατό φως φτάνει σε πολύ μικρή απόσταση από την πηγή εκπομπής καθώς είτε διαθλάται είτε απορροφάται από διάφορα συστατικά/μόρια στους ιστούς. Στην περίπτωση του κοντά στο υπεριώδες φάσματος (NIRS), 660-940nm, τα φωτόνια φτάνουν σε βαθύτερα στρώματα και το φως μπορεί να διανύσει μεγαλύτερη απόσταση διαπερνώντας ακόμα και οστά κάνοντας την διακρανιακή εγκεφαλική οξυμετρία εφικτή με την εφαρμογή διαδερμικού

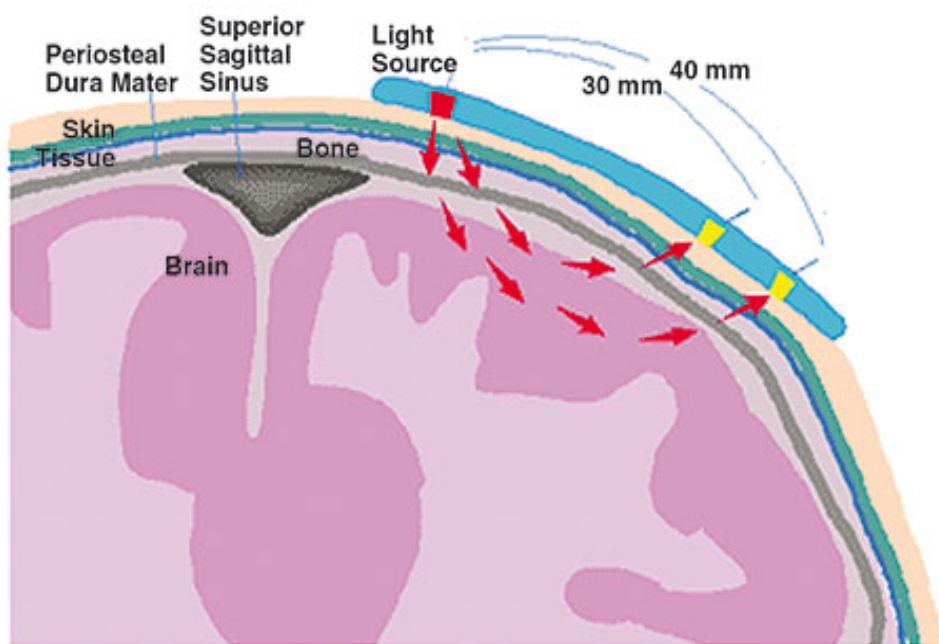
patch. Η αρχή του NIRS βασίζεται στο ότι απορροφάται κυρίως από συγκεκριμένα μόρια τα οποία περιέχουν χρωστικές όπως είναι η μελανίνη, η μυοσφαιρίνη και η αιμοσφαιρίνη (Hb). Είναι γνωστό ότι το φάσμα απορρόφησης αλλάζει ανάλογα με το αν τα μόρια αυτά είναι στην οξειδωμένη μορφή ή όχι. Στα μήκη κύματος του NIRS η απορρόφηση του φωτός από άλλα μόρια όπως νερό, λίπη, δέρμα και οστά είναι πολύ μικρή σε σχέση με την Hb και την HbO₂ (Εικόνα 8)²³.

Εικόνα 8. Φάσμα απορρόφησης της Hb και HbO₂ στο φάσμα του NIR.



Οι περισσότερες συσκευές καταγραφής NIRS, με σκοπό να ελαχιστοποιήσουν τις παρεμβολές από άλλους ιστούς και έτσι οι μετρήσεις να αφορούν αποκλειστικά τον εγκέφαλο, χρησιμοποιούν 2 αισθητήρες ανίχνευσης φωτός οι οποίοι βρίσκονται σε συγκεκριμένη απόσταση από την πηγή εκπομπής. Επειδή το βάθος διείσδυσης των φωτονίων είναι ανάλογο της απόστασης του πομπού από τον δέκτη, ο αισθητήρας που είναι τοποθετημένος πιο κοντά στην πηγή αντικατοπτρίζει τον κορεσμό μέσα στο κρανίο ενώ στον πιο απομακρυσμένο αισθητήρα βλέπουμε τον κορεσμό που προέρχεται και από το κρανίο και από πιο βαθιά, τον εγκέφαλο. Αφαιρώντας τις μετρήσεις από το κρανίο ελαχιστοποιούνται οι έξω-εγκεφαλικές παρεμβολές (Εικόνα 9)⁸⁰.

Εικόνα 9. Σχηματική απεικόνιση του τρόπου δράσης του NIRS.



5.2 Χαρακτηριστικά της εγκεφαλικής οξυμετρίας

Η εγκεφαλική οξυμετρία στηρίζεται στην τεχνολογία του NIRS και παρέχει πληροφορίες όσον αφορά την διαθεσιμότητα του O_2 στον εγκέφαλο. Υπολογίζει τον κορεσμό του O_2 στον εγκέφαλο (rSO_2) στο επίπεδο της μικροκυκλοφορίας. Οι μετρήσεις προέρχονται από φλεβικό αίμα 70%, τριχοειδικό 5% και αρτηριακό 25%. Η τελική τιμή είναι ο λόγος της οξυαιμοσφαιρίνης προς την ολική αιμοσφαιρίνη όσον αφορά το φάσμα του υπέρυθρου φωτός και μεταφράζεται σε μια κλίμακα από 15-95%. Το rSO_2 αντανακλά τον εγκεφαλικό μεταβολισμό τοπικά, την ισορροπία μεταξύ προσφοράς και ζήτησης O_2 και με αυτόν τον τρόπο μας δίνει τα ακόλουθα πλεονεκτήματα που μας βοηθούν στην κλινική πράξη:

1. Το rSO_2 είναι ένας ευαίσθητος δείκτης εγκεφαλικής υποαιμάτωσης, υποξίας και ισχαιμίας, καταστάσεις που είναι υπεύθυνες για εγκεφαλική βλάβη κατά την διάρκεια καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων.
2. Μη επεμβατική και συνεχόμενη καταγραφή του rSO_2
3. Είναι φορητό και εύκολο στην χρήση διεγχειρητικά, στον θάλαμο νοσηλείας και στην μονάδα εντατικής θεραπείας.

Η περιοχή για την οποία παίρνουμε πληροφορίες βρίσκεται μεταξύ αυτών που αιματώνονται από την πρόσθια και μέση εγκεφαλική αρτηρία και αντικατοπτρίζει ως επί το πλείστον τον κορεσμό της αιμοσφαιρίνης στην φαιά ουσία του εγκεφαλικού φλοιού.

5.3 rSO₂ και καρδιοχειρουργική

Οι τιμές του NIRS στον γενικό πληθυσμό κατά την διάρκεια καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων κυμαίνονται μεταξύ 55-80% και τιμές μικρότερες του 50% ή πτώση >20% από την baseline θεωρούνται ενδεικτικές για θεραπευτική παρέμβαση (πίνακας V). Στους ενήλικες που υπόκεινται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις το ποσοστό αυτό φτάνει το 42%⁹ και είναι εμβολικής φύσεως στην πλειοψηφία, ενώ στα παιδιά η αιτιολογία είναι πολυπαραγοντική. Τιμή <40% ή πτώση >25% από την αρχική θεωρείται “critical” ουδός για νευρολογική βλάβη.

Οι τιμές αναφοράς (baseline) προεγχειρητικά διαφέρουν ανάλογα με τον τύπο της συγγενούς καρδιοπάθειας¹⁵. Σε ατμοσφαιρικό αέρα οι baseline τιμές του rSO₂ είναι περίπου 70% στις μη κυανωτικές καρδιοπάθειες χωρίς μεγάλα αριστερά προς τα δεξιά ενδοκαρδιακά shunts. Στις κυανωτικές καρδιοπάθειες οι τιμές του rSO₂ κυμαίνονται συνήθως μεταξύ 40%–60%²⁰.

Πίνακας V. Αλγόριθμος παρεμβάσεων με βάση τις αλλαγές επί % των τιμών της εγκεφαλικής οξυμετρίας.

Neuromonitor	Φυσιολογικά επίπεδα	Διαταραχή	Παρέμβαση
Εγκεφαλική οξυμετρία (%)	70%–90%	Προ/μετά/κατά την διάρκεια του CPB: >20% μείωση από baseline	προ/μετά/κατά την διάρκεια του CPB— αύξηση καρδιακής παροχής (CO), αύξηση ροής κυκλώματος, αλλαγή θέσης κάνουλας, αύξηση PaCO ₂ , αύξηση MAP, αύξηση Hb, συσχέτιση με άλλα neuromonitors

5.4 Νέα δεδομένα

Τα πρώτα χρόνια εμφάνισης των συσκευών καταγραφής της εγκεφαλικής οξυμετρίας, δηλαδή στις αρχές της δεκαετίας του '90, η πλειοψηφία των αναφορών σε αυτές από την επιστημονική κοινότητα εστίαζε στην ικανότητά τους να αναγνωρίζουν “καταστροφικά” γεγονότα. Αν και εξαιρετικά σημαντική η ύπαρξη ενός monitor που προειδοποιεί τον κλινικό ιατρό για κάποιο επικίνδυνο συμβάν, η πραγματική επανάσταση στον χώρο της εγκεφαλικής οξυμετρίας ήρθε τα τελευταία 5 χρόνια. Οι περισσότεροι ερευνητές πλέον στρέφονται γύρω από την εγκεφαλική οξυμετρία ως προς την συνεισφορά αυτής στην βελτίωση της έκβασης των ασθενών, την μείωση των επιπλοκών και την μείωση του χρόνου νοσηλείας.

6. Εγκεφαλική αυτορρύθμιση

6.1 Στοιχεία φυσιολογίας

Ο εγκέφαλος είναι ένα όργανο με αυξημένες μεταβολικές ανάγκες καθώς εκεί καταναλώνεται το 20% των συνολικών αποθεμάτων O_2 του οργανισμού, ενώ για την αιμάτωσή του απαιτεί το 15% της καρδιακής παροχής. Η φυσιολογική λειτουργία του εγκεφάλου βασίζεται στην επαρκή οξυγόνωσή του, η οποία από την πλευρά της προϋποθέτει ικανοποιητικό κορεσμό της αιμοσφαιρίνης σε O_2 , ικανοποιητική εγκεφαλική αιματική ροή (CBF) και επαρκή εγκεφαλική πίεση άρδρευσης (CPP). Η CPP είναι άμεσα συνδεδεμένη με την μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ) και την ενδοκράνια πίεση (ICP) του εγκεφάλου και υπολογίζεται από την ακόλουθη εξίσωση:

$$CPP = M\Delta\P - ICP$$

Σε φυσιολογικές καταστάσεις η ICP είναι μικρότερη από 15mmHg, η ΜΑΠ κυμαίνεται από 50-150mmHg, οπότε η CPP είναι μεγαλύτερη από 60mmHg.

Η φυσιολογική CBF υπολογίζεται περίπου στα 50ml/100g/min, τιμές μικρότερες από 15-20ml/100g/min σχετίζονται με αναστρέψιμες βλάβες των νευρώνων, ενώ ροή μικρότερη από 10-15ml/100g/min καθιστά τις βλάβες αυτές μη αναστρέψιμες. Η CBF υπολογίζεται από την ακόλουθη εξίσωση:

$$CBF = CPP / CVR$$

όπου CVR, οι εγκεφαλικές αγγειακές αντιστάσεις.

6.2 Μηχανισμοί εγκεφαλικής αυτορρύθμισης

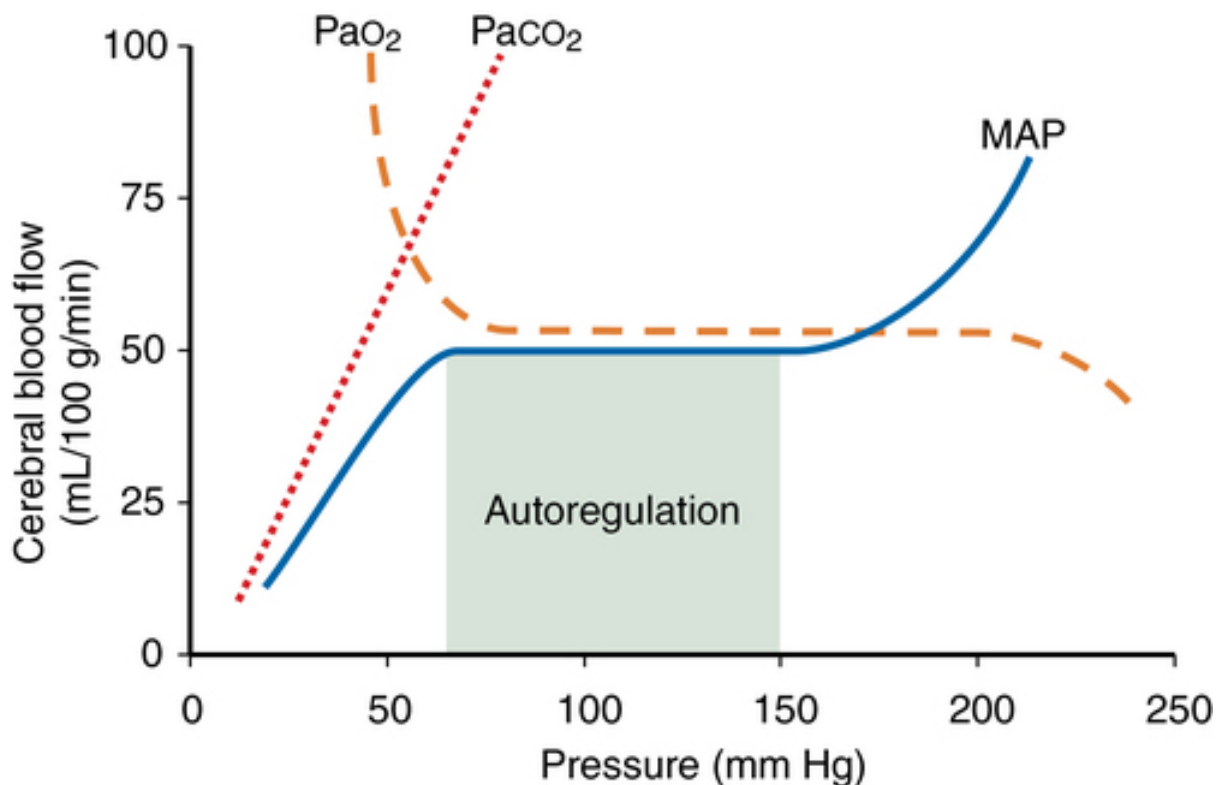
Η εγκεφαλική αυτορρύθμιση συνιστά την ενδογενή ικανότητα του εγκεφαλικών αγγείων, μέσω συστολής ή διαστολής μικρών αγγειακών κλάδων, να διατηρούν σταθερή την CBF ανεξάρτητα από τις μεταβολές της CPP ή της ΜΑΠ με απώτερο σκοπό την κάλυψη των μεταβολικών αναγκών του εγκεφάλου.

Τα όρια της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης έχουν υπάρξει αντικείμενο εκτεταμένης μελέτης από πολλούς επιστήμονες. Ο λόγος είναι σαφέστατα πολύ σημαντικός καθώς τουλάχιστον όσον αφορά το κατώτερο όριο της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης, η CBF παθητικά μεταβάλλεται ανάλογα με την ΜΑΠ και ο εγκέφαλος τίθεται σε κίνδυνο ισχαιμίας.

