



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ΣΥΝΤΟΜΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Οξεία νεφρική βλάβη και παραλήρημα. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί αλληλεπίδρασης νεφρού εγκεφάλου

Ιωακειμίδου Αικατερίνη, Γιαγτζόγλου Ιωάννης
ΜΕΘ, Γενικό Νοσοκομείο «Ασκληπιείο» Βούλας

Διεύθυνση Επικοινωνίας: Ιωακειμίδου Αικατερίνη
Διευθύντρια ΜΕΘ
Γ.Ν.Α " ΑΣΚΛΗΠΙΕΙΟ ΒΟΥΛΑΣ "
email: katioakim@gmail.com

Λέξεις-Κλειδιά: οξεία Νεφρική βλάβη, ONB, παραλήρημα, συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση

Key words: acute kidney injury, AKI, critical illness, delirium, systematic inflammatory response



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Περίληψη

Το παραλήρημα είναι μια μορφή οξείας εγκεφαλοπάθειας. Εμφανίζεται σε ποσοστό ως και 80% των βαρέως πασχόντων ασθενών, που νοσηλεύονται στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και συσχετίζεται με αύξηση της νοσηρότητας, της διάρκειας νοσηλείας, της γνωστικής έκπτωσης και της θνησιμότητας. Οξεία Νεφρική Βλάβη συμβαίνει σε ποσοστό ως και 60% των βαρέως πασχόντων ασθενών, επάγοντας διαταραχές μεταβολικών, ηλεκτρολυτών, ύδατος και κυρίως συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση. Στην περίπτωση της Οξείας Νεφρικής Βλάβης, η φλεγμονώδης διεργασία είναι αποτέλεσμα πολύπλευρων μηχανισμών, όπως: 1) παραγωγή κυτταροκινών από τα νεφρά, 2) μειωμένη κάθαρση των φλεγμονωδών μεσολαβητών και παρατεταμένη δράση αυτών σε απομακρυσμένα όργανα, 3) οξεία ουραιμία και διαταραχές της ομοιόστασης και 4) έκθεση του αίματος στο εξωσωματικό κύκλωμα κατά τη θεραπεία υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας. Η φλεγμονώδης αντίδραση στο πλαίσιο της νεφρικής δυσλειτουργίας συνεπάγεται βλάβη του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, εγκεφαλικό οίδημα και απόπτωση νευρώνων κυρίως στην περιοχή του ιππόκαμπου, έκπτωση της λειτουργίας του χολινεργικού συστήματος και συνακόλουθη ανατροπή της ισορροπίας των νευροδιαβιβαστών του κεντρικού νευρικού συστήματος. Οι παθοφυσιολογικές αυτές διαταραχές εκδηλώνονται κλινικά με τους διάφορους υποτύπους παραληρήματος.



EEI



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Acute kidney injury and delirium: pathophysiology of interaction of central nervous system and kidney

Abstract

Delirium is a form of acute encephalopathy and occurs in up to 80% of critically ill patients admitted to the Intensive Care Unit. It is associated with increased morbidity, length of hospital stay, cognitive decline and mortality. Acute Kidney Injury occurs in up to 60% of critically ill patients, causing disturbances in metabolites, electrolytes, water and mainly a systemic inflammatory reaction. In the case of Acute Kidney Injury, the inflammatory process is the result of multifaceted mechanisms, such as: 1) production of cytokines by the kidneys, 2) reduced clearance of inflammatory mediators, which prolongs their action in distant organs, 3) acute uremia and disturbances of homeostasis and 4) exposure of blood to the extracorporeal circuit during renal replacement therapy. The inflammatory reaction in the context of renal dysfunction causes destruction of the blood-brain barrier, cerebral edema and apoptosis of neurons mainly in the hippocampus region, impaired cholinergic system function and consequent reversal of the balance of neurotransmitters in the central nervous system. These pathophysiological disorders manifest clinically as the various subtypes of delirium.



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Εισαγωγή

Το παραλήρημα είναι η πιο κοινή εκδήλωση οξείας εγκεφαλοπάθειας σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς (1). Χαρακτηρίζεται από ταχεία έναρξη και αναστρεψιμότητα και οφείλεται σε παροδική διαταραχή της νευρωνικής λειτουργίας ως αποτέλεσμα συστηματικής διαταραχής. Η Αμερικανική Ψυχιατρική Εταιρεία (DSM-IV), ορίζει το παραλήρημα με βάση πέντε κλινικά κριτήρια, λαμβάνοντας ως σημείο αναφοράς την αρχική νευρολογική κατάσταση του ασθενούς. Τα κριτήρια αυτά είναι: α) διαταραχή της προσοχής (μειωμένη ικανότητα άμεσης εστίασης, διατήρησης και μετατόπισης της προσοχής), β) εγκατάσταση σε σύντομο χρονικό διάστημα (συνήθως ώρες έως ημέρες), με παρουσία διακυμάνσεων κατά τη διάρκεια της ημέρας, γ) επιπρόσθετη παρουσία γνωσιακού ελλείμματος (απώλεια μνήμης, αποπροσανατολισμός, διαταραχές ομιλίας και χωροχρονικής αντίληψης), δ) κλινική εκδήλωση που δεν εξηγείται από άλλη προϋπάρχουσα, εξελισσόμενη ή εγκατεστημένη νευρογνωσιακή νόσο και ε) ύπαρξη στοιχείων (ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό, φυσική εξέταση, ή εργαστηριακές εξετάσεις) που αποδίδουν το σύνδρομο σε ιατρογενή παρέμβαση, σε λήψη εξαρτησιογόνων ουσιών ή σε σύνδρομο στέρησης αυτών, ή σε παρενέργεια φαρμάκου (2).

Το παραλήρημα διακρίνεται σε τρεις τύπους: α) υπερκινητικός, ο οποίος χαρακτηρίζεται από ανησυχία, διέγερση και επιθετικότητα, β) υποκινητικός, ο οποίος χαρακτηρίζεται από απόσυρση, λήθαργο και μειωμένη κινητική αντίδραση σε ερεθίσματα και γ) μικτός. Σε μια μελέτη κοόρτης σχετικά με την επιδημιολογία του παραληρήματος σε ασθενείς Μονάδας Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) υπό μηχανικό ή αυτόματο αερισμό, το αμιγώς υπερκινητικό παραλήρημα ήταν σπάνιο (1,6%), το 43,5% των ασθενών είχε αμιγώς υποκινητικό παραλήρημα και το 54,1% μικτό (3). Ο υποκινητικός τύπος έχει επίπτωση 11%, επιπολασμό 17% και ευθύνεται για το 45% των περιστατικών παραληρήματος στο σύνολο των ασθενών που εισάγονται στη ΜΕΘ (4). Ο συγκεκριμένος τύπος παραληρήματος εμφανίζεται στο 35% των ασθενών που βρίσκονται υπό μηχανικό αερισμό και στο 29% των ασθενών, που με βάση την βαρύτητα της νόσου τους έχουν υπολογιζόμενη θνητότητα μεγαλύτερη από 50% (5). Η χρονική διάρκεια του υποκινητικού παραληρήματος αποτελεί ανεξάρτητη μεταβλητή αυξημένου κινδύνου εμφάνισης απώτερων γνωσιακών διαταραχών (6).

