

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α΄ Νευροχειρουργική Κλινική

Καθηγητής Γ. Στράντζαλης



ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΚΑΙ ΥΠΕΡΗΧΟΤΟΜΟΓΡΑΦΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ
ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑΣ ΠΙΕΣΗΣ ΣΕ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΖΩΙΚΟ
ΜΟΝΤΕΛΟ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ**

ΚΑΣΑΠΑΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ

ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ

ΑΘΗΝΑ
12 – 2022

Παραχωρείται άδεια χρήσης του ψηφιακού αρχείου

Στοιχεία Διδακτορικής Διατριβής

Ημερομηνία αίτησης για εκπόνηση της διατριβής: 28/05/2012

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής: 18/07/2012

Ημερομηνία ορισμού του θέματος: 29/10/2012

Πρώτη έκθεση προόδου: 26/09/2014

Αντικατάσταση επιβλέποντος Καθηγητή (κος Στράντζαλης στη θέση του κου Δουζίνα) και προσθήκη νέου μέλους στην τριμελή επιτροπή (κος Μεντζελόπουλος): 02/06/2021

Δεύτερη έκθεση προόδου: 16/07/2021

Τρίτη έκθεση προόδου: 04/01/2022

Ημερομηνία ορισμού επταμελούς εξεταστικής επιτροπής: 25/01/2023

Μέλη τριμελούς επιτροπής

Στράντζαλης Γεώργιος

Καθηγητής Νευροχειρουργικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Α' Νευροχειρουργική Κλινική

Κουράκλης Γρηγόριος

Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Β' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική

Μεντζελόπουλος Σπυρίδων

Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Α' Κλινική Εντατικής Θεραπείας

Μέλη τριμελούς επιτροπής

Στράντζαλης Γεώργιος, Καθηγητής Νευροχειρουργικής

Κουράκλης Γρηγόριος, Καθηγητής Χειρουργικής

Μεντζελόπουλος Σπυρίδων, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας

Πιάγκου Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ανατομίας

Μάγειρα Ελένη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας

Βασιλειάδης Ιωάννης, Αναπληρωτής Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας

Σταυρινού Λάμπης, Επίκουρος Καθηγητής Νευροχειρουργικής

ΌΡΚΟΣ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ

Ορκίζομαι στον θεό Απόλλωνα τον ιατρό και στον θεό Ασκληπιό και στην Υγεία και στην Πανάκεια και επικαλούμενος τη μαρτυρία όλων των θεών ότι θα εκτελέσω κατά τη δύναμη και την κρίση μου τον όρκο αυτόν και τη συμφωνία αυτή.

Να θεωρώ τον διδάσκαλό μου της ιατρικής τέχνης ίσο με τους γονείς μου και την κοινωνία του βίου μου. Και όταν χρειάζεται χρήματα να μοιράζομαι μαζί του τα δικά μου. Να θεωρώ την οικογένειά του αδέρφια μου και να τους διδάσκω αυτήν την τέχνη αν θέλουν να την μάθουν χωρίς δίδακτρα ή άλλη συμφωνία.

Να μεταδίδω τους κανόνες ηθικής, την προφορική διδασκαλία και όλες τις άλλες ιατρικές γνώσεις στους γιους μου, στους γιους του δασκάλου μου και στους εγγεγραμμένους μαθητές που πήραν τον ιατρικό όρκο, αλλά σε κανέναν άλλο.

Θα χρησιμοποιώ τη θεραπεία για να βοηθήσω τους ασθενείς κατά τη δύναμη και την κρίση μου, αλλά ποτέ για να βλάψω ή να αδικήσω. Ούτε θα δίνω θανατηφόρο φάρμακο σε κάποιον που θα μου το ζητήσει, ούτε θα του κάνω μια τέτοια υπόδειξη.

Παρομοίως, δεν θα εμπιστευτώ σε έγκυο μέσο που προκαλεί έκτρωση. Θα διατηρώ αγνή και άσπιλη και τη ζωή και την τέχνη μου. Δεν θα χρησιμοποιώ νυστέρι ούτε σε αυτούς που πάσχουν από λιθίαση, αλλά θα παραχωρώ την εργασία αυτή στους ειδικούς της τέχνης.

Σε όσα σπίτια πηγαίνω, θα μπαίνω για να βοηθήσω τους ασθενείς και θα απέχω από οποιαδήποτε εσκεμμένη βλάβη και φθορά, και ιδίως από γενετήσιες πράξεις με άνδρες και γυναίκες, ελεύθερους και δούλους. Και όσα τυχόν βλέπω ή ακούω κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή και πέρα από τις επαγγελματικές μου ασχολίες στην καθημερινή μου ζωή, αυτά που δεν πρέπει να μαθευτούν παραέξω δεν θα τα κοινοποιώ, θεωρώντας τα θέματα αυτά μυστικά.

