

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΘΕΜΑ

Ο λόγος της διαμέτρου του ελύτρου του οπτικού νεύρου προς την εγκάρσια διάμετρο του οφθαλμού και η θνητότητα, σε ασθενείς της ΜΕΘ με κρανιοεγκεφαλική κάκωση (ΚΕΚ) και παρακολούθηση ενδοεγκεφαλικής πίεσης

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΣ ΦΟΙΤΗΤΗΣ

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Δ. ΣΑΡΑΝΤΟΣ

Παθολόγος - Εντατικολόγος, MD, EDIC

ΑΘΗΝΑ, ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2020

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ

ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Τ.. Μεταπτυχιακ. Φοιτητ..

Εξεταστική Επιτροπή

-, Επιβλέπων
-
-

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε απο την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Συνεδρίαση της/...../..... για την αξιολόγηση και εξέταση τ... υποψηφίου κ..., συνεδρίασε σήμερα .../.../.....

Η Επιτροπή διαπίστωσε ότι η Διπλωματική Εργασία τ... κ/κας... με τίτλο
....., είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειρισταωμένη.

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

- Επιβλέπων (Υπογραφή) _____
- (Υπογραφή) _____
- (Υπογραφή) _____

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	4
ΜΕΡΟΣ 1ο - ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1. Κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις/Traumatic Brain Injury.....	6
2. Ενδοεγκεφαλική Πίεση	
2.1 ENY και Αρχές Ενδοεγκεφαλικής πίεσης.....	9
2.2 Αυξημένη Ενδοεγκεφαλική Πίεση.....	10
2.3 Ενδείξεις για παρακολούθηση αυξημένης Ενδοεγκεφαλικής Πίεσης	12
3. Ανατομία Οπτικού Νεύρου.....	13
ΜΕΡΟΣ 2ο - ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
I. Εισαγωγή.....	17
II. Σκοπός Μελέτης.....	20
III. Συμμετέχοντες και Μεθοδολογία.....	20
IV. Στατιστική Ανάλυση.....	24
V. Αποτελέσματα.....	24
VI. Συζήτηση.....	30
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	33
ABSTRACT.....	35
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	37

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι σοβαρές κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις (ΚΕΚ) είναι σημαντικό αίτιο θανάτου και αναπηρίας. Μία ανασκόπηση 23 ερευνών που διεξήχθη στην Ευρώπη εκτίμησε την ετήσια επίπτωση των ΚΕΚ σε 235 ανά 100,000 πληθυσμού με την θνησιμότητα στα 15.4 άτομα ανά 100,000, με κύριες αιτίες τα τροχαία ατυχήματα και τις πτώσεις [1]. Η αναπηρία μετά από ΚΕΚ αποτελεί σοβαρό πρόβλημα που, πιθανώς, υποεκτιμάται. Πολλοί επιζώντες ζουν με σημαντικές αναπηρίες, με αποτέλεσμα, επίσης, σημαντική κοινωνικοοικονομική επιβάρυνση. Είναι, επομένως, σημαντική η βελτιστοποίηση της φροντίδας των ασθενών με ΚΕΚ τόσο πριν όσο και μετά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο [2].

Υπάρχουν πολλές μεταβλητές που σχετίζονται με κακή έκβαση σε αυτούς τους ασθενείς που περιλαμβάνουν: την προχωρημένη ηλικία, τη χαμηλή κλίμακα Γλασκώβης κατά την εισαγωγή, την προνοσοκομειακή υπόταση, την υποξυγοναιμία και τις διαταραχές στο μέγεθος και αντανακλαστικά της οφθαλμικής κόρης. Ωστόσο, ακόμα και όταν αυτές συνδυάζονται σε πολυπαραγοντικά μοντέλα, διατηρούν μέτρια διακριτική αξία [3-5]. Γι' αυτό το λόγο επιβάλλεται η αναζήτηση επιπρόσθετων παραγόντων με σκοπό τη βελτίωση της προγνωστικής ικανότητας.

Το οπτικό νεύρο περιβάλλεται από ένα έλυτρο της σκληράς μήνιγγας που μπορεί να διογκωθεί σε περίπτωση αύξησης της πίεσης του εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Η αυξημένη διάμετρος του ελύτρου του οπτικού νεύρου (ΔΕΟΝ) μετρούμενη με υπερηχογραφία, αξονική ή μαγνητική τομογραφία έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με ενδοκράνια υπέρταση συμπεριλαμβανομένων και ασθενών με ΚΕΚ [6,7].

Σε μία ενδιαφέρουσα μελέτη που έγινε σε 77 ασθενείς με ΚΕΚ, οι Legrand και *συν.*, [8] βρήκαν ότι η διάμετρος του ελύτρου του οπτικού νεύρου μετρούμενη με αξονικό τομογράφο τις πρώτες 3 ώρες από τη κάκωση αποτελεί πολύ καλό προγνωστικό δείκτη για τη θνητότητα στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ).

Προκειμένου να αυξηθεί η ευαισθησία και ειδικότητα της μεθόδου έχει, προσφάτως, προταθεί στη βιβλιογραφία η χρήση του λόγου της διαμέτρου του ελύτρου του οπτικού νεύρου προς την εγκάρσια διάμετρο του οφθαλμού (ΕΔΟ). Η χρήση του λόγου αντί της ΔΕΟΝ μπορεί να αποδώσει πιο ακριβή στοιχεία όσον αφορά την εκτίμηση των αλλαγών της ενδοκράνιας πίεσης μιας και το μέγεθος του οφθαλμικού βολβού ποικίλει από άτομο σε άτομο και, αντιστοίχως, ποικίλλουν και οι διαστάσεις του οπτικού νεύρου. Οι Vaiman και *συν.*, [9,10] έχουν καταδείξει ότι ο λόγος ΔΕΟΝ/ΕΔΟ σχετίζεται ποσοτικά με αυξημένη ενδοκράνια πίεση αλλά δεν υπάρχουν δεδομένα για τη σχέση του λόγου αυτού με τη θνητότητα στη ΜΕΘ σε ασθενείς με βαριά ΚΕΚ.

ΜΕΡΟΣ 1ο - ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις (ή Traumatic Brain Injury)

Ως τραυματική εγκεφαλική βλάβη (Traumatic Brain Injury, TBI) ή παλαιότερος όρος "κρανιοεγκεφαλική κάκωση" ορίζεται ή «μία αλλαγή στη λειτουργία του εγκεφάλου ή άλλα στοιχεία της παθολογίας του εγκεφάλου, που προκλήθηκε από μια εξωτερική δύναμη» [11,12]. Έχει αντικαταστήσει τον προηγούμενο όρο «τραυματισμός κεφαλής» (head injury) καθώς καταγράφει καλύτερα τη σημασία του «εγκεφάλου». TBI μπορεί να συμβεί, δηλαδή, όταν το κεφάλι χτυπηθεί ξαφνικά και βίαια από ένα αντικείμενο ή όταν ένα αντικείμενο διαπερνά το κρανίο και εισέρχεται στον εγκεφαλικό ιστό. Τα συμπτώματα μιας TBI μπορεί να είναι ήπια, μέτρια ή σοβαρά, ανάλογα με την έκταση της βλάβης στον εγκέφαλο. Ως αποτέλεσμα, μπορεί τελικά να οδηγήσει σε σωματικά, γνωστικά, κοινωνικά, συναισθηματικά και συμπεριφορικά συμπτώματα, ενώ η έκβαση της μπορεί να κυμαίνεται από πλήρη ίαση έως μόνιμη αναπηρία ή θάνατο [12].

Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση για τα επιδημιολογικά στοιχεία της TBI στην Ευρώπη, το 2015, οι Peeters και συν., [13] ελέγχοντας δεδομένα από 16 Ευρωπαϊκές χώρες, κατέληξαν στο συνολικό ποσοστό επίπτωσης 262 θυμάτων ανά 100.000 πληθυσμού. Παρομοίως, οι Majdan και συν., [14] το 2016, σε ανάλογη μελέτη βρήκαν ένα συγκεντρωτικό ποσοστό εξιτηρίων λόγω TBI (προσαρμοσμένο για την ηλικία) σχεδόν 300 ανά 100.000 άτομα και ένα συγκεντρωτικό ποσοστό θνησιμότητας λόγω TBI (προσαρμοσμένο για την ηλικία) περίπου 12 ανά 100.000 άτομα στις χώρες που αναλύθηκαν. Η TBI συνέβαλε, περίπου, στο 37% συνολικά του ποσοστού θνησιμότητας από όλους τους τραυματισμούς (42% στους άνδρες και 29% στις γυναίκες). Είναι σημαντικό, ωστόσο, να ερμηνεύονται αυτά τα νούμερα με

κριτικό τρόπο, καθώς είναι δύσκολο να υπολογιστεί η πραγματική επίπτωση και θνησιμότητα. Υπάρχει, γενικά, μεγάλη διακύμανση στους ορισμούς των περιπτώσεων, τα κριτήρια συμπερίληψης και τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται στις διάφορες μελέτες [11]. Για παράδειγμα, μελέτες που βασίζονται σε εισαγωγές στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών και σε νοσηλείες αναφέρουν σαφώς υψηλότερο ποσοστό επίπτωσης από μελέτες που βασίζονται μόνο σε ένα από αυτά τα δύο [14].

Για την αξιολόγηση της βαρύτητας τραυματισμού σε μια TBI, η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη κλίμακα είναι η Κλίμακα Γλασκώβης (Glasgow Coma Scale, GCS) [15]. Σκορ GCS 13-15 θεωρείται ήπιος τραυματισμός, 9 έως 12 μέτριος και 8 ή λιγότερο θεωρείται σοβαρή TBI.

Ως προς τη βαθμολόγηση με βάση τη νευροαπεικόνιση (αξονική τομογραφία), οι δύο επικρατέστερες κλίμακες είναι οι εξής:

- Η κλίμακα Marshall που χρησιμοποιείται ευρέως σε κέντρα νευροτραύματος/Neuro-ICU και έχει αποδειχθεί ότι προβλέπει τον κίνδυνο αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης και την έκβαση σε ενήλικες με ακρίβεια, αλλά στερείται αναπαραγωγιμότητας σε ασθενείς με πολλαπλούς τύπους εγκεφαλικής βλάβης [16].
- Η κλίμακα Rotterdam που αναπτύχθηκε για να ξεπεράσει τους περιορισμούς της κλίμακας Marshall , απαιτεί ωστόσο ευρύτερη επικύρωση [17].