Ο υποκινητικός τύπος παραληρήματος είναι αυτός που συνήθως υποδιαγιγνώσκεται στη ΜΕΘ. Τα πιο αξιόπιστα διαγνωστικά εργαλεία παραληρήματος στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς είναι οι μέθοδοι CAM-ICU και ICDS. Πριν την εφαρμογή τους πρέπει να έχει γίνει αξιολόγηση της



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

κατάστασης εγρήγορσης του ασθενούς με την κλίμακα RASS. Οι δύο μέθοδοι έχουν σχεδόν την ίδια ευαισθησία (84% και 83% αντίστοιχα), ενώ η ειδικότητα της μεθόδου CAM-ICU, ιδιαίτερα όταν εφαρμόζεται από καλά εκπαιδευμένο προσωπικό, είναι πολύ μεγαλύτερη από αυτή της ICDSC (95,9% έναντι 81,9% αντίστοιχα), ειδικότερα σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό (7). Ωστόσο, η μέθοδος ICDSC έχει μεγαλύτερη προγνωστική εγκυρότητα για τη θνητότητα και την παράταση νοσηλείας που οφείλονται σε παραλήρημα (8). Ο ρόλος της MRI στη διάγνωση και θεραπευτική διαχείριση του παραληρήματος είναι ασαφής, καθώς παρέχει πληροφορίες μόνο για δομικά προβλήματα του εγκεφάλου. Αποτελεί όμως εργαλείο μακροπρόθεσμης πρόγνωσης των γνωστικών διαταραχών, καθώς αναδεικνύει εμμένουσες εγκεφαλικές μεταβολές σε ασθενείς που εμφάνισαν παραλήρημα κατά τη νοσηλεία τους στη ΜΕΘ (9).

Οι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση παραληρήματος διακρίνονται σε παράγοντες συναφείς με την πρότερη κατάσταση του ασθενούς και σε παράγοντες που σχετίζονται με την οξεία, σοβαρή νόσο και τη θεραπευτική αντιμετώπιση αυτής. Ασθενείς με μειωμένες σωματικές ή ψυχικές λειτουργικές εφεδρείες έχουν περιορισμένη ικανότητα διατήρησης των φυσιολογικών λειτουργιών του κεντρικού νευρικού συστήματος σε στρεσογόνες για τον οργανισμό συνθήκες (σοβαρή συστηματική πάθηση, σήψη, χειρουργική επέμβαση). Επιπλέον, η ανεπαρκής διαχείριση του πόνου, ιδιαίτερα μετεγχειρητικά, μπορεί να προκαλέσει παραλήρημα επηρεάζοντας κυρίως τη νευροδιαβίβαση. Μεταξύ των φαρμακευτικών παραγόντων που προξενούν παραλήρημα εμπεριέχονται οι βενζοδιαζεπίνες (κλοναζεπάμη, διαζεπάμη, λοραζεπάμη), τα αντιχολινεργικά, τα στεροειδή και τα οπιοειδή. Τα οπιοειδή που ενοχοποιούνται συχνότερα είναι η μορφίνη και η μεπεριδίνη λόγω της μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής τους, κυρίως σε ασθενείς με νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία (10). Στον πίνακα 1 αναφέρονται οι συχνότεροι παράγοντες κινδύνου.



Πίνακας 1. Συχνότεροι προδιαθεσικοί παράγοντες ανάπτυξης παραληρήματος

| ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ | ΟΞΕΙΑ ΝΟΣΟΣ | ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ |
|--|--|---|
| Μεγάλη ηλικία | Μεταβολικές διαταραχές | Φάρμακα (βενζοδιαζεπίνες, μορφίνη, αντιχολινεργικά) |
| Στερητικό σύνδρομο (αλκοόλ, εξαρτησιογόνες ουσίες) | Ηλεκτρολυτικές διαταραχές | Ακίνησια |
| ΑΡΟΕ4 πολυμορφισμός | Υπόταση | Διαταραχές ύπνου |
| Γνωστικές διαταραχές | Σήψη | |
| Κατάθλιψη | Ανεπαρκής αναλγησία | |
| Υπέρταση | Μηχανικός αερισμός | |
| Κάπνισμα | Βαρύτητα της νόσου | |
| Διαταραχές ακοής και όρασης | Χειρουργικές επεμβάσεις (κοιλίας, καρδιάς, κατάγματα μηριαίου οστού) | |

Αρκετές μελέτες έχουν προσδιορίσει την Οξεία Νεφρική Βλάβη (ΟΝΒ) ως κύριο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη παραληρήματος, σε νοσηλευόμενους ασθενείς στη ΜΕΘ [πίνακας 2] (11).

Από τις μελέτες αυτές εξάγονται διάφορα συμπεράσματα: α) η ΟΝΒ είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση παραληρήματος (12,13), β) επίπεδα κρεατινίνης ορού εισαγωγής υψηλότερα από 2 mg/dl σε ασθενείς ηλικίας άνω των 60 ετών είναι ένας από τους τέσσερις σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου μαζί με την άνοια, τη χρήση βενζοδιαζεπινών και την οξέωση (14), γ) η βαρύτητα της ΟΝΒ (σταδιοποίηση κατά KDIGO), συσχετίζεται άμεσα με την εμφάνιση παραληρήματος (13). Ειδικότερα, σε ασθενείς με παθολογικά αίτια εισαγωγής στη ΜΕΘ που εκδηλώνουν κατά τη νοσηλεία τους ΟΝΒ σταδίου 2 ή 3, η επίπτωση του παραληρήματος είναι υψηλότερη από αυτή ασθενών με ΟΝΒ σταδίου 1 (15). Επιπλέον, ασθενείς με ΟΝΒ σταδίου 3, έχουν πενταπλάσιες πιθανότητες να εμφανίσουν υπερκινητικού τύπου παραλήρημα (16).

Η συσχέτιση μεταξύ της ΟΝΒ και του παραληρήματος, όπως προσδιορίζεται από διάφορες κλινικές μελέτες υποδηλώνει τον παθογενετικό ρόλο της οξείας νεφρικής βλάβης στις οξείες ψυχοκινητικές και γνωσιακές διαταραχές που εμφανίζουν οι ασθενείς της ΜΕΘ. Ωστόσο, η αιτιότητα δεν μπορεί να τεκμηριωθεί, καθώς οι κλινικές μελέτες είναι επιρρεπείς σε σφάλματα που οφείλονται στην παρουσία πολλαπλών συγχυτικών παραγόντων (ετερογένεια στη χρήση κατασταλτικών και αναλγητικών φαρμάκων, παρουσία προϋπαρχόντων γνωσιακών διαταραχών, περιβαλλοντικοί παράγοντες, διαφοροποίηση μεταξύ των φαινοτύπων του συνδρόμου).



ΕΕΕ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Πίνακας 2 : Μελέτες συσχέτισης του παραληρήματος με την Οξεία Νεφρική Βλάβη σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς

| ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ | ΕΤΟΣ | ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ | ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΚΙ | ΣΚΟΠΟΣ / ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ | ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ |
|---------------------------|------|---|---------------------------|--|--|
| Wan et al. (16) | 2019 | Μελέτη ελέγχου σειράς περιστατικών, 142 περιστατικά | KDIGO | <u>Σκοπός</u> : Μελέτη ελέγχου περιστατικών στη διάρκεια ενός έτους. 97% ειδικότητα για τη μέθοδο διάγνωσης του παραληρήματος. <u>Περιορισμοί</u> : Μονοκεντρική αναδρομική μελέτη περιοριζόμενη σε στοιχεία από ηλεκτρονική βάση δεδομένων. | ΑΚΙ σταδίου 3 συσχετίζεται με παραλήρημα διεγερτικού τύπου (OR 5,40, 95% CI 2,33-12,51) |
| Pisani et al. (14) | 2007 | Προοπτική μελέτη (n=304) | Κρεατινίνη ορού > 2 mg/dl | <u>Σκοπός</u> : Ο προσδιορισμός των παραγόντων κινδύνου κατά την εισαγωγή των ασθενών στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Μεγάλος αριθμός δεδομένων σε υπερήλικες ασθενείς, που εμφάνισαν παραλήρημα. <u>Περιορισμοί</u> : Δεν έχουν μελετηθεί ορισμένοι παράγοντες κινδύνου όπως, δείκτες ηπατικής λειτουργίας και αρτηριακό pH. Τα αποτελέσματα δε γενικεύονται και για ηλικιακά νεότερους πληθυσμούς. Δεν γίνεται διάκριση μεταξύ οξείας και χρόνιας νεφρικής βλάβης για επίπεδα κρεατινίνης ορού > 2 mg/dl. | Κρεατινίνη ορού > 2 mg/dl αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση παραληρήματος (OR 2,1, 95% CI 1,1-4) |
| Siew et al. (13) | 2017 | Προοπτική μελέτη (n=466) | KDIGO | <u>Σκοπός</u> : ΑΚΙ ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση παραληρήματος Εναλλακτικός ορισμός του ΑΚΙ, σταδιοποίηση ΑΚΙ βάση των κριτηρίων KDIGO. Μεγάλο μέγεθος δείγματος. <u>Περιορισμοί</u> : Μονοκεντρική μελέτη. Δε περιλαμβάνονται ασθενείς με νευρολογικό νόσημα. Δεν υπάρχουν δείκτες της νεφρικής λειτουργίας πριν την εισαγωγή στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. | ΑΚΙ σταδίου 2 (OR 1,55, 95% CI 1,07-2,26) και ΑΚΙ σταδίου 3 (OR 2,56, 95% CI 1,57-4,16) συσχετίζεται με παραλήρημα |