Αν τηρώ τον όρκο αυτό και δεν τον παραβώ, ας χαίρω πάντοτε υπολήψεως ανάμεσα στους ανθρώπους για τη ζωή και για την τέχνη μου. Αν όμως τον παραβώ και επιορκήσω, ας πάθω τα αντίθετα.

Στους γιους μου, Γιώργο και Δημήτρη

Στη σύντροφό μου, Πολένα

Στους γονείς μου και την αδελφή μου

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής μου, θέλω να εκφράσω την ευγνωμοσύνη στους ανθρώπους που συνέβαλλαν ουσιαστικά στην ολοκλήρωση της προσπάθειας αυτής.

Ευχαριστώ θερμά τους Καθηγητές Γεώργιο Στράντζαλη, Γρηγόριο Κουράκλη και Σπυρίδων Μεντζελόπουλο που ως μέλη της τριμελούς επιτροπής υπήρξαν καθοριστικοί αρωγοί στην προσπάθεια αυτή.

Επίσης θέλω να ευχαριστήσω τον Καθηγητή κο Δουζίνα ως οποίος κατείχε πρωταρχικό ρόλο στη σύλληψη του ερευνητικού πρωτοκόλλου και την υλοποίηση της πειραματικής διαδικασίας.

Ιδιαίτερα ευχαριστώ τον συνάδελφο Δημήτριο Καρακίτσο, Παθολόγο-Εντατικολόγο, γιατί με την επιστημονική του κατάρτιση και την μεγάλη συγγραφική-ερευνητική εμπειρία συνέβαλλε καθοριστικά τόσο στη σύλληψη όσο και την υλοποίηση της συγκεκριμένης πειραματικής εργασίας.

Θέλω επίσης να επισημάνω τον ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο του συνάδελφου Νικόλαου Πεντίλα, ο οποίος ως αναισθησιολόγος μετείχε ουσιαστικά στην πειραματική διαδικασία αναλαμβάνοντας εξ ολοκλήρου τη διαδικασία της αναισθησίας των ζώων.

Τέλος, θερμά ευχαριστώ στον Απόστολο Παπαλόη, ο οποίος ως Διευθυντής του Ερευνητικού και Πειραματικού Κέντρου ELPEN υπήρξε αρωγός στην προσπάθειά μας για την διενέργεια των πειραμάτων.

Κασάπας Κωνσταντίνος

Προσωπικά στοιχεία

- **Όνομα πατρός:** Γεώργιος
- **Ημερομηνία γεννήσεως:** 12-05-1982
- **e-mail:** kostaskasapas@gmail.com

Σπουδές

- Ιούλιος 2007: **Πτυχίο Ιατρικής** με βαθμό «Λίαν καλώς» (ακριβής βαθμός 7.62)
- Οκτώβριος 2001: Εισαγωγή με το σύστημα των Πανελλαδικών Εξετάσεων στην **Ιατρική Σχολή** του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Μεταπτυχιακός τίτλος σπουδών

- **Κλινική και Πειραματική Νευροχειρουργική**
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών
Ιανουάριος 2020 – Δεκέμβριος 2021

Δημοσιεύσεις σε διεθνή περιοδικά

- *Distal Posterior Cerebral Artery Ruptured Aneurysm: A Rare Case Report and Review of Literature.*
Kasapas K, Malli A, Charitos D, Georgakoulias N.
Asian J Neurosurg. 2022
- *Posterior Circulation Ischemic Stroke Secondary to High-Grade Glioma: A Rare Case Report and Review of the Literature.*
Kasapas K, Malli A, Kassioti E, Valkimadi P
Cureus, 2020
- *Sporadic Pituitary Stalk Hemangioblastoma: A Rare Case Report and Review of the Literature.*
Kasapas K., Malli A., Sfikas S., Georgakoulias N.
Cureus, 2020
- *Duplication of the dura as a cause of anterior thoracic spinal cord herniation. A case report.*
Gkekas N, Kasapas K, Sioutos P, Georgakoulias N.
British Journal of Neurosurgery, 2017
- *Hydrocephalus due to Membranous Obstruction of*

Magendie's Foramen.