Η παθοφυσιολογία του εγκεφαλικού τραυματισμού που σχετίζεται με TBI διακρίνεται σε δύο ξεχωριστές αλλά άμεσα σχετιζόμενες κατηγορίες: την πρωτοπαθή και τη δευτεροπαθή εγκεφαλική βλάβη.

- Η πρωτοπαθής βλάβη εμφανίζεται κατά τη στιγμή του τραύματος. Οι κοινοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν άμεση πρόσκρουση, γρήγορη επιτάχυνση/επιβράδυνση, διεισδυτικό τραυματισμό και κύματα έκρηξης. Η βλάβη που προκύπτει περιλαμβάνει συνδυασμό: α) εστιακών θλάσεων (εκχυμώσεις εγκεφαλικού ιστού/contusions) με πιο ευάλωτους το μετωπιαίο και τους κροταφικούς λοβούς, β) εξω-αξονικών (extra-axial) αιματωμάτων (επισκληρίδια, υποσκληρίδια, υπαραχνοειδή και ενδοκοιλιακές αιμορραγίες), καθώς και γ) διάτμηση λευκής ουσίας (διάχυτος αξονικός τραυματισμός/Diffuse Axonal Injury) μαζί με δ) εγκεφαλικό οίδημα [18].
- Η δευτεροπαθής βλάβη στη TBI ορίζεται, συνήθως, ως ο καταρράκτης μηχανισμών μοριακών διεργασιών που ξεκινούν κατά τη στιγμή του αρχικού τραύματος και συνεχίζονται για ώρες ή ημέρες. Οι μηχανισμοί αυτοί περιλαμβάνουν: διεγερσιμοτοξικότητα (excitotoxicity) από γλουταμινικό οξύ, τραυματισμό ελευθέρων ριζών στις κυτταρικές μεμβράνες, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, φλεγμονώδεις αντιδράσεις, απόπτωση, δευτερογενή ισχαιμία από αγγειόσπασμο (εστιακή μικροαγγειακή απόφραξη) ή αγγειακό τραυματισμό [19].

2. Ενδοεγκεφαλική Πίεση (Intracranial Pressure/ICP)

2.1 Εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) και αρχές Ενδοεγκεφαλικής Πίεσης

Τα επιμέρους συστατικά εντός του μη διαστελλόμενου κρανίου του φυσιολογικού ενήλικου εγκεφάλου είναι: εγκεφαλικός ιστός (1.400 mL, ~80%), αίμα (150 mL, ~10%) και εγκεφαλονωτιαίο υγρό/ENY (150 mL, ~10%) [20]. Το ENY παράγεται συνεχώς από το χοριοειδές πλέγμα των πλάγιων κοιλιών, της τρίτης και της τέταρτης κοιλίας με ρυθμό 0,33 mL/min [30]. Εισέρχεται διαμέσου των τρημάτων Luschka (έσω) και Magendie (πλάγια) στον υπαραχνοειδή χώρο, όπου κυκλοφορεί γύρω από τον εγκέφαλο και προς τα κάτω γύρω από το νωτιαίο μυελό [20]. Το ENY επαναρροφάται (δηλ. εξέρχεται από τον υπαραχνοειδή χώρο) ενδοκρανιακά και κατά μήκος του νωτιαίου μυελού. Ένα μέρος του εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος διαμέσου πολλών αραχνοειδών σωματίων που βρίσκονται στον άνω οβελιαίο κόλπο και στις διπλοϊκές φλέβες του κρανίου [30]. Το λοιπό επαναρροφάται στα περινευρικά έλυτρα των κρανιακών και νωτιαίων νεύρων καθώς και διαμέσου του επενδύματος των τριχοειδών των λεπτών μηνίγγων. Κανονικά, αυτό το μονοπάτι προσφέρει μικρή αντίσταση στην εκροή ENY. Ως αποτέλεσμα, η κεντρική φλεβική πίεση είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας για την ICP [21].

Επειδή ο κρανιακός θάλαμος είναι ένα άκαμπτο και σταθερό δοχείο, οποιοσδήποτε πρόσθετος ενδοκρανιακός όγκος μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της ICP. Το δόγμα Monro-Kellie ως προς την ενδοκράνια συμμόρφωση ορίζει ότι ο όγκος του άκαμπτου ενδοκρανιακού θόλου δεν μπορεί να αλλάξει [22]. Ονομάστηκε δε έτσι προς τιμήν του Alexander Monro, ενός σκωτσέζου γιατρού (1733-1817), και του George Kellie,

ενός σκωτσέζου χειρουργού (1720–1779). Δηλαδή, ο όγκος αυτών των τριών συστατικών (εγκεφαλικός ιστός, αίμα, ΕΝΥ) παραμένει σχεδόν σταθερός και απόλυτος, σε κατάσταση δυναμικής ισορροπίας. Εάν κάποιο από τα συστατικά αυξηθεί, άλλα συστατικά πρέπει να μειωθούν αντίστοιχα, ώστε ο συνολικός όγκος να παραμείνει σταθερός [22]. Διαφορετικά, θα αυξηθεί η ICP.

Ως εκ τούτου, οι περισσότεροι θεραπευτικοί χειρισμοί για τη μείωση της αυξημένης ICP (π.χ. αποστράγγιση ΕΝΥ, υπεραερισμός, μαννιτόλη) στοχεύουν ουσιαστικά προς τη μείωση του ενδοκρανιακού όγκου.

2.2 Αυξημένη ενδοεγκεφαλική πίεση ή ενδοκράνια υπέρταση

Η αυξημένη ενδοεγκεφαλική πίεση ή αλλιώς ενδοκράνια υπέρταση είναι μια παθολογική κατάσταση που είναι κοινή σε μια ευρεία ποικιλία σοβαρών νευρολογικών ασθενειών. Συνθήκες που σχετίζονται με αυξημένη ενδοκράνια πίεση είναι: α) οι ενδοκρανιακές βλάβες (ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, υποσκληρίδιο αιμάτωμα, επισκληρίδιο αιμάτωμα, υπαραχνοειδής αιμορραγία, όγκος στον εγκέφαλο, κ.λπ.), β) ο αυξημένος όγκος ΕΝΥ (υδροκέφαλο) και γ) ο αυξημένος όγκος εγκεφαλικού ιστού (εγκεφαλικό οίδημα) (ιδιοπαθής ενδοκράνια υπέρταση, εγκεφαλικό έμφρακτο, ολική υποξαιμική βλάβη, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, ΤΒΙ, λοιμώξεις κεντρικού νευρικού συστήματος/ΚΝΣ, υπερτασική εγκεφαλοπάθεια, κ.λπ.) [23].

Το φυσιολογικό εύρος της ICP είναι έως 15 mmHg, αν και αποδεκτές ανώτερες φυσιολογικές τιμές μπορούν να θεωρηθούν έως και 24mmHg [24].

Τυχόν αυξήσεις πάνω από αυτά τα επίπεδα μπορεί γρήγορα να οδηγήσουν σε εγκεφαλική βλάβη ή θάνατο, μέσω:

- ο καθολικής υποξαιμικής-ισχαιμικής βλάβης, που οφείλεται στη μείωση της εγκεφαλικής πίεσης διάχυσης (Cerebral Perfusion Pressure/CPP) και της εγκεφαλικής αιματικής ροής (Cerebral Blood Flow/CBF).
- ή μηχανικής συμπίεσης, παραμόρφωσης και εγκολεασμού του εγκεφαλικού ιστού [25].

Ανάλογα με την κλινική κατάσταση, η αύξηση της ICP ξεκινά ως εστιακό εγκεφαλικό οίδημα. Ωστόσο, το οίδημα αυτό προκαλεί αρχικά βαθιές μετατοπίσεις ιστών και παραμορφώσεις του εγκεφάλου χωρίς να προκαλεί μαζική αύξηση της ICP [21]. Η νευρολογική επιδείνωση σχετίζεται με την οριζόντια μετατόπιση του πρόσθιου διαφράγματος και της επίφυσης και όχι αυτή καθαυτής της αυξημένης ICP [26].

Τα κλινικά σημεία αυξημένης ICP είναι ευρύτερα γνωστά, αλλά παραμένουν αναξιόπιστοι δείκτες αυτής: έκπτωση επιπέδου συνείδησης, αντανακλαστική υπέρταση (με ή χωρίς βραδυκαρδία), κεφαλαλγία, οίδημα οπτικών θηλών (papilledema), έμετος, παράλυση κρανιακών νεύρων [26].

Επειδή, όμως, τα κλινικά συμπτώματα είναι αναξιόπιστα, είναι σημαντικό να θυμόμαστε ότι ο πιο αξιόπιστος τρόπος για τη διάγνωση της αυξημένης ICP είναι η άμεση μέτρησή της.

2.3 Ενδείξεις για παρακολούθηση Ενδοεγκεφαλικής Πίεσης/ICP monitoring

Η παρακολούθηση της ICP μπορεί να είναι ένα σημαντικό εργαλείο σε επιλεγμένους ασθενείς. Οι ενδείξεις για παρακολούθηση ICP, καθώς και συγκεκριμένοι τύποι οθονών, ποικίλλουν [26].

Πρωτίστως, οι ασθενείς που χρήζουν παρακολούθησης της ICP είναι εκείνοι με πρωτοπαθείς νευρολογικές διαταραχές, όπως εγκεφαλικό επεισόδιο ή TBI, οι οποίοι διατρέχουν σημαντικό κίνδυνο για δευτερογενή εγκεφαλική βλάβη λόγω αυξημένης ICP και μειωμένης CPP. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με [27]:

- Σοβαρή TBI που οδηγεί σε κώμα (βαθμολογία GCS 8 ή μικρότερη).
- Μεγάλη μετατόπιση ιστού από υπερκείμενο ισχαιμικό ή αιμορραγικό εγκεφαλικό έμφρακτο, με αποτέλεσμα έκπτωση επιπέδου συνείδησης.
- Υδροκέφαλο από υπαραχνοειδή αιμορραγία, ενδοκοιλιακή αιμορραγία ή εγκεφαλικό έμφρακτο οπίσθιας κυκλοφορίας.
- Κεραυνοβόλος ηπατική ανεπάρκεια, στην οποία η αυξημένη ICP δύναται να αντιμετωπιστεί με βαρβιτουρικά ή, τελικά, μεταμόσχευση ήπατος.

