

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ
ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Ο ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΝΤΩΝΙΟΣ ΚΑΡΑΒΕΛΗΣ

ΠΑΝΕΠ. ΕΤΟΣ 2006-2007

Η ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΓΛΥΚΟΖΗΣ, ΓΛΥΚΕΡΟΛΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΛΟΓΟΥ
ΓΑΛΑΚΤΙΚΟΥ/ΠΥΡΟΣΤΑΦΥΛΙΚΟΥ ΣΤΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΠΑΡΕΓΧΥΜΑ,
ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΠΙΕΣΗ ΑΡΔΕΥΣΗΣ , ΩΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΒΑΣΗ ΤΩΝ ΚΡΑΝΙΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΚΑΚΩΣΕΩΝ

ΠΑΡΑΦΟΡΟΥ Χ. ΘΕΟΝΙΚΗΣ
ΙΑΤΡΟΥ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΟΥ-ΕΝΤΑΤΙΚΟΛΟΓΟΥ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΕ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΛΑΡΙΣΑ 2007



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗΣ & ΠΛΗΡΟΦΟΡΗΣΗΣ
ΕΙΔΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ «ΓΚΡΙΖΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ»

Αριθ. Εισ.: 7604/1
Ημερ. Εισ.: 10-10-2009
Δωρεά: Π.Θ.
Ταξιθετικός Κωδικός: Δ
617.510 44
ΠΑΡ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



004000083735

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

**ΚΑΡΑΒΕΛΗΣ ΑΝΤΩΝΙΟΣ, ΟΜΟΤ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ
ΧΑΤΖΗΓΕΩΡΓΙΟΥ ΓΕΩΡΓΙΟΣ, ΕΠΚ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ**

Η ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

**ΓΟΥΡΓΟΥΔΙΑΝΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑΣ
ΜΕΣΣΗΝΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ
ΧΑΤΖΟΥΛΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΑΤΕΡΑΚΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ, ΛΕΚΤΟΡΑΣ ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
ΧΑΤΖΗΓΕΩΡΓΙΟΥ ΓΕΩΡΓΙΟΣ, ΕΠΚ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ
ΣΤΑΜΑΤΙΟΥ ΓΕΩΡΓΙΑ, ΕΠΚ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω τον καθηγητή της Νευροχειρουργικής κ.Αντώνιο Καραβέλη για την παραχώρηση του θέματος της διδακτορικής διατριβής, για την πολύτιμη βοήθεια του στο σχεδιασμό και την εκπόνηση της, καθώς και για τις παρατηρήσεις του και τον χρόνο που διέθεσε. Θέλω επίσης να ευχαριστήσω τον Διευθυντή της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας κ. Απόστολο Κομνό, για την αμέριστη συμπαράστασή του και για τις πολύτιμες παρατηρήσεις του σε όλα τα στάδια εκπόνησης της παρούσας διατριβής. Ευχαριστώ επίσης τους συναδέλφους της ΜΕΘ του Γ.Ν. Λάρισας για την βοήθεια τους στην καταγραφή και τη συλλογή των στοιχείων, καθώς και τους συναδέλφους κ. Νίκαινα Ειρήνη και Κρομμύδα Γεώργιο για τη συμβολή τους στη στατιστική επεξεργασία των δεδομένων και τις παρατηρήσεις τους. Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω θερμά την οικογένεια μου και το σύζυγο μου για την ανεκτίμητη συμπαράστασή τους και για την υπομονή τους στις πολύτιμες ώρες που αφιέρωσα στην παρούσα μελέτη.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

B. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΑΡΧΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΒΑΡΙΑ ΚΡΑΝΙΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΚΑΚΩΣΗ (ΚΕΚ)

- Κλινική εικόνα και απεικονιστικές μέθοδοι
- Εστιακές βλάβες : Αιματώματα-θλάσεις του εγκεφαλικού παρεγχύματος
- Διάχυτη βλάβη: Εγκεφαλικό οίδημα

2. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΒΑΡΙΑ ΚΕΚ

- Ενδοκρανιακή πίεση (IntraCranial Pressure-I.C.P.)
- Πίεση άρδευσης του εγκεφάλου (Cerebral Perfusion Pressure-C.P.P)
- Εγκεφαλική Αιματική Ροή (Cerebral Blood Flow –C.B.F.). Αυτορρυθμιστικός έλεγχος-Χημικός και νευρογενής έλεγχος.
- Μεταβολισμός και Βιοχημεία του εγκεφάλου
- Μικροδιάλυση

3. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΣ ΡΟΗΣ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΤΙΣ ΚΕΚ

- Υπεραιμία
- Ισχαιμία

Γ. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΥΛΙΚΟ –ΜΕΘΟΔΟΣ

2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

- Συσχέτιση ηλικίας και έκβασης
- Συσχέτιση διάρκειας νοσηλείας και έκβασης
- Συσχέτιση κλίμακας Marshall και έκβασης
- Συσχέτιση των τιμών μικροδιάλυσης και έκβασης
- Συσχέτιση της C.P.P με την έκβαση

3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

5. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

6. SUMMARY

7. ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις (ΚΕΚ) αποτελούν στις μέρες μας πραγματική μάστιγα , αφού υπολογίζεται ότι παγκοσμίως ξεπερνούν τις 10.000.000 περιπτώσεις κάθε χρόνο , με τα τροχαία δυστυχήματα να αποτελούν την κυριότερή τους αιτία.

Η θεραπεία των τραυματικών βλαβών του εγκεφάλου έχει σαν στόχο την ελαχιστοποίηση των επιπτώσεων της πρωτοπαθούς βλάβης που εγκαθίσταται τη στιγμή της κάκωσης και την πρόληψη και έγκαιρη αναγνώριση τυχόν δευτεροπαθών βλαβών. Στόχος είναι να αποφευχθεί η ισχαιμία του εγκεφάλου και στις βαρύτερες περιπτώσεις ο εγκεφαλικός θάνατος. Για το σκοπό αυτό είναι απαραίτητη η συνεχής παρακολούθηση και καταγραφή των ζωτικών παραμέτρων του εγκεφαλικού παρεγχύματος . Η σύγχρονη τεχνολογία προσφέρει πολλές δυνατότητες . Η τεχνική της μικροδιάλυσης επιτρέπει την παρακολούθηση μεταβολικών παραμέτρων του εγκεφαλικού ιστού , όπως είναι οι συγκεντρώσεις του γαλακτικού και πυροσταφυλικού οξέος και η αναλογία τους , ενώ η μέτρηση της ενδοκρανιακής πίεσης και της πίεσης διήθησης έχει πλέον καθιερωθεί σε όλους τους ασθενείς με βαριά ΚΕΚ.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί η συσχέτιση της πίεσης διήθησης και των παραμέτρων μικροδιάλυσης, αλλά και της αρχικής κλινικής εικόνας με την έκβαση των ασθενών με σοβαρή ΚΕΚ.

B. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΑΡΧΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΒΑΡΙΑ Κ.Ε.Κ.

Σε κάθε ασθενή ο οποίος προσέρχεται στο νοσοκομείο με βαριά Κ.Ε.Κ., οι ενέργειες που πρέπει να πραγματοποιηθούν άμεσα είναι οι εξής: ¹

- 1) Προσπάθεια ανάνηψης (ΚΑΡΠΙΑ= ΚαρδιοΠνευμονική Αναζωογόνηση), εάν υφίσταται πρόβλημα:

Α) Αεροφόροι οδοί: αποκαθιστούμε τη βατότητα της στοματοφαρυγγικής αεροφόρου οδού.

Β) Αναπνοή: εφαρμόζουμε τεχνητό αερισμό και απελευθερώνουμε τις αεροφόρους οδούς από τυχόν ξένα σώματα.

Γ) Κυκλοφορία: αποκατάσταση της κυκλοφορίας. Εφαρμογή εξωτερικών καρδιακών συμπίεσεων.



- 2) Γρήγορη εκτίμηση της νευρολογικής εικόνας



- 3) Διασωλήνωση της τραχείας (όταν η κλίμακα Γλασκώβης είναι ≤ 8), καταστολή, οξυγόνωση (αρχίζοντας με χορήγηση 100% O₂) και ήπια υπέρπνοια. ²



- 4) Διατήρηση της μέσης αρτηριακής πίεσης οπωσδήποτε πάνω από 90 mmHg προκειμένου να ενισχυθεί η πίεση άρδευσης (Cerebral Perfusion Pressure - C.P.P.) και να διατηρηθεί ο μεταβολισμός του εγκεφάλου στα καλύτερα δυνατά επίπεδα.



- 5) Καλή ενυδάτωση του ασθενούς. ³



- 6) Αποφυγή υπερτασικών φαρμάκων. Όταν χρειαστούν θα πρέπει να διατηρείται η κεντρική φλεβική πίεση μεταξύ 10-12 mmHg και η πνευμονική πίεση να κυμαίνεται σε επίπεδα μεταξύ 14-16 mmHg
- 7) Διατήρηση της πίεσης O₂ στα 100 mmHg της p_aCO₂ στα 30 mmHg και του αιματοκρίτη πάνω από 30% για να αποφύγουμε τον κίνδυνο της υποξίας και κατ' επέκταση του υπομεταβολισμού του εγκεφαλικού παρεγχύματος.^{4,5,6}
- 8) Κατάλληλη ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος, των ηλεκτρολυτών και των χορηγούμενων υγρών.^{7,8}
- 9) Μέτρηση της ενδοκρανιακής πίεσης –Intracranial Pressure (I.C.P). Η συνεχής παρακολούθηση της I.C.P. στους ασθενείς με βαριά Κ.Ε.Κ. αρχίζει όσο το δυνατόν γρηγορότερα, αφού προηγουμένως η αξονική τομογραφία (C.T.) μας δώσει τα απαραίτητα στοιχεία για την κατάσταση που επικρατεί στον ενδοκρανιακό χώρο.

Η περαιτέρω αξιολόγηση της κατάστασης του ασθενούς με τραυματική βλάβη του εγκεφάλου γίνεται με βάση τα εξής : α) την κλινική εικόνα και την κλινική εξέταση και β) τα ευρήματα των απεικονιστικών μεθόδων –CT, MRI (μαγνητική τομογραφία).

Η κλινική εικόνα των ασθενών με ΚΕΚ ποικίλλει αναλόγως της φύσης της βλάβης, της έκτασης και της εντόπισής της..

Η κλινική εκτίμηση του επιπέδου συνείδησης γίνεται με την κλίμακα Γλασκώβης (GCS). Θεωρείται βαρεία η κάκωση, όταν ο ασθενής έχει κλίμακα Γλασκώβης ≤ 8, μέτρια όταν έχει 9-12 και ελαφρά όταν έχει 13-15 . Η πρώτη εκτίμηση υπόκειται σε επανέλεγχο λόγω της πιθανότητας επηρεασμού της από άλλους παράγοντες, όπως μέθη ή λήψη κατασταλτικών ουσιών. Εξάλλου ασθενείς με ίδια κλίμακα Γλασκώβης μπορεί να έχουν διαφορετικό τύπο βλάβης και κατά συνέπεια διαφορετική έκβαση. Ελέγχεται επίσης η ύπαρξη ανισοκορίας., καθώς και συμπτώματα ενδεικτικά αυξημένης της ενδοκρανιακής πίεσης όπως ναυτία και έμετοι .Ακολουθεί λεπτομερής νευρολογική εξέταση.

Απεικονιστικός έλεγχος : Στις ελαφρές ΚΕΚ οι περισσότεροι συγγραφείς συνιστούν κλινική παρακολούθηση, ενώ κάποιοι άλλοι συνιστούν την διενέργεια **CT .Η MRI** δεν συνιστάται άμεσα, διότι σε αυτή την κατηγορία ασθενών η αντιμετώπιση βλαβών που πιθανόν να διαφεύγουν του ελέγχου με CT είναι κατά κανόνα συντηρητική^{9,10}

Στις μέτριες και βαριές ΚΕΚ με ασταθή νευρολογική εικόνα διενεργείται άμεσα CT, ώστε να αποκλειστεί η τυχόν ύπαρξη αιματομάτων που χρειάζονται χειρουργική αντιμετώπιση , καθώς και η ύπαρξη άλλων βλαβών. Στους ασθενείς με σταθερή νευρολογική κατάσταση, μπορεί ο αρχικός έλεγχος να γίνει με **MRI** , λόγω της μεγαλύτερης αξιοπιστίας της στην ανίχνευση παρεγχυματικών και εξωπαρεγχυματικών βλαβών. Με την CT μπορούν να διαπιστωθούν πέραν των αιματομάτων, η ύπαρξη γενικευμένου οιδήματος, θλάσεις εγκεφαλικού παρεγχύματος (αν και όχι άμεσα) και περιεσσιακό οίδημα. Επίσης οστικές βλάβες του κρανίου και τραυματική ενδοκοιλιακή αιμορραγία.

Για την πρώτη αξιολόγηση της βαρύτητας της ΚΕΚ, με βάση τα ευρήματα της CT χρησιμοποιείται η κλίμακα Marshall (πίνακας Β.1).

ΠΙΝΑΚΑΣ Β.1. Η κλίμακα Marshall αξιολογεί την ΚΕΚ με βάση τα ευρήματα της πρώτης αξονικής τομογραφίας (πίνακας Β.1.).

I. Διάχυτη βλάβη: Χωρίς παθολογική CT
II. Διάχυτη βλάβη: Με φυσιολογικές μεσεγκεφαλικές δεξαμενές
III. Διάχυτη βλάβη: Με οίδημα και χωρίς ή με παρεκτόπιση της μέσης γραμμής < 5mm
IV. Διάχυτη βλάβη: Με παρεκτόπιση δομών μέσης γραμμής >5 mm
V. Χωροκατακτητική βλάβη: Παροχετεύσιμη χειρουργικά (επισκληρίδιο-οξύ υποσκληρίδιο αιμάτωμα)
VI. Χωροκατακτητική βλάβη: Χωρίς χειρουργική αποκατάσταση (οξύ υποσκληρίδιο – ενδοεγκεφαλικό αιμάτωμα, σύνθλιψη)
VII. Θανατηφόρος: Θανατηφόρος εγκεφαλική κάκωση

Η παρακολούθηση των ασθενών με τραυματική βλάβη εγκεφάλου πραγματοποιείται με την κλινική επανεξέταση τους τόσο σε καθημερινή βάση κατά τη

νοσηλεία τους ,όσο και με την επαναξιολογησή τους μετά παρέλευση ικανού χρονικού διαστήματος (συνήθως 6 μήνες-), και μετά την εξοδό τους από το νοσοκομείο.

Η εκτίμηση της κλινικής έκβασης γίνεται με την κλίμακα Γλασκώβης εξόδου εξαμήνου (GlasgowOutpatientScale-GOS). Καλή έκβαση θεωρούνται η καλή και η μέση αποκατάσταση (GOS 5 και 4 αντίστοιχα), ενώ ως κακή θεωρούνται η σοβαρή αναπηρία (GOS 3), η φυτική κατάσταση (GOS 2) και ο θάνατος (GOS 1) (βλ.

Πίνακας Β.2)

ΠΙΝΑΚΑΣ Β.2. ΚΛΙΜΑΚΑ ΕΚΒΑΣΗΣ ΓΛΑΣΚΟΒΗΣ (GOS)

Θάνατος GOS 1	
Φυτική κατάσταση GOS 2	Ασθενείς χωρίς επικοινωνία με το περιβάλλον και χωρίς σκόπιμες αντιδράσεις στα ερεθίσματα
Βαριά αναπηρία GOS 3	Ασθενείς σε επικοινωνία με το περιβάλλον, που χρήζουν όμως μόνιμης φροντίδας για τις καθημερινές τους ανάγκες.
Μέτρια αναπηρία GOS 4	Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν διάφορα νευρολογικά ελλείμματα, αλλά μπορούν να φροντίζουν για τις καθημερινές τους ανάγκες. Αυτή η κατηγορία δεν απαιτεί επιστροφή στην εργασία, αλλά μπορεί να περιλαμβάνει ανάλογες ασχολίες.
Καλή αποκατάσταση GOS 5	Ασθενείς οι οποίοι μπορούν να επανέλθουν στις καθημερινές τους ασχολίες, χωρίς αυτό να προϋποθέτει την επάνοδο στο ίδιο εργασιακό καθεστώς, αφού μπορεί να επηρεάζεται από άλλους παράγοντες. Επίσης αυτή η κατηγορία δεν αποκλείει νευρολογικά ελλείμματα ήσσονος σημασίας.

Από εργαστηριακή σκοπιά, επαναλαμβάνεται ο απεικονιστικός έλεγχος των βλαβών αναλόγως των αναγκών, τόσο κατά τη νοσηλεία, όσο και μετά το πέρας αυτής. Επιπλέον διαθέτουμε σήμερα επεμβατικές τεχνικές που μας επιτρέπουν τη συνεχή παρακολούθηση του μεταβολισμού στο εγκεφαλικό παρέγχυμα με στόχο την έγκαιρη παρέμβαση σε κυτταρικό επίπεδο για την αποσόβηση των επιπλοκών, όπως είναι η μικροδιάλυση, για την οποία γίνεται εκτενής αναφορά στη συνέχεια της μελέτης.

Είδη κακώσεων

Οι τραυματικές βλάβες του εγκεφάλου δεν αποτελούν ενιαία οντότητα. Γενικά μπορεί κανείς να τις διακρίνει σε εστιακές και διάχυτες.

Η εστιακή βλάβη προκαλείται συνήθως από άμεσο χτύπημα της κεφαλής και σαν τέτοια θεωρείται η θλάση, η ρήξη εγκεφαλικής ουσίας και η δημιουργία αιμορραγίας ή αιματώματος είτε στον επισκληρίδιο, υποσκληρίδιο και υπαραχνοειδή χώρο, είτε στο εγκεφαλικό παρέγχυμα. Τα ενδοεγκεφαλικά αιματώματα είναι αρκετά συχνά (23% σε βαριές ΚΕΚ), ενώ τα επισκληρίδια αρκετά σπάνια (3%)^{11,12}. Η διάχυτη βλάβη προκαλείται συνήθως έμμεσα, από απότομη κίνηση της κεφαλής λόγω μεγάλης επιτάχυνσης ή επιβράδυνσης, όπως συμβαίνει στα τροχαία ατυχήματα. Περιλαμβάνει το γενικευμένο εγκεφαλικό οίδημα και την διάχυτη αξονότμηση (diffuse axonal injury).

Εστιακές βλάβες :

Τα **εγκεφαλικά αιματώματα** αποτελούν συλλογή αίματος, είτε ενδοπαρεγχυματική είτε εξωπαρεγχυματική και συμπεριφέρονται ως χωροκατακτητικές εξεργασίες απωθώντας την εγκεφαλική ουσία. Απεικονίζονται, ανάλογα με τη θέση τους, ως υπέρπυκνες βλάβες άλλοτε άλλου σχήματος.

Ως **εγκεφαλική θλάση** χαρακτηρίζεται η καταστροφή, αναστρέψιμη ή μη, του εγκεφαλικουπαρεγχύματος. Συνοδεύεται από οίδημα, μικροαιμορραγίες, αντίδραση της μικρογλοίας και αργότερα σχηματισμού ουλώδους ιστού από νευρογλοία. Με την CT οι θλάσεις τις πρώτες ώρες είναι ισόπυκνες, γιατί μελετώνται καλύτερα με τη μαγνητική τομογραφία.

Διάχυτες βλάβες : Το **εγκεφαλικό οίδημα** (ενδοκυτταριο, εξωκυτταριο ή μεικτού τύπου) προκαλεί αύξηση του όγκου του εγκεφάλου. Μπορεί να οφείλεται είτε

δύο , χωρίς όμως αύξηση του ενδοαγγειακού όγκου. Αυτή η κατάσταση χαρακτηρίζεται παθολογοανατομικά ως εγκεφαλικό οίδημα, το οποίο οφείλεται σε διαταραχή της λειτουργίας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (ΑΕΦ).

Υπενθυμίζεται ότι τον ΑΕΦ αποτελούν τα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών του εγκεφάλου, τα οποία σε αντίθεση με ότι συμβαίνει στα τριχοειδή του υπολοίπου σώματος είναι πολύ στενά συνδεδεμένα μεταξύ τους, ενώ στα μεταξύ τους κενά καταλήγουν προσεκβολές νευρογλοιακών κυττάρων⁸⁸. Η κατασκευή αυτή εμποδίζει την δίοδο μεγαλομοριακών υδρόφιλων ουσιών, ενώ επιτρέπει τη διακυτταρική μεταφορά λιποδιαλυτών ουσιών. Εξαιρέση του φαινομένου είναι η γλυκόζη και ορισμένα αμινοξέα, τα οποία αν και δεν είναι λιποδιαλυτές ουσίες διαπερνούν τον ΑΕΦ εξ' αιτίας της μοριακής τους δομής. Υπάρχουν όμως και περιοχές του εγκεφάλου όπου η κατασκευή αυτή δεν είναι τόσο συμπαγής όπως είναι το χοριοειδές πλέγμα , η νευροϋπόφυση, το μέσο έπαρμα, το κωνάριο και η υπεροπτική ακρολοφία, όπου η χαλαρότητα αυτή ίσως να έχει σχέση με την αυξημένη παραγωγή νευροδιαβιβαστικών ουσιών.

Το εγκεφαλικό οίδημα μπορεί να είναι τοπικό ή γενικευμένο και διακρίνεται σε αγγειογενές, κυτταροτοξικό, ωσμωτικό, ισχαιμικό και υδροστατικό .

Αναλυτικά :

Αγγειογενές οίδημα: Εμφανίζεται κυρίως σε τραύμα, όγκο ή φλεγμονή και χαρακτηρίζεται από τη συσσώρευση οιδηματικού υγρού στον εξωκυττάριο χώρο. Απεικόνιση : Με την CT απεικονίζεται με την μορφή υπόπυκνων περιοχών, κυρίως στην λευκή ουσία, με μικρές προσεκβολές προς την φαιά ουσία υπό την μορφή ψευδοποδίων. Αναλόγως του μεγέθους του οιδήματος συμπιέζονται οι κοιλίες και μετατοπίζονται οι δομές της μέσης γραμμής, λαμβάνει δηλαδή χαρακτήρες χωροκατακτητικής εξεργασίας

Μηχανισμός: Στις περισσότερες περιπτώσεις οι αλλαγές στον ΑΕΦ πιστεύεται ότι είναι μηχανικές με την μεταφορά μεγάλων μοριακών ενώσεων από το αίμα στον εγκέφαλο, ενώ σε σοβαρότερες καταστάσεις με την μεταφορά ακόμα και πλάσματος¹³. Όταν η μέση αρτηριακή πίεση υπερβεί το ανώτερο όριο λειτουργίας του αυτορρυθμιστικού μηχανισμού (160 mmHg), τότε γίνεται απ'ευθείας μεταβίβαση της πίεσης διαχύσεως στα τριχοειδή, προκαλώντας αύξηση της ροής και διαστολή. Πιστεύεται ότι έτσι το ενδοθήλιο των τριχοειδών δέχεται ισχυρή τάση και μεγαλώνει το χάσμα μεταξύ των κυττάρων του. Το ίδιο συμβαίνει και όταν η μέση αρτηριακή πίεση κατέβει κάτω από το κατώτερο όριο αυτορρύθμισης (60mmHg). Αν οι συνθήκες

τον ΑΕΦ και αναπτύσσεται εγκεφαλικό οίδημα, με αποτέλεσμα να παρατηρείται στο εγκεφαλικό παρέγχυμα και ιδιαίτερα στην λευκή ουσία αύξηση της περιεκτικότητας σε νερό, πρωτεΐνες και Na^+ , ενώ ελαττώνεται το K^+ .