Kasapas K, Varthalitis D, Georgakoulias N, Orphanidis G.
Journal of Korean Neurosurgical Society, 2015

- *Invasive and Ultrasound Based Monitoring of the Intracranial Pressure in an Experimental Model of Epidural Hematoma Progressing towards Brain Tamponade on Rabbits.*
Kasapas K, Diamantopoulou A, Pentilas N, et al.
The Scientific World Journal, 2014
- *Successful management of a combined abdominal and thoracic trauma with rectal impalement: Report of a case.*
Kasapas K, Daskalaki A, Kaimasidis G, Chalkiadakis G.
Case Reports in Surgery, 2013
- Ιανουάριος 2020 έως Δεκέμβριος 2022
Επικουρικός Επιμελητής Νευροχειρουργός
Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»
- Φεβρουάριος 2019 έως Νοέμβριος 2019
Επιμελητής Νευροχειρουργός
Ιατρικό Κέντρο Αθηνών
- Σεπτέμβριος 2018 έως Φεβρουάριος 2019
Επιμελητής Νευροχειρουργός
Νοσοκομείο Metropolitan
- Φεβρουάριος 2018 έως Απρίλιος 2018
Clinical Fellow
King's College Hospital, London
- Μάιος 2016 έως Ιούλιος 2017
Επιμελητής Νευροχειρουργός
Ιατρικό Κέντρο Αθηνών
- Νοέμβριος 2011 έως Φεβρουάριος 2016
Ειδικευόμενος Νευροχειρουργός
Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»
- Μάιος 2011 – Νοέμβριος 2011
Ειδικευόμενος Νευρολογίας
Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»
- Φεβρουάριος 2009 – Αύγουστος 2010

*Εκπαιδευτικά
σεμινάρια*

Ειδικευόμενος Γενικής Χειρουργικής
B' Χειρουργική Κλινική
Γενικό Νοσοκομείο Χανίων

- Οκτώβριος 2022 - Δεκέμβριος 2022: **Πρακτική Άσκηση Μικροχειρουργικής** (3μηνη)
- Μάιος 2022: **Skull base hands-on course**
Νευροχειρουργική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών
- Μάιος 2022: **White matter dissection**
Νευροχειρουργική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών
- Οκτώβριος 2021: **Skull base hands-on course**
Νευροχειρουργική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών
- Οκτώβριος 2021: **White matter dissection**
Νευροχειρουργική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών
- Νοέμβριος 2014: **Microvascular Hands - on workshop**
- Μάιος 2009: **Μαζικά ατυχήματα - Προνοσοκομειακή αντιμετώπιση»**
Σχολή Πρώτων Βοηθειών και Επείγουσας Ιατρικής, Κρήτη
- Οκτώβριος 2008: **Advanced Trauma Life support (ATLS)**
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Ξένες γλώσσες

- *Αγγλική γλώσσα*: Certificate of **Proficiency** in English,
University of Cambridge
- *Αγγλική γλώσσα*: **ELTS 7.5** overall score
University of Cambridge
- *Γερμανική γλώσσα*: **Zertifikat** Deutsch,
Goethe Institut

Γνώσεις Η/Υ

- **ECDL Core Certificate Syllabus 4.0** (basic concepts of IT,
using a computer/managing file, word processing,
spreadsheets, databases, presentation, information/communication)

Μονογραφίες

- «*Εμβryo με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (IUGR)*»

κατά τη
διάρκεια των
σπουδών

Β΄ Πανεπιστημιακή κλινική Γυναικολογίας και Μαιευτικής
Πανεπιστημίου Αθηνών
Μάιος 2007

- «Καρκίνος του μαστού»
Γ΄ Πανεπιστημιακή κλινική Παθολογίας
Πανεπιστήμιο Αθηνών
Δεκέμβριος 2006
- «Άνθρακας : Επαγγελματική νόσος και όπλο βιοτρομοκρατίας»
Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας
Πανεπιστήμιο Αθηνών
Μάιος 2005
- «Μυκητιασικές λοιμώξεις σε ανοσοκατασταλμένους»
Έδρα Μικροβιολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών
Ιούνιος 2004

Ανακοινώσεις
σε διεθνή
συνέδρια

- *Primary CNS lymphoma of foramen magnum – a rare case report and literature review.*
Malli A, Papakonstantinou K, Karydakakis P, Georgis P, Kasapas K, Paidakakos N, Georgakoulias N.
EANS Belgrade
16-20 October 2022
- *Distal posterior cerebral artery ruptured aneurysm: a rare case report and review of the literature.*
Kasapas K, Malli A, Charitos D, Georgakoulias N.
EANS Belgrade
16-20 October 2022
- *Giant frontal sinus mucocele presenting as a subcutaneous forehead mass following delayed facial trauma.*
Kasapas K, Malli A.
EANS Belgrade
16-20 October 2022
- *Multimodality treatment of giant basilar artery aneurysm. A case report of endoscopic transphenoidal transclival aneurysm sac and coils removal after craniotomy for trapping and bypass.*
Charitos D, Andreou A, Lagios K, Zlatanov CG, Kasapas K et al.