Η ενδοκράνια υπέρταση μπορεί γρήγορα να οδηγήσει σε μη αναστρέψιμη εγκεφαλική βλάβη ή ακόμη και θάνατο. Μόνο η άμεση μέτρηση της ICP μπορεί να προσδιορίσει και να παρακολουθήσει με ακρίβεια την αποτελεσματικότητα της όποιας θεραπευτικής προσέγγισης [28]. Στόχος, λοιπόν, της παρακολούθησης της ICP είναι η έγκαιρη ανίχνευση μη φυσιολογικών συμβάντων πριν από την απώλεια της

νευρολογικής λειτουργίας, επιτρέποντας στους κλινικούς ιατρούς να παρέμβουν και να αποφύγουν πρόσθετο εγκεφαλικό τραυματισμό.

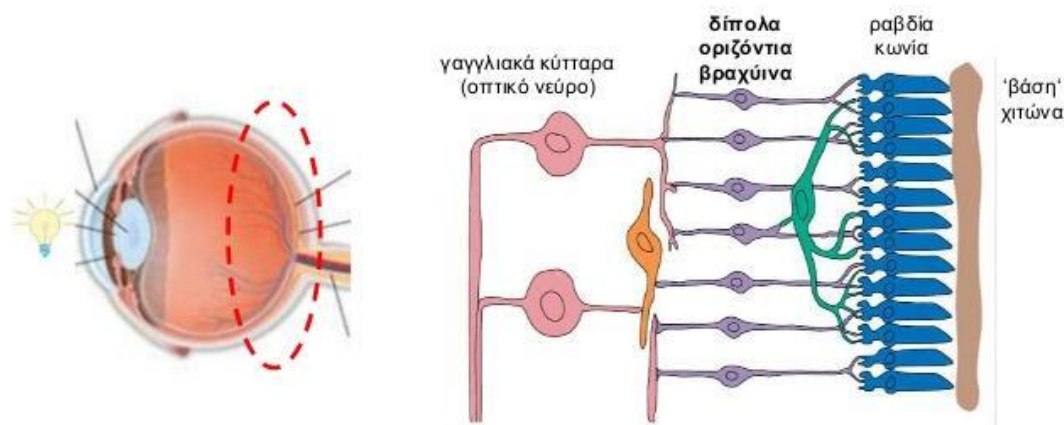
Σε γενικές γραμμές, η κοιλιοστομία είναι προτιμότερη από ότι οι συσκευές παρακολούθησης ICP που τοποθετούνται στο εγκεφαλικό παρέγχυμα, επειδή η πρώτη επιτρέπει την αποστράγγιση του ENY ως μέθοδο θεραπείας αυξημένης ICP [28]. Η παρακολούθηση της ICP παρεγχυματικά είναι η πλέον κατάλληλη για ασθενείς με διάχυτο οίδημα και μικρές κοιλίες (που μπορεί να καταστήσουν δυσκολότερη την τοποθέτηση κοιλιοστομίας) ή για ασθενείς με οποιαδήποτε άλλη συνυπάρχουσα διαταραχή πήξης (στην οποία η κοιλιοστομία ενέχει μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών) [29].

3. Ανατομία οπτικού νεύρου

Σε αυτό το σημείο κρίνεται σκόπιμη η ανασκόπηση του οπτικού νεύρου ως ανατομική δομή. Κατ' ουσίαν, το οπτικό νεύρο (Εικόνα 1) σχηματίζεται από αξονικές ίνες των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς. Αφού σχηματίσουν την οπτική θηλή και τον κορμό του οπτικού νεύρου, οι ίνες φέρονται στο οπτικό χιάσμα. Τα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς αποτελούν το, δεύτερο κατά σειρά, νευρώνα της οπτικής οδού [30]. Ο πρώτος αποτελείται από διπολικά κύτταρα που οι περιφερικές απολήξεις τους συνάπτονται με τα τελικά αισθητήρια όργανα (κύτταρα) φωτός, τα ραβδία και τα κωνία που κείτονται στον αμφιβληστροειδή. Τα τελευταία υπερτερούν στην περιοχή της ωχράς κηλίδας (περιοχή οξύτερης όρασης), η οποία αντιστοιχεί στον πίσω πόλο του ματιού. Οι ίνες από την ωχρά κηλίδα, για την εξυπηρέτηση της κεντρικής όρασης, σχηματίζουν την κηλιδική δεσμίδα, η οποία μαζί με τις άλλες οπτικές ίνες μεταχωρεί στο οπτικό νεύρο.

Εικόνα 1: Ανατομία οπτικού νεύρου (Googleimages)

Ο αμφιβληστροειδής χιτώνας του ματιού, η πρώτη όραση



Τα οπτικά νεύρα μπαίνουν στο κρανίο από τα οπτικά τρήματα [30]. Στο χίασμα γίνεται χιασμός των ινών που φέρονται από το ρινικό ημιμόριο κάθε αμφιβληστροειδούς, ενώ οι ίνες από τα κροταφικά ημιμόρια παραμένουν αχίαστες. Οι δύο αυτές ομάδες οπτικών ινών (χιαστές και αχίαστες) σχηματίζουν σε κάθε πλάγιο τις οπτικές ταινίες, οι οποίες μεταφέρουν πληροφορίες από το μισό του κάθε αμφιβληστροειδούς, δηλαδή πληροφορίες για το αντίπλευρο ημιμόριο του οπτικού πεδίου. Η οπτική ταινία, εκτός από λίγες ίνες που μεταχωρούν στα άνω διδύμια για εξυπηρέτηση του αντανακλαστικού του φωτός, καταλήγει στο σύστοιχο έξω γονατώδες σώμα. Από εκεί ίνες (τρίτος νευρώνας της οπτικής οδού), μέσω του πίσω σκέλους της έσω κάψας και των οπτικών ακτινοβολιών, διασχίζουν το βρεγματικό

και τον κροταφικό λοβό και καταλήγουν στα οπτικά κέντρα πρόσληψης του ινιακού λοβού στο πάνω και κάτω χείλος της πληκτραίας σχισμής [30].

Η διάμετρος του νεύρου αυξάνεται από περίπου 1,6 mm εντός του οφθαλμού σε 3,5 mm στον κόγχο, και σε 4,5 mm εντός του κρανιακού χώρου. Τα μήκη του οπτικού νεύρου είναι 1 mm στο βολβό, 24 mm στον κόγχο, 9 mm στο οπτικό κανάλι και 16 mm στον κρανιακό χώρο πριν ενταχθεί στο οπτικό χάσμα [31].

Με βάση αυτήν την ανατομία, το οπτικό νεύρο μπορεί να χωριστεί σε τέσσερα μέρη (όπως δηλαδή θα κοιτούσαμε το βολβό από πάνω, μετά την αφαίρεση της κορυφής του κρανίου):

1. την κεφαλή του οπτικού νεύρου (optic nerve head/ONH) που ξεκινά από τον βολβό του ματιού/globe με ίνες από τον αμφιβληστροειδή
2. το κογχικό μέρος (που είναι το τμήμα εντός του κόγχου/orbit)
3. το ενδοκαναλικό μέρος (γνωστό ως οπτικό κανάλι) και
4. το κρανιακό μέρος (το τμήμα εντός της κρανιακής κοιλότητας, το οποίο καταλήγει στο οπτικό χάσμα) [31].

Το έλυτρο του οπτικού νεύρου (Optic Nerve Sheath/ONS) αναφέρεται στις τρεις μηνιγγικές μεμβράνες - σκληρά, αραχνοειδή και λεπτή μήνιγγα - που το καλύπτουν. Θα λέγαμε, καλύτερα, πως πρόκειται για μια παρεννοημένη ονομασία, καθώς δεν είναι στην πραγματικότητα ένα περιφερικό νεύρο, αλλά περισσότερο μια δεσμίδα λευκής ουσίας του ΚΝΣ στην περιφέρεια [32]. Ως αποτέλεσμα αυτής της κοινής γενεαλογίας μεταξύ του οπτικού νεύρου και του ΚΝΣ, ο υπαραχνοειδής χώρος (Subarachnoid Space/SAS) του οπτικού νεύρου είναι παρόμοιος με τον SAS του

εγκεφάλου. Η αραχνοειδής μεμβράνη του οπτικού νεύρου λειτουργεί υποστηρικτικά και προστατευτικά των υποκείμενων αξόνων. Είναι συνεχής με την αραχνοειδική μεμβράνη του υποσκληριδίου ενδοκρανιακού χώρου και επιτρέπει την ελεύθερη κυκλοφορία του ΕΝΥ γύρω από το οπτικό νεύρο και τον εγκέφαλο [33].

Λόγω του ότι το έλυτρο του οπτικού νεύρου χρησιμεύει ως αγωγός ΕΝΥ μεταξύ εγκεφάλου και ματιού, η παθολογία που πλήττει το περιεχόμενο του κρανίου μπορεί να οδηγήσει σε παθολογία της κεφαλής του ΟΝΗ. Συγκεκριμένα, η παθολογία του ΚΝΣ που χαρακτηρίζεται από αυξημένη ICP, συμπεριλαμβανομένων ενδοκρανιακών μαζών, μολυσματικών ασθενειών, φλεγμονωδών ασθενειών και ιδιοπαθούς ενδοκράνιας υπέρτασης, μπορεί να επηρεάσει την ΟΝΗ, τόσο δομικά όσο και λειτουργικά. Οίδημα της θηλής του οπτικού νεύρου προκύπτει καθώς αυξημένη ICP μεταδίδεται μέσω του υπαραχνοειδούς χώρου στο έλυτρο. Έρευνες που εξετάζουν την παθοφυσιολογία του οιδήματος της θηλής έδειξαν ότι η αξονική διόγκωση στην ΟΝΗ συμβαίνει λόγω διαταραχής στο αξονοπλασματικό σύστημα μεταφοράς [34]. Η δυσλειτουργία των νευρικών ιών λόγω αξονικής διόγκωσης μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της κεντρικής όρασης, μείωση της περιφερειακής όρασης και, τελικά, οπτική ατροφία.