Ο μηχανισμός της αυτορρύθμισης είναι πολύπλοκος και πολυπαραγοντικός. Εμπλέκονται μεταβολικοί (O_2 , CO_2 , NO, ET_1 , PGI_2), μυογενείς (λείες μυικές ίνες) και νευρογενείς (α_2 , β_1 αδρενεργικοί υποδοχείς) ρυθμιστικοί μηχανισμοί οι οποίοι αλληλοεπιδρούν και δρουν συνεργικά μεταξύ τους. Πρώτος ο Lassen καθόρισε το κατώτερο όριο της αυτορρύθμισης³¹. Το εύρος των ορίων της

αυτορρύθμισης παρουσιάζει σημαντική διακύμανση και κλασσικά στους ενήλικες θεωρούμε ότι η CBF διατηρείται σταθερή σε ένα εύρος μεταβολών της ΜΑΠ από 50-150 mmHg. Τα όρια αυτά δεν αποτελούν συγκεκριμένα σημεία, αλλά σημεία καμπής στα οποία αρχίζει να μεταβάλλεται σημαντικά η διαβάθμιση της σχέσης πίεσης/ροής. Στην παρακάτω εικόνα (Εικόνα 10) απεικονίζεται η μεταβολή της CBF σε σχέση με την ΜΑΠ, καθώς και η επίδραση του O_2 και του CO_2 .

Εικόνα 10. Μεταβολή της CBF σε σχέση με την ΜΑΠ.

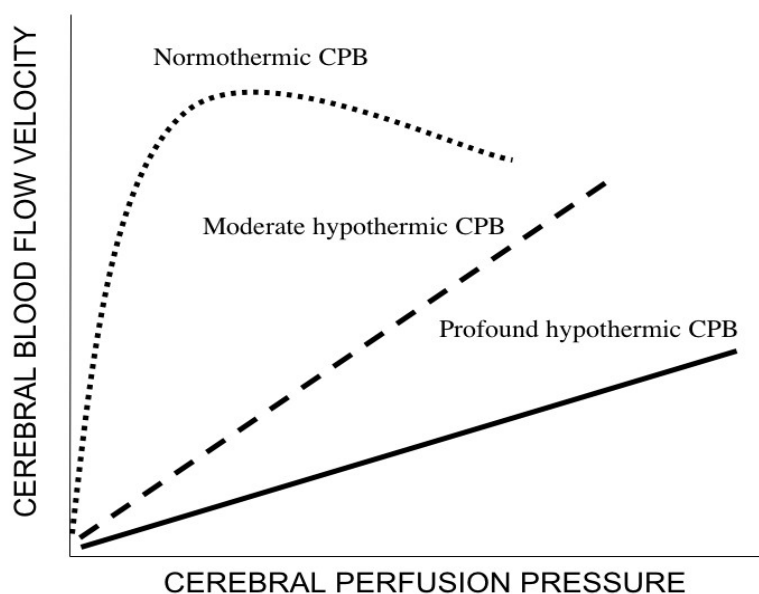


Σε παιδιατρικούς ασθενείς που δεν υπόκεινται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις υπάρχουν αναφορές που συνδυάζουν $MAP < 30\text{mmHg}$ με νευρολογικές επιπλοκές⁵⁰ κυρίως σε πρόωρα νεογνά και θεωρούν αυτήν την τιμή ως το κατώτερο όριο της αυτορρύθμισης.

6.3 Αυτορρύθμιση και CPB

Όσον αφορά τους παιδιατρικούς ασθενείς τα όρια της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης είναι ακόμη πιο ασαφή και δεν υπάρχουν επαρκείς αναφορές. Τα στοιχεία περιπλέκονται ακόμη περισσότερο όταν το χειρουργείο απαιτεί χρήση CPB, μία ιδιαίτερη κατάσταση κατά την οποία αλλάζουν πολλά στοιχεία που καθορίζουν την φυσιολογική εγκεφαλική αιμάτωση (πχ απώλεια σφυγμικού κύματος, αλλαγές θερμοκρασίας, αιμοαρραίωση, πτώση μέσης αρτηριακής πίεσης). Στην εικόνα 11 απεικονίζεται η μεταβολή της CBF ανάλογα με την θερμοκρασία κατά την διάρκεια του CPB.

Εικόνα 11. Μεταβολή της CBF ανάλογα με την θερμοκρασία κατά την φάση του CPB.



Ο Taylor⁷ από το 1992 έδειξε ότι ο μηχανισμός της αυτορρύθμισης διατηρείται κατά την διάρκεια του CPB σε νορμοθερμία. Σε θερμοκρασία μικρότερη των 25-27°C αρχίζει να αλλοιώνεται ο μηχανισμός ενώ χάνεται τελείως σε θερμοκρασίες μικρότερες των 20°C. Άλλες μελέτες είχαν δείξει ότι η αυτορρύθμιση ήταν ανέπαφη σε μέτρια υποθερμία (25 – 32°C) και εντελώς απύσχα σε βαθιά υποθερμία (18 – 22°C)⁵⁷. Επίσης ο Jonassen⁸ χρησιμοποιώντας διακρανιακό Doppler παρομοίωσε την “φάση” αυτή του εγκεφάλου ως “αγγειοπάρηση προκαλούμενη από το ψύχος” κατά την οποία η αγγειακές αντιστάσεις αυξάνουν με την πτώση της θερμοκρασίας.

Ακόμα και μετά την αποκατάσταση της επαναιμάτωσης του εγκεφάλου, ο ρυθμός του μεταβολισμού, η χρησιμοποίηση του O₂ και ο μηχανισμός της αυτορρύθμισης δεν επανέρχονται άμεσα εντός φυσιολογικών ορίων⁵⁷.

Ειδικότερα όσο περισσότερο έχει μειωθεί η θερμοκρασία τόσο περισσότερο χρόνο χρειάζεται για να επανέλθουν οι παραπάνω μηχανισμοί στα προ CPB επίπεδα. Ο χρόνος αυτός μπορεί να φτάνει και τις 24 ώρες μετά από βαριά υποθερμία (DHCA: deep hypothermic cardiac arrest). Ακόμα και σε ήπια υποθερμία, εγκεφαλική ισχαιμία μπορεί να συμβεί όταν οι χαμηλές ΜΑΠ προκαλούν υποάρδρευση ενώ ταυτόχρονα η ζήτηση του O₂ παραμένει υψηλή. Εκτός από την υποθερμία άλλοι παράγοντες που μπορούν να θέσουν σε σοβαρό κίνδυνο ισχαιμίας ή βλάβης από επαναιμάτωση τον εγκέφαλο προκαλώντας πολύ χαμηλές ή πολύ υψηλές ΜΑΠ αντίστοιχα είναι:

- ακατάλληλες ροές του κυκλώματος CPB
- υπερβολικά βαθύ ή light επίπεδο αναισθησίας
- αγγειοσπαστικά και αγγειοδιασταλτικά φάρμακα

Νέες μέθοδοι καθορισμού της εγκεφαλικής αυτορύθμισης σε παιδιατρικούς ασθενείς κατά την διάρκεια CPB έχουν περιγραφεί τα τελευταία χρόνια. Μία από αυτές είναι ο υπολογισμός του COx (cerebral oximetry index) από τις τιμές του NIRS και της ΜΑΠ ⁶.

7. ΣΚΟΠΟΣ

Στην εργασία αυτή συγκρίνονται 2 στοιχεία που σχετίζονται με την οξυγόνωση. Το πρώτο είναι το γαλακτικό οξύ και το δεύτερο η εγκεφαλική οξυμετρία, rSO₂, με την χρήση του NIRS. Η διεξαγωγή της μελέτης και η συλλογή των μετρήσεων γίνονται κατά την διάρκεια επεμβάσεων διόρθωσης συγγενών καρδιοπαθειών με την χρήση καρδιοαναπνευστικής παράκαμψης.

Οι επεμβάσεις αυτές έχουν συνδυαστεί με νευρολογικές βλάβες είτε άμεσα μετεγχειρητικά είτε στην σχολική περίοδο με νευροαναπτυξιακές και μαθησιακές δυσκολίες. Η χρήση του κυκλώματος CPB αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα λόγω της επίδρασής του στην οξυγόνωση και αιμάτωση των ιστών. Η αναγνώριση παραμέτρων που σχετίζονται με την οξυγόνωση και η διευκρίνιση της μεταξύ τους σχέσης είναι σημαντική για την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση καταστάσεων υποξίας. Επίσης διερευνάται η συσχέτισή τους με την αιμοσφαιρίνη, την μέση αρτηριακή πίεση και την μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα.

8. ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΣ

8.1 Ασθενείς

Από τον Νοέμβριο 2015 έως τον Μάιο 2016, συμπεριελήφθησαν στην μελέτη 18 παιδιατρικοί ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο για διόρθωση συγγενούς καρδιοπάθειας με χρήση κυκλώματος CPB. Πρόκειται για επεμβάσεις διόρθωσης του ελλείματος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (ASD: Atrial Septal Defect) και του ελλείματος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (VSD: Ventricular Septal Defect).

Οι δύο αυτές συγγενείς καρδιοπάθειες ανήκουν στις μη κυανωτικές με ροή από την συστηματική προς την πνευμονική κυκλοφορία (L to R shunt). Ο τύπος του ASD σε όλους τους ασθενείς ήταν ostium secundum. Όλοι οι ασθενείς είχαν μυϊκού τύπου VSD χωρίς να έχουν αναπτύξει πνευμονική υπέρταση.

NIRS monitoring: Το μοντέλο που διαθέτει το νοσοκομείο μας είναι το 5100 C Somanetics (Covidien). Τοποθετούνται δύο ηλεκτρόδια επαφής, ένα στον αριστερό και ένα στον δεξιό μετωπιαίο λοβό και κατόπιν καταγράφεται η τιμή αναφοράς (baseline).

Πρωτόκολλο αναισθησίας:

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν προνάρκωση από το στόμα (per os) με μιδαζολάμη 0,5mg/kg και παρακεταμόλη. Η εισαγωγή στην αναισθησία έγινε με κεταμίνη 2mg/kg, φεντανύλη 2μg/kg και για μυοχάλαση χορηγήθηκε cis-ατρακούριο με 0,2mg/kg. Η συνολική δόση της φεντανύλης πριν από την στερνοτομή ήταν 15μg/kg και η διατήρηση της αναισθησίας έγινε με O₂/Air και σεβοφλουράνιο 0,5-1,5% MAC, ανάλογα με την αρτηριακή πίεση σε συνδυασμό με στάγδην

έγχυση ρεμφεντανύλης. Ο αερισμός είχε ως στόχο την επίτευξη νορμοκαπνίας και συνεχίστηκε η χορήγηση cis-ατρακούριου ως μυοχαλαρωτικό κατά την διάρκεια της επέμβασης.

8.1.2 Monitoring και μετρήσεις rSO₂/γαλακτικού οξέος

Εκτός από το standard monitoring (SpO₂, ΗΚΓ 5 απαγωγών, μη αιματηρή καταγραφή της αρτηριακής πίεσης, etCO₂) σε όλους τους ασθενείς υπήρξε συνεχής καταγραφή αιματηρής αρτηριακής πίεσης από καθετηριασμό της μηριαίας φλέβας και της κεντρικής φλεβικής πίεσης (CVP) από κεντρικό καθετήρα που τοποθετήθηκε στην δεξιά σφαγίτιδα φλέβα. Συνεχής καταγραφή της θερμοκρασίας σώματος έγινε με τοποθέτηση θερμομέτρων σε οισοφάγο και ορθό.

Οι χρονικές στιγμές καταγραφής των τιμών της εγκεφαλικής οξυμετρίας και των τιμών του γαλακτικού ήταν οι εξής:

t₁: baseline, πριν την εισαγωγή στην αναισθησία

t₂: πριν την στερνοτομή

t₃: μετά την στερνοτομή

t₄: πριν την τοποθέτηση αορτικής κάνουλας

t₅: μετά την τοποθέτηση αορτικής κάνουλας

t₆: έναρξη CPB

t₇: πριν το αορτικό clamping

t₈: μετά το αορτικό clamping

t₉: μέγιστη υποθερμία

t₁₀: επαναθέρμανση (34°C)

t₁₁: εκτός CPB

Τις χρονικές αυτές στιγμές παράλληλα με τις τιμές του γαλακτικού οξέος γινόταν επίσης καταγραφή των τιμών της συστολικής, διαστολικής και μέσης αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ, ΔΑΠ, ΜΑΠ), της αιμοσφαιρίνης (Hb) και του αρτηριακού διοξειδίου του άνθρακα (PaCO₂) από τα αέρια αίματος.

8.1.3 Χειρουργική τεχνική και κύκλωμα εξωσωματικής κυκλοφορίας

Μετά από μέση στερνοτομή χρησιμοποιήθηκε το standard CPB πρωτόκολλο του νοσοκομείου μας, με τοποθέτηση μίας κάνουλας στην αορτή και δύο φλεβικών, μία στην άνω και μία στην κάτω κοίλη φλέβα. Χορηγείται ηπαρίνη με στόχο το ACT >480s (Activated Clotting Time) και έπειτα με την έναρξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας ακολουθεί μείωση της θερμοκρασίας του σώματος έως 30°C στις επεμβάσεις σύγκλεισης ASD και 28°C στις επεμβάσεις σύγκλεισης VSD.

Κατά την διαδικασία αποδέσμευσης από το κύκλωμα του CPB οι ασθενείς ελάμβαναν ντοπαμίνη 5-10μcg/kg/min, μιλρινόνη 0,5-1,0μcg/kg/min και αδρεναλίνη 0,1-0,4μcg/kg/min.

9. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι μέσες τιμές (mean) και οι τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation=SD) χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών. Οι απόλυτες (N) και οι σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Η μεταβολή των δεικτών των παιδιών στο χρόνο παρακολούθησης ελέγχθηκε με τη χρήση μεικτών γραμμικών μοντέλων (linear mixed models) από τα οποία προέκυψαν συντελεστές εξάρτησης (β) και τα τυπικά σφάλματά τους (standard errors=SE). Ο χρόνος παρακολούθησης χωρίστηκε σε $<t8$ και $\geq t8$ για τις ανωτέρω αναλύσεις. Για τον έλεγχο της σχέσης δυο ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης του Pearson (r). Η συσχέτιση θεωρείται χαμηλή όταν ο συντελεστής συσχέτισης (r) κυμαίνεται από 0,1 έως 0,3, μέτρια όταν ο συντελεστής συσχέτισης κυμαίνεται από 0,31 έως 0,5 και υψηλή όταν ο συντελεστής είναι μεγαλύτερος από 0,5. Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα STATA 11.0. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ δύο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test.

Αρχικά συγκρίνονται οι τιμές του rSO₂ (από την αριστερή και την δεξιά πλευρά) και του γαλακτικού οξέος στην πορεία του χρόνου σε σχέση με το φύλο των ασθενών, το είδος της επέμβασης, και την ηλικία. Στην συνέχεια υπολογίζονται οι τιμές του rSO₂ από την αριστερή και την δεξιά πλευρά στην πορεία του χρόνου καθώς και τα ποσοστά μείωσης μεγαλύτερης από 20% από την baseline μέτρηση. Στις ίδιες χρονικές στιγμές καταγράφονται και οι τιμές του γαλακτικού οξέος.

10. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το δείγμα αποτελείται από 18 παιδιά με μέση ηλικία τα 3,8 έτη (SD=3,0 έτη). Στον πίνακα που ακολουθεί δίνεται το φύλο, η ηλικία, το βάρος και το είδος της επέμβασης των παιδιών που συμμετείχαν στη μελέτη (πίνακας VI).

Πίνακας VI.

		N	%
Φύλο	Αγόρια	10	55,5
	Κορίτσια	8	44,5
Ηλικία, μέση τιμή (SD)		3,8 (3,0)	
Βάρος σώματος, μέση τιμή (SD)		12,8 (6,9)	
Είδος επέμβασης	ASD	6	33,3
	ASD+PDA	1	5,5
	VSD	10	55,5
	VSD + υποβαλβιδική πνευμονική στένωση	1	5,5

Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά όσον αφορά το φύλο των παιδιών (το 55,5% ήταν αγόρια). Το μέσο βάρος σώματος ήταν 12,8 κιλά (SD=6,9 κιλά). Δεν υπήρχαν διαφορές στα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών. Η πλειοψηφία των παιδιών υποβλήθηκε σε VSD με το ποσοστό να φτάνει το 55,5% (n=10) και το 33,3% σε ASD (n=6). Από τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε VSD, ένας είχε παραμένον αρτηριακό πόρο (PDA) και έγινε απολίνωση και σε έναν με υποβαλβιδική πνευμονική στένωση έγινε διάνοιξη του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας με patch περικαρδίου. Από τις συνοδές παθήσεις 2 ασθενείς είχαν σύνδρομο Down και 1 σύνδρομο Williams. Και τα δύο σύνδρομα συνδυάζονται με συγγενείς καρδιοπάθειες.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι τιμές του rSO_2 από τη αριστερή πλευρά στην πορεία του χρόνου, ξεχωριστά για αγόρια και κορίτσια (πίνακας VII).

Πίνακας VII.

rSO ₂ (left)	Φύλο				P Student's t-test
	Αγόρια		Κορίτσια		
	Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD	
t1	70,63	10,91	76,14	8,28	0,296
t2	72,13	10,59	76,71	7,76	0,362
t3	70,75	12,41	71,57	5,88	0,876
t4	72,00	11,69	73,57	3,87	0,740
t5	70,88	13,38	64,71	5,50	0,278
t6	69,50	12,48	64,86	7,47	0,407
t7	66,38	11,27	62,71	6,16	0,459
t8	69,50	10,36	65,00	9,93	0,408
t9	63,50	14,80	65,57	10,56	0,763
t10	79,50	10,70	73,57	11,01	0,310
t11	78,63	9,71	78,71	6,24	0,984

Από την ανάλυση προκύπτει ότι δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στις τιμές του rSO_2 από τη αριστερή πλευρά σε καμία μέτρηση μεταξύ αγοριών και κοριτσιών.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι τιμές του rSO₂ από τη δεξιά πλευρά στην πορεία του χρόνου, ξεχωριστά για αγόρια και κορίτσια (πίνακας VIII).

Πίνακας VIII.

rSO ₂ (right)	Φύλο				P Student's t-test
	Αγόρια		Κορίτσια		
	Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD	
t1	70,25	11,29	78,14	8,55	0,156
t2	72,25	12,38	77,71	7,23	0,325
t3	71,50	13,15	71,43	6,35	0,990
t4	71,38	12,13	73,57	2,99	0,650
t5	65,63	27,18	67,86	5,67	0,835
t6	68,63	13,44	67,29	6,60	0,815
t7	64,50	12,20	65,29	7,23	0,884
t8	66,88	10,44	63,86	8,55	0,555
t9	62,75	17,33	64,00	10,34	0,871
t10	77,63	11,77	80,29	3,86	0,579
t11	80,75	11,17	79,43	4,43	0,775

Δεν διέφεραν οι τιμές του rSO₂ από τη δεξιά πλευρά σε καμία μέτρηση μεταξύ αγοριών και κοριτσιών.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι τιμές του γαλακτικού οξέος στην πορεία του χρόνου, ξεχωριστά για αγόρια και κορίτσια (πίνακας IX).

Πίνακας IX.

lactate	Φύλο				P Student's t-test
	Αγόρια		Κορίτσια		
	Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD	
t1	0,58	0,37	0,44	0,24	0,433
t2	0,70	0,48	0,56	0,29	0,504
t3	0,65	0,47	0,70	0,30	0,814
t4	0,74	0,48	0,77	0,29	0,873
t5	0,78	0,47	0,67	0,30	0,624
t6	1,99	0,89	3,30	1,14	0,026
t7	2,05	0,55	3,79	0,47	<0,001
t8	2,13	0,71	3,99	2,10	0,034
t9	2,00	0,91	2,33	1,49	0,610
t10	1,55	0,79	1,96	1,08	0,415
t11	1,59	0,97	2,17	1,47	0,374

Τα κορίτσια είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές γαλακτικού οξέος στις μετρήσεις t6, t7 και t8 (από την έναρξη του CPB έως και μετά το αορτικό clamping) σε σύγκριση με τα αγόρια.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι τιμές του rSO₂ από τη αριστερή πλευρά στην πορεία του χρόνου, ανάλογα με το είδος επέμβασης (πίνακας X).

Πίνακας X.

rSO ₂ (left)	είδος επέμβασης				P Student's t-test
	ASD		VSD		
	Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD	
t1	72,40	8,02	77,17	6,82	0,314
t2	72,80	8,26	80,00	5,44	0,116
t3	70,80	9,15	73,83	6,74	0,542
t4	70,40	7,33	77,83	6,24	0,102
t5	70,00	6,78	70,83	12,95	0,900
t6	67,00	4,47	71,67	9,35	0,336
t7	66,00	6,16	68,17	8,66	0,651
t8	67,20	4,15	69,33	8,85	0,634
t9	70,00	8,22	63,67	9,85	0,283
t10	79,00	4,74	75,50	13,71	0,602
t11	80,80	4,82	82,67	6,41	0,605

Δεν διέφεραν οι τιμές του rSO₂ από τη αριστερή πλευρά σε καμία μέτρηση μεταξύ των παιδιών που έκαναν ASD και εκείνων που έκαναν VSD.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι τιμές του rSO₂ από τη δεξιά πλευρά στην πορεία του χρόνου, ανάλογα με το είδος επέμβασης (πίνακας XI).

Πίνακας XI.

rSO ₂ (right)	είδος επέμβασης				P Student's t-test
	ASD		VSD		
	Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD	
t1	71,80	9,04	77,67	7,58	0,271
t2	72,60	12,50	78,67	6,38	0,324
t3	68,80	9,23	74,67	8,45	0,300
t4	69,20	7,63	77,33	6,65	0,091
t5	68,60	9,81	73,17	11,91	0,511
t6	66,80	6,98	70,50	11,00	0,533
t7	64,00	8,51	67,33	10,29	0,578
t8	64,20	6,57	65,67	9,65	0,780
t9	68,20	14,08	61,00	10,70	0,359
t10	77,00	9,35	81,00	3,95	0,363
t11	80,80	4,32	85,00	5,22	0,186

Δεν διέφεραν οι τιμές του rSO₂ από τη δεξιά πλευρά σε καμία μέτρηση μεταξύ των παιδιών που έκαναν ASD και εκείνων που έκαναν VSD.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι τιμές του γαλακτικού οξέος στην πορεία του χρόνου, ανάλογα με το είδος επέμβασης (πίνακας XII).

Πίνακας XII.

lactate	είδος επέμβασης				
	ASD		VSD		
	Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD	P Student's t-test
t1	0,98	0,54	0,38	0,24	0,037
t2	1,38	0,54	0,42	0,20	0,003
t3	1,18	0,49	0,50	0,24	0,015
t4	1,10	0,40	0,58	0,21	0,023
t5	1,02	0,35	0,57	0,24	0,032
t6	2,26	0,42	2,18	1,53	0,916
t7	2,52	0,41	2,92	1,06	0,454
t8	2,50	0,67	2,87	1,10	0,533
t9	2,18	0,51	1,53	0,32	0,030
t10	1,66	0,57	1,45	0,84	0,646
t11	1,50	0,40	1,83	1,60	0,663

Όπως φαίνεται από την στατιστική ανάλυση οι τιμές του γαλακτικού οξέος στις μετρήσεις t1, t2, t3, t4, t5 και t9 ήταν σημαντικά υψηλότερες στα παιδιά που είχαν κάνει ASD επέμβαση, σε σύγκριση με αυτά που είχαν κάνει VSD.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι συντελεστές συσχέτισης του Pearson του rSO₂ από τη αριστερή πλευρά με την ηλικία των παιδιών (πίνακας XIII).

Πίνακας XIII.

rSO₂ (left)		Ηλικία
t1	r	-0,11
	P	0,692
t2	r	0,01
	P	0,980
t3	r	0,07
	P	0,803
t4	r	-0,03
	P	0,916
t5	r	0,31
	P	0,242
t6	r	0,24
	P	0,364
t7	r	0,12
	P	0,646
t8	r	0,27
	P	0,320
t9	r	0,18
	P	0,513
t10	r	0,13
	P	0,623
t11	r	-0,08
	P	0,757

Δεν υπήρξε σημαντική συσχέτιση των τιμών του rSO₂ από τη αριστερή πλευρά με την ηλικία των παιδιών σε καμία από τις μετρήσεις.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι συντελεστές συσχέτισης του Pearson του rSO₂ από τη δεξιά πλευρά με την ηλικία των παιδιών (πίνακας XIV).

Πίνακας XIV.

rSO ₂ (right)		Ηλικία
t1	r	-0,10
	P	0,723
t2	r	0,11
	P	0,685
t3	r	0,05
	P	0,857
t4	r	0,07
	P	0,799
t5	r	0,13
	P	0,636
t6	r	0,20
	P	0,460
t7	r	0,07
	P	0,788
t8	r	0,22
	P	0,421
t9	r	0,14
	P	0,604
t10	r	-0,26
	P	0,335
t11	r	-0,06
	P	0,821

Δεν υπήρξε σημαντική συσχέτιση του rSO₂ από τη δεξιά πλευρά με την ηλικία των παιδιών σε καμία από τις μετρήσεις.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι συντελεστές συσχέτισης του Pearson του γαλακτικού με την ηλικία των παιδιών (πίνακας XV).

Πίνακας XV.

lactate		Ηλικία
t1	r	0,54
	P	0,031
t2	r	0,51
	P	0,042
t3	r	0,33
	P	0,210
t4	r	0,21
	P	0,434
t5	r	0,12
	P	0,666
t6	r	-0,24
	P	0,362
t7	r	-0,43
	P	0,098
t8	r	-0,28
	P	0,289
t9	r	0,31
	P	0,249
t10	r	0,17
	P	0,540
t11	r	-0,06
	P	0,826

Υπήρξε σημαντική θετική συσχέτιση του γαλακτικού στις μετρήσεις t1 και t2 με την ηλικία των παιδιών. Συνεπώς, μεγαλύτερες ηλικίες σχετίζονται με υψηλότερες τιμές γαλακτικού στις μετρήσεις αυτές.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι τιμές του rSO₂ από την αριστερή πλευρά στην πορεία του χρόνου καθώς και τα ποσοστά μείωσης μεγαλύτερης από 20% από την baseline μέτρηση (πίνακας XVI).

Πίνακας XVI.

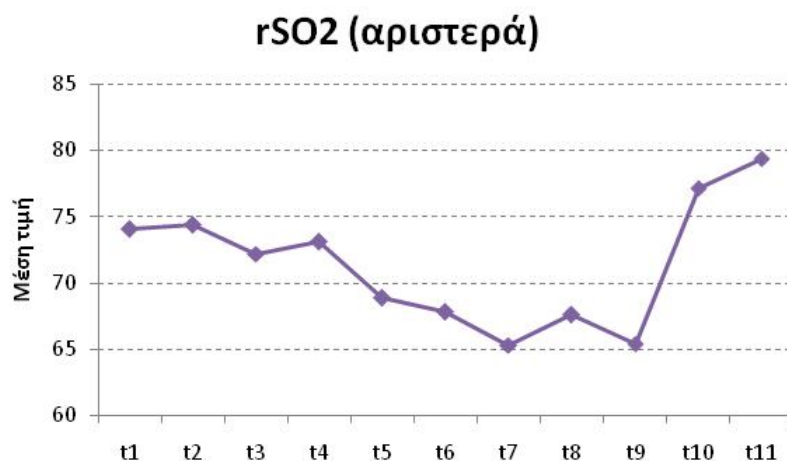
rSO ₂ (left)	Μέση τιμή	SD	Μείωση μεγαλύτερη ή ίση από 20% από t1 N (%)
t1	74,06	9,61	-
t2	74,35	8,78	0 (0)
t3	72,18	9,45	0 (0)
t4	73,12	8,38	0 (0)
t5	68,82	10,20	2 (11,8)
t6	67,76	9,78	3 (17,6)
t7	65,29	8,84	4 (23,5)
t8	67,59	9,44	2 (11,8)
t9	65,41	12,09	3 (17,6)
t10	77,18	10,39	1 (5,9)
t11	79,41	7,89	0 (0)
P	<0,001		

Υπήρξε σημαντική μεταβολή στις τιμές του rSO₂ από την αριστερή πλευρά στο χρόνο παρακολούθησης. Συγκεκριμένα, υπήρξε μείωση η οποία ξεκινάει με την έναρξη του CPB (t6: έχει τοποθετηθεί η αορτική κάνουλα και εν συνεχεία έναρξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας), συνεχίζει κατά την περίοδο της ψύξης, μέχρι την μέγιστη υποθερμία (t9), και μετά αρχίζει πάλι η αύξηση.

Το υψηλότερο ποσοστό μείωσης άνω του 20% από την αρχική μέτρηση σημειώθηκε τη στιγμή t7, δηλαδή πριν το αορτικό clamping και το οποίο ήταν ίσο με 23,5% και ακολουθούν οι στιγμές t6, δηλαδή την στιγμή της έναρξης του CPB μέχρι την t9 η οποία αντιστοιχεί στην μέγιστη υποθερμία, με ποσοστό 17,6%.

Η μεταβολή των μέσων τιμών του rSO₂ από την αριστερή πλευρά στο χρόνο παρακολούθησης δίνεται στο γράφημα που ακολουθεί (Γράφημα Ι).

Γράφημα Ι.



Στον πίνακα XVII που ακολουθεί δίνονται οι τιμές του rSO₂ από τη δεξιά πλευρά στην πορεία του χρόνου καθώς και τα ποσοστά μείωσης μεγαλύτερης από 20% από την πρώτη μέτρηση.

Πίνακας XVII.

