

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ:
ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗ**

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

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΘΕΜΑ: Η πρωτεΐνη S-100B, το ένζυμο NSE (neuron specific enolase), η Κλίμακα Κώματος Γλασκώβης (GCS) και η σχέση τους με την έκβαση ασθενών με εγκεφαλική βλάβη

ΜΕΤΑΠΤ. ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ:

Σταυροθανασοπούλου Αγλαΐα

ΑΘΗΝΑ

ΙΟΥΝΙΟΣ 2012

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ
ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ
ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ
Της Μεταπτυχιακής Φοιτήτριας Σταυροθανασοπούλου Αγλαΐας

Εξεταστική Επιτροπή

- Ε. JOHNSON Επιβλέπων
- Θ. ΞΑΝΘΟΣ
- Ε. ΚΟΥΣΚΟΥΝΗ

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση της/...../..... για την αξιολόγηση και εξέταση της υποψηφίου κ. Σταυροθανασοπούλου Αγλαΐας, συνεδρίασε σήμερα 13/06/2012

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία τ. κας Σταυροθανασοπούλου Αγλαΐας με τίτλο «Η πρωτεΐνη S-100B, το ένζυμο NSE (neuron specific enolase), η Κλίμακα Κώματος Γλασκώβης (GCS) και η σχέση τους με την έκβαση ασθενών με εγκεφαλική βλάβη» είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειριστατωμένη.

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

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

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

- Θ. Ξάνθος....., (Υπογραφή) _____
- Ε. Κουσκούνη....., (Υπογραφή) _____

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΜΕΡΟΣ 1^ο

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

2. ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΒΛΑΒΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

3. ΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

- **ΟΡΙΣΜΟΣ**
- **ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ ΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ**
- **ΕΚΒΑΣΗ**
- **ΕΠΠΤΩΣΗ ΚΑΙ ΕΠΠΟΛΑΣΜΟΣ**
- **ΠΑΘΟΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ**
 - I. ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΜΕΤΑΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ
 - II. ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΜΕΤΑΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΒΛΑΒΗ
 - ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΟΥΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ
 - 1. ΜΕΤΑΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗ ΙΣΧΑΙΜΙΑ
 - 2. ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ
 - 3. ΕΝΔΟΓΕΝΕΙΣ ΝΕΥΡΟΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ
 - 4. Ο ΚΑΤΑΡΡΑΚΤΗΣ ΤΗΣ ΑΠΟΠΤΩΣΗΣ
 - 5. ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΟΙΔΗΜΑ
 - 6. ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΑΝΝΑΓΕΝΝΗΣΗ
 - 7. ΑΞΟΝΙΚΗ ΒΛΑΒΗ
- **ΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ**
- **ΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ**

4. ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

I. ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

A. ΕΝΔΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ

1. ΑΙΤΙΑ ΕΝΔΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ

- a) ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑ ΑΜΥΛΟΕΙΔΟΥΣ
- b) ΑΡΤΗΡΙΟΦΛΕΒΩΔΕΙΣ ΔΥΣΠΛΑΣΙΕΣ
- c) ΣΗΡΑΓΓΩΔΗ ΑΙΜΑΓΓΕΙΩΜΑΤΑ

2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

3. Η ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΜΕ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ

4. ΠΡΟΓΝΩΣΗ

5. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

B. ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ

1. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

- a) ΑΝΕΥΡΥΣΜΑΤΑ
- b) ΠΕΡΙΜΕΣΕΓΓΕΦΑΛΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ

2. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΟΥΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ

- a) ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΧΤΗΡΙΣΤΙΚΑ
- b) ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ
- c) ΟΣΦΥΟΝΩΤΙΑΙΑ ΠΑΡΑΚΕΝΤΗΣΗ
- d) ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ
- e) ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑ

3. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΟΥΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ

II. ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

1. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ

- a) ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΗΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ ΤΩΝ ΙΟΝΤΩΝ
- b) ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ
- c) ΑΠΟΠΤΩΣΗ
- d) ΦΛΕΓΜΟΝΗ
- e) ΟΙ ΕΚΠΟΛΩΣΕΙΣ ΓΥΡΩ ΑΠΟ ΤΟ ΕΜΦΡΑΚΤΟ

2. ΙΣΧΑΙΜΙΑ ΦΑΙΑΣ ΕΝΑΝΤΙ ΛΕΥΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ

3. Η ΝΕΥΡΟΑΓΓΕΙΑΚΗ ΜΟΝΑΔΑ

4. ΔΥΣΚΟΛΙΕΣ ΣΤΙΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

5. Η ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΤΗΣ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗΣ “ΣΚΙΑΣ” (I SCHEMIC PENUMBRA)

6. ΙΣΧΑΙΜΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑΣ

7. ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΓΙΑ ΝΕΥΡΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ

- a) ΜΑΓΝΗΣΙΟ
- b) ΕΓΧΥΣΗ ΑΛΒΟΥΜΙΝΗΣ
- c) ΥΠΟΘΕΡΜΙΑ
- d) ΕΠΑΓΟΜΕΝΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ
- e) ΥΠΟΞΙΑ

8. ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΚΑΙ ΜΑΚΡΑΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ ΝΕΥΡΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ

5. ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΒΛΑΒΗ- ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

6. Η ΠΡΩΤΕΪΝΗ S-100

- i. ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΧΤΗΡΙΣΤΙΚΑ
- ii. ΕΝΤΟΠΙΣΗ
- iii. ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ S100B
- iv. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΠΕΛΕΥΘΕΡΩΣΗΣ ΤΗΣ S100B
- v. Η ΔΙΟΔΟΣ ΤΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ S100B ΜΕΣΩ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΦΡΑΓΜΟΥ
- vi. ΕΠΙΡΡΟΗ ΤΗΣ S100B ΣΤΗΝ ΑΝΑΡΡΩΣΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

7. ΤΟ ΕΝΖΥΜΟ NSE (NEURON SPECIFIC ENOLASE)

ΜΕΡΟΣ 2^ο

- 1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΚΑΙ ΥΠΟΘΕΣΕΙΣ**
- 2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ**
- 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**
- 4. ΠΙΝΑΚΕΣ**
- 5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ**
- 6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**
- 7. ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Ελληνικά
Αγγλικά
- 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

ΜΕΡΟΣ 1^ο

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αν και τα τελευταία χρόνια υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για τους νευροβιοχημικούς δείκτες, οι άμεσες αποφάσεις για τη θεραπεία των ασθενών με εγκεφαλική βλάβη όπως η τραυματική εγκεφαλική βλάβη (ΤΕΒ) ή το εγκεφαλικό επεισόδιο (ΕΕ) βασίζονται στην Κλίμακα Κώματος Γλασκώβης και την αξονική τομογραφία (ΑΤ) (1-3).

Αυτά τα τεστ έχουν περιορισμένη αξιοπιστία σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς οι οποίοι μπορεί να λαμβάνουν κατασταλτικά, μυοχαλαρωτικά ή αναλγητικά. Αν και οι συγκεκριμένοι ασθενείς είναι συχνά αιμοδυναμικά ασταθείς ώστε να μην είναι δυνατή η μεταφορά τους εκτός του περιβάλλοντος της μονάδας εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) για απεικονιστικά τεστ, η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (Magnetic Resonance Imaging MRI) μπορεί να βελτιώσει την εκτίμηση για την πρόγνυσή τους. Ωστόσο δεν είναι διαθέσιμη σε όλα τα νοσοκομεία και επιπλέον δεν είναι εύκολο να πραγματοποιηθεί σε επείγουσα βάση (9).

Ένας πρόσφατος υπολογισμός στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής ανέδειξε ότι τουλάχιστον 1,4 εκατομμύρια άτομα το χρόνο πάσχουν από τραυματική βλάβη εγκεφάλου, από τους οποίους περίπου 50.000 άνθρωποι πεθαίνουν και 90.000 αποκτούν μόνιμη αναπηρία μετατραυματικά (4). Στην Ευρώπη υπάρχει μια επίπτωση 235/100.000 πληθυσμού με ποσοστό θνητότητας 11% (5). Πρόσφατα σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Αυστραλία μεταξύ 2004 και 2005, αναφέρονται 22.710 νοσηλείες στο νοσοκομείο που σχετίζονται με τραυματική βλάβη εγκεφάλου, με αποτέλεσμα κόστος 184 εκατομμυρίων δολαρίων. Γενικά, η πλειονότητα της ενδονοσοκομειακής θνητότητας που σχετίζεται με τραυματική εγκεφαλική βλάβη αφορά σε άτομα τρίτης ηλικίας (8).

Η υπαραχνοειδής αιμορραγία αριθμεί το 5% των εγκεφαλικών επεισοδίων με ετήσια επίπτωση από 4 έως 28/10.000 πληθυσμού (6). Από αυτούς το 50% των ασθενών πεθαίνουν στη διάρκεια του πρώτου μήνα και το 40% των επιζώντων είναι άτομα με μεγάλο βαθμό αναπηρίας (7).

Η εγκεφαλική βλάβη σχετίζεται με σοβαρές και εκτενείς επιπτώσεις στον ασθενή, την οικογένειά του και την κοινωνία. Επιπλέον χρειάζονται υπέρογκα ποσά για τη φροντίδα και την αποκατάσταση των ασθενών όσο και για την αναπλήρωση των χαμένων ημερομισθίων τόσο των ίδιων των ασθενών όσο και των ατόμων που τους φροντίζουν.

Είναι πολύ σημαντικό για τους ιατρούς του τμήματος επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ) και της μονάδας εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) να μπορούν να προβλέψουν την έκβαση των ασθενών με εγκεφαλική βλάβη. Η πρόβλεψη της έκβασης θα καθορίσει πόσο επιθετικές θα είναι οι παρεμβάσεις τους ή αν θα ληφθούν μόνο υποστηρικτικά μέτρα. Έτσι οι περιορισμένοι πόροι του κράτους για την υγεία θα χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς με τις κατάλληλες ενδείξεις.

Μελέτες που έχουν γίνει στο παρελθόν έχουν ερευνήσει διάφορους προγνωστικούς παράγοντες για την έκβαση της εγκεφαλικής βλάβης όπως η ηλικία (8,21,23), το φύλο, η σοβαρότητα τραυματισμού της κεφαλής, η απόσταση διαμονής μετά το εξιτήριο (22), συνοδά προβλήματα (22,23), η χρήση βαρφαρίνης στη θεραπεία (24), ασθενείς που ανήκουν σε μειονότητες (25), ο τύπος του τραυματισμού (26) και η συστολική αρτηριακή πίεση (27,29).

Η πρόβλεψη της πρόγνωσης ασθενών με εγκεφαλική βλάβη είναι δύσκολη σε κάποια περιστατικά. Ωστόσο αν είχαμε ένα πρακτικό εργαλείο αξιολόγησης, θα μας βοηθούσε να διαχωρίσουμε τους υψηλού κινδύνου ασθενείς ώστε να νοσηλευτούν σε τμήμα αυξημένης φροντίδας για να εξασφαλιστεί η στενή παρακολούθησή τους.

Η ανάγκη να βρεθούν αξιόπιστοι προγνωστικοί δείκτες προκάλεσε αυξημένο ενδιαφέρον για τους βιοδείκτες. Ένας πολύτιμος προγνωστικός βιοδείκτης πρέπει να είναι ακριβής, αξιόπιστος, ευαίσθητος, ειδικός και να έχει υψηλή προβλεπτική αξία.

Η πρωτεΐνη S-100 και το ένζυμο NSE (neuron specific enolase) παρατηρήθηκε ότι παρουσίαζαν αυξημένα επίπεδα στον ορρό ασθενών μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο (31,32), τραυματική εγκεφαλική βλάβη και ανοξαιμική εγκεφαλοπάθεια (10-12). Η αύξηση των επιπέδων του NSE ή της S-100 πάνω από ορισμένα κατώτερα όρια μπορεί να καταστούν ικανά να προβλέψουν τον εγκεφαλικό θάνατο και τη θνησιμότητα των αντίστοιχων ασθενών.

2. ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΒΛΑΒΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

2. ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

Επίκτητη βλάβη εγκεφάλου (acquired brain injury, ABI) είναι η βλάβη που προκαλείται στον εγκέφαλο μετά τη γέννηση και όχι σαν μέρος κληρονομικής ή εκ γενετής διαταραχής όπως το εμβρυϊκό αλκοολικό σύνδρομο, η περιγεννητική ασθένεια ή αλλιώς περιγεννητική ασφυξία.

Η επίκτητη βλάβη εγκεφάλου μπορεί να οδηγήσει σε γνωσιακές, σωματικές, συναισθηματικές διαταραχές ή διαταραχές της συμπεριφοράς που οδηγούν σε μόνιμες ή προσωρινές αλλαγές της λειτουργικότητας. Αυτές οι διαταραχές είναι αποτέλεσμα είτε τραυματικής βλάβης εγκεφάλου (φυσικό τραύμα που οφείλεται σε ατυχήματα, επιθέσεις, νευροχειρουργική επέμβαση, τραύμα κεφαλής κ.λπ.) ή μη τραυματικής βλάβης που προέρχεται από μια εσωτερική ή εξωτερική πηγή (π.χ. εγκεφαλικό επεισόδιο, όγκοι εγκεφάλου, λοίμωξη, δηλητηρίαση, υποξία, ισχαιμία, εγκεφαλοπάθεια ή κατάχρηση ουσιών).

Η επίκτητη βλάβη εγκεφάλου δεν περιλαμβάνει βλάβες που προκύπτουν από νευροεκφυλιστικές διαταραχές.

Αν και το αποτέλεσμα ενός συγκεκριμένου τραυματισμού εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη φύση και τη σοβαρότητα του ίδιου του τραυματισμού, η κατάλληλη θεραπεία παίζει σημαντικό ρόλο στον καθορισμό του επιπέδου της ανάρρωσης.

3. ΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

3.ΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

- **ΟΡΙΣΜΟΣ**

Το κέντρο ελέγχου και πρόληψης νοσημάτων στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (Centers for Disease Control and Prevention -CDC) το 1995 εξέδωσε κατευθυντήριες οδηγίες σε σχέση με την παρακολούθηση των κακώσεων (89).

Το CDC όρισε σαν τραυματική βλάβη εγκεφάλου την κρανιοεγκεφαλική κάκωση που προκύπτει από αμβλύ ή διατιτραίνων τραύμα ή από δυνάμεις επιτάχυνσης-επιβράδυνσης και σχετίζεται με συμπτώματα ανάλογα της κάκωσης: μειωμένο επίπεδο συνείδησης, αμνησία, άλλες νευρολογικές ή νευροψυχιατρικές διαταραχές, κατάγματα κρανίου, διαγνωσμένες ενδοκρανιακές βλάβες ή ακόμη και θάνατο.

Οι οδηγίες αυτές παρείχαν ένα τυποποιημένο ορισμό που περιλαμβάνεται στη διεθνή ταξινόμηση δεδομένων-International Classification of Diseases,Ninth Revision (ICD-9) (90).

- **ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ ΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ**

Στις επιδημιολογικές μελέτες η σοβαρότητα της τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης αναφέρεται στο μέγεθος της οξείας βλάβης της δομής του εγκεφάλου.

Η εκτίμηση της σοβαρότητας προκύπτει από την κλινική αξιολόγηση που γίνεται κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αντιμετώπισης. Μερικές φορές επίσης λαμβάνονται υπόψη τα αποτελέσματα από τα νευροαπεικονιστικά τεστ.

Οι επιδημιολογικές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει διάφορες ταξινομήσεις για τη σοβαρότητα της τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης, όπως η κλίμακα κώματος Γλασκώβης -Glasgow Coma Scale (GCS) (92) ή η κλίμακα σοβαρότητας της κάκωσης-Abbreviated Injury Severity Scale (AIS)(93) και η ICDMAP (94,95)-μια προσέγγιση από την AIS βασισμένη στους διαγνωστικούς κώδικες της ICD-9-CM.

Οι κατηγορίες αυτών των κλιμάκων σοβαρότητας περιλαμβάνονται στις ευρύτερες κατηγορίες: ήπια, μέτρια και σοβαρή τραυματική εγκεφαλική βλάβη (96,97). Ο προσδιορισμός των ορίων αυτών των κατηγοριών είναι δύσκολος, ειδικά ο προσδιορισμός των ελάχιστων κριτηρίων για την ήπια τραυματική βλάβη εγκεφάλου. Για να διευθετηθεί αυτό το θέμα το CDC συγκάλεσε μια επιτροπή ειδικών και ο ορισμός που προέκυψε μπορεί να συνοψισθεί στα ακόλουθα:

Ήπια τραυματική βλάβη εγκεφάλου είναι η κάκωση στο κεφάλι που προκύπτει από ένα αμβλύ ή διαπιτραίνων τραύμα ή από δυνάμεις επιτάχυνσης-επιβράδυνσης που καταλήγουν σε ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: οποιοδήποτε χρονικό διάστημα σύγχυσης, αποπροσανατολισμού ή μειωμένου επιπέδου συνείδησης, οποιαδήποτε περιτραυματική δυσλειτουργία της μνήμης, απώλεια των αισθήσεων περισσότερο από 30 λεπτά ή έναρξη σημείων και συμπτωμάτων δυσλειτουργίας της νευροφυσιολογίας (98).

- **ΕΚΒΑΣΗ**

Η έκβαση της τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης αναφέρεται στην κατάσταση του ασθενούς μετά την κάκωση, την έκταση της βλάβης και το βαθμό ανικανότητας μετά την ανάρρωση. Λόγω δυσκολιών στη

μεθοδολογία, λίγες σχετικά επιδημιολογικές μελέτες απευθύνονται στην έκβαση των ασθενών μετά από τραυματική εγκεφαλική βλάβη. Κάποιες από αυτές έχουν χρησιμοποιήσει την κλίμακα έκβασης Γλασκώβης (Glasgow Outcome Scale GOS), μια μέτρηση της έκβασης (99) πέντε σημείων.

- DEAD
- VEGETATIVE STATE (“alive but unconscious”)
- SEVERE DISABILITY (“conscious but dependent”)—unable to live alone for more than 24 hours: the daily assistance of another person at home is essential as a result of physical and/or cognitive impairments.
- MODERATE DISABILITY (“independent but disabled”)—independent at home; able to utilize public transportation; able to work in a supported environment.
- GOOD RECOVERY (“mild to no residual deficits”)—capacity to resume normal occupational and social activities, although there may be minor residual physical or mental deficits.

Πίνακας 1: κλίμακα έκβασης Γλασκώβης (Glasgow Outcome Scale GOS) BRAIN INJURY MEDICINE-PRINCIPLES AND PRACTICE” NATHAN D. ZASLER, DOUGLAS I. KATZ, ROSS D. ZAFONTE Σελ 171

• ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΚΑΙ ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ

Η μέτρηση της επίπτωσης της τραυματικής βλάβης εγκεφάλου (η συχνότητα καινούριων περιστατικών) και ο επιπολασμός (το ποσοστό του πληθυσμού με ανικανότητα μετά από ΤΕΒ), απαιτεί μελέτες που επικεντρώνονται είτε σε ολόκληρο τον πληθυσμό ή σε ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα του.

Οι επιδημιολογικές μελέτες διαφέρουν από τις αντίστοιχες περιγραφικές, οι οποίες περιλαμβάνουν σειρές ενδονοσοκομειακών περιστατικών και συνιστούν την πλειονότητα της κλινικής βιβλιογραφίας. Οι

περιγραφικές μελέτες δε μπορεί να θεωρηθεί ότι αντικατοπτρίζουν όλο τον πληθυσμό των ατόμων με τραυματική βλάβη εγκεφάλου. Έτσι δεν μπορούν ακριβώς να περιγράψουν την επίπτωση, τους παράγοντες κινδύνου, τις αιτίες ή τη σοβαρότητα σε ολόκληρο τον πληθυσμό.

- **ΠΑΘΟΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ**

Η τραυματική βλάβη εγκεφάλου εμπεριέχει την πρωτοπαθή βλάβη, που αντιστοιχεί στην απευθείας καταστροφή του παρεγχύματος του εγκεφάλου και μια δευτεροπαθή βλάβη που χαρακτηρίζεται από ένα καταρράκτη νευροβιοχημικών, κυτταρικών και μοριακών γεγονότων που εμπλέκονται στην εξέλιξή της.

I. ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΜΕΤΑΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

Πρωτοπαθής κάκωση έχει χαρακτηριστεί η βλάβη που προκύπτει απευθείας από τις δυνάμεις πρόσκρουσης και έχει *in vitro* “μοντελοποιηθεί” χρησιμοποιώντας προσεγγίσεις όπως το μηχανικό “τέντωμα” νευρώνων σε καλλιέργεια (τέντωμα σε καλλιέργειες που αναπτύχθηκαν σε παραμορφώσιμες μεμβράνες σιλικόνης) (100). Κάποιες πτυχές της πρωτοπαθούς βλάβης μπορεί να εκτιμηθούν βλέποντας την αρχική μετατραυματική αξονική τομογραφία εγκεφάλου ή τη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου.

Άμεση κάκωση του φλοιού εμφανής από τα πρώτα λεπτά έως ώρες μετά τη βλάβη, αντιπροσωπεύει πρωτοπαθή κάκωση που δε φαίνεται να επιδέχεται θεραπείας διάσωσης.

Επιπλέον την πρωτοπαθή κάκωση μπορεί να ακολουθήσει αξονική βλάβη και αγγειακή κάκωση. Πράγματι, η πρωτοπαθής βλάβη επειδή φαίνεται να σχετίζεται με την ανατομική σύνδεση μεταξύ αξόνων και αγγείων, συχνά καταλήγει σε βλάβη του συνδυασμού αυτών των δομών και η κοινά παρατηρούμενη εικόνα με πετεχειώδεις αιμορραγίες στη λευκή ουσία διαμηνύει διάχυτη αξονική βλάβη (diffuse axonal injury DAI)(101).

Αναφέρεται επίσης πρωτοπαθής βλάβη με διατομή στο μίσχο της υπόφυσης που οδηγεί σε υποφυσιακή ανεπάρκεια (102). Επιπλέον μπορεί να συμβεί πρωτοπαθής κάκωση στο στέλεχος του εγκεφάλου το οποίο συνδέεται με πτωχή πρόγνωση.

II. ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΜΕΤΑΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

Η δευτεροπαθής βλάβη περιλαμβάνει την ενδογενή εξέλιξη της κάκωσης και τα αποτελέσματα των εκτός εγκεφάλου προβλημάτων (υποξαιμία, υπόταση) από το σημείο του τραυματισμού μέχρι την μονάδα εντατικής θεραπείας.

Μελέτες σε μοντέλα τραυματικής βλάβης εγκεφάλου καταδεικνύουν τους μηχανισμούς που παράγουν τη δευτεροπαθή εγκεφαλική βλάβη.

Τέσσερις κατηγορίες μηχανισμών μπορούν να προσδιοριστούν που σχετίζονται με 1) ισχαιμία, τοξικότητα, απώλεια ενέργειας και επακόλουθο καταρράκτη κυτταρικού θανάτου, 2) δευτεροπαθές εγκεφαλικό οίδημα, 3) αξονική βλάβη και 4) φλεγμονή και αναγέννηση. Σε κάθε κατηγορία εμπλέκονται ο σχηματισμός μεσολαβητών της δευτεροπαθούς βλάβης, η ενδογενής νευροπροστατευτική επιδιόρθωση και αναγέννηση. Η ποσοτική συνεισφορά κάθε μεσολαβητή στην τελική έκβαση και η αλληλεπίδραση μεταξύ των μεσολαβητών δεν έχουν προσδιοριστεί σε ικανοποιητικό βαθμό.

Μια ποικιλία μεθόδων έχει χρησιμοποιηθεί για να μελετήσει την εξέλιξη της δευτεροπαθούς βλάβης στην εγκεφαλική βλάβη περιλαμβάνοντας 1) την ανάλυση της εγκεφαλικής βιοχημείας και μοριακής βιολογίας του εγκεφαλονωτιαίου υγρού κατά τη θεραπεία της ενδοκράνιας υπέρτασης 2) εκτίμηση του διάμεσου υγρού του εγκεφάλου με τη μέθοδο της μικροδιάλυσης 3) απεικονιστικές τεχνικές που σχετίζονται με την εκτίμηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής και του εγκεφαλικού μεταβολισμού και 4) η εκτίμηση μοριακών δεικτών από τον εγκεφαλικό ιστό που ελήφθησαν από ασθενείς στους οποίους έγινε χειρουργική αποσυμπίεση για ανθεκτική ενδοκράνια υπέρταση.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΟΥΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ

1. ΜΕΤΑΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗ ΙΣΧΑΙΜΙΑ

Κλινικές μελέτες σε ενήλικες έχουν καταλήξει στο ότι σύντομα μετά από σοβαρή τραυματική βλάβη εγκεφάλου η εγκεφαλική αιματική ροή μειώνεται και συμπεραίνεται ότι η άμεση μετατραυματική ισχαιμία μπορεί να αποτελεί ένα θεραπευτικό στόχο (103-104).

Οι κλινικές μελέτες μετά από σοβαρή τραυματική εγκεφαλική βλάβη που χρησιμοποιούν την αξονική τομογραφία με σταθερό ξένο, είναι οι πιο σημαντικές για την εκτίμηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής τις πρώτες ώρες. Η πρώιμη υποαιμάτωση ή ισχαιμία είναι ένα εύρημα που παρουσιάζεται στις περισσότερες περιπτώσεις σοβαρής τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης και σχετίζεται με πτωχή πρόγνωση.

Οι καταστροφικές συνέπειες των δευτεροπαθών προβλημάτων εκτός του εγκεφάλου άμεσα μετά την κάκωση (π.χ. υπόταση, υποξαιμία)

ενισχύει την πιθανότητα της πτωχής πρόγνωσης γιατί ένας εγκέφαλος που υποαιματώνεται είναι σε μεγάλο κίνδυνο και ίσως να μην είναι ικανός να πραγματοποιήσει την κατάλληλη αγγειοδιασταλτική απάντηση κατά τη διάρκεια αυτών των προστιθέμενων επιπλοκών (105).

Αυτό δε σημαίνει ότι οι δευτεροπαθείς επιπτώσεις περιορίζονται στο χώρο των επειγόντων περιστατικών. Μπορούν επίσης να συμβούν στο περιβάλλον της μονάδας εντατικής θεραπείας. Αυτό έχει περιγραφεί πολύ καλά από τον Gorinath(106) και τους συναδέλφους του που χρησιμοποίησαν κεντρικό φλεβικό καθετήρα για να αναγνωρίσουν επεισόδια αποκορεσμού ($SjvO_2 < 50\%$ για περισσότερο από 10 λεπτά) στη ΜΕΘ σε 116 ασθενείς με σοβαρή τραυματική βλάβη εγκεφάλου. Σε αυτή τη μελέτη 46 από τους 116 ασθενείς παρουσίασαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο αποκορεσμού, γεγονός που υπονοεί ισχαιμία. Τα αίτια αυτών των επεισοδίων ήταν ή συστηματικά (όπως υπόταση) ή εγκεφαλικά όπως η ανθεκτική ενδοκράνια υπέρταση. Τα επεισόδια αποκορεσμού σχετίζονταν στενά με πτωχή πρόγνωση. Μόνο ένα επεισόδιο αποκορεσμού αύξανε την πιθανότητα κακής έκβασης από 55% σε 74%.

2. ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

Με τον όρο τοξικότητα εννοούμε τη διαδικασία κατά την οποία η γλουταμίνη και άλλα αμινοξέα προκαλούν βλάβη στους νευρώνες.

3. ΕΝΔΟΓΕΝΕΙΣ ΝΕΥΡΟΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Η ισχαιμία, η τοξικότητα ή ο συνδυασμός τους είναι το κλειδιά της δευτερογενούς βλάβης. Αυτοί οι μηχανισμοί συνδέονται με την υπερφόρτωση ασβεστίου, το οξειδωτικό στρες και τη δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων. Μελέτες έχουν προσδιορίσει σε βρέφη και παιδιά με σοβαρή

τραυματική βλάβη την ενδογενή απάντηση στην ισχαιμία και την τοξικότητα. Δύο παραδείγματα αυτού του καταρράκτη της απάντησης είναι αναφορικά η αδενοσίνη και η πρωτεΐνη HSP 70. Η ενδογενής νευροπροστατευτική απάντηση σχετίζεται με την απόπτωση και τον καταρράκτη της φλεγμονής.

4. Ο ΚΑΤΑΡΡΑΚΤΗΣ ΤΗΣ ΑΠΟΠΤΩΣΗΣ

Είναι πλέον ξεκάθαρο από τα πειραματικά μοντέλα και τα ανθρώπινα δεδομένα ότι τα κύτταρα που πεθαίνουν μετά από τραυματική εγκεφαλική βλάβη μπορούν να κατηγοριοποιηθούν μορφολογικά κυμαινόμενα από τη νέκρωση στην απόπτωση(107,108).

Η απόπτωση είναι μια περιγραφή του κυτταρικού θανάτου που προσδιορίζεται από συρρίκνωση του κυττάρου, συμπύκνωση του πυρήνα, κατακερματισμό του DNA και σχηματισμό αποπτωτικών σωμάτων (109). Σε αντίθεση με τα παραπάνω, τα κύτταρα που πεθαίνουν από νέκρωση παρουσιάζουν κυτταρικό και πυρηνικό οίδημα με διάλυση των μεμβρανών.

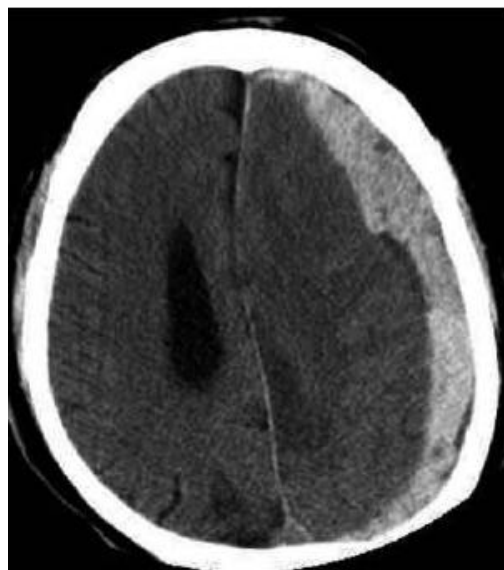
Η απόπτωση απαιτεί ένα καταρράκτη ενδοκυτταρικών γεγονότων για την ολοκλήρωση του κυτταρικού θανάτου ενώ “προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος” είναι ο όρος που χρησιμοποιείται για τη διαδικασία που οδηγεί στην απόπτωση.

Σε νοσήματα με πολύπλοκους μηχανισμούς όπως η τραυματική εγκεφαλική βλάβη είναι δύσκολο να διαχωρίσεις τον αποπτωτικό ή νεκρωτικό κυτταρικό θάνατο με τον κλασικό ορισμό τους(110). Μερικά κύτταρα μπορεί να παρουσιάζουν κατακερματισμό του DNA και ενεργοποίηση πρωτεασών που εμπλέκονται στον κυτταρικό θάνατο, ενώ έχουν οίδημα του πυρήνα και του κυττάρου. Τα κύτταρα που οδηγούνται

στο θάνατο και παρουσιάζουν μεικτό φαινότυπο αποτελούν ιδιαίτερα δύσκολους θεραπευτικούς στόχους μετά από τραυματική εγκεφαλική βλάβη.

5. ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΟΙΔΗΜΑ

Το εγκεφαλικό οίδημα είναι πολύ σημαντικό εύρημα στη σοβαρή τραυματική βλάβη και έχει σαν αποτέλεσμα την ανάπτυξη ενδοκράνια υπέρτασης η οποία μπορεί να έχει καταστροφικές επιπτώσεις. Το εγκεφαλικό οίδημα και η συνοδός ενδοκράνια υπέρταση συνεισφέρει στη δευτεροπαθή βλάβη με δύο τρόπους. Η ενδοκράνια υπέρταση μπορεί να μειώσει την εγκεφαλική αιμάτωση οδηγώντας σε δευτεροπαθή ισχαιμία. Επιπρόσθετα, μπορεί να προκαλέσει καταστροφικές επιπτώσεις παραμόρφωσης λόγω εγκολεασμού. Η ενδοκράνια υπέρταση προκύπτει από αύξηση του ενδοκρανιακού όγκου από μια πληθώρα αιτίων. Σε κάποιες περιπτώσεις όπως ο σχηματισμός επισκληριδίου, υποσκληριδίου ή ενδοπαρεγχυματικού αιματώματος η συλλογή αίματος είναι το κλειδί και βελτιώνονται με χειρουργική εκκένωση(122).

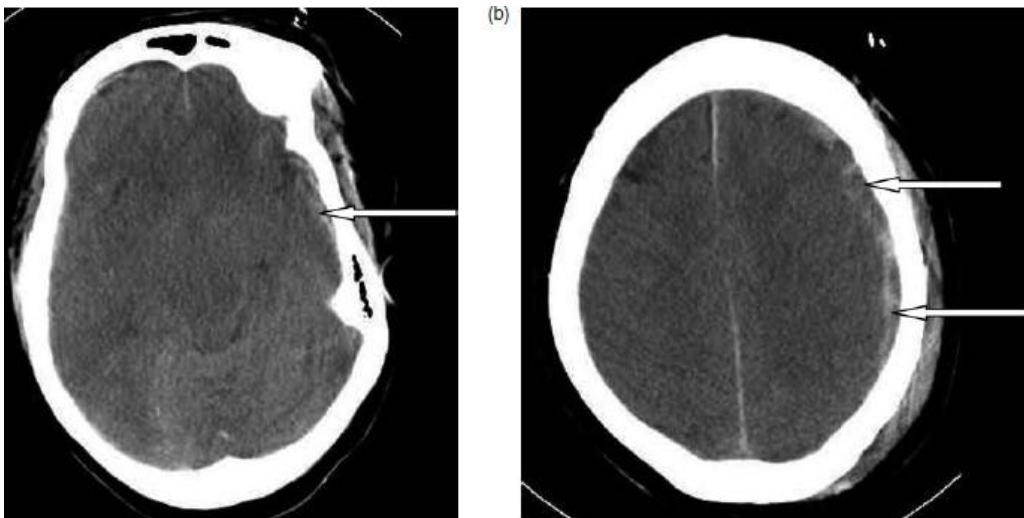


Εικόνα 1(ΔΕΞ): Δεξ. μετωποκρατιακό υποσκληριδίο αιμάτωμα και αιμορραγικές θλάσεις δεξ μετωπιαία με εγκολεασμό (μικρό βέλος)
Εικόνα 2 (ΑΡΙΣΤ): Οξύ αριστ υποσκληριδίο αιμάτωμα με πιεστικά φαινόμενα στον υποκείμενο φλοιό.
"BRAIN INJURY MEDICINE-PRINCIPLES AND PRACTICE" NATHAN D. ZASLER, DOUGLAS I. KATZ, ROSS D. ZAFONTE (Σελ.139 ,140)

Ωστόσο υπάρχουν διάφοροι σημαντικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην ανάπτυξη ενδοκράνιας υπέρτασης. Σχετίζονται είτε με το εγκεφαλικό οίδημα που προέρχεται από το αγγειογεννητικό οίδημα, το οίδημα των αστροκυττάρων και την αύξηση του ιστικού οσμωτικού φορτίου ή ένα δευτεροπαθές οίδημα μετά από αύξηση του όγκου του αίματος του εγκεφάλου (cerebral blood volume-CBV).

Όσο η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου και η MR σπεκτροσκόπηση συνεχίζουν να αναπτύσσονται και παρέχονται στους ασθενείς της μονάδας εντατικής θεραπείας οι γνώσεις μας για τους μηχανισμούς του εγκεφαλικού οιδήματος θα αναπτυχθούν σημαντικά.

Αν και η κάκωση των νευρώνων και των αξόνων είναι μεταγενέστερα γεγονότα κλειδιά στην εξέλιξη της βλάβης μετά την τραυματική εγκεφαλική βλάβη, το οίδημα εγκεφάλου και η επακόλουθη ενδοκράνια υπέρταση είναι ακόμα ο πρωταρχικός στόχος στη θεραπεία στη μονάδα εντατικής θεραπείας.



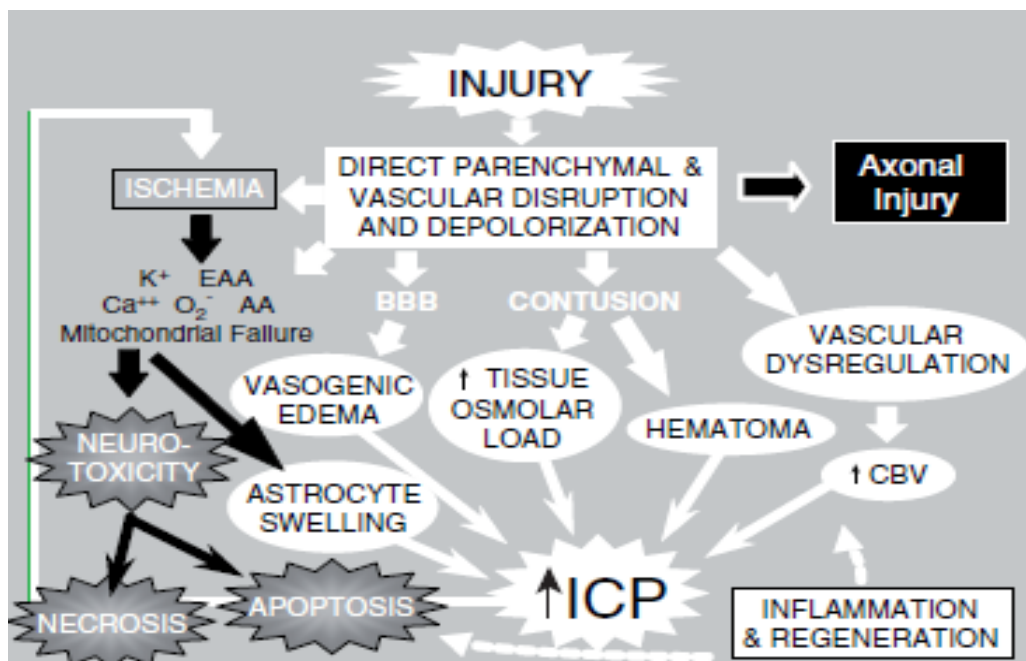
Εικόνα 3:Αριστερό μετωποβρεγματικό υποσκληρίδιο αιμάτωμα (βέλη) με διάχυτη εξάλειψη των αυλάκων και μειωμένη διαφοροποίηση λευκής-φαιάς ουσίας. Ευρήματα συμβατά με εγκεφαλικό οίδημα. "BRAIN INJURY MEDICINE-PRINCIPLES AND PRACTICE" NATHAN D. ZASLER, DOUGLAS I. KATZ, ROSS D. ZAFONTEΣελ 139

6. ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΑΝΝΑΓΕΝΝΗΣΗ

Είναι και οι δύο οξείως επιβλαβείς και υποξείως-χρονίως ευεργετικές όψεις της φλεγμονώδους διαδικασίας. Μετά από τραυματική εγκεφαλική βλάβη έχουμε σημαντική οξεία φλεγμονή. Αυτό έχει δειχθεί σε πειραματικά μοντέλα (123-125) και ενήλικες ασθενείς(126-129). Ο NF-κB(130), ο TNF (131-132), η IL-1 (133,134) , τα εικοσανοειδή, τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα συνεισφέρουν στη δευτεροπαθή βλάβη και αναδόμηση.

Δείκτες φλεγμονής μετά από τραυματική εγκεφαλική βλάβη έχουν εκτιμηθεί σε ανθρώπους χρησιμοποιώντας δύο γενικές στρατηγικές.

1).εξέταση εγκεφαλικού ιστού ασθενών με ανθεκτική ενδοκράνια υπέρταση. 2)μελέτη των επιπέδων των μεσολαβητών στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό.



Εικόνα 4:Μηχανισμοί που εμπλέκονται στην εξέλιξη της δευτεροπαθούς βλάβης μετά από σοβαρή ΤΕΒ
"BRAIN INJURY MEDICINE-PRINCIPLES AND PRACTICE" NATHAN D. ZASLER, DOUGLAS I. KATZ, ROSS D. ZAFONTE (Σελ 82)

7. ΑΞΟΝΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

Η τραυματική αξονική βλάβη περιλαμβάνει το φάσμα από την ήπια έως τη σοβαρή τραυματική βλάβη. Η έκταση και η κατανομή της εξαρτάται από τη σοβαρότητα της κάκωσης και την κατηγορία (εστιακή ή διάχυτη) (111). Η κλασσική άποψη είναι ότι η αξονική βλάβη συμβαίνει άμεσα στο σοβαρό τραυματισμό όπου γίνεται ρήξη των αξόνων (112,113). Ωστόσο πρόσφατες πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι η αξονική βλάβη κυρίως προκύπτει από μια καθυστερημένη διαδικασία που ορίζεται ως «δευτεροπαθής αξονότμηση» (114,115).

Η τραυματική αξονική βλάβη συμβάλλει στη νοσηρότητα μετά από τραυματική εγκεφαλική βλάβη. Μέχρι πρόσφατα η αξονική βλάβη έχει παραμείνει ανθεκτική στη θεραπεία ακόμη και στο εργαστήριο. Ωστόσο τελευταίες μελέτες με πειραματική βλάβη εγκεφάλου έχουν δείξει ότι η υποθερμία και η κυκλοσπορίνη Α μπορούν επίσης να μειώσουν την αξονική βλάβη (116,117). Αυτές οι θεραπευτικές παρεμβάσεις μπορούν να βοηθήσουν να προσδιοριστεί ακριβέστερα η συνεισφορά της αξονικής βλάβης στη δευτεροπαθή βλάβη. Η πρόσφατη χρήση της μαγνητικής τομογραφίας στη μελέτη της αξονικής βλάβης (118,119) και της συνδεσιμότητας των αξόνων (120,121) μπορεί να βελτιώσει την κατανόηση της αξονότμησης και της αναγέννησης.

- **ΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ**

Είναι αναμφισβήτητο ότι η αξονική τομογραφία (ΑΤ) εγκεφάλου στην εισαγωγή του ασθενούς είναι ένα σημαντικό εργαλείο στο τραύμα κεφαλής. Ογκόμορφες εξεργασίες που απαιτούν χειρουργική θεραπεία όπως το επισκληρίδιο ή το υποσκληρίδιο αιμάτωμα, αναγνωρίζονται αξιόπιστα στην αξονική τομογραφία. Άλλες κακώσεις, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρή νευρολογική βλάβη, όπως η διάχυτη αξονική βλάβη ή κακώσεις του εγκεφαλικού στελέχους δεν είναι ευδιάκριτες στις εικόνες της ΑΤ. Αυτός είναι ο λόγος που η προγνωστική αξία των αρχικών ευρημάτων της ΑΤ είναι μικρότερη από αυτή που αρχικά πιστευόταν.

Κάποια ευρήματα στην ΑΤ χωρίς αμφιβολία σχετίζονται με πτωχή πρόγνωση. Η εξάλειψη των βασικών δεξαμενών μετά από τραύμα κεφαλής τριπλασιάζει την αναλογία θανάτου (44) και η παρουσία τραυματικής υπαραχνοειδούς αιμορραγίας δείχνει να αυξάνει την αναλογία θανάτου (45). Η μετατόπιση μέσης γραμμής όταν είναι μεγαλύτερη από 5 mm υποδεικνύει φτωχή πρόγνωση στο 78% των ασθενών άνω από 45 ετών.

Έτσι, συνολικά είναι μάλλον δύσκολο να συμπεριλάβουμε όλα τα ευρήματα της αρχικής ΑΤ σε ένα προγνωστικό παράγοντα. Έχουν προταθεί διάφορα σκορ από τα οποία το MCTC είναι το πιο κοινά αποδεκτό. Η ταξινόμηση Marshall (κλίμακα MCTC) από 1-3 περιγράφει διάχυτη εγκεφαλική βλάβη κυμαινόμενη από ήπια σε σοβαρή. Το σκορ 4 υποδεικνύει διάχυτη βλάβη με μετατόπιση μέσης γραμμής μεγαλύτερη από 5 mm. Τα σκορ 5 και 6 χρησιμοποιούνται για ενδοκράνιες ογκόμορφες διεργασίες. Είναι φανερό ότι ένα επισκληρίδιο αιμάτωμα εάν εκκενωθεί έγκαιρα (MCTC σκορ 5), μπορεί να σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση από

σοβαρή διάχυτη βλάβη με εξάλειψη των βασικών δεξαμενών (MCTC σκορ 3) (46).

<i>Descriptive Categories of Abnormalities Visualized on CT* Scanning</i>		
LEVEL		DEFINITION
I	Diffuse Injury I (no visible pathology)	No visible intracranial pathology seen on CT scan
II	Diffuse Injury II	Cisterns are present with midline shift 0-5 mm and/or: lesion densities present; no high- or mixed-density lesion >25cc; may include bone fragments and foreign bodies
III	Diffuse Injury III (swelling)	Cisterns compressed or absent with midline shifts 0-5 mm; no high-or mixed-density lesion >25cc
IV	Diffuse Injury IV (shift)	Midline shift >5mm, no high- or mixed-density lesion >25cc
V	Evacuated mass lesion	Any lesion surgically evacuated
VI	Non-evacuated mass lesion	High- or mixed-density lesion >25cc, not surgically evacuated
VII	Brain stem injury	Focal brainstem lesion, no other lesion presenty

Πίνακας:2 Ταξινόμηση Marshall "BRAIN INJURY MEDICINE-PRINCIPLES AND PRACTICE" NATHAN D. ZASLER, DOUGLAS I. KATZ, ROSS D. ZAFONTE (ΣΕΛ: 212)

- **ΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ**

Οι διάχυτες αξονοτομήσεις και η βλάβη στο στέλεχος του εγκεφάλου υποδεικνύουν πτωχή πρόγνωση (47,48,49). Όλες αυτές οι βλάβες μπορεί να αναδειχθούν πραγματοποιώντας μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (Magnetic Resonance Imaging MRI) ενώ δεν είναι διακριτές στην ΑΤ. Η MRI δεν είναι διαθέσιμη σε εικοσιτετράωρη βάση στα περισσότερα νοσοκομεία. Η ΑΤ παραμένει η εξέταση εκλογής στο οξύ τραύμα εγκεφάλου. Έχει ωστόσο προταθεί να πραγματοποιείται MRI μέσα στην

πρώτη εβδομάδα μετά το τραύμα για να αναγνωρισθεί τυχόν επιπρόσθετη εγκεφαλική βλάβη (46).



ΕΙΚΟΝΑ 5: ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΟΣ 1,5 TESLA ("BRAIN INJURY MEDICINE-PRINCIPLES AND PRACTICE" NATHAN D. ZASLER, DOUGLAS I. KATZ, ROSS D. ZAFONTE ΣΕΛ: 132)

4.ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

I. ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

A. ΕΝΔΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ

Η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (Intracerebral haemorrhage, ICH) είναι μια συχνή και σοβαρή ασθένεια. Περίπου ένας με δύο στους δέκα ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο έχουν ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Η θνησιμότητά της είναι υψηλότερη από αυτή του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (34% στους τρεις μήνες). Μόνο το 31% των ασθενών είναι λειτουργικά ανεξάρτητοι στους 3 μήνες μετά το επεισόδιο και 38% επιβιώνουν το πρώτο έτος.

Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει σημαντικές πρόοδοι στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας και το ρόλο της ανάπτυξης του πρώιμου αιματώματος. Νέες θεραπείες έχουν αναπτυχθεί και νέες χειρουργικές επεμβάσεις είναι το αντικείμενο μεγάλων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών (206).

1. ΑΙΤΙΑ ΕΝΔΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ

Κάποια φάρμακα και ορισμένες επεμβάσεις αναφέρονται ως πιθανά αίτια ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας. Η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία είναι σπάνια επιπλοκή της καρωτιδικής ενδαρτηρεκτομής και εμφανίζεται ώρες ή και μέρες μετά την επέμβαση αφού προηγηθεί κεφαλαλγία. Με αυξημένο κίνδυνο επίσης συνδέονται η προεγχειρητική υπέρταση, το πρόσφατο σύστοιχο εγκεφαλικό επεισόδιο, το προηγούμενο έμφρακτο εγκεφάλου, η κρίσιμη (>90%) καρωτιδική στένωση, η διεγχειρητική αιμοδυναμική ή εμβολική ισχαιμία και η μετεγχειρητική υπέρταση.

Συμπαθομιμητικά που συνταγογραφούνται ή αγοράζονται σαν κατασταλτικά της όρεξης, καθώς και παρασκευάσματα που λαμβάνονται για το βήχα ή το κρυολόγημα από το στόμα ή με ρινικό εκνέφωμα σε συνδυασμό με οξεία υπέρταση και με αγγειογραφικό αγγειόσπασμο ή πρότυπο που μοιάζει αγγειίτιδας (207), μπορεί να προκαλέσουν εγκεφαλικό επεισόδιο.

Η ασπιρίνη, ιδιαίτερα η αυξημένη δόση της (>1225 mg την εβδομάδα) συνδέεται επίσης με αυξημένο κίνδυνο (208) σε αντίθεση με άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (209).

Η τριφλουζάλη, είναι ένα άλλο αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο, που μοιάζει με την ασπιρίνη με σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο για ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (210).

Οι στατίνες δε σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο σε αντίθεση με τη βαρφαρίνη όπου η θνησιμότητα είναι διπλάσια. Αν ο ασθενής έχει INR>2 κινδυνεύει με αύξηση του μεγέθους του αιματώματος.

a) ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑ ΑΜΥΛΟΕΙΔΟΥΣ

Η εγκεφαλική αγγειοπάθεια αμυλοειδούς χαρακτηρίζεται από την εναπόθεση της β πρωτεΐνης του αμυλοειδούς στα αγγεία του φλοιού και των μηνίγγων. Συνδέεται με νευροεκφυλιστικές νόσους, ιδίως με τη νόσο του Αλτσχάιμερ. Η αντίστοιχη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, είναι λοβώδης, συχνά πολλαπλή, στο οπίσθιο ήμισυ των ημισφαιρίων και είναι επιρρεπής σε υποτροπή. Εμφανίζεται μετά την ηλικία των 55 ετών, ιδιαίτερα σε ασθενείς άνω των 80 ετών. Μπορεί να προηγείται ή να έπεται μιας ήπιας γνωσιακής διαταραχής του τύπου της αμνησίας ή της νόσου Αλτσχάιμερ (211).

b) ΑΡΤΗΡΙΟΦΛΕΒΩΔΕΙΣ ΔΥΣΠΛΑΣΙΕΣ

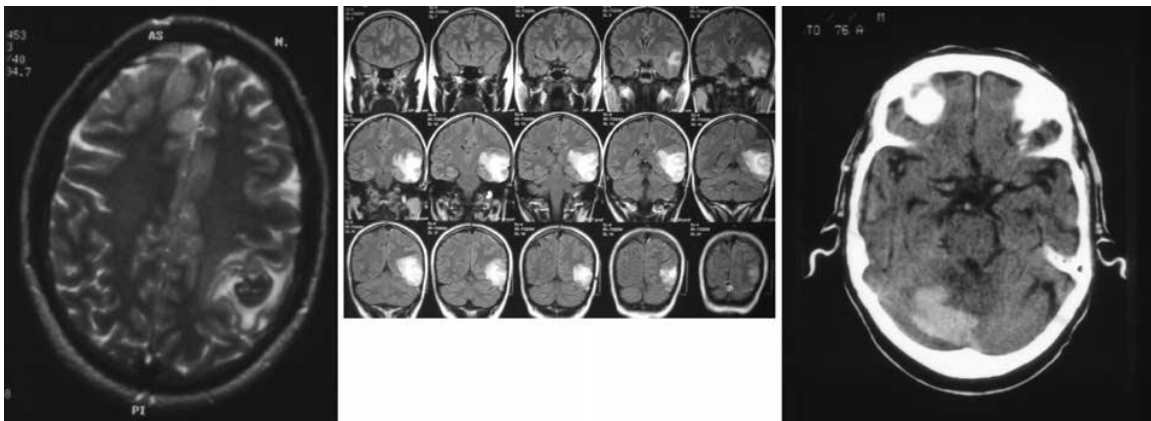
Πολλές μελέτες σχετικά με τις αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες δίνουν εσφαλμένες πληροφορίες γιατί συνήθως αντιμετωπίζονται ανακαλύπτονται. Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και προοπτική μελέτη παρείχε αξιόπιστες πληροφορίες για τη συχνότητα και την πρόγνωση των αρτηριοφλεβωδών δυσπλασιών.

Κατά τη στιγμή της ανίχνευσής τους το κύριο σημείο είναι η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (2/3 των περιπτώσεων). Η μακροπρόθεσμη ετήσια πιθανότητα θανάτου είναι 1-1.5%, ο κίνδυνος ρήξης μιας αρτηριοφλεβώδους δυσπλασίας που προηγούμενα δεν είχε ραγεί είναι 2% και ο κίνδυνος υποτροπής της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας φθάνει έως και το 18% το πρώτο έτος. Κάποια χαρακτηριστικά της αρχιτεκτονικής των αγγείων φαίνονται να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας όπως η φλεβική στένωση, η παλινδρόμηση, η μονήρης παροχετευτική φλέβα, η πέριξ των κοιλιών εντόπιση. Άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι η υπέρταση και η προηγούμενη αιμορραγία.

c) ΣΗΡΑΓΓΩΔΗ ΑΙΜΑΓΓΕΙΩΜΑΤΑ

Τα τυχαία σηραγγώδη αιμαγγειώματα έχουν χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας γιατί δεν είναι σε συνέχεια με αρτηριακή ή φλεβική κυκλοφορία. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος σε αυτά που έχουν αιμορραγήσει ξανά και στα μεγάλα σε μέγεθος (212). Οι αιμορραγίες είναι γενικά μικρότερου μεγέθους και μικρότερης κλινικής σημασίας από αυτές των αρτηριοφλεβωδών δυσπλασιών. Απεικονίζονται καλύτερα στις T2

ακολουθίες στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, και στο συνδυασμό T1 και T2 ακολουθιών. Είναι είτε σποραδικά ή κληρονομούνται κατά τον οικογενή, αυτοσωματικό τρόπο. Η διείσδυση είναι ατελής και εξαρτώμενη από την ηλικία. Τα μισά άτομα 50 ετών και άνω είναι ελεύθερα συμπτωμάτων. Σε μερικές οικογένειες οι φορείς έχουν μόνο μία βλάβη. Αυτό αποκλείει τη μαγνητική τομογραφία σαν εξέταση για τον έλεγχο ασυμπτωματικών ατόμων (213).



Εικόνα 6: Αίτια ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας. 1. σπαραγγώδες αιμαγγείωμα 2. θρόμβωση οβελιαίου κόλπου 3. διαταραχή της πήξης λόγω χρόνιας ηπατικής νόσου. Update on intracerebral haemorrhage Jose M. Ferro J Neurol (2006) 253 : 985–999 σελ 989

2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία έχει τρεις παθοφυσιολογικές φάσεις. Ρήξη αρτηρίας και σχηματισμό αιματώματος, αύξηση του μεγέθους του αιματώματος και οίδημα στην πέριξ του αιματώματος περιοχή.

Η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία προκύπτει 1) από τη ρήξη μικρών αρτηριών που έχουν υποστεί βλάβη από την υπέρταση η οποία μειώνει την ενδοτικότητα των αγγείων ή 2) από ρήξη μικρών κλάδων στην

εγκεφαλική αγγειοπάθεια αμυλοειδούς .Οι Charcot και Bouchard απέδωσαν την αιμορραγία σε ρήξη μικροανευρυσμάτων.

Η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία μπορεί να εισχωρήσει στις κοιλίες και να προκαλέσει υδροκέφαλο. Το αίμα διαχέεται μέσω των τμημάτων της λευκής ουσίας, ενώ μπορεί σημεία της φαιάς ουσίας να μείνουν ανέπαφα.

Σπάνια συνδυάζεται με υπαραχνοειδή αιμορραγία ή υποσκληρίδιο αιμάτωμα εκτός των περιπτώσεων τραύματος, αρτηριοφλεβώδους δυσπλασίας, ανευρύσματος ή συριγγίων της σκληράς μήνιγγας. Αυτή η πρώιμη φάση συσχετίζεται με τα αρχικά συμπτώματα και σημεία.

Διαταραχή της συνείδησης από την έναρξη της αιμορραγίας, κεφαλαλγία, ναυτία/έμετος και πολύ υψηλή αρτηριακή πίεση κατά την εισαγωγή είναι πολύ πιο συχνά συμπτώματα στην ενδοεγκεφαλική αιμορραγία παρά στο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Μέχρι πρόσφατα η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία θεωρήθηκε μονοφασικό γεγονός γιατί η διεύρυνση του αιματώματος μπορεί να σταματήσει λόγω της ισορροπίας που προκύπτει μεταξύ της πίεσης της αιμορραγίας και της ενδοκράνιας πίεσης. Οι γειτονικές περιοχές του εγκεφάλου θα επιπωματίσουν την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία προωθώντας τον πηκτικό μηχανισμό. Επαναλαμβανόμενες CT κατά την οξεία φάση ανέδειξαν ότι αυτή η κλασσική άποψη είναι εσφαλμένη και ότι τα αιματώματα μεγαλώνουν τις πρώτες ώρες μετά τη ρήξη. Στην πραγματικότητα το 40% των ενδοεγκεφαλικών αιμορραγιών θα μεγαλώσουν μέσα στο πρώτο εικοσιτετράωρο (το 26% την πρώτη ώρα) (214).

Σε ορισμένες μελέτες το προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο, νόσος του ήπατος, ο διαβήτης, η πολύ ψηλή αρτηριακή πίεση στην εισαγωγή, η κατάχρηση αλκοόλ και η υπερλιπιδαιμία είναι παράγοντες που

προβλέπουν μεγέθυνση του αιματώματος. Μοριακοί δείκτες της αγγειακής βλάβης και δείκτες φλεγμονώδους διεργασίας (IL-6, TNF-alpha, MMP-9) στην πρώιμη οξεία φάση επίσης συνδέονται με αύξηση του μεγέθους του αιματώματος (215).

Τουλάχιστον 4 παράγοντες μπορεί να συμβάλουν στην αύξηση της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας. Η συνεχής αιμορραγία από το ραγέν αρτηριόλιο, αιμορραγία εκ νέου από την ίδια πηγή, αιμορραγία από τα γύρω συμπιεσμένα αγγεία (κυρίως φλέβες) και ανωμαλίες της πήξης. Η αύξηση της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας σχετίζεται με πρώιμη κλινική επιδείνωση, που χαρακτηρίζεται από αυξημένα ή νέα εστιακά σημεία και πτώση του επιπέδου συνείδησης.

Η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία προκαλεί δευτεροπαθή εγκεφαλική βλάβη. Αρχικά δημιουργείται το πρώιμο οίδημα το οποίο είναι αγγειογενές, οφείλεται στην επίδραση ωσμωτικά δραστικών ουσιών (πρωτεΐνες, ηλεκτρολύτες) του θρόμβου, αρχίζει αμέσως μετά την αιμορραγία και φθάνει στο μέγιστο σε 4-5 ημέρες.

Το καθυστερημένο οίδημα είναι τόσο αγγειογενές όσο και κυτταροτοξικό και διαρκεί 2-4 εβδομάδες, ανάλογα με το μέγεθος της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας. Το καθυστερημένο οίδημα διαμεσολαβείται από τον καταρράκτη της πήξης (κυρίως τη θρομβίνη), από προϊόντα αποδόμησης του αίματος, από μόρια της φλεγμονής όπως οι ιντερλευκίνες και οι μεταλλοπρωτεϊνάσες. Παρατηρείται επίσης ρήξη του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος (216).

3. Η ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΜΕ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ

Η αξονική τομογραφία είναι η μέθοδος εκλογής στην αρχική αξιολόγηση σε υποψία ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας αλλά και στην παρακολούθησή της.

Δύο πρόσφατες μελέτες συνέκριναν την αξονική με τη μαγνητική τομογραφία σε αυτό το επίπεδο. Η υπεροξεία ενδοεγκεφαλική αιμορραγία προκαλεί χαρακτηριστικό μοτίβο απεικόνισης στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου και είναι ανιχνεύσιμη με εξαιρετική ακρίβεια (100% ευαισθησία και ειδικότητα) (217). Η μαγνητική είναι το ίδιο ακριβής με την αξονική τομογραφία στη διάγνωση της οξείας ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας αλλά είναι περισσότερο ακριβής στη διάγνωση της υποξείας και της χρόνιας ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας (218).

Ωστόσο στην πλειοψηφία των οξέων περιστατικών η αξονική τομογραφία προτιμάται λόγω διαθεσιμότητας, κόστους και πρακτικότητας.

4. ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Σε αντίθεση με το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, οι περισσότεροι ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία πεθαίνουν πρώιμα. Η θνησιμότητα στον πρώτο μήνα είναι 42% (219). Ο Hardie και οι συνεργάτες του (220) πρόσφατα επιβεβαίωσαν ότι το 1/3 με 1/2 των θανάτων οφείλονται στο πρώτο επεισόδιο ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας ενώ λίγοι περισσότεροι καταλήγουν από υποτροπιάζον επεισόδιο ή καρδιαγγειακά αίτια.

Συχνά έχουμε πρόωρη νευρολογική επιδείνωση (1/4 ασθενών) με την οποία σχετίζονται κάποιοι κλινικοί, κάποιοι απεικονιστικοί δείκτες καθώς και ορισμένοι δείκτες φλεγμονής (221).

Η πρόγνωση για τη λειτουργικότητα του ασθενούς μετά το αιμορραγικό επεισόδιο φαίνεται παρόμοια με αυτή του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Επαναλαμβανόμενα επεισόδια είναι λιγότερο συχνά στην ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, είναι κυρίως αιμορραγικού τύπου, ιδίως στη λοβώδη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία.

Τόσο η αύξηση της ηλικίας όσο και η αυξανόμενη βαρύτητα του εγκεφαλικού είτε μετρηθούν κλινικά (κλίμακα κώματος Γλασκώβης, πάρεση άκρων) ή απεικονιστικά (όγκος του αιματώματος, ενδοκοιλιακή αιμορραγία) συνήθως αναφέρονται σαν πτωχοί προγνωστικοί παράγοντες.

Η απλή βαθμολογία που προτείνεται από τον Hemphill (222) και τους συνεργάτες του, περιλαμβάνει την κλίμακα κώματος Γλασκώβης, τον όγκο της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, την ενδοκοιλιακή αιμορραγία, την υποσκληνιδιακή εντόπιση της αιμορραγίας και την ηλικία. Άλλες μελέτες που έγιναν για την επικύρωση αυτού του σκορ είχαν αντιφατικά αποτελέσματα.

Ο Fernandes και οι συνεργάτες του κατέληξαν ότι το συγκεκριμένο σκορ ήταν ακριβές για την εκτίμηση της άμεσης θνησιμότητας ενώ δε φάνηκε χρήσιμο στην πρόβλεψη της ανάρρωσης (223).

Component	ICH score points
GCS score	
3—4	2
5—12	1
13—15	0
ICH volume (cc)	
≥30	1
<30	0
Intraventricular Haemorrhage	
Yes	1
No	0
Infratentorial ICH	
Yes	1
No	0
Age (years)	
≥80	1
<80	0

Πίνακας 3: . Update on intracerebral haemorrhage Jos_e M. Ferro J Neurol (2006) 253 : 985–999 σελ 991

5.ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η έγκαιρη ανίχνευση και η φαρμακευτική αντιμετώπιση της υπέρτασης είναι οι παρεμβάσεις κλειδιά για τη μείωση της επίπτωσης της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας.