Η ακριβής σχέση μεταξύ της δυναμικής του ΕΝΥ, του εγκεφαλικού SAS και του SAS του οπτικού νεύρου δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί πλήρως. Ιστορικά, έχει γίνει γενικά αποδεκτό ότι υπάρχει ελεύθερη και αμφίδρομη επικοινωνία μεταξύ αυτών των δύο χώρων.

ΜΕΡΟΣ 2ο - ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

I. Εισαγωγή

Η ICP είναι ένα πολύ σημαντικό τροποποιήσιμο δευτερογενές σύμβαμα που έχει συσχετιστεί με χειρότερη πρόγνωση σε ασθενείς με σοβαρή TBI. Έπειτα από μια TBI, η ενδοκρανιακή συμμόρφωση μπορεί να μειωθεί λόγω εγκεφαλικού οιδήματος ή βλαβών που καταλαμβάνουν το χώρο, οπότε και οδηγούν σε αυξημένη ICP [35]. Κατά συνέπεια, η CPP μειώνεται με αποτέλεσμα ανεπαρκή εγκεφαλική οξυγόνωση και δευτερογενή εγκεφαλική ισχαιμία. Η επεμβατική παρακολούθηση της ICP σε ασθενείς που παρουσιάζουν χαμηλό GCS αποτελεί επί του παρόντος επίσημη κατευθυντήρια οδηγία (Levelb Of Evidence II) σύμφωνα με το Brain Trauma Foundation [36]. Όπως ειπώθηκε πρότερα, οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες μέθοδοι είναι η τοποθέτηση κοιλιостоμίας και η παρεγχυματική παρακολούθηση. Εκτός από τον κίνδυνο όμως των διαδικαστικών επιπλοκών όπως αιμορραγία και μόλυνση, αυτές οι μέθοδοι παρακολούθησης απαιτούν εξειδικευμένο προσωπικό, τόσο ιατρικό όσο και νοσηλευτικό. Είναι λοιπόν επιτακτική η ανάγκη εύρεσης ενός μη επεμβατικού προσδιορισμού της ICP.

Προσφάτως, όλο και περισσότερο ενδιαφέρον συγκεντρώνει η εκτίμηση της ONSD [37]. Ήδη από τη δεκαετία του 1990, μελέτες έχουν εξετάσει την αποτελεσματικότητα διαφόρων μη επεμβατικών μεθόδων για την πρόβλεψη αυξημένων τιμών ICP και η μέτρηση του ONSD χρησιμοποιώντας υπερήχους ή

υπολογιστική τομογραφία (computed tomography, CT) έχει τη δυνατότητα ακριβούς πρόβλεψης της ICP ή άλλης ενδοκράνιας παθολογίας [38].

Μέχρι στιγμής, διαφορετικοί συγγραφείς έχουν καταδείξει ένα φυσιολογικό όριο (τιμή αποκοπής/cutoff value) της διαμέτρου από 4,8 mm έως 5,9 mm με ποικίλες παραλλαγές μεταξύ αυτών των τιμών [6,39]. Παραμένει ωστόσο αμφισβητήσιμη, ποια είναι η ιδανική θέση όπου θα μετράται η διάμετρος του ελύτρου, ώστε να διατηρείται η αξιοπιστία και η συνοχή μεταξύ των ειδικών πχ στα 3mm, 4mm ή 10mm από το βολβό ή ακόμη και μέσα στο οπτικό κανάλι. Στη μελέτη τους, οι Legrand και *συν.*, [8] μέτρησαν την ONSD στα 3mm από το βολβό, ακριβώς κάτω από τη σκληρά μήνιγγα, χρησιμοποιώντας χιλιοστομετρική CT εγκεφάλου, αλλά μόνο σε ένα επίπεδο. Θεωρήθηκε δε, πιο εύκολο να μετρηθεί σε CT παρά υπερηχογραφικά, λόγω της καλής αναπαραγωγιμότητας της CT και της έλλειψης καμπύλης μάθησης. Στο σημείο δε εκείνο των 3mm, η μέτρηση του ελύτρου είναι πιο εύκολη, καθώς είναι ευρύτερο (διογκωμένη περιοχή της σκληράς μήνιγγας). Από την άλλη, οι Unsold και *συν.*, [40] πρότειναν πως καθώς το οπτικό νεύρο έχει κυματοειδή πορεία στο οριζόντιο και το κατακόρυφο επίπεδο, μετρήσεις ενός τμήματος του νεύρου σε ένα μόνο επίπεδο μπορεί να οδηγήσουν σε υπερεκτίμηση της ONSD.

Το 2015, ο Vaiman και *συν.*, [41] αξιολογώντας τις τιμές της ONSD στα 3mm και στα 10mm από το βολβό, καθώς και στα 3mm από το αρχικό άνοιγμα του οπτικού καναλιού, κατέληξαν πως τα πιο σταθερά αποτελέσματα με τη μικρότερη τυπική απόκλιση δύναται να επιτευχθούν για μετρήσεις στα 8-10 mm από το βολβό.

Στην πραγματικότητα οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν μετρήσεις μόνο της ONSD, μη λαμβάνοντας υπόψη τις παραλλαγές των μορφών και των μεγεθών του βολβού ή το οπτικό κανάλι, λες και το ενδορραχιαίο μέρος του οπτικού νεύρου να μη βρίσκεται μεταξύ αυτών των δύο ανατομικών δομών αλλά σε ανοιχτό χώρο [42].

Αν ωστόσο πρόκειται να χρησιμοποιηθεί η ONSD ως μέθοδος παρακολούθησης της ICP, θα πρέπει να συνυπολογιστούν και άλλοι παράγοντες. Καταρχάς, ο βολβός είναι ένα συνεχώς κινούμενο αντικείμενο (είτε εκούσια είτε ακούσια) ακόμα και όταν βρίσκεται σε ηρεμία. Επίσης, η κεφαλή του οπτικού νεύρου κινείται με αυτό [42]. Το δε αξονικό μήκος του βολβού του οφθαλμού (η προσθιο-οπίσθια, δηλαδή, διάμετρος) είναι διαφορετικό σε περιπτώσεις μυωπίας, εμμετροπίας και υπερμετροπίας [43]. Διάφορες συγγενείς καταστάσεις και παθήσεις μπορούν, επίσης, να μεταβάλλουν το μέγεθος του βολβού [43]. Τέλος, το οπτικό κανάλι εντός του σφηνοειδούς οστού μπορεί να είναι ευρύ, φυσιολογικό ή στενό και ειδικά το κογχικό του άνοιγμα μπορεί να είναι ομοίως ευρύ ή στενό, οπότε άμεσα επηρεάζεται η ONSD επειδή το έλυτρο δρα ως περίοστεο του σφηνοειδούς μέσα στο κανάλι [44]. Για το λόγο αυτό, και πάλι οι Vaiman και συν.,[9] μελέτησαν και παρουσίασαν ένα δείκτη όπου η μέτρηση της ONSD στο μεσαίο μέρος του ενδοκογχικού τμήματος του διαιρούμενη με την εγκάρσια διάμετρο του βολβού του ματιού (Eyeball Transverse Diameter/ETD) φάνηκε να αντιστοιχεί σε ακριβέστερη βάση δεδομένων για τη τεχνική μέτρησης ενδοκράνιας πίεσης μέσω ONSD.

II. Σκοπός μελέτης

Σε πρόσφατη δημοσίευση, οι Du και συν.,[45] έλεγξαν το λόγο ONSD/ETD, τόσο υπερηχογραφικά όσο και με χρήση CT, και κατέληξαν πως, στην πρώτη τουλάχιστον

περίπτωση, ο λόγος αυτός μπορεί να θεωρηθεί ένας αξιόπιστος δείκτης για την πρόβλεψη της ενδοκράνιας υπέρτασης σε ασθενείς με TBI. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να αξιολογηθεί περαιτέρω η σχέση του λόγου αυτού ONSD/ETD στην αρχική αξονική τομογραφία εγκεφάλου εισόδου με τη τελική έκβαση (outcome) ασθενών με σοβαρή TBI που εισήχθησαν στη ΜΕΘ.

III. Συμμετέχοντες και μεθοδολογία

Σε αυτή τη μονοκεντρική, αναδρομική μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με TBI που νοσηλεύτηκαν στη πολυδύναμη Νευρο-ΜΕΘ (Neuro-ICU) του πανεπιστημιακού νοσοκομείου Αγ. Γεωργίου του Λονδίνου, κατά την περίοδο 2016- 2019. Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη ήταν: ασθενείς με TBI άνω των 18 ετών, διαθέσιμη CT εγκεφάλου τις πρώτες 3 ώρες από τον τραυματισμό και άμεση νοσηλεία στη ΜΕΘ με παρακολούθηση της ICP. Βασικά κριτήρια αποκλεισμού ήταν: η έλλειψη αρχικής CT εγκεφάλου, κακώσεις προσωπικού κρανίου με επηρεασμένο οφθαλμικό κόγχο ή οφθαλμικό βολβό και αναφερόμενη προϋπάρχουσα νόσος του οφθαλμού που επηρεάζει το οπτικό νεύρο, όπως ο εξόφθαλμος σε υπερθυρεοειδισμό. Να σημειωθεί πως σε παρόμοιες εργασίες με ασθενείς της ΜΕΘ (και όχι φυσιολογικούς συμμετέχοντες), είθισται να τηρούνται παρόμοια κριτήρια αποκλεισμού - βάσει δηλαδή του διαθέσιμου ιστορικού. Στη συγκεκριμένη βάση δεδομένων υπήρχε αναφορά μυωπίας στο ατομικό αναμνηστικό μόνο 2 ασθενών, οι οποίοι ωστόσο είχαν ήδη εξαιρεθεί λόγω κατάγματος προσωπικού κρανίου. Δυστυχώς δε βρέθηκαν περαιτέρω πληροφορίες οφθαλμολογικής πάθησης π.χ μυωπία/εμμετροπία/υπερμετροπία, γι' αυτό και δε συμπεριλήφθηκαν στα κριτήρια αποκλεισμού. Σε άλλες, δε, εργασίες για την αξιολόγηση της ONSD ή ακόμη και του

δείκτη ONSD/ETD- με φυσιολογικούς όμως συμμετέχοντες-, είχε προηγηθεί εκτενής οφθαλμολογική εξέταση [41].