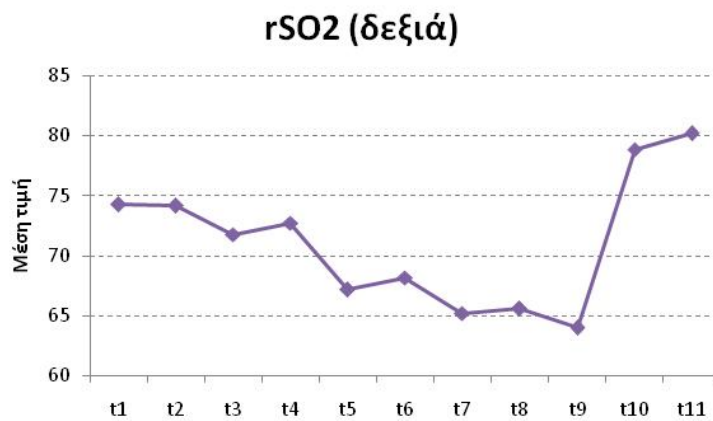
rSO ₂ (right)	Μέση τιμή	SD	Μείωση μεγαλύτερη ή ίση από 20% από t1 N (%)
t1	74,24	10,37	-
t2	74,18	10,10	0 (0)
t3	71,76	10,08	1 (5,9)
t4	72,71	8,46	0 (0)
t5	67,12	18,53	2 (11,8)
t6	68,18	9,88	3 (17,6)
t7	65,18	9,39	3 (17,6)
t8	65,59	8,94	3 (17,6)
t9	64,00	13,29	4 (23,5)
t10	78,88	8,36	0 (0)
t11	80,18	7,95	0 (0)
P	<0,001		

Υπήρξε σημαντική μεταβολή στις τιμές του rSO₂ από τη δεξιά πλευρά στο χρόνο παρακολούθησης. Συγκεκριμένα, υπήρξε μείωση από την στιγμή t5

(αντιστοιχεί στην χρονική στιγμή μετά την τοποθέτηση της αορτικής κάνουλας) μέχρι τη στιγμή t9 (μέγιστη υποθερμία) και μετά υπήρξε αύξηση. Το υψηλότερο ποσοστό μείωσης άνω του 20% από την αρχική μέτρηση σημειώθηκε τη στιγμή t9, το οποίο ήταν ίσο με 23,5% και ακολουθούν οι στιγμές t6, t7 και t8 με ποσοστό 17,6%. Επίσης και στην δεξιά πλευρά όπως και στην αριστερή πλευρά, η μεγάλη μείωση ξεκινάει από την έναρξη του CPB (t6) έως την στιγμή της μέγιστης υποθερμίας (t9).

Η μεταβολή των μέσων τιμών του rSO₂ από τη δεξιά πλευρά στο χρόνο παρακολούθησης δίνεται στο γράφημα που ακολουθεί (Γράφημα II).

Γράφημα II.



Στον πίνακα XVIII που ακολουθεί δίνονται οι τιμές του γαλακτικού οξέος στην πορεία του χρόνου.

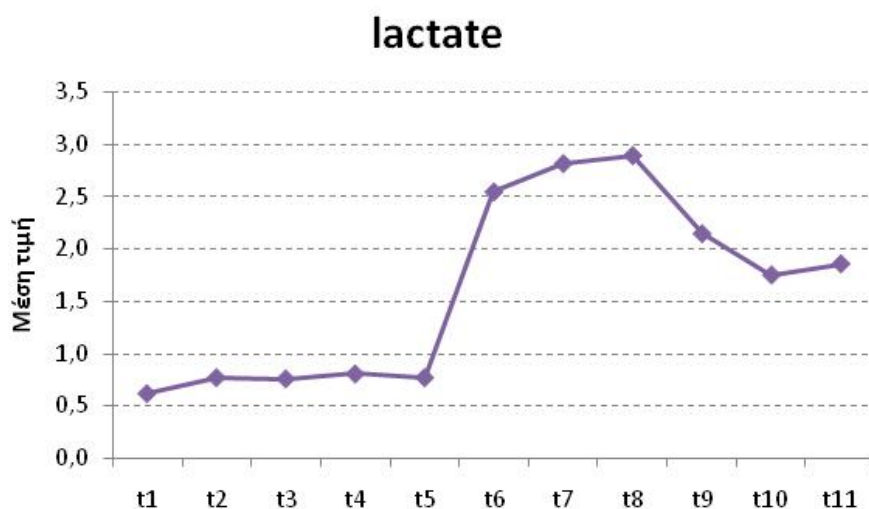
Πίνακας XVIII.

lactate	Μέση τιμή	SD
t1	0,62	0,42
t2	0,77	0,54
t3	0,76	0,45
t4	0,81	0,39
t5	0,77	0,39
t6	2,55	1,12
t7	2,82	0,96
t8	2,89	1,67
t9	2,15	1,11
t10	1,75	0,87
t11	1,86	1,14
P	<0,001	

Υπήρξε σημαντική μεταβολή στις τιμές του γαλακτικού οξέος στο χρόνο παρακολούθησης. Συγκεκριμένα, από την στιγμή t6 (έναρξη CPB) ξεκίνησε η αύξηση μέχρι τη στιγμή t9 (μέγιστη υποθερμία) και μετά υπήρξε μείωση. Η μεγαλύτερη αύξηση παρατηρήθηκε την χρονική στιγμή t8, που αντιστοιχεί στο αορτικό clamping.

Η μεταβολή των μέσων τιμών του γαλακτικού οξέος στο χρόνο παρακολούθησης δίνεται στο γράφημα που ακολουθεί (Γράφημα III).

Γράφημα III.



Στον πίνακα XIX που ακολουθεί δίνονται οι τιμές του PaCO₂ στην πορεία του χρόνου.

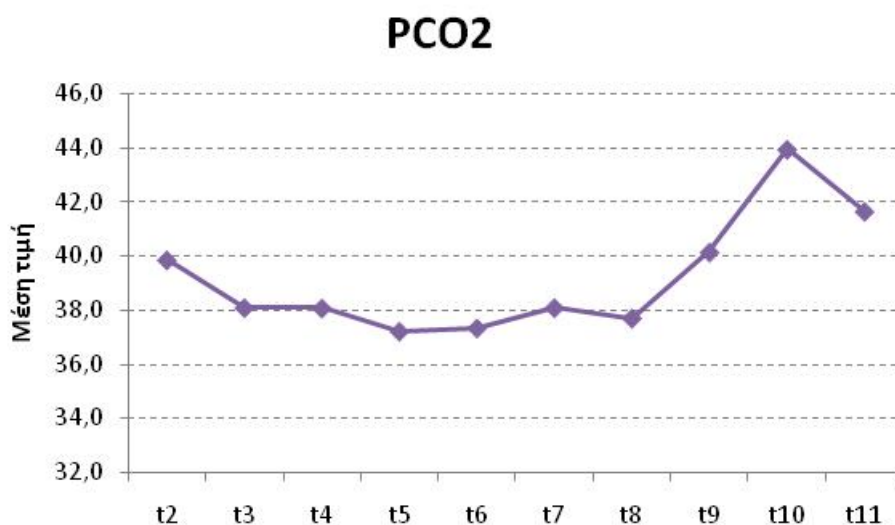
Πίνακας XIX.

PaCO ₂	Μέση τιμή	SD
t1	-	-
t2	39,85	5,63
t3	38,08	4,83
t4	38,06	5,03
t5	37,20	5,50
t6	37,32	4,57
t7	38,08	4,27
t8	37,69	4,82
t9	40,14	5,46
t10	43,95	6,21
t11	41,65	5,13
P	<0,001	

Υπήρξε σημαντική αύξηση στις τιμές του PaCO₂ στο χρόνο παρακολούθησης, η οποία ξεκινάει από την φάση της μέγιστης υποθερμίας (t9) έως και μετά από την έξοδο από το CPB (t11).

Η μεταβολή των μέσων τιμών του PaCO₂ στο χρόνο παρακολούθησης δίνεται στο γράφημα που ακολουθεί (Γράφημα IV).

Γράφημα IV.



Στον πίνακα XX που ακολουθεί δίνονται οι τιμές της ΜΑΠ στην πορεία του χρόνου.

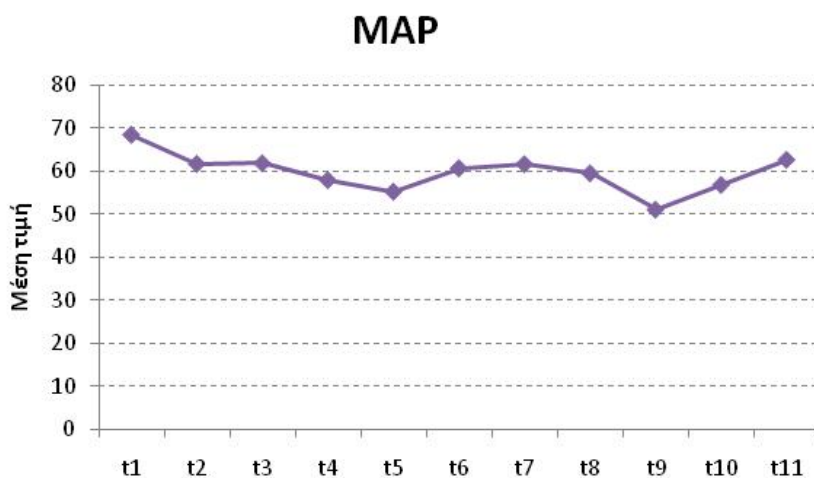
Πίνακας XX.

ΜΑΠ	Μέση τιμή	SD
t1	68,43	6,84
t2	61,66	7,81
t3	61,79	7,86
t4	57,87	6,51
t5	55,18	5,29
t6	60,62	6,05
t7	61,58	6,66
t8	59,46	5,60
t9	50,98	7,04
t10	56,76	5,73
t11	62,60	7,42
P	<0,001	

Υπήρξε σημαντική μεταβολή στις τιμές της ΜΑΠ στο χρόνο παρακολούθησης. Συγκεκριμένα, μέχρι την t5 μειώνονταν οι τιμές, στη συνέχεια αυξήθηκαν μέχρι την t7 όπου άρχισαν να μειώνονται μέχρι την t9 και μετά άρχισαν να αυξάνονται ξανά.

Η μεταβολή των μέσων τιμών της ΜΑΠ στο χρόνο παρακολούθησης δίνεται στο γράφημα που ακολουθεί (Γράφημα V).

Γράφημα V.



Στον πίνακα XXI που ακολουθεί δίνονται οι τιμές της Hb στην πορεία του χρόνου.

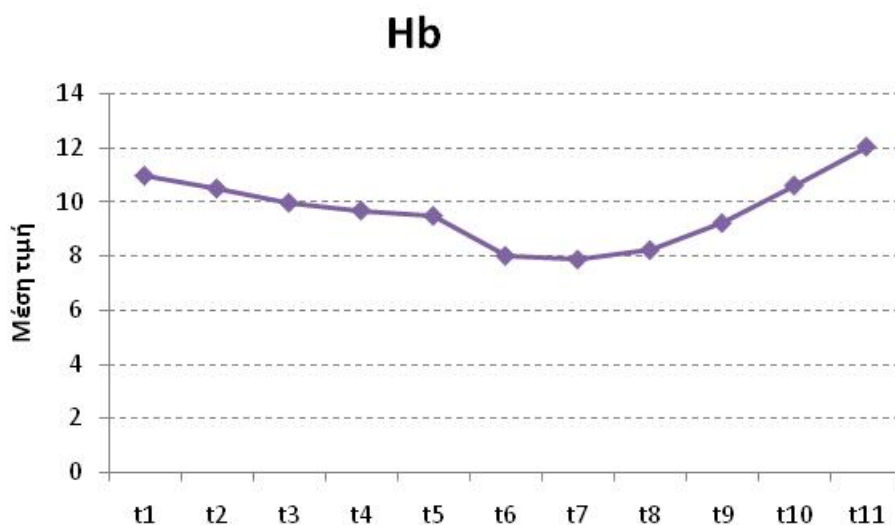
Πίνακας XXI.

Hb	Μέση τιμή	SD
t1	10,96	1,00
t2	10,49	1,13
t3	9,96	0,96
t4	9,68	0,94
t5	9,48	1,03
t6	8,01	0,76
t7	7,87	0,64
t8	8,22	0,80
t9	9,21	0,75
t10	10,60	2,00
t11	12,03	1,59
P	<0,001	

Υπήρξε σημαντική μεταβολή στις τιμές της Hb στο χρόνο παρακολούθησης. Συγκεκριμένα, μέχρι την t7 μειώνονταν οι τιμές και στη συνέχεια άρχισαν να αυξάνονται ξανά.

Η μεταβολή των μέσων τιμών της Hb στο χρόνο παρακολούθησης δίνεται στο γράφημα που ακολουθεί (Γράφημα VI).

Γράφημα VI.



Στη συνέχεια ο χρόνος χωρίστηκε σε κάτω από t8 και πάνω από t8 και εισήχθη έτσι στα μοντέλα. Στον ακόλουθο πίνακα XXII δίνονται τα αποτελέσματα των μικτών γραμμικών μοντέλων.

Πίνακας XXII.

	β^*	SE**	P
rSO ₂ (left)			
Σταθερός όρος	77,73	2,21	<0,001
Χρόνος 1 (<t8)	-1,84	0,26	<0,001
Χρόνος 2 ($\geq$ t8)	3,29	0,41	<0,001
rSO ₂ (right)			
Σταθερός όρος	77,94	2,52	<0,001
Χρόνος 1 (<t8)	-2,02	0,30	<0,001
Χρόνος 2 ($\geq$ t8)	3,76	0,48	<0,001
lactate			
Σταθερός όρος	-0,25	0,17	0,140
Χρόνος 1 (<t8)	0,40	0,04	<0,001
Χρόνος 2 ($\geq$ t8)	-0,18	0,06	0,002
PCO ₂			
Σταθερός όρος	39,71	1,36	<0,001
Χρόνος 1 (<t8)	-0,36	0,24	0,134
Χρόνος 2 ($\geq$ t8)	1,49	0,31	<0,001
ΜΑΠ			
Σταθερός όρος	65,81	1,63	<0,001
Χρόνος 1 (<t8)	-1,21	0,21	<0,001
Χρόνος 2 ($\geq$ t8)	1,17	0,52	0,025
Hb			
Σταθερός όρος	11,75	0,23	<0,001
Χρόνος 1 (<t8)	-0,59	0,05	<0,001
Χρόνος 2 ($\geq$ t8)	1,00	0,07	<0,001

*συντελεστής εξάρτησης **τυπικό σφάλμα συντελεστή

Οι τιμές των rSO₂ (left), rSO₂ (right) και Hb μειώνονταν σημαντικά μέχρι το t8 και μετά αυξάνονταν σημαντικά. Αντίθετα, οι τιμές του lactate αυξάνονταν σημαντικά μέχρι το t8 και μετά μειώνονταν σημαντικά. Οι τιμές του PaCO₂ δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά μέχρι το t8 αλλά μετά αυξάνονταν σημαντικά. Ακόμα, οι τιμές του ΜΑΠ μειώνονταν σημαντικά μέχρι το t8 και μετά παρέμειναν στα σταθερά επίπεδα.

Προκειμένου να γίνει πιο κατανοητή η συσχέτιση μεταξύ των φυσιολογικών παραμέτρων που επιφέρουν αλλαγή στον κορεσμό του οξυγόνου στον εγκέφαλο έγινε συσχέτιση της εγκεφαλικής οξυμετρίας και του γαλακτικού, του αρτηριακού διοξειδίου του άνθρακα (PaCO_2), της ΜΑΠ και της αιμοσφαιρίνης (Hb).