Το βασικό για τη διαχείριση της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας είναι η εισαγωγή του περιστατικού σε μονάδα αυξημένης φροντίδας με πρόσβαση σε νευροχειρουργικό τμήμα, ο έλεγχος της αρτηριακής υπέρτασης και της ενδοκράνιας πίεσης καθώς και η νευροχειρουργική αντιμετώπιση σε 1) ενδοεγκεφαλική αιμορραγία στην παρεγκεφαλίδα >3 εκατοστά 2) ενδοεγκεφαλική αιμορραγία με συμπτωματικό υδροκέφαλο και 3) μεγάλη αιμορραγία στο φλοιό με πιεστικά φαινόμενα.

Θα ήταν πολύ σημαντικό στο μέλλον να μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο παράγοντας rFVIIa μέσα σε 3 ώρες από την έναρξη του επεισοδίου ώστε να προληφθεί η αύξηση του μεγέθους του αιματώματος και να βελτιωθεί η έκβαση των ασθενών.

B. ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ

Η υπαραχνοειδής αιμορραγία αποτελεί μόνο το 5% του συνόλου των εγκεφαλικών επεισοδίων. Η συχνότητα εμφάνισής της είχε υπερεκτιμηθεί μέχρι που η απεικόνιση του εγκεφάλου επέτρεψε πιο ακριβή διάκριση μεταξύ της υπαραχνοειδούς και της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας.

Η συχνότητά της είναι 6-7 περιστατικά/100000/έτος (224). Παρά το γεγονός ότι η συχνότητα αυξάνεται με την ηλικία, οι μισοί των ασθενών είναι μικρότεροι των 55 ετών. Ρήξη ανευρύσματος είναι η αιτία στο 85% των ασθενών, στο 10% έχουμε το πρότυπο των μη ανευρυσματικών μεριμεσεγγεφαλικών αιμορραγιών και το υπόλοιπο 5% οφείλεται σε σπάνια αίτια.

Η θνητότητα είναι περίπου στο 50% με μια τάση σταδιακή βελτιούμενη (225). Το ποσοστό αυτό περιλαμβάνει το 10-15% των ασθενών με υπαραχνοειδή αιμορραγία που πεθαίνουν στο σπίτι ή στο δρόμο προς το νοσοκομείο (226).

1. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

a) ΑΝΕΥΡΥΣΜΑΤΑ

Τα ενδοκρανιακά ανευρύσματα δεν είναι εκ γενετής όπως πίστευαν στο παρελθόν αλλά αναπτύσσονται στη διάρκεια της ζωής. Τα σακοειδή ανευρύσματα δημιουργούνται στις διακλαδώσεις των αρτηριών, συνήθως στη βάση του εγκεφάλου ή στον κύκλο του Willis ή σε ένα κοντινό σημείο διακλάδωσης. Τα περισσότερα ενδοκρανιακά ανευρύσματα δε θα υποστούν ποτέ ρήξη.

Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για υπαραχνοειδή αιμορραγία είναι η υπέρταση, το κάπνισμα και η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ τα οποία μάλιστα διπλασιάζουν τον κίνδυνο (227). Οι τροποποιήσιμοι

παράγοντες κινδύνου αντιπροσωπεύουν δύο στις τρεις αιμορραγίες και οι γενετικοί μόνο μία στις δέκα (228). Σε ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό, η μέση ηλικία υπαραχνοειδούς αιμορραγίας είναι μικρότερη, τα ανευρύσματα είναι συχνά μεγαλύτερα και πολλαπλά σε σχέση με τα σποραδικά περιστατικά (229).

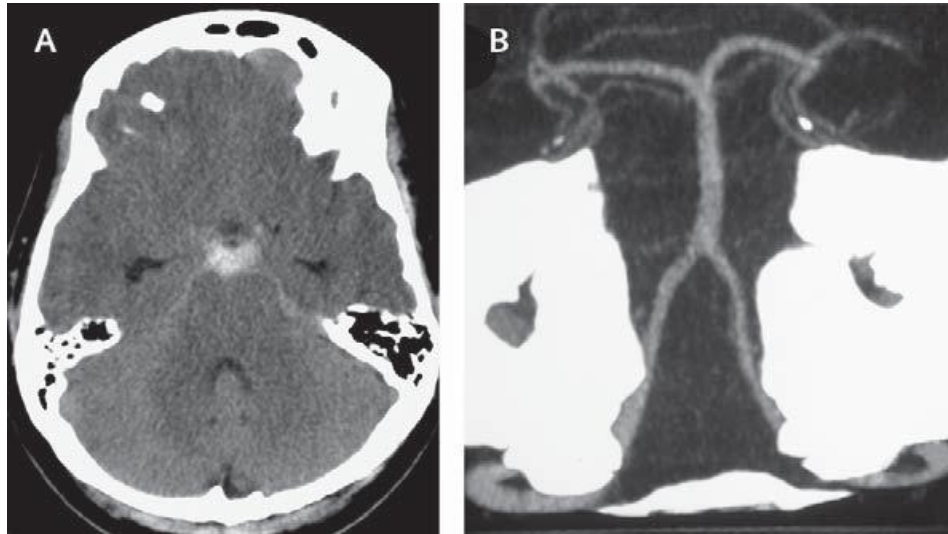
Οι παράγοντες που οδηγούν σε ρήξη ενός ανευρύσματος είναι πολλαπλοί, αλλά η αύξηση της διατοχωματικής πίεσης φαίνεται να είναι πολύ σημαντικός παράγοντας για ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών. Δραστηριότητες όπως η σωματική άσκηση και η σεξουαλική επαφή έχουν αναφερθεί στο 20% (230) των περιστατικών αλλά προφανώς δεν είναι απαραίτητες για να ραγεί ένα ανεύρυσμα.

b) ΜΗ ΑΝΕΥΡΥΣΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΜΕΣΕΓΓΕΦΑΛΙΚΗ ΑΙΜΟΡΑΓΙΑ

Σε αυτό το είδος υπαραχνοειδούς αιμορραγίας η εξαγγείωση αίματος περιορίζεται στις δεξαμενές γύρω από το μεσεγγέφαλο (231). Συνήθως το κέντρο της αιμορραγίας είναι στο πρόσθιο μεσεγγέφαλο ή τη γέφυρα (232) αλλά σε μερικούς ασθενείς το αίμα περιορίζεται στη δεξαμενή της μεγάλης εγκεφαλικής φλέβας (233). Η κατάσταση αυτή χαρακτηρίζεται μόνο από αυτή την κατανομή του αίματος στον υπαραχνοειδή χώρο σε συνδυασμό με μια κανονική αγγειογραφική μελέτη.

Η αιμορραγία δεν καλύπτει τις πλευρικές σχισμές του Sylvian ή το πρόσθιο μέρος των μεταξύ των ημισφαιρίων σχισμών. Κάποια ποσότητα αίματος μπορεί να εισχωρήσει στο κοιλιακό σύστημα αλλά σαφής ενδοκοιλιακή αιμορραγία ή επέκταση της αιμορραγίας στο παρέγχυμα του εγκεφάλου συνεπάγεται άλλη αιτία (231).

Το περιμεσεγκεφαλικό μοτίβο αιμορραγίας δεν είναι εντελώς ειδικό, δεδομένου ότι ένας στους είκοσι με σαράντα ασθενείς έχει ρήξη ανευρύσματος στη βασική ή σπονδυλική αρτηρία (232). Για να αποκλεισθεί ένα τέτοιο ανεύρυσμα, μιας υψηλής ευκρίνειας αξονική τομογραφία είναι συνήθως επαρκής (234).



Εικόνα 7: (Δεξ)Περιμεσεγκεφαλική μη ανευρυσματική αιμορραγία (Αριστε): CT αγγειογραφία που αποκλείει ανεύρυσμα βασικής αρτηρίας και επιβεβαιώνει την περιμεσεγκεφαλική αιμορραγία . Jan van Gijn, Richard S Kerr, Gabriel J E Rinkel Subarachnoid haemorrhage Lancet 2007; 369: 306–18 (ΣΕΛ. 307).

Η έναρξη της κεφαλαλγίας είναι σταδιακή (σε λεπτά παρά σε δευτερόλεπτα) σε σχέση με τους ασθενείς με ρήξη ανευρύσματος (235). Στην εισαγωγή οι ασθενείς είναι πάντα σε εγρήγορση, ελάχιστοι είναι ελαφρά αποπροσανατολισμένοι και δε συμβαίνει επαναιμορραγία (236). Δεν έχουν αναφερθεί πειστικά παραδείγματα καθυστερημένης εγκεφαλικής ισχαιμίας. Στην πρώιμη φάση η μόνη επιπλοκή μπορεί να είναι ο υδροκέφαλος (237). Η αιτία της αιμορραγίας είναι άγνωστη και δεν έχουν γίνει μελέτες σε νεκροτομικό υλικό λόγω της καλής έκβασής τους(238).

Τα ήπια κλινικά χαρακτηριστικά, η περιορισμένη έκταση αίματος στην αξονική τομογραφία εγκεφάλου και οι φυσιολογικές αγγειογραφίες,

όλα συνηγορούν κατά του ανευρύσματος ή στην πραγματικότητα κατά οποιασδήποτε αιμορραγίας από αρτηρία. Αντ' αυτού η ρήξη μιας φλέβας φαίνεται πιο πιθανή πηγή της αιμορραγίας. Άλλο έμμεσο επιχείρημα γι' αυτή την υπόθεση είναι ότι σε αυτούς τους ασθενείς οι περιμεσεγκεφαλικές φλέβες διοχετεύουν άμεσα το αίμα στη σκληρά μήνιγγα και όχι μέσω της φλέβας του Galen (239).

2. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΟΥΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ

a) ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΧΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Η ξαφνική κεφαλαλγία είναι το πιο χαρακτηριστικό σύμπτωμα της υπαραχνοειδούς αιμορραγίας. Σε τρεις από τους τέσσερις ασθενείς η εκδήλωση συμβαίνει μέσα σε ένα ή λίγα δευτερόλεπτα (235). Η κεφαλαλγία στην υπαραχνοειδή αιμορραγία είναι διάχυτη και συχνά περιγράφεται από τους ασθενείς ως η πιο σοβαρή κεφαλαλγία που είχαν ποτέ με διαφορά. Ωστόσο το χαρακτηριστικό γνώρισμα είναι το απότομο της έναρξης, όχι η σοβαρότητα του πόνου, αλλά οι ασθενείς συχνά ξεχνούν να το αναφέρουν γιατί η σοβαρότητα του πόνου είναι ο λόγος που αναζητούν ιατρική φροντίδα. Συνήθως διαρκεί μία με δύο εβδομάδες.

Δεν υπάρχουν χαρακτηριστικά της κεφαλαλγίας που να στοιχειοθετούν αξιόπιστα την υπαραχνοειδή αιμορραγία. Ο εμετός δεν είναι ιδιαίτερο χαρακτηριστικό αφού οι μισοί σχεδόν ασθενείς με μη αιμορραγική κεραυνοβόλο κεφαλαλγία αναφέρουν επίσης εμετό κατά την έναρξη του πόνου (235). Η ταλαιπωρία και το κόστος της παραπομπής των ασθενών για εξέταση στο νοσοκομείο ίσως αντισταθμίζονται από την αποφυγή

πιθανής επαναιμορραγίας από μια μη διαγνωσμένη ρήξη εγκεφαλικού ανευρύσματος.

Σπασμοί κατά την έναρξη της αιμορραγίας συμβαίνουν σε ένα στους δεκατέσσερις ασθενείς (235). Δεδομένου ότι σε ασθενείς με περιμεσεγκεφαλική αιμορραγία ή μη αιμορραγική κεραυνοβόλο κεφαλαλγία δεν αναφέρονται σπασμοί, το ιστορικό σπασμών σε συνδυασμό με κεφαλαλγία είναι ισχυρή ένδειξη ρήξης ανευρύσματος, ακόμη και σε ασθενείς που επανέκτησαν τις αισθήσεις τους κατά την άφιξή τους στο νοσοκομείο.

Κατά την εισαγωγή τα δύο τρίτα των ασθενών παρουσιάζουν απώλεια του επιπέδου συνείδησης, εκ των οποίων οι μισοί είναι σε κώμα(240). Ο ασθενής μπορεί να ανακτήσει την εγρήγορση και τον προσανατολισμό του ή να παραμείνει σε διαφορετικό βαθμό λήθαργου, σύγχυσης, διέγερσης ή διαταραχής της συνείδησης. Μια οξεία συγχυτική κατάσταση μπορεί να παρερμηνευθεί ως ψυχολογικής προέλευσης (241,242).

Η δυσκαμψία αυχένα είναι ένα κοινό σύμπτωμα που προκαλείται από τη φλεγμονώδη απάντηση λόγω της παρουσίας του αίματος στον υπαραχνοειδή χώρο. Παίρνει τρεις με δώδεκα ώρες να εμφανιστεί και ενδέχεται να μην αναπτυχθεί σε κωματώδεις ασθενείς ή σε μικρές υπαραχνοειδείς αιμορραγίες (243). Ως εκ τούτου η απουσία αυχενικής δυσκαμψίας δε μπορεί να αποκλείσει τη διάγνωση της υπαραχνοειδούς αιμορραγίας σε ασθενή με ξαφνικό πονοκέφαλο.

Η βυθοσκόπηση είναι απαραίτητη σε ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία. Ένας στους επτά με ρήξη ανευρύσματος παρουσιάζει ενδοφάλμιες αιμορραγικές εστίες(244). Η πιθανότητα ευρημάτων στον οφθαλμό είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με μειωμένο επίπεδο συνείδησης. Αυτά τα αιμορραγικά στοιχεία δημιουργούνται από τη σταθερή αύξηση της

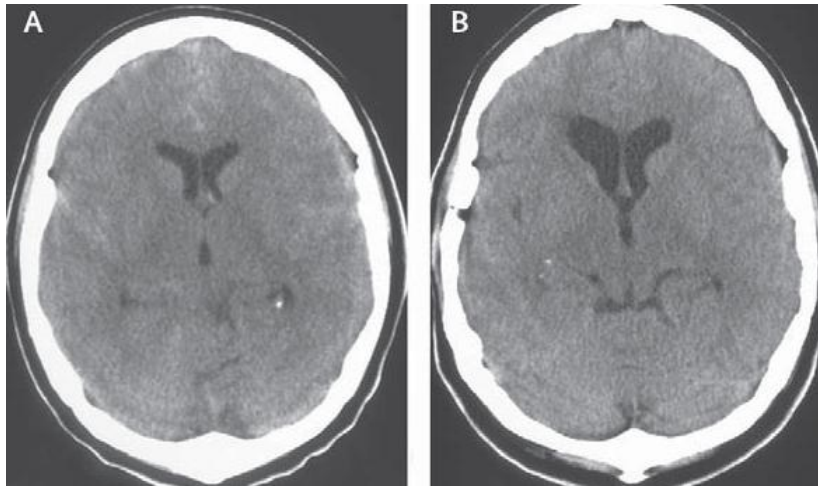
πίεσης του εγκεφαλονωτιαίου υγρού που προκαλεί απόφραξη της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς στο σημείο που διέρχεται το οπτικό νεύρο (245). Γραμμικές ραβδώσεις αίματος ή σε σχήμα φλόγας εμφανίζονται στο στρώμα του αμφιβληστροειδούς. Αν είναι μεγάλες μπορεί να επεκταθούν στο υαλοειδές σώμα (σύνδρομο του Terson) (246). Οι ασθενείς μπορεί να παραπονούνται για μεγάλες καφέ κηλίδες που εμποδίζουν την όρασή τους.

Όταν ένα ανεύρυσμα πιέζει ένα κρανιακό νεύρο ή όταν μετά από τη ρήξη του προκαλείται ισχαιμία λόγω αγγειοσυστολής ή όταν ρύγνυται στο παρέγχυμα, μπορεί να εμφανιστούν εστιακά νευρολογικά σημεία. Έτσι λοιπόν, μερικές φορές οι κλινικές εκδηλώσεις της ρήξης ανευρύσματος είναι δυσδιάκριτες από το εγκεφαλικό σύνδρομο που προκαλείται από ενδοεγκεφαλικό αιμάτωμα ή εγκεφαλικό έμφρακτο. Πλήρης ή μερική παράλυση του τρίτου νεύρου είναι ένα καλά αναγνωρίσιμο σημείο μετά από ρήξη ανευρύσματος κυρίως της έσω καρωτίδας αρτηρίας. Αντίθετα η παράλυση του έκτου νεύρου δεν έχει καμιά αξία εντοπισμού.

Οι συστηματικές εκδηλώσεις που μπορεί να σχετίζονται με υπαραχνοειδή αιμορραγία στην οξεία φάση είναι η σοβαρή υπέρταση, η υποξαιμία και οι ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές οι οποίες μπορεί να μιμούνται το οξύ έμφρακτο του μυοκαρδίου και να οδηγήσουν σε λανθασμένες εξετάσεις και θεραπεία (247). Στο 3% των ασθενών περίπου κατά την έναρξη της αιμορραγίας έχουμε καρδιακή ανακοπή και μετά από αναζωογόνηση ανανήπτουν οι μισοί ασθενείς (248).

b) ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

Η αξονική τομογραφία είναι η πρώτη εξέταση που γίνεται αν υποψιαζόμαστε υπαραχνοειδή αιμορραγία. Η δυνατότητα ανίχνευσης της αιμορραγίας εξαρτάται από το ποσό του αίματος στον υπαραχνοειδή χώρο, το χρονικό διάστημα μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, την ανάλυση του σαρωτή και την εμπειρία του ακτινολόγου.



Εικόνα 8: (Δεξ) Υπαραχνοειδής αιμορραγία στο πρόσθιο μέρος των ημισφαιρίων και το πλάγιο των σχισμών του Sylvian που μπορεί να μη γίνει αντιληπτή. (Αριστ) Επανάληψη της AT δύο μέρες μετά με εξαφάνιση του αίματος. Jan van Gijn, Richard S Kerr, Gabriel J E Rinkel Subarachnoid haemorrhage Lancet 2007; 369: 306–18 (ΣΕΛ. 309)

Την πρώτη μέρα το εξαγγειωμένο αίμα θα είναι παρόν σε πάνω από 95% των ασθενών (249,250) αλλά τις επόμενες μέρες αυτή η αναλογία πέφτει απότομα όπως το αίμα από τον υπαραχνοειδή χώρο ανακυκλώνεται και εκκαθαρίζεται.

Η αιμορραγία από ένα ενδοκρανιακό ανεύρυσμα μπορεί να μην περιοριστεί στις υπαραχνοειδείς δεξαμενές αλλά μπορεί να ραγεί μέσα

στον εγκεφαλικό ιστό, στο κοιλιακό σύστημα και καμιά φορά στον υποσκληρίδιο χώρο.

Σε διάχυτο οίδημα εγκεφάλου, όπου το υπέρπυκνο υλικό στον υπαραχνοειδή χώρο αντιπροσωπεύει το συμπεφορημένο αίμα στα υπαραχνοειδικά αγγεία μπορεί να κάνουμε ψευδώς θετική διάγνωση υπαραχνοειδούς αιμορραγίας(251).



Εικόνα 9: Ψευδο υπαραχνοειδής αιμορραγία από εγκεφαλικό οίδημα. Jan van Gijn, Richard S Kerr, Gabriel J E Rinkel
Subarachnoid haemorrhage Lancet 2007; 369: 306–18 (ΣΕΛ. 309)

c) ΟΣΦΥΟΝΩΤΙΑΙΑ ΠΑΡΑΚΕΝΤΗΣΗ

Σε ένα πολύ μικρό ποσοστό ασθενών (~3%) με ξαφνικό πονοκέφαλο και φυσιολογική αξονική τομογραφία εγκεφάλου, μετά από δώδεκα ώρες το εγκεφαλονωτιαίο υγρό περιέχει μεταβολίτες της αιμοσφαιρίνης και η αγγειογραφία επιβεβαιώνει τη ρήξη ανευρύσματος (249). Συνεπώς η οσφυονωτιαία παρακέντηση είναι απαραίτητη σε αυτούς τους ασθενείς αν και στην πλειονότητα το εγκεφαλονωτιαίο υγρό θα είναι φυσιολογικό.

Η οσφουονωτιαία παρακέντηση πρέπει να πραγματοποιηθεί τουλάχιστον έξι αλλά καλύτερα δώδεκα ώρες μετά την έναρξη της κεφαλαλγίας. Έτσι θα διαφοροδιαγνώσουμε την ύπαρξη κυττάρων στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό λόγω υπαραχνοειδούς αιμορραγίας ή λόγω τραυματισμού από την εισαγωγή της βελόνας. Σε αυτό το χρονικό διάστημα μόνο στην πρώτη περίπτωση θα έχει σχηματιστεί χολερυθρίνη (από τη ρήξη των ερυθρών). Ακόμα και η ηπιότερη παρακέντηση μπορεί να χτυπήσει μια φλέβα.

Αν το εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι διαυγές, πρέπει να μετράται η πίεσή του γιατί η ξαφνική κεφαλαλγία μπορεί να είναι η πρώτη εκδήλωση ενδοκράνιας φλεβικής θρόμβωσης. Αντιστρόφως, χαμηλή πίεση μπορεί να σημαίνει αυτόματη ενδοκράνια υπόταση. Το διαυγές εγκεφαλονωτιαίο υγρό πρέπει επίσης να σταλεί για καλλιέργεια γιατί η μηνιγγίτιδα, ιδιαίτερα η πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα μπορεί να εμφανιστεί οξέως.

Αν το εγκεφαλονωτιαίο υγρό περιέχει κύτταρα αίματος πρέπει να φυγοκεντρηθεί. Αν το υγρό είναι κίτρινο (σε σύγκριση με το νερό, σε λευκό φόντο) η διάγνωση της υπαραχνοειδούς αιμορραγίας είναι πρακτικά σίγουρη αν και τυπικά η παρουσία χολερυθρίνης πρέπει να επιβεβαιωθεί.

Η χολερυθρίνη μπορεί να σχηματιστεί μόνο *in vivo* ενώ η αιμοσφαιρίνη μπορεί να μετατραπεί σε οξυαιμοσφαιρίνη σε ένα δοκιμαστικό σωλήνα πριν να φυγοκεντρηθεί. Γι' αυτό το λόγο το δείγμα πρέπει να αποθηκεύεται στο σκοτάδι, κατά προτίμηση σε αλουμινόχαρτο γιατί το υπεριώδες φως μπορεί να διασπάσει τη χολερυθρίνη.

d) ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

Λόγω της μεγαλύτερης διαθεσιμότητας της αξονικής τομογραφίας σε ασθενείς με υποψία υπαραχνοειδούς αιμορραγίας, λίγες μελέτες με μαγνητική τομογραφία έχουν γίνει στην οξεία φάση της . Αυτές αναδεικνύουν ότι τις πρώτες λίγες ώρες και μέρες η μαγνητική τομογραφία είναι τόσο ευαίσθητη όσο και η αξονική τομογραφία (252).

Η μαγνητική είναι καλύτερη στην ανίχνευση αίματος με FLAIR (fluid attenuation inversion recovery) και T2 -star απεικονίσεις που είναι οι πιο ευαίσθητες τεχνικές(253).

e) ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑ

Η αγγειογραφία χρησιμεύει όχι μόνο για να ανιχνεύσει ένα ή περισσότερα ανευρύσματα ως πιθανά αίτια σε ένα ασθενή με υπαραχνοειδή αιμορραγία αλλά επίσης να μελετήσει την ανατομική διαμόρφωση του ανευρύσματος σε σχέση με τις παρακείμενες αρτηρίες, η οποία επιτρέπει και τη βέλτιστη επιλογή θεραπείας (σπιράλ ή κλιπς). Η αξονική αγγειογραφία είναι μια συνεχώς βελτιούμενη τεχνική. Η ευαισθησία για την ανίχνευση ραγέντων ανευρυσμάτων με συμβατική αγγειογραφία είναι σήμερα στο 95% (254).

Σε πολλούς ασθενείς η ενδοαγγειακή ή νευροχειρουργική επέμβαση μπορεί να βασίζεται στην αξονική αγγειογραφία (255). Ένα μεγάλο πλεονέκτημα της αξονικής αγγειογραφίας σε σχέση με τη μαγνητική αγγειογραφία και την αγγειογραφία με καθετήρα είναι η ταχύτητα με την οποία μπορεί να πραγματοποιηθεί. Μπορεί μάλιστα να γίνει άμεσα μετά την αξονική τομογραφία εγκεφάλου στην οποία διαγνώστηκε η αιμορραγία από το ανεύρυσμα και ενώ ο ασθενής είναι ακόμα στο ακτινολογικό τμήμα.

Η μαγνητική αγγειογραφία ωστόσο γίνεται χωρίς ακτινοβολία και σκιαγραφική ενίσχυση. Η απουσία των παραγόντων κινδύνου την καθιστά εξέταση εκλογής σε άτομα που διερευνώνται για ύπαρξη ανευρυσμάτων αλλά είναι λιγότερο εφικτή σε ανήσυχους ασθενείς ή σε αυτούς που χρήζουν μηχανικής υποστήριξης και επομένως είναι λιγότερο κατάλληλη σε υπαραχνοειδή αιμορραγία.

Η αγγειογραφία δεν είναι αθώα διαδικασία. Σε ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία το ποσοστό ισχαιμικών επιπλοκών (παροδικών ή μόνιμων) είναι 1.8% (256). Επίσης μπορεί να γίνει εκ νέου ρήξη του ανευρύσματος στο 1-2% (257, 258). Σε ένα ασθενή με πρότυπο αιμορραγίας στην αξονική τομογραφία που είναι συμβατή με ανεύρυσμα οπίσθιας κυκλοφορίας, μια αγγειογραφία δε μπορεί να καλείται αρνητική μέχρι να απεικονιστούν και οι δύο σπονδυλικές αρτηρίες, δεδομένου ότι τα ανευρύσματα που προκύπτουν από την οπίσθια κάτω παρεγκεφαλιδική αρτηρία ή άλλους εγγύς κλάδους της σπονδυλικής αρτηρίας δε θα γίνουν ορατά με την απεικόνιση μιας μόνο από τις δύο. Επίσης η τρισδιάστατη απεικόνιση της ύποπτης περιοχής για ανεύρυσμα μπορεί να το αναδείξει αν και δεν ήταν ορατό στην απεικόνιση ρουτίνας.

3. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΟΥΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ

Οι πάσχοντες από υπαραχνοειδή αιμορραγία πρέπει να παρακολουθούνται στενά όσον αφορά στην κλίμακα κώματος Γλασκώβης, στις κόρες τους, πιθανά εστιακά νευρολογικά σημεία, στη θερμοκρασία τους και στο ηλεκτροκαρδιογράφημά τους.

Η θρέψη τους είναι πολύ σημαντική. Αν έχουν αντανακλαστικό κατάποσης μπορούν να σιτίζονται από το στόμα, διαφορετικά η σίτιση θα

γίνεται με ρινογαστρικό σωλήνα. Η παρεντερική οδός θα είναι η τελευταία λύση.

Σε περιστατικό με υπαραχνοειδή αιμορραγία δεν πρέπει να θεραπεύουμε την υπέρταση εκτός αν η μέση αρτηριακή πίεση είναι μεγαλύτερη από 13 mm Hg ή υπάρχουν ενδείξεις κλινικές ή εργαστηριακές για προοδευτική βλάβη οργάνων.

Πρέπει επίσης να παρακολουθούνται το ισοζύγιο υγρών, οι ηλεκτρολύτες, να αντιμετωπίζεται ο πόνος και να χορηγείται προφυλακτική αγωγή για εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και πνευμονική εμβολή.

Κατά την εισαγωγή του ασθενούς το πρώτο μέλημα είναι να αναγνωρισθεί η αιτία της πτώσης του επιπέδου συνείδησης ή των εστιακών νευρολογικών ελλειμμάτων γιατί αυτά οφείλονται στο αρχικό γεγονός. Μερικά από αυτά τα αίτια απαιτούν άμεση παρέμβαση.

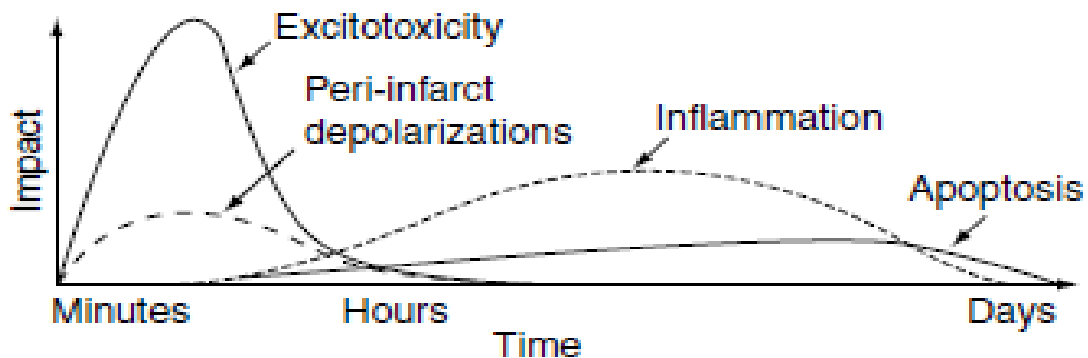
Σε ασθενείς με ρήξη ανευρύσματος που επιβιώνουν τις πρώτες ώρες μετά την αιμορραγία, τρεις βασικές νευρολογικές επιπλοκές μπορεί να τους απειλήσουν: εκ νέου αιμορραγία, καθυστερημένη ισχαιμία εγκεφάλου και υδροκέφαλος.

Επιπλέον πρέπει να αντιμετωπισθούν συστηματικές επιπλοκές που μπορεί να έχουν σημαντική επίδραση στην έκβαση όπως ο πυρετός, διαταραχές της αρτηριακής πίεσης, αρρυθμίες, πνευμονικό οίδημα, αρρυθμίες ή και πνευμονία.

Μακροπρόθεσμα οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν επιληψία, γνωσιακές και ψυχοκοινωνικές διαταραχές που επίσης πρέπει να αντιμετωπισθούν.

II. ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

Το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο μειώνει την αιματική ροή και την ενεργειακή παροχή στον εγκέφαλο τα οποία ενεργοποιούν τουλάχιστον πέντε θεμελιώδεις μηχανισμούς που οδηγούν στον κυτταρικό θάνατο: Τοξικότητα, διαταραχή της ισορροπίας των ιόντων, οξειδωτικό στρες, φλεγμονή, απόπτωση και εκπόλωση γύρω από το έμφρακτο. Αυτές οι παθοφυσιολογικές διαδικασίες εμπλέκονται σε μια σειρά γεγονότων που συμβαίνουν σε ένα χρονικό διάστημα από μερικές ώρες έως και ημέρες (εικόνα), έχουν επικαλυπτόμενα χαρακτηριστικά και μεταφέρουν την κάκωση στους νευρώνες, τα κύτταρα της νευρογλοίας και στα αγγεία(135).



Εικόνα 10: Ο καταρράκτης των βλαβερών γεγονότων στην εστιακή εγκεφαλική ισχαιμία. A.B. Singhal, E.H. Lo, T. Dalkara, M.A. Moskowitz «Acute Ischemic Stroke» (2011) Ischemic Stroke: Basic Pathophysiology and Neuroprotective Strategies 1-24 ΣΕΛ:2

Στα σημεία με τη σοβαρά μειωμένη αιματική ροή που αποτελούν τον πυρήνα της ισχαιμικής περιοχής, έχουμε κυτταρικό θάνατο και τοξικότητα μέσα σε λεπτά και μη αναστρέψιμη βλάβη του ιστού λόγω απουσίας ταχείας και επαρκούς επαναιμάτωσης. Τα κύτταρα στις περιφερικές

ισχαιμίας ζώνες υποστηρίζονται από την παράπλευρη κυκλοφορία και η μοίρα τους εξαρτάται από διάφορους παράγοντες που περιλαμβάνουν το βαθμό της ισχαιμίας και σε ποιο χρόνο πραγματοποιείται η επαναιμάτωση. Σε αυτή την περιφερική περιοχή, που ονομάζεται ισχαιμική «σκιά» (“ischemic penumbra”), ο κυτταρικός θάνατος συμβαίνει σχετικά αργά μέσω των παραπάνω μηχανισμών. Αν έχουμε σα θεραπευτικό στόχο αυτούς τους μηχανισμούς μπορεί να προκύψουν πολλά υποσχόμενες δυνατότητες στο μέλλον.

1. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ

a) ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΗΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ ΤΩΝ ΙΟΝΤΩΝ

Το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο καταλήγει σε μείωση του μεταβολισμού της ενέργειας του κυττάρου και αποτυχία των διαδικασιών που εξαρτώνται από την ενέργεια όπως η Na-K-ΑΤΡάση. Η απώλεια των αποθηκών ενέργειας οδηγεί σε διαταραχή της ισορροπίας των ιόντων, απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών και αναστολή της επαναπρόσληψης διεγερτικών νευροδιαβιβαστών όπως η γλουταμίνη.

b) ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ

Ενεργές ρίζες όπως το υπεροξειδίο και οι ρίζες υδροξυλίου είναι γνωστό ότι συντελούν στη βλάβη οργάνων που σχετίζονται με την επαναιμάτωση όπως ο νεφρός, η καρδιά και ο εγκέφαλος.

Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου φυσιολογικά παράγονται στα μιτοχόνδρια κατά τη μεταφορά ηλεκτρονίων. Μετά την ισχαιμία, υψηλά

επίπεδα ενδοκυτταρικού Ca, Na και ADP διεγείρουν την υπερβολική παραγωγή ελεύθερων ριζών από τα μιτοχόνδρια. Η παραγωγή αυτή μπορεί να είναι ιδιαίτερα επιζήμια στον εγκέφαλο που έχει υποστεί βλάβη γιατί τα επίπεδα των ενδογενών αντιοξειδωτικών (δισμουτάση του υπεροξειδίου, καταλάση και γλουταθειόνη) και οι αντιοξειδωτικές βιταμίνες δεν είναι σε αρκετά υψηλά επίπεδα ώστε τελικά σχηματίζονται υπερβολικά πολλές ρίζες.

Μετά την ισχαιμία-επαναιμάτωση η αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου κατακλύζει τους μηχανισμούς εκκαθάρισης και απευθείας βλάπτονται λιπίδια, πρωτεΐνες, νουκλεϊκά οξέα και υδατάνθρακες. Οι ρίζες οξυγόνου και το οξειδωτικό στρες προωθούν το σχηματισμό MTP το οποίο με τη σειρά του αναστέλλει την κινητήρια δύναμη των πρωτονίων που απαιτείται στην οξειδωτική φωσφορυλίωση και το σχηματισμό ATP. Έτσι τα μιτοχόνδρια απελευθερώνουν πρωτεΐνες που σχετίζονται με την απόπτωση.

Μετά την επαναιμάτωση και την οξυγόνωση των ανανεωμένων ιστών, τα δυσλειτουργικά μιτοχόνδρια μπορεί να πυροδοτήσουν οξειδωτικό στρες και σχηματισμό MTP. Ελεύθερες ρίζες επίσης γεννώνται κατά τη διάρκεια της φλεγμονώδους απάντησης μετά την ισχαιμία.

Συμπεραίνουμε τελικά ότι η τοξικότητα, η διαταραχή της ισορροπίας των ιόντων και το οξειδωτικό στρες συνδέονται άρρηκτα και συνεισφέρουν στον κυτταρικό θάνατο μετά από ισχαιμία.

c) ΑΠΟΠΤΩΣΗ

Η απόπτωση ή αλλιώς προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος (136) χαρακτηρίζεται από κύτταρα με κατακερματισμένο DNA.

Τα νεκρωτικά κύτταρα από την άλλη πλευρά παρουσιάζουν οίδημα του πυρήνα και των μιτοχονδρίων, λύση των οργανιδίων, πύκνωση της χρωματίνης του πυρήνα, ακολουθούμενα από ρήξη των πυρηνικών και κυτταροπλασματικών μεμβρανών και βλάβη του πυρήνα από τυχαίες ρήξεις που γίνονται από ένζυμα (βλ και «ο καταρράκτης της απόπτωσης στην τραυματική εγκεφαλική βλάβη).

Ο τύπος, η ηλικία και η θέση του κυττάρου στον εγκέφαλο καθιστά τα κύτταρα λιγότερο ή περισσότερο ανθεκτικά στην απόπτωση ή τη νέκρωση.

Η ήπια ισχαιμική βλάβη κυρίως προκαλεί τον κυτταρικό θάνατο μέσω μιας διαδικασίας απόπτωσης περισσότερο παρά νέκρωσης. Η απόπτωση γίνεται με κασπασο-εξαρτώμενους όσο και κασπασο-ανεξάρτητους μηχανισμούς. Οι κασπάσες είναι ένζυμα που προκαλούν διάσπαση των πρωτεϊνών (ζυμογόνα) και ανήκουν στην οικογένεια των ασπαρτασών της κυστεΐνης. Εκφράζονται τόσο στα ενήλικα όσο και στα νέα κύτταρα, ιδίως τους νευρώνες.

Λόγω του ότι ο κυτταρικός θάνατος που εξαρτάται από κασπάσες απαιτεί ενέργεια με τη μορφή του ATP , η απόπτωση κυρίως συμβαίνει στην περιφερική περιοχή της ισχαιμίας που έχει λιγότερη βλάβη, παρά στον πυρήνα της ισχαιμίας όπου τα επίπεδα του ATP είναι δραματικά μειωμένα(137). Οι μηχανισμοί ενεργοποίησης των κασπασών στον ανθρώπινο εγκέφαλο πιστεύεται ότι είναι ίδιοι με αυτούς που τεκμηριώνονται σε πειραματικά μοντέλα εγκεφαλικού επεισοδίου και τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης(138).

d) ΦΛΕΓΜΟΝΗ

Η φλεγμονή συνδέεται με περίπλοκο τρόπο με την έναρξη του εγκεφαλικού και την επακόλουθη βλάβη των ιστών.

Η φλεγμονή μέσα στο αρτηριακό τοίχωμα παίζει ζωτικό ρόλο στη δημιουργία αθηροσκλήρωσης (139,140). Η αρτηριακή θρόμβωση (η οποία συνήθως σχετίζεται με ελκώδεις πλάκες) ενεργοποιείται από διάφορες διαδικασίες, προ της φλεγμονής και της θρόμβωσης, που εμπλέκουν την ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και των στοιχείων της κυκλοφορίας του αίματος.

Αυξημένος κίνδυνος για εγκεφαλικό επεισόδιο έχει συνδεθεί με αυξημένα επίπεδα δεικτών φλεγμονής του ορού όπως η C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) (141), η ESR, η interleukin-6, ο TNF alpha, και διαλυτές ενδοκυττάρια πρωτεΐνες προσκόλλησης όπως το sICAM (142).

Η εγκεφαλική βλάβη που σχετίζεται με το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο πυροδοτεί το φλεγμονώδη καταρράκτη μέσα στο παρέγχυμα που ενισχύει την περαιτέρω την ιστική βλάβη (143). Όσο τα αντιδραστικά μακροφάγα, η μικρογλοία και τα λευκοκύτταρα προσλαμβάνονται στον ισχαιμο εγκέφαλο, φλεγμονώδεις μεσολαβητές παράγονται τόσο από αυτά τα κύτταρα όσο και από τους νευρώνες και τα αστροκύτταρα.

e) ΟΙ ΕΚΠΟΛΩΣΕΙΣ ΓΥΡΩ ΑΠΟ ΤΟ ΕΜΦΡΑΚΤΟ

Οι εκπολώσεις του εγκεφαλικού ιστού μετά από ισχαιμικό εγκεφαλικό πιστεύεται ότι παίζουν ζωτικό ρόλο στη στρατολόγηση παρακείμενων περιοχών αναστρέψιμης βλάβης μέσα στον πυρήνα του εμφράκτου.

Η φλοιώδης εξάπλωση καταστολής (Cortical spreading depression CSD) είναι ένα αυτο-πολλαπλασιαστικό κύμα ηλεκτροχημικής δραστηριότητας το οποίο διέρχεται μέσω των νευρικών ιστών με μια συχνότητα 2-5 mm/min προκαλώντας παρατεταμένη (1-5 λεπτά) κυτταρική εκπόλωση, κατεσταλμένη νευροηλεκτρική δραστηριότητα, απελευθέρωση

K⁺ και γλουταμίνης στους παρακείμενους ιστούς και αναστρέψιμη απώλεια ιόντων από τις μεμβράνες.

Σχετίζεται με αλλαγές στα επίπεδα του ορρού μεσολαβητών της φλεγμονής όπως η interleukin-1β και ο TNF alpha (144) και αυξητικών παραγόντων. Είναι ένα αναστρέψιμο φαινόμενο που συνδέεται με καταστάσεις όπως η ημικρανία και πρόσφατα τεκμηριώθηκε σε ασθενείς με ανευρυσματική υπαραχνοειδή αιμορραγία (145).

Σε διάφορες ισχαιμικές περιοχές η απώλεια ενέργειας είναι τόσο προφανής που οι διαταραχές ιόντων και οι ταυτόχρονες εκπολώσεις γίνονται μόνιμες, μια διαδικασία που ονομάζεται ανοξική εκπόλωση.

2. ΙΣΧΑΙΜΙΑ ΦΑΙΑΣ ΕΝΑΝΤΙ ΛΕΥΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ

Επιπρόσθετα στο μέγεθος του εγκεφαλικού, η θέση του και η σχετική εμπλοκή φαιάς προς λευκή ουσία είναι καθοριστικοί παράγοντες της έκβασης. Για παράδειγμα, μικρά εγκεφαλικά επεισόδια στη λευκή ουσία συχνά προκαλούν εκτεταμένα νευρολογικά ελλείμματα διακόπτοντας τη δίοδο μεγάλων αξονικών δεσμών.

Η αιματική ροή στη λευκή ουσία είναι μικρότερη σε σχέση με αυτή της φαιάς και η ισχαιμία της λευκής ουσίας είναι τυπικά πιο σοβαρή με ταχύ κυτταρικό οίδημα και οίδημα των ιστών γιατί υπάρχει μικρή παράπλευρη αιματική παροχή στα βαθύτερα στρώματα της λευκής ουσίας.

Επιπλέον τα κύτταρα της λευκής και της φαιάς ουσίας έχουν διαφορετική ευαισθησία στην ισχαιμική βλάβη. Μεταξύ του πληθυσμού των νευρώνων, καλά ορισμένα υποσύνολα κυττάρων είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα και υφίστανται εκλεκτικό θάνατο μετά από ένα παροδικό ισχαιμικό

εγκεφαλικό επεισόδιο (146). Τα κύτταρα που κυρίως περιλαμβάνονται σε αυτή τη διαδικασία μέσα στη λευκή ουσία είναι τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα κύτταρα των αξόνων, τα ολιγοδενδριτικά και τα κύτταρα της μυελίνης. Γενικά τα ολιγοδενδριτικά κύτταρα είναι περισσότερο ευάλωτα από τα ενδοθηλιακά και τα κύτταρα της αστρογλοίας.

Υπάρχουν σημαντικές διαφορές στην παθοφυσιολογία της ισχαιμίας της λευκής ουσίας σε σχέση με αυτή της φαιάς ουσίας, οι οποίες έχουν επιπτώσεις στη θεραπεία (147). Στην περίπτωση της τοξικότητας, λόγω του ότι η λευκή ουσία έχει έλλειψη συνάψεων δε γίνεται η μετάδοση των μηνυμάτων παρά την αύξηση της νευροδιαβιβαστικότητας.

3. Η ΝΕΥΡΟΑΓΓΕΙΑΚΗ ΜΟΝΑΔΑ

Τον Ιούλιο του 2001, το εθνικό ινστιτούτο νευρολογικών διαταραχών και εγκεφαλικών επεισοδίων στις ΗΠΑ, (National Institutes of Neurological Disorders and Stroke) συγκάλεσαν την ομάδα αναθεώρησης του προγράμματος για την αντιμετώπιση του εγκεφαλικού (Stroke Program Review Group SPRG) (148). Αυτοί εστίασαν στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων, των λείων μυϊκών κυττάρων, των κυττάρων των αγγείων, των νευρώνων, των αστροκυττάρων και των κυττάρων της μικρογλοίας που συνδέονται με τις ιστικές πρωτεΐνες, τη λεγόμενη «νευροαγγειακή» μονάδα (“neurovascular unit.”)

Στο εγκεφαλικό επεισόδιο όλα τα κυτταρικά στοιχεία της νευροαγγειακής μονάδας-όχι μόνο οι νευρώνες και τα κύτταρα του αίματος, είναι παίκτες στην εξέλιξη της ιστικής βλάβης. Για παράδειγμα, η αποτελεσματικότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού εξαρτάται από τις αλληλεπιδράσεις στο επίπεδο ενδοθηλίου-αστροκυττάρου (149). Ρήξη του νευροαγγειακού ιστού ο οποίος περιλαμβάνει στοιχεία της βασικής

μεμβράνης όπως το κολλαγόνο, οι πρωτεογλυκάνες, η λαμινίνη, διαταράσσει τη δημιουργία μηνυμάτων μεταξύ κυττάρων και μεταξύ κυττάρων-βασικής μεμβράνης τα οποία διατηρούν υπό φυσιολογικές συνθήκες την νευροαγγειακή ομοιόσταση.

4. ΔΥΣΚΟΛΙΕΣ ΣΤΙΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Σε μια κλινική μελέτη, τα μεγαλύτερα προβλήματα είναι το σχετικά μικρό θεραπευτικό “παράθυρο” των περισσότερων φαρμάκων, η δυσκολία στη μεταφορά των ασθενών γρήγορα στο νοσοκομείο, η μη ακριβής σχέση μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της πραγματικής έναρξης της εγκεφαλικής ισχαιμίας, το υψηλό κόστος για την ενσωμάτωση ασθενών σε μια επαρκώς λειτουργούσα μελέτη και η χρήση μη τυποποιημένων και σχετικά μη ευαίσθητων μέτρων της έκβασης των ασθενών.

Επιπρόσθετα στα παραπάνω, η μεταφορά του φαρμάκου στους ισχαιμικούς ιστούς στόχους έχει μοναδικές προκλήσεις. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του φαρμάκου και οι αλλαγές της εγκεφαλικής αιματικής ροής μετά το εγκεφαλικό πρέπει να λαμβάνονται υπόψη. Η ροή του αίματος μπορεί να πέσει στο 5-10% των φυσιολογικών επιπέδων στον πυρήνα του εμφράκτου και στο 30-40% στην πέριξ του εμφράκτου περιοχή (150). Επιπλέον ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός περιορίζει την απευθείας ανταλλαγή ουσιών μεταξύ του αυλού του αγγείου και του εγκεφαλικού παρεγχύματος και το οίδημα μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο όπως και η αυξημένη ενδοκράνια πίεση επιπλέον εμποδίζουν την αποτελεσματική παροχή.

Στρατηγικές που έχουν χρησιμοποιηθεί για να ξεπεράσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό περιλαμβάνουν ενδοκοιλιακή χορήγηση των φαρμάκων, χρήση υπεροσμωτικών ουσιών (π.χ. μαννιτόλη), και

φαρμακοκινητικών παραγόντων (βραδυκίνη, μαννιτόλη, νιτρικό οξύ) που διευκολύνουν το οσμωτικό άνοιγμα και ενεργοποιείται η μεταφορά μέσω ουσιών μεσολαβητών. Αυτές οι στρατηγικές φαίνονται πολλά υποσχόμενες αλλά είναι ακόμα περιορισμένες λόγω του απαγορευτικά μικρού θεραπευτικού χρόνου “παραθύρου” των φαρμάκων για τη θεραπεία του εγκεφαλικού.

Προσπαθώντας να ξεπεράσουμε τις παραπάνω δυσκολίες έχουμε κυρίως εστιάσει στην επέκταση του χρόνου παραθύρου, στη βελτίωση της επιλογής των ασθενών, στη χρήση της απεικόνισης εγκεφάλου σα μέθοδο επιλογής των ασθενών, στο συνδυασμό των φαρμάκων του οξέως εγκεφαλικού, στη χρήση επικυρωμένων κλιμάκων αξιολόγησης της λειτουργικότητας μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο και στη βελτίωση της οργάνωσης και του σχεδιασμού κλινικών δοκιμών (151).

5. Η ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΤΗΣ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗΣ “ΣΚΙΑΣ” (Ischemic Penumbra)

Αν και ο μη αναστρέψιμος κυτταρικός θάνατος ξεκινά μέσα σε λεπτά μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο στις περιοχές με τη μέγιστη μείωση ροής αίματος ή αλλιώς στον ισχαιμικό πυρήνα, υπάρχει για αρκετές ώρες η περιοχή της ισχαιμικής σκιάς, του ισχαιμικού δηλαδή ιστού που είναι δυνητικά διασώσιμος (152-155).

Το παραπάνω σκεπτικό αιτιολογεί τη χρήση νευροπροστατευτικών φαρμάκων και τεχνικών επαναιμάτωσης για τη βελτίωση της έκβασης του ασθενούς μετά το οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο. Ωστόσο η έκταση αυτού του διασώσιμου ιστού φαίνεται να μειώνεται ραγδαία με την ώρα, και έτσι ο θεραπευτικός χρόνος “παράθυρο” στενεύει. Για το ενδοφλέβιο tPa αυτό το χρονικό παράθυρο είναι μόνο τρεις ώρες και έτσι μειώνεται σημαντικά η

χρήση του συγκεκριμένου φαρμάκου ενώ η καθυστερημένη χρήση του αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Ομοίως, χορηγώντας θεραπεία εκτός του θεραπευτικού “παραθύρου” είναι πολύ πιθανό να αποτύχουν τα νευροπροστατευτικά φάρμακα. Η ανάπτυξη λοιπόν μεθόδων για την γρήγορη και ακριβή αναγνώριση της ισχαιμικής αυτής περιοχής είναι ένα σημαντικό πεδίο έρευνας που γίνεται για το εγκεφαλικό επεισόδιο.

Οι απεικονιστικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει το σκεπτικό ότι η βιωσιμότητα του ιστού είναι μειωμένη σε ένα αποφραγμένο εγκεφαλικό αγγείο. Η απεικόνιση και οι βιοχημικές μελέτες προτείνουν ότι το θεραπευτικό παράθυρο μπορεί να είναι παρατεταμένο σε συγκεκριμένα άτομα. Το PET (Positron emission tomography) μπορεί να αναγνωρίσει τον ιστό που καταναλώνει οξυγόνο μέσα σε περιοχές με μικρή αιματική ροή όπως επίσης να εντοπίσει σημεία αναγνώρισης της ^{11}C φλουμαζενίλης σε ζώντες νευρώνες μέσα σε μια περιοχή με μειωμένη αιμάτωση. Ενώ το PET είναι η πιο ακριβής μέθοδος, οι πιο πολλά υποσχόμενες και με περισσότερη εμπειρία εξετάσεις είναι η μαγνητική και η αξονική τομογραφία λόγω της ευρείας διαθεσιμότητάς τους, του χαμηλότερου κόστους, της τεχνικής ευκολίας και τους μικρότερους χρόνους απεικόνισης.

Στη μαγνητική τομογραφία υπάρχει μια αναντιστοιχία του όγκου του ιστού που δείχνει μειωμένη διάχυση των μορίων νερού (δείκτης κυτταρικού οιδήματος και ισχαιμικού ιστού) και της περιοχής με τη μειωμένη αιμάτωση άμεσα μετά την έναρξη του εγκεφαλικού, την αποκαλούμενη διάχυση/αιμάτωση αναντιστοιχία. Η διαφορά, τουλάχιστον για πρακτικούς σκοπούς, πιστεύεται ότι αντανακλά την περίξ την ισχαιμία περιοχή (Ischemic Penumbra) (150,156-159).

Η μαγνητική τομογραφία αιμάτωσης παρέχει μια σχετική μάλλον παρά μια απόλυτη ποσοτική μέτρηση της εγκεφαλικής αιμάτωσης των ιστών. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η αναντιστοιχία όγκου που αναδεικνύεται με την μαγνητική τομογραφία συρρικνώνεται με το χρόνο. Η αναντιστοιχία μπορεί να εμμένει πάνω από τρεις ώρες στους ασθενείς που έχουν ένα μεγαλύτερο θεραπευτικό παράθυρο (160).

Πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι η αξονική τομογραφία αιμάτωσης μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για να αναγνωρίσει περιοχές ισχαιμίας αλλά και ιστό χωρίς έμφρακτο μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο και μάλιστα η αξονική τομογραφία αιμάτωσης μπορεί να είναι συγκρίσιμη με τη μαγνητική (161-163). Το κύριο πλεονέκτημα της αξονικής τομογραφίας αιμάτωσης είναι ότι επιτρέπει ταχεία απόκτηση δεδομένων και συνδεδόμενη με CT αγγειογραφία μπορεί να ολοκληρώσει την αρχική εκτίμηση του εγκεφαλικού (164). Η CT με ξένο είναι πιο ακριβής τεχνική από την αξονική τομογραφία αιμάτωσης και παρέχει ποσοτικές μετρήσεις της εγκεφαλικής αιματικής ροής μέσα σε 10-15 λεπτά. Ωστόσο απαιτεί τη χρήση εξειδικευμένου εξοπλισμού και προς το παρόν η χρήση του περιορίζεται σε ορισμένα κέντρα (165).

Οι παραπάνω απεικονιστικές μέθοδοι παρέχουν δυνατότητες βελτιστοποίησης της επιλογής ασθενών για θρομβολυτική θεραπεία ή για συμπληρωματική θεραπεία πολλές ώρες μετά την έναρξη του εγκεφαλικού. Επιπλέον η απεικόνιση μπορεί να παρέχει ποσοτικές παραμέτρους για μελλοντικές κλινικές μελέτες.

6. ΙΣΧΑΙΜΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑΣ

Παροδικά, μη προκαλώντα βλάβη ισχαιμικά/υποξικά επεισόδια στον εγκέφαλο είναι γνωστό ότι προστατεύουν από επακόλουθα, παρατεταμένα,

δυναμικά επιζήμια επεισόδια ρυθμίζοντας και αυξάνοντας τους ενδογενείς μηχανισμούς που αυξάνουν την αντίσταση στη βλάβη (166).

Η ανοχή που προέρχεται από την ισχαιμική προετοιμασία μπορεί να είναι οξεία (μέσα σε λεπτά) ή καθυστερημένη (μερικές ώρες). Τα οξέα επεισόδια που προετοιμάζουν τον εγκέφαλο έχουν μικρή διάρκεια και γίνονται τροποποιήσεις στις πρωτεΐνες που μεταφράζουν κάποια μηνύματα. Η καθυστερημένη ανοχή διατηρείται για ημέρες ή εβδομάδες και προκύπτουν αλλαγές στην έκφραση των γονιδίων και στη σύνθεση νέων πρωτεϊνών.

Τα δεδομένα που έχουμε υποδεικνύουν ότι τα παροδικά ισχαιμικά επεισόδια μειώνουν τη σοβαρότητα των επακόλουθων εγκεφαλικών, πιθανόν με αυτή την προετοιμασία που γίνεται στη διάρκειά τους (167-169). Η προετοιμασία μπορεί να προσφέρει νέες γνώσεις σχετικά με τους μηχανισμούς που ευθύνονται για την ενδογενή νευροπροστασία και να παρέχουν νέες στρατηγικές για την κατασκευή κυττάρων του εγκεφάλου πιο ανθεκτικών στην ισχαιμική βλάβη (170).

7. ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΓΙΑ ΝΕΥΡΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ

a) ΜΑΓΝΗΣΙΟ

Το μαγνήσιο συμμετέχει σε πολλές διαδικασίες που αφορούν την εγκεφαλική ισχαιμία, συμπεριλαμβανομένης της αναστολής της απελευθέρωσης της προσυναπτικής γλουταμίνης (171), τον αποκλεισμό υποδοχέων NMDA (172), τον ανταγωνισμό των διαύλων ασβεστίου και τη διατήρηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής (173).

Σε πειραματικά μοντέλα με ζώα, η ενδοφλέβια χορήγηση μαγνησίου έως και έξι ώρες μετά την έναρξη του εγκεφαλικού, σε δόσεις διπλάσιες της φυσιολογικής συγκέντρωσής του στον ορρό, βρέθηκαν ότι μειώνουν τον όγκο του εγκεφαλικού επεισοδίου (174,175).

Σε πιλοτικές κλινικές μελέτες το μαγνήσιο βρέθηκε να μειώνει τα ποσοστά αναπηρίας και θανάτου μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο, αυξάνοντας τις προσδοκίες ότι το μαγνήσιο θα μπορούσε να είναι μια ασφαλής και φθηνή θεραπεία(176). Περαιτέρω έρευνες βρίσκονται σε εξέλιξη για να καθορίσουν αν η χορήγηση μαγνησίου από το παραϊατρικό προσωπικό των ασθενοφόρων (μειώνοντας έτσι το χρόνο για την έναρξη της θεραπείας), αποφέρει οφέλη στους ασθενείς με εγκεφαλικό (177).

b) ΕΓΧΥΣΗ ΑΛΒΟΥΜΙΝΗΣ

Μετά από πειραματική ισχαιμία, η έγχυση αλβουμίνης ενισχύει τη ροή των ερυθροκυττάρων και καταστέλλει τη θρόμβωση και την προσκόλληση των λευκοκυττάρων στη μικροκυκλοφορία του εγκεφάλου ιδιαίτερα κατά τη φάση της επαναιμάτωσης (178).

Η αλβουμίνη επίσης μειώνει σημαντικά τον αιματοκρίτη και με αυτό τον τρόπο βελτιώνει τη ροή στη μικροκυκλοφορία, το ιξώδες του πλάσματος, την ελαστικότητα των κυττάρων καθώς και την ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου.

Η αλβουμίνη μειώνει το μέγεθος του εμφράκτου, βελτιώνει το νευρολογικό σκορ και μειώνει το εγκεφαλικό οίδημα σε πειραματόζωα (179). Αυτά τα αποτελέσματα μπορούν να αντανακλούν ένα συνδυασμό θεραπευτικών ιδιοτήτων συμπεριλαμβανομένης της αντιοξειδωτικής της

δράσης, της μείωσης της στάσης του αίματος στη μικροκυκλοφορία και αντι-αποπρωτικά αποτελέσματα στο ενδοθήλιο. Κλινικές μελέτες που εξετάζουν τα αποτελέσματα της αλβουμίνης είναι σε εξέλιξη (180).

c) ΥΠΟΘΕΡΜΙΑ

Σχεδόν όλα τα ισχαιμικά επεισόδια τροποποιούνται με τη θερμοκρασία και η προστασία του εγκεφάλου με την υποθερμία πιστεύεται ότι θα αυξήσει την αντίσταση ενάντια σε πολλές επιβλαβείς οδούς συμπεριλαμβανομένων του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής (181-182).

Μείωση της θερμοκρασίας κατά ένα βαθμό μειώνει τη συχνότητα της κυτταρικής αναπνοής, του απαιτούμενου οξυγόνου και της παραγωγής του διοξειδίου του άνθρακα κατά δέκα τοις εκατό (183). Η μειωμένη θερμοκρασία επίσης επιβραδύνει το ρυθμό των παθολογικών διεργασιών όπως την υπεροξειδωση των λιπιδίων καθώς και τη δραστηριότητα ορισμένων πρωτεασών π.χ. κυστεΐνης, σερίνης.

Ωστόσο η αποτοξίνωση και οι διαδικασίες επιδιόρθωσης επίσης επιβραδύνονται και έτσι το καθαρό αποτέλεσμα μπορεί να είναι περίπλοκο. Η υποθερμία τελικά φαίνεται να είναι μια ελκυστική θεραπεία που στοχεύει σε πολλαπλούς μηχανισμούς βλάβης.

Ψύξη του εγκεφάλου μπορεί να επιτευχθεί πιο γρήγορα (και αυθόρμητα) όταν παύει η ροή του αίματος προς όλο τον εγκέφαλο μετά από καρδιακή ανακοπή και η θερμορύθμιση μπορεί να είναι ανώμαλη λόγω υποθαλαμικής δυσλειτουργίας. Αν μόνο ένα τμήμα του εγκεφάλου

είναι ισχαιμικό, ο υπόλοιπος εγκέφαλος που δεν έχει υποστεί βλάβη εξακολουθεί να αποτελεί μεταβολικά ενεργή πηγή θερμότητας.

Ενώ η μέτρια υποθερμία (28-32° C) είναι τεχνικά δύσκολη και γεμάτη επιπλοκές, πρόσφατες πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι μικρές μειώσεις στη θερμοκρασία (από την νορμοθερμία στους 33-36° C) είναι επαρκείς για τη μείωση του θανάτου των νευρώνων.

Σε ένα μοντέλο ισχαιμίας του ιππόκαμπου, η υποθερμία είναι ευεργετική αν αρχίσει τριάντα λεπτά νωρίτερα από το επεισόδιο, όχι όμως αν αρχίσει δέκα λεπτά μετά από την έναρξη του εγκεφαλικού (184). Ωστόσο αν η ψύξη είναι παρατεταμένη (12-24 ώρες), η προστασία από τη βλάβη είναι σημαντική είτε μετά από εστιακή είτε μετά από καθολική ισχαιμία του εγκεφάλου (185).

Στους ανθρώπους ανακοινώθηκαν πρόσφατα ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε δύο τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες μετά από ήπια υποθερμία σε ζώντες ύστερα από εξωνοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή (186-187). Η ψύξη βελτίωσε σημαντικά την έκβαση παρά το σχετικά καθυστερημένο μεσοδιάστημα (105 λεπτά) μεταξύ της έναρξης της ισχαιμίας και της έναρξης της ψύξης.

Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, περισσότερες κλινικές μελέτες είναι σε εξέλιξη για να δοκιμαστεί η θεραπευτική επίδραση της υποθερμίας στην εστιακή ισχαιμία καθώς και στο εγκεφαλικό επεισόδιο από κάποιο έμβολο όταν η υποθερμία συνδυάζεται με θρομβόλυση. Τα αρχικά στοιχεία δικαιολογούν τον ενθουσιασμό. Σε μια μελέτη με εικοσιπέντε ασθενείς με οξύ, μεγάλο, πλήρες έμφρακτο της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας (middle cerebral artery MCA), η ήπια υποθερμία (33° C για 48-72 ώρες) μείωσε σημαντικά τη νοσηρότητα και βελτίωσε τη νευρολογική έκβαση (188).

Τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μελέτης με υποθερμία σε οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (189), υποδηλώνουν ότι η συνδυασμένη ενδοαρτηριακή θρομβόλυση με την ήπια υποθερμία είναι ασφαλής. Ωστόσο έχουν αναφερθεί επιπλοκές όπως καρδιακή αρρυθμία, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονία (190). Πολλές πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες μελέτες σε ασθενείς με ισχαιμικού και αιμορραγικού τύπου εγκεφαλικά επεισόδια είναι σε εξέλιξη.

d) **ΕΠΑΓΟΜΕΝΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ**

Η ισχαιμική “σκιά” (Ischemic Penumbra) παρουσιάζει διαταραγμένη αυτορρύθμιση και φαίνεται ιδιαίτερα ευαίσθητη στις αλλαγές της αρτηριακής πίεσης. Οι πρώτες μελέτες με επαγόμενη υπέρταση σε θεραπεία του εγκεφαλικού δείχνουν ότι η αυξημένη μέση αρτηριακή πίεση καταλήγει σε αυξημένη αιμάτωση του εγκεφάλου στην περιοχή της ισχαιμικής “σκιάς” και ταυτόχρονη επιστροφή της ηλεκτρικής δραστηριότητας. Σε πειραματικά μοντέλα ζώων με εστιακή εγκεφαλική ισχαιμία, η επαγόμενη υπέρταση ως θεραπεία βρέθηκε να αυξάνει την εγκεφαλική αιματική ροή, να μετριάζει την εγκεφαλική βλάβη και να βελτιώνει τη νευρολογική λειτουργία (191).