| | | | | | |
|---------------------------|------|---------------------------|--|--|--|
| Zisper et al. (12) | 2019 | Προοπτική μελέτη (n=1487) | Ιατρικά δεδομένα από τον ηλεκτρονικό φάκελο ασθενών. Η ταξινόμηση των δεδομένων έγινε βάση της αναθεωρημένης 10 ^{ης} έκδοσης του Διεθνούς Συστήματος Ταξινόμησης Νοσημάτων (ICD-10) | <u>Σκοπός</u> : Συστηματική αξιολόγηση προδιαθεσικών παραγόντων και παραγόντων κινδύνου για το παραλήρημα. Επαρκές μέγεθος δείγματος. <u>Περιορισμοί</u> : Συλλογή δεδομένων με βάση τους σχετικούς με το παραλήρημα κωδικούς του συστήματος ICD-10. Δεν ήταν δυνατό να συμπεριληφθούν όλοι οι κωδικοί με αποτέλεσμα τη διαστρέβλωση ή την απώλεια δεδομένων. | AKI συσχετίζεται με παραλήρημα (OR 10,01, CI 1,13-88,73, p=0,039). Η χρόνια νεφρική βλάβη δεν συσχετίζεται με το παραλήρημα (OR 1,04, CI 0,62-1,78, p=0,891) |
| Jäckel et al. (15) | 2021 | Αναδρομική μελέτη (n=919) | KDIGO | <u>Σκοπός</u> : Προσδιορισμός συγχυτικών με το παραλήρημα παραγόντων. <u>Περιορισμοί</u> : Ο ορισμός του παραληρήματος δεν είναι σύμφωνος με τον DSM-5 | AKI σταδίου 2 και 3 είναι ανεξάρτητος προβλεπτικός παράγοντας του παραληρήματος (OR 1,69, CI 1,04-2,73, p=0,033) |
| Pisani et al. (14) | 2007 | Προοπτική μελέτη (n=304) | Κρεατινίνη ορού > 2 mg/dl | <u>Σκοπός</u> : ο προσδιορισμός των παραγόντων κινδύνου κατά την εισαγωγή των ασθενών στη ΜΕΘ. Μεγάλος αριθμός δεδομένων σε υπερήλικες ασθενείς, που εμφάνισαν παραλήρημα. <u>Περιορισμοί</u> : Δεν έχουν μελετηθεί ορισμένοι παράγοντες κινδύνου όπως, δείκτες ηπατικής λειτουργίας και αρτηριακό pH. Τα αποτελέσματα δε γενικεύονται και για ηλικιακά νεότερους πληθυσμούς. Δεν γίνεται διάκριση μεταξύ οξείας και χρόνιας νεφρικής βλάβης για επίπεδα κρεατινίνης ορού > 2 mg/dl. | Κρεατινίνη ορού > 2 mg/dl αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση παραληρήματος (OR 2,1, 95% CI 1,1-4) |
| Siew et al. (13) | 2017 | Προοπτική μελέτη (n=466) | KDIGO | <u>Σκοπός</u> : AKI ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση παραληρήματος. Εναλλακτικός ορισμός του AKI, σταδιοποίηση AKI βάση των κριτηρίων KDIGO. Μεγάλο μέγεθος δείγματος. <u>Περιορισμοί</u> : μονοκεντρική μελέτη. Δεν περιλαμβάνονται ασθενείς με νευρολογικό νόσημα. Δεν υπάρχουν δείκτες της νεφρικής λειτουργίας πριν την εισαγωγή στη ΜΕΘ. | AKI σταδίου 2 (OR 1,55, 95% CI 1,07-2,26) και AKI σταδίου 3 (OR 2,56, 95% CI 1,57-4,16) συσχετίζεται με παραλήρημα |
| Zisper et al. (12) | 2019 | Προοπτική μελέτη (n=1487) | Ιατρικά δεδομένα από τον ηλεκτρονικό φάκελο ασθενών. Η ταξινόμηση των δεδομένων έγινε βάση της αναθεωρημένης 10 ^{ης} έκδοσης του Διεθνούς Συστήματος Ταξινόμησης Νοσημάτων (ICD-10) | <u>Σκοπός</u> : συστηματική αξιολόγηση προδιαθεσικών παραγόντων και παραγόντων κινδύνου για το παραλήρημα. Επαρκές μέγεθος δείγματος. <u>Περιορισμοί</u> : συλλογή δεδομένων με βάση τους σχετικούς με το παραλήρημα κωδικούς του συστήματος ICD-10. Δεν ήταν δυνατό να συμπεριληφθούν όλοι οι κωδικοί με αποτέλεσμα τη διαστρέβλωση ή την απώλεια δεδομένων. | AKI συσχετίζεται με παραλήρημα (OR 10,01, CI 1,13-88,73, p=0,039). Η χρόνια νεφρική βλάβη δεν συσχετίζεται με το παραλήρημα (OR 1,04, CI 0,62-1,78, p=0,891) |



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

| | | | | | |
|--------------------|------|---------------------------|-------|---|--|
| Jäckel et al. (15) | 2021 | Αναδρομική μελέτη (n=919) | KDIGO | <u>Σκοπός</u> : προσδιορισμός συγχυτικών με το παραλήρημα παραγόντων. <u>Περιορισμοί</u> : ο ορισμός του παραληρήματος δεν είναι σύμφωνος με τον DSM-5 | AKI σταδίου 2 και 3 είναι ανεξάρτητος προβλεπτικός παράγοντας του παραληρήματος (OR 1,69, CI 1,04-2,73, p=0,033) |
|--------------------|------|---------------------------|-------|---|--|

Από τις μελέτες αυτές εξάγονται διάφορα συμπεράσματα: α) Η ONB είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση παραληρήματος (12), (13), β) Επίπεδα κρεατινίνης ορού εισαγωγής, υψηλότερα από 2 mg/dl σε ασθενείς ηλικίας άνω των 60 ετών, είναι ένας από τους τέσσερις σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου μαζί με την άνοια, την χρήση βενζοδιαζεπινών και την οξέωση (14), γ) Η βαρύτητα της ONB (σταδιοποίηση κατά KDIGO), συσχετίζεται άμεσα με την εμφάνιση παραληρήματος (13).

Ειδικότερα, σε ασθενείς με παθολογικά αίτια εισαγωγής στη ΜΕΘ, που εκδηλώνουν κατά τη νοσηλεία τους ONB σταδίου 2 ή 3, η επίπτωση του παραληρήματος είναι υψηλότερη από αυτή ασθενών με ONB σταδίου 1 (15). Επιπλέον, ασθενείς με ONB σταδίου 3, έχουν πενταπλάσιες πιθανότητες να εμφανίσουν υπερκινητικού τύπου παραλήρημα (16).