Κυτταροτοξικό οίδημα : Είναι η κατακράτηση Na^+ και νερού ενδοκυτταρικά. Μπορεί να προσβάλλει νευρώνες, νευρογλοιακά κύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα και τα έλυτρα της μυελίνης. **Μηχανισμός** : Αποδίδεται σε ανεπαρκή λειτουργία της αντλίας Na^+/K^+ στο επίπεδο της κυτταρικής μεμβράνης, ενώ ο ΑΕΦ είναι φυσιολογικός. Απαντάται σε υποξυγοναιμικές – ισχαιμικές καταστάσεις και σπανιότερα σε ηλεκτρολυτικές ή μεταβολικές διαταραχές, δηλητηριάσεις ή μηνιγγίτιδα. Εντοπίζεται τόσο στην λευκή όσο και στην φαιά ουσία. **Απεικόνιση** : στη CT απεικονίζεται σαν υπόπυκνες περιοχές συμμετρικές και στα δύο ημισφαίρια με συμμετοχή και των υποφλοιωδών πυρήνων της φαιάς ουσίας. Αναλόγως του βαθμού του οιδήματος συμπιέζεται το κοιλιακό σύστημα αμφοτερόπλευρα.¹⁴.

Ωσμωτικό οίδημα : Είναι αποτέλεσμα διαταραχής της ωσμωτικής σχέσης μεταξύ ΕΝΥ-εξωκυττάριου υγρού και πλάσματος. Εντοπίζεται τόσο στην λευκή ουσία όπου είναι εξωκυττάριο, όσο και στην φαιά ουσία όπου είναι ενδοκυττάριο. Το υγρό του οιδήματος είναι υποτονικό διήθημα του πλάσματος. **Μηχανισμός** : αποδίδεται σε υποωσμωτικότητα του πλάσματος. Παρατηρείται σε υπονατριαιμία ($\text{Na}^+ < 120\text{mEq/L}$) και κλασικό παράδειγμα είναι η δηλητηρίαση εξ ύδατος.

Υδροστατικό οίδημα : Παρατηρείται μετά από οξεία υπέρταση και αναπτύσσεται με τον μηχανισμό που περιγράφηκε στο αγγειογενές οίδημα. Η διαφορά του υδροστατικού από το αγγειογενές οίδημα είναι ότι στο υδροστατικό η συγκέντρωση πρωτεϊνών στο οιδηματικό υγρό είναι ελάχιστη. Εντοπίζεται στην λευκή ουσία και οφείλεται σε διαταραχή των επενδυματικών κυττάρων των τοιχωμάτων των κοιλιών, απ' όπου εξέρχεται ΕΝΥ και είναι εξωκυττάριο. **Απεικόνιση** : Με την CT απεικονίζεται με την μορφή υπόπυκνων εστιών στην λευκή ουσία περικοιλιακά, που είναι πιο έκδηλες στα πρόσθια πλάγια τμήματα των μετωπιαίων κεράτων. Η φαιά ουσία απεικονίζεται φυσιολογική¹⁴.

Μηχανισμός : Αποδίδεται σε αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση. Ο ΑΕΦ παραμένει άθικτος.

Η διάχυτη αξονότμηση (ΔΑ) . Η διάχυτη αξονότμηση συναντάται σε 3 ανατομικά περιοχές οι οποίες εμπλέκονται διαδοχικά από τους επιτολούς στους εν το

βάθει ιστούς και αυξανόμενης της βαρύτητας της κάκωσης, ήτοι: 1) Στην λευκή ουσία των ημισφαιρίων (στάδιο 1 – μέτρια ΚΕΚ) με συχνότητα 67% 2) Στο μεσολόβιο (οπίσθιο τμήμα – στάδιο 2) με συχνότητα 21% 3) Στην οπισθοπλάγια επιφάνεια του ανώτερου εγκεφαλικού στελέχους (στάδιο 3)¹⁵.

Μηχανισμός-ιστοπαθολογία : Είναι από τους πλέον κοινούς τύπους πρωτοπαθούς εγκεφαλικής βλάβης σε ασθενείς με βαρεία ΚΕΚ., οι δε συνέπειες της ΔΑ είναι από τις πλέον συχνές αιτίες δυσμενούς κλινικής έκβασης σε ασθενείς με ΚΕΚ. Ιστολογικά στην οξεία φάση οι μικροσκοπικές αλλαγές που επέρχονται χαρακτηρίζονται από πολλαπλές δίκην σφαιριδίων συρρικνώσεις των νευραξόνων, καθώς και από πολυάριθμες περιαγγειακές αιμορραγίες. Επιπρόσθετα μη ειδικές αλλοιώσεις αναπτύσσονται στο διάστημα των πρώτων εβδομάδων (πρόκειται για αντιδραστικές αλλοιώσεις των αστροκυττάρων, πολλαπλασιασμός του ενδοθηλίου και συσσώρευση μακροφάγων που περιέχουν αιμοσιδηρίνη στα σημεία διατομής των νευραξόνων)¹⁶.

Η διάχυτη αξονότμηση συναντάται σε τρεις ανατομικά περιοχές, οι οποίες εμπλέκονται διαδοχικά από τους επιπολής στους εν τω βάθει ιστούς και αυξανόμενης της βαρύτητας της κάκωσης. 1) Στην λευκή ουσία των ημισφαιρίων (στάδιο 1 – μέτρια ΚΕΚ) με συχνότητα 67% 2) Στο μεσολόβιο (οπίσθιο τμήμα – στάδιο 2) με συχνότητα 21% 3) Στην οπισθοπλάγια επιφάνεια του ανώτερου εγκεφαλικού στελέχους (στάδιο 3)¹⁵.

Απεικόνιση : Η ΔΑ δεν είναι ορατή με την αξονική τομογραφία λόγω του γνωστού μειονεκτήματός της στην απεικόνιση μη αιμορραγικών βλαβών, καθώς και στην δυσχέρεια απεικόνισης βλαβών στην περιοχή του εγκεφαλικού στελέχους . Η MRI είναι η μέθοδος εκλογής για την διάγνωση και αξιολόγηση της διάχυτης αξονότμησης.

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΡΑΝΙΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΚΑΚΩΣΗ

Ένα ποσοστό 10% των ΚΕΚ χρήζει άμεσης χειρουργικής επέμβασης¹⁴, ενώ το υπόλοιπο των ασθενών αντιμετωπίζεται συντηρητικά. Είναι απαραίτητη η παρακολούθηση των εγκεφαλικών λειτουργιών, με σκοπό την αποφυγή όλων εκείνων των παραγόντων που θα επιδείνωναν την ήδη εγκατεστημένη πρωτοπαθή βλάβη, καθώς και η όσο το δυνατόν πιο έγκαιρη αναγνώριση των δευτεροπαθών βλαβών και η άμεση αντιμετώπισή τους.

Για τον σκοπό αυτό έχουν θεσπιστεί ειδικά πρωτόκολλα αντιμετώπισης ασθενών με τραυματική βλάβη εγκεφάλου. Ασθενείς με σοβαρή ΚΕΚ απαιτούν συνεχή μέτρηση και καταγραφή των ζωτικών παραμέτρων της εγκεφαλικής λειτουργίας (monitoring), το οποίο κρίνεται απαραίτητο για την καλύτερη έκβαση των ασθενών¹⁷⁻²⁰.

Η μέτρηση της ενδοκρανιακής πίεσης (ICP) και της πίεσης άρδευσης του εγκεφάλου (CPP) κρίνεται απαραίτητη σε όλους τους ασθενείς με $GCS \leq 8$, με τις οδηγίες να συστήνουν τη διατήρηση της CPP άνω των 70 mmHg^{19,21}. Προτείνεται επίσης η χρήση βελτιωμένου monitoring της βιοχημείας του εγκεφάλου με την μικροδιάλυση, καθώς και καλύτερη κατανόηση της πρωτοπαθούς βλάβης με τον μαγνητικό συντονισμό, με σκοπό την καλύτερη ποιότητα των εργασιών και την εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων, που αφορούν τις σοβαρές ΚΕΚ¹⁹.

Ενδοκρανιακή πίεση (Intracranial Pressure-ICP)

Ως ενδοκρανιακή πίεση (ICP) ορίζεται η πίεση που μετριέται στην ενδοκρανιακή κοιλότητα. Παριστά την πίεση ισορροπίας στην οποία έχουμε παραγωγή ENY ίση με την απορρόφηση του. Στους ενήλικες κυμαίνεται από 0-10 mmHg με ανώτατη φυσιολογική τιμή τα 15mmHg και στα παιδιά μέχρι 5 mmHg. Η ICP μεταβάλλεται φυσιολογικά με την αναπνοή (μετάδοση ενδοθωρακικής πίεσης), με την θέση της κεφαλής (μεταβολές στην φλεβική παροχέτευση) και παρουσιάζει ταλαντώσεις που ακολουθούν τις μεταβολές της αρτηριακής πίεσης (συστολή-διαστολή). Μεγάλες αυξήσεις προκαλούνται από το βήχα, την ένταση και την χρήση θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης^{22,23}. Το περιεχόμενο του ενδοκρανιακού χώρου, δηλαδή ο εγκέφαλος (1400ml), το ενδοκρανιακό εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) (75ml), και το αίμα (75ml), βρίσκονται μεταξύ τους σε ισορροπία. Όταν κάποιο από τα συστατικά του ενδοκρανιακού χώρου αυξηθεί τότε τα υπόλοιπα γίνουν αντίστοιχο όγκο έτσι ώστε να

διατηρείται η ICP φυσιολογική. Ο ίδιος αντισταθμιστικός μηχανισμός λειτουργεί και όταν παρουσιασθεί στον ενδοκρανιακό χώρο κάτι καινούργιο όπως όγκος ή αιμάτωμα, με διαφυγή αρχικά ENY και στην συνέχεια φλεβικού αίματος από την ενδοκρανιακή κοιλότητα.

Αυτή η ικανότητα του ενδοκρανιακού περιεχομένου να συμπίεζεται ονομάζεται *ενδοτικότητα* (compliance). Υπάρχει μια αντίστροφη σχέση ενδοτικότητας και ICP. Όσο η ενδοτικότητα διατηρείται σε υψηλά επίπεδα, τόσο η ICP είναι χαμηλή. Έτσι, θα έχουμε υψηλή ενδοτικότητα, όταν μεγάλες αλλαγές στον όγκο προκαλούν μικρή μεταβολή στην ICP. Η ενδοτικότητα του ενδοκρανιακού περιεχομένου έχει κάποιο όριο, πέρα από το οποίο αν συνεχισθεί η προσθήκη όγκου, τότε αυξάνει η ενδοκρανιακή πίεση, που στην αρχή είναι μικρή αλλά στην συνέχεια παρουσιάζει κατακόρυφο άνοδο.

Η αύξηση της ICP αποτελεί δυστυχώς ένα καθυστερημένο φαινόμενο που υποδηλώνει την εξάντληση των αντισταθμιστικών μηχανισμών του εγκεφάλου. Γι' αυτό και η έγκαιρη ανίχνευση της μεταβολής της ευενδοτότητας αποτελεί ένα πολύ χρήσιμο δείκτη.

Η αρχικά χρησιμοποιούμενη μέθοδος της έγχυσης φυσιολογικού ορού δεν χρησιμοποιήθηκε ευρέως, αφ' ενός λόγω των κινδύνων της αύξησης της ICP και της μόλυνσης και αφ' ετέρου, λόγω ενίοτε της δυσκολίας καθετηριασμού του κοιλιακού συστήματος στις ΚΕΚ.

Πρόσφατα αναπτύχθηκε μια μέθοδος συνεχούς μέτρησης και καταγραφής της ευενδοτότητας του εγκεφάλου μέσω ενός καθετήρα ενδοκρανιακής πίεσης, ο οποίος φέρει δύο αυλούς με ένα μικρό μπαλονάκι στην κορυφή του, όπου μπορεί να προστίθεται και να αφαιρείται κυκλικά μικρή ποσότης υγρού (0,2 ml) μέσα στο κοιλιακό σύστημα. Μετρώντας την απάντηση της ICP στον προστιθέμενο όγκο υπολογίζεται λεπτό προς λεπτό η ευενδοτότητα του εγκεφάλου.

Οι μηχανισμοί της αύξησης της ICP σε πρωτοπαθή εγκεφαλική βλάβη είναι δύο: Ο αγγειακός και ο μη αγγειακός μηχανισμός.

Στον αγγειακό μηχανισμό συμπεριλαμβάνεται αφ' ενός η ενεργητική αγγειοδιαστολή των αρτηριδίων και αρτηριολίων ως ανταπόκριση στην ελαττωμένη πίεση άρδευσης, όταν ο αυτορρυθμιστικός μηχανισμός είναι ακέραιος και αφ' ετέρου η παθητική αγγειοδιαστολή από την αυξημένη πίεση άρδευσης, όταν ο αυτορρυθμιστικός μηχανισμός έχει καταρρεύσει. Και στις δύο περιπτώσεις έχουμε αύξηση του όγκου του αίματος²⁴⁻²⁷ Ο αγγειακός μηχανισμός είναι το αίτιο στα 2/3 των περιπτώσεων με αυξημένη ICP²⁸.

Στον μη αγγειακό μηχανισμό συμπεριλαμβάνονται όλοι οι τύποι του εγκεφαλικού οιδήματος, καθώς και οποιαδήποτε παρεμπόδιση στο σύστημα κυκλοφορίας και απορρόφησης του Ε.Ν.Υ.

Για την ανάγκη μέτρησης της ICP. στον κωματώδη άρρωστο με πρωτοπαθή εγκεφαλική βλάβη και ιδιαίτερα με ΚΕΚ, δεν υπάρχει πλέον αμφιβολία^{29,30,31}. Εξάλλου ούτε η κλίμακα Γλασκώβης αλλά ούτε και τα ευρήματα της αξονικής τομογραφίας αποτελούν κριτήρια για το ποιοι άρρωστοι θα παρουσιάσουν ενδοκρανιακή υπέρταση και ποιοί όχι³².

Η ICP. δεν είναι πάντα ομοιόμορφη σ' όλη την ενδοκρανιακή κοιλότητα. Είναι δυνατό να υπάρχει αυξημένη πίεση στο παρέγχυμα (ιστική πίεση) στο ένα ημισφαίριο εξαιτίας μιας μάζας π.χ. αιμάτωμα, τη στιγμή που η πίεση στο άλλο ημισφαίριο είναι φυσιολογική³³. Παρ' όλο που ο ενδοκρανιακός χώρος θεωρητικά είναι ενιαίος, φαίνεται πως το δρέπανο και το σκηνίδιο της παρεγκεφαλίδας διαμερισματοποιούν αυτόν τον χώρο, εμποδίζοντας την μετάδοση πιέσεων³⁴. Επίσης είναι δυνατόν η ιστική πίεση να είναι αυξημένη, ενώ η ενδοκοιλιακή πίεση να είναι χαμηλή³⁵.

Η τοποθέτηση της κεφαλής σε 30° περίπου υψηλότερα από το σώμα βοηθάει στην ελάττωση της ICP. αυξάνοντας την φλεβική παροχέτευση, χωρίς να μειώνει την πίεση διαχύσεως ή την ροή του αίματος στον εγκέφαλο³⁶, αρκεί η αρτηριακή πίεση να διατηρείται σε ικανοποιητικό ύψος³⁷.

Η πρώτη συστηματική μέτρηση της ICP. με κλινική αξιολόγηση έγινε από τον Lundberg το 1960 με κοιλιακό καθετήρα, στον οποίο επίσης οφείλεται και η πρώτη συνεχής καταγραφή των κυμάτων της ICP. Τις περιοδικές εμφανίσεις των κυμάτων που παρατήρησε τις περιέγραψε ως εξής:

Κύματα Α ή plateau waves: Αιφνίδιες και παρατεταμένες αυξήσεις της ICP (50-80 mmHg), διάρκειας 5 έως 20 λεπτών. Σήμερα αποδίδονται σε αύξηση του όγκου του αίματος³⁸ και σε ελαττωμένη ευενδοτότητα²⁶.

Κύματα Β: Οξυκόρυφα κύματα ύψους μέχρι και 30 mmHg, με συχνότητα 1-2 το λεπτό. Η κλινική σημασία τους δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί.

Κύματα C: Μικρά ρυθμικά κύματα με συχνότητα 5-8 το λεπτό. Εμφανίζονται όταν η ICP είναι αυξημένη και ο ρόλος τους τελευταία έχει υποβαθμιστεί.

Η φυσιολογική κυματομορφή της ICP έχει παρεμφερή στοιχεία με την αρτηριακή κυματομορφή. Όταν το καταγραφικό χαρτί κινείται με ταχύτητα 25 cm/sec, τότε καταγράφεται η σφυγμική κυματομορφή της ICP. Σ' αυτήν την ταχύτητα και σε άτομα με φυσιολογική ICP καταγράφεται ένα κύμα, που αποτελείται από 3 κορυφές και μια εγκοπή. Την P₁ που είναι η υψηλότερη, την ακολουθούν η P₂ και η P₃ σε κατιούσα οδοντωτή πορεία²².

Εγκεφαλική αιματική ροή – Πίεση Άρδευσης του Εγκεφάλου

Η αυξημένη ICP, δεν προκαλεί μόνη της απ'ευθείας βλάβες στον εγκέφαλο, αλλά δευτεροπαθώς από την ισχαιμία, που οφείλεται στην ελαττωμένη εγκεφαλική αιματική ροή (cerebral blood flow-CBF).

Ο εγκέφαλος έχει μικρή ικανότητα αποθήκευσης και ως εκ τούτου χρειάζεται μια σχεδόν σταθερή ροή αίματος, που να τον προμηθεύει οξυγόνο, γλυκόζη και άλλα απαραίτητα συστατικά για τις λειτουργικές του ανάγκες. Η φυσιολογική ροή του αίματος στον εγκέφαλο είναι περίπου 50ml/100gr/min. Η ρύθμιση της ροής γίνεται στο επίπεδο των προτριχοειδών αγγείων και φαίνεται να επηρεάζεται από ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες.

Ονομάζεται **αυτορρύθμιση** η ικανότητα του εγκεφάλου να διατηρεί σταθερή αιματική ροή, σε ένα ευρύ φάσμα διακύμανσης της αρτηριακής πίεσης. Αυτό το πετυχαίνει μεταβάλλοντας την αντίσταση των αγγείων. Όταν η μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ) κατεβεί κάτω από 60 mmHg περίπου, τα αγγεία του εγκεφάλου βρίσκονται στην μέγιστη αγγειοδιαστολή τους και η ροή του αίματος ακολουθεί παθητικά την Α.Π. Όταν η Μ.Α.Π. υπερβεί τα 150-170 mmHg, όπου τα αγγεία βρίσκονται στην μέγιστη συστολή τους, επέρχεται βίαιη διάνοιξη (παθητική αγγειοδιαστολή) και ρήξη του ΑΕΦ.

Χημικός έλεγχος της εγκεφαλικής αιματικής ροής

Η μερική πίεση του οξυγόνου (P_{aO_2}) και του διοξειδίου του άνθρακος (P_{aCO_2}) στο αρτηριακό αίμα έχουν άμεση επίδραση στην εγκεφαλική αιματική ροή, με πιο σημαντικό την μερική πίεση του CO_2 .

Το CO_2 είναι ένας έμμεσος αγγειοδιασταλτικός παράγοντας που περνάει τον ΑΕΦ και μεταβάλλει στιγμιαία το εξωαγγειακό pH. Για κάθε μεταβολή του P_{aCO_2} κατά 1mmHg, έχουμε μεταβολή της ροής κατά 4%. Εδώ βασίζεται και η άποψη της ελάττωσης της Ε.Π. μειώνοντας τον όγκο του αίματος με υπέρπνοια, που πιστεύεται ότι προκαλείται από την αλλαγή του pH³⁹. Όταν η υποκαπνία διατηρείται για παρατεταμένη περίοδο, η δράση της πάνω στην εγκεφαλική αιματική ροή εξασθενεί προοδευτικά λόγω ελαττώσεως των διτανθρακικών και αποκατάστασης του pH στο ENY (με ημιπερίοδο προσαρμογής περίπου 6 ώρες). Σήμερα είναι γενικά αποδεκτό ότι η παρατεταμένη υπέρπνοια προκαλεί ισχαιμία⁴⁰.

Η PaO_2 προκαλεί επίσης αγγειοδιαστολή όταν κατεβεί κάτω από 50mmHg. Όμως αυξημένη PaO_2 πέραν του φυσιολογικού δεν προκαλεί αγγειοσυσπαση, διότι δεν αυξάνεται ουσιαστικά η περιεκτικότητα του αίματος σε οξυγόνο.

Παρ'όλο που το **εξωκυττάριο H^+** παίζει κάποιο ρόλο στην ρύθμιση του τόνου των εγκεφαλικών αγγείων, εν τούτοις δεν θεωρείται ότι είναι ο κύριος ρυθμιστικός παράγοντας της ροής του αίματος ⁴¹.

Αύξηση της συγκέντρωσης του **εξωκυττάριου K^+** επιφέρει αγγειοδιαστολή, ενώ ακόμη μεγαλύτερη αύξηση προκαλεί αγγειοσυσπαση⁴¹. Ο ρόλος του K^+ επαναπροσδιορίστηκε πρόσφατα σε δύο μοντέλα διέγερσης της παρεγκεφαλίδας. Ανάλογα με το ποια περιοχή της διεγείρεται, έχουμε αύξηση των ιόντων K^+ ικανή να προκαλέσει αγγειοδιαστολή (διέγερση παράλληλων ινών) ή όχι (διέγερση ανιόντων ινών) ^{42,43}.