Η ήπια επαγόμενη υπέρταση φαίνεται επίσης να βελτιώνει την αιματική εγκεφαλική ροή και το μεταβολισμό του οξυγόνου στον ισχαιμικό φλοιό (192). Στον άνθρωπο με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό μια αυθόρμητη αύξηση της αρτηριακής πίεσης είναι συνηθισμένη και η υπερβολική αντιυπερτασική θεραπεία μπορεί προκαλέσει νευρολογική επιδείνωση (193). Άλλο παράδειγμα για την επαγόμενη υπέρταση στην εγκεφαλική

ισχαιμία έχουμε στη θεραπεία του αγγειόσπασμου μετά από υπαραχνοειδή αιμορραγία (194).

Με βάση αυτό το σκεπτικό, πρόσφατες μελέτες έχουν ερευνήσει την επίδραση της επαγόμενης υπέρτασης (χρησιμοποιώντας ενδοφλέβια φαινυλεφρίνη) στην κλινική και απεικονιστική έκβαση ασθενών με οξύ εγκεφαλικό (195). Ασθενείς με σημαντική αναντιστοιχία διάχυσης/αιμάτωσης στη μαγνητική τομογραφία, αποφρακτική νόσο μεγάλων αγγείων και κυμαινόμενα νευρολογικά ελλείμματα ήταν πιο πιθανό να ανταποκριθούν και η βελτίωση στις εξετάσεις της λειτουργίας του φλοιού συσχετίστηκε με καλύτερη αιμάτωση των αντίστοιχων περιοχών του φλοιού (196,197).

Οι κύριες ανησυχίες στη θεραπεία της επαγόμενης υπέρτασης περιλαμβάνουν τον κίνδυνο ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας και την επιδείνωση του εγκεφαλικού οιδήματος (ιδιαίτερα σε ασθενείς με επαναιμάτωση), καθώς και συστηματικές επιπλοκές όπως η ισχαιμία του μυοκαρδίου, καρδιακές αρρυθμίες και ισχαιμία από αγγειοσύσπασση λόγω της χρήσης φαινυλεφρίνης. Τελικά, αυτή η θεραπεία είναι καλύτερα εφαρμόσιμη σε ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο που δεν είναι υποψήφιοι για θρομβολυτική θεραπεία.

e) **ΥΠΟΞΙΑ**

Η υποξία των ιστών διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στα πρωτοπαθή και δευτεροπαθή γεγονότα που οδηγούν στον κυτταρικό θάνατο μετά από ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (198). Ως εκ τούτου, η αύξηση της οξυγόνωσης του εγκεφάλου έχει από καιρό θεωρηθεί μια λογική στρατηγική θεραπείας του εγκεφαλικού επεισοδίου.

Θεωρητικά, το οξυγόνο θα έπρεπε να είναι εξαιρετικό φάρμακο για τη θεραπεία του εγκεφαλικού επεισοδίου καθώς έχει σαφή πλεονεκτήματα σε σχέση με τους φαρμακευτικούς παράγοντες. Διαχέεται εύκολα μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, έχει πολλαπλές ευεργετικές βιοχημικές, μοριακές και αιμοδυναμικές συνέπειες, είναι καλά ανεκτό και μπορεί να δοθεί σε υψηλές δόσεις (με προσοχή σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια).

Πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι συμπληρωματικό οξυγόνο μεταβάλλει ευνοϊκά τα επίπεδα του γλουταμινικού οξέως, του γαλακτικού οξέως, της bcl-2, της κυκλοξυγενάσης-2 και αναστέλλει μηχανισμούς κυτταρικού θανάτου όπως η απόπτωση (199-201) .

Ωστόσο, η αύξηση της παροχής οξυγόνου μπορεί να αυξήσει τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Έτσι θα μπορούσε θεωρητικά να χειροτερέψει η βλάβη με διαδικασίες όπως η υπεροξειδωση των λιπιδίων, η φλεγμονή, η απόπτωση και η διέγερση της τοξικότητας του γλουταμινικού οξέως.

Τα υπάρχοντα στοιχεία δείχνουν ότι το όφελος του οξυγόνου είναι παροδικό και δεν μπορεί να διατηρηθεί χωρίς την έγκαιρη επαναιμάτωση. Τελικά η οξυγονοθεραπεία μπορεί να είναι χρήσιμη σε συνδυασμό με θεραπεία επαναιμάτωσης ή σα στρατηγική για να επεκταθεί το χρονικό 'παράθυρο' για θεραπείες όπως το tPA.

8. ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΚΑΙ ΜΑΚΡΑΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ ΝΕΥΡΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ

Εκτός από τη νευροπροστασία που παρέχεται στα υπεροξεία και οξεία στάδια του εγκεφαλικού επεισοδίου υπάρχει η σκέψη χρήσης νευροπροστατευτικών παραγόντων πριν το εγκεφαλικό, σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου όπως σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ενδοαρθριακή

εμβολεκτομή, καρωτιδική αγγειοπλαστική ή τοποθέτηση stent, αορτοστεφανιαία παράκαμψη, επεμβάσεις στις καρδιακές βαλβίδες, διόρθωση της ανατομίας της αορτής και μεταμόσχευση καρδιάς.

Επίσης φάρμακα όπως η ασπιρίνη, η βαρφαρίνη, η κλοπιδογρέλη το aggrenox (ασπιρίνη και διπυριδαμόλη) τα οποία μειώνουν τον κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο μπορούν να θεωρηθούν μακράς διάρκειας νευροπροστατευτικοί παράγοντες.

Οι νεότεροι παράγοντες που στοχεύουν το αγγειακό ενδοθήλιο και την εγκεφαλική μικροκυκλοφορία (θειαζίδες, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου και στατίνες), έχειδειχθεί ότι μειώνουν τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου και βελτιώνουν την έκβαση μετά από αυτό (202,203).

Οι στατίνες δρουν ενισχύοντας την απελευθέρωση του μονοξειδίου του αζώτου από το ενδοθήλιο το οποίο χαλαρώνει τους λείους μύες των αγγείων και αυξάνει την εγκεφαλική αιματική ροή. Πρόσθετα ευεργετικά αποτελέσματα οι στατίνες παρουσιάζουν με τον περιορισμό της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, της προσκολλησιμότητας των λευκών αιμοσφαιρίων τα οποία εμποδίζουν τη μικροαγγειακή ροή κατά τη διάρκεια του εγκεφαλικού επεισοδίου (204). Αυτά τα αποτελέσματα είναι ανεξάρτητα από τη μείωση της χοληστερόλης που προκαλούν (205).

Άλλα αποτελέσματα των στατινών όπως η καταστολή της προθρομβωτικής δραστηριότητας (ρύθμιση και αύξηση του ενδογενούς tPA), η μείωση των επιπέδων πρωτεΐνης C στον ορό και η μείωση της φλεγμονής στην αθηρωματική πλάκα μπορεί επίσης να συμβάλλουν στο μετριασμό του εγκεφαλικού επεισοδίου.

Πολυάριθμες κλινικές μελέτες με στόχο τη μικροκυκλοφορία είναι σε εξέλιξη και σε διάφορα στάδια ολοκλήρωσης για το οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο και την προφύλαξη από αυτό.

5.ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΒΛΑΒΗ- ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

5.ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

Αρκετά περίπλοκες και αλληλοεπικαλυπτόμενες οδοί αποτελούν τη βάση της παθοφυσιολογίας του κυτταρικού θανάτου μετά από ισχαιμικό και αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή μετά από τραυματική εγκεφαλική βλάβη. Σε πειραματικά μοντέλα οι φαρμακευτικές ουσίες μπορούν να εμποδίσουν αυτές τις οδούς σε διάφορα επίπεδα καταλήγοντας σε αποτελεσματική νευροπροστασία.

Ωστόσο κανένας από αυτούς τους παράγοντες δε φαίνεται να βελτιώνει την έκβαση σε κλινικές μελέτες. Βελτιώσεις στην επιλογή των ασθενών, στην απεικόνιση του εγκεφάλου, στις μεθόδους χορήγησης των φαρμάκων και στη χρήση συνδυασμού θεραπειών που στοχεύουν το σύνολο της νευροαγγειακής μονάδας, υπόσχονται ότι η νευροπροστασία θα γίνει εφικτός στόχος.

Επίσης η ανεύρεση νευροβιοχημικών δεικτών που στο μέλλον θα βοηθούν στην ανίχνευση του μεγέθους της εγκεφαλικής βλάβης και στην πρόγνωση της έκβασης των ασθενών που έχουν υποστεί τραυματική εγκεφαλική βλάβη, ισχαιμικό ή αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο φαίνεται να είναι πολύ σημαντική. Ανάμεσα σε αυτούς τους δείκτες που εξετάζονται τα τελευταία χρόνια είναι η πρωτεΐνη S100 και το ένζυμο NSE.

6.Η ΠΡΩΤΕΪΝΗ

S100

6.Η ΠΡΩΤΕΪΝΗ S100

I. ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΧΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Η πρωτεΐνη S100 απομονώθηκε για πρώτη φορά από τον εγκέφαλο βοοειδών το 1965 (51) και το 1978 αποδείχθηκε ότι αποτελούνταν από δύο διακριτές πρωτεΐνες την S100β και την S100α (52). Μετά την αναγνώριση της χρωμοσωμικής θέσης της πρωτεΐνης το 1995, η ονοματολογία άλλαξε από S100β σε S100B και από S100α σε S100A1 (53). Αναγνωρίστηκαν λοιπόν τα ισομερή S100B (95%) και S100A (5%). Την επόμενη δεκαετία η έρευνα εστιάστηκε στην εύρεση του ειδικού ρόλου της S100B ενώ άρχισε να μετράται και στην κλινική πράξη.

Η πρωτεΐνη S100B ανήκει σε μια οικογένεια πρωτεϊνών χαμηλού μοριακού βάρους (9-13kDa) που συνδέονται με το Ca. Περιέχει μη ανιχνεύσιμους υδατάνθρακες, λιπίδια, νουκλεϊκά οξέα ή φωσφορικά άλατα και είναι διμερές που περιλαμβάνει τουλάχιστον δύο τύπους υπομονάδων με πανομοιότυπα ή διαφορετικά αμινοξέα. Η S100B υποδηλώνει συλλογικά τη μέτρηση όλων των διμερών S100B που περιέχουν τουλάχιστον μια υπομονάδα B-μονομερούς. Η B-υπομονάδα έχει τραβήξει τη μέγιστη προσοχή αφού βρίσκεται κυρίως αστρογλιακά κύτταρα και στα κύτταρα Schwann.

Η πρωτεΐνη S100 διατήρησε υψηλή συγγένεια στη σύνθεση των αμινοξέων της μεταξύ των σπονδυλωτών. Η σύγκριση ανθρώπινης S100A1 με αυτή των βοοειδών και ανθρώπινης S100B και αυτής του αρουραίου ανέδειξε σχεδόν απόλυτη ομολογία (50).

II. ΕΝΤΟΠΙΣΗ

Η S100B είναι άφθονη στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) (στα κύτταρα Schwann και στα αστρογλιακά κύτταρα) με υψηλή ειδικότητα στον εγκεφαλικό ιστό και αποτελεί 1-1.5μg/mg διαλυτής πρωτεΐνης. Μπορεί να μετρηθεί στο Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό (ΕΝΥ) ή τον ορρό με διαθέσιμα ανοσολογικά kits.

Αν και η πλειονότητα της S100 στα αστρογλιακά κύτταρα υπάρχει στο κυτταρόπλασμα, 5-7% συνδέεται με την κυτταροπλασματική μεμβράνη.

Η περιεκτικότητα στον ιστό του εγκεφάλου του αρουραίου βρέθηκε στα 3000 ng ανά mg διαλυτής πρωτεΐνης, στο λιπώδη ιστό στα 1000 ng, στο δέρμα 80 ng, στους όρχεις 40 ng και σε όλους τους άλλους ιστούς γύρω στα 1-2 ng.(54).

Τουλάχιστον 80-90% της ολικής S100 βρίσκεται στον εγκέφαλο. Το υπόλοιπο υπάρχει σε μη νευρικούς ιστούς (13) όπως το λίπος, το δέρμα και οι μυς. Αυξημένα επίπεδα S100B έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επέμβαση στην καρδιά ή υποφέρουν από τραύμα εκτός του εγκεφάλου (50).

III. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΠΕΛΕΥΘΕΡΩΣΗΣ ΤΗΣ S100B

Ευρήματα από πειράματα αναδεικνύουν ότι η ενεργής S100B εκκρίνεται από την αστρογλοία αν και ο ακριβής μηχανισμός δεν έχει αναγνωρισθεί. Υπό φυσιολογικές συνθήκες η απελευθέρωση S100B μπορεί να διεγερθεί από τους αγωνιστές της 5 HT1 σε καλλιέργεια αστροκυττάρων αρουραίου (54,55) και παρατηρείται λίγα λεπτά μετά την

ενεργοποίηση των υποδοχέων της A1 αδενοσίνης ή της mGlu3 γλουταμίνης και μπορεί να διαρκέσει μέχρι 10 ώρες (56).

Σε καλλιέργειες νευρικών κυττάρων και κυττάρων νευρογλοίας το επίπεδο της S100B είναι μετρήσιμο. Μετά από πειραματική τραυματική βλάβη εγκεφάλου, εφαρμόζοντας 50 ms τέντωμα σε καλλιέργειες που αναπτύχθηκαν σε παραμορφώσιμες μεμβράνες σιλικόνης, υπήρχε μια δραματική αύξηση στην S100B 15 sec μετά τον τραυματισμό και ακολούθησε μια συνεχόμενη απελευθέρωση S100B μέχρι τουλάχιστον 48 ώρες μετατραυματικά (57,58).

Η από τραυματισμό προκαλούμενη απελευθέρωση S100B φαίνεται να είναι το αποτέλεσμα από τουλάχιστον δύο πιθανές διαδικασίες. Πρώτον, μικροσκοπικές μελέτες ηλεκτρονίων από καλλιέργειες αστροκυττάρων με την ίδια προκαλούμενη βλάβη, δείχνουν ότι μετά τη βλάβη από τέντωμα, η δομή και η ακεραιότητα της μεμβράνης είναι σε σοβαρό κίνδυνο (59) επιτρέποντας την απελευθέρωση του ήδη σχηματισμένου S100B. Δεύτερον, από τότε που αποδείχθηκε η από τον τραυματισμό απελευθέρωση ATP και γλουταμίνης, υπάρχει η υπόθεση ότι η απελευθέρωση της S100B μπορεί να σχετίζεται με ενεργοποίηση των υποδοχέων των αστροκυττάρων για αυτές τις ουσίες (56).

Η εύρεση αυξημένης απελευθέρωσης S100B στις 24 και 48 ώρες μετατραυματικά μπορεί να υπονοεί ότι υπάρχει μια μακράς διάρκειας μεταβολική απάντηση στην εγκεφαλική βλάβη, η οποία προάγει μια διαδικασία επούλωσης σε τραυματισμένους νευρώνες και αστροκύτταρα(50).

IV. ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ S100B.

Ενδοκυττάρια, η S100B εμπλέκεται στην μετάδοση μηνυμάτων καθώς εμποδίζει τη φωσφορυλίωση πρωτεϊνών, ρυθμίζει τη δραστικότητα ενζύμων επηρεάζοντας την ομοιόσταση του ασβεστίου και ρυθμίζει τη μορφολογία των κυττάρων μέσω αλληλεπίδρασης με στοιχεία του κυτταροπλασματικού κυτταροσκελετού (60, 61).

Μετά την απελευθέρωση στο εξωκυττάριο υγρό, η S100B δρα με αυτοκρινή και παρακρινή τρόπο. Μελέτες *in vitro* αναδεικνύουν μιτωτικές ιδιότητες της S100B, όπως αυξημένη πολλαπλασιαστική δραστηριότητα σε κυτταρικές σειρές μελανώματος σε συγκεντρώσεις κάτω από 50 nM και πάνω από 5 μ M (62), καθώς και σε C6 κύτταρα γλοιώματος αρουραίου στα 50pM-1.5nM (63), ιδιαίτερα στην οξειδωμένη τους μορφή (64).

Επιπλέον έρευνες επιβεβαίωσαν μια δόσοεξαρτώμενη δράση της S100B που ασκεί νευροπροστατευτική επιρροή σε νανομοριακές συγκεντρώσεις (65). Ωστόσο σε μικρομοριακές συγκεντρώσεις παρατηρήθηκε ενεργοποίηση της συνθάσης του νιτρικού οξέως (NO) με επακόλουθη παραγωγή NO οδηγώντας σε θάνατο των αστροκυττάρων (66).

Διαφορετικές μελέτες παρέχουν αποδείξεις για τις νευροτρόφες ιδιότητες της S100B. Σε καλλιέργειες νευρώνων μεσεγγέφαλου αρουραίου η S100B έχει αποδειχθεί ότι προάγει την ανάπτυξη των νευρώνων(67).

Σε καλλιέργεια νωτιαίου μυελού αρουραίου, η S100B ταχέως προώθησε την επανασυναρμολόγηση και τη σταθεροποίηση του κυτταροσκελετού (68) και εμπόδισε την απόπτωση στην κυτταρική σειρά του νευροβλαστώματος (69). Πολύ σημαντικό επίσης ήταν ότι μετά από διάτμηση των ισχιακών νεύρων σε νεογέννητους αρουραίους, η S100B διέσωσε την κινητικότητα και διατήρησε τη διάμετρο των νεύρων (70).

Επιπρόσθετα στις τροφικές ιδιότητες, η νευροπροστατευτική επίδραση της S100B βρέθηκε *in vitro*. Η S100B μείωσε το θάνατο των νευρικών κυττάρων και τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία σε νευρώνες του ιππόκαμπου αρουραίων μετά από στέρηση γλυκόζης και αυξημένο ενδοκυττάριο ασβέστιο (71). Η S100B πιστεύεται ότι εμπλέκεται στη ρύθμιση του μεταβολισμού ενεργοποιώντας την φρουκτοζο-1,6-διφωσφονική αλδολάση (60) και τη φωσφογλυκομουτάση (72).

Η S100B έχει επίσης εμπλακεί στη ρύθμιση του κυτταροπλασματικού ασβεστίου (73). Σε καλλιέργειες εμβρύων όρνιθας και νευρώνων νεογνών αρουραίων, η S100B βρέθηκε ότι προστατεύει από τη βλάβη που προκαλεί η γλουταμίνη και η σταυροσπορίνη (74). Οι παραπάνω αναφερόμενες νευροτρόφες ιδιότητες της S100B δεν έχουν διευκρινιστεί μετά από τραυματική βλάβη εγκεφάλου (50).

V. Η ΔΙΟΔΟΣ ΤΗΣ ΠΡΩΤΕΙΝΗΣ S100B ΜΕΣΩ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΦΡΑΓΜΟΥ

Ενώ στις καλλιέργειες κυττάρων η απελευθέρωση S100B συνεχίζει να αυξάνεται έως τις 48 ώρες (57, 58), τα επίπεδα στον ορρό των ασθενών είναι ψηλά άμεσα μετά την εγκεφαλική βλάβη στην πλειονότητα των περιπτώσεων και επανέρχονται σε φυσιολογικές τιμές μετά το πρώτο εικοσιτετράωρο ακόμα και σε ασθενείς με κακή έκβαση.

Ο μηχανισμός διόδου της S100B διαμέσου του αιματοεγκεφαλικού φραγμού δεν έχει διευκρινιστεί ακόμη, ούτε υπάρχουν δεδομένα για τα επίπεδα S100B του εγκεφάλου και της σχέσης τους με αυτά του ορρού. Αφού ένας από τους λόγους ύπαρξης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού είναι να εμποδίσει τις πρωτεΐνες να εισέρχονται στον εγκέφαλο, υπάρχει

μια λογική αμφιβολία αν η S100B εγκεφαλικής προέλευσης είναι ικανή να διέλθει του αιματοεγκεφαλικού φραγμού στην αντίθετη κατεύθυνση και σε ποιο βαθμό.

Η αρχή της σπεκτροσκόπησης χρησιμοποιείται ευρέως στη χημεία για την ανάλυση μορίων σε διάλυμα και η MR σπεκτροσκόπηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αναγνωρίσει σημαντικά μόρια σε ζώοντα ιστό. Πρόσφατα, η MR σπεκτροσκόπηση με πρωτόνια έχει αναγνωρίσει μεταβολίτες του εγκεφάλου όπως η N-ακετυλασπαρτάση (NAA), η κρεατινίνη, η χολίνη και το γαλακτικό οξύ.

Τα επίπεδα S100B στον εγκέφαλο φυσιολογικών αρουραίων αυξήθηκαν μετά από ενδοκοιλιακή έγχυση S100B, ενώ η συγκέντρωση στον ορρό δεν αυξήθηκε, γεγονός σύμφωνο με τη θεωρία ότι οι πρωτεΐνες δε διαπερνούν ένα υγιή αιματοεγκεφαλικό φραγμό (75).

Μετά από ελεγχόμενη βλάβη του φλοιού του εγκεφάλου σε αρουραίους, τα επίπεδα S100B στον ορρό αυξάνονταν μέχρι τις σαράντα οχτώ ώρες μετά τη βλάβη (76).

Σε πειραματική τραυματική βλάβη και ταυτόχρονη βλάβη του αιματοεγκεφαλικού φραγμού τα επίπεδα S100B στον ορρό αυξήθηκαν άμεσα μετά τον τραυματισμό, έκαναν peak στις 3 ώρες και επανήλθαν σε φυσιολογικές τιμές στις 24 ώρες μετά τον τραυματισμό (77). Όταν όμως τα επίπεδα S100B στον εγκέφαλο μετρήθηκαν με MR σπεκτροσκόπηση με πρωτόνια, αυξήθηκαν ελαφρά τις τρεις πρώτες ώρες μετά τον τραυματισμό και υπερδιπλασιάστηκαν την πέμπτη μέρα (75). Εντούτοις δεν έχει διευκρινιστεί η σχέση μεταξύ της δυναμικής της S100B του εγκεφάλου και των επιπέδων στον ορρό (50).

VI. ΕΠΙΡΡΟΗ ΤΗΣ S100B ΣΤΗΝ ΑΝΑΡΡΩΣΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

Ένας ειδικός ρόλος της S100B έχει προταθεί για κυτταρικές διαδικασίες που εμπλέκονται με τη μακράς διάρκειας μάθηση και μνήμη (78). Αυτό έχει επιβεβαιωθεί με ένεση S100B αντιορμού στο ημισφαίριο νεοσσών προκαλώντας αμνησία (79).

Μελέτες που έγιναν με μικροσκόπιο συμφωνούν με την υπόθεση ότι η S100B παίζει ένα ρόλο στη γένεση συνάψεων μετά από κάκωση (65,80) και η διόρθωση μπορεί να υποβοηθείται από αυξητικούς παράγοντες (81).

Ο ιππόκαμπος είναι μια κρίσιμη περιοχή για τη μάθηση και τη μνήμη. Παρουσιάζει αυξημένη ευαισθησία στην κάκωση και παρουσιάζει δυσλειτουργία που σχετίζεται με γνωσιακή διαταραχή (82). Μετά από πειραματική τραυματική βλάβη, πρόγονοι νευρικών κυττάρων του ιππόκαμπου πολλαπλασιάζονται και σχηματίζονται νευρώνες (83).

Αυτή η νευρογένεση έχει βρεθεί ότι ρυθμίζεται από τα αστροκύτταρα του ιππόκαμπου που είναι η κυτταρική πηγή για μιτογόνους παράγοντες και επιπλέον προάγουν τον πολλαπλασιασμό του ενήλικου νευρικού stem cell που οδηγεί στην ανάπτυξη νευρώνων(84). Συνεπώς η πρωτεΐνη S100B των αστροκυττάρων είναι δυνητικά υποψήφια να αυξήσει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων προγόνων και τον επακόλουθο σχηματισμό νευρώνων μετά από τραυματική εγκεφαλική βλάβη ενισχύοντας το δίκτυο διόρθωσης του ιππόκαμπου και βελτιώνοντας τη γνωσιακή αποκατάσταση.

Αυτή η υπόθεση ότι η S100B έχει νευρογεννητική επιρροή, έχει εξετασθεί μετά από πειραματική τραυματική εγκεφαλική βλάβη, με ενδοκοιλιακή έγχυσή της στον εγκέφαλο αρουραίου (77).

Μέσα στον ιππόκαμπο η S100B αύξησε για περισσότερο από 40% την πολλαπλασιαστική ανταπόκριση την πέμπτη μέρα μετατραυματικά (85). Η S100B προήγαγε την επιβίωση των προγόνων κυττάρων που πολλαπλασιάστηκαν μετά τον τραυματισμό καθώς επίσης και τη διαφοροποίησή τους σε νευρώνες(85).

Έτσι, η S100B έχει παρουσιαστεί να αυξάνει τον πολλαπλασιασμό των stem cell/κυττάρων προγόνων και τη διαφοροποίησή τους σε νευρώνες μετά από τραυματική εγκεφαλική βλάβη και αυτό ισχυροποίησε την υπόθεση ότι η νευρογέννεση σχετίζεται με ενισχυμένη γνωσιακή βελτίωση (85) .

Αυτά τα ευρήματα τονίζουν τη σημαντικότητα των αστροκυττάρων για νευρογέννεση και παρέχουν αδιάσειστα στοιχεία για θεραπευτική προοπτική της S100B στη βελτίωση της λειτουργικής ανάρρωσης μετά από τραυματική εγκεφαλική βλάβη.

Περισσότερες μελέτες απαιτούνται για να διαφωτίσουν τον ευεργετικό ρόλο της S100B στην επιδιόρθωση του δικτύου του ιππόκαμπου έτσι ώστε να προσφερθεί μια ενδεχόμενη θεραπεία και να αυξήσει τους σημαντικούς έμφυτους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του εγκεφάλου με σκοπό να προάγουν τη σταθεροποίηση της μνήμης (50).

7.TO ENZYMO

NSE

7.ΤΟ ENZYMO NSE

Το NSE είναι ένα διμερές ενδοκυττάριο γλυκολυτικό ένζυμο, ισομερές της ενολάσης, με μοριακό βάρος 78.000 Da. Βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα των νευρώνων και πιστεύεται ότι εμπλέκεται στην αύξηση των επιπέδων χλωρίου στην έναρξη της νευρικής δραστηριότητας. Ο κυτταρικός θάνατος των νευρώνων προκαλεί την έξοδο NSE στον εξωκυττάριο χώρο και στην κυκλοφορία του αίματος. Το NSE μπορεί να ανιχνευθεί στον ορρό εντός έξι ωρών από τον τραυματισμό και ο χρόνος ημίσειας ζωής του είναι περίπου 24 ώρες.

Λόγω του ότι εκτός από τους νευρώνες βρίσκεται στα ερυθροκύτταρα και στα αιμοπετάλια, μόνο μη αιμολυμένα δείγματα μπορεί να αναλυθούν. Ακόμη και ήπια αιμολυμένα δείγματα μπορεί να απελευθερώσουν σημαντικά ποσά NSE στον ορρό και μπορεί να προσθέσουν ακόμη και 5-10ng NSE/ml στο αληθινό επίπεδο του ορρού (86).

Το NSE υπάρχει επίσης στα αιμοπετάλια, στα κύτταρα του πλάσματος, στα λεμφοκύτταρα και σε μικρές ποσότητες σε άλλους ιστούς όπως στους λείους μυς της αορτής, στα τοιχώματα των αγγείων (86-87) και στα κύτταρα του Διάχυτου Νευροενδοκρινικού Συστήματος (ΔΝΣ)-APUD system.

Τραύμα σχετικό με αυτούς τους ιστούς, περι- και μετεγχειρητική ενεργοποίηση της πήξης, του καταρράκτη της φλεγμονής και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια καρδιοπνευμονικής παράκαμψης (bypass) μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στην αύξηση των επιπέδων NSE στον ορρό (88).

Επίσης μπορεί να ανιχνευθεί μετά από το θάνατο νευρικών κυττάρων ασθενών μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και να χρησιμοποιηθεί σα δείκτης της νευρολογικής έκβασής τους (6) ή σε ασθενείς μετά από καρδιακή ανακοπή και επιστροφή στην αυτόματη κυκλοφορία (δευτεροπαθής εγκεφαλική βλάβη) (11).

ΜΕΡΟΣ 2^ο

1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΚΑΙ ΥΠΟΘΕΣΕΙΣ

Η παρούσα εργασία έχει ως σκοπό τη διερεύνηση της προγνωστικής αξίας της ηλικίας, του φύλου, της κλίμακας κώματος Γλασκώβης (Glasgow Coma Scale-GCS) και της πρώιμης απελευθέρωσης της πρωτεΐνης S100 και του ενζύμου NSE στην εγκεφαλική βλάβη σαν ολότητα. Περιλαμβάνονται δηλαδή ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο, ισχαιμικό ή αιμορραγικό και ασθενείς με τραυματική βλάβη εγκεφάλου.

Η πρωτεΐνη S100 και το ένζυμο NSE μελετήθηκαν σαν προγνωστικοί παράγοντες έκβασης των ασθενών όσον αφορά στη λειτουργικότητά τους έξι μήνες μετά την εγκεφαλική βλάβη (ευνοϊκή ή μη έκβαση) και στα ποσοστά θνησιμότητάς τους. Επιπλέον εντοπίσαμε τιμές “όρια” (cut off points) αυτών των νευροβιοχημικών δεικτών που μας επιτρέπουν να προβλέψουμε τη μελλοντική έκβαση των περιστατικών.

2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Ενενήντα επτά ασθενείς με εγκεφαλική βλάβη που προσκομίστηκαν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του γενικού νοσοκομείου ατυχημάτων «ΚΑΤ» σε διάστημα δεκαοχτώ μηνών, είχαν περιληφθεί αρχικά στη μελέτη.

Τα κριτήρια αποκλεισμού των ασθενών από τη μελέτη ήταν: ασθενείς που αργούσαν να παραπεμφθούν (διακομίστηκαν στο νοσοκομείο μας σε διάστημα μεγαλύτερο των εικοσιτεσσάρων ωρών από τη βλάβη), ασθενείς μετά από αναζωογόνηση ή σοκ, ασθενείς στους οποίους δεν έγινε αιμοληψία σύμφωνα με το προσχεδιασμένο διάστημα (24 ώρες από την εγκεφαλική βλάβη), ταυτόχρονες κακώσεις εκτός του εγκεφάλου και κατάγματα, ασθενείς που δεν επανεξετάσθηκαν στον

προγραμματισμένο χρόνο από τη βλάβη (έξι μήνες μετά), αιμολυμένα δείγματα και περιστατικά με ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ ή ναρκωτικών ή ανίατη ασθένεια ή νευροψυχιατρικές διαταραχές.

Δεκαεπτά ασθενείς με τραυματική κάκωση εγκεφάλου εξαιρέθηκαν γιατί είχαν συνοδές κακώσεις εκτός του εγκεφάλου, κατάγματα ή ήταν αρχικά σε σοκ και ανενήφθησαν. Αποκλείστηκαν 5 ασθενείς που η αιμοληψία έγινε 24 ώρες μετά την εγκεφαλική βλάβη ή τα δείγματά τους ήταν αιμολυμένα.

Περιστατικά που άργησαν να παραπεμφθούν (περισσότερο από 24 ώρες από την εγκεφαλική βλάβη), αποκλείστηκαν. Δύο άτομα με ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ, ένας ασθενής με κατά πλάκας σκλήρυνση, ένας με κακοήθεια στον εγκέφαλο και αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο και τρεις με τους οποίους δεν μπορούσαμε να επικοινωνήσουμε για τον έλεγχο τους έξι μήνες μετά την κάκωση επίσης αποκλείστηκαν.