Η συσχέτιση μεταξύ της ONB και του παραληρήματος, όπως προσδιορίζεται από διάφορες κλινικές μελέτες υποδηλώνει τον παθογενετικό ρόλο της οξείας νεφρικής βλάβης στις οξείες ψυχοκινητικές και γνωσιακές διαταραχές που εμφανίζουν οι ασθενείς της ΜΕΘ. Ωστόσο η αιτιότητα δεν μπορεί να τεκμηριωθεί, καθώς οι κλινικές μελέτες, είναι επιρρεπείς σε σφάλματα που οφείλονται στην παρουσία πολλαπλών συγχυτικών παραγόντων (ετερογένεια στη χρήση κατασταλτικών και αναλγητικών φαρμάκων, παρουσία προϋπαρχόντων γνωσιακών διαταραχών, περιβαλλοντικοί παράγοντες, διαφοροποίηση μεταξύ των φαινοτύπων του συνδρόμου).

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί του παραληρήματος που ενοχοποιούνται στην ONB, περιλαμβάνουν: α) τη συστηματική και εντοπισμένη φλεγμονώδη αντίδραση, β) τη διαχείριση του όγκου ύδατος και ηλεκτρολυτών, γ) τη διαταραχή της ισορροπίας των νευροδιαβιβαστικών συστημάτων του εγκεφάλου, και δ) τη συσσώρευση φαρμάκων και τοξινών.(11).

Συστηματική και εντοπισμένη στον εγκέφαλο φλεγμονώδης αντίδραση

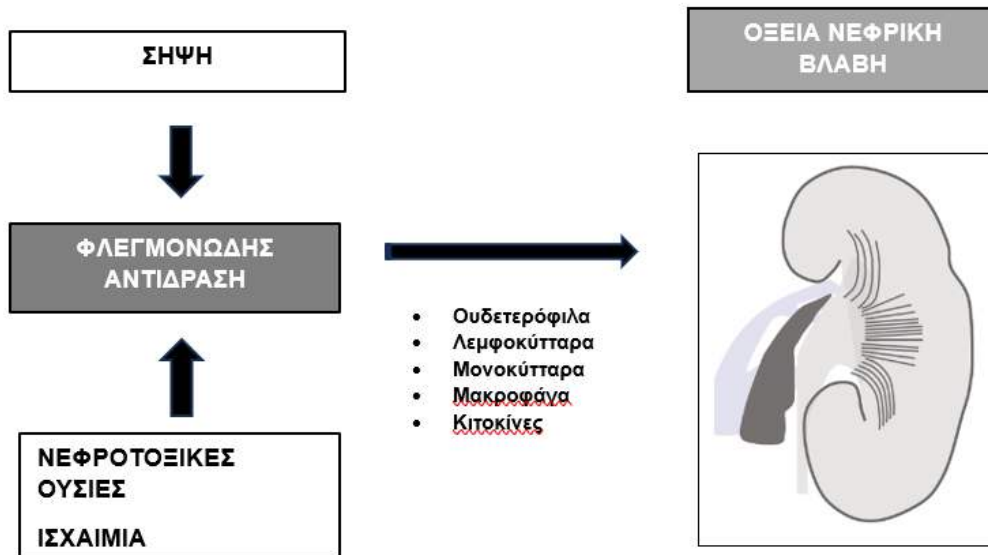


ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

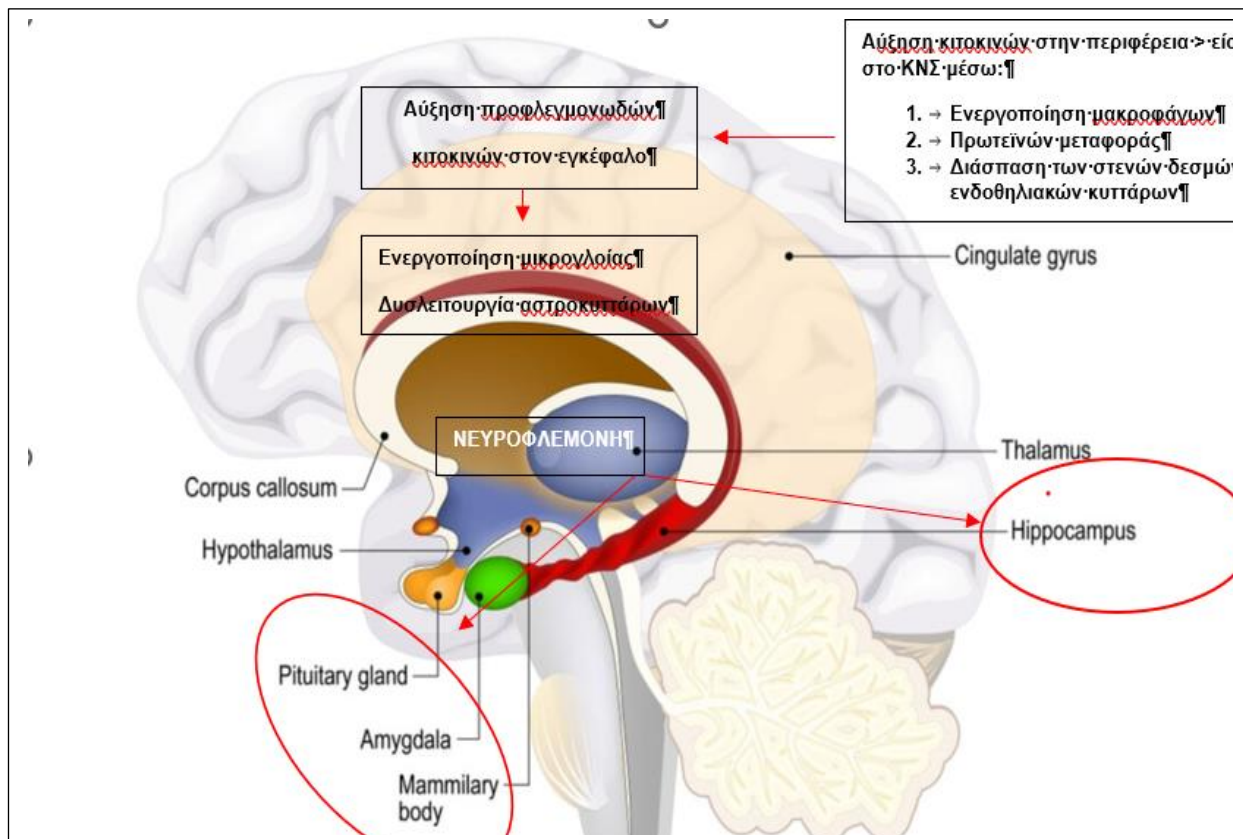
Η φλεγμονώδης αντίδραση αποσκοπεί στην προστασία του οργανισμού από βλαβερά ερεθίσματα όπως ισχαιμία, τοξίνες ή παθογόνα. Τα ερεθίσματα αυτά ανιχνεύονται αρχικά από το νεφρό μέσω των τοπικών ανοσοκυττάρων (δενδριτικά κύτταρα και μακροφάγα), με τη βοήθεια των Toll-like υποδοχέων. Η ενεργοποίηση των ενδονεφρικών ανοσοκυττάρων προκαλεί έκκριση κυτταροκινών [(ιντερλευκίνη-1 (IL-1), ιντερλευκίνη-6, (IL-6)] και χημειοκινών (μονοκυτταρική χημειοελκυστική πρωτεΐνη-1, CA 1), που επιστρατεύουν λευκοκύτταρα από την κυκλοφορία προς την περιοχή της βλάβης. Τα ουδετερόφιλα στρατολογούνται πρώτα, καθώς είναι μη ειδικά κύτταρα και έχουν διπλή δράση στην περιοχή της βλάβης. Απελευθερώνουν το περιεχόμενο των κοκκιωδών σωματιδίων τους, καταστρέφοντας τον παθογόνο παράγοντα στο σημείο της βλάβης και παράλληλα προκαλούν τα ίδια ιστική καταστροφή, στο πλαίσιο μιας δεύτερης επιστράτευσης, αυτή τη φορά των μονοκυττάρων. Τα μονοκύτταρα υποδιαιρούνται στις ομάδες M1 και M2. Τα M1 απελευθερώνουν κυτταροκίνες για την εξουδετέρωση παθογόνων που ενδεχομένως δεν καταστράφηκαν από τα ουδετερόφιλα. Τα M2 διαφοροποιούνται σε μακροφάγα, για την φαγοκυττάρωση του κατεστραμμένου ιστού και των αποπτωτικών ουδετερόφιλων. Κατά τη λύση της φλεγμονώδους αντίδρασης παράγεται ένα σύνολο μορίων. Πρόκειται συνήθως για λιποειδικούς μεσολαβητές που απελευθερώνονται από τα ουδετερόφιλα και τα μονοκύτταρα στο σημείο της φλεγμονής και συμμετέχουν στην τοπική μείωση των ουδετερόφιλων και την προαγωγή της φαγοκυττάρωσης των αποπτωτικών κυττάρων (17) [εικόνα1].