eEANS Neurosurgery in Translation

3-7 October 2021

- *Enlarged suprameatal tubercle as the primary cause of trigeminal neuralgia: our 5-year experience of cases.*
Malli A, Melissaris S, Charitos D, Zlatanog CG, Kasapas K, Georgakoulias N.
eEANS Neurosurgery in Translation
3-7 October 2021
- *Mini pterional craniotomy for the treatment of multiple unruptured intracranial aneurysms. a single institution experience of 23 cases treated over a period of 2 years.*
Charitos D, Malli A, Melissaris S, Georgis P, Raftopoulou E, Karakostas C, Zlatanog CG, Kasapas K, Georgakoulias N.
eEANS Neurosurgery in Translation
3-7 October 2021
- *Correlation between uric acid and mortality in elderly patients with acute stroke under non-invasive treatment: a retrospective study.*
Kasapas K, Valkimadi PE, Pagoni S, Avgeri A.
11th International Congress of Internal Medicine
4 July – 6 July 2021, Athens, Greece
- *Magendie's foramen obstruction as a rare cause of hydrocephalus.*
Kasapas K, Georgakoulias N.
eEANS Beyond Borders Virtual Congress
19-21 October 2020
- *Posterior cerebral artery ischemic stroke secondary to glioblastoma.*
K. Kasapas K, Valkimadi PE.
eEANS Beyond Borders Virtual Congress
19-21 October 2020
- *Ultrasound based monitoring of intracranial pressure in an experimental model of epidural hematoma.*
Kasapas K.
eEANS Beyond Borders Virtual Congress
19-21 October 2020
- *Endoscopic transoral decompression and posterior C1-C2 fusion for rheumatoid atlanto-axial subluxation.*
Kasapas K, Charitos D, Zlatanog CG, Paidakakos N.

eEANS Beyond Borders Virtual Congress
19-21 October 2020

- *Fenestration of a para-axial arachnoid cyst and subsequent stent placement via an endoscopic transcallosal approach.*

Kasapas K, Charitos D, Malli A, Paidakakos N.

eEANS Beyond Borders Virtual Congress
19-21 October 2020

- *Combined single stage transbasal microscopic and transnasal endoscopic approach for the management of intra-extracranial anterior cranial base tumors.*

Paidakakos N, Kasapas K, Melissaris S, Zlatanov CG,
Karakostas C, Valadakis V, Georgakoulias N.

eEANS Beyond Borders Virtual Congress
19-21 October 2020

- *Diffuse intracranial hemorrhage and new onset posterior circulation infraction after cranioplasty with titanium custom-made mesh presented with status epilepticus.*

Charitos D, Kasapas K, Karakostas C.

eEANS Beyond Borders Virtual Congress
19-21 October 2020

- *Cognitive and functional improvement after shunt placement. Five-year outcome analysis in 49 patients suffered idiopathic normal pressure hydrocephalus.*

Sfikas S, Kasapas K, Katsianis D, Valadakis V, Orfanides G.
5th Meeting of the International Society of Hydrocephalus
and CSF Disorders

29 June – 2 July 2013

Athens, Greece

Μέλος

- Ελληνική Νευροχειρουργική Εταιρεία
- Ιατρικός Σύλλογος Αθηνών
- Ιατρικός Σύλλογος Αγγλίας

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη στα ελληνικά	XIV
Περίληψη στα αγγλικά	XVI

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή – Ορισμός	1
---------------------------------	----------

Ιστορική αναδρομή

Εγκεφαλονωτιαίο υγρό	1
Ενδοκράνια υπέρταση	2
Παρακολούθηση ICP	3
Εισαγωγή επεμβατικών τεχνικών ICP	4

Ενδοκράνια πίεση – όγκος	5
---------------------------------------	----------

Εγκεφαλική αιματική ροή – Αυτορρύθμιση του εγκεφάλου	6
---	----------

Ενδοκράνια υπέρταση

Παθοφυσιολογία	11
Αιτιολογία - Μηχανισμοί	13
Συμπτώματα και σημεία	14

Τραυματική βλάβη εγκεφάλου

Ταξινόμηση	17
Παθοφυσιολογία	26
Θεραπευτική προσέγγιση	41

Εγκεφαλικό οίδημα	50
--------------------------------	-----------

Επεμβατική παρακολούθηση ICP

Ενδείξεις μέτρησης ICP	52
Πλεονεκτήματα μέτρησης ICP.....	53
Κίνδυνοι και περιορισμοί μέτρησης ICP	53
Κυματομορφές ICP	55

Μη επεμβατική παρακολούθηση ICP

Υπολογιστική τομογραφία εγκεφάλου	58
Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου	61
Διακρανιακό υπερηχοτομογράφημα τύπου Doppler	61
Διάμετρος θήκης οπτικού νεύρου	80
Ταχύτητα συστολής κόρης	88