Από το σύνολο των ενενήντα επτά ασθενών οι εξήντα οχτώ πληρούσαν τα κριτήρια και συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη - πενήντα άνδρες και δεκαοχτώ γυναίκες. (ηλικίες από δεκαέξι έως ενενήντα έξι χρόνων). Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ηλικιακές ομάδες με όριο τα εξήντα πέντε έτη. Το 61,8% των ασθενών ήταν κάτω από 65 ετών και το υπόλοιπο 39,2% είναι άνω των 65 ετών. Το 55,88% έπασχαν από τραυματική βλάβη εγκεφάλου ενώ το υπόλοιπο 44,12% από εγκεφαλικό επεισόδιο, αιμορραγικό ή ισχαιμικό.

Η κλίμακα κώματος Γλασκώβης καταγραφόταν κατά την άφιξή τους στο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Στην περίπτωση που είχαν διασωληνωθεί πριν την άφιξή τους στο νοσοκομείο καταγραφόταν η κλίμακα κώματος Γλασκώβης (Glasgow Coma Scale-GCS) προ της διασωλήνωσης.

Οι ασθενείς με GCS μικρότερη από 8 διασωληνώθηκαν υπό καταστολή και αναλγησία και παρέμειναν υπό μηχανικό αερισμό.

Λάμβαναν θεραπεία ώστε να διατηρούν μια εγκεφαλική πίεση αιμάτωσης (cerebral perfusion pressure-CPP) στα 6mmHg ή υψηλότερη και ενδοκράνια πίεση (intracranial pressure ICP) μικρότερη από 20mmHg. Για τη διατήρηση της ICP σε αυτό το επίπεδο τοποθετούνταν με το κεφάλι στις 30 μοίρες σε σχέση με τον κορμό και λάμβαναν αναλγησία, καταστολή και μυοχάλαση ή μαννιτόλη αν θεωρούνταν απαραίτητο.

Το δείγμα αίματος λαμβάνονταν από περιφερική φλέβα (7 ml) εντός 24 ωρών από την εγκεφαλική βλάβη και πριν από οποιαδήποτε χειρουργική αντιμετώπιση. Όλα τα δείγματα διατηρούνταν σε πάγο και σε μπουκαλάκια χωρίς EDTA ή άλλα συντηρητικά. Φυγοκεντρώνταν μέσα σε 20 λεπτά από την αιμοληψία, ο ορός τοποθετούνταν στο ψυγείο και αποθηκεύονταν για ανάλυση σε δεύτερο χρόνο.

Έξι μήνες μετά το αρχικό γεγονός, γινόταν επανεκτίμηση του ασθενούς από ένα μέλος της ερευνητικής ομάδας που είχε οριστεί εκ των προτέρων, χρησιμοποιώντας την κλίμακα έκβασης Γλασκώβης (Glasgow Outcome Scale -GOS). Η επαφή γινόταν συνήθως από τηλεφώνου χρησιμοποιώντας μια τυποποιημένη συνέντευξη μιλώντας με τον ασθενή ή με ένα συγγενή. Στους ασθενείς που νοσηλευόταν, τις πληροφορίες έδινε ένας επαγγελματίας υγείας. Οι ασθενείς εκτιμούνταν με μια κλίμακα από το 1 έως το 5 με GOS 1: θάνατος, GOS 2 : φυτική κατάσταση, GOS 3:σοβαρή αναπηρία, GOS 4: μέτρια αναπηρία, GOS 5: καλή ανάρρωση.

Η πρωτεΐνη S100 και το ένζυμο NSE μετρούνταν χρησιμοποιώντας εμπορικά διαθέσιμες ανοσολογικές δοκιμασίες (chemiluminometric immunoassays-CLIA) (Liaison S100 Dia Sorin S.p.A., Saluggia, Italy, Liaison NSE Dia Sorin S.p.A., Saluggia, Italy). Τα δείγματα αναλύθηκαν σύμφωνα με τις προδιαγραφές του κατασκευαστή.

Η CLIA είναι μια ευαίσθητη, υψηλής απόδοσης, οικονομική εναλλακτική λύση σε σχέση με την ELISA.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε τρεις ομάδες σύμφωνα με την κλίμακα κώματος Γλασκώβης και την κλίμακα έκβασης Γλασκώβης. Σοβαρή εγκεφαλική βλάβη: GCS 1-8, μέτρια εγκεφαλική βλάβη : GCS 9-12, ήπια εγκεφαλική βλάβη : GCS 13-15. GOS 1: θάνατος, οι GOS 2 και 3 θεωρήθηκαν σαν αρνητική έκβαση και GOS 4 και 5 σαν θετική (ευνοϊκή) έκβαση.

Οι μεταβλητές που εξετάσθηκαν ήταν η ηλικία, το φύλλο, η GCS, η πρωτεΐνη S100 και το ένζυμο NSE. Η μεταβλητή που αφορούσε στην έκβαση των ασθενών ήταν η GOS.

Το Phi test χρησιμοποιήθηκε για να αξιολογήσει την υπόθεση ότι το φύλλο, η ηλικία και η GCS μπορούν να προβλέψουν την GOS. Το Eta squared test χρησιμοποιήθηκε σαν εργαλείο για να επιβεβαιώσει την υπόθεση ότι η S100 και το NSE σχετίζονται (και μπορούν να προβλέψουν την GOS).

Για να εκτιμηθεί κατά πόσο οι τιμές της S100 και του NSE κατά την είσοδο του ασθενούς στο νοσοκομείο προσθέτουν πληροφορίες για την πρόβλεψη της τελικής έκβασης, συγκρίναμε τις μέσες τιμές μεταξύ των τριών υποομάδων της έκβασης (θάνατος, μη ευνοϊκή, ευνοϊκή έκβαση). Χρησιμοποιήθηκε το t-test (επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε το 95%- $p < 0,05\%$). Το Levene's test χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμήσει τις διακυμάνσεις μεταξύ των ομάδων και το Kolmogorov - Smirnov για να εκτιμήσει την κανονικότητα των κατανομών.

Τιμές “όρια” (Cutoffs) για την S100 και το NSE κατά την εισαγωγή ελήφθησαν από τις ROC (Receiver Operating Characteristic curves) καμπύλες όπου εξετάσθηκε η σχέση ευαισθησία/ειδικότητα ώστε να επιλέξουμε τις βέλτιστες τιμές “όρια” για την πρόγνωση της έκβασης του ασθενούς.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η συγκέντρωση της S100 κυμάνθηκε από 0,06 µg/l έως 18,5 µg/l (μέση τιμή 0,28 µg/l). Το NSE του ορρού κυμάνθηκε από 5,54 µg/l έως 86 µg/l (μέση τιμή 19,96 µg/l). Η έκβαση του ασθενούς ήταν ανεξάρτητη από την ηλικία του αρρώστου και το φύλο του δεν είχε καμιά επιρροή στο μοτίβο της GOS.

Από την άλλη μεριά, η GCS φαίνεται να έχει σημαντική συσχέτιση με την GOS. Επιπρόσθετα, οι συγκεντρώσεις τόσο του NSE όσο και της S100 παρουσίαζαν θετική συσχέτιση με την έκβαση της εγκεφαλικής βλάβης.

Οι θανόντες είχαν αυξημένες τιμές NSE και S100 στον ορρό σε σύγκριση με τις ομάδες με ευνοϊκή ή δυσμενή έκβαση και από τη σύγκριση των τιμών τους προέκυπτε στατιστική σημαντικότητα ($p < 0.05$). Ωστόσο δεν υπήρχε στατιστική σημαντικότητα όταν συγκρίθηκαν μεταξύ τους οι τιμές NSE και S100 στον ορρό των υποομάδων με ευνοϊκή ή δυσμενή έκβαση.

Οι καμπύλες ROC χρησιμοποιήθηκαν για να αξιολογηθεί κατά πόσο οι τιμές NSE και S100 μπορούν να προσθέσουν πληροφορίες στην έκβαση του ασθενούς. Τα επίπεδα του NSE ήταν αποτελεσματικά στην πρόβλεψη της έκβασης των ασθενών στο 97% των περιπτώσεων. Χρησιμοποιώντας για το NSE την τιμή “όριο” (Cutoff point) : 34,43 µg/l , το 92,9% των περιστατικών είχε προβλεφθεί επιτυχώς ότι θα είχε καλή έκβαση.

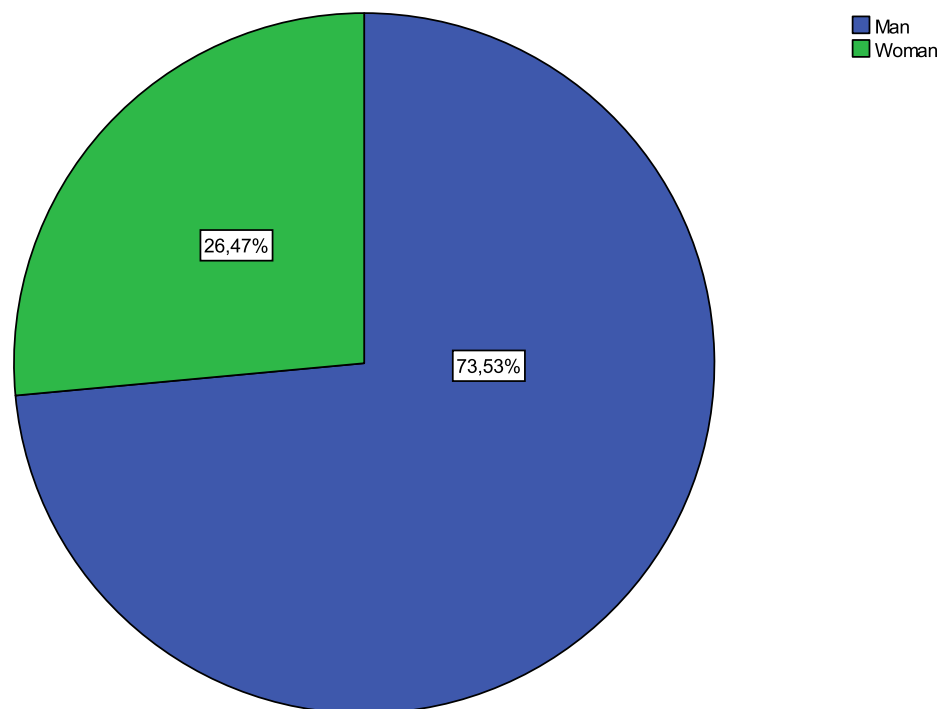
Για τα επίπεδα της S100 η έκβαση των ασθενών θα μπορούσε να προβλεφθεί με ακρίβεια στο 98,2% των περιστατικών. Χρησιμοποιώντας το 0,82 µg/l σαν τιμή “όριο” , το 89,3% των περιπτώσεων που προβλέφθηκαν ότι θα είχαν θετική έκβαση, τελικά είχαν.

4. ΠΙΝΑΚΕΣ

sex

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Man	50	73,5	73,5	73,5
	Woman	18	26,5	26,5	100,0
	Total	68	100,0	100,0	

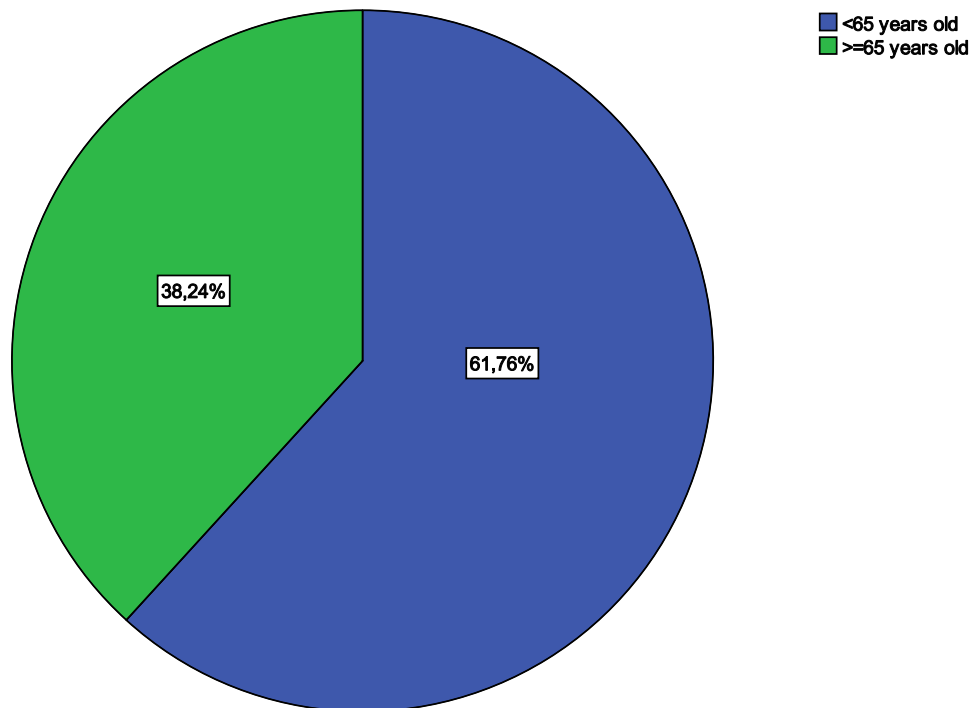
sex



age

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	<65 years old	42	61,8	61,8	61,8
	>=65 years old	26	38,2	38,2	100,0
	Total	68	100,0	100,0	

age



Statistics

nse

N	Valid	68
	Missing	0
Mean		26,3885
Median		19,9600
Std. Deviation		21,06296
Variance		443,648
Range		80,46
Minimum		5,54
Maximum		86,00
Sum		897,21

Statistics

s100

N	Valid	68
	Missing	0
Mean		2,2826
Median		,2800
Std. Deviation		4,81804
Variance		23,214
Range		18,44
Minimum		,06
Maximum		18,50
Sum		77,61

NSE

ROC Curve

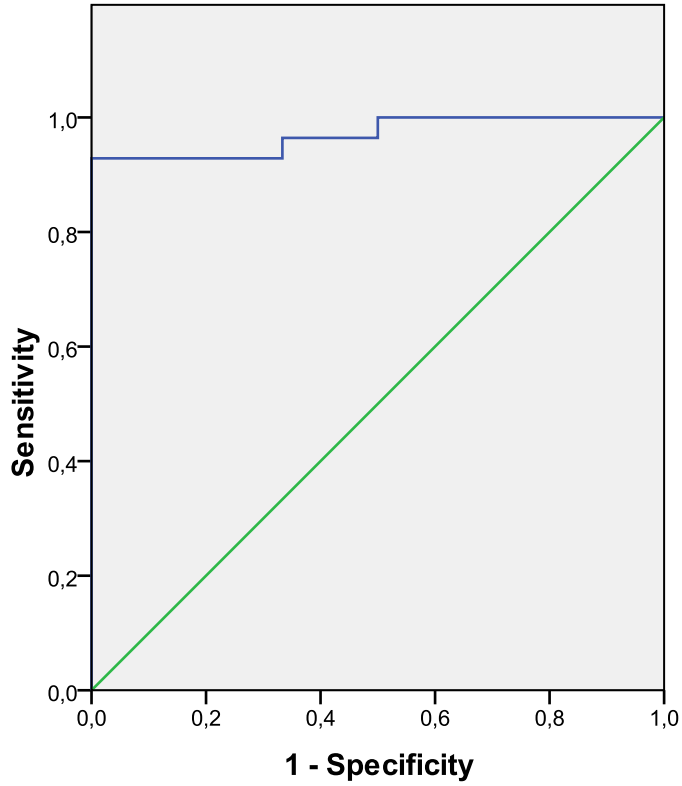


Figure 1. Receiver operating characteristic curve for early values of NSE (on admission).

Area Under the Curve

Test Result Variable(s): nse

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,970	,026	,000	,000	1,000

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

S100

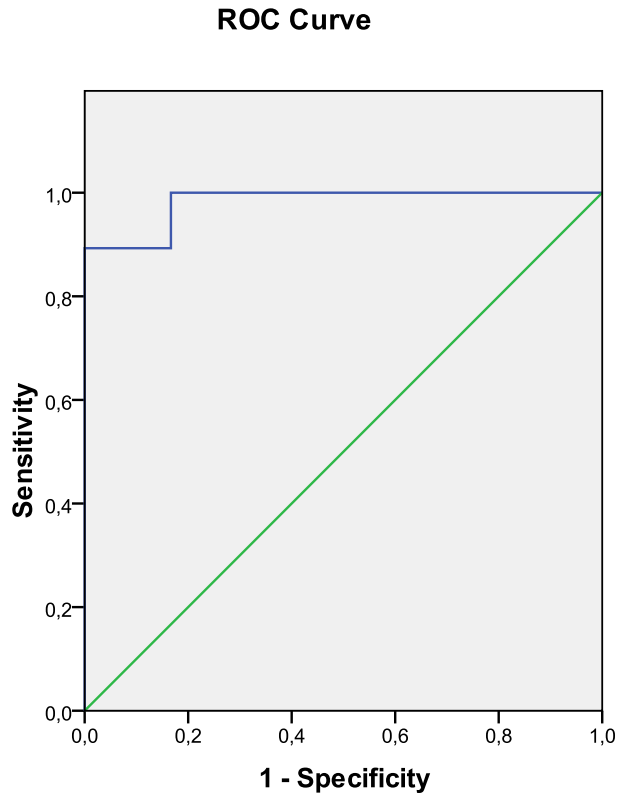


Figure 2 .Receiver operating characteristic curve for early values of S100 (on admission).

Area Under the Curve

Test Result Variable(s):s100

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,982	,021	,000	,000	1,000

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Patients	No.	cutoff point nse<=34,43				cutoff point s100<=0,82			
		gos=1		gos=2,3		gos=1		gos=2,3	
		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
ALL	68	0	0,00	52	76,47	10	14,71	50	73,53

- DEAD
- VEGETATIVE STATE (“alive but unconscious”)
- SEVERE DISABILITY (“conscious but dependent”)—unable to live alone for more than 24 hours: the daily assistance of another person at home is essential as a result of physical and/or cognitive impairments.
- MODERATE DISABILITY (“independent but disabled”)—independent at home; able to utilize public transportation; able to work in a supported environment.
- GOOD RECOVERY (“mild to no residual deficits”)—capacity to resume normal occupational and social activities, although there may be minor residual physical or mental deficits.

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η επίκτητη εγκεφαλική βλάβη περιλαμβάνει ασθενείς με τραυματική εγκεφαλική βλάβη και εγκεφαλικό επεισόδιο, αιμορραγικό ή ισχαιμικό. Ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα των βιοδεικτών στην πρόβλεψη της έκβασης ασθενών με εγκεφαλική βλάβη.

Η GCS και η ακτινολογική απεικόνιση ήταν οι μέχρι τώρα εξετάσεις εκλογής για την αξιολόγηση της σοβαρότητας της εγκεφαλικής βλάβης και καθόριζαν το καλύτερο πλάνο διαχείρισης. Ωστόσο η αξονική τομογραφία και ιδιαίτερα η μαγνητική τομογραφία δεν είναι πάντα διαθέσιμες σε έκτατα περιστατικά και επιπλέον οι ασταθείς ασθενείς δεν είναι υποψήφιοι για νευροαπεικόνιση.

Ως εκ τούτου, η διαθεσιμότητα των βιοδεικτών του ορού -όπως το NSE και η S100- που θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως προγνωστικοί

παράγοντες, θα βοηθούσε σημαντικά τους κλινικούς ιατρούς στην πιο αποτελεσματική και άμεση θεραπεία.

Τα αποτελέσματά μας επιβεβαίωσαν τα ευρήματα προηγούμενων μελετών σχετικά με την GCS στην εκτίμηση της πρόγνωσης ασθενών με εγκεφαλική βλάβη. Η GCS παρουσίαζε θετική συσχέτιση με την GOS.

Το NSE και η S100 τα οποία μετρήθηκαν τις πρώτες 24 ώρες μετά την εγκεφαλική βλάβη βρέθηκαν επίσης ότι σχετίζονταν ισχυρά με την έκβαση του ασθενούς. Η άμεση μέγιστη συγκέντρωση των δεικτών αυτών αντικατοπτρίζει τη μηχανική καταστροφή του εγκεφαλικού ιστού, γεγονός που υποδηλώνει ότι μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως διαγνωστικά εργαλεία για τον εντοπισμό ασθενών υψηλού κινδύνου. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθούν στη διαλογή των ασθενών με τραυματική βλάβη εγκεφάλου προκειμένου να λάβουν την κατάλληλη θεραπεία σύμφωνα με το αναμενόμενο αποτέλεσμα (θανατηφόρο, δυσμενές ή ευνοϊκό).

Τελικά δε βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στη σύγκριση των τιμών των NSE και S100 στον ορό μεταξύ των ασθενών με θετική και αρνητική έκβαση. Αυτό το αποτέλεσμα συμφωνούσε με προηγούμενες μελέτες (33, 34).

Οι Rothermundt και συνεργάτες το 2003 συνόψισαν τα αποτελέσματα από 18 κλινικές μελέτες (1085 ασθενείς) οι οποίοι εξέτασαν την S100 σε νευροβιοχημικό προγνωστικό παράγοντα της έκβασης της εγκεφαλικής βλάβης (259). Ομοίως περισσότεροι από εξακόσιοι ασθενείς εξετάστηκαν σε άλλες έξι μελέτες (260-265). Ένα σημαντικό μειονέκτημα στη σύγκριση αυτών των μελετών είναι ότι η S100 δεν εξετάστηκε κατά την ίδια χρονική στιγμή μετά τη βλάβη. Ωστόσο, αναφέρεται ότι παρατηρήθηκε μια αύξηση της S100 την έκτη μέρα (266).

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήσαμε τις καμπύλες ROC για να αξιολογήσουμε αν οι τιμές του NSE και της S100 μπορούν να προσθέσουν πληροφορίες στην πρόγνωση της έκβασης των ασθενών.

Τιμές “όριο” (Cutoff points) χρησιμοποιήθηκαν για να αξιολογήσουμε την αναλογία των περιστατικών και να εκτιμήσουμε την ακρίβεια της πρόβλεψης. Έτσι χρησιμοποιώντας το 0.82 μg/l σαν τιμή “όριο” για την S100, στο 89.3% των περιπτώσεων προβλέψαμε επιτυχώς ευνοϊκή έκβαση.

Ομοίως, οι Sanchez-Pena και συνεργάτες προσπάθησαν να εντοπίσουν την τιμή “όριο” για την S100 σαν προγνωστικό δείκτη σε υπαραχνοειδή ανευρυσματική αιμορραγία. Αν και οι μετρήσεις στην παρούσα μελέτη πάρθηκαν την ώρα της εισαγωγής, οι μετρήσεις σε αυτή τη μελέτη λαμβάνονταν καθημερινά τις πρώτες δεκαπέντε ημέρες, κάνοντας τη σύγκριση των δύο μελετών δύσκολη. Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι η καλύτερη μέση τιμή “όριο” για την S100 μέσα στο πρώτο δεκαπενθήμερο για την πρόβλεψη πτωχής έκβασης ήταν το 0.23 μg/l με ειδικότητα 90% και ευαισθησία 91%. Για να φτάσουν σε ειδικότητα 95% (ευαισθησία 84%) το όριο αυξήθηκε στο 0.28 μg/l και για ειδικότητα 99% (ευαισθησία 72%) το 0.40% (267).

Ο Bandyopadhyay μελέτησε τη δυνατότητα διάκρισης πτωχής από καλή έκβαση με τη βοήθεια του NSE σε παιδιά με κλειστή κρανιοεγκεφαλική κάκωση. Η τιμή του NSE 21.2 ng/ml ήταν κατά 86% ευαίσθητη και 74% ειδική στην πρόβλεψη πτωχής πρόγνωσης (268). Στη μελέτη μας τα επίπεδα NSE ήταν αποτελεσματικά στην πρόβλεψη της έκβασης στο 97% των περιπτώσεων. Χρησιμοποιώντας την τιμή 34.43 μg/l για το NSE το 92.9% των περιστατικών προβλέφθηκε επιτυχώς ότι θα έχει καλή έκβαση. Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν ομοιότητες της παρούσας μελέτης και αυτής της ομάδας του Bandyopadhyay, οι εξεταζόμενες ηλικιακές ομάδες είναι διαφορετικές.

Αξίζει να σημειωθεί ότι το NSE και η S100 έχουν μικρό χρόνο ημίσειας ζωής. Το γεγονός αυτό αποτελεί περιορισμό για το χρονικό διάστημα που μπορούν να λαμβάνονται τα δείγματα αίματος. Οι πρώιμες

τιμές στον ορρό αντικατοπτρίζουν το επίπεδο της ίδιας της εγκεφαλικής βλάβης. Καθυστερημένες αυξήσεις στον ορρό αντικατοπτρίζουν τη δευτεροπαθή εγκεφαλική βλάβη από το εγκεφαλικό οίδημα, από την αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης ή τη δευτεροπαθή ενδοκράνια αιμορραγία (42).

Στη δική μας μελέτη τα δείγματα αίματος λαμβάνονταν εντός των πρώτων ωρών μετά το τραύμα, την ισχαιμία ή την αιμορραγία (μέσα σε 24 ώρες), ώστε να έχουμε πληροφορίες σχετικά με την οξεία εγκεφαλική βλάβη και να σχεδιαστεί το άμεσο θεραπευτικό πλάνο.

Αρκετές επιφυλάξεις έχουν διατυπωθεί σχετικά με την κλινική σημασία των επιπέδων της S100 στον ορρό. Μια πρωταρχική σκέψη σχετίζεται με το εάν η S100 είναι σε θέση να περάσει μέσω του υγιούς αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Ο Kleindiest ανέφερε ότι τα επίπεδα της S100 στον ορρό δεν αυξήθηκαν μετά από ενδοκοιλιακή έγχυση S100 σε ποντίκια με υγιή αιματοεγκεφαλικό φραγμό (272, 273).

Σαν αποτέλεσμα αυτού, αρκετές μελέτες έχουν διεξαχθεί μετρώντας τα επίπεδα S100 στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (269-271). Ωστόσο η ανάγκη για επαναλαμβανόμενη παρακέντηση καθιστά αυτή τη μέθοδο δύσκολη στην εφαρμογή. Τελευταία σε αυτούς τους ασθενείς το πρόβλημα έχει εν μέρει ξεπεραστεί με τη χρησιμοποίηση της MR σπεκτροσκόπησης για την ποσοτικοποίηση της εγκεφαλικής S100 (272,273).

Ένα άλλο ζήτημα που προκαλεί σύγχυση σχετικά με την καταλληλότητα μέτρησης των επιπέδων της S100 στον ορρό είναι το γεγονός ότι συναντάται σε διάφορα σημεία έξω από το κεντρικό νευρικό σύστημα, όπως τα μελανοκύτταρα, τα λιποκύτταρα, τα χονδροκύτταρα και τα επιδερμικά κύτταρα Langerhan (36-39). Έτσι εξωεγκεφαλικές πηγές της S100 όπως το λίπος, οι σκελετικοί μύες, ο μυελός των οστών και τα κατάγματα μπορούν να συμβάλλουν στις τιμές της S100 στον ορρό (41).

Οι Anderson και συνεργάτες παρατήρησαν αυξημένες τις τιμές της S100 σε ασθενείς με κάκωση πολλαπλών οργάνων χωρίς κρανιοεγκεφαλική κάκωση . Επιπρόσθετα αυτοί ο συγγραφείς αναφέρουν ότι οι φυσιολογικές τιμές S100 στον ορρό προβλέπουν αξιόπιστα τη φυσιολογική εγκεφαλική λειτουργία, παρά ότι τα αυξημένα επίπεδα προβλέπουν την εγκεφαλική βλάβη, υποδηλώνοντας ότι τελικά η S100 μπορεί να έχει αρνητική προγνωστική αξία (41).

Αυτά τα ευρήματα υπονοούν ότι η ερμηνεία της σημασίας της S100 στους ασθενείς με εγκεφαλική βλάβη είναι ασαφής, ιδιαίτερα σε άτομα με συνοδό κάκωση σκελετικών μυών ή κατάγματα.

Έχει προταθεί μια δεύτερη μέτρηση της S100 σε εικοσιτέσσερις ώρες, προκειμένου να διαφοροποιηθεί η πηγή προέλευσής της. Αυτό θα αποκλείσει την κάκωση σκελετικών μυών σαν αιτία αύξησης της S100 στα πρώτα δείγματα αίματος. Σε ασθενείς με σύνδρομο διαμερίσματος μια μέτρηση της CK μπορεί να διαχωρίσει την εγκεφαλική ή μυϊκή προέλευση της S100 (40).

Ένας περιορισμός στις τιμές του NSE είναι ότι η αιμόλυση προκαλεί αύξηση των επιπέδων NSE στον ορρό από την καταστροφή των ερυθροκυττάρων. Σε αυτή τη μελέτη τα αιμολυμένα δείγματα αποκλείστηκαν, όπως επίσης και τα δείγματα αίματος από ασθενείς με πολλαπλά τραύματα ή εξωεγκεφαλική αιμορραγία.

Η προγνωστική αξία του NSE ως δείκτη της εγκεφαλικής βλάβης είναι ακόμα υπό συζήτηση. Ορισμένοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι το NSE είναι ένα χρήσιμο εργαλείο (282, 283), ενώ άλλοι αναφέρουν ότι δεν είναι αξιόπιστος δείκτης (284, 285).

Ενώ το NSE έχει προταθεί ως δείκτης δευτεροπαθούς εγκεφαλικής βλάβης (υποξική, ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια) και ως προβλεπτικός παράγοντας της νευρολογικής έκβασης στην καρδιακή ανακοπή και επιστροφή στην αυτόματη κυκλοφορία (11), άλλες μελέτες δείχνουν ότι η

εξωεγκεφαλική κάκωση και η δευτεροπαθής αιμορραγία μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο μπορεί να μη σχετίζονται με αξιόπιστα επίπεδα NSE (35).

Καταστάσεις όπως το έμφρακτο εγκεφάλου, ο υδροκέφαλος, η κάκωση του νωτιαίου μυελού μπορεί να εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα NSE και ο όγκος του εμφράκτου μπορεί να επηρεάζει το ποσό του απελευθερωμένου ενζύμου (286-290).

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης διαπιστώθηκε ότι η κλινική έκβαση της βλάβης του εγκεφάλου συσχετίζεται άμεσα με την αύξηση του επιπέδου των NSE και S100 στον ορρό. Σημαντικά αυξημένες τιμές και των δύο “βιοδεικτών” ήταν σε θέση να προβλέψουν τη θνησιμότητα.

Οι τιμές “όριο” για το NSE 34,43 $\mu\text{g} / \text{l}$ και για την S100 0,82 $\mu\text{g} / \text{l}$ βρέθηκαν να είναι αξιόπιστοι δείκτες θανατηφόρου έκβασης. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι στο NSE και την S100, όταν λαμβάνονται υπόψη οι τιμές “όρια”, μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν πρώιμες εξετάσεις διαλογής και να αποφευχθεί έτσι η άσκοπη επιθετική διαχείριση κάποιων περιστατικών.