Εικόνα 1. Συστηματική φλεγμονή που αναπτύσσεται κατά την οξεία νεφρική βλάβη.

Οι κυτταροκίνες (π.χ. IL-6, TNF- α και IL-1 β) που απελευθερώνονται στη συστηματική κυκλοφορία δρουν σε απομακρυσμένα όργανα, όπως ο εγκέφαλος, όπου καταστρέφουν το πυκνό πλέγμα των ενδοθηλιακών κύτταρων των εγκεφαλικών αγγείων, οδηγώντας σε αύξηση της διαπερατότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (18). Έτσι, εισέρχονται στο νευρικό ιστό και παράγουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες μέσω της ενεργοποίησης των μικρογλοιακών κυττάρων. Οι προφλεγμονώδεις μεσολαβητές θεωρείται ότι έχουν νευροτοξική δράση, καθώς αυξάνουν την ινδολεαμίνη 2,3-δοξυγενάση και επάγουν την τρυπτοφάνη (πρόδρομος μορφή της σεροτονίνης 5-HT) στην οδό της κυνουρενίνης, που οδηγεί σε νευρωνικό θάνατο. Οι IL-1 α , TNF- α και το κλάσμα του συμπληρώματος 1q (C1q), που εκκρίνονται από την ενεργοποιημένη μικρογλοία μειώνουν τη φαγοκυτταρική δραστηριότητα των αστροκυττάρων και την έκφραση νευροτροφικών παραγόντων, επιδεινώνοντας τη νευροφλεγμονή (19). Ο TNF- α αυξάνει τις οξειδωτικές ρίζες του οξυγόνου (ROS), οδηγώντας σε οξειδωτικό στρες, που επίσης επιτείνει τη φλεγμονή. Επιπλέον, τα αστροκύτταρα μέσω εξαρτημένης από την COX2 παραγωγή πρωτεϊνών, διευκολύνουν τη δημιουργία προσταγλανδίνης E2 (PGE2) μετά την ενεργοποίηση του υποδοχέα Toll-like υποδοχέα 4. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η αύξηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής. Η ONB επηρεάζει επιπλέον την ομοιόσταση των

κυτταροκινών λόγω μειωμένης κάθαρσης (20). Επομένως, η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση που δημιουργεί η ONB προκαλεί εντοπισμένη νευροφλεγμονή [εικόνα 2].



Εικόνα 2: Η συστηματική φλεγμονή δημιουργεί νευροφλεγμονή

Η απότοκη της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης νευροφλεγμονή εντοπίζεται σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου, όπως ο ιππόκαμπος, η αμυγδαλή και ο θάλαμος, όπου τα «κύτταρα στόχος» έχουν ευρεία κατανομή (21). Τα αστροκύτταρα των υποτύπων AST1, AST4 και AST5 έχουν μεγαλύτερη κατανομή στον ιππόκαμπο (22). Επίσης, η μικρογλοία έχει πενταπλάσια κατανομή στη φαιά συγκριτικά με τη λευκή ουσία και υπάρχουν περισσότερα μικρογλοιακά κύτταρα στον ιππόκαμπο, τον οσφρητικό λοβό και τα βασικά γάγγλια (23). Η κατανομή των αστροκυττάρων και της μικρογλοίας στον εγκεφαλικό ιστό και η λειτουργική διαφοροποίησή τους στη νευροφλεγμονή, θα μπορούσε να είναι μια ικανοποιητική ερμηνεία του προαναφερόμενου εντοπισμού. Μελέτες σε πειραματόζωα δείχνουν ότι οι δομικές περιοχές του εγκεφάλου που επηρεάζονται δυσανάλογα από τους φλεγμονώδεις μεσολαβητές σε ONB περιλαμβάνουν τον ιππόκαμπο (24), η δε προσβολή τους



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

εκδηλώνεται κλινικά με διαταραχές στη μάθηση και τη μνήμη, με άγχος και κατάθλιψη. Αντίστοιχα ευρήματα υπάρχουν και στην ισχαιμία του εγκεφάλου καθώς και σε νευροεκφυλιστικές νόσους (25).

Εγκεφαλικό οίδημα

Σε αναδρομική μελέτη παρατήρησης 118 μηχανικά αεριζόμενων ασθενών της ΜΕΘ, βρέθηκε ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση της υπερφόρτωσης υγρών με τις ημέρες νοσηλείας κατά τις οποίες οι ασθενείς είχαν παραλήρημα (OR 2,16, 95% CI 1,05-4,47) (26). Η υπερφόρτωση υγρών, που παρατηρείται στο 40% των ασθενών που νοσηλεύεται στη ΜΕΘ, αυξάνει την τριχοειδική διατοιχωματική υδροστατική πίεση, με αποτέλεσμα τη δημιουργία οιδήματος στο διάμεσο ιστό του εγκεφάλου.

Το εγκεφαλικό οίδημα επάγεται επίσης από τη διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (27). Το οξειδωτικό στρες που παρατηρείται σε ασθενείς με ONB συμβάλλει στην παραγωγή κυτταροκινών, χημειοκινών και οξειδωτικών ριζών στα αστροκύτταρα, προκαλώντας διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Η υπερασβεστιαίμια επίσης δρα συνεργικά σε αυτό το μηχανισμό. Εφόσον διαρραγεί η ακεραιότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, ινωδογόνο, πλασμινογόνο και κλάσματα ινικής ενεργοποιούν την μικρογλοία, προκαλώντας βλάβη στους νευράξονες (28). Δείκτες όπως ο CPAR (λόγος αλβουμίνης εγκεφαλονωτιαίου υγρού / αλβουμίνη πλάσματος) και η πρωτεΐνη 100β ορού (δεσμευτική πρωτεΐνη του ασβεστίου), αυξάνονται σε βλάβη του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Η αύξηση τους συσχετίζεται με τη σοβαρότητα του παραληρήματος σε μη νευροχειρουργικούς, μετεγχειρητικούς ασθενείς (29). Η καταστροφή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, κυρίως στην περιοχή του ιππόκαμπου, συσχετίζεται με γνωσιακές διαταραχές σε πειραματικά μοντέλα, αλλά και σε ασθενείς, με σήψη, με νόσο Alzheimer, με αγγειακής ή γεροντικής αιτιολογίας άνοια και μετεγχειρητικούς ασθενείς (ορθοπεδικές και καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις) (28).



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Διαταραχές Νευροδιαβιβαστών στην ONB

Ακρογωνιαίος λίθος στην παθογένεση του παραληρήματος σε επίπεδο νευροδιαβιβαστών είναι η ανεπάρκεια του χολινεργικού συστήματος. Οι γνωσιακές διαταραχές του παραληρήματος οφείλονται κυρίως στην καταστολή του χολινεργικού συστήματος στο δικτυωτό σχηματισμό, περιοχή που ελέγχει την ικανότητα εγρήγορσης και προσοχής. Παράλληλα, αναπτύσσεται αντιρροπιστική υπερδραστηριότητα του ντοπαμινεργικού συστήματος, το οποίο μεταξύ άλλων, ελέγχει την αντιληπτική ικανότητα (30).