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνεται η συσχέτιση των τιμών του rSO_2 από την αριστερή πλευρά με τις τιμές των rSO_2 από τη δεξιά πλευρά, lactate, PaCO_2 , ΜΑΠ και Hb (πίνακας XXIII).

Πίνακας XXIII.

	rSO_2 (left)	
	β (SE)*	P
lactate	-1,31 (0,53)	0,013
PaCO_2	0,23 (0,11)	0,029
ΜΑΠ	0,12 (0,08)	0,140
Hb	0,31 (0,45)	0,488

*συντελεστής εξάρτησης (τυπικό σφάλμα συντελεστή)

Υπήρξε σημαντική θετική συσχέτιση των τιμών του rSO_2 από την αριστερή πλευρά με τις τιμές του rSO_2 από τη δεξιά πλευρά και του PaCO_2 . Οπότε όσο υψηλότερες ήταν οι τιμές των δεικτών αυτών τόσο υψηλότερες ήταν και οι τιμές του rSO_2 από την αριστερή πλευρά. Αντίθετα, όσο υψηλότερες ήταν οι τιμές του γαλακτικού τόσο χαμηλότερες ήταν οι τιμές του rSO_2 από την αριστερή πλευρά. Δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση του rSO_2 από την αριστερή πλευρά με την ΜΑΠ και την Hb.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνεται η συσχέτιση των τιμών του rSO_2 από τη δεξιά πλευρά με τις τιμές των rSO_2 από την αριστερή πλευρά, lactate, PaCO_2 , ΜΑΠ και Hb (πίνακας XXIV).

Πίνακας XXIV.

	rSO_2 (right)	
	β (SE)*	P
rSO_2 (left)	0,83 (0,06)	<0,001
lactate	-1,55 (0,61)	0,011
PaCO_2	0,38 (0,12)	0,002
ΜΑΠ	0,16 (0,09)	0,083
Hb	1,26 (0,51)	0,014

*συντελεστής εξάρτησης (τυπικό σφάλμα συντελεστή)

Υπήρξε σημαντική θετική συσχέτιση των τιμών του rSO_2 από τη δεξιά πλευρά με τις τιμές του rSO_2 από την αριστερή πλευρά, του PCO_2 και της Hb. Οπότε όσο υψηλότερες ήταν οι τιμές των δεικτών αυτών τόσο υψηλότερες ήταν και οι τιμές του rSO_2 από τη δεξιά πλευρά. Αντίθετα, όσο υψηλότερες ήταν οι τιμές του γαλακτικού τόσο χαμηλότερες ήταν οι τιμές του rSO_2 από τη δεξιά πλευρά. Δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση του rSO_2 από τη δεξιά με την ΜΑΠ.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνεται η συσχέτιση των τιμών του lactate με τις τιμές των rSO_2 από τη δεξιά και την αριστερή πλευρά, $PaCO_2$, ΜΑΠ και Hb (πίνακας XXV).

Πίνακας XXV.

	lactate	
	β (SE)*	P
rSO_2 (right)	-0,02 (0,01)	0,010
rSO_2 (left)	-0,02 (0,01)	0,008
$PaCO_2$	-0,04 (0,01)	0,005
ΜΑΠ	0,02 (0,01)	0,103
Hb	-0,14 (0,06)	0,016

*συντελεστής εξάρτησης (τυπικό σφάλμα συντελεστή)

Υπήρξε σημαντική αρνητική συσχέτιση των τιμών του lactate με τις τιμές του rSO_2 από τη δεξιά και την αριστερή πλευρά, του $PaCO_2$ και της Hb. Οπότε όσο υψηλότερες ήταν οι τιμές των δεικτών αυτών τόσο χαμηλότερες ήταν οι τιμές του γαλακτικού.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι συντελεστές συσχέτισης του Pearson μεταξύ των τιμών του γαλακτικού και του rSO₂ από την αριστερή πλευρά, για κάθε χρονική στιγμή (πίνακας XXVI).

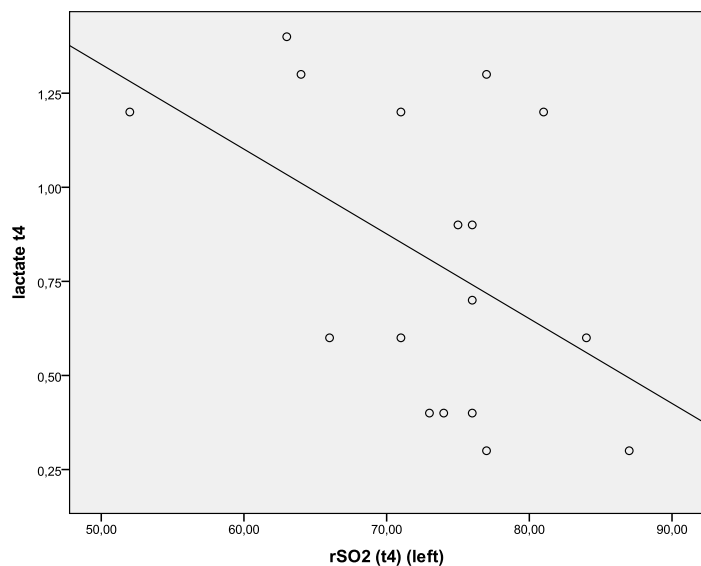
Πίνακας XXVI.

lactate		rSO₂ (left)
t1	r	-0,05
	P	0,838
t2	r	-0,32
	P	0,218
t3	r	-0,20
	P	0,438
t4	r	-0,48
	P	0,050
t5	r	-0,48
	P	0,049
t6	r	-0,58
	P	0,014
t7	r	-0,29
	P	0,251
t8	r	-0,34
	P	0,181
t9	r	0,17
	P	0,521
t10	r	0,27
	P	0,302
t11	r	0,10
	P	0,707

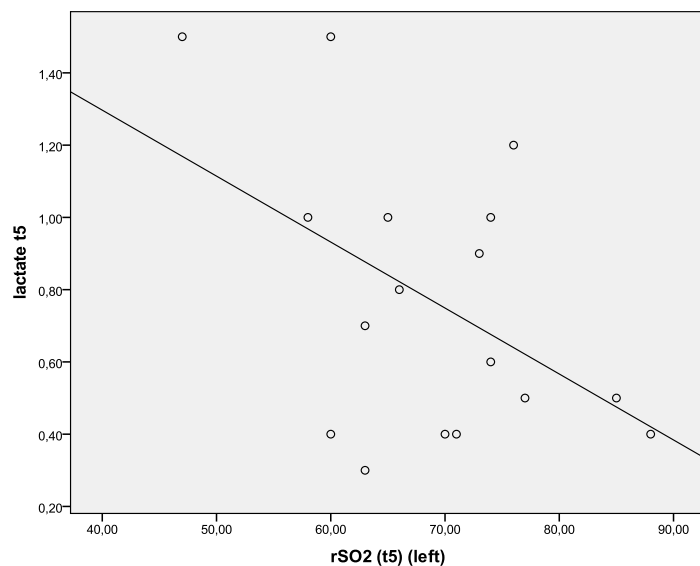
Υπήρξε σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ των τιμών του γαλακτικού και του rSO₂ από τη δεξιά πλευρά τις στιγμές t4, t5 και t6.

Στα παρακάτω γραφήματα (VII, VIII, IX) δίνονται οι συσχετίσεις των τιμών του γαλακτικού και του rSO₂ από την αριστερή πλευρά τις στιγμές t4, t5 και t6.

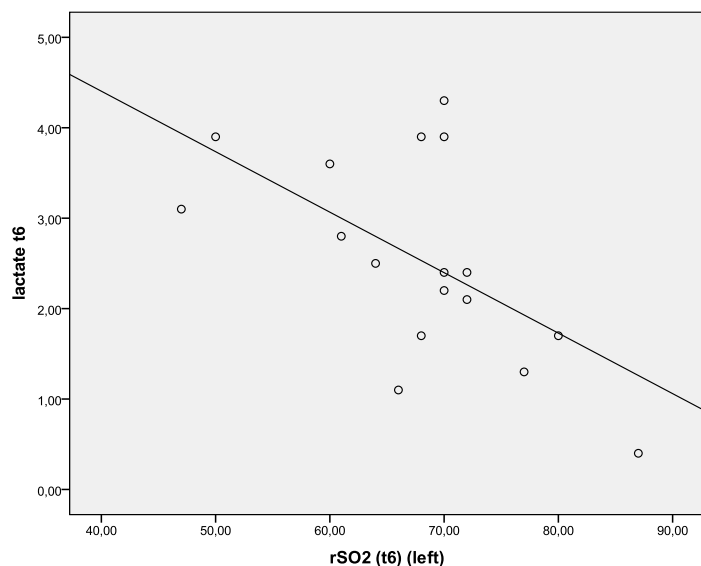
Γράφημα VII



Γράφημα VIII



Γράφημα IX



Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι συντελεστές συσχέτισης του Pearson μεταξύ των τιμών του γαλακτικού και του rSO₂ από τη δεξιά πλευρά, για κάθε χρονική στιγμή (πίνακας XXVII).

Πίνακας XXVII.

lactate		rSO ₂ (right)
t1	r	-0,08
	P	0,766
t2	r	-0,33
	P	0,190
t3	r	-0,43
	P	0,089
t4	r	-0,47
	P	0,057
t5	r	-0,43
	P	0,081
t6	r	-0,29
	P	0,259
t7	r	-0,01
	P	0,972
t8	r	-0,33
	P	0,200
t9	r	0,20
	P	0,432
t10	r	0,31
	P	0,224
t11	r	0,03
	P	0,897

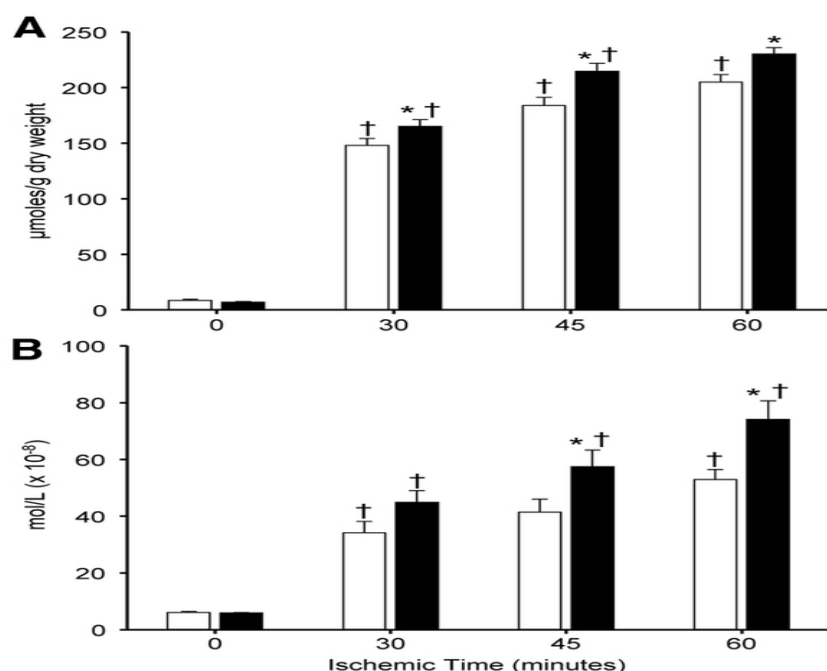
Δεν υπήρξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των τιμών του γαλακτικού και του rSO₂ από τη δεξιά πλευρά σε καμία από τις μετρήσεις.

11. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος, ως προϊόν της αναερόβιας γλυκόλυσης, είναι συχνό εύρημα σε ασθενείς που έχουν υποστεί καταστάσεις ισχαιμίας. Επίσης έχουν συνδυαστεί με αυξημένη μετεγχειρητική θνησιμότητα και θνητότητα διεγχειρητικά αλλά και στις μονάδες εντατικής θεραπείας^{17,59,60}.

Αρχικά από τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης φαίνεται ότι τα κορίτσια είχαν υψηλότερα επίπεδα γαλακτικού οξέος σε σχέση με τα αγόρια από την χρονική στιγμή t6 έως την χρονική στιγμή t8, δηλαδή στην έναρξη του CPB, μία περίοδος που όπως έχουμε αναφέρει χαρακτηρίζεται ως περίοδος ισχαιμίας. Στην βιβλιογραφία δεν υπάρχουν πολλές αναφορές για αυτήν την συσχέτιση, ενώ σε μία μελέτη σε πειραματικά μοντέλα του 2013⁵² έγινε σύγκριση μεταξύ άρρεν και θήλυ νεογνώντων όσον αφορά τον μεταβολισμό του μυοκαρδίου και την απάντηση σε καταστάσεις ισχαιμίας. Τα θήλυ νεογνώντα είχαν κατά 17% υψηλότερα επίπεδα γαλακτικού οξέος κατά την διάρκεια της ισχαιμίας σε σύγκριση με τα άρρεν. Ταυτόχρονα στα θήλυ νεογνά η συγκέντρωση των H^+ ήταν κατά 40% μεγαλύτερη και επέδειξαν μεγαλύτερη ικανότητα χρησιμοποίησης των αποθεμάτων γλυκογόνου καθώς τα επίπεδα του γλυκογόνου ήταν σαφώς χαμηλότερα στις περιόδους ισχαιμίας. Θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι τα θήλυ είναι σε “μειονεκτική” θέση όσον αφορά το μεταβολικό προφίλ καθώς εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά γαλακτικής μεταβολικής οξέωσης και επομένως στο ισχαιμικό stress μπαίνουν πιο γρήγορα σε αναερόβια γλυκόλυση σε σύγκριση με τα άρρεν. Σε πολλές μελέτες τα θήλυ έχουν υψηλότερη θνητότητα από τα άρρεν και ειδικά στην νεογνική ηλικία αλλά και σε ενήλικες^{62,75}. Έχει αποδοθεί σε κάποιες από αυτές στο μεγαλύτερο ποσοστό συνδρόμου Down, πνευμονικής υπέρτασης και δυσκολίας στην λήψη τροφής που εμφανίζουν τα θήλυ νεογνά⁶¹.

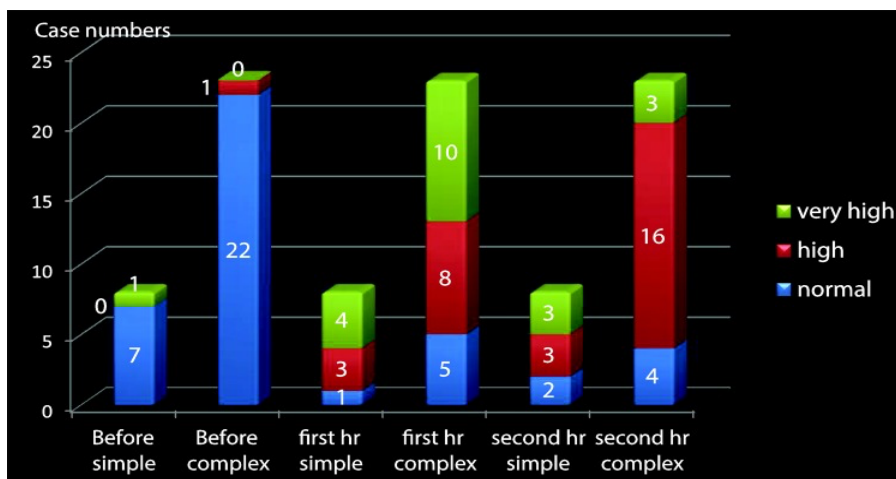
Γράφημα Χ. Στα γραφήματα Α και Β φαίνονται αντίστοιχα οι τιμές του γαλακτικού οξέος και η συγκέντρωση των H^+ *in vivo* σε 15, 30, 45, και 60 min ισχαιμίας. Άρρεν (□), θήλυ (•)⁵².