Παρά αυτά τα ελπιδοφόρα αποτελέσματα, περαιτέρω προοπτικές μελέτες απαιτούνται για να επιβεβαιωθεί η αξιοπιστία αυτών των “ορίων” και αυτό θα μπορούσε να μας δώσει την ευκαιρία να εντοπίσουμε ασθενείς σε πρώιμα στάδια δευτερογενούς εγκεφαλικής βλάβης

7. ΠΕΡΙΛΗΨΗ:

ΣΤΟΧΟΣ: Οι πιο συχνές αιτίες βλάβης του εγκεφάλου είναι η τραυματική εγκεφαλική βλάβη και το εγκεφαλικό επεισόδιο. Υψηλά επίπεδα στον ορρό της πρωτεΐνης S100 και του ενζύμου NSE (neuron-specific enolase) έχουν συσχετισθεί με ισχαιμική εγκεφαλική βλάβη και πτωχή έκβαση. Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί η προγνωστική αξία της ηλικίας, του φύλου, της κλίμακας κώματος Γλασκώβης (Glasgow Coma Scale-GCS), της πρωτεΐνης S100, του ενζύμου NSE, στην αξιολόγηση της έκβασης της εγκεφαλικής βλάβης μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο ή τραυματική βλάβη εγκεφάλου.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Η νευρολογική κατάσταση καταγράφηκε κατά την εισαγωγή χρησιμοποιώντας την GCS και τα επίπεδα των S100 και NSE μετρήθηκαν μέσα σε 24 ώρες από το συμβάν. Η έκβαση εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας την κλίμακα έκβασης Γλασκώβης (Glasgow Outcome Scale-GOS).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η GCS όπως και τα επίπεδα των S100 και NSE στον ορρό αντικατόπτριζαν τη σοβαρότητα της εγκεφαλικής βλάβης και συσχετιζόνταν με την έκβαση αντίθετα με την ηλικία και το φύλο του ασθενούς. Τιμές “όρια” για την πρόβλεψη της έκβασης για την S100 και το NSE ήταν 34 και το 0,82 μg / l, αντίστοιχα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η GCS, η S100 και το NSE σχετίζονται σημαντικά με τη νευρολογική πρόγνωση μετά την εγκεφαλική βλάβη που οφείλεται σε τραυματική βλάβη εγκεφάλου ή εγκεφαλικό επεισόδιο.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: S100, NSE, τιμές “όρια”, GCS, ηλικία, φύλο, εγκεφαλική βλάβη, βιοδείκτες, έκβαση

Abstract:

Objective: The most frequent etiologies of brain damage (BD) are traumatic brain injury (TBI) and stroke. High serum levels of S-100B protein and neuron-specific enolase (NSE) have been associated with ischemic brain injury and poor neurologic outcome. The objective of this study is to investigate the prognostic value of Glasgow Coma Scale (GCS), S-100 and NSE in evaluating brain damage following TBI and stroke.

Methods: Sixty-eight patients with BD from TBI or stroke were evaluated. Neurological status using Glasgow Coma Scale (GCS) was recorded on admission and serum levels of S-100 and NSE were measured within 24 hours. Outcome was assessed after six months using the Glasgow Outcome Scale (GOS).

Results: The GCS score, as well as blood levels of S-100 and NSE reflected the severity of brain damage and correlated with outcome, while age and sex did not. Cut off levels of NSE and S100 for fatal outcome were 34 and 0.82 $\mu\text{g} / \text{l}$, respectively.

Conclusions: GCS, S-100 and NSE were significantly correlated with neurological prognosis after brain damage due to TBI or stroke.

Keywords: S-100, NSE, cut off points, GCS, age, sex, brain damage, biomarkers, outcome

8. References

1. Marion Dw. Outcome from severe head injury. In: Narayan Rk, Wilberger E, Povlishock Jt, eds. Neurotrauma .New York: McGraw-Hill, 1996; 767-7
2. Marsall Lf, Marsall SBb Klauber Mr. A new classification of head injury based on computed tomography. J Neurosurg 1991;75(Suppl.):S14-20
3. Drake C: Report of World federation of neurological surgeons committee on a universal subarachnoid hemorrhage grading scale. J Neurosurg 1988; 68:985-986
4. Langlois J, Rutland-Brown W, Thomas K. Traumatic brain injury in the United States: emergency department visits, hospitalizations, and deaths, In: National Center for Injury Prevention. Centers for Disease Control and Prevention; 2006
5. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J (2006) A systematic review of brain injury in Europe. Acta Neurochir (Wien) 48: 255-268.
6. Epidemiology of aneurismal subarachnoid hemorrhage in Australia and New Zealand: incidence and case fatality from the Australasian Cooperative Research on Subarachnoid hemorrhage Study (ACROSS). Stroke 2000; 31:1843-1850.
7. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, et al: Case fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: A systematic review. Stroke 1997; 28: 660-664
8. Helps Y, Henley G, Harrison J. Hospital separations due to traumatic brain injury, Australia 2004-05. In: Australian Institute of Health and Welfare Injury research and statistics series. Adelaide: Flinders University; 2008
9. Wiesmann M, Bruckmann H. Diagnostic imaging of acute head and brain injuries. Radiologe 1998; 38: 645-58.
10. Ikeda Y, Hayashi M, Dohi K, et al. Biochemical markers for brain damage. Neurosurg Quart 2001; 11:173-180.
11. Ekmetsoglou A, Xanthos Th., Papadimitriou L. Biochemical markers (NSE, S100, IL-8) as predictors of neurological outcome in patients after cardiac arrest and return of spontaneous circulation. Resuscitation (2007)75,219-228.
12. David L. Nash, Fernanda Bellolio, Latha G. Stead.S100 as a marker of Acute Brain Ischemia: A systematic Review. Neurocrit Care (2008)8:301-307.
13. Hidaka et al., 1983; Kindblom et al., 1984; Takahashi et al., 1985.
14. Pozdnyakov et al., 1998.
15. Mc Keating E, Andrews P, Marscia L: Relationship of NSE and protein S100 concentrations in systemic and jular venous serum to injury severity and outcome after traumatic brain injury. Acta Neurochir Suppl (Wien) 1998; 71:117-119.
16. Blomquist S, Johnsson P, Luhrs C, et al: The appearance of S100 protein in serum during and immediately after cardiopulmonary bypass surgery: A possible marker for cerebral injury. J Cardiothorac Vasc Anesth 1997; 11: 699-703.
17. Berger RP, Adelson PD, Pierce MC, et al. Serum neuron-specific enolase, S100B, and myelin basic protein concentrations after inflicted and non inflicted traumatic brain injury in children. J Neurosurg 2005; 103:61-8
18. Ingebrigtsen T, Romner B. Biochemical serum markers of traumatic brain injury. J Trauma 2002;52:798-808.
19. Ingebrigtsen T, Romner B, Marup-Jensen S, et al. The clinical value of serum S100 protein measurements in minor head injury: a Scandinavian multicentre study. Brain Inj 2000; 14:1047-55.
20. Woertgen Ch ,Rothoerl D, Holzschuh M, Metz Ch, Brawanski A. Comparison of Serial S-100 and NSE Serum measurements after severe head injury. Acta Neurochir (Wien) 1997;139:1161-1165
21. Bouras T, Stranjalis G, Korfias S, et al. Head injury mortality in a geriatric population: differentiating an "egde" age group with better potential for benefit than older poor prognosis patients. J Neurotrauma 2007; 24:1355-61.
22. Colantonio A, Escobar M, Chipman M, et al. Predictors of post acute mortality following traumatic brain injury in a seriously injured population. J Trauma 2008; 64: 876-82.
23. Coronado V, Thomas K, Sattin R, Johnson R,. The CDC traumatic brain injury surveillance system: characteristics of persons aged 65 years and older hospitalized with a TBI. J Head Trauma Rehabil 2005; 20: 215-28.
24. Pieracci F, Eachempati S, Shou J, et al. Degree of anticoagulation, but not warfarin use itself, predicts adverse outcomes after traumatic brain injury in elderly trauma patients. J Trauma 2007; 63:525-30.
25. Arango Lasprilla J, Rosenthal M, Deluca J, et al. Traumatic brain injury and functional outcomes: does minority status matter? Brain Inj 2007;21:701-8
26. Engberg A, Teasdale T, A population-based study of survival and discharge status for survivors after head injury. Acta Neurol Scand 2004; 110:281-90.
27. Butcher I, Maas A, Lu J, et al. Prognostic value of admission blood pressure in traumatic brain injury: results from the IMCACT study. J Neurotrauma 2007; 24:294-302.
28. Manley G, Knudson M, Morabito D, et al. Hypotension, hypoxia, and head injury: frequency, duration and consequences. Arch Surg 2001;136:1118-23
29. Shafi S, Gentilello L. Hypotension does not increase mortality in brain-injured patients more than it does in non-brain-injured patients. J Trauma 2005; 59:830-4.
30. Beaudeau L, Leger P, Dequen P, et al. Influence of hemolysis on the measurement of S100B protein and neuron specific enolase plasma concentrations during coronary artery by pass grafting. Clin Chem 2000; 46:989-90.

31. Herrman M, Vos P, Wunderlich M, et al. Release of glial specific tissue proteins after an acute stroke: a comparative analysis of serum concentrations of protein S100B and glial fibrillary acidic protein. *Stroke* 2000; 31:2670-7.
32. Missler U, Wiessmann M, Friedrich C, Kaps M. S100 protein and neuron specific Enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28:1956-60.
33. Kruijk JR, Leffers P, Menheere PPCA, Meerhoff S, Twijnstra A (2001) S100 and neuron specific enolase in serum of mild traumatic brain injury patients. *Acta Neurol Scand* 103: 175-179
34. Raade A, Grolms C, seifert v. Serum markers of brain damage and outcome prediction in patients after severe head injury. *Br J Neurosurg* 1999; 13 (1):56-59.
35. Vos PE, Lamers KJB, Hendriks JCM, van haaren M, Beems T, Zimmerman C, van Geel W, de Reus H, Biert J, Verbeek MM. Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury. *Neurology* 2004; 62:1303-1310.
36. Stefansson k, Wollmann R, Jerkovic M. S100 protein in soft tissue tumors derived from Schwann cells and melanocytes. *Am J Pathol* 1982 ;106 :261-8.
37. Hidaka H, Enso T, Kawamoto M, et al. Purification and characterization of adipose tissue S100b protein. *J Biol Chem* 1985; 258: 2705-9.
38. Stefansson k, Wollmann R, Moore B, et al. S100 protein in human chondrocytes. *Nature (London)* 1982; 295:63-4.
39. Nakjima T, Sato Y, Watanabe S, et al. Immunoelectron microscopical demonstration of S100 protein in epidermal Langerhan cells. *Biomed Res* 1982; 8: 226-31.
40. Stephen M. Bloomfield, James McKinney, Les Smith, Jonathan Brisman. Reliability of S100 in predicting severity of central nervous system injury. *Neurocrit Care* (2007); 6:121-138.
41. Anderson R, Hansson L-O, Nilsson O, et al. High serum S100 levels for trauma patients without head injury. *Neurosurgery* 2001; 48:1255-8.
42. Hardemark HG, Ericsson N, Kotwica Z, Rundstrom G, Mendel-Hartwig I, Olsson Y, Pahlman S, Persson L. S100 protein and neuron-specific enolase in CSF after experimental traumatic or focal ischemic brain damage. *J Neurosurg* 1989; 71: 727-731.
43. Nylen K, Ost M, Csajbok L. Z, Nilsson I, Hall C, Blennow K, nellgard B, Rosengren L. Serum levels of S100B, S100A1B and S100BB are all related to outcome after severe traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)* 2008; 150:221-227.
44. Eisenberg HM, GARY HE Jr, Aldrich Ef et al. Initial CT findings in 753 patients with severe head injury. A report from the NIH traumatic coma data bank. *J Neurosurg* 1990;73:688-98.
45. Kakarieka A. Traumatic subarachnoid haemorrhage. Berlin: Springer, 1997.
46. M. Wiesmann, E. Steinmeier, O Magerkurth, J Linn, D Gottmann, U Missler: Outcome prediction in traumatic brain injury: comparison of neurological status, CT findings, and blood levels of S100B and G FAP
47. Wedekind C, Fischbach R, Pakos P, Terhaag D, Klug N. Comparative use of magnetic resonance imaging and electrophysiologic investigation for the prognosis of head injury. *J Trauma* 1999;47:44-9.
48. Wedekind C, Hesselmann V, Lippert-Gruner M, Ebel M. Trauma to the pontomesencephalic brainstem-a major clue to the prognosis of severe traumatic brain injury. *Br J Neurosurg* 2002;16:256-60.
49. Holper BM, Soldner F, Chone L, Wallenfang T. Effect of intracerebral lesions detected in early MRI on outcome after acute brain injury. *Acta Neurochir Suppl* 2000;76:265-7.
50. Kleindiest Andrea, Bullock M Ross, Buchfelder Michael. The neurotropic protein S100B: value as a marker of brain damage and possible therapeutic implications. *Progress in Brain Research*, Vol.161, 2007;22:317-325
51. Moore, B.W. (1965) A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 19:739-744.
52. Isobe, T., Tsugita, A. and Okuyama, T (1978). The amino acid sequence and the subunit structure of bovine brain S100 protein (PAP 1-b). *J. Neurochem*, 30: 921-923.
53. Heizmann, C.W. (1995). Isolation of a YAC clone covering a cluster of nine S100 genes on human chromosome 1q21: rationale for a new nomenclature of the S100 calcium-binding protein family. *Genomics*, 25:638-643.
54. Zimmer and Van Aldik (1987). Tissue distribution of rat S100 alpha and S100beta and S100-binding proteins. *Am. J. Physiol.*, 252: C285-C289.
55. Shashoua, V.E., Hesse, G.W. and Moore, B.W. (1984) Proteins of the brain extracellular fluid: evidence for release of S100 protein. *J. Neurochem*; 42:1536-1541.
56. Ciccarelli R, Di Iorio, P., Bruno, V., Battaglia, G., D'Alimonte, I., D'Onofrio, M., Nicoletti, F., and Caciagli, f. (1999) Activation of A(1) adenosine or mGlu3 metabotropic glutamate receptors enhances the release of nerve growth factor and S100beta protein from cultured astrocytes. *Glia*, 27:275-281.
57. Slemmer, J.E., Matser, E.J., De Zeeuw, C.I. and Weber, J.T. (2002) Repeated mild injury causes cumulative damage to hippocampal cells. *Brain*, 125:2699-2709.
58. Willoughby, K.A., Kleindiest A, Muller, C., chen, T., Muir, J.K. and Ellis, E.F. (2004). S100B protein is released by in vitro trauma and reduces delayed neuronal injury. *J. Neurochem.*, 91:1284-1291
59. Ellis, E.F., Mc Kinney, J.S., Willoughby, K.A, Liang S and Povlishock, J.T. (1995). A new model for rapid stretch-induced injury of cells in culture: characterization of the model using astrocytes. *J. Neurotrauma*, 12:325-339.
60. Zimmer and Van Eldik (1986). Identification of a molecular target for the calcium -modulated protein s100. Fructose-1,6-biphosphate aldolase. *J. Biol. Chem.*, 261:11424-11428.
61. Rustandi R.R., Drohat, A.C., Baldissari, D.M., Wilder, P.T., and Weber, D.J., (1998) The Ca(2+)-dependent interaction of S100B with a peptide derived from p53. *Biochemistry*, 37:1951-1960.
62. Klein J.R., Hoon, D.S., Nangauyan, J., Okun, E. and Cochran, A.J. (1989) S100 protein stimulates cellular proliferation. *Cancer Immunol. Immunother.*, 29:133-138.

63. Selinfreund, R.H., Barger, S.W., Pledger, W.J. I., and Van Eldik (1991). Neurotropic protein S100 beta stimulates glial cell proliferation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 88:3554-3558.
64. Scotto, C., Mely, Y., Ohshima, H., Garin, J., Cochet, C., Champaz, E., and Baudier, J. (1998). Cysteine oxidation in the mitogenic S100B protein leads in phosphorylation by catalytic CKII- α subunit. *J. Biol. Chem.*, 273:3901-3908.
65. Rickmann, M., Wolff, J.R. and Meyer, D.L. (1995). Expression of S100 protein in vestibular nuclei during compensation of unilateral labyrinthectomy symptoms. *Brain Res.*, 688:8-14.
66. Petrova, T.V., Hu, J., and Van Eldik, (2000). Modulation of glial activation by astrocyte-derived protein S100B: differential responses of astrocyte and microglial cultures. *Brain Res.*, 853:74-80.
67. Winningham-Major, F., Staecker, J. L., Barger, S.W., Coats, and Van Eldik, (1989). Neurite extension and neuronal survival activities of recombinant S100 beta proteins that differ in the content and position of cysteine residues. *J. Cell Biol.*, 3063-3071.
68. Nishi, M., Kawata, M. and Azmitia, E.C. (1997) S100beta promotes the extension of microtubule associated protein2 (MAP2)-immunoreactive neurites retracted after colchicines treatment in rat spinal cord culture. *Neurosci. Lett.*, 229:212-214.
69. Brewton, L.S., Haddad, L. and Azmitia, E.C. (2001) Colchicine-induced cytoskeletal collapse and apoptosis in N-18 neuroblastoma cultures is rapidly reversed by applied S-100beta. *Brain Res.*, 912: 9-16.
70. Iwasaki, Y., Shiojima, T. and Kinoshita, M. (1997) S100 beta prevents the death of motor neurons in newborn rats after sciatic nerve section. *J. Neurol. Sci.*, 151: 7-12.
71. Barger, S.W., Van Eldik, L.J. and Mattson, M.P. (1995) S100 beta protects hippocampal neurons from damage induced by glucose deprivation. *Brain Res.*, 677: 167-170.
72. Landar, A., Caddell, G., Chessher, J. and Zimmer, D.B. (1996) Identification of an S100A1/S100B target protein: phosphoglucomutase. *Cell Calcium*, 20: 279-285.
73. Xiong, Z., O'Hanlon, D., Becker, L.E., Roder, J., MacDonald, J.F. and Marks, A. (2000) Enhanced calcium transients in glial cells in neonatal cerebellar cultures derived from S100B null mice. *Exp. Cell Res.*, 257: 281-289.
74. Ahlemeyer, B., Beier, H., Semkova, I., Schaper, C. and Kriegstein, J. (2000) S-100beta protects cultured neurons against glutamate- and staurosporine-induced damage and is involved in the antiapoptotic action of the 5 HT(1A)-receptor agonist, Bay_3702. *Brain Res.*, 858: 121-128.
75. Kleindienst, A., Tolias, C.M., Corwin, F.D., Muller, C., Marmarou, A., Fatouros, P. and Bullock, M.R. (2005b) Assessment of cerebral S100B levels by proton magnetic resonance spectroscopy after lateral fluid-percussion injury in the rat. *J. Neurosurg.*, 102: 1115-1121.
76. Rotherl, R.D., Brawanski, A. and Woertgen, C. (2000) S-100B protein serum levels after controlled cortical impact injury in the rat. *Acta Neurochir. (Wien.)*, 142: 199-203.
77. Kleindienst, A., Harvey, H.B., Rice, A.C., Muller, C., Hamm, R.J., Gaab, M.R. and Bullock, M.R. (2004) Intraventricular infusion of the neurotrophic protein S100B improves 323 cognitive recovery after fluid percussion injury in the rat. *J. Neurotrauma*, 21: 541-547.
78. Fazeli, M.S., Errington, M.L., Dolphin, A.C. and Bliss, T.V. (1990) Extracellular proteases and S100 protein in long-term potentiation in the dentate gyrus of the anaesthetized rat. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 268: 369-375.
79. Mello e Souza, T., Rohden, A., Meinhardt, M., Goncalves, C.A. and Quillfeldt, J.A. (2000) S100B infusion into the rat hippocampus facilitates memory for the inhibitory avoidance task but not for the open-field habituation. *Physiol. Behav.*, 71: 29-33.
80. Li, Y., Wang, J., Sheng, J.G., Liu, L., Barger, S.W., Jones, R.A., Van Eldik, L.J., Mrak, R.E. and Griffin, W.S. (1998) S100 beta increases levels of beta-amyloid precursor protein and its encoding mRNA in rat neuronal cultures. *J. Neurochem.*, 71: 1421-1428.
81. Gomide, V.C. and Chadi, G. (1999) The trophic factors S-100beta and basic fibroblast growth factor are increased in the forebrain reactive astrocytes of adult callosotomized rat. *Brain Res.*, 835: 162-174
82. Hicks, R.R., Smith, D.H., Lowenstein, D.H., Saint Marie, R. and McIntosh, T.K. (1993) Mild experimental brain injury in the rat induces cognitive deficits associated with regional neuronal loss in the hippocampus. *J. Neurotrauma*, 10:405-414.
83. Chirumamilla, S., Sun, D., Bullock, M.R. and Colello, R.J. (2002) Traumatic brain injury induced cell proliferation in the adult mammalian central nervous system. *J. Neurotrauma*, 19: 693-703.
84. Song, H., Stevens, C.F. and Gage, F.H. (2002) Astroglia induce neurogenesis from adult neural stem cells. *Nature*, 417:39-44.
85. Kleindienst, A., McGinn, M.J., Harvey, H.B., Colello, R.J., Hamm, R.J. and Bullock, M.R. (2005a) Enhanced hippocampal neurogenesis by intraventricular S100B infusion is associated with improved cognitive recovery after traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*, 22: 645-655.
86. Pahlman S, Esscher T, Bergvall P, Odelstad L. Purification and characterization of human neuron-specific enolase: Radioimmunoassay development. *Tumor Biol* 1984;5:127-139.
87. Haimoto H, Takahashi Y, Koshikawa T, Nagura H, Kato K. Immunohistochemical localization of Y-Enolase in normal human tissues other than nervous and neuroendocrine tissues. *Lab Invest* 1985;52:257-263.
88. Hickey, P.R. Endothelial and white cell activation in bypass and reperfusion injury: brain injury. In: Jonas, R.A., Newburger, J.W., Volpe, J.J., editors. *Brain injury and pediatric cardiac surgery*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1996:215-227.
89. Thurman DJ, Snizek JE, Johnson D, et al. Guidelines for Surveillance of Central Nervous System Injury. Atlanta, GA: National Center for Injury Prevention and Control, Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health and Human Services, 1995.
90. World Health Organization. *International Classification of Diseases*, 9th Revision. Geneva: World Health Organization, 1977.

91. U.S. Department of Health and Human Services. International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification, 3rd Edition. Washington, D.C.: U.S. Department of Health and Human Services, 1989
92. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness a practical scale. *Lancet* 1974;2:81–84.
93. Association for the Advancement of Automotive Medicine (AAAM), The Abbreviated Injury Scale, 1990 Revision. Des Plaines, IL: Association for the Advancement of Automotive Medicine, 1990.
94. MacKenzie EJ, Steinwachs DM, Shankar B. Classifying trauma severity based on hospital discharge diagnoses. Validation of an ICD-9-CM to AIS-85 conversion table. *Med Care* 1989; 27:412–422.
95. Center for Injury Research and Policy of the Johns Hopkins University School of Public Health, ICDMAP-90 Software. Baltimore, MD: The Johns Hopkins University and Tri-Analytics, Inc., 1997.
96. Rimel RW, Giordani B, Barth JT, Boll TJ, Jane JA. Disability caused by minor head injury. *Neurosurgery* 1981;9: 221–228.
97. Rimel RW, Giordani B, Barth JT, Jane JA. Moderate head injury: completing the clinical spectrum of brain trauma. *Neurosurgery* 1982;11 :344–351.
98. CDC National Center for Injury Prevention and Control. Report to Congress on Mild Traumatic Brain Injury in the United States: Steps to Prevent a Serious Public Health Problem. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, 2003.
99. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975;1: 480–484.
100. Engel DC, Slemmer JE, Vlug AS, Maas AI, Weber JT: Combined effects of mechanical and ischemic injury to cortical cells: Secondary ischemia increases damage and decreases effects of neuroprotective agents. *Neuropharmacology* 2005 Jul 23 [Epub ahead of print
101. Pittella JE, Gusmao SN: Diffuse vascular injury in fatal road traffic accident victims: its relationship to diffuse axonal injury. *J Forensic Sci* 2003; 48:626–630.
102. Mark AS, Phister SH, Jackson DE Jr, Kolsky MP: Traumatic lesions of the suprasellar region: MR imaging. *Radiology* 1992; 182:49–52
103. Marion DW, Darby J, Yonas H: Acute regional cerebral blood flow changes caused by severe head injuries. *J Neurosurgery* 1991; 74:407–414.
104. Bouma GJ, Muizelaar JP, Stringer WA, et al.: Ultra-early evaluation of regional cerebral blood flow in severely head-injured patients using xenon-enhanced computerized tomography. *J Neurosurg* 1992; 77:360–368.
105. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, Blunt BA, Baldwin N, Eisenberg HM, Jane JA, Marmarou A, Foulkes MA: The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma* 1993; 34:216–222.
106. Gopinath SP, Robertson CS, Contant CF, Hayes C, Feldman Z, Narayan RK, Grossman RG: Jugular venous desaturation and outcome after head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:717–723.
107. Rink A, Fung K-M, Trojanowski JQ, et al.: Evidence of apoptotic cell death after experimental traumatic brain injury in the rat. *Am J Pathol* 1995; 147:1575–1583.
108. Clark RS, Kochanek PM, Chen M, et al.: Increases in Bcl-2 and cleavage of Caspase-1 and Caspase-3 in human brain after head injury. *FASEB J* 1999; 13:813–821
109. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR: Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26:239–257.
110. Portera-Cailliau C, Price DL, Martin LJ: Excitotoxic neuronal death in the immature brain is an apoptosis-necrosis morphological continuum. *J Comp Neurol* 1997; 378:70–87.
111. Gennarelli TA: Mechanisms of brain injury. *J Emerg Med* 1993; 11 Suppl 1:5–11.
112. Graham DI, Lawrence AE, Adams JH, et al.: Brain damage in fatal non-missile head injury without high intracranial pressure. *J Clin Pathol* 1988; 41:34–37.
113. Graham DI, Ford I, Adams JH, et al: Fatal head injury in children. *J Clin Pathol* 1989; 42:18–22.
114. Povlishock JT, Buki A, Koizumi H, et al.: Initiating mechanisms involved in the pathobiology of traumatically induced axonal injury and interventions targeted at blunting their progression. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1999; 73:15–20.
115. Povlishock JT, Jenkins LW: Are the pathobiological changes evoked by traumatic brain injury immediate and irreversible? *Brain Pathol* 1995; 5:415–426.
116. Buki A, Koizumi H, Povlishock JT: Moderate post-traumatic hypothermia decreases early calpain-mediated proteolysis and concomitant cytoskeletal compromise in traumatic axonal injury. *Exp Neurol* 1999; 159:319–328.
117. . Buki A, Okonkwo DO, Povlishock JT: Postinjury cyclosporine A administration limits axonal damage and disconnection in traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 1999; 16:511–521.
118. McGowan JC, McCormack TM, Grossman RI, et al.: Diffuse axonal pathology detected with magnetization transfer imaging following brain injury in the pig. *Magn Reson Med* 1999; 41:727–733.
119. Xue R, van Zijl PC, Crain BJ, et al.: In vivo three-dimensional reconstruction of rat brain axonal projections by diffusion tensor imaging. *Magn Reson Med* 1999; 42:1123–1127.
120. Pajevic S, Pierpaoli C: Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: application to white matter fiber tract mapping in the human brain. *Magn Reson Med* 1999; 42:526–540.
121. Seelig JM, Becker DP, Miller JD, Greenberg RP, Ward JD, Choi SC: Traumatic acute subdural hematoma: major mortality reduction in comatose patients treated within four hours. *N Engl J Med* 1981; 304:1511–1518
122. Seelig JM, Becker DP, Miller JD, Greenberg RP, Ward JD, Choi SC: Traumatic acute subdural hematoma: major mortality reduction in comatose patients treated within four hours. *N Engl J Med* 1981; 304:1511–1518
123. . Rosomoff HL, Clasen RA, Hartstock R, et al.: Brain reaction to experimental injury after hypothermia. *Arch Neurol* 1965; 13:337–345.
124. Schoettle RJ, Kochanek PM, Magargee MJ, et al.: Early polymorphonuclear leukocyte accumulation correlates with the development of post-traumatic cerebral edema in rats. *J Neurotrauma* 1990; 7:207–217.