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σκοπός της μελέτης	95
Υλικό - Μέθοδος	
Τιμές αναφοράς ζωτικών σημείων και υπολοίπων παραμέτρων	95
Στάδια τυποποίησης της πειραματικής διαδικασίας	95
Διασωλήνωση υπό γενική αναισθησία	96
Διενέργεια κρανιοανατρήσεων για τοποθέτηση καθετήρων	97
Υπερηχοτομογραφικές μετρήσεις	98
Τυποποίηση πειραματικής διαδικασίας για την καταγραφή της ICP	99
Στατιστική ανάλυση	103
Αποτελέσματα	103
Συζήτηση	110
Συμπέρασμα	115
Βιβλιογραφία	116

Περίληψη

Εισαγωγή: Η αυξημένη ενδοκράνια πίεση αποτελεί μια σημαντική και δυνητικά θανατηφόρα επιπλοκή στην τραυματική βλάβη εγκεφάλου και εμφανίζεται στα πλαίσια ανάπτυξης των δευτερογενών βλαβών. Η πρώιμη και στοχευμένη θεραπεία της ενδοκράνιας υπέρτασης μπορεί να συνεισφέρει στην καλύτερη πρόγνωση του ασθενούς. Στην κατεύθυνση αυτή, τόσο οι επεμβατικές όσο και οι μη επεμβατικές μέθοδοι παρακολούθησης της ενδοκράνιας πίεσης διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αναγνώριση και την παρακολούθηση των μεταβολών της. Εάν και η τοποθέτηση καθετήρα ενδοκράνιας πίεσης παραμένει η μέθοδος εκλογής, τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί, μεταξύ άλλων μεθόδων, σημαντικές υπερηχοτομογραφικές παράμετροι νευροπαρακολούθησης.

Σκοπός: Στην παρούσα μελέτη, προσπαθήσαμε να προκαλέσουμε αυξημένη ενδοκράνια πίεση σε πειραματόζωα μέσω τραυματικής βλάβης εγκεφάλου (επισκληρίδιο αιμάτωμα). Συσχετίσαμε τις τιμές της επεμβατικής μέτρησης της ενδοκράνιας υπέρτασης (ενδοπαρεγχυματικός καθετήρας) σε συνάρτηση με τα ευρήματα των εξής υπερηχοτομογραφικών μεθόδων: διακρανιακό υπερηχοτομογράφημα τύπου Doppler (Transcranial color-coded-Doppler - TCCD), διάμετρος της θήκης του οπτικού νεύρου (Optic Nerve Sheath Diameter, ONSD) και ταχύτητα συστολής της κόρης (Pupil Constriction Velocity – PCV) μετά από το φωτοκινητικό αντανακλαστικό (Pupillary Light Reflex-PLR). Με τον τρόπο αυτό επιδιώξαμε να καταλήξουμε σε στατιστικά σημαντικά δεδομένα τα οποία θα ισχυροποιήσουν τη χρησιμότητα των μη επεμβατικών μεθόδων μέτρησης της ενδοκράνιας πίεσης στην κλινική πράξη σε σχέση με την ήδη αποδεδειγμένη χρήση των επεμβατικών μεθόδων.

Υλικό και μέθοδος: Συνολικά στις τελικές αναλύσεις συμπεριελήφθησαν 20 ενήλικα κουνέλια. Αρχικά η διαδικασία περιλάμβανε την εισαγωγή στην αναισθησία και τη διασωλήνωση του ζώου, καθώς και την καταγραφή των αρχικών ζωτικών σημείων, της διαμέτρου της κόρης του οφθαλμού και του φωτοκινητικού αντανακλαστικού. Στη συνέχεια ακολούθησε η διενέργεια αμφοτερόπλευρων κρανιοανατρήσεων και η τοποθέτηση ενδοπαρεγχυματικού καθετήρα για τη μέτρηση της ICP και η τοποθέτηση επισκληρίδιου καθετήρα για την πρόκληση του επισκληρίδιου αιματώματος. Ακολούθως, διενεργήθηκε σταδιακή έγχυση αυτόλογου αίματος στον επισκληρίδιο καθετήρα και καταγραφή των τιμών της ενδοκράνιας πίεσης μέσω του καθετήρα.

Το βασικό τμήμα της διαδικασίας περιλάμβανε τις υπερηχοτομογραφικές μελέτες καταγραφής της ενδοκράνιας πίεσης μέσω του TCCD στη μέση εγκεφαλική αρτηρία, του δείκτη παλμικότητας PI, της διαμέτρου του ελύτρου του οπτικού νεύρου και της ταχύτητας συστολής της κόρης.