Έχει διαπιστωθεί ελάττωση του **εξωκυττάριου Ca^{++}** κατά την ισχαιμία και την επιληψία ⁴⁴, αν και δεν θεωρείται το Ca^{++} σημαντικός παράγων για την ρύθμιση της ροής του αίματος. Αυτό που παίζει σημαντικό ρόλο είναι η εισροή του Ca^{++} μέσω της κυτταρικής μεμβράνης στον ενδοκυττάριο χώρο. Η διάμετρος των αγγείων μεταβάλλεται από την δράση του συμπλέγματος ακτίνης – μυοσίνης του τοιχώματος των αγγείων, που συσπάται όταν υπάρχει αυξημένη δραστηριότητα Ca^{++} και χαλαρώνει όταν συμβαίνει το αντίθετο. Η ανεξέλεγκτη είσοδος Ca^{++} προκαλεί το φαινόμενο της αγγειοσυσπασης, που παρατηρείται χαρακτηριστικά στην υπαραχνοειδή αιμορραγία.

Το **ενδοθήλιο** είναι ένας κύριος ρυθμιστής του αγγειακού τόνου σε φυσιολογικές συνθήκες. Ο μηχανισμός με τον οποίο ρυθμίζει τον τόνο των υποκείμενων λείων μυϊκών ινών είναι μέσω απελευθέρωσης παραγόντων που προκαλούν χάλαση. Ο κυριώτερος από αυτούς είναι το **υποοξειδίο του αζώτου (NO)**⁴⁵.

Το **NO** συντίθεται από το αμινοξύ L- αργινίνη παρουσία του ενζύμου συνθετάση NO (NOS). Υπάρχουν τουλάχιστον 3 ισομερή της NOS, εκ των οποίων το ένα, η νευρωνική συνθετάση NO, είναι παρούσα σε συγκεκριμένες περιοχές κεντρικών και περιφερικών νευρώνων. Η νευρωνική συνθετάση χρειάζεται ασβέστιο και καλμοδουλίνη για την ενεργοποίησή της. Το NO παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα τόσο των μεγάλων, όσο και των μικρών εγκεφαλικών αρτηριών και διαχέεται στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων, όπου διεγείρει την υδατοδιαλυτή γουανυλκυκλάση (sGC) και αυξάνει την παραγωγή κυκλικού GMP (cGMP)⁴⁶. Επειδή το NO είναι ένας ισχυρός διαστολέας των εγκεφαλικών αρτηριών, θεωρήθηκε ότι συμμετέχει στην ρύθμιση της εγκεφαλικής κυκλοφορίας κατά την νευρωνική

δραστηριότητα⁴⁷. Τελικά, απ' ό,τι φαίνεται από διάφορες μελέτες, η συμμετοχή του NO στην πρόκληση λειτουργικής υπεραιμίας διαφέρει από την μία περιοχή του εγκεφάλου στην άλλη. Έτσι ενώ στον φλοιό δρα ως «επιτρεπτικός» παράγων, διευκολύνοντας την αγγειοδιαστολή που προκαλείται με άλλους μηχανισμούς⁴⁸, στην παρεγκεφαλίδα το NO που παράγεται κατά την συναπτική δραστηριότητα είναι απολύτως απαραίτητο για την αγγειοδιαστολή⁴⁹.

Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου συμβαίνει σε αρκετές παθοφυσιολογικές καταστάσεις, όπως η οξεία και χρόνια υπέρταση, η υπαραχνοειδής αιμορραγία, η ισχαιμία, η τραυματική βλάβη εγκεφάλου και ο διαβήτης⁵⁰. Η αλληλεπίδραση του NO με το υπεροξείδιο (το υπεροξείδιο αδρανοποιεί το NO in vivo) επηρεάζει το βιολογικό χρόνο ημίσειας ζωής του NO και έχει σαν αποτέλεσμα τον σχηματισμό περοξυνιτρικού, ενός ισχυρού οξειδωτικού που είναι κυτταροτοξικό⁵¹.

Η κυκλοοξυγενάση 2 (COX-2) είναι ένα ένζυμο που παρεμβαίνει στην σύνθεση των προσταγλανδινών και της θρομβοξάνης από το αραχιδονικό οξύ. Στον εγκέφαλο η COX-2 είναι εντοπισμένη στις δενδριτικές απολήξεις των διεγερμένων νευρώνων. Εξ αιτίας της σχέσης της με την συναπτική δραστηριότητα, ελέγχθηκε κατά πόσο συμμετέχει στην αύξηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής κατά την αυξημένη νευρωνική δραστηριότητα.⁵² Φαίνεται ότι συμμετέχει στην αγγειοδιαστολή, αλλά όχι μέσω ενδοθηλιακών παραγόντων. Παράγωγα της COX-2 περιλαμβάνουν την προσταγλανδίνη H-2 που είναι πρόδρομος άλλων προστανοειδών και του σουπεροξειδίου⁵³. Κάποιες προσταγλανδίνες όπως η PGE2 είναι αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες, ενώ το σουπεροξείδιο είναι ισχυρό χαλαρωτικό των λείων μυϊκών ινών⁵⁴.

Νευρογενής έλεγχος της εγκεφαλικής αιματικής ροής

Ο κύκλος του Willis και μέρος της βασικής αρτηρίας με τους κύριους διακλαίνοντες κλάδους τους, δέχονται αισθητικές ίνες από το τρίδυμο Τα εν τω βάθει αγγεία του εγκεφάλου δέχονται αδρενεργικές ίνες από το άνω αυχενικό γάγγλιο, ενώ στα αγγεία της χοριοειδούς μήνιγγος διανέμονται αδρενεργικές και χολινεργικές ίνες. Οι κεντρικές προβολές των περιαγγειακών αισθητικών νεύρων καταλήγουν στο σύμπλεγμα των τριδυμικών πυρήνων, τον ραχιαίο κινητικό πυρήνα του πνευμονογαστρικού και στα πρόσθια κέρατα του δεύτερου αυχενικού μυελοτόμιου.

Οι συμπαθητικές ίνες δεν φαίνονται να παίζουν ιδιαίτερο ρόλο στην ρύθμιση της εγκεφαλικής αιματικής ροής, (η μέγιστη συμπαθητική διέγερση ελαττώνει την εγκεφαλική αιματική ροή μόνο κατά 20%), αλλά η δραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος μπορεί να τροποποιήσει σημαντικά την αυτορρύθμιση. Η συμπαθητική διέγερση μεταθέτει την καμπύλη αυτορρύθμισης προς τα δεξιά κι έτσι η εγκεφαλική κυκλοφορία μπορεί να ανεχτεί οξείες αρτηριακές υπερτάσεις ενισχύοντας την αγγειοσύσπαση⁵⁵. Το ίδιο συμβαίνει και με τις παρασυμπαθητικές ίνες που περιέχουν μεγαλομοριακές ενώσεις με αγγειοδιασταλτική δράση όπως είναι η ακετυλοχολίνη.

Ο ρόλος του τριδύμου στον αγγειόσπασμο από υπαραχνοειδή αιμορραγία δεν είναι ακόμα γνωστός, ενώ έχει παρατηρηθεί ότι σε θερμοπληξία του Γασσερίου γαγγλίου έχουμε αγγειοδιαστολή και αύξηση της ροής⁵⁶.

Η σημασία των $\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$ υποδοχέων που ανακαλύφθηκαν στα αγγεία της χοριοειδούς μήνιγγας του εγκεφάλου δεν έχει διευκρινιστεί^{57,58}.

Μέτρηση της Εγκεφαλικής Αιματικής Ροής.

Η Εγκεφαλική Αιματική Ροή μετρήθηκε το 1945 από τους Kety και Schmidt με βάση την αρχή του Fick και εισποή NO. Στην συνέχεια χρησιμοποιήθηκε ραδιοϊσότοπο Xe-133. Σήμερα χρησιμοποιούνται πιο πολύπλοκες τεχνικές: Single Photon Emission Computed Tomography, Positron Emission Tomography, MRI Angiography, Stable Xe Enhanced CT.

Είναι μέθοδοι δαπανηρές, χρονοβόροι και απαιτούν μετακίνηση του ασθενούς. Χρησιμοποιούνται κυρίως για ερευνητικούς σκοπούς.

Το Διακρανιακό Doppler (TCD) χρησιμοποιείται για την μέτρηση της ταχύτητας της αιματικής ροής κυρίως στην Μέση Εγκεφαλική Αρτηρία. Φυσιολογική τιμή MCAV είναι 55-65 cm/sec.

Αύξηση της ταχύτητας μπορεί να οφείλεται είτε σε υπεραιμία είτε σε αγγειόσπασμο. Στην πρώτη περίπτωση έχουμε και αυξημένη ροή στις εξωκρανιακές καρωτίδες και αυξημένο κορεσμό της αιμοσφαιρίνης στον σφαγιδιτικό βολβό, ενώ επί αγγειόσπασμου έχουμε σταθερή ή μειωμένη ροή αίματος στις έσω καρωτίδες και πτώση του κορεσμού στον σφαγιδιτικό βολβό.

Με το TCD ελέγχεται επίσης η αυτορρύθμιση, μετρώντας μεταβολές στην MCAV από τις μεταβολές στο end-tidal CO₂ και στην αρτηριακή πίεση.

Όπως προαναφέρθηκε, η αποφυγή της ισχαιμίας αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας μετά από την τραυματική βλάβη του εγκεφάλου. Επειδή η συνεχής και παρακλίνια

μέτρηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής δεν είναι εφικτή, αναπτύχθηκαν νέες μέθοδοι οι οποίες επιτρέπουν την συνεχή αξιολόγηση της ομοιόστασης του οξυγόνου στον εγκέφαλο.

Εγκεφαλική αιματική ροή = πίεση εγκεφαλικής διήθησης / εγκεφαλικές αγγειακές αντιστάσεις Όταν υπάρχει αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση, η πίεση που αρδεύει τον εγκέφαλο (πίεση διαχύσεως) ισούται με την μέση αρτηριακή πίεση μείον την ενδοκρανιακή πίεση. Κατώτερη αποδεκτή τιμή είναι τα 60mmHg^{19,59}.

ΠΙΕΣΗ ΑΡΔΕΥΣΗΣ(Cerebral Perfusion Pressure- CPP)

Η CPP αντιπροσωπεύει την κλίση πίεσης από το σύνολο της αγγειακής κοίτης του εγκεφάλου προς το εγκεφαλικό παρέγχυμα κατά τη διάρκεια της εγκεφαλικής αιματικής ροής. Λέγεται πίεση διήθησης και υπολογίζεται από τη σχέση $CPP + MAP - ICP$. Η επίτευξη ορισμένου ύψους CPP αποτελεί το στόχο σε πολλές μονάδες εντατικής θεραπείας και συστήνεται από τις evidence-based οδηγίες του Brain Trauma Foundation^{59,60}.

Ωστόσο, όταν η CPP χρησιμοποιείται ως οδηγός για τη θεραπεία, υπάρχει διχογνωμία για το ποια όρια πρέπει να χρησιμοποιούνται. Το πρωτόκολλο LUND προτείνει ένα κατώτερο όριο στα 50 mm Hg⁶¹, οι αναθεωρημένες οδηγίες του Brain Trauma Foundation προτείνουν ως κατώτερο αποδεκτό όριο τα 60 mm Hg με σύσταση για επίτευξη των 70mmHg, ενώ σε άλλη εργασία προτείνεται ότι τα 80 ή και παραπάνω μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε επιλεγμένους ασθενείς. Η «οδηγία» της διατήρησης της C.P.P σε υψηλά επίπεδα αμφισβητήθηκε από κάποιους ερευνητές, οι οποίοι συμπεραίνουν ότι τα θεραπευτικά πρωτόκολλα θα πρέπει να επικεντρώνονται κυρίως στην ρύθμιση της I.C.P. και ότι η C.P.P. φαίνεται ότι έχει μικρή επίδραση στην πρόγνωση των ασθενών⁶²

Έχουν γίνει κάποιες προσπάθειες να προσδιοριστεί το όριο της CPP για κάθε ασθενή. Μέθοδοι όπως το διακρανιακό doppler, η οξυμετρία του σφαγιτιδικού βολβού, η μικροδιάλυση, η οξυμετρία του εγκεφαλικού ιστού έχουν χρησιμοποιηθεί για το σκοπό αυτό. Μέχρι τώρα δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι μια τέτοια προσέγγιση βελτιώνει την έκβαση, ενώ έχει υποστηριχτεί ακόμα ότι μια ιδιαίτερα υψηλή CPP, μπορεί να σχετίζεται με κακή έκβαση. Σημειώνεται και πάλι ότι υπάρχει ασυμφωνία για τα όρια της CPP που κυμαίνονται από 50 έως 90 mm Hg. Το σκεπτικό για την αύξηση της CPP είναι η αύξηση της αιματικής ροής στις ισχαιμούσες περιοχές. Σημειώνεται ότι έξω από τα όρια της αυτορρύθμισης υπάρχει μια παθητική σχέση ανάμεσα στην C.B.F. και στην C.P.P. Συνεπώς, η αύξηση της CPP οδηγεί σε αύξηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής είτε όταν η CPP βρίσκεται κάτω από το κατώτερο όριο της

αυτορρύθμισης, είτε όταν ο μηχανισμός της αυτορρύθμισης έχει πάψει πλέον να υφίσταται⁶³. Πράγματι, σε τραυματισμό του εγκεφάλου συχνά διαπιστώνεται βλάβη στον μηχανισμό της αυτορρύθμισης και αναμένεται η αύξηση της CPP να οδηγήσει σε αύξηση και της αιματικής ροής στην ισχαιμούσα περιοχή. Παρόλα αυτά το αποτέλεσμα που θα επιφέρει αυτήν την περίπτωση η αύξηση της CPP είναι δύσκολο να εκτιμηθεί και παρά τη μεγάλη αύξηση της CPP, μπορεί τα αποτελέσματα να είναι πενιχρά. Είναι όμως παραδεκτό ότι χωρίς ικανοποιητική CPP, η οξυγόνωση του εγκεφαλικού ιστού υπολείπεται σημαντικά των μεταβολικών του αναγκών⁶⁴.

Μεταβολισμός του νευρώνα

Υπό φυσιολογικές συνθήκες η γλυκόζη είναι η μοναδική ουσία που χρησιμοποιεί ο εγκέφαλος για τις μεταβολικές του ανάγκες. Διαπερνά τον ΑΕΦ με ικανοποιητική ταχύτητα και καταναλώνεται κατά 30% από τα νευρογλοιακά κύτταρα και κατά 70% από τους νευρώνες⁶⁵.

Ο ρυθμός κατανάλωσης της γλυκόζης (Cerebral Glucose Utilization -CGU) είναι ανάλογος της νευρωνικής δραστηριότητας και της εγκεφαλικής αιματικής ροής, ενώ δεν υπάρχει παρόμοια αντιστοιχία για τον ρυθμό κατανάλωσης του οξυγόνου. Η αναντιστοιχία αυτή μεταξύ κατανάλωσης οξυγόνου και γλυκόζης εκπλήσσει, επειδή ο εγκέφαλος θεωρείτο ότι παράγει ενέργεια μέσω αερόβιου μεταβολισμού. Διάφορες υποθέσεις έχουν διατυπωθεί προκειμένου να εξηγήσουν αυτήν την αναντιστοιχία. Μια υπόθεση υποστηρίζει ότι ο μεταβολισμός του εγκεφάλου είναι μερικά αναερόβιος κι έτσι η γλυκόζη μεταβολίζεται αναερόβια σε γαλακτικό οξύ, πιθανόν στα αστροκύτταρα. Πράγματι, κάποιες μελέτες έδειξαν αυξημένη παραγωγή γαλακτικού σε αυξημένη νευρωνική δραστηριότητα⁶⁶. Επίσης, θα χρειαζόταν δυσανάλογη αύξηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής προκειμένου να προσφερθεί στον εγκέφαλο το απαραίτητο οξυγόνο για αερόβιο μεταβολισμό της γλυκόζης κατά την διέγερση⁶⁷. Διατυπώθηκε λοιπόν η υπόθεση ότι όλη η γλυκόζη που παρέχεται στον εγκέφαλο μεταβολίζεται σε γαλακτικό οξύ στα αστροκύτταρα, τα οποία στη συνέχεια το αποδίδουν στους νευρώνες. Εκεί παρουσία οξυγόνου παράγεται τελικώς CO₂ και H₂O μέσω του κύκλου του Krebs στα μιτοχόνδρια.

Η κυτταρική δραστηριότητα παρουσιάζεται με δύο μορφές: Την ωσμωτική και την βιοσυνθετική.

Η ωσμωτική περιλαμβάνει την μεταφορά ιόντων μέσω της κυτταρικής μεμβράνης, καθώς και την αξονική ενδοκυτταρική μεταφορά των μεγάλων μορίων. Αφορά τα ιόντα κυρίως K⁺,

Na^+ και Ca^{++} . Είναι γνωστό ότι η μετάδοση των σημάτων στους νευρώνες γίνεται με την δημιουργία του δυναμικού ενέργειας (ηλεκτρική μετάδοση σήματος) στο εσωτερικό των νευρώνων, που δημιουργείται από την μετακίνηση ιόντων K^+ - Na^+ εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης. Αυτό επιτυγχάνεται με την διέγερση της Na^+ - K^+ -ΑΤΡάσης, που προκαλεί υδρόλυση του ΑΤΡ και απελευθέρωση ενέργειας. Η μετάδοση των σημάτων μεταξύ των νευρώνων γίνεται με τη συναπτική διαβίβαση, που είναι κυρίως χημική (μέσω απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστών). Αυτή ενεργοποιείται από την εισροή ιόντων Ca^{++} ενδοκυττάρια, μέσω διαύλων Ca^{++} που είναι 10 φορές περισσότεροι στην περιοχή της ενεργού ζώνης, ενώ οι διάυλοι Na^+ αφθονούν στην περιοχή του εκφυτικού κώνου, όπου παράγεται το δυναμικό ενέργειας. Η μετασυ-ναπτική είσοδος ιόντων Ca^{++} αποτελεί σημαντικό μηχανισμό κυτταρικής ηλεκτρικής διέγερσης.

Η βιοσυνθετική λειτουργία αφορά την σύνθεση ουσιών. Το μεγαλύτερο τμήμα των γενετικών πληροφοριών που είναι κωδικοποιημένες στο DNA, εκφράζονται στον εγκέφαλο. Αυτό ισχύει για το κάθε ένα από τα 100 δισεκατομμύρια νευρικά κύτταρα του εγκεφάλου. Όπως συμβαίνει και στα άλλα κύτταρα, οι περισσότερες από τις πρωτεΐνες που σχηματίζονται στους νευρώνες χρησιμοποιούνται για την δημιουργία του κυτοσολίου, ενώ μεγάλο ποσοστό αποτελούν οι ουσίες που εκκρίνονται από τα νευρικά κύτταρα.

Ο μεταβολισμός του νευρογλοιακού κυττάρου

Οι ενεργειακές ανάγκες των νευρογλοιακών κυττάρων είναι λιγότερες από αυτές των νευρώνων διότι: α) Τα νευρογλοιακά κύτταρα έχουν λιγότερα μιτοχόνδρια, αλλά και μεγαλύτερη αντοχή σε καταστάσεις υποξίας και υπογλυκαιμίας απ' ό,τι οι νευρώνες.

Οι κύριες λειτουργίες των νευρογλοιακών κυττάρων είναι:

- 1) Χωρίζουν και απομονώνουν ομάδες νευρώνων, προσδίδοντας σταθερότητα και συνοχή στον εγκέφαλο.
- 2) Λειτουργούν ως απορριματοσυλλέκτες, απομακρύνοντας συντρίμματα μετά από κάκωση ή νευρωνικό θάνατο.
- 3) Ρυθμίζουν και διατηρούν σταθερή την συγκέντρωση K^+ στον εξωκυττάριο χώρο (τα αστροκύτταρα έχουν διαύλους εν ηρεμία επιλεκτικούς για το K^+). Επίσης προσλαμβάνουν και απομακρύνουν χημικούς διαβιβαστές κατά τη συναπτική διαβίβαση. Ιδιαίτερα το γλουταμινικό οξύ, που είναι ο κύριος διεγερτικός διαβιβαστής, προσλαμβάνεται στα

αστροκύτταρα , όπου μεταβολίζεται στο αμινοξύ γλουταμίνη και στην συνέχεια επαναπρολαμβάνεται από τους νευρώνες., μια διαδικασία η οποία γίνεται με υψηλό ενεργειακό κόστος⁶⁵.

- 4) Παράγουν την μυελίνη.
- 5) Κατά την ανάπτυξη του εγκεφάλου καθοδηγούν τους νευρώνες (τη μετανάστευση) και την προεκβολή των νευραξόνων.
- 6) Ορισμένα νευρογλοιακά κύτταρα βοηθούν στον σχηματισμό ενός ειδικού, μη διαπερατού επενδύματος στα τριχοειδή αγγεία και φλεβίδια του εγκεφάλου, δημιουργώντας τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.
- 7) Υπάρχουν ενδείξεις ότι παίζουν κάποιο ρόλο στην θρέψη των κυττάρων (πρόσληψη της γλυκόζης από τα αστροκύτταρα)⁶⁵.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΣ ΡΟΗΣ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΤΙΣ ΤΡΑΥΜΑΤΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

Η δραστηριότητα των νευρώνων είναι ο σημαντικότερος παράγοντας ελέγχου της εγκεφαλικής αιματικής ροής. Η λειτουργική σημασία της αύξησης της αιματικής ροής επί αυξημένης νευρωνικής δραστηριότητας έγκειται στην κάλυψη των ενεργειακών αναγκών (σε γλυκόζη και οξυγόνο) του ενεργοποιημένου εγκεφάλου και επιπλέον στην απομάκρυνση της θερμότητας και των μεταβολικών αποβλήτων που συνεπάγεται η νευρωνική δραστηριότητα.