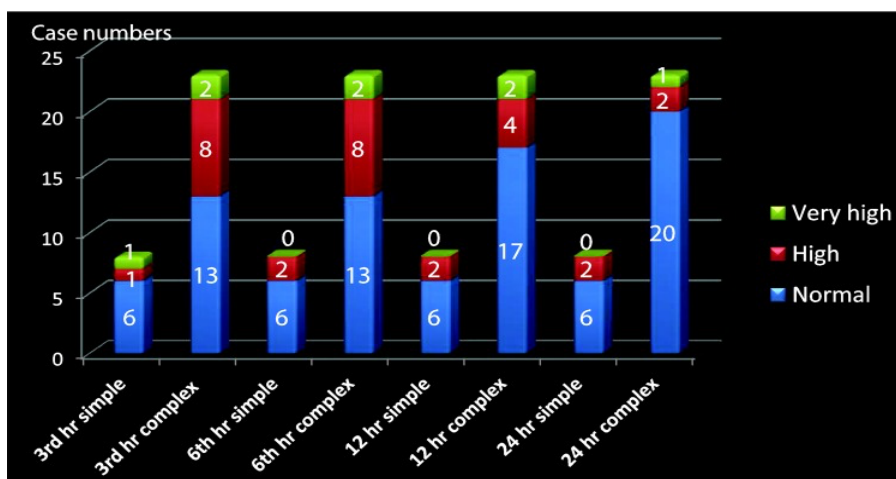
Όσον αφορά τα επίπεδα του γαλακτικού οξέος και τον τύπο της καρδιοπάθειας, έχουν γίνει πάρα πολλές μελέτες που συγκρίνουν τις τιμές του γαλακτικού οξέος σε σχέση με το αν η συγγενής καρδιοπάθεια είναι απλή ή σύμπλοκη. Στην συγκεκριμένη μελέτη η σύγκριση έγινε μεταξύ δύο απλών συγγενών καρδιοπαθειών και βρέθηκαν αυξημένα τα επίπεδα του γαλακτικού οξέος στα παιδιά που χειρουργήθηκαν για ASD και συγκεκριμένα από την χρονική στιγμή t1 έως και την t5 δηλαδή προεγχειρητικά έως και μετά το αορτικό clamping και έπειτα την χρονική στιγμή t9 που αντιστοιχεί στην μέγιστη υποθερμία. Η διαφορά στην μείωση της θερμοκρασίας μεταξύ των δύο επεμβάσεων ίσως αποτελεί μία αιτία λόγω της προστατευτικής δράσης της υποθερμίας στον μεταβολισμό, αν και δεν υπάρχουν μελέτες που να συγκρίνουν αποκλειστικά την θερμοκρασία με το γαλακτικό οξύ. Ένα ακόμη στοιχείο που ίσως θα μπορούσε να βοηθήσει στην ερμηνεία αυτής της διαφοράς είναι η μεγαλύτερη ηλικία^{71,72} στην οποία χειρουργήθηκαν τα παιδιά με ASD και σίγουρα χρειάζονται περισσότερες μελέτες που να κάνουν σύγκριση μεταξύ αυτών των δύο απλών συγγενών καρδιοπαθειών. Γενικότερα στις μελέτες στις οποίες έχει γίνει σύγκριση μεταξύ απλών και σύμπλοκων συγγενών καρδιοπαθειών, το ποσοστό των ασθενών με υψηλά επίπεδα γαλακτικού οξέος, δηλαδή $>4\text{mmol/L}$ στο τέλος της επέμβασης είναι 75% στις απλές και 83% στις σύμπλοκες

(Γράφημα)⁵³. Επίσης ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει ο ρυθμός μείωσης του γαλακτικού οξέος 3 ώρες μετά το τέλος της επέμβασης όπου στις απλές καρδιοπάθειες υψηλό γαλακτικό οξύ καταγράφηκε σε ποσοστό 25% και αντίστοιχα 43% στις σύμπλοκες, ενώ ακόμα και 24 ώρες μετά το ποσοστό στις σύμπλοκες καρδιοπάθειες έφτανε το 13% (γράφημα)⁵³.

Γράφημα . Απεικόνιση των επιπέδων του γαλακτικού οξέος πριν, 1 και 2 ώρες μετά το τέλος της επέμβασης μεταξύ απλών και σύμπλοκων συγγενών καρδιοπαθειών.



Γράφημα . Απεικόνιση των επιπέδων του γαλακτικού οξέος 3, 6, 12 και 24 ώρες μετά το τέλος της επέμβασης μεταξύ απλών και σύμπλοκων συγγενών καρδιοπαθειών.



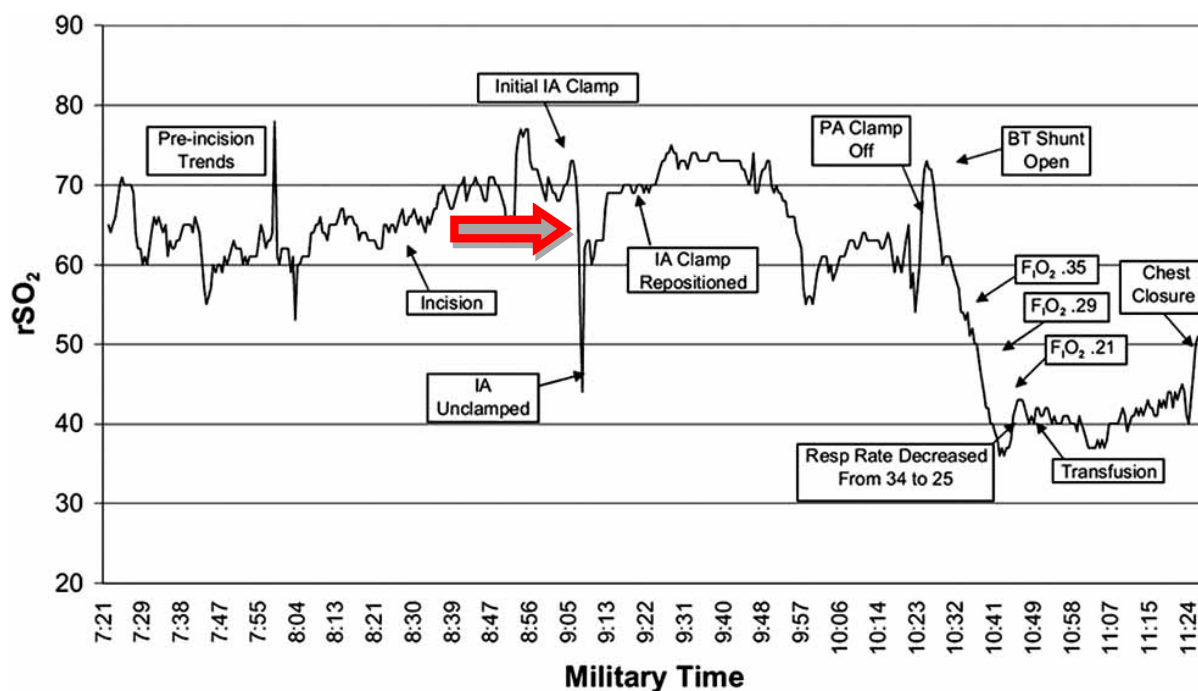
Στην συνέχεια έγινε σύγκριση των τιμών του rSO₂ από την αριστερή και δεξιά πλευρά και του γαλακτικού οξέος σε σχέση με την ηλικία των παιδιατρικών ασθενών. Φαίνεται ότι τα μεγαλύτερα παιδιά ξεκινούν με υψηλότερες τιμές γαλακτικού οξέος ενώ δεν καταγράφηκε διαφορά στις τιμές του rSO₂.

Από την έναρξη του CPB έως την φάση της επαναθέρμανσης οι τιμές του rSO₂ και από τις δύο πλευρές μειώθηκαν σημαντικά. Αντιστρόφως ανάλογα η τιμή του γαλακτικού οξέος αυξάνεται κατά την περίοδο αυτή της ισχαιμίας. Υπολογίστηκε επίσης πότε το ποσοστό της μείωσης αυτής είναι μεγαλύτερο του 20% από την baseline τιμή. Κατά την διάρκεια του CPB η πτώση του rSO₂ πάνω από 20% από την τιμή baseline, θα πρέπει να κινητοποιήσουν και τον αναισθησιολόγο και τον εξωσωματιστή να δράσουν άμεσα με σκοπό την βελτίωση της αιμάτωσης και της οξυγόνωσης του εγκεφάλου. Οι ροές στο κύκλωμα του CPB, η αρτηριακή πίεση, το FiO₂, το PaCO₂ και η αιμοσφαιρίνη είναι παράμετροι που μπορούν να τροποποιηθούν έτσι ώστε να βελτιωθεί η παροχή O₂ στον εγκέφαλο. Από την πλευρά τους οι χειρουργοί θα πρέπει να διορθώσουν τυχόν λάθος τοποθέτηση των φλεβικών και της αρτηριακής κάνουλας. Η αιφνίδια πτώση της τιμής του rSO₂ είναι ένας πολύ γρήγορος δείκτης για ανίχνευση τυχόν αλλαγής θέσης ή απόφραξης των αντίστοιχων αγγείων από τις κάνουλες του κυκλώματος CPB ενώ ταυτόχρονα η αρτηριακή πίεση παραμένει αμετάβλητη^{66,67}. Αν η απόλυτη τιμή της εγκεφαλικής οξυμετρίας είναι μικρότερη από 30% ή παραμένει στις κατώτερες τιμές για παραπάνω από 30min θα πρέπει πάλι να τροποποιηθούν οι κατάλληλοι παράμετροι για να βελτιωθεί η οξυγόνωση. Επίσης χαμηλές τιμές του rSO₂ στην περίοδο λίγο πριν ή μετά το CPB, είναι ίσως ένδειξη για άμεση έναρξη ή επιστροφή αντίστοιχα σε κατάσταση εξωσωματικής κυκλοφορίας²⁵.

Η καταγραφή του rSO₂ και από τις δύο πλευρές μπορεί να ανιχνεύσει διαφορετικές πιέσεις πλήρωσης και μεταβολές στο status της οξυγόνωσης μεταξύ των δύο ημισφαιρίων το οποίο είναι πολύ σημαντικό σε ασθενείς που ο κύκλος του Willis είναι ατελής. Έχει βρεθεί ότι σε νεογνά και βρέφη, ο κύκλος του Willis είναι ατελής στο 5% των περιπτώσεων⁵⁴.

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως είναι πολύ σημαντική η συμβολή του NIRS στην ανίχνευση λάθος τοποθετημένης κάνουλας. Στην παρακάτω εικόνα φαίνεται η μεγάλη πτώση του rSO₂ και η άμεση επαναφορά του σε φυσιολογικά επίπεδα κατά την προσπάθεια clamping της ανωνύμου αρτηρίας.

Εικόνα 12. Μεγάλη πτώση και επαναφορά της τιμής του rSO_2 κατά το clamping της ανωνύμου αρτηρίας²⁵.



Στην συνέχεια μελετήσαμε τις τιμές του $PaCO_2$, της μέσης αρτηριακής πίεσης (MAP) και της αιμοσφαιρίνης (Hb) στην πορεία του χρόνου. Τα επίπεδα $PaCO_2$ αυξήθηκαν από την t9 που αντιστοιχεί στην μέγιστη υποθερμία έως το τέλος της περιόδου του CPB και του χειρουργείου. Η βλάβη που προκαλεί η φλεγμονώδης αντίδραση στην κυψελιδοτριχοειδική μεμβράνη από το πλήθος των ελεύθερων ριζών και κυτοκινών που απελευθερώνονται κατά την διάρκεια του CPB είναι η πιο πιθανή αιτία για την αύξηση του $PaCO_2$, και αντίστοιχα την μείωση του PaO_2 μόλις ο ασθενής αποδεσμεύεται από το κύκλωμα της καρδιοαναπνευστικής παράκαμψης καθώς και κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο^{68,69,70}. Επίσης όπως έχει ήδη αναφερθεί η φλεγμονώδης αντίδραση σε συνδυασμό με την αύξηση του ολικού όγκου νερού στον πνεύμονα (TLW: total lung water) λόγω της αυξημένης τριχοειδικής διαπερατότητας οδηγούν σε αυξημένες ανάγκες αερισμού που μεταφράζονται είτε ως αυξημένες πιέσεις αερισμού (Pinsp) είτε ως αυξημένη συχνότητα αναπνοών ή αύξηση και των δύο καθώς και σε αυξημένη μετεγχειρητική αναπνευστική υποστήριξη^{68,69,70}.

Η επίδραση του CO_2 στην εγκεφαλική αιματική ροή είναι ευρέως γνωστό ότι είναι ισχυρή και η αύξηση του οδηγεί σε αύξηση της CBF μέσω αγγειοδιαστολής των εγκεφαλικών αγγείων. Όσον αφορά την συσχέτιση των τιμών της εγκεφαλικής οξύμετρίας και από την δεξιά και από την αριστερή πλευρά με το $PaCO_2$ είναι πολύ πιθανό να οφείλεται στην αυξημένη αιματική

ροή, αλλά δεν μπορούμε να αποκλείσουμε και την αύξηση της καρδιακής παροχής ειδικά μετά την χρονική στιγμή t10 καθώς ο ασθενής σταδιακά βγαίνει από το CPB και η καρδιά αποκτά ηλεκτρική δραστηριότητα. Σε καταστάσεις ήπιας και μέτριας υποθερμίας η απάντηση της CBF στις μεταβολές του CO₂ διατηρείται.

Η MAP μειώνεται κυρίως την χρονική στιγμή t5 που αντιστοιχεί στην τοποθέτηση της αορτικής κάνουλας. Ο χειρισμός αυτός απαιτεί μικρή πτώση της MAP για ασφαλέστερη τοποθέτηση χωρίς μεγάλη αιμορραγία. Στην συνέχεια η MAP εξαρτάται από τις ρυθμίσεις στο κύκλωμα της εξωσωματικής κυκλοφορίας μέχρι και την έξοδο από αυτό.

Όσον αφορά την αιμοσφαιρίνη (Hb) οι τιμές της μειώνονται από την έναρξη του χειρουργείου και η τάση αυτή συνεχίζεται έως την στιγμή της μέγιστης υποθερμίας. Μία πολύ πιθανή εξήγηση είναι η μείωση της Hb^{35,47} λόγω της αιμοαραιώσης από το διάλυμα του κυκλώματος της CPB. Επίσης η αιμορραγία από το χειρουργικό πεδίο είναι και αυτή μία σημαντική αιτία για την πτώση που παρατηρείται.

Στην ανάλυση που έγινε για την συσχέτιση του rSO₂ με τις υπόλοιπες παραμέτρους, βρέθηκε θετική συσχέτιση με την Hb και το PaCO₂ και αρνητική με το γαλακτικό οξύ.