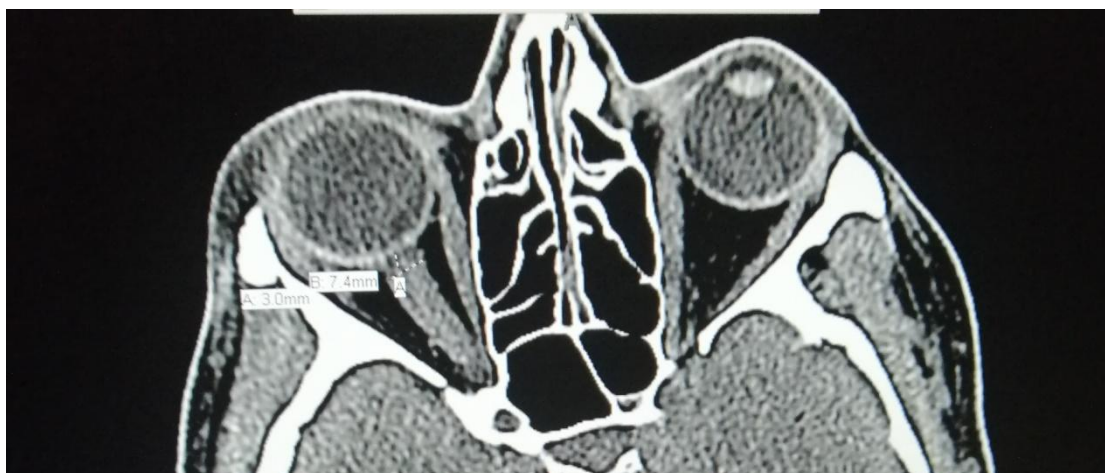
Η συλλογή των δεδομένων (δημογραφικών, κλινικών) έγινε μέσω του Electronic Health Records (EHR) Cerner *Millennium*, ενώ για τα απεικονιστικά ευρήματα έγινε χρήση του PhilipsIntelliSpace PACS version 4.4. Η διαδικασία αυτή ολοκληρώθηκε στο πλαίσιο σχεδιασμού ενός ClinicalAudit και ελήφθη άδεια από την ιατρική διεύθυνση του τμήματος. Εξ ορισμού ένα Clinical Audit πρέπει πάντα να διενεργείται εντός ενός ηθικού πλαισίου. Σε πρακτικό επίπεδο, αυτό υλοποιείται όταν διασφαλίζεται η ιδιωτικότητα του ασθενούς, αλλά και η κατάλληλη συλλογή και αποθήκευση δεδομένων.

Πληροφορίες για την ηλικία, το φύλο, το μηχανισμό πρόκλησης της TBI και το GCS score της εισαγωγής καταχωρήθηκαν στη βάση δεδομένων. Η συχνότητα μιας επείγουσας νευροχειρουργικής επέμβασης σημειώθηκε, όπως επίσης η αρχικά καταγεγραμμένη τιμή της ICP (με χρήση ενδοπαραγεγυματικού καθετήρα τύπου Camino) αλλά και η τελική έκβαση (ως αξιολογήσιμο modified Rankin Scale/mRS) και η θνητότητα. Οι ακόλουθες βιοχημικοί παράμετροι συλλέχθηκαν κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ: νάτριο ορού, τροπονίνη και αιμοσφαιρίνη. Πρόκειται για παραμέτρους που έχουν ιδιαίτερη σημασία στους ασθενείς της ΜΕΘ κυρίως για παρακολούθηση αιμορραγιών, ηλεκτρολυτικών διαταραχών που προκύπτουν ως άποιος διαβήτης/SIADH/cerebral salt wasting syndrome, επιπλοκή των χορηγούμενων υγρών, αλλά και ισχαιμίας, και σχετίζονται με τη βαρύτητα της ΚΕΚ. Γι' αυτό και γενικά σε εργασίες με ασθενείς της ΜΕΘ, γίνεται συνήθως κάποια

αναφορά στις τιμές αυτές εισαγωγής. Η διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ, επίσης, καταγράφηκε.

Όλες οι μετρήσεις της ONSD και της ETD πραγματοποιήθηκαν από τον ίδιο γιατρό (υπεύθυνο της παρούσας εργασίας), αφού προηγήθηκε κατάλληλη διαδικασία εκμάθησης από έμπειρο νευροακτινολόγο του νοσοκομείου. Οι καταγραφές έγιναν βάσει της πρώτης CT εγκεφάλου του ασθενούς κατά την εισαγωγή του στο τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, προτού οποιασδήποτε χειρουργικής παρέμβασης. Ο εξεταστής δε γνώριζε εξαρχής το ιατρικό ιστορικό, τις συνθήκες τραυματισμού ή τα score βαρύτητας του ασθενούς. Να σημειωθεί, ότι λόγω μεγάλου χρονικού παραθύρου της μελέτης (περίπου 4 έτη), τα νευροαπεικονιστικά δεδομένα προήλθαν από δύο διαφορετικούς αξονικούς τομογράφους (ανανέωση τεχνολογικού εξοπλισμού). Οπότε αδρά, στο 50% των τομογραφιών η σάρωση πραγματοποιήθηκε με μια σειρά χιλιοστομετρικών τομών κάθε 1,0 mm και στις υπόλοιπες περιπτώσεις με τομές κάθε 0,6mm. Προκειμένου να μετριάσουν τυχόν bias, προτιμήθηκε η μέτρηση της ONSD εγγύτερα του οφθαλμού, δηλαδή στα 3mm από το βολβό, ακριβώς κάτω από τη σκληρά μήνιγγα (από τη μια άκρη του ελύτρου έως την άλλη) (Εικόνα 2) και ομοίως στην ίδια τομή μετρήθηκε η ETD (από τη μια άκρη του αμφιβληστροειδούς στην άλλη) (Εικόνα 3), δεξιά και αριστερά, καθώς και ο μέσος όρος αυτών. Εν συνεχεία υπολογίστηκε ο λόγος ONSD/ETD για δεξί και αριστερό οφθαλμό και ο μέσος όρος αυτών.

Εικόνα 2: Μέτρηση της διαμέτρου του ελύτρου του οπτικού νεύρου (αρχείο νευροαπεικονίσεων)



Εικόνα 3: Μέτρηση της εγκάρσιας διαμέτρου οφθαλμικού βολβού (αρχείο νευροαπεικονίσεων)



IV. Στατιστική ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως διάμεσες τιμές \pm τυπικές αποκλίσεις (SD), ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές αναφέρονται ως συχνότητες και ποσοστά. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: τους επιζώντες (survivors) και του μη επιζώντες (non-survivors), βάσει του καταγεγραμμένου mRS στους τρεις μήνες. Δημογραφικά χαρακτηριστικά, κλινικά scores, καθώς και μετρήσιμοι λόγοι ONSD/ETD ratio συγκρίθηκαν είτε με τη δοκιμασία παραμετρικού Student's t-test για ανεξάρτητα

δείγματα (ποσοτικές μεταβλητές) ή με δοκιμασία Mann-Whitney U Test (όπου η κατανομή δεν ήταν κανονική), είτε με μη παραμετρική δοκιμασία chi-square (φύλο). Για τον έλεγχο καλής προσαρμογής των δεδομένων στην κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκε το κριτήριο Kolmogorov-Smirnov ενός δείγματος.

Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με χρήση του IBM SPSS έκδοση 20 (IBM Software Inc.) και όριο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το $p\text{-value} < 0.05$.

Αποτελέσματα

Εκατόν τέσσερις ασθενείς με TBI και ταυτόχρονη μέτρηση ICP εισήχθησαν στη ΜΕΘ την περίοδο Ιανουάριος του 2016 έως και Αύγουστος του 2019. Ένας μόνο ασθενής αποκλείστηκε λόγω ηλικίας < 18 ετών, ενώ από τους τριάντα ακόμη ασθενείς που αποκλείστηκαν, οι δεκαεννέα έφεραν κάταγμα κογχικού οστού. Συνολικά, εβδομήντα τρεις (73) ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, με μέσο όρο ηλικίας 42 ± 16 έτη (73% άνδρες). Οι TBI σε αυτόν τον πληθυσμό ήταν, ως επί το πλείστον, απόρροια τροχαίων (51%) και πτώσεων (36%). Το GCS score εισαγωγής ήταν $7,2 \pm 3,1$ ενώ η διάμεση διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ ήταν 13 ± 8 ημέρες. Τριάντα ένα ασθενείς (42%) χρειάστηκαν άμεση νευροχειρουργική παρέμβαση προτού της εισαγωγής στη Μονάδα.

Η θνητότητα μεταξύ αυτών των ασθενών υπολογίστηκε στο 25%, βάσει του mRS, όπου 6 αντιστοιχεί σε θάνατο. Τα βασικά δημογραφικά και κλινικά scores των δύο ομάδων (επιζώντες και μη επιζώντες/survivors&non-survivors), παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1 Βασικά δημογραφικά και κλινικά δεδομένα των survivors και non-survivors

	Survivors (n=55)	Non-survivors (n=18)	p- value
Ηλικία (έτη)	38 ± 15	53 ± 15	<.001
Φύλο/ Άνδρες	40 (72,7%)	13 (72,2%)	ns**
Αρχικό GCS	7± 2.9	7,5± 3.5	ns
Εισαγωγή στην ΜΕΘ			
Να ορού (mmol/L)	140± 4	139± 5.3	ns
Τροπονίνη (ng/ml)*	Meanrank 32,7	Meanrank 41,9	ns
Hb (gr/L)	135± 18	132± 17	ns
ICP (mmHg)	16.2± 8.5	30.4± 16	.002
Επείγουσα επέμβαση	N/X		
Διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ (μέρες)	23(41.8%)	8(44.4%)	ns
Διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ (μέρες)	15± 8	9± 5	.011

Survivors: επιζώντες, non-survivors: μη επιζώντες, GCS: GlasgowComaScale, Hb: αιμοσφαιρίνη, Να ορού: νάτριο ορού, ΜΕΘ: Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, N/X: νευροχειρουργική, meanrank: μέση τιμή

*non- normal distribution, γι' αυτόεπιλέχθηκετοκριτήριο Mann- Whitney U test, **ns: non-significant

Η μοναδική ουσιώδης στατιστικά σημαντική διαφορά που προκύπτει από τον εν λόγω πίνακα μεταξύ των δύο ομάδων, είναι εκείνη που αναφέρεται στην πρωταρχική

μετρήσιμη ICP [t (20) =-3.58, p=.002], δηλαδή υψηλότερη ICP καταγράφηκε στην ομάδα των μη- επιζώντων (στοιχείο χειρότερης πρόγνωσης).