Ο τραυματισμένος εγκεφαλικός ιστός εμφανίζει διαταραχή στην λειτουργία τόσο των νευρώνων όσο και των αγγείων. Τα αγγεία εμφανίζουν ελαττωμένη ικανότητα για αυτορρύθμιση (διαστολή) σε συνθήκες ελαττωμένης αρτηριακής πίεσης ή υποξαιμίας, ενώ οι νευρώνες εμφανίζουν ελαττωμένη ανοχή σε συνθήκες υποξίας-ισχαιμίας μετά από τραυματική βλάβη, συγκρινόμενοι με φυσιολογικό εγκεφαλικό ιστό⁶⁸. Οι μηχανισμοί που προκαλούν την αυξημένη ευαισθησία είναι εν πολλοίς άγνωστοι, αλλά κάποιοι όπως η διαταραγμένη αγγειακή απάντηση στην υπόταση και η βλάβη μέσω υποδοχέων μουςκαρινικών και NMDA έχουν μελετηθεί σε πειραματικές μελέτες σε γάτες και ποντίκια.⁶⁹

Όσον αφορά την μεταβολική δραστηριότητα του εγκεφάλου, αμέσως μετά τον τραυματισμό έχουμε ελάττωση του εγκεφαλικού ρυθμού κατανάλωσης του οξυγόνου (Cerebral

Metabolic Rate of Oxygen-CMRO₂), που διαρκεί όσο διαρκεί το κώμα και αύξηση του εγκεφαλικού ρυθμού κατανάλωσης της γλυκόζης (CMRGlu). Η υπεργλυκόλυση είναι αποτέλεσμα της τοπικής διεγερτικής τοξικότητας, όπου παίρνουν μέρος όλοι οι υποδοχείς του γλουταμινικού και αναστέλλεται από ανταγωνιστές του γλουταμινικού που ενίονται *in situ* μέσω μικροδιάλυσης. Η γλυκόζη χρησιμοποιείται τόσο από τα αστροκύτταρα για την απομάκρυνση των νευροδιαβιβαστών (κυρίως γλουταμίνης), όσο και από τους νευρώνες λόγω της τοπικής διέγερσής τους. Η υπεργλυκόλυση διαρκεί τις πρώτες 6 ώρες και ακολουθείται από ελάττωση που διαρκεί 5 ημέρες^{69,70}. Σημειώνεται ότι σε αυτή τη φάση ο νευρικός ιστός εμφανίζει αυξημένες ενεργειακές ανάγκες. Επιπλέον, πρέπει να απομακρυνθούν τα «μεταβολικά απόβλητα» που συνεπάγεται η αυξημένη νευρωνική δραστηριότητα, καθώς και η παραγόμενη από τις χημικές αντιδράσεις θερμότητα. Η αύξηση της αιματικής ροής επί αυξημένης νευρωνικής δραστηριότητας έχει σημασία για την επιβίωση και τη λειτουργία των νευρώνων. Η ίδια η δραστηριότητα των νευρώνων είναι ο σημαντικότερος παράγοντας ελέγχου της εγκεφαλικής αιματικής ροής.

Ωστόσο η εγκεφαλική αιματική ροή και η αυτορρυθμισή της διαταράσσονται στις κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις. Μπορεί είτε να είναι μεγαλύτερη από τις μεταβολικές ανάγκες του εγκεφάλου, οπότε έχουμε το φαινόμενο της υπεραιμίας, ή να είναι μικρότερη οπότε έχουμε το φαινόμενο της ισχαιμίας.

Κατά την **υπεραιμία** έχουμε αγγειοκινητική παράλυση, με αποτέλεσμα την εμφάνιση παθητικής αγγειοδιαστολής που οδηγεί σε αύξηση του όγκου του αίματος και ενδοκρανιακή υπέρταση. Η υπεραιμία είναι διαφορετική κατάσταση από αυτήν της συμφόρησης, κατά την οποία η αύξηση του όγκου του αίματος λόγω αγγειοδιαστολής δεν συνοδεύεται από αύξηση της αιματικής ροής. Σημειώνεται ότι η συμφόρηση μπορεί να οφείλεται είτε σε αύξηση των αγγειακών αντιστάσεων, είτε σε παρεμπόδιση της παροχέτευσης του φλεβικού αίματος προς τον οβελιαίο κόλπο μέσω των λεπτοφυών φλεβιδίων (lateral lacunae) που εκβάλλουν σ' αυτόν και είναι εξαιρετικά ευαίσθητα στις εξωτερικές πιέσεις (ιστική πίεση ή πίεση ENY).

Μετά από ισχαιμία ακόμη και 30 δευτερολέπτων είναι δυνατό να ακολουθήσει αιματική ροή τριτάσια του φυσιολογικού, δηλαδή μια υπεράρδευση προκαλώντας το φαινόμενο της υπεραιμίας. Το ίδιο φαινόμενο μπορεί να προκληθεί και μετά από συστηματική υπόταση ή υποκαπνία⁷¹.

Ισχαιμία είναι η παθολογική κατάσταση όπου η ροή του αίματος ελαττώνεται τόσο ώστε δεν μπορεί να διατηρηθεί επαρκής κυτταρικός μεταβολισμός ή να διατηρηθεί φυσιολογική διαφορά συγκέντρωσης ιόντων εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης.

Μορφές κυτταρικής βλάβης προκαλούμενες από ισχαιμία

1. **Η εκλεκτική νέκρωση νευρώνων.** Χαρακτηρίζεται από σύντομες περιόδους τοπικής ή σφαιρικής ισχαιμίας, που οδηγούν σε εκλεκτική νέκρωση νευρώνων κυτταρικών πληθυσμών, οι οποίοι είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στην ισχαιμία. Αυτή η βλάβη εμφανίζεται τυπικά καθυστερημένα, ενώ μεσολαβεί μια περίοδος «ωρίμανσης», της οποίας η διάρκεια είναι διαφορετική για κάθε είδος κυτταρικού πληθυσμού⁷².

2. **Η παν-νέκρωση (έμφρακτο) :** Περιλαμβάνει όχι μόνο νευρώνες, αλλά και νευρογλοιακά κύτταρα, καθώς και αγγειακά στοιχεία. Προκαλείται από τοπική ισχαιμία μακράς διάρκειας (π.χ. απόφραξη μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας). Γύρω από το έμφρακτο υπάρχει μια ζώνη κυττάρων, τα οποία ενώ δεν παρουσιάζουν ηλεκτρική δραστηριότητα (καταστολή τόσο των σωματοαισθητικών προκλητών δυναμικών, όσο και της αυτόματης ηλεκτρικής δραστηριότητας) έχουν οριακές μεταβολικές ανάγκες, που σημαίνει ότι δεν είναι νεκρά και θα μπορούσαν να επαναλειτουργήσουν υπό ορισμένες συνθήκες. Η περιεστιακή αυτή ζώνη (penumbra) αποτελεί στόχο θεραπευτικών παρεμβάσεων⁷³.

Έτσι λοιπόν όσο ελαττώνεται η εγκεφαλική αιματική ροή στην περιοχή της penumbra παρατηρούνται οι ακόλουθες μεταβολές: Αρχικά παρατηρείται ελάττωση της σύνθεσης εγκεφαλικών πρωτεϊνών, με τελευταία την διακοπή της σύνθεσης της hsp72 (heat stress protein 72), η οποία διακόπτεται πλήρως σε μείωση της ροής κατά 50%, στην συνέχεια έχουμε την εμφάνιση της γαλακτικής οξέωσης που είναι αποτέλεσμα αναερόβιου μεταβολισμού της γλυκόζης, σε ροή περίπου 35% της τιμής ελέγχου και στην συνέχεια έχουμε ελάττωση της παραγωγής ATP όταν η ροή κατέλθει στο 20% της τιμής ελέγχου, με τελική μετάπτωση στην περιοχή του εμφράκτου, όπου έχουμε την πλήρη διακοπή κάθε μεταβολικής δραστηριότητας και καταστροφή των κυττάρων⁷⁴. Σε γενικές γραμμές ροή < 18ml/100gr/min σηματοδοτεί τα όρια του εμφράκτου⁷³, ενώ για την κατάργηση και της ιοντικής ομοιόστασης τα όρια ίσως να είναι λίγο χαμηλότερα. Εδώ υπεισέρχονται και άλλοι παράγοντες που μπορεί να μεταβάλουν τον ουδό, όπως η υποθερμία, η αναισθησία και διάφοροι νευροπροστατευτικοί παράγοντες, που μπορεί να καταστήσουν τον εγκέφαλο ανθεκτικό και σε χαμηλότερες ροές, σε αντίθεση με την υπερθερμία και την χορήγηση φαρμάκων που αυξάνουν τον μεταβολικό ρυθμό.

3. Διασυναπτική νευρωνική νέκρωση. Τρίτη μορφή ήπιας κυτταρικής βλάβης είναι η διασυναπτική νέκρωση. Οι προσβαλλόμενες περιοχές δεν αποτελούν μέρος των ισχαιμικών περιοχών, αλλά συνδέονται με αυτές μέσω συνάψεων. Πιθανόν ο διασυναπτικός θάνατος να οφείλεται σε ελάττωση της θρεπτικής υποστήριξης αυτών των περιοχών.

Ο κυτταρικός θάνατος που οφείλεται σε ισχαιμία έχει τα βιοχημικά και δομικά χαρακτηριστικά της νέκρωσης, δηλαδή οίδημα του κυττάρου και των ενδοκυτταρικών οργανιδίων, ρήξη μεμβρανών και φλεγμονώδη απάντηση. Παρ' όλα αυτά ο ισχαιμικός θάνατος των κυττάρων μπορεί να έχει τα χαρακτηριστικά του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (απόπτωση), κυρίως σε ισχαιμία μικρής διάρκειας ή στην περιφέρεια τοπικής ισχαιμικής βλάβης. Στην απόπτωση η αποδόμηση του κυττάρου απαιτεί ενέργεια και τα σωματίδια που προκύπτουν απομακρύνονται από κύτταρα απορριματοσυλλέκτες, χωρίς να προκαλέσουν φλεγμονώδη απάντηση.

Ειδικότερα στην τραυματική βλάβη του εγκεφάλου, η εγκεφαλική αιματική ροή (CBF) μετρημένη με ^{133}Xe ελαττώθηκε τις πρώτες 12 ώρες. Παρόμοια η αρτηριο-σφαγιδική διαφορά O_2 ήταν μεγαλύτερη μετατραυματικά, που συνηγορεί με πιθανή πρόωμη ισχαιμία [117]. CerebralBloodFlow(εγκεφαλική αιματική ροή) $< 20\text{ml}/100\text{gr}/\text{min}$ δηλώνει ισχαιμία με φτωχή πρόγνωση, ενώ αν συνυπάρχει και υπόταση ($\Sigma\text{ΑΠ} < 90 \text{ mmHg}$) η θνητότητα αυξάνει πολύ ⁶⁹.

Λειτουργικές συνέπειες της ισχαιμίας και της μειωμένης αιματικής ροής στο νευρικό ιστό.(δευτεροπαθείς βλάβες)

Ο τραυματισμένος εγκεφαλικός ιστός, όπως αναφέρθηκε και πρωτύτερα απελευθερώνει γλουταμινικό οξύ, καθώς και άλλα διεγερτικά –τοξικά αμινοξέα (ασπαρτικό), τα οποία απομακρύνονται από τα αστροκύτταρα. Η διαδικασία αυτή απαιτεί ενέργεια που παρέχεται από τον μεταβολισμό της γλυκόζης. Στην υποξία και την ισχαιμία η έλλειψη οξυγόνου έχει σαν αποτέλεσμα τον αναερόβιο μεταβολισμό της γλυκόζης σε γαλακτικό οξύ και την παραγωγή μόνο 4 μορίων ATP., αντί των 38 που είναι το συνολικό καθαρό άθροισμα στην αερόβια οδό. Εξάλλου λόγω της μειωμένης αιματικής ροής έχουμε και ελάττωση της προσφερόμενης

γλυκόζης. Αποτέλεσμα της αδυναμίας απομάκρυνσης του γλουταμινικού λόγω ενεργειακής έλλειψης είναι η συσσώρευση του γλουταμινικού οξέος στις συνάψεις, που συνοδεύεται από εισροή ιόντων Ca^{++} ενδοκυττάρια, ενεργοποίηση ασβεστιοεξαρτώμενων πρωτεασών και παραγωγή ελευθέρων ριζών, οι οποίες προκαλούν υπεροξειδωση των λιπών και έχουν σαν κύριο στόχο τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα των φωσφολιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης (διεγερτική τοξικότητα του γλουταμινικού) ^{75,76}. Μεγάλη αύξηση του γλουταμινικού οξέος παρατηρείται όταν η ροή του αίματος πέφτει κάτω από 20ml/100gr/min⁷⁷.

Οι περιγραφείσες διεργασίες αφορούν την δευτεροπαθή βλάβη του εγκεφάλου, η οποία ακολουθεί την πρωτοπαθή η οποία εγκαθίσταται την στιγμή της κάκωσης. Η αρχική αιτία για την απελευθέρωση των διεγερτικών αμινοξέων είναι κατά πάσα πιθανότητα η παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου.

Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου είναι άτομα ή μόρια που έχουν ένα ασύζευκτο ηλεκτρόνιο στην εξωτερική τους στιβάδα και είναι ιδιαίτερα δραστικά απέναντι σε μόρια από τα οποία μπορούν να πάρουν το ηλεκτρόνιο που τους λείπει. Τέτοια μόρια-στόχοι μπορεί να είναι νουκλεϊκά οξέα, πρωτεΐνες ή λίπη. Οι κυριώτεροι όμως στόχοι των ελευθέρων ριζών που σχηματίζονται στην δευτεροπαθή βλάβη του εγκεφάλου είναι τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα των φωσφολιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης. Οι πιθανότερες πηγές παραγωγής ελευθέρων ριζών μετά από ΚΕΚ είναι οι εξής: 1) Τα μιτοχόνδρια κατά την φάση της υποξίας 2) Η ενζυματική διεργασία της MAO η οποία μεταβολίζει τις μεγάλες ποσότητες των κατεχολαμινών που εκλύονται κατά το τραύμα. 3) Η μετατροπή της υποξανθίνης και της ξανθίνης σε ουρικό οξύ με την οξειδάση της ξανθίνης. Παρότι ο εγκεφαλικός ιστός παρουσιάζει χαμηλή δραστηριότητα της οξειδάσης της ξανθίνης, τα τριχοειδή του εγκεφάλου έχουν αφθονία αυτού του ενζύμου, η ενεργοποίηση του οποίου μπορεί να προκαλέσει τη δημιουργία μετατραυματικού οιδήματος. 4) Τα ενεργοποιημένα φαγοκύτταρα που προσελκύονται στο σημείο της βλάβης, προσκολλώνται στα τοιχώματα των αγγείων και εκκρίνουν πρωτεΐνες και άλλους παράγοντες και 5) Ο μεταβολισμός του αραχιδονικού οξέος μέσω της κυκλοοξυγενάσης και της λιποοξυγενάσης με τελικό προϊόν την παραγωγή υπεροξειδίου και υδροξυλικών ριζών ^{78,79}.

Επιβαρυντικοί παράγοντες. : Συστηματικοί παράγοντες όπως η υποξυγοναιμία, η αρτηριακή υπόταση, η υπερκαπνία, η σοβαρή υποκαπνία, η υπερπυρεξία, η υπονατρίαζία και η αναιμία, συμμετέχουν πολλές φορές αποφασιστικά στην δευτεροπαθή βλάβη του εγκεφάλου^{80,81}. Η αποφυγή και η διόρθωσή τους αποτελούν τον κύριο στόχο των θεραπευτικών μας παρεμβάσεων

ΜΙΚΡΟΔΙΑΛΥΣΗ

Η μικροδιάλυση είναι μια νέα μέθοδος που άρχισε να χρησιμοποιείται τα τελευταία δέκα χρόνια. Η αρχή λειτουργίας της είναι η διάχυση υδατοδιαλυτών ουσιών διαμέσου ημιδιαπερατής μεμβράνης και χρησιμοποιείται για την συλλογή δειγμάτων εξωκυττάριου υγρού και την μέτρηση διαφόρων ουσιών εντός αυτών^{82-86,87}. Η μέτρηση συγκεκριμένων ουσιών (γλυκόζης, γλυκερόλης, γαλακτικού, πυροσταφυλικού) στο εξωκυττάριο υγρό του εγκεφαλικού παρεγχύματος μπορεί να μας δώσει σημαντικές πληροφορίες για την βιοχημική κατάσταση του εγκεφάλου^{88-91,92,93}.

Ιστορική αναδρομή

Το 1966 οι Bito et al περιέγραψαν έναν σάκο από υλικό με ιδιότητες ημιδιαπερατής μεμβράνης σε σκύλους.

Το 1972 οι Delgado et al ανέπτυξαν τη συσκευή "dialytrode"

Το 1986 οι Tossman and Ungerstedt ανέπτυξαν τη μέθοδο με τη σύγχρονη μορφή.

Το 1990 οι Hillered et al έκαναν την πρώτη εφαρμογή σε εγκέφαλο ανθρώπου.

Το 1995-1996 Η μέθοδος εισήχθη στις μονάδες εντατικής θεραπείας στη Σουηδία ως επιπλέον παράμετρος του εγκεφαλικού monitoring.

Αρχή λειτουργίας του καθετήρα μικροδιάλυσης.

Αρχή λειτουργίας του είναι η παθητική διάχυση υδατοδιαλυτών ουσιών χαμηλού MB (5000-20000 Da) διαμέσου ημιδιαπερατής μεμβράνης. Η διάχυση γίνεται από το εξωκυττάριο υγρό προς το υγρό διάλυσης, μέσω του καθετήρα μικροδιάλυσης.

Ο καθετήρας της μικροδιάλυσης έχει σχεδιαστεί έτσι, ώστε να μιμείται ένα τριχοειδές αγγείο

Διάχυση είναι η τυχαία παθητική διακίνηση ουσιών διαμέσου κυτταρικής μεμβράνης.

Η διάχυση επιτελείται με τη συνήθη κινητική ενέργεια της ύλης και διακρίνεται στην απλή και τη διευκολυνόμενη.

Παράγοντες που επηρεάζουν την διάχυση :

➤ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗ ΜΕΜΒΡΑΝΗ

Ολική επιφάνεια, πάχος και αριθμός πρωτεϊνικών διαύλων ανά μονάδα επιφάνειας

➤ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΠΡΟΣ ΔΙΑΧΥΣΗ ΟΥΣΙΑ

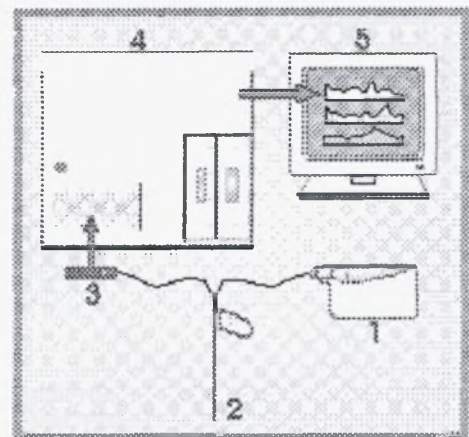
Διαπερατότητα στα λιπίδια της διπλοστοιβάδας και ΜΒ

➤ ΔΙΑΦΟΡΑ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ ΤΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΣΤΙΣ ΔΥΟ ΠΛΕΥΡΕΣ ΤΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ

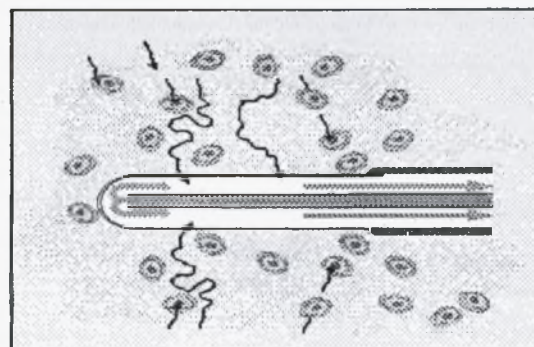
➤ ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ

ΤΟ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΜΕΝΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

- Η αντλία
- Ο καθετήρας
- Το μικροδοχείο συλλογής
- Ο αυτόματος αναλυτής
- Η παρουσίαση των αποτελεσμάτων



Ο ΚΑΘΗΤΗΡΑΣ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΔΙΑΛΥΣΗΣ



Ο καθετήρας της μικροδιάλυσης αποτελείται από ένα συγκεντρικό (ομόκεντρο) σωλήνα, όπου το υγρό έγχυσης εισέρχεται από έναν εσωτερικό αυλό, ρέει προς το κάτω άκρο (απομακρυσμένο), εξέρχεται του αυλού και εισέρχεται στο διάστημα (χώρο) ανάμεσα στον εσωτερικό αυλό και την εξωτερική μεμβράνη της διάλυσης. Εδώ η κατεύθυνση της ροής αντιστρέφεται και το υγρό κινείται προς το εγγύς άκρο του καθετήρα. Στον χώρο αυτό λαμβάνει χώρα η διάλυση, η διάχυση δηλαδή των μορίων μεταξύ του εξωκυττάριου χώρου και του υγρού έγχυσης

Η διαφορά συγκέντρωσης των μορίων είναι ο κύριος παράγοντας που καθορίζει την κατεύθυνση της ροής εκατέρωθεν της μεμβράνης. Σημαντικό ρόλο παίζει η ταχύτητα ροής του υγρού έγχυσης στον καθετήρα της μικροδιάλυσης.

Η ΑΝΤΛΙΑ ΚΑΙ ΤΟ ΥΓΡΟ ΕΓΧΥΣΗΣ

Το υγρό έγχυσης (CNS) είναι ένα ισότονο, αποστειρωμένο διάλυμα, ειδικά σχεδιασμένο για τη μικροδιάλυση στο Κ.Ν.Σ. Η σύστασή του είναι η κάτωθι:

NaCl	147 mmol / L	CaCl ₂	1,2 mmol / L
KCl	2,7 mmol / L	MgCl ₂	0,85 mmol / L

Προσφέρεται σε γυάλινες αμπούλες των 5 ml έτοιμες προς χρήση. (Perfusion fluid CNS P000151)

Η αντλία έγχυσης είναι μια μικρή, ελαφριά αντλία, που λειτουργεί με μπαταρία, συνδέεται στο κύκλωμα και τοποθετείται δίπλα στον ασθενή.

Η ροή έγχυσης 0,3 μl / min εγγυάται υψηλή recovery των ουσιών από το εξωκυττάριο υγρό. Διατίθενται δύο αντλίες CMA 106 και 107, η πρώτη με σταθερή ροή 0,3 μl / min και η δεύτερη με ρυθμιζόμενη ροή από 0,1-5 μl / min.

Ο ΑΥΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΑΛΥΤΗΣ (CMA 600)

Ο αυτόματος αναλυτής είναι ένας χημικός αναλυτής. Διαθέτει την ικανότητα να επεξεργάζεται πολύ μικρούς όγκους δειγμάτων, συνήθως 0,5μl ή λιγότερο. Τέσσερις διαφορετικές αναλύσεις μπορούν να γίνουν ανά δείγμα και τα δεδομένα να αποδοθούν γραφικά

μέσα σε λίγα λεπτά. Δεδομένα από τρεις διαφορετικούς ασθενείς μπορούν να επεξεργάζονται ταυτόχρονα.

Υπάρχουν διαθέσιμα αντιδραστήρια (reagents) για τους πιο σημαντικούς δείκτες του μεταβολισμού των ιστών, της λιπόλυσης και της κυτταρικής καταστροφής.

Ο αναλυτής φέρεται σε ειδικό τροχήλατο και περιλαμβάνει έναν ηλεκτρονικό υπολογιστή, με οθόνη προβολής των αποτελεσμάτων. Υποστηρίζεται από ειδικό λογισμικό (icu pilot-software), σύμφωνα με το οποίο δεδομένα από πολυπαραγοντικό (multimodal) monitoring συλλέγονται από όλες τις συσκευές που περιβάλλουν τον ασθενή. Τα δεδομένα αποδίδονται γραφικά και μπορούν να επεξεργαστούν με οποιοδήποτε συνδυασμό, ώστε να εξαχθούν συμπεράσματα για την κατάσταση του ασθενούς. Όλα τα δεδομένα αποθηκεύονται στην μνήμη του υπολογιστή και μπορούν να ανακληθούν καθώς και να αντιγραφούν σε CD για περαιτέρω μελέτη και επεξεργασία.