Σε κάποιες μελέτες ^{47,48} όπου διατηρήθηκε σταθερή η τιμή της Hb κατά την έναρξη του CPB, διαπιστώθηκε και πάλι πτώση της τιμής του NIRS, παρόμοια με αυτή όταν καταγράφηκε μείωση της Hb. Στην περίπτωση αυτή υποθέτουμε ότι η απώλεια του σφυγμικού κύματος της MBP είναι η αιτία. Το ακριβώς αντίθετο φαινόμενο παρατηρείται από την στιγμή της επαναθέρμανσης έως την αποδέσμευση από το κύκλωμα της CPB. Όπως φαίνεται και από τις τιμές του γαλακτικού οξέος υπάρχει και εκεί παράλληλη αύξηση και σημαντική συσχέτιση (t4,t5,t6) με το rSO₂ της αριστερής πλευράς. Σε αυτή την φάση οι χειρουργικοί χειρισμοί πάνω στην καρδιά και τα μεγάλα αγγεία, η θέση ή η μετακίνηση της αορτικής και των 2 φλεβικών κανουλών με συνοδό αιμορραγία συμβάλουν στις μεταβολές αυτές³⁶.

Επίσης όπως γνωρίζουμε από την καμπύλη αποδέσμευσης του οξυγόνου από την αιμοσφαιρίνη, η υποθερμία προκαλεί μετατόπιση της καμπύλης προς τα αριστερά. Η στροφή αυτή σε συνδυασμό με την αιμοαραίωση κατά την φάση του CPB οδηγεί σε ακόμα μεγαλύτερη μείωση της παροχής οξυγόνου στους ιστούς^{37,38}. Παρόλο που η υποθερμία δρα προστατευτικά στον εγκέφαλο, ο τρόπος που κάθε περιοχή ψύχεται είναι ανομοιογενής με αποτέλεσμα να παραμένουν περιοχές με αυξημένο μεταβολικό φορτίο και μεγάλη κατανάλωση

οξυγόνου, ενώ παράλληλα η παροχή οξυγόνου έχει μειωθεί. Σε κάποιες μελέτες έχει καταγραφεί αύξηση της εγκεφαλικής οξυμετρίας κατά την διαδικασία της ψύξης, συνήθως λόγω της επιβράδυνσης του μεταβολισμού και της χαμηλότερης κατανάλωσης οξυγόνου^{25,36,58}.

Μία άλλη αιτία που οι τιμές του NIRS και του γαλακτικού οξέος μειώνονται και αυξάνονται αντίστοιχα κατά την περίοδο του CPB, είναι το χειρουργικό stress που προκαλείται από τους έντονους χειρουργικούς χειρισμούς. Το χειρουργικό stress δεν συνεισφέρει στην προστατευτική δράση που ασκεί η υποθερμία στον εγκέφαλο μειώνοντας τον μεταβολισμό. Όταν ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός είναι άθικτος, οι κατεχολαμίνες που εκκρίνονται από το stress του χειρουργείου δεν δρουν βλαβερά στον μεταβολισμό του εγκεφάλου. Όταν όμως η διαπερατότητα του φραγμού αλλοιώνεται, όπως στην υποθερμία, τότε οι κατεχολαμίνες αυξάνουν την κατανάλωση οξυγόνου στον εγκέφαλο³⁹. Όσο μικρότερη η ηλικία τόσο πιο ευαίσθητος είναι ο εγκέφαλος σε αυτή την δράση, μιας και υπάρχουν ενδείξεις ότι τα επίπεδα των κυκλοφορούντων κατεχολαμινών σε νεογνά και μικρά παιδιά πριν και κατά την διάρκεια του CPB είναι υψηλότερα σε σύγκριση με μεγαλύτερα παιδιά⁴⁰.

Πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι τεχνικές όπως η καρδιακή ανακοπή σε βαθιά υποθερμία (DHCA) και οι χαμηλές ροές κατά την διάρκεια του CPB ενώ έχουν συμβάλει στην διενέργεια πολύπλοκων καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων αποτελούν οι ίδιες αιτίες νευρολογικής βλάβης^{63,64,65}. Επιπλέον η ρύθμιση διαφόρων παραμέτρων κατά την διάρκεια του CPB παίζει και αυτή σημαντικό ρόλο στην τελική νευρολογική έκβαση^{13,14}. Τέτοιες παράμετροι είναι η μέθοδος αξιολόγησης/ρύθμισης των αερίων αίματος: a-stat (όχι διόρθωση ανάλογα με την θερμοκρασία (T) ή pH-stat (διόρθωση ανάλογα με την T) και ο ρυθμός και η διάρκεια της ψύξης και της επαναιμάτωσης. Στην συγκεκριμένη μελέτη χρησιμοποιήθηκε η a-stat μέθοδος. Η μέθοδος alpha-stat υπολογίζει pH και PaCO₂ στους 37°C ενώ in vivo στην υποθερμία υπάρχει αλκάλωση και υποκαπνία. Αντίθετα στην pH-stat μέθοδο ο στόχος είναι η διατήρηση του pH στους 7.40 και του PaCO₂ στα 40 mm Hg στην in vivo υποθερμία, με αποτέλεσμα στους 37°C να υπάρχει οξέωση και υπερκαπνία. Επομένως στην μέθοδο pH-stat η CBF είναι αυξημένη λόγω των υψηλότερων τιμών PaCO₂^{73,74}.

Η αναισθητική τεχνική επίσης όπως είναι σημαντική: το σεβοφλουράνιο για διατήρηση αναισθησίας φαίνεται να υπερτερεί τουλάχιστον σε ενήλικες έναντι της προποφόλης όσον αφορά τις επιδόσεις σε γνωσιολογικά tests¹⁰. Πτώση του κορεσμού της εγκεφαλικής οξυμετρίας έχει επίσης παρατηρηθεί και σε

επεμβάσεις όπου δεν χρησιμοποιήθηκε CPB (off-pump) ιδιαίτερα όταν γίνονται χειρουργικοί χειρισμοί και στροφή της καρδιάς για διενέργεια αναστομώνσεων

11.

11.1 Περιορισμοί

Όσον αφορά τις τιμές του NIRS γενικά αλλά και ειδικότερα στις συγγενείς καρδιοπάθειες οι περιορισμοί που υπάρχουν είναι οι εξής:

- ευρύ φάσμα μεταβλητότητας
- διαφορετικές μετρήσεις από διαφορετικές περιοχές του μετωπιαίου

λοβού

- δεν ανταποκρίνεται στον ‘καθολικό’ κορεσμό του εγκεφάλου
- τα ‘φυσιολογικά όρια’ δεν είναι επαρκώς καθορισμένα, στους

παιδιατρικούς ασθενείς τα στοιχεία είναι ακόμα ασαφή

- ο αλγόριθμος για τον υπολογισμό του rSO_2 βασίζεται στο ότι το 75% του όγκου αίματος του εγκεφάλου είναι φλεβικό και το 25% αρτηριακό. Τα στοιχεία αυτά βασίζονται σε μετρήσεις που έχουν γίνει σε ενήλικες ενώ τα στοιχεία στα παιδιά είναι ακόμα ελλιπή.

12. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Το γαλακτικό οξύ και η εγκεφαλική οξύμετρία κατά την διάρκεια επεμβάσεων διόρθωσης συγγενών καρδιοπαθειών με καρδιοαναπνευστική παράκαμψη φαίνεται να έχουν ισχυρή αρνητική συσχέτιση και μπορούν να μας προειδοποιήσουν για έγκαιρη παρέμβαση και διόρθωση παραμέτρων που ενοχοποιούνται για διαταραχές οξυγόνωσης.

Υπήρξε επίσης σημαντική θετική συσχέτιση των τιμών του rSO_2 από την αριστερή πλευρά με τις τιμές του rSO_2 από την δεξιά πλευρά όπως επίσης και των δύο με το $PaCO_2$. Δεν υπήρξε σημαντική συσχέτιση του αριστερού rSO_2 με την ΜΑΠ και με τις τιμές της Hb. Δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση του rSO_2 από τη δεξιά πλευρά με την ΜΑΠ.

Η νευρολογική βλάβη είναι μία συχνή πραγματικότητα σε παιδιά μετά από χειρουργείο διόρθωσης συγγενών καρδιοπαθειών. Η ανομοιογενής κατανομή του αρτηριακού αίματος στο ανώριμο αγγειακό δίκτυο, τα εμβολικά φαινόμενα, η φλεγμονώδης αντίδραση και/ή η βλάβη ειπαιμιάτωσης κατά την διάρκεια των επεμβάσεων διόρθωσης συγγενών καρδιοπαθειών υπό εξωσωματική κυκλοφορία είναι τα συχνότερα αίτια. Η εντατική παρακολούθηση για την γρήγορη αναγνώριση των κρίσιμων διαστημάτων υποξίας και ισχαιμίας είναι πολύ σημαντική για την πρόληψη των νευρολογικών βλαβών.

13. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η μεγάλη εξέλιξη της παιδοκαρδιοχειρουργικής τα τελευταία χρόνια, η διόρθωση όλων και πιο σύμπλοκων συγγενών καρδιοπαθειών και η αύξηση της επιβίωσης των ασθενών της ειδικής αυτής κατηγορίας ασθενών είναι γεγονός. Η αναγνώριση των παιδιατρικών ασθενών που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση νευρολογικών διαταραχών πρώιμων ή όψιμων μετά από επεμβάσεις διόρθωσης συγγενών καρδιοπαθειών υπό εξωσωματική κυκλοφορία είναι πολύ σημαντική. Στην εργασία αυτή μελετάται η σχέση δύο παραγόντων που σχετίζονται με την ιστική οξυγόνωση: το γαλακτικό οξύ και η εγκεφαλική οξυμετρία καθώς και η συχέτιση και των δύο με την μέση αρτηριακή πίεση, την αιμοσφαιρίνη και το διοξείδιο του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα.

Μέθοδος: Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 18 ασθενείς (από 6 μηνών έως 5,5 ετών) που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις σύγκλεισης μεσοκοπλικού και μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Η συλλογή των μετρήσεων των τιμών του γαλακτικού οξέος και της εγκεφαλικής οξυμετρίας έγινε τις ακόλουθες χρονικές στιγμές: t1-πριν την εισαγωγή στην αναισθησία, t2-πριν την στερνοτομή, t3-μετά την στερνοτομή, t4-πριν την τοποθέτηση της αορτικής κάνουλας, t5-μετά την τοποθέτηση της αορτικής κάνουλας, t6-έναρξη του CPB, t7-πριν το αορτικό cross-clamp, t8-μετά το αορτικό cross-clamp, t9-μέγιστη υποθερμία, t10-επαναθέρμανση και t11-εκτός CPB.

Αποτελέσματα: Βρέθηκε αρνητική συσχέτιση του γαλακτικού οξέος και των τιμών της εγκεφαλικής οξυμετρίας κατά την διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας, καθώς και με το διοξείδιο του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα και την αιμοσφαιρίνη. Επίσης, παρατηρήθηκε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των τιμών του rSO₂ από την αριστερή πλευρά με τις τιμές του rSO₂ από τη δεξιά πλευρά και του PaCO₂. Δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση του rSO₂ από την αριστερή πλευρά με την MAΠ και την Hb. Όσον αφορά τις τιμές του rSO₂ από την δεξιά πλευρά υπήρξε σημαντική θετική συσχέτιση με τις τιμές του rSO₂ από την αριστερή πλευρά, του PCO₂ και της Hb. Δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση του rSO₂ από τη δεξιά πλευρά με την MAΠ.

Συμπεράσματα: Υπήρξε σημαντική θετική συσχέτιση των τιμών του rSO₂ από την αριστερή πλευρά με τις τιμές του rSO₂ από την δεξιά πλευρά όπως επίσης και των δύο με το PaCO₂. Δεν υπήρξε σημαντική συσχέτιση του αριστερού rSO₂ με την MAΠ και με τις τιμές της Hb. Δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση του rSO₂ από τη δεξιά πλευρά με την MAΠ. Το γαλακτικό οξύ και η

εγκεφαλική οξυμετρία φαίνεται να έχουν ισχυρή αρνητική συσχέτιση και μπορούν να μας προειδοποιήσουν για έγκαιρη παρέμβαση και διόρθωση παραμέτρων που ενοχοποιούνται για διαταραχές οξυγόνωσης.

ABSTRACT

Objective: Advances in paediatric cardiac surgery, correction of complex congenital heart disease and the increased survival rate of the patients are great steps that have been done in the recent years. Since congenital heart surgery has been associated with neurological complications and neurodevelopmental problems prevention of major shifts in oxygenation might have a positive effect on clinical outcome related to central nervous system. Recognition of those patients who are at risk for developing neurologic complications (early or late) after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass is very important.

In this study we investigate the correlation between cerebral rSO₂ and lactate, which are two factors that are affected by oxygenation, as well as any interaction of both of them with hemoglobin, PaCO₂ and mean blood pressure (MBP).

Methods: Between November and May 2016, 18 paediatric patients who underwent congenital heart surgery were enrolled into the study. Ages ranged from 6 months to 5,5 years. NIRS sensor was placed on the right and left forehead of the patients and measurement time was divided into 11 stages: t1-before induction of anaesthesia, t2-before sternotomy, t3-after sternotomy, t4-before aortic cannulation, t5-after aortic cannulation, t6-beginning of CPB, t7-before aortic clamping, t8- after aortic clamping, t9-cooling, t10-rewarming, t11-CPB off. Data collection of lactate, Hb, PaCO₂ and MBP included measurements of each parameter at all 11 stages.

Results: rSO₂ showed a significant decrease until t8, while after t8 a significant increase was found. Lactate showed a significant increase until t8, while after t8 a significant decrease was found. Analysis revealed the same trend for MAP and Hb. PaCO₂ was not significantly changed until t8, but afterwards a significant increase was observed. Also, analysis revealed a significant and negative correlation of rSO₂ with lactate during the follow up. PaCO₂ and Hb were positively associated with rSO₂. Additional analysis showed that lactate was negatively correlated with PaCO₂ ($\beta=-0.04$, SE=0.01, P=0.005) and Hb ($\beta=-0.14$, SE=0.06, P=0.016).

Conclusion: Cerebral protection during CPB is critical in congenital heart surgery. Measurements of rSO₂ values and lactate levels seem to have a strong inverse correlation. Interpretation of these recordings lead to early intervention and modification of parameters which are also important to tissue oxygenation. Further evaluations will be necessary to reveal the interaction between lactate, NIRS and other parameters that affect perfusion and oxygenation.