Αποτελέσματα: Κατά τη φάση εμφάνισης της ενδοκράνιας υπέρτασης, όπως αυτή καταγράφηκε μέσω των κλινικών σημείων, παρατηρήθηκε ταυτόχρονη αύξηση των μετρήσεων από τον ενδοπαρεγχυματικό καθετήρα, καθώς επίσης και σημαντική αύξηση του PI και του ONSD μέσω του U/S. Σημαντική μείωση επίσης σημειώθηκε στην ταχύτητα συστολής της κόρης του οφθαλμού μετά από το PRL test. Αξίζει να σημειωθεί ότι η συνεχής αύξηση της ICP συνδυάστηκε με μία σταθερή αύξηση του PI έως τη στιγμή του εγκατεστημένου πλέον εκσεσημασμένου εγκεφαλικού εγκολεασμού οπότε και δεν μπορούσαν πλέον να καταγραφούν τιμές PI.

Συμπεράσματα: Με την ολοκλήρωση του συγκεκριμένου ερευνητικού πρωτοκόλλου καταφέραμε να καταλήξουμε σε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στις μη επεμβατικές και τις επεμβατικές μεθόδους μέτρησης της ενδοκράνιας πίεσης σε ένα πειραματικό ζωικό μοντέλο τραυματικής βλάβης εγκεφάλου. Το PI μέσω του TCD, το ONSD και το PCV μέσω του PRL test φάνηκαν να σχετίζονται σημαντικά με την μετρούμενη ICP μέσω του ενδοπαρεγχυματικού καθετήρα. Αυτή η επιστημονική παρατήρηση μπορεί να καθιερωθεί ως λογική υπερηχοτομογραφικού πρωτοκόλλου σε μονάδες εντατικής θεραπείας σε ασθενείς με ενδοκράνια υπέρταση στην καθημερινή πρακτική. Αδιαμφισβήτητα, η μη επεμβατική νευροπαραμέτρηση αποτελεί ένα ευρύ πεδίο έρευνας πολλά υποσχόμενο που μπορεί να συντελέσει στην καλύτερη δυνατή αντιμετώπιση ενός διασωληνωμένου ασθενή. Σαφέστατα, περαιτέρω έρευνα είναι επιβεβλημένη ώστε πλήρως να διευκρινίσουμε το ρόλο και εν τέλει να καθιερώσουμε το υπερηχοτομογράφημα στον τομέα της νευροπαραμέτρησης.

Summary

Introduction: Increased intracranial pressure (ICP) is an important and potentially fatal complication of traumatic brain injury and occurs in the context of the development of secondary traumatic brain lesions. Early and targeted treatment of intracranial hypertension can contribute to a better patient prognosis. In this direction, both invasive and non-invasive intracranial pressure monitoring methods play an important role in identifying ICP and monitoring its changes. Although placement of an intracranial pressure catheter remains the gold standard, in recent years, among other methods, ultrasound methods they are constantly gaining ground to the field of neuromonitoring.

Purpose: In the present study, we attempted to induce increased intracranial pressure in experimental animals through traumatic brain injury (epidural hematoma). We correlated the values of the invasive measurement of intracranial hypertension via the intraparenchymal catheter in relation to the findings of the following sonographic methods: transcranial color-coded-Doppler (TCCD), optic nerve sheath diameter, ONSD) and Pupil Constriction Velocity (PCV) after a pupillary light reflex (PLR). In this way, we tried to conclude to statistically significant data that will strengthen the usefulness of non-invasive ICP monitoring methods in clinical practice, in relation to the already proven use of invasive methods.

Materials and Methods: A total of 20 adults rabbits were included in the final analyses. Initially the procedure included anesthetizing and intubating the animal, as well as recording of initial vital signs, pupil diameter and pupillary light reflex. This was followed by bilateral burr holes and placement of an intraparenchymal catheter to measure ICP and placement of an epidural catheter to induce epidural hematoma. Subsequently, autologous blood was gradually injected into the epidural catheter and intracranial pressure values were recorded through the intraparenchymal catheter. The main part of the procedure included the ultrasonographic studies of intracranial pressure through TCCD in the middle cerebral artery, PI pulsatility index, optic nerve sheath diameter and pupillary constriction velocity.

Results: During the initial phase of intracranial hypertension, as recorded through clinical signs, there was a simultaneous increase in ICP measurements, as well as a significant increase in PI and ONSD. A significant decrease was also noted in the pupillary constriction velocity after the PRL test. It is worth noting that the continuous

increase in ICP was combined with a constant increase in PI until the point that a brain herniation was established (by that time PI values could no longer be recorded).