Εφαρμογές της Μικροδιάλυσης

Η μικροδιάλυση εκτός από την Νευροχειρουργική βρίσκει εφαρμογές και στην Πλαστική Χειρουργική, στην Καρδιοχειρουργική, στις μεταμοσχεύσεις, στην χειρουργική τραύματος και στην χειρουργική του πεπτικού συστήματος.

Ειδικότερα στην Νευροχειρουργική μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την:

- Καταγραφή των οφειλόμενων σε φάρμακα μεταβολών των επιπέδων των νευροδιαβιβαστών.
- Μέτρηση συγκεντρώσεων ελεύθερων στο εξωκυττάριο υγρό ενδογενών ουσιών.
- Χορήγηση φαρμάκων και τοξικών ουσιών σε συγκεκριμένες περιοχές.
- Μετατροπή τοπικών ιοντικών συγκεντρώσεων.
- Μέτρηση επιπέδων φαρμάκων και μεταβολιτών τους.
- Συσχέτιση νευροδιαβιβαστών με αλλαγές στη συμπεριφορά.
- Ανίχνευση νευροχημικών γεγονότων στον εξωκυττάριο χώρο

Έτσι η μικροδιάλυση έχει εφαρμοστεί σε παθολογικές καταστάσεις του εγκεφαλικού παρεγχύματος , όπως η ν. Parkinson, η επιληψία, η νεοπλασία, η ισχαιμική εγκεφαλική βλάβη, η τραυματική εγκεφαλική βλάβη και η υπαραχνοειδής αιμορραγία.

Μετρώμενες ουσίες

Εκτός από τις μετρώμενες ουσίες στην συγκεκριμένη μελέτη (γλυκόζη, γλυκερόλη, γαλακτικό, πυροσταφυλικό), μπορούν να μετρηθούν και άλλες ουσίες όπως :

Η υποξανθίνη, το γλουταμινικό και το ασπαρτικό οξύ (εκφράζουν την διεγερσιμότητα του εγκεφάλου), καθώς και ρίζες οξυγόνου (η ξανθίνη, το ουρικό οξύ και τα προϊόντα οξείδωσης του π.χ. αλλαντοΐνη).

Φυσιολογικές τιμές

Γλυκόζη	2000 μM (2mM)	Πυροσταφυλικό οξύ	120 μM
Γαλακτικό οξύ	2000 μM (2mM)	Γαλακτικό/ πυροσταφυλικό	15-20
Γλυκερόλη	20-50 μM		

Η συγκέντρωση της γλυκόζης στο εξωκυττάριο υγρό εξαρτάται αφενός μεν από την αιματική ροή (προσφορά γλυκόζης), αφετέρου δε από την ικανότητα του εγκεφαλικού κυττάρου να την προσλαμβάνει και να την χρησιμοποιεί. Η μέτρησή της, επομένως, μας παρέχει σημαντικές πληροφορίες τόσο για την αιμοδυναμική επάρκεια του εγκεφάλου, όσο και για την λειτουργικότητα των επιμέρους κυττάρων του^{88,89,93}

Η γλυκερόλη είναι δομικό συστατικό των φωσφολιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης και η παρουσία της σε υψηλές τιμές στο εξωκυττάριο υγρό αποτελεί δείκτη της κυτταρικής καταστροφής^{90,91,94}

Το Πυροσταφυλικό Οξύ είναι προϊόν της γλυκόλυσης. Παρουσία οξυγόνου εισέρχεται στον Κύκλο του Krebs, ελλείψει δε οξυγόνου μεταβολίζεται σε Γαλακτικό οξύ. Ο λόγος Γαλακτικού / Πυροσταφυλικού είναι ο πιο ευαίσθητος δείκτης εγκεφαλικής ισχαιμίας^{93,95-99}.

Υπεργαλακταιμία μπορεί να οφείλεται είτε σε αυξημένη γλυκόλυση, οπότε αυξάνουν τα επίπεδα τόσο του γαλακτικού όσο και του πυροσταφυλικού (γαλακτικό/πυροσταφυλικό = κ.φ.) είτε σε ιστική υποξία, οπότε ελλείψει οξυγόνου το πυροσταφυλικό οξύ μεταβολίζεται σε γαλακτικό (αύξηση του λόγου γαλακτικό/πυροσταφυλικό). Τέλος, διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας ή ελάττωση της ηπατικής αιματικής ροής μπορεί να οδηγήσει σε ελαττωμένη κάθαρση του γαλακτικού και αύξηση των επιπέδων του στο αίμα¹⁰⁰.

Άμεσα μετά την τοποθέτηση του καθετήρα (τις πρώτες 2 ώρες) παρατηρείται μια αύξηση των επιπέδων του γαλακτικού πού οφείλεται σε τοπική ελάττωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής γύρω από τον καθετήρα της μικροδιάλυσης. Αύξηση τις πρώτες 24-48 ώρες , μπορεί να αντανakλά την μεταβολική απάντηση του εγκεφάλου στο αρχικό τραύμα. Παρατηρήθηκε ταυτόχρονα αύξηση των επιπέδων του γλουταμινικού οξέος που προκαλείται από εκτεταμένες αποπολώσεις των νευρωνικών μεμβρανών, με αποτέλεσμα υπεργλυκόλυση από τα αστροκύτταρα προκειμένου να απομακρύνουν τους τοξικούς διαβιβαστές (δεν αντανakλά ισχαιμία ή υποξία). Αντίθετα επί ισχαιμίας η αύξηση του γαλακτικού συνοδεύεται από μείωση της γλυκόζης, αύξηση του λόγου γαλακτικό/ γλυκόζη και γαλακτικό/πυροσταφυλικό. Επίσης , επιληπτικοί σπασμοί μπορεί να αποτελούν αιτία παροδικής αύξησης του γαλακτικού, καθ'όσον έχουν διαπιστωθεί με ΗΕΓ σε 16% περίπου ασθενών με τραύμα εγκεφάλου υποκλινικοί επιληπτικοί σπασμοί.

Γ. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΣ

Στην μελέτη έλαβαν μέρος 38 ασθενείς (33 άνδρες και 5 γυναίκες), οι οποίοι υπέστησαν τραυματική βλάβη εγκεφάλου, για την οποία απαιτήθηκε εντατική παρακολούθηση και υποστήριξη (κλίμακα Γλασκώβης ≤ 8). Όλοι οι ασθενείς ήταν διασωληνωμένοι, υπό καταστολή και είχαν μηχανική υποστήριξη της αναπνοής κατά την περίοδο της παρακολούθησης.

Στους ως άνω ασθενείς τοποθετήθηκε σύστημα εγκεφαλικού monitoring, εντός του πρώτου δώρου από την εισαγωγή τους στη ΜΕΘ, το οποίο περιελάμβανε:

- Καθετήρα μέτρησης ενδοκρανιακής πίεσης-ICP (ινοπτικός ενδοπαρεγχυματικός της Godman).

- Καθετήρα για τον προσδιορισμό της μερικής πίεσης οξυγόνου του εγκεφαλικού παρεγχύματος- $p_{ti}O_2$ (πολαρογραφικός καθετήρας της Licox τύπου Clark Licox pO_2 probe, GMS, Kiel, Germany), με διάμετρο 0,5mm και περιοχή ευαισθησίας μήκους 7,9mm. Η μέτρηση της μερικής πίεσης του οξυγόνου γίνεται με πολαρογραφική μέθοδο, κατά την οποία η τιμή της $p_{ti}O_2$ μετράται ηλεκτροχημικά, με βάση τις μεταβολές της πολικότητας κατά μήκος του χρησιμοποιούμενου ηλεκτροδίου.

- Καθετήρα μικροδιάλυσης (CMA 70 microdialysis probe, 10mm membrane length, 20kd cut off, CMA, Stockholm, Sweden) για την συλλογή δειγμάτων εξωκυττάριου υγρού και την μέτρηση των επιπέδων της γλυκόζης, της γλυκερόλης, του γαλακτικού και του πυροσταφυλικού οξέος του εγκεφαλικού παρεγχύματος. Τα επιμέρους τμήματα που απαιτούνται για την εφαρμογή της μεθόδου είναι μια αντλία (CMA 106 ή CMA 107, CMA Microdialysis) που παρέχει το υγρό διήθησης (Ringer solution, CMA Microdialysis) με συγκεκριμένη ροή (0,3 $\mu\text{l}/\text{min}$), το μικροφιαλίδιο συλλογής των δειγμάτων και ο αυτόματος αναλυτής (CMA 600; CMA Microdialysis), ο οποίος είναι ένας χημικός αναλυτής που προσδιορίζει την συγκέντρωση των ζητούμενων ουσιών με χρωματογραφική μέθοδο.

Οι τρεις καθετήρες εισέρχονταν στο εγκεφαλικό παρέγχυμα από κοινή οπή κρανιοανάτρησης, δια μέσου ειδικού τριπλού εισαγωγέα (bolt kit της Licox), στο δεξιό μετωπιαίο λοβό επί διάχυτης βλάβης ή σύστοιχα με την βλάβη, όσο το δυνατόν εγκύτερα, σε περίπτωση εστιακής. Η θέση του καθετήρα επιβεβαιωνόταν με αξονική τομογραφία. Οι τιμές

γλυκόζης, γλυκερόλης, γαλακτικού και πυροσταφυλικού οξέος προσδιορίζονταν και καταγράφονταν ανά δίωρο.

Η παρακολούθηση άρχιζε μέσα σε 24 ώρες από τον τραυματισμό του εγκεφάλου και συνεχιζόταν έως:

- Την επείγουσα ή προληπτική αφαίρεση των καθετήρων σε περίπτωση επιλοκής (π.χ. λοίμωξη).
- Την βελτίωση του ασθενούς και την έξοδό του από την Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.
- Τον θάνατο του ασθενούς.

Οι νευροπροστατευτικοί χειρισμοί για την βελτίωση της CPP, τη διατήρηση της οξυγόνωσης και την αποφυγή της ισχαιμίας, ήταν οι ακόλουθοι :

1. Βελτίωση της άρδευσης του εγκεφάλου αυξάνοντας την MAP συνήθως μέχρι 130mmHg
2. Ελάττωση της ICP είτε με χορήγηση μανιτόλης είτε με μέτριο υπεραερισμό ($paCO_2$ 30-35mmHg).
3. Αποφυγή υπερθερμίας και διατήρηση της θερμοκρασίας σε φυσιολογικά επίπεδα.
4. Βελτίωση της οξυγόνωσης του ασθενούς, διατηρώντας τιμή paO_2 100-150mmHg.
5. Διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων αιμοσφαιρίνης αίματος.
6. Χειρουργική αποσυμπίεση ,εφ'όσον κρινόταν αναγκαία.

Η εκτίμηση της κλινικής έκβασης έγινε με την κλίμακα Γλασκώβης εξόδου εξαμήνου (GOS). Θεωρήθηκε καλή έκβαση η καλή και η μέση αποκατάσταση (GOS 5 και 4 αντίστοιχα), ενώ ως κακή θεωρήθηκε η σοβαρή αναπηρία (GOS 3), η φυτική κατάσταση (GOS 2) και ο θάνατος (GOS 1).

Ανάλυση των δεδομένων: Για κάθε ασθενή και για κάθε επιμέρους παράμετρο της μικροδιάλυσης προσδιορίστηκε η μέση τιμή για όλο το διάστημα της μελέτης (10 μέρες – ατομική ολική μέση τιμή) και κατά την διάρκεια 24ωρων διαστημάτων(ημερήσιες μέσες τιμές). Όσον αφορά στις συνεχείς μεταβλητές, αυτές εκφράστηκαν ως μέση τιμή \pm σταθερά απόκλιση (sd) , όταν κατανέμονταν κανονικά και ως διάμεσες τιμές (25⁰-75⁰ εκατοστημόριο) όταν η κατανομή τους δεν ήταν κανονική.Ο έλεγχος της κανονικότητας για τις συνεχείς μεταβλητές στο δείγμα μας έγινε με τη δοκιμασία Smirnov- Kolmogorov. Οι μέσες ή οι διάμεσες τιμές των τιμών μεταξύ των ομάδων συγκρίθηκαν με το Student's t-test ή Mann Whitney U test, αντίστοιχα. Οι ποιοτικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες και

αναλύθηκαν με το Pearson's χ^2 ή με το Fisher's exact test, όταν ο αριθμός ατόμων σε κάθε συνδυασμό μεταβλητών ήταν μικρός¹⁰¹. Η μέση τιμή της CPP διχοτομήθηκε στο επίπεδο των 80 mmHg. , αφού οι ασθενείς με τιμή CPP άνω των 80 mmHg ήταν εκείνοι που παρουσίασαν καλή έκβαση (δοκιμασία χ^2 , fisher test).

Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε το 0,05.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τριάντα οκτώ ασθενείς ,(33 άνδρες και 5 γυναίκες) με μέση ηλικία 43,57 έτη , συμπεριελήφθησαν στη μελέτη .Όλοι οι ασθενείς εισήχθησαν στη ΜΕΘ μέσα στις πρώτες 48 ώρες από τότε που συνέβη η τραυματική κάκωση του εγκεφάλου. Τριάντα ένας από αυτούς αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά και μόνο 7 υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών και η αρχική τους αξιολόγηση με βάση τη βαθμολογία στις κλίμακες GCS και Marshall φαίνονται στους πίνακες 1, 2 .

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών

	ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ	SD	N
Ηλικία των ασθενών	43,57	18,59	38
Φύλο (άνδρες/γυναίκες)			33 / 5

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Αρχική αξιολόγηση των ασθενών

	25 ^η εκ θέση	Διάμεσος(50 ^η)	75 ^η εκ. θέση
Κλίμακα Marshal	3	5	6
Κλίμακα GCS	6	7	8

Έξι μήνες μετά την εισαγωγή τους, η πορεία των ασθενών αξιολογήθηκε ξανά με την κλίμακα GOS. Για πρακτικούς λόγους, οι ασθενείς κατανεμήθηκαν σε 2 ομάδες, σύμφωνα με τη βαθμολογία τους στην κλίμακα GOS. Οι ασθενείς με καλή έκβαση (GOS 4 ή 5) αποτέλεσαν τη μία ομάδα (n=18) και οι υπόλοιποι την άλλη ομάδα (GOS 1,2 ή 3, n=20). (βλ. πίνακας 3) 14 ασθενείς ανάρρωσαν ικανοποιητικά (GOS=5), τέσσερις παρουσίασαν αναπηρία μετρίου βαθμού (GOS=4), ένας ασθενής εμφάνισε σοβαρού βαθμού αναπηρία (GOS=3), κανένας δεν κατέπεσε σε φυτική κατάσταση (GOS=2), ενώ 19 ασθενείς απεβίωσαν (GOS=1).

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Μορφή θεραπείας , τελική έκβαση των ασθενών

	N	Ποσοστό (%)
συντηρητική θεραπεία	31	81,56
χειρουργική θεραπεία	7	18,44
καλή έκβαση	18	47,36
κακή έκβαση	20	52,44

Οι ασθενείς που είχαν καλή έκβαση διέφεραν στατιστικά σημαντικά ως προς τους ασθενείς με κακή έκβαση στην ηλικία, στη βαθμολογία στην κλίμακα Marshall και στο χρόνο

παραμονής στη ΜΕΘ. Η νεαρή ηλικία, η χαμηλή βαθμολογία στην κλίμακα Marshall και η μικρής διάρκειας παραμονή στη ΜΕΘ συσχετίστηκαν με καλή πρόγνωση (πίνακας 4), ενώ δεν βρέθηκε συσχέτιση ανάμεσα στη βαθμολογία στην κλίμακα Γλασκώβης(GCS) κατά την εισαγωγή του ασθενούς και την έκβαση.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Χαρακτηριστικά των ασθενών που συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με την τελική τους έκβαση

	Καλή έκβαση	Κακή έκβαση	P
Ηλικία των ασθενών <i>μέση τιμή, (sd)</i>	34,6 (4,3)	51,7 (3,0)	< 0,00*
Φύλο (άνδρες /γυναίκες)	16 / 2	17 / 3	NS**
Κλίμακα Γλασκώβης	7 (6-8)	8 (6-9)	NS
εισαγωγής			
διάμεσος, (25 ^η ,75 ^η θέση)			
Κλίμακα Marshal	3 (3-5)	6 (6-6)	<0,00***
διάμεσος, (25 ^η ,75 ^η θέση)			
Διάρκεια παραμονής στη			
Μονάδα Εντατικής Θεραπείας	7 (9-13)	8 (5,5-12)	<0,00***
διάμεσος, (25 ^η ,75 ^η θέση)			
Θεραπεία	15 / 3	16 / 4	NS
συντηρητική /χειρουργική)			

* t-test

**NS(Non Significant):μη στατιστικά σημαντικό

*** Mann-Whitney-U-test

Δεδομένα μικροδιάλυσης. Τρεις χιλιάδες εννιακόσια είκοσι δείγματα αναλύθηκαν συνολικά κατά τη νοσηλεία των ασθενών στη ΜΕΘ. Αυτός ο αριθμός σημαίνει έναν μέσο όρο 91 δειγμάτων κατά άτομο (ο αριθμός των δειγμάτων κατά άτομο κυμαινόταν από 21 έως 277). Από τα δείγματα αυτά , μόνον όσα ελήφθησαν μέσα στις πρώτες δέκα ημέρες από τον τραυματισμό συμπεριελήφθησαν στην ανάλυση. Το 1,3% των μετρήσεων που έγινε στα δείγματα αυτά τελικά αποκλείστηκε από τη μελέτη για τεχνικούς λόγους . Ο πίνακας 5 δείχνει τους μέσους όρους για το σύνολο των παραμέτρων της μικροδιάλυσης. Όπως φαίνεται, οι τιμές της γλυκόζης ήταν φυσιολογικές και για τις δύο ομάδες, με τις τιμές στην ομάδα των ασθενών με ευνοϊκή πρόγνωση να εμφανίζουν μεγαλύτερη διακύμανση . Όσον αφορά το λόγο γαλακτικού προς πυροσταφυλικό (LP ratio,L/P), αν και οι τιμές και στις δύο ομάδες βρίσκονταν πάνω από τα φυσιολογικά επίπεδα, (δηλ 15-20), στην ομάδα με την κακή έκβαση ο λόγος ήταν πάνω από τον ουδό που σηματοδοτεί εγκεφαλική ισχαιμία (L/P=25). Τα επίπεδα γλυκερόλης για τους ασθενείς με καλή έκβαση ήταν κάτω από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια , ήτοι κάτω από 50 (ανώτερη μέση τιμή τα 53,165 μg/l), ενώ στην ομάδα κακής έκβασης οι αντίστοιχες τιμές πάνω από αυτό το όριο.

Οι μέσες ανώτερες τιμές του λόγου L/P και της γλυκερόλης ήταν επίσης στατιστικά σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα με την κακή πρόγνωση (πίνακας 6). Η διακύμανση των τιμών του λόγου L/P και της γλυκερόλης ήταν επίσης μεγαλύτερη. Πιο αναλυτικά , η τιμή του λόγου L/P έφτασε μέχρι και 500 φορές πάνω από το φυσιολογικό, ενώ καταγράφηκε τιμή της γλυκερόλης μέχρι και 30 φορές πάνω από το φυσιολογικό. Αντίθετα , οι μέγιστες τιμές που καταγράφηκαν στην ομάδα των ασθενών με καλή έκβαση ήταν πολύ πιο χαμηλές με το λόγο L/P να φθάνει το τετραπλάσιο και τη γλυκερόλη το 10πλάσιο του φυσιολογικού. Οι πλέον ακραίες τιμές αφορούσαν σε δύο ασθενείς , οι οποίοι εμφάνισαν εγκεφαλικό θάνατο και συνέπεσαν χρονικά με την εμφάνιση εγχολεασμού του εγκεφάλου.

Πίνακας 5 . Τιμές των παραμέτρων μικροδιάλυσης για το συνολικό χρόνο μελέτης σε ασθενείς με ευνοϊκή και δυσμενή έκβαση.(διάμεσες τιμές ,25 και 75 θέση)

	Καλή έκβαση	Κακή έκβαση	P
Γλυκόζη(mg/lt)	1,13 (0,78-2,1)	0,98 (0,85-1,39)	NS*
L/P λόγος	24,43 (18,79-27,96)	35,78 (33,53-38,57)	<0,00**
Γλυκερόλη (μg/lt)	39,31 (33,53-53,17)	64,42(43,00- 119,77)	<0,02**

*NS(Non Significant):μη στατιστικά σημαντικό

** Mann-Whitney-U-test

Πίνακας 6. Μέγιστες τιμές των παραμέτρων μικροδιάλυσης για το συνολικό χρόνο μελέτης σε ασθενείς με ευνοϊκή και δυσμενή έκβαση.(διάμεσες τιμές ,25 και 75 θέση)

	Καλή έκβαση	Κακή έκβαση	P
L/Pmax λόγος	43,11(26,92- 48,00)	58,95 (47,48- 132,74)	<0,00*
Γλυκερόλη max (μg/lt)	141,81 (107,63- 192,80)	188,68 (145,24- 302,72)	<0,02*

*** Mann-Whitney-U-test

Ενδοκρανιακή πίεση, Πίεση άρδευσης και έκβαση των ασθενών

Η μέση τιμή ICP άνω των 20 mmHg συσχετίστηκε με κακή έκβαση (πίνακας 7), ενώ η μέση τιμή της CPP άνω των 80 mmHg συσχετίστηκε με την καλή έκβαση των ασθενών (πίνακας 8). Από τους 5 ασθενείς με πολύ υψηλές τιμές ICP , άνω των 40 mmHg, οι 4 που απεβίωσαν είχαν μέση τιμή CPP 55,75mmHg, ενώ ο ένας που επέτυχε GOS εξ=5, είχε τιμή CPP =77mmHg (πίνακας 9). Σημειώνονται ακόμα τα εξής : Από τους 14 ασθενείς με CPP κάτω των 80mmHg , οι 9 απεβίωσαν, 1 κατέπεσε σε φυτική κατάσταση, 1 εμφάνισε σοβαρού βαθμού αναπηρία και μόνο 3 ασθενείς είχαν καλή έκβαση. Αυτό σημαίνει θνητότητα της τάξης του 65 % (9/14) για τιμές της CPP κάτω των 80 mmHg (9/14) (πίνακας 10). Στον επόμενο πίνακα (πίνακας 11) απεικονίζεται η αντίστοιχη κατανομή συχνοτήτων για μέση τιμή της CPP άνω των 80mmHg. Όσοι ασθενείς επιβίωσαν είχαν βαθμολογία GOS 4 ή 5, με τη μεγάλη πλειοψηφία να βρίσκεται στο 5 της σχετικής κλίμακας.