Η ONB, μέσω της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες των νευρικών κυττάρων, συμβάλλει στην ανατροπή της ισορροπίας των νευροδιαβιβαστικών συστημάτων του εγκεφάλου. Οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές (IL-6, TNF- α) αυξάνουν τη μονοαμινεργική δραστηριότητα και μειώνουν την απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης, καταστέλλοντας τη δράση της ακετυλοτρανσφεράσης της χολίνης (ChAT), ένζυμο κλειδί στη βιοσύνθεση της ακετυλοχολίνης (31).

Φαρμακευτικοί παράγοντες και μεταβολίτες τους, των οποίων η κάθαρση και αποβολή μειώνονται στην ONB, συμβάλλουν στη χολινεργική ανεπάρκεια, δρώντας στις νευρωνικές συνάψεις προσυναπτικά, συναπτικά και μετασυναπτικά. Τα πτητικά αναισθητικά (ισοφλουράνιο και πρωτοξειδίο του αζώτου), αναστέλλουν τους μετασυναπτικούς νικοτινικούς υποδοχείς και ενέχονται σε μετεγχειρητικές γνωστικές διαταραχές. Τα αντιχολινεργικά φάρμακα ασκούν τη δράση τους προσυναπτικά, στους M1 μωσκαρινικούς υποδοχείς του ραβδωτού πυρήνα του εγκεφάλου, αποτρέποντας την απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης στη σύναψη. Τα οπιούχα και τα κανναβινοειδή συνδέονται σε υποδοχείς συζευγμένους με την πρωτεΐνη G και αναστέλλουν το άνοιγμα των διαύλων ασβεστίου, εμποδίζοντας την προσυναπτική τερματική εκπόλωση των χολινεργικών συνάψεων. Η αιθανόλη και η έλλειψη θειαμίνης προκαλούν απόπτωση του χολινεργικού νευρώνα, καταστρέφοντας τα προσυναπτικά άκρα του (31).

Η περίσσεια ντοπαμίνης συμβάλλει στο υπερκινητικό παραλήρημα γιατί αλληλεπιδρά, εκτός από τους χολινεργικούς, και με άλλους νευροδιαβιβαστές. Διαφορετικοί ντοπαμινεργικοί υποδοχείς επηρεάζουν ποικιλοτρόπως το χολινεργικό σύστημα, γεγονός που ερμηνεύει τις ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις του παραληρήματος. Η σεροτονίνη διεγείρει επίσης τη ντοπαμινεργική δραστηριότητα, αναστέλλοντας την απελευθέρωση ακετυλοχολίνης στον προμετωπιαίο φλοιό, στο ραβδωτό σώμα και στο μεταιχμιακό σύστημα. Η νορεπινεφρίνη παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της προσοχής,



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

του άγχους και της διάθεσης. Η υπερβολική νοραδρενεργική δραστηριότητα που παρατηρείται στην ONB (32) έχει συσχετιστεί με υπερδραστήριο παραλήρημα, καθώς ελέγχει τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες στον προμετωπιαίο φλοιό, όπου οι χολινεργικές οδοί συνδέονται και με τις δύο μονοαμίνες (33).

Συσσώρευση προϊόντων αποδόμησης της ουρίας με νευροτοξική δράση

Το παραλήρημα στο πλαίσιο ουραιμικής εγκεφαλοπάθειας, πιθανώς οφείλεται στη συσσώρευση νευροτοξινών (34). Περισσότερες από 130 χημικές ουσίες έχουν αναγνωρισθεί ως πιθανές ουραιμικές νευροτοξίνες, όπως το θειικό ινδοξύλιο, οι ενώσεις γουανιδίνης, το ινδολικό οξύ, οι φαινόλες και η καρνιτίνη, οι οποίες ανήκουν σε διαφορετικές χημικές ομάδες. Με βάση τις φυσικοχημικές τους ιδιότητες, μπορούν να ταξινομηθούν σε: α) μικρά υδατοδιαλυτά μόρια (ADMA ασύμμετρη διμέθυλ-αργινίνη, παράγωγα της γουανιδίνης, ουρικό οξύ), β) μόρια συνδεδεμένα με πρωτεΐνες (θειικό ινδοξύλιο, ομοκυστεΐνη) και γ) μεσαίου μεγέθους μόρια (προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες) (35). Οι τρεις γνωστότερες ουραιμικές νευροτοξίνες είναι οι ακόλουθες:

Ασύμμετρη διμέθυλ-αργινίνη (ADMA)

Το ADMA είναι ένας από τους μεταβολίτες της μεθειονίνης και κύριος ενδογενής ρυθμιστής (μέσω ανταγωνιστικής αναστολής) της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (NOS), ενός ενζύμου που μετατρέπει την L-αργινίνη σε μονοξείδιο του αζώτου (NO). Η ONB μεταβάλλει τις μεταβολικές οδούς της αργινίνης και της μεθυλαργινίνης, με αποτέλεσμα τη μειωμένη διαθεσιμότητα NO σε νεφρούς και κυκλοφορία, γεγονός που προκαλεί ενδοθηλιακή βλάβη και αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων (36).

Παράγωγα γουανιδίνης

Η αργινίνη σχηματίζεται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο κατά το μεταβολισμό της γλουταμίνης. Είναι ένα αμινοξύ που εμπλέκεται στο μεταβολισμό του NO, της ουρίας, των πολυαμινών και των παραγώγων της γουανιδίνης (γουανιδινοοξικό οξύ, κρεατίνη). Αυτά με τη σειρά τους χρησιμοποιούνται από συγκεκριμένα όργανα (εγκέφαλος, καρδιά και σκελετικοί μύες) ως υποστρώματα για τη σύνθεση τριφωσφορικής αδενοσίνης ATP. Διαταραχές στο μεταβολισμό των προϊόντων της γουανιδίνης οδηγούν σε μείωση της σύνθεσης ATP στους εγκεφαλικούς νευρώνες. Από την άλλη, ενώσεις γουανιδίνης μπορεί να συσσωρεύονται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό του



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ουραιμικού ασθενή και να προδιαθέτουν σε επιληπτικές κρίσεις, ανταγωνιζόμενοι τους GABA και ενεργοποιώντας τους NMDA υποδοχείς (37) .

Θεϊκό ινδοξύλιο (IS)

Το IS είναι μια ουραιμική τοξίνη, που παράγεται κατά τον μεταβολισμό της τρυπτοφάνης. Έχει νεφρική κάθαρση με απέκκριση στο εγγύς σωληνάριο μέσω μεταφορέων οργανικών ανιόντων. Στην ONB η κάθαρσή του μειώνεται με αποτέλεσμα να συσσωρεύεται. Οι αποδεδειγμένες επιδράσεις του IS περιλαμβάνουν αύξηση των φλεγμονής, οξειδωτικό στρες και αναστολή του πολλαπλασιασμού των ενδοθηλιακών κυττάρων (38).

Γίνεται αντιληπτό ότι κατά την ONB, διαταράζεται το μεταβολικό μονοπάτι της ουρίας και των μεταβολιτών της και μειώνεται η νεφρική τους κάθαρση. Οι ουσίες αυτές έχουν νευροτοξική δράση, που εκδηλώνεται μέσω δύο κυρίως μηχανισμών : α) ανισορροπία μεταξύ ανασταλτικών και διεγερτικών νευροϋποδοχέων, β) οξειδωτικό στρες που οδηγεί σε νευρωνικό εκφυλισμό και αγγειακή φλεγμονή.