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται τα βασικά περιγραφικά δεδομένα για ONSD (στα 3mm), ETD και ONSD/ETD index όπως αυτά μετρήθηκαν από τις αξονικές τομογραφίες των εβδομήντα τριών ασθενών, για το δεξί και τον αριστερό οφθαλμό (και ο μέσος όρος αυτών):

Πίνακας 2. Βασικά περιγραφικά στατιστικά στοιχεία για ONSD, ETD & ONSD/ETD index

	Mean ± SD	Minimum	Maximum
ONSD			
Right (mm)	6.79 ± 0.89	4.1	8.6
Left (mm)	6.80 ± 0.92	4.2	8.3
Overall (mm)	6.80 ± 0.84	4.15	8.35
ETD			
Right (mm)	23.60 ± 1.22	20.1	26.2
Left (mm)	23.68 ± 1.06	20.8	26.6
ONSD/ETD index			
Right	0.286 ± 0.035	0.19	0.37
Left	0.287 ± 0.038	0.19	0.36
Overall	0.286 ± 0.032	0.19	0.36

ONSD: διάμετρος ελύτρου του οπτικού νεύρου, ETD: εγκάρσια διάμετρος οφθαλμού, ONSD/ETD index: ONSD/ETD λόγος, Right: δεξιός, Left: αριστερός, Overall: συνολικό, mean ± SD: μέσος όρος ± σταθερά απόκλιση, minimum: ελάχιστη τιμή, maximum: μέγιστη τιμή

Η σύγκριση των δύο ομάδων, επιζώντων και μη επιζώντων, ως προς τις τιμές του ONSD overall και του ONSD/ETD index overall, απέφερε τα εξής αποτελέσματα (Πίνακας 3).

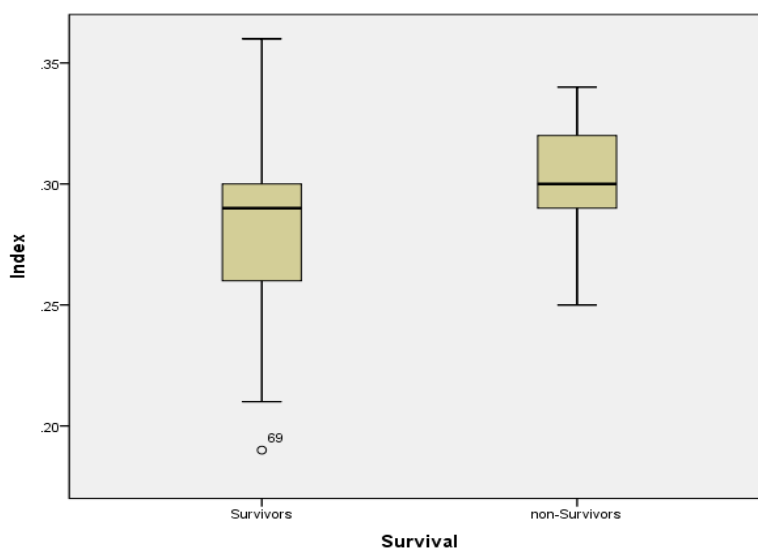
Πίνακας 3 Μέσοι όροι των ONSD και ONSD/ETD index για επιζώντες και μη-επιζώντες

	Survivors (n=55)	Non- survivors (n=18)	p
ONSD overall	6.70 ± 0.89	7.08 ± 0.59	ns
ONSD/ETD index overall	0.28 ± 0.034	0.30 ± 0.026	0.032

Survivors: επιζώντες, non-survivors: μη επιζώντες, ONSD overall: μέσος όρος διαμέτρου του ελύτρου του οπτικού νεύρου για δεξιό-αριστερό οφθαλμό, ONSD/ETD index: μέσος όρος λόγου ONSD/ETD για δεξιό-αριστερό οφθαλμό, ns: non-significant

Όπως προκύπτει από την ανάλυση, στατιστικά σημαντική διαφορά βρέθηκε ως προς το μέσο όρο του λόγου ONSD/ETD index overall [$t(69) = -2.184, p = .032$], ενώ δε βρέθηκε στατικά σημαντική διαφορά ως προς το μέσο όρο της ONSD overall (mm). Στην Εικόνα 4, αποτυπώνεται σε θηκόγραμμα/boxplot ο μέσος όρος του λόγου ONSD/ETD δεξιού-αριστερού οφθαλμού συγκρίνοντας επιζώντες και μη- επιζώντες ασθενείς με TBI.

Εικόνα 4. BoxPlot του ONSD/ETD index μεταξύ επιζώντων και μη-επιζώντων ασθενών μεΤΒΙ



Survival: επιβίωση, index: λόγος

Για να αναζητήσουμε την πιθανή συσχέτιση των τιμών ONSD και ONSD/ETD index με την τελική έκβαση (outcome=θνητότητα), κάναμε χρήση του συντελεστή δισειριακής συσχέτισης (r_{pb}), καθώς αφορούσε ποσοτική (χ) κατηγορική μεταβλητή - ο οποίος μαθηματικά είναι ισοδύναμος με τον κλασικό τύπο του συντελεστή Pearson r . Και οι δύο μεταβλητές δεν φάνηκε τελικά να έχουν συσχέτιση με τη θνητότητα στο δείγμα μας: για ONSD [$r_{pb}(71)=0.20$, $p=0.094$] και για ONSD/ETD index [$r_{pb}(71)=0.25$, $p=0.032$].

Ελέγχοντας τη συσχέτιση της ONSD και του ONSD/ETD index με την πρώτη διαθέσιμη καταγεγραμμένη τιμή της ICP κατά την είσοδο στην ΜΕΘ προέκυψε ότι: στην πρώτη περίπτωση η συσχέτιση ήταν εν τέλει χαμηλή με [$r(71)=0.314$, $p=0.008$], ενώ στη δεύτερη [$r(71)=0.435$, $p<0.001$]. Όταν όμως επικεντρωθήκαμε στους ασθενείς εκείνους που δεν έλαβαν άμεσα (κατ' ουσίαν δεν χρειάστηκαν προ της εισαγωγής στη ΜΕΘ) κάποια νευροχειρουργική παρέμβαση, ο συντελεστής συσχέτισης του λόγου με την ICP ήταν ισχυρότερος [$r(42)=0.607$, $p<0.001$].

V. Συζήτηση

Σε μια ανασκόπηση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας, συναντήσαμε πληθώρα μελετών όπου αναζητούνται οι βέλτιστες μη επεμβατικές μέθοδοι παρακολούθησης της ενδεχομένως αυξημένης ICP ασθενών με σοβαρή TBI [46-48]. Όσο αυτό κεντρίζει το ενδιαφέρον των ερευνητών του χώρου της Εντατικολογίας, τόσο περισσότερο αναμένεται να βοηθήσει στην έγκαιρη, ταχύτερη διαδικασία διαλογής (triage) στο Τμήμα Επειγόντων και την αποτελεσματική θεραπευτική παρέμβαση στους ασθενείς αυτούς.

Όπως ήταν αναμενόμενο, το ηλικιακό group των επιζώντων ήταν σαφώς νεότερο, λαμβάνοντας υπόψη την *a priori* γνώση, πως αυτοί οι ασθενείς έχουν τις κατάλληλες προϋποθέσεις με το μέρος τους για καλύτερη πρόγνωση [13]. Επίσης, οι άνδρες και στις δύο ομάδες αποτελούσαν την πλειοψηφία, κάτι που έρχεται σε συμφωνία με τα ευρύτερα επιδημιολογικά δεδομένα για το ανδρικό φύλο ως προς τη TBI [14].

Στην παρούσα εργασία, αναζητήσαμε τις διαφορές του λόγου της διαμέτρου του ελύτρου του οπτικού νεύρου προς της εγκάρσια διάμετρο του οφθαλμού μεταξύ επιζώντων και μη επιζώντων ασθενών με TBI καθώς και τη συσχέτιση του με τη θνητότητα, ως επιπλέον προγνωστικός δείκτης. Ενώ λοιπόν αναδείξαμε μια στατιστικά σημαντική διαφορά των μέσων όρων του λόγου ONSD/ETD στις δύο ομάδες, δε βρέθηκε τελικά συσχέτιση του λόγου με τη θνητότητα. Η δε συσχέτιση του λόγου με την εκτιμώμενη αυξημένη ICP ήταν μετρίως ισχυρή, ειδικότερα στους ασθενείς που δεν χρειάστηκαν χειρουργείο.

Τα αποτελέσματα μας δεν έρχονται σε απόλυτη ομοφωνία με εκείνα προηγούμενων μελετών που αναφέραμε παραπάνω. Ως προς αυτό, παραθέτουμε τους εξής προβληματισμούς μας: καταρχάς, όπως γνωρίζουμε έως τώρα, η ONSD έχει ποικιλοτρόπως εξεταστεί ως προς τη σχέση με τη αυξημένη ICP και κατ' επέκταση με την αρνητική έκβαση (θνητότητα). Σε γενικές γραμμές, τιμές ONSD >7.0 mm καταγράφονται συνήθως σε ασθενείς με TBI και αυξημένη ICP [49]. Ωστόσο, εξακολουθεί να είναι υπό αμφισβήτηση η πιο αντιπροσωπευτική θέση για τη διενέργεια αυτών των μετρήσεων. Είναι πολύ πιθανό, λοιπόν, το εγγύτερο σημείο των 3mm από το βολβό να επηρέασε μερικώς τις μετρήσεις μας. Ίσως, να ήταν προτιμότερο να μετρηθεί η ONSD στα 8-12mm από το βολβό, όπως εξηγούν οι Vaiman και συν., [41]. Η δε τιμή της ICP που παρατίθεται στη βάση δεδομένων μας, είναι η πρώτη καταγεγραμμένη τιμή μέσω μορφοτροπέα/transducer (με παρεγχυματική παρακολούθηση). Ανεξαρτήτως αν προηγήθηκε ή όχι νευροχειρουργική παρέμβαση, η τιμή της ICP που τελικά μετρήθηκε μπορεί να ήταν ελαφρώς βελτιωμένη από την πραγματική, λόγω των λοιπών χειρισμών που μεσολάβησαν π.χ υπερυψωμένη θέση κεφαλής, οσμοθεραπεία, καταστολή και χρήση ινοτρόπων, υπεραερισμός κλπ.