Πίνακας 7. Μέση τιμή ICP και έκβαση των ασθενών 6 μήνες αργότερα

ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ ICP	ΚΑΛΗ ΕΚΒΑΣΗ	ΚΑΚΗ ΕΚΒΑΣΗ	N =38
< 20 mm Hg	15	10	25
> 20 mm Hg	3	10	13
Fisher's test			p < 0.05

Πίνακας 8. Μέση τιμή CPP και έκβαση των ασθενών 6 μήνες αργότερα

ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ CPP	ΚΑΛΗ ΕΚΒΑΣΗ	ΚΑΚΗ ΕΚΒΑΣΗ	N =38
< 80 mm Hg	3	11	14
> 80 mm Hg	15	9	24
Fisher's test			p < 0.05

Πίνακας 9 . Έκβαση των ασθενών με ICP > 40 mm Hg : κλίμακα GOS εξαμήνου και μέση τιμή CPP

GOS	Αριθμός ασθενών (N=5)	Μέση τιμή CPP(mmHg)
1	4	55,75
5	1	77

Πίνακας 10 . Κατανομή των ασθενών με CPP< 80 mm Hg με καλή και κακή έκβαση στην κλίμακα GOS εξαμήνου

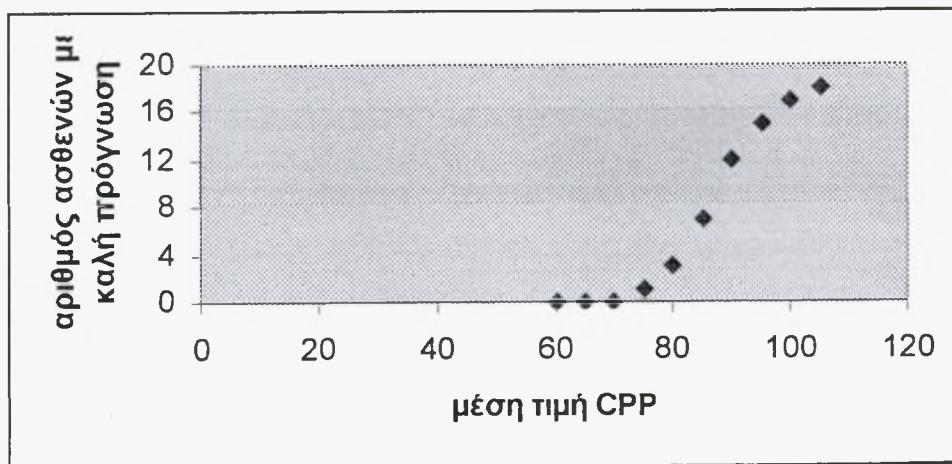
GOS	Αριθμός ασθενών (N=14) Με κακή έκβαση	Αριθμός ασθενών (N=3) Με καλή έκβαση
1	9	0
2	1	0
3	1	0
5	3	3

Πίνακας 11 . Κατανομή των ασθενών με CPP > 80 mm Hg με καλή και κακή έκβαση στην κλίμακα GOS εξαμήνου

GOS	Αριθμός ασθενών (N=9) Με κακή έκβαση	Αριθμός ασθενών (N=15) Με καλή έκβαση
1	9	0
4	0	4
5	0	11

Στο επόμενο διάγραμμα φαίνεται αθροιστικά η αύξηση του αριθμού των ατόμων με καλή έκβαση σε συνάρτηση με την αύξηση της τιμής της CPP.

Διάγραμμα 1. Συνολικός αριθμός ατόμων με βαθμολογία στην κλίμακα GOS εξαμήνου 4 ή 5 και συσχετίσή του με τη μέση τιμή CPP



ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η γνώση των παραγόντων που επηρεάζουν την έκβαση του ασθενούς είναι πολύ σημαντική για τον θεράποντα ιατρό. Του επιτρέπει να επικεντρώνει τις προσπάθειές του στις κρίσιμες για τη ζωή φυσιολογικές παραμέτρους του ασθενούς και να προγραμματίζει και να οργανώνει την παρεχόμενη φροντίδα. Επίσης βοηθά στο να μεγιστοποιηθεί ο λόγος κόστους / ωφέλειας, με προφανή οφέλη για τον ίδιο τον ασθενή, το σύστημα υγείας και γενικότερα το κοινωνικό σύνολο. Απόρροια όλων αυτών είναι να βελτιώνεται το ποσοστό επιβίωσης των ασθενών, η ποιότητα της παρεχόμενης φροντίδας και η ποιότητα της ζωής του ασθενούς, που είναι και το τελικό ζητούμενο των προσπαθειών του ιατρού.

Τα παραπάνω αποκτούν ιδιαίτερη σημασία στην περίπτωση των ασθενών με τραυματική βλάβη εγκεφάλου, όπου ο κίνδυνος της υπολειπόμενης βλάβης και της συνακόλουθης ανικανότητας είναι μεγάλος. Οι πρόοδοι της τεχνολογίας επιτρέπουν σήμερα την λεπτομερή παρακολούθηση (monitoring) της εγκεφαλικής λειτουργίας και επιτρέπουν στον ιατρό να παρέμβει έγκαιρα, προκειμένου να αποσοβηθούν δυσάρεστα συμβάματα. Από την άλλη διαθέτουμε κλίμακες αξιολόγησης της βαρύτητας κατάστασης του ασθενούς, αλλά και των παρακλινικών εξετάσεων, οι οποίες βοηθούν στην εκτίμηση του κινδύνου και της τελικής έκβασης του ασθενούς. Από πολλούς ερευνητές γίνεται προσπάθεια να αξιολογηθούν και να ταξινομηθούν οι κλινικές και παρακλινικές παράμετροι, ώστε να δημιουργηθεί ένα μοντέλο πρόγνωσης για τους ασθενείς με τραυματική βλάβη εγκεφάλου. Ιδιαίτερη βαρύτητα έχει δοθεί στην ηλικία του ασθενούς, το φύλο του, το χρόνο παραμονής του στη μονάδα εντατικής θεραπείας, και στα ευρήματα της αξονικής τομογραφίας. Στην παρούσα έρευνα βρέθηκε ότι η ηλικία του ασθενούς, ο χρόνος παραμονής του ασθενούς στην μονάδα εντατικής θεραπείας και τα ευρήματα της αξονικής τομογραφίας, όπως αυτά προσδιορίζονται από την κλίμακα Marshall συσχετίζονται στατιστικά σημαντικά με την έκβαση του ασθενούς. Ωστόσο δε βρέθηκε συσχέτιση με το φύλο, αν και ο αριθμός των γυναικών στο δείγμα μας (5) ήταν μικρός. Η μελέτη συνεχίζεται και με την προσθήκη των επιπλέον ασθενών αναμένεται να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα πάνω στο ζήτημα αυτό. Παρόλα αυτά, η πλειοψηφία, 3 γυναίκες από τις

5 συνολικά απεβίωσαν , ενώ στους άνδρες η αναλογία ήταν αντίστροφη, αφού επιβίωσαν τελικά 18 από τους 33. Το αποτέλεσμα αυτό είναι σύμφωνο με τα ευρήματα της διεθνούς βιβλιογραφίας από μεγάλες σειρές πολυτραυματιών που αναφέρουν χειρότερη πρόγνωση για τις γυναίκες. Συγκεκριμένα, οι Holbrook και συν σε μελέτη που αφορούσε 1048 ασθενείς, βρήκαν ότι οι γυναίκες εμφάνιζαν χαμηλότερο επίπεδο λειτουργικότητας και μεγαλύτερη επίπτωση αγγώδους διαταραχής¹⁰². Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα των Kraus και συν που βρήκαν υψηλότερα ποσοστά θνητότητας και φτωχής λειτουργικότητας σε ασθενείς μετά από τραυματική βλάβη του εγκεφάλου¹⁰³.

Όσον αφορά την ηλικία του ασθενούς, η ηλικία άνω των 35 ετών και ιδιαίτερα άνω των 55 έχει συνδυαστεί με κακή πρόγνωση του ασθενούς με τραυματική βλάβη εγκεφάλου¹⁰⁴. Όμως , ακόμα και στην περίπτωση των ηλικιωμένων ατόμων, η τελική έκβαση, αν και διαφέρει από αυτή των νεότερων ηλικιών, 6 μήνες μετά παρουσιάζεται αισθητά βελτιωμένη σε σχέση με την έξοδό τους από το νοσοκομείο, απαιτεί ωστόσο πιο εντατική φροντίδα¹⁰⁵. Στην παρούσα μελέτη τα ευρήματα ήταν ανάλογα των διεθνών μελετών , αφού η μέση ηλικία των ασθενών με ευνοϊκή πρόγνωση ήταν τα 34, 6 χρόνια , ενώ των ασθενών με δυσμενή έκβαση ήταν τα 51,7 χρόνια.

Η παράταση της διάρκειας νοσηλείας των ασθενών με τραυματική βλάβη εγκεφάλου στη μονάδα εντατικής θεραπείας έχει συσχετιστεί με κακή έκβαση, γεγονός που διαπιστώθηκε και στη μελέτη αυτή. Η πρόγνωση των ασθενών 6, 12, και 18 μήνες μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο παρουσιάζεται χειρότερη για τους ασθενείς , όσο παρατείνεται η διάρκεια της νοσηλείας τους στη μονάδα εντατικής θεραπείας,. Όπως διαπιστώθηκε από τους Conelly και συν η τελική έκβαση πέντε χρόνια μετά επιβαρύνεται για κάθε μία μέρα παραμονής στη μονάδα¹⁰⁶. Καταβάλλονται προσπάθειες να συντομευτεί κατά το δυνατόν η διάρκεια παραμονής στις μονάδες και την περαιτέρω φροντίδα να αναλάβουν ειδικά κέντρα αποκατάστασης, γεγονός που φαίνεται να συνδυάζεται με καλή πρόγνωση¹⁰⁷.

Στην παρούσα μελέτη οι ασθενείς με μεγαλύτερη βαθμολογία στην κλίμακα Marshall, ενδεικτικό πιο εκτεταμένης βλάβης , εμφάνιζαν χειρότερη έκβαση. Η ίδια κλίμακα έχει χρησιμοποιηθεί και σε άλλες μελέτες , φαίνεται ωστόσο πως αποτελεί ένα μόνο μέρος της απεικονιστικής αξιολόγησης του ασθενούς , η οποία και πρέπει να εξατομικεύεται.^{108,109}

Γαλακτικό/πυροσταφυλικό/γλυκόζη και η σχέση τους με την έκβαση των ασθενών

Το γαλακτικό και το πυροσταφυλικό οξύ είναι προϊόντα του αναερόβιου τμήματος του μεταβολισμού της γλυκόζης. Αύξηση του γαλακτικού μπορεί να οφείλεται σε αυξημένη γλυκόλυση, χωρίς ισχαιμία και με φυσιολογική λειτουργία των μιτοχονδρίων, οπότε αυξάνεται και το πυροσταφυλικό. Σ αυτήν την περίπτωση, ο λόγος L/P δεν επηρεάζεται. Αντίθετα, σε συνθήκες ισχαιμίας η αύξηση του γαλακτικού οδηγεί και σε αύξηση του λόγου L/P.

Σε συνθήκες ισχαιμίας, η αύξηση του γαλακτικού οδηγεί και σε αύξηση του λόγου L/P. Λόγος L/P > 40 θεωρείται ως ο πιο ευαίσθητος δείκτης της μικροδιάλυσης, όσον αφορά την περιοχική ισχαιμία^{110,111}.

Αύξηση του γαλακτικού οξέος και ακόμα μεγαλύτερη αύξηση του πηλίκου L/P (από 19,3±1,7 σε 97,8±32,2) διαπιστώθηκε σε ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία, οι οποίοι εμφάνισαν συμπτώματα σοβαρής ισχαιμίας λόγω αγγειόσπασμου¹¹¹. Οι Hutchinson και συν. μέτρησαν τιμές L/P 26,38±8,1 σε ασθενείς με τραυματική βλάβη εγκεφάλου, χωρίς σημεία ισχαιμίας με ταυτόχρονη χρήση PET, όπου το κλάσμα απόσπασης του οξυγόνου ήταν φυσιολογικό (OEF 0,4 περίπου)¹¹². Σε άλλη μελέτη, λόγος L/P > 40 για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο της ώρας, βρέθηκε ότι σχετίζεται με άσχημη έκβαση σε ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία¹¹³. Οι Goodman και συν. συσχέτισαν την πρόγνωση με αυξημένα επίπεδα γαλακτικού και χαμηλής γλυκόζης (λόγος γαλακτικού/γλυκόζης) σε 126 ασθενείς με τραυματική βλάβη εγκεφάλου^{98,114}.

Στην παρούσα μελέτη, η μέση τιμή του λόγου L/P συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με την έκβαση των ασθενών, σε αντίθεση με τις μέσες τιμές τόσο του γαλακτικού όσο και του πυροσταφυλικού οξέος μεμονωμένα, οι οποίες και δεν συσχετίστηκαν με την έκβαση. Οι ασθενείς με καλή έκβαση είχαν μέση τιμή L/P 23,85, ενώ οι ασθενείς με κακή έκβαση είχαν 34,62 (p < 0,001). Επίσης, η μέγιστη τιμή του λόγου L/P διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων. Υπενθυμίζεται ότι στους ασθενείς με καλή έκβαση ήταν 42,93, ενώ στους ασθενείς με κακή έκβαση ήταν 56,23.

Η γλυκερόλη αποτελεί δομικό συστατικό των φωσφολιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης. Η διέγερση της λιπόλυσης που προκαλούν οι κατεχολαμίνες σε καταστάσεις stress προκαλεί αύξηση της γλυκερόλης στην συστηματική κυκλοφορία. Παρ' όλα αυτά δεν διαπιστώνεται ταυτόχρονη αύξηση της γλυκερόλης στο διάμεσο υγρό του εγκεφαλικού παρεγχύματος, που υποδηλώνει ότι η αυξημένη γλυκερόλη στον εγκέφαλο οφείλεται σε ενδοεγκεφαλικά αίτια⁹⁰. Το ίδιο διαπιστώνουν και οι Hutchinson και συν., οι οποίοι δεν διαπίστωσαν καμμία συσχέτιση μεταξύ των περιφερικών και ενδοεγκεφαλικών συγκεντρώσεων των μετρούμενων ουσιών, πλην της γλυκόζης¹¹². Οι Reinstgur και συν. προσδιόρισαν ως

φυσιολογικά επίπεδα γλυκερόλης σε ασθενείς εν εγρηγόρσει τα $82 \pm 44 \mu\text{mol/L}$ ⁸⁵. Οι Hillered και συν. διαπίστωσαν αύξηση των τιμών γλυκερόλης, έως και 15 φορές σε 4 ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία, κατά την διάρκεια ισχαιμικών επεισοδίων με αύξηση του λόγου L/P⁹⁰. Παρ' όλα αυτά, πότε η αύξηση της γλυκερόλης αποτελεί δείκτη μόνιμης κυτταρικής καταστροφής δεν διευκρινίζεται, καθ' όσον διάσπαση των φωσφολιπιδίων έχουμε και σε άλλες καταστάσεις, όπως στο υπογλυκαιμικό κώμα και στους επιληπτικούς σπασμούς¹¹⁵.

Στους ασθενείς της παρούσας μελέτης, η μέση τιμή γλυκερόλης στις δύο ομάδες εμφάνισε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την πρόγνωση. Στους ασθενείς με καλή έκβαση η διάμεσος τιμή ήταν $39,311 \mu\text{mol/L}$, έναντι των $70,329 \mu\text{mol/L}$ στους ασθενείς με κακή έκβαση. Η μέγιστη τιμή γλυκερόλης παρουσίασε επίσης σημαντική συσχέτιση με την πρόγνωση στις δύο ομάδες. Στους ασθενείς με καλή έκβαση ήταν $141,81 \mu\text{mol/L}$ και στους ασθενείς με κακή έκβαση ήταν $205,324 \mu\text{mol/L}$, γεγονός που συμφωνεί με τις παρατηρήσεις των Peederman και συν¹¹⁵, οι οποίοι μέτρησαν τα επίπεδα γλυκερόλης σε 15 ασθενείς με τραυματική βλάβη εγκεφάλου και τα συσχέτισαν με την πρόγνωση. Διαπίστωσαν σημαντική διαφορά στα επίπεδα γλυκερόλης του πρώτου 24ώρου μεταξύ των δύο ομάδων, με μεγαλύτερα επίπεδα στους ασθενείς με κακή έκβαση, κάτι που αντανακλά και το βαθμό της αρχικής τους βλάβης. Επίσης διαπίστωσαν ότι στους ασθενείς με καλή έκβαση κανείς δεν είχε τιμές γλυκερόλης $> 150 \mu\text{mol/L}$, ενώ στους ασθενείς με κακή έκβαση είχαν οι 6 στους 10. Ως εκ τούτου συμπεράναν ότι τιμές γλυκερόλης μεγαλύτερες από $150 \mu\text{mol/L}$ σχετίζονται με την πρόγνωση με ειδικότητα 100% και ευαισθησία 60%. Οι Schulz και συν.¹¹⁶ διαπίστωσαν σημαντική αύξηση των επιπέδων γλυκερόλης σε ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία κατά την διάρκεια σοβαρής ισχαιμίας ($639 \pm 91 \mu\text{mol/L}$), σε σύγκριση με ασθενείς που δεν εμφάνισαν ισχαιμία ($81,6 \pm 12,4 \mu\text{mol/L}$).

Οι μεγαλύτερες τιμές γλυκερόλης στους ασθενείς της δικής μας μελέτης πιθανώς αντικατοπτρίζουν και τις σοβαρότερου βαθμού κακώσεις στους ασθενείς με κακή έκβαση, κάτι που καταδεικνύεται και από την κλίμακα βαρύτητας της ΚΕΚ κατά Marshall, όπου οι ασθενείς μας με κακή έκβαση είχαν σημαντικά υψηλότερη βαθμολογία σε σχέση με τους ασθενείς με καλή έκβαση.

Η συγκέντρωση της γλυκόζης στο εξωκυττάριο υγρό του εγκεφαλικού παρεγχύματος αντανακλά την ισορροπία μεταξύ της προσφοράς γλυκόζης μέσω της κυκλοφορίας του αίματος και της κατανάλωσής της από τα εγκεφαλικά κύτταρα. Η κύρια αιτία μειωμένης παροχής είναι η ισχαιμία, εφ' όσον οι τιμές γλυκόζης στο αίμα είναι φυσιολογικές, ενώ η αυξημένη κατανάλωση από τα εγκεφαλικά κύτταρα (υπεργλυκόλυση) είναι αποτέλεσμα ενός

αντισταθμιστικού μηχανισμού, ο οποίος προσπαθεί να καλύψει τις αυξημένες μετατραυματικές ενεργειακές ανάγκες των νευρώνων

Στην παρούσα μελέτη και στους ασθενείς με καλή έκβαση, η μέση τιμή γλυκόζης ήταν 1,13 mmol/L (εύρος 25^{ης} και 75^{ης} εκ . θ. : 0.78-2.09), δεν διέφερε σημαντικά στους ασθενείς με κακή έκβαση (μέση τιμή 0,98 με εύρος 0,85-1,39). και επομένως δεν συσχετίζεται με την πρόγνωση. Η μέση τιμή των ελάχιστων τιμών ήταν μικρότερη στους ασθενείς με κακή έκβαση (0,12mmol/L) σε σύγκριση με τους ασθενείς με καλή έκβαση (0,259mmol/L),όχι όμως στατιστικά σημαντική. Επίσης η μέση τιμή των μέγιστων τιμών ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς με καλή έκβαση (3,476 έναντι 2,354mmol/L), επίσης όμως μη στατιστικά σημαντική.

Παρόμοια ήταν τα ευρήματα και προγενέστερων μελετών. Συγκεκριμένα, οι Reinstrip και συν⁸⁵ προσδιόρισαν ως φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης τα 1,7±0,9 mmol/L στο εξωκυττάριο υγρό του εγκεφαλικού παρεγχύματος 9 ασθενών,στους οποίους είχε τοποθετηθεί καθετήρας μικροδιάλυσης σε φυσιολογικό μετωπιαίο λοβό, πριν από επέμβαση αφαίρεσης όγκου οπισθίου κρανιακού βόθρου. Οι Zanner και συν¹¹⁷ μέτρησαν σε 20 ασθενείς με τραυματική βλάβη εγκεφάλου μέσες τιμές γλυκόζης στους ασθενείς με καλή έκβαση 0,81 mmol/L και στους ασθενείς με κακή έκβαση 0,64 mmol/L. Οι Hutchinson και συν¹¹² μέτρησαν τιμές γλυκόζης 1,6±1mmol/L σε ασθενείς με τραυματική βλάβη εγκεφάλου, χωρίς ευρήματα ισχαιμίας με ταυτόχρονη χρήση PET.

Πίεση Άρδευσης (CPP) και έκβαση των ασθενών

Επειδή ο εγκέφαλος με το αυτορρυθμιζόμενο αγγειακό του σύστημα βρίσκεται σε κλειστό ανελαστικό χώρο, υπάρχει άμεση σχέση μεταξύ ενδοκρανιακής και συστηματικής αρτηριακής πίεσης. Βασικός κρίκος αυτής της σχέσης είναι η πίεση διαχύσεως του εγκεφάλου (CPP)⁶⁴. Στις αυξομειώσεις της CPP , τα εγκεφαλικά αγγεία απαντούν με την μεταβολή του εύρους των αυλών τους. Η CPP ελαττώνεται είτε από αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης, είτε από ελάττωση της αρτηριακής. Όταν η CPP μειωθεί πέρα από τα όρια αντοχής του αυτορρυθμιστικού μηχανισμού, τότε δημιουργούνται κακές συνθήκες ροής αίματος⁶³. Κακές συνθήκες δημιουργούνται και με χαμηλή CPP , αν και όχι μικρότερη του κατώτατου ορίου της αυτορρύθμισης, όταν η τελευταία έχει διαταραχθεί και δεν μπορεί να διατηρήσει τον τόνο των αγγείων⁶⁴. Ανάλογα συμβαίνουν και σε υψηλή CPP , όταν και πάλι ο αυτορρυθμιστικός μηχανισμός δεν λειτουργεί. Είναι ωστόσο αποδεκτό, ότι η επαρκής CPP εξασφαλίζει την ικανοποιητική οξυγόνωση του εγκεφαλικού ιστού , γιαυτό και έχουν προσδιοριστεί κατώτερα αποδεκτά όρια . Υπάρχει όμως διάσταση απόψεων για τα ανώτερα όρια, όσο και για το αν η

προτεραιότητα πρέπει να δίνεται στη διατήρηση της CPP ή της ICP (ενδοκρανιακή πίεση)^{59,119}. Για την τελευταία είναι γνωστό ότι η υπέρβαση των 20-25 mm Hg συσχετίζεται με κακή έκβαση των ασθενών^{59, 118}.