15. Βιβλιογραφία

- 1 Galli KK, Zimmerman RA, Jarvik GP, Wernovsky G, Kuypers MK, Clancy RR, Montenegro LM, Mahle WT, Newman MF, Saunders AM, Nicolson SC, Spray TL, Gaynor JW. Periventricular leukomalacia is common after neonatal cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; **127**: 692–704.
- 2 Mahle WT, Tavani F, Zimmerman RA, Nicolson SC, Galli KK, Gaynor JW, Clancy RR, Montenegro LM, Spray TL, Chiavacci RM, Wernovsky G, Kurth CD. An MRI study of neurological injury before and after congenital heart surgery. *Circulation.* 2002; **106**: 1109–114.
- 3 Pua HL, Bissonnette B. Cerebral physiology in paediatric cardiopulmonary bypass. *Can J Anaesth.* 1998; **45**: 960–978.
- 4 Wernovsky G, Shillingford AJ, Gaynor JW. Central nervous system outcomes in children with complex congenital heart disease. *Curr Opin Cardiol.* 2005; **20**: 94–99.
- 5 Shillingford AJ, Glanzman MM, Ittenbach RF, Clancy RR, Gaynor JW, Wernovsky G. Inattention, hyperactivity, and school performance in a population of school-age children with complex congenital heart disease. *Pediatrics.* 2008; **121**: 759–767.
- 6 Brady K., Mytar J., Lee J., Cameron D. Monitoring Cerebral Blood Flow Pressure Autoregulation in Pediatric Patients During Cardiac Surgery. *Stroke.* 2010; **41**:1957-1962.
- 7 Taylor R, Burrows F, Bissonnette B: Cerebral pressure-flow velocity relationship during hypothermic cardiopulmonary bypass in neonates and infants. *Anesth Analg.* 1992, **74**: 636-42.
- 8 Jonassen A, Quaegebeur J, Young W: Cerebral blood flow velocity in pediatric patients is reduced after cardiopulmonary bypass with profound hypothermia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995, **110**: 934-43.
- 9 Austin EH 3rd, Edmonds HL Jr, Auden SM, Seremet V, Niznik G, Sehic A, Sowell MK, Cheppo CD, Corlett KM. Benefit of neurophysiologic monitoring for pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;**114**(5):707–15.
- 10 Schoen J, Husemann L, Tiemeyer C, Lueloh A, Sedemund-Adib B, Berger KU, Hueppe M, Heringlake M. Cognitive function after sevoflurane- vs propofol-based anaesthesia for on-pump cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* 2011;**106**: 840–50.
- 11 Moritz S, Rochon J, Volkel S, Hilker M, Hobbhahn J, Graf BM, Arlt M. Determinants of cerebral oximetry in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting: an observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;**27**(6):542–9.
- 12 Abdul-Khaliq H1, Uhlig R, Böttcher W, Ewert P, Alexi-Meskishvili V, Lange PE. Factors influencing the change in cerebral hemodynamics in pediatric patients during and after corrective cardiac surgery of congenital heart diseases by means of full-flow cardiopulmonary bypass. *Perfusion.* 2002 May;**17**(3):179-85.
- 13 Newburger JW, Jonas RA, Wernovsky G, et al. A comparison of the perioperative neurologic effects of hypothermic circulatory arrest versus low-flow cardiopulmonary bypass in infant heart surgery. *N Engl J Med.* 1993; **329**:1057–64.

- 14 Bellinger DC, Jonas RA, Rappaport LA, et al. Developmental and neurologic status of children after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med*. 1995; **332**:549–55.
- 15 Kurth CD, Steven JM, Nicolson SC, et al. Kinetics of cerebral deoxygenation during deep hypothermic circulatory arrest in neonates. *Anesthesiology* 1992; **77**:656–61.
- 16 du Plessis AJ. Mechanisms of brain injury during infant cardiac surgery. *Semin Pediatr Neurol* 1999; **6**:32–47.
- 17 Munoz R., Laussen PC., Palacio G., Zienko L., Piercey G., Wessel DL. Changes in whole blood lactate levels during cardiopulmonary bypass for surgery for congenital cardiac disease: an early indicator of morbidity and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000 Jan; **119**(1):155-62.
- 18 Lazenby WD, Ko W, Zelano JA, Lebowitz N, Shin YT, Isom OW, et al. Effects of temperature and flow rate on regional blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992; **53**:957-64.
- 19 Anand KJS, Phil D, Hansen DD, Hickey PR. Hormonal-metabolic stress response in neonates undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 1990; **73**:661-70.
- 20 Andropoulos, Dean B. MD; Stayer, Stephen A. MD; Diaz, Laura K. MD; Ramamoorthy, Chandra MB,. Neurological Monitoring for Congenital Heart Surgery. *Anesth Analg*. 2004; **99**:1365-1375.
- 21 McQuillen P., Nishimoto M., Bottrell C., Fineman L., Hamrick S., Glidden D., Azakie A., Adatia I., Miller S. Regional and central venous oxygen saturation monitoring following pediatric cardiac surgery: Concordance and association with clinical variables. *Pediatr Crit Care Med* 2007; **8**:154-160.
- 22 Polito A., Ricci Z., Chiara L., Giorni C., Iacoella C., Sanders S., Picardo S. Cerebral blood flow during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery: the role of transcranial Doppler – a systematic review of the literature. *Cardiovascular Ultrasound* 2006; **4**:47.
- 23 Scheeren T., Schober P., Schwarte L. Monitoring tissue oxygenation by near infrared spectroscopy (NIRS): background and current applications. *J Clin Monit Comput* 2012; **26**:279–287.
- 24 Phipers B., Pierce T., Lactate physiology in health and disease. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain* 2006; **6**(3).
- 25 Lee J., Easley B., Brady K. Neurocognitive Monitoring and Care During Pediatric Cardiopulmonary Bypass—Current and Future Directions. *Curr Cardiol Rev*. 2008 May; **4**(2): 123–139.
- 26 Hsia TY, Gruber PJ. Factors influencing neurologic outcome after neonatal cardiopulmonary bypass: what we can and cannot control. *Ann Thorac Surg* 2006; **81**(6): 2381-8.
- 27 Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, Rosenblatt B, Roh- licek C, Tchervenkov C. Neurodevelopmental status of newborns and infants with congenital heart defects before and after open heart surgery. *J Pediatr* 2000; **137**(5): 638-45.
- 28 McQuillen PS, Barkovich AJ, Hamrick SE, et al. Temporal and anatomic risk profile of brain injury with neonatal repair of con- genital heart defects. *Stroke* 2007; **38**(2 Suppl): 736-41.

- 29 Jonas RA. Neurological protection during cardiopulmonary by-pass/deep hypothermia. *Pediatr Cardiol* 1998; **19**(4): 321-30.
- 30 Schears G, Zaitseva T, Schultz S, et al. Brain oxygenation and metabolism during selective cerebral perfusion in neonates. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; **29**(2): 168-74.
- 31 Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev* 1959; **39**(2): 183-238.
- 32 Vavilala MS, Lee LA, Lam AM. The lower limit of cerebral autoregulation in children during sevoflurane anesthesia. *J Neurosurg Anesthesiol* 2003; **15**(4): 307-12.
- 33 Hayashida M, Kin N, Tomioka T, et al. Cerebral ischaemia during cardiac surgery in children detected by combined monitoring of BIS and near-infrared spectroscopy. *Br J Anaesth* 2004; **92**(5): 662-9.
- 34 Fenton KN, Freeman K, Glogowski K, Fogg S, Duncan KF. The significance of baseline cerebral oxygen saturation in children undergoing congenital heart surgery. *Am J Surg* 2005; **190**(2): 260-3.
- 35 Toet MC, Flinterman A, Laar I, et al. Cerebral oxygen saturation and electrical brain activity before, during, and up to 36 hours after arterial switch procedure in neonates without pre-existing brain damage: its relationship to neurodevelopmental outcome. *Exp Brain Res* 2005; **165**(3): 343-50.
- 36 Abdul-Khaliq H, Schubert S, Troitzsch D, et al. Dynamic changes in cerebral oxygenation related to deep hypothermia and circulatory arrest evaluated by near-infrared spectroscopy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; **45**(6): 696-701.
- 37 Schultz S, Creed J, Schears G, et al. Comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest on brain oxygen and metabolism. *Ann Thorac Surg* 2004; **77**(6): 2138-43.
- 38 Miura T, Sakamoto T, Kobayashi M, Shin'oka T, Kurosawa H. Hemodilutional anemia impairs neurologic outcome after cardiopulmonary bypass in a piglet model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; **133**(1): 29-36.
- 39 Strauch JT, Spielvogel D, Haldenwang PL, et al. Impact of hypothermic selective cerebral perfusion compared with hypothermic cardiopulmonary bypass on cerebral hemodynamics and metabolism. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; **24**(5): 807-16.
- 40 Motta P, Mossad E, Toscana D, Zestos M, Mee R. Comparison of phenoxybenzamine to sodium nitroprusside in infants undergoing surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; **19**(1): 54-9.
- 41 Mahle WT, Clancy RR, Moss EM, Gerdes M, Jobes DR, Wernovsky G. Neurodevelopmental outcome and lifestyle assessment in school-aged and adolescent children with hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics* 2000; **105**(5): 1082-89.
- 42 Brix-Christensen V. The systemic inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; **45**(6): 671-9.
- 43 Alaoja H, Niemela E, Anttila V, et al. Leukocyte filtration to decrease the number of adherent leukocytes in the cerebral microcirculation after a period of deep hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; **132**(6): 1339-47.
- 44 Shum-Tim D, MacDonald D, Takayuki S, et al. Low postoperative hematocrit increases cerebrovascular damage after hypothermic circulatory arrest. *Pediatr Crit Care Med* 2005; **6**(3): 319-26.

- 45 Kozik DJ, Tweddell JS. Characterizing the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Ann Thorac Surg* 2006; **81**(6): S2347-54.
- 46 Nollert G, Mohnle P, Tassani-Prell P, et al. Postoperative neuropsychological dysfunction and cerebral oxygenation during cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1995; **43**: 260–264.
- 47 Quarti A., Manfrini F., Oggianu A., D’Orfeo F., Genova S., Silvano R., Pozzi M. Non-invasive cerebral oximetry monitoring during cardiopulmonary bypass in congenital cardiac surgery: a starting point. *Perfusion* 2011 Jul; **26**(4) 289–293.
- 48 Kadoi Y, Kawahara F, Saito S, et al. effects of hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass on brain oxygenation. *Ann Thorac Surg* 1999; **68**: 34–39.
- 49 Brazy JE, Lewis DV. Changes in cerebral blood volume and cytochrome aa3 during hypertensive peaks in preterm infants. *J Pediatr.* 1986; **108**(6):983–7.
- 50 Munro MJ, Walker AM, Barfield CP. Hypotensive extremely low birth weight infants have reduced cerebral blood flow. *Pediatrics.* 2004; **114**(6):1591–6.
- 51 Hoffman GM. Neurologic monitoring on cardiopulmonary bypass: what are we obligated to do? *Ann Thorac Surg* 2006; **81**(6): 2373- 80.
- 52 Wittnich C., Quaglietta D., Tan L., Belanger M. Sex Differences in Newborn Myocardial Metabolism and Response to Ischemia. *Pediatric Research* (2011) **70**, 148–152.
- 53 Gaffari S., Malaki M. Arterial Lactate Level Changes in First Day after Cardiac Operation. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2013; **5**(4): 143–145.
- 54 McKenzie ED, Andropoulos DB, DiBardino D, Fraser CD, Jr. Congenital heart surgery 2005: the brain: it's the heart of the matter. *Am J Surg* 2005; **190**(2): 289-94.
- 55 Schwartz JM, Vricella LA, Jeffries MA, Heitmiller ES. Cerebral oximetry guides treatment during Blalock-Taussig shunt procedure. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008; **22**(1): 95-7.
- 56 Greeley WJ, Kern FH, Ungerleider RM, et al. The effect of hypothermic cardiopulmonary bypass and total circulatory arrest on cerebral metabolism in neonates, infants, and children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; **101**(5): 783-94.
- 57 Pua HL, Bissonnette B. Cerebral physiology in paediatric cardiopulmonary bypass. *Can J Anaesth* 1998; **45**(10): 960-78.
- 58 Abdul-Khaliq H, Troitzsch D, Schubert S, et al. Cerebral oxygen monitoring during neonatal cardiopulmonary bypass and deep hypothermic circulatory arrest. *Thorac Cardiovasc Surg* 2002; **50**(2):77-81.
- 59 Ranucci M, De Toffol B, Isgrò G, Romitti F, Conti D, Vicentini M. Hyperlactatemia during cardiopulmonary bypass: determinants and impact on postoperative outcome. *Crit Care.* 2006; **10**:R167.
- 60 Maillet J-M, Le Besnerais P, Cantoni M, Nataf P, Ruffenach A, Lessana A, Brodaty D. Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia after cardiac surgery. *Chest.* 2003; **123**:1361–1366.
- 61 Chang R., Chen A., Klitzner T. Female Sex as a Risk Factor for In-Hospital Mortality Among Children Undergoing Cardiac Surgery. *Circulation.* 2002; **106**:1514-1522.
- 62 Hannan EL, Racz M, Kavey RE, et al. Pediatric cardiac surgery: the effect of hospital and surgeon volume on in-hospital mortality. *Pediatrics.* 1998; **101**: 963–969.

- 63 Forbess JM, Visconti KJ, Bellinger DC, Howe RJ, Jonas RA. Neurodevelopmental outcomes after biventricular repair of congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; **123**(4): 631-9.
- 64 Wypij D, Newburger JW, Rappaport LA, et al. The effect of duration of deep hypothermic circulatory arrest in infant heart surgery on late neurodevelopment: The Boston Circulatory Arrest Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; **126**(5): 1397-1403.
- 65 Brix-Christensen V. The systemic inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; **45**(6): 671-9.
- 66 Scholl FG, Webb D, Christian K, Drinkwater DC. Rapid diagnosis of cannula migration by cerebral oximetry in neonatal arch repair. *Ann Thorac Surg* 2006; **82**(1): 325-7.
- 67 Gottlieb EA, Fraser CD Jr, Andropoulos DB, Diaz LK. Bilateral monitoring of cerebral oxygen saturation results in recognition of aortic cannula malposition during pediatric congenital heart surgery. *Paediatr Anaesth* 2006; **16**(7): 787-9.
- 68 Moat NE, Shore DF, Evans TW. Organ dysfunction and cardiopulmonary bypass: the role of complement and regulatory proteins. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993; **7**:563–573.
- 69 Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardio-vasc Surg* 1983; **86**:845–857.
- 70 Butler J, Rocker GM, Westaby S. Inflammatory responses to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993; **55**:552–559.
- 71 Toda Y., Duke T., Shekerdemian S. Influences on lactate levels in children early after cardiac surgery: prime solution and age. *Crit Care Res* 2005; **7**: 87-91.
- 72 Pianosi P, Seargeant L, Haworth JC. Blood lactate and pyruvate concentrations, and their ratio during exercise in healthy children: developmental perspective. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1995; **71**:518-522.
- 73 Kurth CD, O'Rourke MM, O'Hara IB, Uher B. Brain cooling efficiency with pH-stat and alpha-stat cardiopulmonary bypass in newborn pigs. *Circulation* 1997; **96**(Suppl):II-358-63.
- 74 Priestley ei al. Comparison of neurologic outcome after deep hypothermic circulatory arrest with alpha-stat and ph-stat cardiopulmonary bypass in newborn pigs. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001; **121**(2):336-343.
- 75 Naik R. et al. Hyperlactatemia in patients undergoing adult cardiac surgery under cardiopulmonary bypass: Causative factors and its effect on surgical outcome. *Ann Card Anaesth*. 2016; **19**(4): 668–675.
- 76 American heart association. Heart.org/ASD.
- 77 American heart association. Heart.org/VSD.
- 78 https://repository.kallipos.gr/bitstream/11419/4869/1/06_chapter_5.pdf.
- 79 www.heartsurgery.gr/pathiseis-epembaseis/eksosomatiki-kykloforia.
- 80 Matthias Faix & Fritz Haverkamp. Bench philosophy: Discovering brain activity with Near Infrared Spectroscopy. *Labtimes* 03/2007.