Η συσσώρευση ενώσεων γουανιδίνης οδηγεί στην ενεργοποίηση των διεγερτικών υποδοχέων N-methyl-D-aspartate (NMDA) και στην αναστολή των ανασταλτικών υποδοχέων GABA. Παράλληλα, το οξειδωτικό στρες προκαλεί βλάβη στη λειτουργία των μιτοχονδρίων, ενώ ταυτόχρονα τα δυσλειτουργικά μιτοχόνδρια επιδεινώνουν το οξειδωτικό στρες, διαιωνίζοντας έτσι ένα φαύλο κύκλο που οδηγεί στην παραγωγή περισσότερων ουραιμικών τοξινών μέσω του μεταβολικού κύκλου πουρίνης- ουρίας. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου προκαλούν ενδοθηλιακή βλάβη, τραυματισμό της μυελίνης και νίτρωση των πρωτεϊνών του εγκεφάλου, κάτι που οδηγεί σε μεγαλύτερη παραγωγή ουραιμικής τοξίνης (39) .

Συσσώρευση φαρμάκων και μεταβολιτών τους, με νευροτοξική δράση

Η νευροτοξικότητα των φαρμάκων στην ONB οφείλεται κυρίως στην μείωση της νεφρικής κάθαρσης και απέκκρισης και επομένως στην αύξηση της συγκέντρωσής τους στο πλάσμα. Επιπρόσθετα, η διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, λόγω της φλεγμονώδους διεργασίας, αυξάνει την συγκέντρωσή τους στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Από τους φαρμακευτικούς παράγοντες που χορηγούνται στους ασθενείς με ONB, που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ, νευροτοξικότητα εμφανίζουν τα αντιβιοτικά και τα κατασταλτικά.



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Οι συνηθέστερες κατηγορίες αντιμικροβιακών παραγόντων που συσχετίζονται με το παραλήρημα είναι οι καρβαπενέμες, οι β – λακτάμες, οι κινολόνες και οι μακρολίδες (40). Η εγκεφαλοπάθεια που σχετίζεται με τα αντιβιοτικά εκδηλώνεται με τρεις κλινικούς φαινότυπους, οι οποίοι έχουν διαφορετικό παθοφυσιολογικό μηχανισμό: α) εγκεφαλοπάθεια που συνοδεύεται από επιληπτικές κρίσεις ή μυοκλονίες, β) εγκεφαλοπάθεια που χαρακτηρίζεται από ψύχωση (κινολόνες, μακρολίδια) και γ) εγκεφαλοπάθεια που συνοδεύεται από παρεγκεφαλιδικά σημεία και βλάβες στη μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου (μετρονιδαζόλη) (41). Οι β- λακτάμες, οι κεφαλοσπορίνες, οι πενικιλίνες και οι καρβαπενέμες συνδέονται ανταγωνιστικά στους GABA υποδοχείς. Η συγγένεια των β-λακταμών με τους GABA υποδοχείς εξαρτάται από το δακτύλιο β-λακτάμης, αφού διάσπαση αυτού του δακτυλίου με πενικιλινάση καταργεί τις διεγερτικές επιδράσεις της πενικιλίνης στο φλοιό. Επίσης, άλλες χημικές δομικές διαφορές μεταξύ των αντιβιοτικών καθορίζουν τη νευροτοξικότητα τους. Για παράδειγμα, οι καρβαπενέμες με περισσότερες βασικές πλευρικές αλυσίδες αμινοξέων στη θέση C2 (π.χ. ιμιπενέμη), αναστέλλουν πιο έντονα τους GABA υποδοχείς και είναι πιο επιληπτογόνες. Από τις κεφαλοσπορίνες, η κεφεπίμη παρουσιάζει δεκαπλάσια πιθανότητα εμφάνισης νευροτοξικότητας, συγκριτικά με τη μεροπενέμη. Μάλιστα, νευροτοξικότητα εκδηλώνεται στο 15% των βαρέως πασχόντων που λαμβάνουν κεφεπίμη ως αντιμικροβιακή αγωγή (42). Οι ψυχωσικές εκδηλώσεις που οφείλονται σε μακρολίδες και κινολόνες προκύπτουν από τη δράση τους στους υποδοχείς D2 της ντοπαμίνης και τους NMDA υποδοχείς του γλουταμικού οξέος. Η παθοφυσιολογική βάση της νευροτοξικότητας της μετρονιδαζόλης φαίνεται να σχετίζεται με το σχηματισμό ελεύθερων ριζών και τη διαταραχή του μεταβολισμού της θειαμίνης (41).

Οι βενζοδιαζεπίνες και τα οπιούχα μπορούν δυνητικά να επιδεινώσουν το παραλήρημα, στο πλαίσιο της ONB. Ο ενεργός μεταβολίτης της μιδαζολάμης, α-υδροξυμιδαζολάμη, απεκρίνεται από τα νεφρά και συσσωρεύεται στη νεφρική ανεπάρκεια (43). Αντίθετα, ο μεταβολίτης της λοραζεπάμης, γλυκουρονιδική λοραζεπάμη, είναι ένας μη τοξικός μεταβολίτης, που η κάθαρση του δεν μεταβάλλεται στη νεφρική νόσο. Από την άλλη, ο διαλύτης της ενδοφλέβια χορηγούμενης λοραζεπάμης, προπυλενογλυκόλη, μπορεί να προκαλέσει οξεία σωληναριακή νέκρωση (44).

Από τα οπιοειδή, συχνότερα προκαλούν παραλήρημα η μεπεριδίνη και η τραμαδόλη, πιθανότατα λόγω της υψηλής αντιχολινεργικής δράσης τους, ενώ η χορήγηση φεντανύλης είναι συγκριτικά περισσότερο ασφαλής (45). Ο μεταβολίτης της μορφίνης, μορφίνη-6-γλυκουρονίδη, περνά τον



ΕΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

αιματοεγκεφαλικό φραγμό και έχει παρατεταμένη δράση ακόμα και αν ο ασθενής υποβάλλεται σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Άλλοι νευροπαθητικοί παράγοντες όπως γκαμπαπεντίνη και πρεγκαμπαλίνη πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή στη ONB, καθώς απεκκρίνονται από τους νεφρούς. Η τοξική συσσώρευση τέτοιων φαρμάκων μπορεί να οδηγήσει σε ψυχική κατάσταση που μιμείται το παραλήρημα (46). Οι προφυλακτικές ως προς τη μείωση του παραληρήματος, επιδράσεις της δεξδεμετομιδίνης στην ONB οφείλονται στην ηπατική κάθαρσή της και την ανοσοπροστασία μέσω της σταθεροποίησης του συμπαθητικού συστήματος και των φλεγμονωδών επιδράσεων (47) .

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παθογένεση του παραληρήματος που σχετίζεται με την ONB είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει διαδικασίες, όπως η συσσώρευση τοξινών και φαρμάκων, η λειτουργική εγκεφαλική βλάβη από τη συστηματική φλεγμονή, η επηρεασμένη ομοιόσταση όγκου και οι επιδράσεις ορμονών και νευροδιαβιβαστών. Απαιτούνται μελλοντικές έρευνες για: α) την κατανόηση του ρόλου της συστηματικής προσωποποιημένης ανοσοτροποποίησης στην αντιμετώπιση του παραληρήματος που σχετίζεται με την ONB, δεδομένου ότι η IL- 6 αυξάνεται σημαντικά στη νεφρική ανεπάρκεια, β) την αξιολόγηση του ανταγωνισμού των NMDA υποδοχέων και της αιμοδιαδιήθησης, στη θεραπευτική προσέγγιση του παραληρήματος στην ONB

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων: Οι συγγραφείς δηλώνουν πως δεν υπάρχει καμιά σύγκρουση συμφερόντων