Τα ευρήματα της παρούσας έρευνας υποστηρίζουν μια μεταστροφή στις προτεραιότητες κατά τη θεραπεία των κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων. Πιο συγκεκριμένα, από μια θεραπεία που θέτει ως πρώτη προτεραιότητα τη μείωση της ενδοκρανιακής πίεσης, το κύριο μέλημα φαίνεται να μετατοπίζεται στη διατήρηση της CPP σε υψηλά επίπεδα, υψηλότερα των μέχρι σήμερα προτεινομένων από τις διεθνείς οδηγίες. Αυτό δεν σημαίνει ότι υποβαθμίζεται η σημασία της διατήρησης της ICP σε χαμηλά επίπεδα. Επισημαίνεται όμως, ότι ακόμα και όταν η ICP βρίσκεται σε υψηλά επίπεδα, ασύμβατα με τη ζωή, οι ασθενείς που τελικά επιβίωσαν είχαν τη CPP σε υψηλά επίπεδα. Στην παρούσα μελέτη, οι ασθενείς των οποίων η μέση τιμή της ICP βρισκόταν πάνω από 40 εμφάνισαν θνητότητα υψηλή, αφού οι 4 από τους 5 απεβίωσαν. Οι αποβιώσαντες είχαν μέση τιμή CPP 55,75 mm Hg, ενώ ο ένας ασθενής που επιβίωσε (GOS εξαμήνου 5) είχε CPP 77mmHg, την υψηλότερη τιμή στην ομάδα αυτή των ασθενών. Παρόμοια ήταν τα ευρήματα των Young και συν, σε μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2003 και που αφορούσε 32 ασθενείς. Στη μελέτη αυτή ο στόχος για τη CPP είχε τεθεί στο 65. Στα επίπεδα αυτά παρατηρήθηκε βελτίωση της συστηματικής μεταβολικής οξέωσης, ενώ σε ασθενείς που εμφάνισαν υψηλή ICP, η συνεχής διατήρηση της CPP ανάμεσα στο 70 και το 80 οδήγησε σε πολύ ευνοϊκή πρόγνωση (κλίμακα GOS: 4)¹²⁰. Στη δική μας έρευνα, οι ασθενείς με ακόμα υψηλότερη CPP (άνω του 80) παρουσίασαν ευνοϊκή πρόγνωση, ενώ όσοι είχαν CPP κάτω του ορίου αυτού εμφάνισαν κακή έκβαση σε ποσοστό της τάξης του 79%. Οι Rosner και συν μελέτησαν τη διατήρηση της CPP σε επίπεδα άνω του 70 σε ασθενείς με σοβαρή τραυματική βλάβη του εγκεφάλου. Τα αποτελέσματά τους ήταν εξαιρετικά, με μια συνολική θνησιμότητα της τάξης του 21%. Στη μελέτη αυτή 54% των ασθενών που επέζησαν είχαν ικανοποιητική ανάρρωση με μέτρια ανικανότητα. Σε άλλη, παλαιότερη έρευνα οι Changaris και συν παρατήρησαν ότι όλοι οι ασθενείς με τραυματική βλάβη εγκεφάλου, των οποίων η CPP παρέμεινε κάτω των 60 για περισσότερο από το 33% των ωριαίων μετρήσεων κατά τη δεύτερη μετατραυματική ημέρα δεν επιβίωσαν¹²². Στη δική μας μελέτη, προσπαθήσαμε να διατηρήσουμε τη CPP άνω των 60 mmHg. Με την αύξηση της CPP πάνω από την τιμή αυτή, προοδευτικά αυξανόταν ο αριθμός των ασθενών με ευνοϊκή πρόγνωση, ακολουθώντας (αθροιστικά) εκθετική καμπύλη. Η τιμή των 80 mmHg απεδείχθη τελικά το στατιστικά κρίσιμο όριο για την καλή έκβαση των ασθενών. Από τους ασθενείς που θεραπευτικά κινήθηκαν σε τιμές άνω του ορίου αυτού, όσοι τελικά επιβίωσαν είχαν και άριστη έκβαση (GOS 4, ή 5).

Η διατήρηση της CPP σε ικανοποιητικά –υψηλά επίπεδα επιτρέπει την καλύτερη οξυγόνωση του εγκεφαλικού ιστού. Υπενθυμίζεται ότι σε φυσιολογικά άτομα η ροή του αίματος είναι συνδεδεμένη με το μεταβολισμό, δηλ. με την κατανάλωση οξυγόνου. Έτσι, σε φυσιολογικές συνθήκες, η ροή ακολουθεί τις μεταβολικές ανάγκες του εγκεφάλου. Στους ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση η σχέση μεταβολισμού /ροής διαταράσσεται συχνά και οι αλλαγές της ροής δεν ακολουθούν τις αλλαγές των μεταβολικών αναγκών. Αποτέλεσμα είναι η πρόκληση ισχαιμίας, η ελάττωση του οξυγόνου στον ιστό και η αύξηση του γαλακτικού. Η αιματική ροή και η παροχή οξυγόνου στον εγκεφαλικό ιστό πρέπει να κρατηθούν σε ανεκτά επίπεδα και αυτό πραγματοποιείται με διατήρηση της πίεσης διαχύσεως σε σχετικά υψηλά επίπεδα^{123,124}. Προηγούμενη μελέτη έδειξε ότι απαιτείται πίεση διαχύσεως άνω των 70 mm Hg, προκειμένου ο δείκτης γαλακτικού προς οξυγόνο (αρτηριοσφαγιτιδική διαφορά γαλακτικού προς αρτηριοσφαγιτιδική διαφορά οξυγόνου) να διατηρείται χαμηλός¹²⁵. Έχει βρεθεί ότι ο δείκτης αυτός δεν πρέπει να ξεπερνάει το 0.2, προκειμένου ασθενής με βαριά κρανιοεγκεφαλική κάκωση να μπορέσει να ανανήψει από το κώμα.⁶⁴ Άλλη μελέτη τοποθετεί τα όρια ακόμα πιο χαμηλά, στο 0.08¹²⁵. Όταν η CPP αυξάνει και απουσία άλλων παραγόντων που μπορούν να επηρεάσουν τη σχέση γαλακτικού –οξυγόνου, ο δείκτης Γ/Ο τείνει να ελαττώνεται. Έχει βρεθεί ακόμα ότι ο λόγος CPP προς το λόγο Γ/Ο έχει και αυτός προγνωστική σημασία. Συγκεκριμένα η μέση του τιμή για όλη τη θεραπευτική περίοδο δεν πρέπει να είναι κάτω από 520, ενώ στο τέλος του πρώτου θεραπευτικού 24ώρου δεν πρέπει να είναι πάνω από 210. Κλειδί για την επίτευξη των παραπάνω αποτελεί η διατήρηση υψηλής CPP⁶⁴.

Παρόμοια είναι και τα αποτελέσματα που αφορούν στη μέτρηση της ιστικής οξυγόνωσης του εγκεφαλικού παρεγχύματος (ptiO₂) σε σχέση με τη CPP. Η μέτρηση του ptiO₂ είναι μία ασφαλής και ευαίσθητη μέθοδος στην ανίχνευση της εγκεφαλικής υποξίας. Ασθενείς με κακή έκβαση έχουν περισσότερα επεισόδια πτώσης του ptiO₂. Η διατήρηση CPP >70mmHg έχει σαν αποτέλεσμα εν πολλοίς την διατήρηση του ptiO₂ >10mmHg, μια τιμή κρίσιμη για την έκβαση, αφού η συνύπαρξη ptiO₂ < 10mmHg και L/P > 40 έχει συσχετιστεί στατιστικά σημαντικά με την κακή έκβαση των ασθενών^{123,125,126}.

Παρόλα αυτά εξακολουθεί να υπάρχει διχογνωμία μεταξύ των ερευνητών στο συγκεκριμένο ζήτημα^{61,127,128,129,130}. Πολλοί εξακολουθούν να υποστηρίζουν τη με κάθε θυσία διατήρηση της ICP σε χαμηλό επίπεδο και πραγματικά, υπάρχει γενικά συμφωνία, ότι η χαμηλή ICP συνδυάζεται με καλή έκβαση, γεγονός που διαπιστώθηκε και στην παρούσα μελέτη. Υποστηρίζεται ότι η υψηλή CPP δε συσχετίστηκε με την έκβαση των ασθενών., ενώ ασφαλώς η υψηλή ICP ευθύνεται για το θάνατο των ασθενών¹²⁷. Ωστόσο ακόμα και στις

περιπτώσεις υψηλής ICP, στις οποίες όμως δεν δόθηκε μέριμνα στη διατήρηση της CPP σε επίσης υψηλά επίπεδα, είναι δύσκολο να αποφανθεί κανείς, αν για το αποτέλεσμα ευθυνόταν η χαμηλή CPP ή η υψηλή ICP¹¹⁸. Αναγνωρίζεται ωστόσο, με την εξαίρεση ίσως του πρωτοκόλλου LUND (το οποίο και αμφισβητείται), και που προτείνει κατά περίπτωση τιμές CPP χαμηλότερες των διεθνώς αποδεκτών (60mmHg το κατώτερο αποδεκτό με σύσταση για 70 mmHg) προς όφελος της ICP⁶¹, ότι η CPP πρέπει να παραμένει σε επίπεδα άνω του 60 mmHg, προκειμένου να επιτυγχάνεται η ικανοποιητική άρδευση του εγκεφάλου. Η ένσταση από κάποιους ερευνητές περιορίζεται στις υψηλές τιμές της CPP, οι οποίες σε περίπτωση που υπάρχει βλάβη της αυτορρύθμισης του εγκεφάλου οδηγεί σε φαύλο κύκλο αύξησης της ICP. Πράγματι σε αυτήν την περίπτωση αύξηση της CPP οδηγεί σε αύξηση παθητικά της αιματικής ροής στον εγκέφαλο, αύξηση του όγκου αίματος και τελικά αύξηση της ICP με θανατηφόρα αποτελέσματα. Έχει διαπιστωθεί ότι στους σοβαρούς τραυματισμούς του εγκεφάλου ο μηχανισμός της αυτορρύθμισης μειονεκτεί και ο προαναφερθείς κίνδυνος είναι υπαρκτός.⁶³ Από την άλλη πλευρά νεκροτομικά ευρήματα ασθενών με σοβαρή βλάβη εγκεφάλου δείχνουν ότι η αιματική ροή είναι πολύ περιορισμένη στις ισχαιμούσες περιοχές και συχνά βρίσκεται κάτω από τον ουδό της ισχαιμίας^{131,132}. Σ αυτήν την περίπτωση, η αύξηση της CPP θα αποβεί σωτήρια για τον άρρωστο.

Σαυτό το σημείο πρέπει να επισημανθεί και το εξής: Εάν ο ασθενής παραμένει σε μια κατάσταση οριακά χαμηλή από πλευράς ενδαγγειακού όγκου, τα υποτασικά επεισόδια λόγω της φαρμακευτικής αγωγής, της καταστολής και άλλων χειρισμών, είναι συχνά και, λειτουργούσης της αυτορρύθμισης οδηγούν σε αύξηση της ICP, αντίθετα από το επιδιωκόμενο. Τουναντίον, τα επεισόδια αυτά είναι λιγότερα, αν ο ασθενής παραμένει νορμογκαιμικός ή και ελαφρά υπερογκαιμικός. Έχει βρεθεί από παλαιότερες μελέτες των Bouma και Muizelaar, καθώς και των Bruce και συν, ότι στην χειρότερη περίπτωση, το τίμημα της υπερογκαιμίας είναι μια μικρή αύξηση της ICP, ενώ σε πολλές περιπτώσεις αυτή μπορεί και μειώνεται^{133,134}.

Συνοψίζοντας, επισημαίνεται ότι τα κατώτερα όρια της CPP που έχουν τεθεί, γίνονται σχεδόν από όλους τους ερευνητές αποδεκτά. Επίσης, δεν υπάρχει αντίρρηση ότι η ICP πρέπει να διατηρείται κατά το δυνατόν σε χαμηλά επίπεδα. Επιπλέον αναγνωρίζεται ότι σε περίπτωση καταστροφής του αυτορρυθμιστικού μηχανισμού η αύξηση της CPP αποδεικνύεται επιζήμια. Συνεπώς με προσεκτική παρακολούθηση ο θεράπων ιατρός οφείλει να πιθανολογήσει από τις τιμές ICP/CPP, αν λειτουργεί ο μηχανισμός της αυτορρύθμισης, αφού σε περίπτωση καταστροφής του η αύξηση της CPP οδηγεί στην *παράλληλη* αύξηση της ICP, και σε φαύλο κύκλο. Αν αυτό δεν συμβαίνει, δε θα πρέπει να διστάσει να διατηρήσει τη CPP σε υψηλά επίπεδα, ακόμα και όταν η ICP βρίσκεται σε απαγορευτικά επίπεδα. Αυτό πραγματικά μπορεί

να σημαίνει επίπεδα CPP ακόμα και άνω των 90 mmHg. Τα αποτελέσματα της παρούσα μελέτης συνηγορούν προς μια τέτοια κατεύθυνση πολύ περισσότερο όταν διαπιστώνεται ότι με τιμές CPP κάτω του 80mmHg, όχι μόνο παρέμεινε υπολειμματική βλάβη, αλλά το μεγαλύτερο μέρος των ασθενών με αυτές τις τιμές απεβίωσε. Σε κάθε περίπτωση από κανέναν πλέον ερευνητή δε συστήνεται η άτεγκτη εφαρμογή ενός πρωτοκόλλου, αλλά η εξατομικευμένη προσέγγιση με σεβασμό στις ιδιαιτερότητες της κάθε περίπτωσης. Στόχος δεν είναι μόνο η επίτευξη συγκεκριμένων τιμών της CPP, αλλά η βελτίωση της ιστικής οξυγόνωσης και της κυτταρικής αναπνοής, που είναι και το ζητούμενο των νευροπροστατευτικών χειρισμών. Αυτό το γεγονός αναδεικνύει εξάλλου και τη σημασία του πολυπαραμετρικού monitoring^{135,136}. Λαμβάνοντας υπόψιν τα παραπάνω, η μέριμνα για τη διατήρηση της CPP σε υψηλά επίπεδα φαίνεται να αποβαίνει τελικά σε όφελος του ασθενούς¹³⁷.

Η παρούσα μελέτη δείχνει και αυτή, όπως και προγενέστερες, την αξία του πολυπαραμετρικού monitoring, το οποίο μας παρέχει πολύτιμες πληροφορίες. Αυτές οφείλει ο θεράπων ιατρός να τις αξιοποιεί, ώστε να ανιχνεύει έγκαιρα τις μεταβολές στον τραυματισμένο εγκέφαλο και να παρεμβαίνει θεραπευτικά με στόχο τη βελτίωση της έκβασης και της μετέπειτα ποιότητας ζωής των ασθενών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η συμβολή της παρούσας διατριβής στη βιβλιογραφία έγκειται στα εξής :

1. Η διατήρηση της CPP σε σχετικά υψηλά επίπεδα , άνω των 80 mmHg, συσχετίζεται με καλή έκβαση (κλίμακα GOS εξαμήνου 4 ή 5) των ασθενών με βαριά κρανιοεγκεφαλική κάκωση. Οι ασθενείς με τιμή κατώτερη των 80 mmHg εμφάνισαν υψηλή θνητότητα , της τάξης του 65.%
2. Η Μικροδιάλυση αποτελεί ασφαλή και αξιόπιστη μέθοδο παρακολούθησης της βιοχημείας του εγκεφαλικού παρεγχύματος.
3. Από τους μετρούμενους δείκτες στην παρούσα μελέτη (γλυκόζη, γλυκερόλη, γαλακτικό οξύ, πυροσταφυλικό οξύ και ο λόγος τους), οι τιμές του λόγου L/P και οι τιμές της γλυκερόλης παρουσιάζουν σημαντική συσχέτιση με την έκβαση. Οι ψηλότερες τιμές (μέσες , αλλά και μέγιστες) συνδυάζονται με κακή έκβαση.
4. Τόσο η μέγιστη , όσο και η μέση τιμή της γλυκερόλης παρουσιάζουν σημαντική συσχέτιση με την έκβαση
5. Η έκβαση των ασθενών συσχετίζεται σημαντικά με την ηλικία τους και πιθανόν με το φύλο τους .
6. Η έκβαση των ασθενών συσχετίστηκε σημαντικά με την κλίμακα αξιολόγησης βαρύτητας της κρανιοεγκεφαλικής κάκωσής τους κατά Marshall , ενώ δεν συσχετίστηκε με την κλίμακα Γλασκόβης εισόδου.
7. Η έκβαση των ασθενών συσχετίστηκε με την διάρκεια νοσηλείας τους .
Λιγότερες μέρες νοσηλείας συσχετίστηκαν με καλή έκβαση
8. Η έκβαση των ασθενών συσχετίστηκε με το ύψος της ICP. Η χαμηλή ICP συνδυάστηκε με καλή έκβαση.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της μελέτης ήταν η μέτρηση των επιπέδων της γλυκόζης, της γλυκερόλης και του λόγου γαλακτικό/πυροσταφυλικό στο διάμεσο υγρό του εγκεφαλικού παρεγχύματος με την μέθοδο της μικροδιάλυσης, καθώς και η μέτρηση της πίεσης διήθησης (CPP) Επιχειρήθηκε η συσχέτιση των παραπάνω με την έκβαση των ασθενών με τραυματική βλάβη εγκεφάλου.

Στην μελέτη συμπεριελήφθησαν 38 ασθενείς με GCS < 8, μέση ηλικία 44 ± 18 έτη, στους οποίους εφαρμόστηκε πολυπαραμετρικό monitoring εγκεφάλου (ICP, CPP, microdialysis). Οι 18 ασθενείς είχαν καλή έκβαση (GOS 5 και 4) και οι 20 κακή έκβαση (GOS 1 και 2) στους 6 μήνες.

Διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μέσης τιμής L/P, της μέγιστης τιμής L/P και της μέγιστης τιμής γλυκερόλης με την έκβαση των ασθενών. Διαπιστώθηκε επίσης συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας των ασθενών, της διάρκειας νοσηλείας τους και της αξιολόγησης τους με την κλίμακα Marshall και την έκβαση. Η υψηλή ICP συσχετίστηκε με κακή έκβαση, ενώ τιμές CPP άνω των 80 mmHg συσχετίστηκαν με την πολύ καλή έκβαση των ασθενών (GOS 4 ή 5). Η παρούσα μελέτη προτείνει υψηλότερες τιμές ως τον κατώτερο ουδό για τη CPP με τραυματική βλάβη εγκεφάλου.

SUMMARY

The purpose of this study was to measure glucose, glycerol and the lactate/pyruvate ratio in the interstitial fluid of brain tissue by microdialysis, in patients with traumatic brain injury, while they were undergoing ICP and CPP monitoring, and the investigation of the association with their outcome.

Thirty-eight patients with GCS < 8 and mean age of 44 ± 18 years old were inducted in the study. Eighteen of them had a favourable outcome (GOS 4 and 5) and twenty had an unfavourable outcome (19 death, 1 vegetative state). There was a strong correlation between mean L/P ratio, max L/P ratio, max glycerol value and outcome. There was a strong correlation between outcome and age, Marshall score and duration of hospitalization in ICU. High ICP was correlated with poor outcome, while high CPP values were associated with excellent prognosis (GOS score 4 or 5). As for the latter a lower threshold of 80mmHg is suggested. Below this cut-off point the outcome is poor.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΚΕΚ	Κρανιοεγκεφαλική κάκωση
ΕΝΥ	Εγκεφαλονωτιαίο υγρό
CT	Αξονική Τομογραφία
MRI	Μαγνητική Τομογραφία
TCD	Υπερηχογραφία με διακρανικό Doppler
MAP	Μέση αρτηριακή πίεση
ICP	Ενδοκρανιακή πίεση
CPP	Πίεση εγκεφαλικής διήθησης
SjvO ₂	Κορεσμός της Hb σε O ₂ στο σφαγιτιδικό βολβό
PtiO ₂	Τοπική ιστική οξυγόνωση του εγκεφάλου
GCS	Κλίμακα κώματος Γλασκόβης
GOS	Κλίμακα εξόδου Γλασκόβης
PaO ₂	Μερική πίεση O ₂ στο αρτηριακό αίμα
Pa CO ₂	Μερικά πίεση CO ₂ στο αρτηριακό αίμα
FiO ₂	Εισπνεόμενη συγκέντρωση O ₂
L/P	Λόγος γαλακτικού – πυροσταφυλικού οξέος

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cicala R, Grande C, Behringer E. Emergency and elective airway management for trauma patients. In Textbook of trauma , Anaesthesia and Critical Care, edited by Grande G. Mosby 1993: 344-80.
2. Baskett P. Field stabilization. In Textbook of trauma Anaesthesia and Critical Care, edited by Grande C. Mosby 1993: 281-96.
3. Baskett P. Field stabilization. In Textbook of trauma Anaesthesia and Critical Care, edited by Grande C. Mosby 1993: 281-96.
4. Ward JD, Choi S, Marmarou A, et al. Effect of prophylactic hyperventilation on outcome in patients with severe head injury. In: Hoff JT, Betz AL (eds). Intracranial Pressure VII. Berlin Heidelberg, Spinger-Verlag 1989: 630-3.
5. Gold GE. Cerebral blood flow in acute head injury. *Acta Neurochir (suppl.)* 1990 ;49: 1-66.
6. Patel PM. Hyperventilation as a therapeutic intervention: Do the potential benefits outweigh the known risks? *J Neurosurg Anesth* 1993; 5: 62-5.
7. Dietrich WD, Busto R, Valdes I, et al. Effects of normothermic versus mildhyperthermic forebrain ischemia in rats. *Stroke* 1990: 21: 318.
8. Smrcka M, Vidlak M, Maca K, Smrcka V, Gal R. The influence of mild hypothermia on ICP , CPP, and outcome in patients with primary and secondary brain injury. *Acta Neurochir Suppl* 2005 : 95 : 273-5
9. Mohanty SK., Thompson W., Rakower S. Are CT scans for head injury patients always necessary./. *Trauma* 1991: 31: 801-805
10. Stein SC, Ross SE. The value of computed tomographic scans in patients with low- risk head injuries. *Neurosurgery* 1990: 26: 638-64
11. Gennarelli Th. A. Mechanisms of brain injury. *The journal of Emerg. Med.* 1993: 11:8-11
12. Ε. Ζιώγας. Παθοφυσιολογία ΚΕΚ. Θέματα Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής 1995: 11:45-56
13. Pollay M, Roberts AP. Blood brain barrier: A definition of normal and altered function. *Neurosurg.* 1980: 6: 675-685
14. Σ. Χαλκιάς, Μ. Γκιάλα, Σ. Παπαγιάννης. Αξιολόγηση της ΚΕΚ με την βοήθεια της Αξονικής Τομογραφίας. Θέματα Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής. 1995: 11:94-113
15. Κ. Πατεράκης. Σύγκριση Μαγνητικής Τομογραφίας Εγκεφάλου και Αξονικής Τομογραφίας σε ασθενείς με μέτρια και βαρεία κρανιο-εγκεφαλική κάκωση. Διδακτορική Διατριβή 2001
16. Adams JH, Doyle D. et al: Diffuse axonal injury in head injury: Definition, diagnosis and grading. *Histopathology* 1989, 15: 49-59
17. Bullock R. et al.: Guidelines for the management of severe head injury. *Brain Trauma Foundation. Eur. J. Emerg. Med.* 1996; 3: 109-127