Η μελέτη μας είχε σαφώς κάποιους περιορισμούς. Πρώτα απ όλα, όπως ειπώθηκε στη μεθοδολογία της εργασίας, πρόκειται για δεδομένα που συλλέχθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν στο πλαίσιο ενός Clinical Audit από μία μόνο ΜΕΘ (τη Neuro-ICU του νοσοκομείου)- σε μία μόνο 4ετία. Εξ ορισμού αναζητήθηκαν από τα ηλεκτρονικά αρχεία, ασθενείς με TBI που έχρηζαν παρακολούθηση ICP. Ωστόσο πράγματι μετά την εφαρμογή των κριτηρίων αποκλεισμού, έμειναν ουσιαστικά μόνο

73 ασθενείς (κάνοντας χρήση του univariate analysis of Variance προκύπτει: για 71 ασθενείς- υπήρχαν missing values σε 2 από τους 73, η p value είναι .032, το effectsize .065, και η observed power τελικά υπολογίζεται στο .577, δηλαδή η πιθανότητα να βρεθεί μια διαφορά που όντως υπάρχει είναι σχεδόν 58% , οπότε το beta/ Type II error εκτιμάται στο 32%. Παρά το μικρό δείγμα ασθενών που συμπεριλήφθηκαν όμως στη μελέτη, θα λέγαμε ότι οι δύο ομάδες (επιζώντων και μη-) ήταν καλά ταιριασμένες ως προς τα βασικά κλινικά δεδομένα εισαγωγής (Πίνακας 1). Εκ των πραγμάτων, σε μια τυχαιοποιημένη δειγματοληψία ασθενών της ΜΕΘ για οποιαδήποτε εργασία, είναι λογικά αναμενόμενη η αριθμητική διαφορά επιζώντων και μη-, εφόσον ο βασικός στόχος του ιατρού είναι η επιβίωση (survival). Παρόλο που οι ομάδες μας ταιριάζουν αρκετά, ένα μικρό μέγεθος δείγματος (sample size) αυξάνει πάντοτε τον κίνδυνο για σφάλμα τύπου II, δηλαδή τη μη-άρνηση της λανθασμένης μηδενικής υπόθεσης. Συγκριτικά τώρα με τη εργασία του Legrand και συν, [8] όπου διερευνήθηκε η ONSD από αξονική τομογραφία ως προγνωστικός δείκτης για ασθενείς με σοβαρή TBI, το μέγεθος του δείγματος ήταν παρόμοιο, χωρίς καν να υπάρχει ο περιορισμός της ICP monitoring, όπως σε εμάς. Οι δε Du και συν, [45] ελέγχοντας το δείκτη ONSD/ETD υπερηχογραφικά συμπεριέλαβαν δείγμα 52 ασθενών με TBI, οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε κρανιοτομή και έφεραν κατ'επέκταση καταγεγραμμένες τιμές ICP στο πλαίσιο μετεγχειρητικής παρακολούθησης.

Δεύτερον, οι μετρήσεις των τιμών για το οπτικό νεύρο, προήλθαν από δεδομένα δύο διαφορετικών αξονικών τομογράφων, διαφορετικού μεγέθους χιλιοστομετρικών τομών. Αν και επιλέχθηκε η μέτρηση στο εγγύτερο σημείο του βολβού, εν τούτοις αυτό μπορεί και πάλι να οδήγησε πιθανόν σε μη ορθές συγκρίσιμες τιμές. Τρίτον, αν και βάσει κριτηρίων εισαγωγής, ασθενείς με κάταγμα κογχικού οστού είχαν

αποκλειστεί, δεν ελήφθη υπόψη το πιθανό κάταγμα κρανίου, το οποίο μπορεί να επηρέασε τις τιμές της ICP (αν αποκλειστούν όμως σε μια μελέτη και αυτοί οι ασθενείς με TBI, αυτόματα μικραίνει αισθητά το δείγμα). Θεωρήσαμε ότι πρέπει να το συμπεριλάβουμε ως συμμεταβλητή στο μέλλον σε μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης.

Η συγκεκριμένη εργασία διενεργήθηκε στο πλαίσιο ενός Clinical Audit. Οπότε βασικός σκοπός δεν ήταν η επίδειξη ενός νέου ισχυρού προγνωστικού δείκτη για ασθενείς με TBI, αλλά να διερευνηθεί αν αυτός ο δείκτης (ο λόγος ONSD/ETD) μπορεί να θέσει σε προτεραιότητα ασθενείς που χρήζουν αυξημένης φροντίδας σε ένα τριτοβάθμιο ειδικό νοσοκομείο. Περαιτέρω συστάσεις μας για στατιστικές αναλύσεις στο μέλλον, θα μπορούσε να είναι η ανάλυση χαρακτηριστικών λειτουργίας δέκτη (Receiver operating characteristic -ROC), όπου εκτιμάται η ακρίβεια των προβλέψεων του μοντέλου (στην προκειμένη περίπτωση, πρόβλεψη θνητότητας), σχεδιάζοντας την ευαισθησία έναντι (1-ειδικότητα) ενός τεστ ταξινόμησης (δηλαδή το δείκτη ONSD/ETD) (καθώς το όριο ποικίλλει σε ολόκληρο το εύρος των αποτελεσμάτων των διαγνωστικών δοκιμών). Η πλήρης περιοχή κάτω από μια δεδομένη καμπύλη ROC, ή AUC, θα διαμορφώσει ένα σημαντικό στατιστικό στοιχείο που αντιπροσωπεύει την πιθανότητα, η πρόβλεψη μας να είναι στη σωστή σειρά όταν παρατηρείται η μεταβλητή μας. Τέλος, θα μπορούσε να ελεγχθεί η σχέση του λόγου αυτού με το βαθμό αναπηρίας των επιζώντων, όπως αυτός προκύπτει από το mRS 0-5.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή:

Η μέτρηση της διαμέτρου του ελύτρου του οπτικού νεύρου (ONSD), ως ένδειξη αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης (ICP), αποτελεί μια ολοένα και περισσότερο μελετούμενη μη επεμβατική μέθοδο. Ωστόσο, η αξιοπιστία της χρήζει περαιτέρω τεκμηρίωσης. Ο δείκτης δε της διαμέτρου του ελύτρου προς την εγκάρσια διάμετρο του οφθαλμού (ONSD/ETD) έχει φανεί πως μπορεί να αποδώσει πιο ακριβή στοιχεία όσον αφορά την εκτίμηση των αλλαγών της ICP. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να διερευνηθούν η συσχέτιση και η προγνωστική αξία του λόγου αυτού με τη θνητότητα σε ασθενείς της ΜΕΘ με βαριά τραυματική εγκεφαλική βλάβη (TBI) και με την ICP.

Μέθοδος:

Πρόκειται για αναδρομική μελέτη όπου συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με TBI που νοσηλεύτηκαν σε πολυδύναμη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) τριτοβάθμιου νοσοκομείου του Νότιου Λονδίνου. Δημογραφικά και κλινικά δεδομένα καθώς μετρήσεις απεικονιστικών ευρημάτων από αξονική τομογραφία εισαγωγής καταγράφηκαν. Η ομάδα των επιζώντων συγκρίθηκε με τους μη επιζώντες, βάσει του αξιολογήσιμου modifiedRankinScaleScore.

Αποτελέσματα:

Εβδομήντα τρεις (73) ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη με μέσο όρο ηλικίας: 42 ± 16 έτη [73% άνδρες, κλίμακα Γλασκώβης (GCS) εισαγωγής: $7,2 \pm 3,1$ και διάμεση διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ: 13 ± 8 μέρες]. Τριάντα ένα ασθενείς (42%) χρειάστηκαν άμεση νευροχειρουργική παρέμβαση προτού της εισαγωγής στη ΜΕΘ.

Η θνητότητα στη ΜΕΘ υπολογίστηκε στο 25%. Υψηλότερη ICP καταγράφηκε στην ομάδα των μη επιζώντων.

Ανευρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά του λόγου ONSD/ETD μεταξύ των δύο ομάδων, επιζώντων και μη επιζώντων [$t(69) = -2.184, p = .032$], ενώ δε βρέθηκε τελικά συσχέτιση του λόγου με την τελική έκβαση/θνητότητα [$r_{pb}(71) = 0.25, p = 0.032$].

Ελέγχοντας τη συσχέτιση της ONSD και του ONSD/ETD index με την πρώτη διαθέσιμη καταγεγραμμένη τιμή της ICP κατά την είσοδο στην ΜΕΘ προέκυψε ότι: στην πρώτη περίπτωση η συσχέτιση ήταν εν τέλει χαμηλή με [$r(71) = 0.314, p = 0.008$], ενώ στη δεύτερη [$r(71) = 0.435, p < 0.001$]. Όταν όμως επικεντρωθήκαμε στους ασθενείς εκείνους που δεν έλαβαν άμεσα κάποια νευροχειρουργική παρέμβαση, ο συντελεστής συσχέτισης του λόγου με την ICP ήταν ισχυρότερος [$r(42) = 0.607, p < 0.001$].

Συμπέρασμα:

Ο λόγος ONSD/ETD, λαμβάνοντας υπόψη και άλλες παραμέτρους του οφθαλμού και του οπτικού καναλιού, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στο μέλλον ιδανικά ως προγνωστικός δείκτης, αλλά και ως εργαλείο στο έγκαιρο και αποτελεσματικό triage των ασθενών με TBI και πιθανά αυξημένη υποκείμενη ICP.