Discussion: Upon completion of the specific research protocol, we were able to conclude to a statistically significant correlation between the non-invasive and invasive methods of measuring intracranial pressure in an experimental animal model of traumatic brain injury. PI induced by TCD, ONSD and PCV after PRL test appeared to be significantly related to invasive ICP monitoring. This scientific observation can be established as a rationale of ultrasound protocol in intensive care units in patients with intracranial hypertension in daily practice. Undoubtedly, non-invasive neuromonitoring is a promising field of research that can contribute to the best possible management of an intubated patient. Clearly, further research is mandatory to fully elucidate its role and ultimately establish ultrasound in the field of neuromonitoring.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Ως *ενδοκράνια πίεση* (Intracranial Pressure–ICP) ορίζεται η πίεση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) η οποία μπορεί να μετρηθεί μέσω ενός καθετήρα στο κοιλιακό σύστημα στο επίπεδο του τμήματος Μοηγο χωρίς να χαθεί οποιαδήποτε ποσότητα υγρού. Η ενδοκράνια πίεση εξαρτάται από συγκεκριμένους παράγοντες όπως ο ρυθμός παραγωγής και απορρόφησης του ENY, η αντίσταση στη ροή του ENY, η πίεση στο επίπεδο των φλεβωδών κόλπων και η ενδοτικότητα-ανεκτικότητα στη συμπίεση (compliance) του εγκεφάλου.

Ως *ενδοκράνια υπέρταση* ορίζεται η αυξημένη πίεση επί του εγκεφαλικού παρεγχύματος το οποίο περικλείεται σε μία ανένδοτη κρανιακή κοιλότητα. Πρόκειται για μία συνήθη κλινική οντότητα ιδιαίτερα σε νευροχειρουργικούς ασθενείς σε μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ). Ανεξάρτητα από την αιτιολογία της, η ενδοκράνια υπέρταση αποτελεί μια σημαντική και δυνητικά θανατηφόρα επιπλοκή. Ως οξεία ενδοκράνια υπέρταση θεωρείται τιμή ICP > 20 mmHg, για περισσότερο από 5-10 λεπτά, απουσία εξωγενούς ερεθίσματος.

Η *παρακολούθηση και η καταγραφή της ενδοκράνιας πίεσης* αποτελεί πολύ σημαντικό εργαλείο όχι μόνο στην τραυματική βλάβη εγκεφάλου, αλλά και σε οποιαδήποτε παθολογία μπορεί δυνητικά να προκαλέσει ενδοκράνια υπέρταση (χωροκατακτητικές εξεργασίες, ενδοκράνια αιμορραγία/ισχαιμία, υπαραχνοειδής αιμορραγία, υδροκέφαλος, λοιμώξεις, θρομβώσεις, κώμα αγνώστου αιτιολογίας κ.ά.).

Η καθιερωμένη μέθοδος μέτρησης της ενδοκράνιας πίεσης είναι αναμφισβήτητα επεμβατική και συνίσταται στην τοποθέτηση ενδοκράνιου καθετήρα. Και ενώ η επεμβατική αυτή μέθοδος είναι σαφώς αξιόπιστη, περιλαμβάνει δυνητικά πιθανές επιπλοκές όπως αιμορραγία, λοίμωξη, δυσλειτουργία κ.ά. Για το λόγο αυτό τα τελευταία έτη έχουν γίνει αρκετές προσπάθειες ανάπτυξης μη επεμβατικών μεθόδων μέτρησης της ενδοκράνιας πίεσης.

Ιστορική αναδρομή

Εγκεφαλονωτιαίο υγρό

Το εγκεφαλονωτιαίο υγρό, ως υγρό των κοιλιών του εγκεφάλου και του υπαραχνοειδούς χώρου, πρωτοανακαλύφθηκε στις αρχές του 16ου αιώνα (1538), όταν ο Ενετός φυσιολόγος Nicola Massa περιέγραψε ότι οι εγκεφαλικές κοιλίες παραμένουν

πλήρως ή μερικώς κατειλημμένες με εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Η αμέσως επόμενη σημαντική ανακάλυψη συντελέστηκε το 1764 από τον Ιταλό φυσιολόγο Domenico Cotugno ο οποίος περιέγραψε την παρουσία ENY κάτω από τη σκληρά μήνιγγα, εντός των κοιλιών και γύρω από το νωτιαίο μυελό. Ακολουθώντας την αναφορά αυτή, το 1828 ο Γάλλος φυσιολόγος Francois Magendie περιέγραψε με σαφήνεια την κυκλοφορία του ENY και την ορθόδρομη ροή του, επιβεβαιώνοντας παράλληλα την επικοινωνία μεταξύ των εγκεφαλικών κοιλιών και του υπαραχνοειδούς χώρου [1-3]. Το 1876, οι Σουηδοί Axel Key και Magnus Gustaf Retzius βασιζόμενοι στη δουλειά του Magendie, περιέγραψαν την παραγωγή του ENY από τα χοριοειδή πλέγματα, την κυκλοφορία του διαμέσου των κοιλιών και τελικά την απορρόφησή του από τα αραχνοειδή σωματίδια κατά μήκος του άνω οβελιαίου κόλπου [4,5].