18. Mass AIR. et al.: EBIC guidelines on the management of severe head injury in adults. European Brain Injury Consortium. *Acta Neurochir. (Wien)* 1997; 139: 286-294
19. PerOlof Grande, Silvana Naredi. Clinical studies in severe traumatic brain injury: a controversial issue. *Intensive Care Med.* 2002; 28: 529-531
20. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons. The joint section on Neurotrauma and Critical Care. Guidelines for cerebral perfusion pressure. *Neurotrauma* 2000: 17: 507-511
21. Rosner MJ et al.: Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results. *J Neurosurg.* 1995 : 83: 949-962
22. Andrews J. D. P., Citerio G. Intracranial pressure: Historical overview and basic concepts. *Intensive care Med.* 2004: 30: 1730-1733
23. Citerio G., Andrews J. D. P.: Intracranial Pressure: Clinical applications and technology. *Intensive Care Med.* 2004: 30: 1882-1885
24. G. Citerio, J. Piper. Monitoring of Intracranial Pressure and Cerebral Compliance. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine.* 2002: 699-708
25. Piper IR et al: A comparative study of the Spiegelberg Compliance Device with a manual volume injection method: A Clinical Evaluation. In: Proceedings of the 10th International Symposium on Intracranial pressure and Neuromonitoring, Williamsburg, 1997 USA (Abst)
26. Bouma JG et al: Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury: The elusive role of ischemia. *J Neurosurg.* 1991: 75:685-693
27. Harper A. M. Autoregulation of cerebral blood flow: Influence of the arterial blood pressure on the blood flow through the cerebral cortex. *Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1996: 29: 398-403
28. Marmarou A et al: Contribution of CSF and vascular factors to elevation of ICP in severely head-injured patients. *J Neurosurg* 1987: 66: 883-890
29. Marshall FL et al: The outcome with aggressive treatment in severe head injuries. Part I. *J Neurosurg* 1979 :50: 20-25
30. Miller JD et al: Significance of intracranial hypertension in severe head injury. *J Neurosurg* 1977:47: 503-516
31. Bowers SA, Marshall LF. Outcome in 200 consecutive cases of severe head injury in San Diego County: a prospective analysis. *Neurosurgery* 1980: 6: 237-242.
32. Baltas I., et al: Difficulties in modelling criteria predicting intracranial hypertension in severe closed head injury. In Nakamura N., Hashimoto T., Yasue M. (eds) *Recent Advances in Neurotraumatology.* Springer-Verlag 1992: 392-395
33. Gambardelle G. et al: Monitoring of brain tissue pressure with a fiberoptic device. *Neurosurgery* 1992: 31: 918-922

34. Marshall FL. et al: Multiple simultaneous recordings of ICP in patients with acute mass lesions. In Miller JD, Teasdale GM, Rowan JO et al (eds): Intracranial pressure VI 1986: 184-186
35. Schicker JD, Young FR. Intracranial pressure monitoring: Fiberoptic monitor compared with the ventricular catheter. *Surg Neurol* 1992; 37: 251-254
36. Feldman Z. et al: Effect of head elevation on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure and cerebral blood flow in head injured patients. *Neurosurg.* 1992; 76: 207-211
37. Rosner JM, Coley BI. Cerebral perfusion pressure, intracranial pressure and head elevation. *J Neurosurg.* 1986; 65: 634-636
38. Hayashi Met al: Brain blood volume and blood flow in patients with plateau waves. *J. Neurosurg.* 1985; 63: 556-561
39. Andrews J. D. P., Citerio G. Intracranial pressure: Historical overview and basic concepts. *Intensive care Med.* 2004; 30: 1730-1733
40. Marion W. D., Puccio A. et al. Effect of hyperventilation on extracellular concentrations of glutamate, lactate, pyruvate and local cerebral blood flow in patients with severe traumatic brain injury. *Crit. CareMed.* 2002; Vol 30, No 12: 2619-2625
41. Muizelaar PJ, Marmarou A. et al: Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J Neurosurg* 1991; 75: 731-739
42. Astrup J, Heuser D et al: Evidence against H⁺ and K⁺ as main factors for the control of cerebral blood flow. In CIBA Foundation Symposium 56: Cerebral vascular smooth muscle and its control. Amsterdam New York, *Experta Medica* 1978; 313-337
43. Iadecola C. and Niwa K. Neural Regulation of the Cerebral Circulation. In *Cerebral Blood Flow*. Ed. M. R. Pinsky 2002; 17-22
44. Caesar K. et al.: Modification of activity-dependent increases in cerebellar blood flow by extracellular potassium in anesthetized rats. *Physiol. (Lond)* 1999; 520 Pt 1 281-292
45. Harris RL, Symon LB et al: Changes in extracellular calcium activity in cerebral ischemia. *Cereb Blood Flow Metabol* 1981; 1: 203-209
46. Faraci FM. Role of endothelium in regulation of the brain microcirculation. In *Cerebral Blood Flow* Ed. M. R. Pinsky 2002; 17-22
47. Didion SP. et al.: Mechanisms that produce nitric oxide. – Mediate relaxation of cerebral arteries during atherosclerosis. *Stroke* 2001; 32: 761-766
48. Gaily J A. et al.: The NO hypothesis possible effects of a short - lived, rapidly diffusible signal in the development and function of the nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 3547-51
49. Iadecola C. The role of NO in cerebrovascular regulation and stroke. In: Mathie R. T. and Griffith T. M., ed. London Imperial College Press 1999; 202-225

50. Ladecola C. et al.: Nitric oxide contributes to functional hyperemia in cerebellar cortex. *Am J. Physiol.* 1995; 268
51. Faraci FM. DD. Heistad Regulation of the cerebral circulation: Role of endothelium and potassium channels. *Physiological Reviews* 1998;78:53-97
52. Beckman JS. And WH. Koppenol. Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite: the good, the bad and the ugly. *Am J. Physiol.* 1996; 271: C 1424-C 1437
53. Niwa K. et al.: Cyclooxygenase-2. Contributes to functional hyperemia in Whisker-Barrel cortex. *J. Neuroscience* 2000; 20: 763-770
54. Vane J. R et al.: Cyclooxygenases land 2 *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998 ; 38: 97-120
55. Wei E. et al.: Mechanisms of cerebral vasodilation by superoxide, hydrogen peroxide and peroxynitrite. *Am J. Physiol.* 1996; 271: H 1262-6.
56. Bill A. et al.: Sympathetic control of cerebral blood flow in acute arterial hypertension. *Acta Phynol Scand.* 1976; 96: 114-121
57. Tran Dinh YR. Et al.: Cerebral vasodilation after thermocoagulation of the trigeminal ganglion in humans. *Neurosurgery* 1992; 31: 658-663
58. Alexander III E. and Friedman A. The indentification of adrenergic receptors in human pial membranes. *Neurosurgery* 1990; 27: 52-59
59. Juul N. et al: Intracranial hypertension and cerebral perfusion pressure: influence on neurological deterioration and outcome in severe head injury. The Executive Committee of the International Selfotel Trial. *Neurosurg.* 2000; 92: 1-6
60. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons. The joint section on Neurotrauma and Critical Care. Guidelines for cerebral perfusion pressure. *J. Neurotrauma* 2000; 17: 507-51
61. Per – Olof Grande. The “Lund Concept” for the treatment of severe head trauma – physiological principles and clinical application: *Intensive Care Med* 2006: 32:1475-1484.
62. Balestreri M, Czossnyka M, Hutchinson P, et al. Impact of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure on severe disability and mortality after head injury: *Neurocrit Care* 2006: 4: 8-13.
63. Steiner LA, Andrews PJD. Monitoring the injured brain: ICP and CBF: *British Journal of Anaesthesia* 2006: 97:26-38.
64. Μπαλτάς Ιωάννης. Οι μεταβολές του δείκτη γαλακτικού /οξυγόνου του αίματος και της πίεσης διαχύσεως του εγκεφάλου , ως κριτήρια πρόγνωσης στις βαριές κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις. Διδακτορική Διατριβή, Θεσσαλονίκη, 1995.
65. Gjedde A. Coupling and compartmentation of cerebral blood flow and metabolism. In *Cerebral Blood Flow* Ed. M. R. Pinsky 2002; 73-74
66. Pedro Diaz-Parejo et al.: Cerebral energy metabolism during transient hyperglycemia in patients with severe brain trauma *Intensive Care Med.* 2003; 29: 544-550

67. Buxton R. B. and L. R. Frank. A model for the coupling between cerebral blood flow and oxygen metabolism during neural stimulation. *Cereb. Blood Flow Metab.* 1997; 17: 64-72
68. De Witt DS et al: Enhanced vulnerability to secondary ischemic insults after experimental traumatic brain injury. *New Horizons* 1995; 3: 376-383
69. P. M. Kochanek, K. S. Hendrich et al: Ischemic Mechanisms in Traumatic Brain Injury. In *Cerebral blood flow* Ed. M. R. Pinsky 2002; 60-69
70. Yoshino A. et al: Dynamic changes in local cerebral glucose utilization following cerebral concussion in rats. Evidence of a hyper- and subsequent hypometabolic state. *Brain Res.* 1991; 561: 106-119
71. Macfarlane R. Moskowitz M. et al: The role of neuroeffector mechanisms in cerebral hyperperfusion syndromes. *J. Neurosurg.* 1991; 75: 845-855
72. B. K. Siesjo, T. Kristian, H. Uchino: Triggering Events in Ischemic Brain Damage. In *Cerebral Blood Flow* Ed M. R. Pinsky 2002; 45-56
73. Astrup J., Siejo BK., Symon S.: Thresholds in cerebral ischemia- the ischemic penumbra. *Stroke* 1981; 12: 723-725
74. K. A. Hossmann. The ischemic penumbra: Pathophysiology and therapeutic implications. In *Cerebral Blood Flow* Ed. M. R. Pinsky 2002; 137-143
75. Glaum SR. et al.: Glutamate receptors activate Ca mobilization and Ca influx into astrocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 3454-3458
76. Meldrum B. et al.: Ischemic brain damage: the role of excitatory activity and of calcium entry. *Br. J. Anaesth.* 1985; 57: 44-46
77. Shimada n. Graf R. et al: Ischemic flow thresholds for extracellular glutamate increase in cat cortex. *J. Cerebr. Blood Flow Metab* 1988; 9: 603-606
78. Ikeda Y., Long DM. The molecular basis of brain injury and brain oedema: the role of oxygen free radicals. *Neurosurgery* 1990; 27: 1-11
79. Kontos HA, Povlishock JT. Oxygen radicals in brain injury. *Central Nervous System Trauma* 1986; 3: 257-263
80. Gade G. et al.: Pathology and pathophysiology of head injury. In Youmans JR (ed) *Neurological Surgery*, Philadelphia, WB Saunders, 1990; 11965-12015
81. Gentleman D. Preventing secondary brain damage after head injury, a multidisciplinary challenge. *Neurosurgery* 1990; 21: 305-8
82. Suddiqui MM and Shuaib A: Intracerebral microdialysis and its clinical applications: a review. *Methods* 2001; 23: 83-94
83. Peerdeman SM et al: Cerebral microdialysis as a new tool for neuro-metabolic monitoring. *Intensive care med* 2000; 26: 662-669
84. Ungerstedt U et al: Microdialysis monitoring of human brain chemistry during neuro-intensive care. *Inter J intens care* 1999 Autumn

85. Reinstup P et al: Intracerebral microdialysis in clinical practice: base line values for chemical markers during wakefulness, anesthesia, and Neurosurgery. *Neurosurgery* 2000; 47: 701-710
86. Hutchinson PJ et al: Clinical cerebral microdialysis: a methodological study. *JNeurosurg* 2000; 93: 37-43
87. Stahl N et al: Cerebral microdialysis and bedside biochemical analysis in patients with fatal traumatic brain lesions. *Acta Anaesth Scand* 2001; 45:977-985
88. Langemann H et al: Experimental and clinical monitoring of glucose by microdialysis. *Clin Neural Neurosurg* 1995; 97: 149-155
89. Fillenz M, Lowry JP.: Studies of the source of glucose in the extracellular compartment of the rat brain. *Dev Neurosci* 1998; 64: 486-491
90. Hillered L et al: Interstitial glycerol as a marker for membrane phospholipid degradation in the acutely injured human brain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 486-491
91. Frykholm P et al: Increase of interstitial glycerol reflects the degree of ischaemic brain damage: a pet and microdialysis study in a middle-reperfusion primate model. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 455-461
92. Meixensberger J et al: Clinical cerebral microdialysis: Brain metabolism and brain tissue oxygenation after acute brain injury. *Neurol Res* 2001; 23: 801-806
93. Langemann H et al: Extracellular levels of glucose and lactate measured by quantitative microdialysis in the human brain. *Neurol Res* 2001; 23: 531-536
94. König K et al: Artificial elevation of brain tissue glycerol by administration of a glycerol containing agent. *JNeurosurg* 2001; 94: 621- 623
95. Hutchinson PJ et al: Head injury monitoring using cerebral microdialysis and Paratrend multiparameter sensors. *Zentralbl Neurochir* 2000; 61(2): 88-94
96. Landolt H et al: Neurochemical monitoring and on-line pH measurements using brain microdialysis in patients in intensive care. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1994; 60: 475-8
97. Sarrafzadeh AS et al: Detection of secondary insults by brain tissue pO₂ and bedside-microdialysis in severe head injury. *Acta Neurochir suppl* 2002; 81: 319-21
98. J Clay Goodman et al: Extracellular lactate and glucose alterations in the brain after head injury, measured by microdialysis. *Crit Care Med* 1999; 27: No 9
99. S Subramanian, JA Kellum The meaning of lactate. In JL Vincent (ed) *Yearbook of Intensive Care and Emerg Med.* 2000; 743-751
100. N. Fleckenstein, A. I. R. Maas: Remarks on Monitoring of Cerebral Oxygen Supply: The close correlation between Oxygen Pressure Values in Cerebrospinal Fluid and Brain Tissue is suspended after

Brain Ischemia. 11 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Mikrozirkulation und Hamorrhologie, Heidelberg 11-14; 1992

101. Stanton A. Glantz. Primer of Biostatistics. 2nd ed, New York: Mc Graw-Hill 1987
102. Holbrook TL, Hoyt DB, Anderson JP. The importance of gender on outcome after major trauma : functional and psychologic outcomes in women vs men. *J Trauma* 2001;50:270-3
103. Kraus Jf, Peek-Asa C, McArthur D. The independent effect of gender on outcomes following traumatic brain injury: a preliminary investigation. *Neurosurg Focus* 2000 :15: e5
104. Hukkelhoven CW, Steyerberg EW, Rampen AJ, et al. patient age and outcome following severe traumatic brain injury : an analysis of 5600 patients. *J Neurosurg* 2003 : 99 : 666-73
105. Mosenthal AC, Livingston DH, Lavery RF, et al. The effect of age on functional outcome in mild traumatic brain injury: 6-month report of a prospective multicenter trial: *J Trauma* 2004: 56:1042-8.
106. Connely J, Chells S, Tennant A, et al. Modelling 5-years functional outcome in a major traumatic injury survivor cohort: *Disabil Rehabil* 2006: 28: 629-36.
107. Cowen TD, Meythaler JM, DeVivo MJ, et al .Influence of early variables in traumatic brain injury on functional independence measure scores and rehabilitation length of stay and changes: *Arch Phys Med Rehabil* 1995: 76: 797-803.
108. Maas AI, Hukkelhoven CW, Marshall LF, Steyerberg EW: Prediction of outcome in traumatic brain injury with computed tomographic characteristics :a comparison between the computed tomographic classification and combinations of computed tomographic predictors: *Neurosurgery* 2005: 57:1173-82.
109. Hiler M, Czosnyka M, Hutchinson P, et al . Predictive value of initial computerized tomography scan, intracranial pressure, and state of autoregulation in patients with traumatic brain injury: *J Neurosurg* 2006:104:731-7.
110. P. M. Vespa et al. Persistently low extracellular glucose correlates with poor outcome 6 months after human traumatic brain injury despite a lack of increased lactate: A Microdialysis Study. *Cerebral Flow and Metab.* 2003; 23: 865-877
111. O. G. Nilsson, L. Brandt, U. Ungerstedt, H. Saveland. Bedside Detection of Brain ischemia using Intracerebral Microdialysis: Subarachnoid Hemorrhage and Delayed Ischemic Deterioration. *Neurosurg.* 1999; Vol. 45, No 5: 1176-1184
112. P. J. Hutchinson et al. Correlation Between Cerebral Blood Flow, Substrate Delivery and Metabolism in Head Injury: A Combined Microdialysis and Triple Oxygen Positron Emission Tomography Study. *Cereb. Blood Flow and Metab.* 2002; 22: 735-745

113. Sarrafzadeh A., Haux D. et al.: Poor-grade aneurysmal subarachnoid Hemorrhage: relationship of cerebral metabolism to outcome. *Neurosurg.* 2004; Vol 100: 400-406
114. Johnston J. A., Gupta A. K. Advanced monitoring in the neurology intensive care unit: microdialysis. *Curr. Opin. in Crit. Care* 2002; 8: 121-127
115. S. M. Peerdeman et al. Changes in cerebral interstitial glycerol concentration in head injured patients; correlation with secondary events. *Intensive Care Med.* 2003; 29: 1825-1828
116. M. K. Schulz et al. Cerebral microdialysis monitoring: determination of normal and ischemic cerebral metabolisms in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.* 2000; 93: 808-814
117. Zauner A et al: Multiparameter continuous monitoring of brain metabolism and substrate delivery in Neurosurgical patients. *Neurol Res* 1997; 19: 265-273
118. Marmarou A, Anderson RL, Ward JD, et al. Impact of ICP instability and hypotension on outcome in patients with severe head trauma. *J Neurosurg* 1991; 75 (suppl):s59-s66
119. Steiner LA, Coles JP, Johnston AJ, et al. Responses of posttraumatic pericontusional cerebral blood flow and blood volume to an increase in cerebral perfusion pressure. *J Cerebral Blood Flow Metab* 2003; 23: 1371-1377
120. Young JS, Blow O, Turrentine F, et al. Is there an upper limit of intracranial pressure in patients with severe head injury if cerebral perfusion pressure is maintained? *Neurosurg Focus* 2003; 15:E2
121. Rosner MJ, Daughton S. Cerebral perfusion pressure management in head injury. *J T Trauma* 1990;30: 933-940
122. Changaris DG, McGraw CP, Richardson JD. Correlation of cerebral perfusion pressure and Glasgow Coma Scale to outcome. *J Trauma* 1987 ; 27 :1007-1013.
123. Reinert M, Barth A, Rothern HU et al .Effects of cerebral perfusion pressure and increased fraction of inspired oxygen on brain tissue oxygen, lactate and glucose in patients with severe head injury: *Acta Neurochir* 2003: 145:341-350.
124. Nordstrom CH. Assessment of critical thresholds for cerebral perfusion pressure by performing bedside monitoring of cerebral energy metabolism: *Neurosurg Focus* 2003: 15 :E5
125. Robertson SC, Narayan MD, Gokaslan LZ, et al. Cerebral arteriovenous oxygen difference as an estimate of cerebral blood flow in comatose patients. *J Neurosurg* 1989 :70 : 222-30.
126. Καραθάνου Αντιγόνη. Η μέτρηση των επιπέδων γλυκόζης, γλυκερόλης και του λόγου γαλακτικού/πυροσταφυλικού και η συσχέτισή τους με το SjvO₂ και

- την τοπική ιστική οξυγόνωση του εγκεφάλου , στην έκβαση των τραυματικών βλαβών του εγκεφαλικού παρεγχύματος. Λάρισα, 2006
127. Czosnyka M, Hutchinson PJ, Balestreri M, Hiler M, Smielewski P, Pickard JD. Monitoring and interpretation of intracranial pressure after head injury. *Acta Neurochir Suppl* 2006 : 96: 114-8
 128. Kristin Elf, Nilsson P, Engstrom ER, et al. . Cerebral Perfusion Pressure between 50 and 60 mmHg may be beneficial in head –injured patients : A computerized secondary insult monitoring study *Neurosurgery* 2005 : 56 : 962-71
 129. Kirkness CJ, Burr RL, Cain KC, Newell DW, Mitschell PH. Relationship of cerebral perfusion pressure levels to outcome in traumatic brain injury. *Acta Neurochir Suppl* 2005 : 95: 13-6
 130. Ling GS, Neal CJ. Maintaining cerebral perfusion pressure is a worthy clinical goal. *Neurocritical care* : 2005;2:75-82
 131. Graham DI, Lawrence AE, Adams JH, et al. Brain damage in fatal non missible head injury without high intracranial pressure. *J Clin Pathol* 1988 : 41 : 31-37
 132. Graham DI, Ford I, Adams JH, et al. Ischaemic brain damage in fatal non missible head injury without high intracranial pressure. *J Clin Pathol* 1988 : 41 : 31-37
 133. Bouma GJ, Muizelaar JP. Relationship between cardiac output and cerebral blood flow in patients with intact and with impaired autoregulation. *J Neurosurg* 1990: 73 : 368-374
 134. Bruce DA, Langfitt TW, Miller JD, et al. Regional cerebral blood flow, intracranial pressure and brain metabolism in comatose patients. *J Neurosurg* 1973: 38:131-144
 135. Stocchetti N, Chiericato A, De Marchi M. High cerebral perfusion pressure improves low values of local brain tissue O₂ tension (PtiO₂) in focal lesions. *Acta Neurochir Suppl.* 1998:71:162-5.
 136. Bruzzone P, Dionigi R, Bellinzona G, Imberti R, Stocchetti N. Effects of cerebral perfusion pressure on brain tissue PO₂ in patients with severe head injury. *Acta Neurochir Suppl.* 1998:71:111-3.
 137. Portella G, Cormio M, Citerio G, et al. Continuous cerebral compliance monitoring in severe head injury: its relationship with intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *Acta Neurochir (Wien)*. 2005 : 147:707-13.