EEI

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Slooter AJC, Otte WM, Devlin JW, et al. Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: statement of ten Societies. *Intensive Care Med.* 2020; 46: 1020–1022.
2. Renzi S, Gitti N, Piva S. Delirium in the intensive care unit: a narrative review. *J Gerontol Geriatr.* 2023; 71: 22–29.
3. Girard TD, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in the intensive care unit. *Crit Care.* 2008; 12: S3.
4. Salluh JI, Soares M, Teles JM, et al. Delirium epidemiology in critical care (DECCA): An international study. *Crit Care.* 2010;14: R210.
5. Krewulak KD, Stelfox HT, Leigh JP, et al. Incidence and prevalence of delirium subtypes in an adult ICU: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2018; 46: 2029–2035.
6. Hayhurst CJ, Marra A, Han JH, et al. Association of Hypoactive and Hyperactive Delirium With Cognitive Function After Critical Illness. *Crit Care Med.* 2020; 48: E480–488.
7. Chen TJ, Chung YW, Chang HC, et al. Diagnostic accuracy of the CAM-ICU and ICDSC in detecting intensive care unit delirium: A bivariate meta-analysis. *Int J Nurs Stud.* 2021; 113: 103782.
8. Li HC, Chen CCH, Yeh TYC, et al. Predicting hospital mortality and length of stay: A prospective cohort study comparing the Intensive Care Delirium Screening Checklist versus Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit. *Austr Crit Care.* 2023; 36: 378–384.
9. Nitchingham A, Kumar V, Shenkin S, et al. A systematic review of neuroimaging in delirium: predictors, correlates and consequences. *Intern J Geriatr Psychiatry.* 2018; 33: 1458–1478.
10. Kotfis K, Marra A, Wesley Ely E. ICU delirium, A diagnostic and therapeutic challenge in the intensive care unit. *Anaesthesiol Intens Ther.* 2018; 50: 128–140.
11. Pang H, Kumar S, Ely EW, et al. Acute kidney injury-associated delirium: a review of clinical and pathophysiological mechanisms. *Critical Care.* 2022; 26: 258
12. Zipser CM, Deuel J, Ernst J, et al. Predisposing and precipitating factors for delirium in neurology: a prospective cohort study of 1487 patients. *J Neurol.* 2019; 266: 3065–3075.
13. Siew ED, Fissell WH, Tripp CM, et al. Acute kidney injury as a risk factor for delirium and coma during critical illness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195: 1597–1607.



EEI

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

14. Pisani MA, Murphy TE, Van Ness PH, et al. Characteristics Associated With Delirium in Older Patients in a Medical Intensive Care Unit. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 1629-1634.
15. Jäckel M, Aicher N, Rilinger J, et al. Incidence and predictors of delirium on the intensive care unit in patients with acute kidney injury, insight from a retrospective registry. *Sci Rep.* 2021; 11: 17260.
16. Wan RYY, McKenzie CA, Taylor D, et al. Acute kidney injury as a risk factor of hyperactive delirium: A case control study. *J Crit Care.* 2020; 55: 194–197.
17. McWilliam SJ, Wright RD, Welsh GI, et al. The complex interplay between kidney injury and inflammation. *Clin Kidney J.* 2021; 14: 780–788.
18. Han Y, Ding L, Cheng X, et al. Hypoxia Augments Cerebral Inflammation in a Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis Mouse Model. *Front Cell Neurosci.* 2020; 14: 611764.
19. Linnerbauer M, Wheeler MA, Quintana FJ. Astrocyte Crosstalk in CNS Inflammation. *Neuron.* 2020; 108: 608–622.
20. Singbartl K, Formeck CL, Kellum JA. Kidney-Immune System Crosstalk in AKI. *Semin Nephrol.* 2019; 39: 96–106.
21. Sun Y, Koyama Y, Shimada S. Inflammation From Peripheral Organs to the Brain: How Does Systemic Inflammation Cause Neuroinflammation? *Front Aging Neurosci.* 2022; 14: 903455.
22. Batiuk MY, Martirosyan A, Wahis J, et al. Identification of region-specific astrocyte subtypes at single cell resolution. Identification of region-specific astrocyte subtypes at single cell resolution. *Nat Commun.* 2020; 11: 1220.
23. Ohsawa K, Kohsaka S. Dynamic motility of microglia: Purinergic modulation of microglial movement in the normal and pathological brain. *Glia.* 2011; 59: 1793–1799.
24. Liu M, Liang Y, Chigurupati S, et al. Acute kidney injury leads to inflammation and functional changes in the brain. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19: 1360–1370.
25. Heldt SA, Stanek L, Chhatwal JP, Ressler KJ. Hippocampus-specific deletion of BDNF in adult mice impairs spatial memory and extinction of aversive memories. *Mol Psychiatry.* 2007; 12: 656-670.
26. Ouchi A, Sakuramoto H, Hoshino H, et al. Association between fluid overload and delirium/coma in mechanically ventilated patients. *Acute Med Surg.* 2020; 7: e508.
27. Nguyen DN, Huyghens L, Parra J, et al. Hypotension and a positive fluid balance are associated with delirium in patients with shock. *PLoS One.* 2018; 13: e 0200495 .



EEI

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

28. Hussain B, Fang C, Chang J. Blood–Brain Barrier Breakdown: An Emerging Biomarker of Cognitive Impairment in Normal Aging and Dementia. *Front Neurosci.* 2021; 15: 688090.
29. Terrando N, Akassoglou K. Breaking barriers in postoperative delirium. *Br J Anaesth.* 2022; 129: 147–150.
30. Thom RP, Levy-Carrick NC, Bui M, Silbersweig D. Delirium. *Am J Psychiatry.* 2019; 176: 785–793.
31. Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008; 63: 764-772.
32. Wang Y, Liu S, Liu Q, Lv Y. The Interaction of Central Nervous System and Acute Kidney Injury: Pathophysiology and Clinical Perspectives. *Front Physiol.* 2022; 13: 826686.
33. Maldonado JR. Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018; 33: 1428-1457.
34. Lu R, Kiernan MC, Murray A, et al. Kidney-brain crosstalk in the acute and chronic setting. *Nat Rev Nephrol.* 2015; 11: 707-719.
35. Popkov VA, Silachev DN, Zalevsky AO, et al. Mitochondria as a Source and a Target for Uremic Toxins. *Int J Mol Sci.* 2019; 20: 3094.
36. Teerlink T. ADMA metabolism and clearance. *Vasc Med.* 2005;10: S73-81.
37. Iván Lara-Prado J, Pazos-Pérez F, Enrique Méndez-Landa C, et al. *Toxins.* 2021; 13: 551.
38. Vanholder R, Schepers E, Pletinck A, et al. The uremic toxicity of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate: A systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25: 1897–1907.
39. Olano CG, Akram SM, Bhatt H. Uremic Encephalopathy. *StatPearls Publishin.* 2022.
40. Teng C, Frei CR. Delirium Associations with Antibiotics: A Pharmacovigilance Study of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *Drugs Real World Outcomes.* 2022; 9: 23–29.
41. Bhattacharyya S, Darby RR, Raibagkar P, et al. Antibiotic-associated encephalopathy. *Neurology* 2016; 86: 963-971.
42. Payne LE, Gagnon DJ, Riker RR, et al. Cefepime-induced neurotoxicity: A systematic review. *Crit Care.* 2017; 21: 276.
43. Wilcock A, Charlesworth S, Twycross R, et al. Prescribing Non-Opioid Drugs in End-Stage Kidney Disease. *J Pain Symptom Manage.* 2017; 54: 776-787



EEI



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

44. Wilson KC, Reardon C, Theodore AC, Farber HW. Propylene glycol toxicity: A severe iatrogenic illness in ICU patients receiving IV benzodiazepines: A case series and prospective, observational pilot study. *Chest*. 2005; 128: 1674–1681.
45. Swart LM, van der Zanden V, Spies PE, et al. The Comparative Risk of Delirium with Different Opioids: A Systematic Review. *Drugs Aging*. 2017; 34: 437-443
46. Miller A, Price G. Gabapentin toxicity in renal failure: The importance of dose adjustment. *Pain Medicine*. 2009; 10: 190–192.
47. Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet*. 2017; 56: 893-913.