ABSTRACT

Introduction:

The measurement of the optic nerve sheath diameter, as an indicator of elevated intracranial pressure (ICP), is a non invasive monitoring tool that is being used more commonly in recent years. The sensitivity and specificity of this method remains however inadequately investigated. Furthermore, the ratio of the optic nerve sheath diameter (ONSD) divided by eyeball transverse diameter (ETD) has been shown to have the capacity of providing more accurate information with regards to changes in ICP. The aim of this study is to investigate the correlation and prognostic value of the ONSD/ETD ratio in relation with Intensive Care Unit (ICU) mortality in patients with severe TBI as well as ICP monitoring.

Methods:

This is a retrospective study involving patients with traumatic brain injury (TBI) who were admitted to the Neuro ICU of a South London University Hospital. Demographic and clinical data were recorded as well as measurements derived from CT scans conducted at admission to the emergency department. Survivors were compared to non survivors based on the modified Rankin score.

Results:

73 patients were included in the study with a mean age of 42 ± 16 years, 73 % male, admission GCS : $7,2 \pm 3,1$ with a median ICU stay at 13 ± 8 days. ICU mortality was 25%. Higher values of ICP were observed in the non-survivor group.

We discovered a statistically significant difference of the ONSD/ETD ratio between survivors and non survivors [t (69) = -2.184, p = 0.032] with no correlation to mortality [$r_{pb}(71) = 0.25$, p = 0.032].

Examining the correlation of the ONSD and the ONSD / ETD index with the first available recorded value of ICP upon entering the ICU, it emerged that: in the first case the correlation was ultimately low with [$r(71) = 0.314$, p = 0.008], while in the second [$r(71) = 0.435$, p < 0.001]. However, when we focused on those patients who did not receive immediate neurosurgery, the correlation coefficient of ONSD/ETD index with ICP was stronger [$r(42) = 0.607$, p < 0.001].

Conclusion:

The ONSD/ETD ratio , taking into account other eyeball and optic nerve parameters, could be used , not only as a prognostic indicator but also as an early and effective triage tool in patients with TBI and potentially increased ICP.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir* 2006;148:255-268.
2. Rudehill A, Bellander B-M, Weitzberg E, Bredbacka S, Backheden M, Gordon E. Outcome of traumatic brain injuries in 1,508 patients: impact of prehospital care. *J Neurotrauma* 2002;19:855-868.
3. Roozenbeek B, Chiu YL, Lingsma HF, et al. Predicting 14 day mortality after severe traumatic brain injury: application of the IMPACT models in the brain trauma foundation TBI-trac New York database. *J Neurotrauma* 2012;29:1306–12.
4. Murray GD, Butcher I, McHugh GS, et al. Multivariable prognostic analysis in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma* 2007; 24:329-337.

5. Steyerberg EW, Mushkudiani N, Perel P, et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. *PLoS Med* 2008;5:e165.
6. Geeraerts T, Launey Y, Martin L, et al. Ultrasonography of the optic nerve sheath may be useful for detecting raised intracranial pressure after severe brain injury. *Intensive Care Med* 2007;33:1704-1711.
7. Soldatos T, Karakitsos D, Chatzimichail K, Papathanasiou M, Gouliamos A, Karabinis A. Optic nerve sonography in the diagnostic evaluation of adult brain injury. *CritCare* 2008;12:R67.
8. Legrand A, Jeanjean P, Delanghe F, Peltier J, Lecat B, Dupont H. Estimation of optic nerve sheath diameter on an initial brain computed tomography scan can contribute prognostic information in traumatic brain injury patients. *CritCare* 2013;17:R61.
9. Vaiman M, Gottlieb P, Bekerman I. Quantitative relations between the eyeball, the optic nerve, and the optic canal important for intracranial pressure monitoring. *HeadFaceMed* 2014;10-32.
10. Bekerman I, Sigal T, Kimiagar I, Ben Ely A, Vaiman M. The quantitative evaluation of intracranial pressure by optic nerve sheath diameter/eye diameter CT measurement *Am J Emerg Med* 2016;34:2336-2342
11. NIH National Institute of Neurological Disorder and Stroke. Traumatic Brain Injury Information Page. Downloaded from <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Traumatic-Brain-Injury-Information-Page/>
12. Menon DK, Schwab K, Wright DW, et al. Position statement: definition of traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91:1637–1640.

13. Peeters W, van den Brande R, Polinder S, et al. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochir (Wien)* 2015;157:1683-96.
14. Majdan M, Plancikova D, Brazinova A, et al. Epidemiology of traumatic brain injuries in Europe: a cross-sectional analysis. *Lancet Public Health* 2016;1:e76-e83.
15. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974;2:81.
16. Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, et al. The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. *J Neurotrauma* 1992;9 Suppl 1:S287.
17. Maas AI, Hukkelhoven CW, Marshall LF, Steyerberg EW. Prediction of outcome in traumatic brain injury with computed tomographic characteristics: a comparison between the computed tomographic classification and combinations of computed tomographic predictors. *Neurosurgery* 2005; 57:1173.
18. Moen KG, Skandsen T, Folvik M, et al. A longitudinal MRI study of traumatic axonal injury in patients with moderate and severe traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83:1193.
19. Diringner MN, Videen TO, Yundt K, et al. Regional cerebrovascular and metabolic effects of hyperventilation after severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2002; 96:103.
20. Baehr M., Frocher M. Duus' Εντοπιστική Διάγνωση στη Νευρολογία Ιατρικές Εκδόσεις Κωνσταντάρας, 4η Έκδοση, Αθήνα 2009
21. Li HP, Lin YN, Cheng ZH, Qu W, Zhang L, Li QY. Intracranial-to-central venous pressure gap predicts the responsiveness of intracranial pressure to

- PEEP in patients with traumatic brain injury: a prospective cohort study. *BMC Neurol* 2020;20:234.
22. Mokri B. The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology* 2001;56:1746-8.
 23. Stocchetti N, Maas A. Traumatic intracranial hypertension. *N Engl J Med* 2014;370:2121–2130.
 24. Whiteley W, Al-Shahi R, Warlow CP, et al. CSF opening pressure: reference interval and the effect of body mass index. *Neurology* 2006;67:1690.
 25. Bullock M, Povlishock J. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2007;24(suppl 1):S1–S106.
 26. Plum F, Posner J. *The Diagnosis of Stupor and Coma*, 3rd ed, FA Davis, Philadelphia 1980.
 27. O'Sullivan MG, Statham PF, Jones PA, et al. Role of intracranial pressure monitoring in severely head-injured patients without signs of intracranial hypertension on initial computerized tomography. *J Neurosurg* 1994; 80:46.
 28. Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH. Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results. *J Neurosurg* 1995;83:949-62
 29. Ghajar J. Intracranial pressure monitoring techniques. *NewHoriz* 1995;3:395.
 30. Λογοθέτης I, Μυλωνά I : ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ ΛΟΓΟΘΕΤΗ, UniversityStudioPress, 5η έκδοση, Θεσσαλονίκη 2016
 31. Vilensky, Joel; Robertson, Wendy; Suarez-Quian, Carlos (2015). *The Clinical Anatomy of the Cranial Nerves: The Nerves of "On Olympus Towering Top"*. Ames, Iowa: Wiley-Blackwell. ISBN 978-1118492017.
 32. Selhorst JB, Chen Y. "The Optic Nerve". *SeminNeurol* 2009;29:29-35.

33. Mukherjee N, El-Dairi MA, Bhatti MT. OpticNerveSheathFenestration. US OphthalmicReview 2013;6:125–131
34. Schirmer CM, Hedges TR, 3rd. Mechanisms of visual loss in papilledema. Neurosurg Focus 2007;23:E5.
35. Sekhon MS, McBeth P, Zou J, et al. Association between optic nerve sheath diameter and mortality in patients with severe traumatic brain injury. Neurocrit Care 2014;21:245-252.
36. Brain Trauma Foundation, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. I. Blood pressure and oxygenation. J Neurotrauma 2007;24(Suppl 1):S7–13
37. Moretti R, Pizzi B. Optic nerve ultrasound for detection of intracranial hypertension in intracranial hemorrhage patients: confirmation of previous findings in a different patient population. J NeurosurgAnesthesiol 2009;21:16.
38. Hansen HC, Helmke K. The subarachnoid space surrounding the optic nerves. An ultrasound study of the optic nerve sheath. SurgRadiolAnat 1996;18:323-8.
39. Kimberly HH, Shah S, Marill K, Noble V. Correlation of optic nerve sheath diameter with direct measurement of intracranial pressure. AcadEmergMed 2008;15:201-204
40. Unsold R, De Groot J, Newton TH. Images of the optic nerve: anatomic–CT correlation. AJR Am J Roentgenol 1980;135:767-773.
41. Vaiman M, Abuita R, Bekerman I. Optic nerve sheath diameters in healthy adults measured by computer tomography Int J Ophthalmol 2015;8:1240-4.
42. Martinez-Conde S, Macknik SL. Fixation eye movements across vertebrates: comparative dynamics, physiology, and perception. J Vis 2008, 8(14):28.1–16.

43. Tomlinson A, Phillips CI: Applanation tension and axial length of the eyeball. *Brit J Ophthal* 1970, 54:548–553.
44. Prado PA, Ribeiro EC, De Angelis MA, Smith RL. Biometric study of the optic canal during cranial development. *Orbit* 2007;26:107–11.
45. Du J, Deng Y, Li H, et al. Ratio of Optic Nerve Sheath Diameter to Eyeball Transverse Diameter by Ultrasound Can Predict Intracranial Hypertension in Traumatic Brain Injury Patients: A Prospective Study. *Neurocrit Care* 2020;32:478-485.
46. Manno EM. Transcranial Doppler ultrasonography in the neurocritical care unit. *CritCareClin* 1997;13:79-104.
47. Michaeli D, Rappaport ZH. Tissue resonance analysis; a novel method for noninvasive monitoring of intracranial pressure. Technicalnote. *J Neurosurg* 2002;96:1132-7.
48. Reid A, Marchbanks RJ, Bateman DE, Martin AM, Brightwell AP, Pickard JD. Mean intracranial pressure monitoring by a non-invasive audiological technique: a pilot study. *J NeurolNeurosurgPsychiatry* 1989;52:610-2.
49. Rajajee V, Fletcher JJ, Rochlen LR, Jacobs TL. Comparison of accuracy of optic nerve ultrasound for the detection of intracranial hypertension in the setting of acutely fluctuating vs stable intracranial pressure: posthoc analysis of data from a prospective, blinded single center study. *CritCare* 2012,16:R79.