125. Clark RSB, Schiding JK, Kaczorowski SL, et al.: Neutrophil accumulation after traumatic brain injury in rats: Comparison of weight-drop and controlled cortical impact models. *J Neurotrauma* 1994; 11:499–506.
126. McClain C, Cohen D, Phillips R, et al.: Increased plasma and ventricular fluid interleukin-6 levels in patients with head injury. *J Lab Clin Med* 1991; 118:225–231.
127. Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF, et al.: Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med* 1997; 336:540–546.
128. Kossmann T, Hans VHJ, Imhof H-G, et al.: Intrathecal and serum interleukin-6 and the acute-phase response in patients with traumatic brain injuries. *Shock* 1995; 4:311–317.
129. Kossmann T, Stahel PF, Lenzlinger PM, et al.: Interleukin-8 released into the cerebrospinal fluid after brain injury is associated with blood-brain barrier dysfunction and nerve growth factor production. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997;17:280–289.
130. Bethea JR, Castro M, Keane RW, et al.: Traumatic spinal cord injury induces nuclear factor-kB activation. *J Neurosci* 1998; 18:3251–3260.
131. Shohami E, Bass R, Wallach D, et al.: Inhibition of tumor necrosis factor alpha (TNF_α) activity in rat brain is associated with cerebroprotection after closed head injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16:378–384.
132. Scherbel U, Raghupathi R, Nakamura M, et al.: Differential acute and chronic responses of tumor necrosis factor-deficient mice to experimental brain injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:8721–8726.
133. Toulmond S, Rothwell NJ: Interleukin-1 receptor antagonist inhibits neuronal damage caused by fluid percussion injury in the rat. *Brain Res* 1995; 671:261–266.
134. DeKosky ST, Styren SD, O'Malley ME, et al.: Interleukin-1 receptor antagonist suppresses neurotrophin response in injured rat brain. *Ann Neurol* 1996; 39:123–127
135. Barone FC, Feuerstein GZ. Inflammatory mediators and stroke: New opportunities for novel therapeutics. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1999;19:819-834
136. Yuan J, Yankner BA. Apoptosis in the nervous system. *Nature.* 2000;407:802-809
137. Nicotera P, Leist M, Fava E, Berliocchi L, Volbracht C. Energy requirement for caspase activation and neuronal cell death. *Brain Pathol.* 2000;10:276-282
138. Chopp M, Chan PH, Hsu CY, Cheung ME, Jacobs TP. DNA damage and repair in central nervous system injury: National institute of neurological disorders and stroke workshop summary. *Stroke.* 1996;27:363-369
139. Chamorro A. Role of inflammation in stroke and atherothrombosis. *Cerebrovasc Dis.* 2004;17 Suppl 3:1-5
140. Elkind MS, Cheng J, Boden-Albala B, Rundek T, Thomas J, Chen H, Rabbani LE, Sacco RL. Tumor necrosis factor receptor levels are associated with carotid atherosclerosis. *Stroke.* 2002;33:31-37
141. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000;342:836-843
142. Tanne D, Haim M, Boyko V, Goldbourt U, Reshef T, Matetzky S, Adler Y, Mekori YA, Behar S. Soluble intercellular adhesion molecule-1 and risk of future ischemic stroke: A nested case-control study from the bezafibrate infarction prevention (bip) study cohort. *Stroke.* 2002;33: 2182-2186
143. del Zoppo G, Ginis I, Hallenbeck JM, Iadecola C, Wang X, Feuerstein GZ. Inflammation and stroke: Putative role for cytokines, adhesion molecules and inos in brain response to ischemia. *Brain Pathol.* 2000;10:95-112
144. Jander S, Schroeter M, Peters O, Witte OW, Stoll G. Cortical spreading depression induces proinflammatory cytokine gene expression in the rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001;21:218-225
145. Dreier JP, Major S, Manning A, Woitzik J, Drenckhahn C, Steinbrink J, Tolia C, Oliveira-Ferreira AI, Fabricius M, Hartings JA, Vajkoczy P, Lauritzen M, Dirnagl U, Bohner G, Strong AJ. Cortical spreading ischaemia is a novel process involved in ischaemic damage in patients with aneurismal subarachnoid haemorrhage. *Brain.* 2009;132:1866-1881
146. Petty MA, Wettstein JG. White matter ischaemia. *Brain Res Brain Res Rev.* 1999;31:58-64
147. Stys PK. Anoxic and ischemic injury of myelinated axons in CNS white matter: From mechanistic concepts to therapeutics. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1998;18:2-25
148. Report of the stroke progress review group (sprg) to the director and the national advisory neurological disorders and stroke council of the national institute of neurological disorders and stroke (ninds). 2002:1-116
149. Petty MA, Lo EH. Junctional complexes of the blood-brain barrier: Permeability changes in neuroinflammation. *Pro Neurobiol.* 2002;68:311-323
150. Sorensen AG, Copen WA, Ostergaard L, Buonanno FS, Gonzalez RG, Rordorf G, Rosen BR, Schwamm LH, Weisskoff RM, Koroshetz WJ. Hyperacute stroke: Simultaneous measurement of relative cerebral blood volume, relative cerebral blood flow, and mean tissue transit time. *Radiology.* 1999;210:519-527.
151. Saver JL, Albers GW, Dunn B, Johnston KC, Fisher M. Stroke therapy academic industry roundtable (stair) recommendations for extended window acute stroke therapy trials. *Stroke.* 2009;40:2594-2600.
152. Hossmann KA. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol.* 1994;36:557-565
153. Baron JC. Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: Historical perspective and therapeutic implications. *Cerebrovasc Dis.* 2001;11 Suppl 1:2-8
154. Ginsberg MD, Pulsinelli WA. The ischemic penumbra, injury thresholds, and the therapeutic window for acute stroke. *Ann Neurol.* 1994;36:553-554
155. Markus R, Reutens DC, Kazui S, Read S, Wright P, Pearce DC, Tochon-Danguy HJ, Sachinidis JI, Donnan GA. Hypoxic tissue in ischaemic stroke: Persistence and clinical consequences of spontaneous survival. *Brain.* 2004;127:1427-1436
156. Baird AE, Warach S. Magnetic resonance imaging of acute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1998;18:583-609
157. Kidwell CS, Alger JR, Saver JL. Beyond mismatch: Evolving paradigms in imaging the ischemic penumbra with multimodal magnetic resonance imaging. *Stroke.* 2003;34:2729-2735
158. Schlaug G, Benfield A, Baird AE, Siewert B, Lovblad KO, Parker RA, Edelman RR, Warach S. The ischemic penumbra: Operationally defined by diffusion and perfusion MRI. *Neurology.* 1999;53:1528-1537

159. Schaefer PW, Ozsunar Y, He J, Hamberg LM, Hunter GJ, Sorensen AG, Koroshetz WJ, Gonzalez RG. Assessing tissue viability with mr diffusion and perfusion imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24:436-443
160. Gonzalez RG, Hakimelahi R, Schaefer PW, Roccatagliata L, Sorensen AG, Singhal AB. Stability of large diffusion/perfusion mismatch in anterior circulation strokes for 4 or more hours. *BMC Neurol.* 2010;10:13
161. Lev MH, Segal AZ, Farkas J, Hossain ST, Putman C, Hunter GJ, Budzik R, Harris GJ, Buonanno FS, Ezzeddine MA, Chang Y, Koroshetz WJ, Gonzalez RG, Schwamm LH. Utility of perfusion-weighted ct imaging in acute middle cerebral artery stroke treated with intra-arterial thrombolysis: Prediction of final infarct volume and clinical outcome. *Stroke.* 2001;32:2021-2028
162. Wintermark M, Reichhart M, Thiran JP, Maeder P, Chalaron M, Schnyder P, Bogousslavsky J, Meuli R. Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. *Ann Neurol.* 2002;51: 417-432
163. Wintermark M, Reichhart M, Cuisenaire O, Maeder P, Thiran JP, Schnyder P, Bogousslavsky J, Meuli R. Comparison of admission perfusion computed tomography and qualitative diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke patients. *Stroke.* 2002;33:2025-2031
164. Hunter GJ, Hamberg LM, Ponzo JA, Huang-Hellinger FR, Morris PP, Rabinov J, Farkas J, Lev MH, Schaefer PW, Ogilvy CS, Schwamm L, Buonanno FS, Koroshetz WJ, Wolf GL, Gonzalez RG. Assessment of cerebral perfusion and arterial anatomy in hyperacute stroke with threedimensional functional ct: Early clinical results. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998;19:29-37
165. Jovin TG, Yonas H, Gebel JM, Kanal E, Chang YF, Grahovac SZ, Goldstein S, Wechsler LR. The cortical ischemic core and not the consistently present penumbra is a determinant of clinical outcome in acute middle cerebral artery occlusion. *Stroke.* 2003;34:2426-2433
166. Kitagawa K, Matsumoto M, Tagaya M, Hata R, Ueda H, Niinobe M, Handa N, Fukunaga R, Kimura K, Mikoshiba K. 'Ischemic tolerance' phenomenon found in the brain. *Brain Res.* 1990;528:21-24
167. Wegener S, Gottschalk B, Jovanovic V, Knab R, Fiebich JB, Schellinger PD, Kucinski T, Jungehulsing GJ, Brunecker P, Muller B, Banasik A, Amberger N, Wernecke KD, Siebler M, Rother J, Villringer A, Weih M. Transient ischemic attacks before ischemic stroke: Preconditioning the human brain? A multicenter magnetic resonance imaging study. *Stroke.* 2004;35:616-621
168. Weih M, Kallenberg K, Bergk A, Dirnagl U, Harms L, Wernecke KD, Einhaupl KM. Attenuated stroke severity after prodromal tia: A role for ischemic tolerance in the brain? *Stroke.* 1999;30:1851-1854
169. Moncayo J, de Freitas GR, Bogousslavsky J, Altieri M, van Melle G. Do transient ischemic attacks have a neuroprotective effect? *Neurology.* 2000;54:2089-2094
170. Dirnagl U, Simon RP, Hallenbeck JM. Ischemic tolerance and endogenous neuroprotection. *Trends Neurosci.* 2003;26:248-254
171. Lin JY, Chung SY, Lin MC, Cheng FC. Effects of magnesium sulfate on energy metabolites and glutamate in the cortex during focal cerebral ischemia and reperfusion in the gerbil monitored by a dual-probe microdialysis technique. *Life Sci.* 2002;71:803-811
172. Nowak L, Bregestovski P, Ascher P, Herbet A, Prochiantz A. Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature.* 1984;307:462-465
173. Chi OZ, Pollak P, Weiss HR. Effects of magnesium sulfate and nifedipine on regional cerebral blood flow during middle cerebral artery ligation in the rat. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1990;304:196-205
174. Izumi Y, Roussel S, Pinard E, Seylaz J. Reduction of infarct volume by magnesium after middle cerebral artery occlusion in rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1991;11:1025-1030
175. Marinov MB, Harbaugh KS, Hoopes PJ, Pikus HJ, Harbaugh RE. Neuroprotective effects of preischemia intraarterial magnesium sulfate in reversible focal cerebral ischemia. *J Neurosurg.* 1996;85:117-124
176. Muir KW, Lees KR. A randomized, double-blind, placebocontrolled pilot trial of intravenous magnesium sulfate in acute stroke. *Stroke.* 1995;26:1183-1188
177. Saver JL, Kidwell C, Eckstein M, Starkman S. Prehospital neuroprotective therapy for acute stroke: Results of the field administration of stroke therapy-magnesium (fastmag) pilot trial. *Stroke.* 2004;35:e106-108
178. Belayev L, Pinard E, Nallet H, Seylaz J, Liu Y, Riyamongkol P, Zhao W, Busto R, Ginsberg MD. Albumin therapy of transient focal cerebral ischemia: In vivo analysis of dynamic microvascular responses. *Stroke.* 2002;33:1077-1084
179. Belayev L, Liu Y, Zhao W, Busto R, Ginsberg MD. Human albumin therapy of acute ischemic stroke: Marked neuroprotective efficacy at moderate doses and with a broad therapeutic window. *Stroke.* 2001;32:553-560
180. Hill MD, Moy CS, Palesch YY, Martin R, Dillon CR, Waldman BD, Patterson L, Mendez IM, Ryckborst KJ, Tamariz D, Ginsberg MD. The albumin in acute stroke trial (alias); design and methodology. *Int J Stroke.* 2007;2:214-219
181. Krieger DW, Yenari MA. Therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke: What do laboratory studies teach us? *Stroke.* 2004;35:1482-1489
182. Yenari MA, Iwayama S, Cheng D, Sun GH, Fujimura M, Morita-Fujimura Y, Chan PH, Steinberg GK. Mild hypothermia attenuates cytochrome c release but does not alter bcl-2 expression or caspase activation after experimental stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2002;22:29-38
183. Prosser CL. Temperature. In: Prosser CL, ed. *Comparative animal physiology.* Philadelphia: WB Saunders; 1973:362-428.
184. Welsh FA, Harris VA. Postischemic hypothermia fails to reduce ischemic injury in gerbil hippocampus. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1991;11:617-620
185. Corbett D, Hamilton M, Colbourne F. Persistent neuroprotection with prolonged postischemic hypothermia in adult rats subjected to transient middle cerebral artery occlusion. *Exp Neurol.* 2000;163:200-206
186. The hypothermia after cardiac arrest study group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2002;346:549-556

187. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* 2002;346:557-563
188. Schwab S, Schwarz S, Spranger M, Keller E, Bertram M, Hacke W. Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. *Stroke.* 1998;29:2461-2466
189. Krieger DW, De Georgia MA, Abou-Chebl A, Andrefsky JC, Sila CA, Katzan IL, Mayberg MR, Furlan AJ. Cooling for acute ischemic brain damage (cool aid): An open pilot study of induced hypothermia in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2001;32:1847-1854
190. Kammersgaard LP, Rasmussen BH, Jorgensen HS, Reith J, Weber U, Olsen TS. Feasibility and safety of inducing modest hypothermia in awake patients with acute stroke through surface cooling: A case-control study: The Copenhagen stroke study. *Stroke.* 2000;31:2251-2256
191. Cole DJ, Matsumura JS, Drummond JC, Schell RM. Focal cerebral ischemia in rats: Effects of induced hypertension, during reperfusion, on cbf. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1992;12:64-69
192. Shin HK, Nishimura M, Jones PB, Ay H, Boas DA, Moskowitz MA, Ayata C. Mild induced hypertension improves blood flow and oxygen metabolism in transient focal cerebral ischemia. *Stroke.* 2008;39:1548-1555
193. Fischberg GM, Lozano E, Rajamani K, Ameriso S, Fisher MJ. Stroke precipitated by moderate blood pressure reduction. *J Emerg Med.* 2000;19:339-346
194. Kassell NF, Peerless SJ, Durward QJ, Beck DW, Drake CG, Adams HP. Treatment of ischemic deficits from vasospasm with intravascular volume expansion and induced arterial hypertension. *Neurosurgery.* 1982;11:337-343
195. Rordorf G, Koroshetz WJ, Ezzeddine MA, Segal AZ, Buonanno FS. A pilot study of drug-induced hypertension for treatment of acute stroke. *Neurology.* 2001;56:1210-1213
196. Hillis AE, Wityk RJ, Beauchamp NJ, Ulatowski JA, Jacobs MA, Barker PB. Perfusion-weighted mri as a marker of response to treatment in acute and subacute stroke. *Neuroradiology.* 2004;46:31-39
197. Hillis AE, Barker PB, Beauchamp NJ, Winters BD, Mirski M, Wityk RJ. Restoring blood pressure reperfused wernicke's area and improved language. *Neurology.* 2001;56: 670-672
198. Yin W, Badr AE, Mychaskiw G, Zhang JH. Down regulation of cox-2 is involved in hyperbaric oxygen treatment in a rat transient focal cerebral ischemia model. *Brain Res.* 2002;926:165-171
199. Yin D, Zhou C, Kusaka I, Calvert JW, Parent AD, Nanda A, Zhang JH. Inhibition of apoptosis by hyperbaric oxygen in a rat focal cerebral ischemic model. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2003;23:855-864
200. Wada K, Miyazawa T, Nomura N, Tsuzuki N, Nawashiro H, Shima K. Preferential conditions for and possible mechanisms of induction of ischemic tolerance by repeated hyperbaric oxygenation in gerbil hippocampus. *Neurosurgery.* 2001;49:160-166; discussion 166-167
201. Menzel M, Doppenberg EM, Zauner A, Soukup J, Reinert MM, Bullock R. Increased inspired oxygen concentration as a factor in improved brain tissue oxygenation and tissue lactate levels after severe human head injury. *J Neurosurg.* 1999;91:1-10
202. Chapman N, Huxley R, Anderson C, Bousser MG, Chalmers J, Colman S, Davis S, Donnan G, MacMahon S, Neal B, Warlow C, Woodward M. Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on the risk of recurrent stroke according to stroke subtype and medical history: The progress trial. *Stroke.* 2004;35:116-121
203. Heart protection study collaborative group. Mrc/bhf heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360:7-22
204. Yamada M, Huang Z, Dalkara T, Endres M, Laufs U, Waeber C, Huang PL, Liao JK, Moskowitz MA. Endothelial nitric oxide synthase-dependent cerebral blood flow augmentation by l-arginine after chronic statin treatment. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2000;20:709-717
205. Endres M, Laufs U, Huang Z, Nakamura T, Huang P, Moskowitz MA, Liao JK. Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (hmg)-coa reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:8880-8885.
206. Fewel ME, Thompson G, Hoff JT (2003) Spontaneous intracerebral hemorrhage: a review. *Neurosurg Focus* 15(article 1):1-16
207. Cantu C, Arauz A, Murillo-Bonilla LM, Lo'pez M, Barinagarrementeria F (2003) Stroke associated with sympathomimetics container in over-the counter cough and cold drugs. *Stroke* 34:1667-1673
208. Saloheimo P, Juvola S, Hillbom M (2001) Use of aspirin, epistaxis, and untreated hypertension as risk factors for primary intracerebral hemorrhage in middle-aged and elderly people. *Stroke* 32:399-404
209. Bak S, Andersen M, Tsiropoulos I, Garcia Rodriguez LA, Hallas J, Christensen K, Gaist D (2003) Risk of stroke associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a nested case-control study. *Stroke* 4:379-386
210. Costa J, Ferro JM, Matias-Guiu J, Alvarez-Sabin J, Torres F, (2005) Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk. *Cochrane Database Syst Rev* (accepted for publication)
211. Greenberg SM, Gurol ME, Rosand J, Smith EE (2004) Amyloid angiopathy-related vascular cognitive impairment. *Stroke* 35(suppl 1):2616-2619
212. Bertanaffy H, Benes L, Miyazawa T, Alberti O, Siegel AM, Sure U (2002) Cerebral cavernomas in the adult. Review of the literature and analysis of 72 surgically treated patients. *Neurosurg Rev* 25:1-53
213. Denier C, Labauge P, Brunereau L, Cave-Riant F, Marchelli F, Arnoult M, Cecillon M, Maciazek J, Joutel A, Tournier-Lasserre E, Societe Francaise de Neurochirurgie, Societe de Neurochirurgie de Langue Francaise (2004) Clinical features of cerebral cavernous malformations patients with KRIT1 mutations. *Ann Neurol* 55:213-220
214. Fewel ME, Thompson G, Hoff JT (2003) Spontaneous intracerebral hemorrhage: a review. *Neurosurg Focus* 15(article 1):1-16.
215. Silva Y, Leiria R, Tejada J, Lainez JM, Castillo J, Davalos A; Stroke Project Cerebrovascular Diseases Group of the Spanish Neurological Society (2005) Molecular signatures of vascular injury are associated with early growth of intracerebral hemorrhage. *Stroke* 36:86-91

216. Abilleira S, Montaner J, Molina CA, Monasterio J, Castillo J, Alvarez-Sabin J (2003) Matrix metalloproteinase-9 concentration after spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 99:65–70
217. Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, Kucinski T, Siebler M, Villringer A, O' lkers P, Hirsch JG, Heiland S, Wilde P, Jansen O, Ro'ther J, Hacke W, Sartor K for the Kompetenznetzwerk Schlaganfall B5 (2004) Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage. A multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke* 35:502–507
218. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, Butman JA, Patronas N, Alger JR, Latour LL, Luby ML, Baird AE, Leary MC, Tremwel M, Ovbiagele B, Fredieu A, Suzuki S, Villablanca JP, Davis S, Dunn B, Todd JW, Ezzeddine MA, Haymore J, Lynch JK, Davis L, Warach S (2004) Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 292:1823–1830
219. Dennis MS (2003) Outcome after brain haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 16(suppl 1):9–13
220. Hardie K, Jamrozik K, Hankey GJ, Broadhurst RJ, Anderson C (2005) Trends in five-year survival and risk of recurrent stroke after first-ever stroke in the Perth Community Stroke Study. *Cerebrovasc Dis* 19:179–185
221. Leira R, Davalos A, Silva Y, Gil-Peralta A, Tejada J, Garcia M, Castillo J (2004) Early neurologic deterioration in intracerebral hemorrhage: predictors and associated factors. *Neurology* 63:461–467
222. Hemphill JC, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC (2001) The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke* 32:891–897
223. Fernandes H, Gregson BA, Siddique MS, Mendelow AD (2002) Testing the ICH score: letter to the editor. *Stroke* 33:1455–1456
224. Linn FHH, Rinkel GJE, Algra A, van Gijn J. Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke* 1996; **27**: 625–29.
225. Stegmayr B, Eriksson M, Asplund K. Declining mortality from subarachnoid hemorrhage: changes in incidence and case fatality from 1985 through 2000. *Stroke* 2004; **35**: 2059–63.
226. Huang J, Van Gelder JM. The probability of sudden death from rupture of intracranial aneurysms: a meta-analysis. *Neurosurgery* 2002; **51**: 1101–05.
227. Feigin VL, Rinkel GJE, Lawes CM, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke* 2005; **36**: 2773–80.
228. Ruigrok YM, Buskens E, Rinkel GJE. Attributable risk of common and rare determinants of subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2001; **32**: 1173–75.
229. Bromberg JEC, Rinkel GJE, Algra A, et al. Subarachnoid haemorrhage in first and second degree relatives of patients with subarachnoid haemorrhage. *BMJ* 1995; **311**: 288–89.
230. Anderson C, Ni Mhurchu C, Scott D, Bennett D, Jamrozik K, Hankey G. Triggers of subarachnoid hemorrhage: role of physical exertion, smoking, and alcohol in the Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSS). *Stroke* 2003; **34**: 1771–76.
231. van Gijn J, van Dongen KJ, Vermeulen M, Hijdra A. Perimesencephalic hemorrhage: a nonaneurysmal and benign form of subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 1985; **35**: 493–97.
232. Rinkel GJE, Wijdicks EFM, Vermeulen M, et al. Nonaneurysmal perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: CT and MR patterns that differ from aneurysmal rupture. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991; **12**: 829–34.
233. Schwartz TH, Farkas J. Quadrigeminal non-aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a true variant of perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: case report. *Clin Neurol Neurosurg* 2003; **105**: 95–98.
234. Ruigrok YM, Rinkel GJE, Buskens E, Velthuis BK, van Gijn J. Perimesencephalic hemorrhage and CT angiography: a decision analysis. *Stroke* 2000; **31**: 2976–83.
235. Linn FHH, Rinkel GJE, Algra A, van Gijn J. Headache characteristics in subarachnoid haemorrhage and benign thunderclap headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; **65**: 791–93.
236. Schwartz TH, Solomon RA. Perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage: review of the literature. *Neurosurgery* 1996; **39**: 433–40.
237. Rinkel GJE, Wijdicks EFM, Vermeulen M, Tans JTJ, Hasan D, van Gijn J. Acute hydrocephalus in nonaneurysmal perimesencephalic hemorrhage: evidence of CSF block at the tentorial hiatus. *Neurology* 1992; **42**: 1805–07.
238. Rinkel GJE, Wijdicks EFM, Vermeulen M, Hageman LM, Tans JTJ, van Gijn J. Outcome in perimesencephalic (nonaneurysmal) subarachnoid hemorrhage: a follow-up study in 37 patients. *Neurology* 1990; **40**: 1130–32.
239. van der Schaaf I, Velthuis BK, Gouw A, Rinkel GJE. Venous drainage in perimesencephalic hemorrhage. *Stroke* 2004; **35**: 1614–18.
240. Brilstra EH, Hop JW, Rinkel GJE. Quality of life after perimesencephalic haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; **63**: 382–84.
241. Reijneveld JC, Wermer MJH, Boonman Z, van Gijn J, Rinkel GJE. Acute confusional state as presenting feature in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: frequency and characteristics. *J Neurol* 2000; **247**: 112–16.
242. Caeiro L, Menger C, Ferro JM, Albuquerque R, Figueira ML. Delirium in acute subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2005; **19**: 31–38.
243. Vermeulen M, van Gijn J. The diagnosis of subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; **53**: 365–72.
244. McCarron MO, Alberts MJ, McCarron P. A systematic review of Terson's syndrome: frequency and prognosis after subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; **75**: 491–93.
245. Manschot WA. Subarachnoid hemorrhage: intraocular symptoms and their pathogenesis. *Am J Ophthalmol* 1954; **38**: 501–05.
246. Stiebel-Kalish H, Turtel LS, Kupersmith MJ. The natural history of nontraumatic subarachnoid hemorrhage-related intraocular hemorrhages. *Retina* 2004; **24**: 36–40.
247. Khechinashvili G, Asplund K. Electrocardiographic changes in patients with acute stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2002; **14**: 67–76.

248. Toussaint LG, III, Friedman JA, Wijdicks EFM, et al. Survival of cardiac arrest after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2005; **57**: 25–31.
249. van der Wee N, Rinkel GJE, Hasan D, van Gijn J. Detection of subarachnoid haemorrhage on early CT: is lumbar puncture still needed after a negative scan? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; **58**: 357–59
250. Boesiger BM, Shiber JR. Subarachnoid hemorrhage diagnosis by computed tomography and lumbar puncture: are fifth generation CT scanners better at identifying subarachnoid hemorrhage? *J Emerg Med* 2005; **29**: 23–27.
251. Given CA, Burdette JH, Elster AD, Williams DW, III. Pseudosubarachnoid hemorrhage: a potential imaging pitfall associated with diffuse cerebral edema. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; **24**: 254–56.
252. Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, et al. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke* 2004; **35**: 502–06.
253. Mitchell P, Wilkinson ID, Hoggard N, et al. Detection of subarachnoid haemorrhage with magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; **70**: 205–11.
254. Chappell ET, Moure FC, Good MC. Comparison of computed tomographic angiography with digital subtraction angiography in the diagnosis of cerebral aneurysms: a meta-analysis. *Neurosurgery* 2003; **52**: 624–30.
255. Velthuis BK, Van Leeuwen MS, Witkamp TD, Ramos LMP, Berkelbach van der Sprenkel JW, Rinkel GJE. Computerized tomography angiography in patients with subarachnoid hemorrhage: from aneurysm detection to treatment without conventional angiography. *J Neurosurg* 1999; **91**: 761–67.
256. Cloft HJ, Joseph GJ, Dion JE. Risk of cerebral angiography in patients with subarachnoid hemorrhage, cerebral aneurysm, and arteriovenous malformation: a meta-analysis. *Stroke* 1999; **30**: 317–20.
257. Koenig GH, Marshall WH Jr, Poole GJ, Kramer RA. Rupture of intracranial aneurysms during cerebral angiography: report of ten cases and review of the literature. *Neurosurgery* 1979; **5**: 314–24.
258. Saitoh H, Hayakawa K, Nishimura K, et al. Rerupture of cerebral aneurysms during angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; **16**: 539–42.
259. Rothermundt, M., Peters, M., Prehn, J.H. and Arolt, V. (2003) S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microsc. Res. Tech.*, 60: 614–632
260. Pelinka, L.E., Kroepfl, A., Leixnering, M., Buchinger, W., Raabe, A. and Redl, H. (2004) GFAP versus S100B in serum after traumatic brain injury: relationship to brain damage and outcome. *J. Neurotrauma*, 21: 1553–1561.
261. Savola, O., Pyhtinen, J., Leino, T.K., Siitonen, S., Niemela, O. and Hillbom, M. (2004) Effects of head and extracranial injuries on serum protein S100B levels in trauma patients. *J. Trauma*, 56: 1229–1234; discussion 1234
262. Vos, P.E., Lamers, K.J., Hendriks, J.C., van Haaren, M., Beems, T., Zimmerman, C., van Geel, W., de Reus, H., Biert, J. and Verbeek, M.M. (2004) Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury. *Neurology*, 62: 1303–1310.
263. Wunderlich, M.T., Wallesch, C.W. and Goertler, M. (2004) Release of neurobiochemical markers of brain damage is related to the neurovascular status on admission and the site of arterial occlusion in acute ischemic stroke. *J. Neurol. Sci.*, 227: 49–53.
264. Berger, R.P., Adelson, P.D., Pierce, M.C., Dulani, T., Cassidy, L.D. and Kochanek, P.M. (2005) Serum neuron-specific enolase, S100B, and myelin basic protein concentrations after inflicted and noninflicted traumatic brain injury in children. *J. Neurosurg.*, 103: 61–68.
265. Chen, D.Q. and Zhu, L.L. (2005) Dynamic change of serum protein S100b and its clinical significance in patients with traumatic brain injury. *Chin. J. Traumatol.*, 8: 245–248.
266. Raabe, A. and Seifert, V. (2000) Protein S-100B as a serum marker of brain damage in severe head injury: preliminary results. *Neurosurg. Rev.*, 23: 136–138.
267. Paola Sancez-Pena, Ana-Rosa Pereira, Nader-Antoine Sourour, Alessandra Biondi, Lise Lejean, Chantal Colonne, Anne-Laure Boch, Mossab Al Hawari, Lamine Abdennour, Louis Puybasset. S100B as an additional prognostic marker in subarachnoid aneurysmal hemorrhage. *Crit Care Med* 2008; **36**: 2267–2273
268. Bandyopadhyay S, Hennes H, Gorelick M, Wells R, Walsh-Kelly Ch. Serum Neuron-specific Enolase as a Predictor of short-term outcome in Children with Closed Traumatic Brain Injury. *Acad Emerg Med* 2005; **12**: 732–738
269. Petzold, A., Keir, G., Lim, D., Smith, M. and Thompson, E.J. (2003) Cerebrospinal fluid (CSF) and serum S100B: release and wash-out pattern. *Brain Res. Bull.*, 61: 281–285.
270. Hayakata, T., Shiozaki, T., Tasaki, O., Ikegawa, H., Inoue, Y., Toshiyuki, F., Hosotubo, H., Kieko, F., Yamashita, T., Tanaka, H., Shimazu, T. and Sugimoto, H. (2004) Changes in CSF S100B and cytokine concentrations in early-phase severe traumatic brain injury. *Shock*, 22: 102–107
271. Shore, P.M., Thomas, N.J., Clark, R.S., Adelson, P.D., Wisniewski, S.R., Janesko, K.L., Bayir, H., Jackson, E.K. and Kochanek, P.M. (2004) Continuous versus intermittent cerebrospinal fluid drainage after severe traumatic brain injury in children: effect on biochemical markers. *J. Neurotrauma*, 21: 1113–1122
272. Kleindienst, A., Talias, C.M., Corwin, F.D., Muller, C., Marmarou, A., Fatouros, P. and Bullock, M.R. (2005b) Assessment of cerebral S100B levels by proton magnetic resonance spectroscopy after lateral fluid-percussion injury in the rat. *J. Neurosurg.*, 102: 1115–112
273. Kleindienst, A., Hesse, F., Bullock, R., Buchfelder, M. (2007). The neurotrophic protein S100 B: value as a marker of brain damage and possible therapeutic indications. *161*: 317–325.
274. Kleindienst, A., Harvey, H.B., Rice, A.C., Muller, C., Hamm, R.J., Gaab, M.R. and Bullock, M.R. (2004) Intraventricular infusion of the neurotrophic protein S100B improves cognitive recovery after fluid percussion injury in the rat. *J. Neurotrauma*, 21: 541–547.
275. Song, H., Stevens, C.F. and Gage, F.H. (2002) Astroglia induce neurogenesis from adult neural stem cells. *Nature*, 417: 39–44
276. Fazeli, M.S., Errington, M.L., Dolphin, A.C. and Bliss, T.V. (1990) Extracellular proteases and S100 protein in long-term potentiation in the dentate gyrus of the anaesthetized rat. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 268: 369–375.

277. O'Dowd, B.S., Zhao, W.Q., Ng, K.T. and Robinson, S.R. (1997) Chicks injected with antisera to either S-100 alpha or S-100 beta protein develop amnesia for a passive avoidance task. *Neurobiol. Learn Mem.*, 67: 197–206.
278. Mello e Souza, T., Rohden, A., Meinhardt, M., Goncalves, C.A. and Quillfeldt, J.A. (2000) S100B infusion into the rat hippocampus facilitates memory for the inhibitory avoidance task but not for the open-field habituation. *Physiol. Behav.*, 71: 29–33
279. Kleindienst, A., McGinn, M.J., Harvey, H.B., Colello, R.J., Hamm, R.J. and Bullock, M.R. (2005a) Enhanced hippocampal neurogenesis by intraventricular S100B infusion is associated with improved cognitive recovery after traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*, 22: 645–655.
280. Rickmann, M., Wolff, J.R. and Meyer, D.L. (1995) Expression of S100 protein in the vestibular nuclei during compensation of unilateral labyrinthectomy symptoms. *Brain Res.*, 688: 8-14
281. Li, Y., Wang, J., Sheng, J.G., Liu, L., Barger, S.W., Jones, R.A., Van Eldik, L.J., Mrak, R.E. and Griffin, W.S. (1998) S100 beta increases levels of beta-amyloid precursor protein and its encoding mRNA in rat neuronal cultures. *J. Neurochem.*, 71: 1421–1428
282. Scarna H, Delafosse B, Steinberg R, et al. Neuron-specific enolase as a marker of neuronal lesions during various comas in man. *Neurochem Int* 1982;4:405–411.
283. Horn M, Seger F, Schlote W. Neuron-specific enolase in gerbil brain and serum after transient cerebral ischemia. *Stroke* 1995;26:290–297.
284. Ka'rkela' J, Bock E, Kaukinen S. CSF and serum brain-specific creatine kinase isoenzyme (CK-BB), neuron-specific enolase (NSE) and neural cell adhesion molecule (NCAM) as prognostic markers for hypoxic brain injury after cardiac arrest in man. *J Neurol Sci* 1993;116:100–109.
285. Usui A, Kato K, Murase M, et al. Neural tissue-related proteins (NSE, Goa, 28-kDa calbindin-D, S100b and CK-BB) in serum and cerebrospinal fluid after cardiac arrest. *J Neurol Sci* 1994;123:134–139.
286. Beems T, Simons KS, Van Geel WJ, De Reus HP, Vos PE, Verbeek MM (2003) Serum- and CSF-concentrations of brain specific proteins in hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)* 145 (1):37–43
287. Loy DN, Sroufe AE, Pelt JL, Burke DA, Cao QL, Talbott JF, Whittemore SR (2005) Serum biomarkers for experimental acute spinal cord injury: rapid elevation of neuron-specific enolase and S-100b. *Neurosurgery* 56(2):391–397, discussion 391–397
288. Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, Kaps M (1997) S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke* 28(10):1956–1960
289. Persson L, Hardemark HG, Gustafsson J, Rundstrom G, Mendel- Hartvig I, Esscher T, Pahlman S (1987) S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke* 18(5):911–918
290. Wunderlich MT, Wallesch CW, Goertler M (2004) Release of neurobiochemical markers of brain damage is related to the neurovascular status on admission and the site of arterial occlusion in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* 227(1):49–53
291. Jan van Gijn, Richard S Kerr, Gabriel J E Rinkel Subarachnoid haemorrhage *Lancet* 2007; 369: 306–18
292. "BRAIN INJURY MEDICINE-PRINCIPLES AND PRACTICE" NATHAN D. ZASLER, DOUGLAS I. KATZ, ROSS D. ZAFONTE-DEMOS
293. A.B. Singhal, E.H. Lo, T. Dalkara, M.A. Moskowitz «Acute Ischemic Stroke» (2011) *Ischemic Stroke: Basic Pathophysiology and Neuroprotective Strategies*