Ενδοκράνια υπέρταση

Οι πρώτες καταγεγραμμένες αναφορές αντιμετώπισης αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης ξεκινούν από τα Ασκληπιεία στην αρχαία Ελλάδα περί τον 5^ο αιώνα π.Χ., όπου ακολουθούνταν συγκεκριμένες ιατρικές και χειρουργικές τεχνικές. Η πιο προηγμένη τεχνική ήταν η τρυπάνιση του κρανίου, η οποία γινόταν πιθανότατα για την αντιμετώπιση συμπτωμάτων ενδοκράνιας πίεσης. Στην Ιπποκρατική Συλλογή παρέχονται εκτενείς περιγραφές της τεχνικής και τα αρχαιολογικά στοιχεία αναδεικνύουν ότι πολλοί ασθενείς επέζησαν από την επέμβαση [6].

Στη σύγχρονη εποχή, ο Βρετανός ανατόμος και χειρουργός Alexander Monro (1733-1817) ήταν ο πρώτος που περιέγραψε το 1783 την παθοφυσιολογία της ενδοκράνιας πίεσης επισημαίνοντας 4 βασικά σημεία: ο εγκέφαλος περικλείεται από μία ανένδοτη κρανιακή κοιλότητα, το παρέγχυμα δεν μπορεί να συμπιεστεί, ο όγκος του αίματος ενδοκράνια παραμένει σταθερός και το φλεβικό αίμα θα πρέπει να παροχετεύεται συνεχώς προκειμένου να διατηρείται ενδοκράνια το αρτηριακό αίμα. Στη συνέχεια συνέδεσε την υπόθεσή του σχετικά με την ICP εξηγώντας ότι η διατήρηση μιας σταθερής ICP απαιτεί την ισορροπία ανάμεσα στην είσοδο του αρτηριακού αίματος και την έξοδο του φλεβικού αίματος, καθώς το εγκεφαλικό παρέγχυμα είναι ασυμπίεστο [7,8].

Οι υποθέσεις του Monro σχετικά με την ICP ενισχύθηκαν το 1824 από το μαθητή του George Kellie ο οποίος μέσω δύο αυτοψιών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο εγκέφαλος περικλείεται από οστό, είναι ελάχιστα ευπίεστος και ότι κάθε υγρό που μειώνεται ή αυξάνεται σε όγκο θα πρέπει να οδηγήσει σε ταυτόχρονη ισοδύναμη αντικατάστασή του στην κρανιακή κοιλότητα.

Εν συνεχεία επιβεβαίωσε τις θεωρίες του διεξάγοντας αρκετά πειράματα σε ζώα. Τελικά οι ισχυρισμοί και οι υποθέσεις των Monro και Kellie έγιναν γνωστοί και καθιερώθηκαν ως το *πρωτοποριακό δόγμα Monro – Kellie* [9,10].

Το 1828 ο Βρετανός John Abercrombie ήταν αυτός που διευκόλυνε τη διάδοση και την αποδοχή του δόγματος Monro – Kellie [11], ενώ το 1846 ο Άγγλος George Burrows επανέλαβε το πείραμα του Kellie σε κουνέλια επιβεβαιώνοντας εκ νέου τη θεωρία που είχε ήδη προταθεί σχετικά με τη σταθερή περιεκτικότητα του υγρού ενδοκρανιακά. Ουσιαστικά πρότεινε ότι οι όγκοι του ΕΝΥ και του αίματος είναι αλληλεξαρτώμενοι και άρα η αύξηση του ενός θα έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του άλλου, τροποποιώντας έτσι ελαφρά το αρχικό δόγμα των Monro – Kellie [7]. Η προαναφερθείσα θεωρία τελικά εδραιώθηκε από τον Harvey Cushing το 1926. Ο ίδιος θεώρησε την οδό του εγκεφαλονωτιαίου υγρού ως το τρίτο κυκλοφορικό σύστημα (μαζί με το αρτηριακό και το φλεβικό) και απέδειξε ότι σε ένα άθικτο κρανίο το ΕΝΥ, το αίμα και το παρέγχυμα παραμένουν σταθερά. Επομένως η αύξηση του ενός στοιχείου θα προκαλέσει μείωση του ενός ή και των δύο άλλων στοιχείων. Κατά αυτόν τον τρόπο ήταν σε θέση να επιβεβαιώσει την κλινική σημασία του δόγματος των Monro-Kellie σε έναν ακριβή τύπο [12].

Η πρώτη προσπάθεια μέτρησης της πίεσης του ΕΝΥ πιστώνεται στο Γερμανό νευρολόγο Hans Queckenstedt ο οποίος το 1916 συνέδεσε τη βελόνα οσφυονωτιαίας παρακέντησης με ένα μανόμετρο και κατάφερε να μετρήσει την ενδοκράνια πίεση.

Το δόγμα Monro - Kellie αποτελεί έως και σήμερα ακρογωνιαίο λίθο στην κατανόηση και την αντιμετώπιση της αυξημένης ICP.

Παρακολούθηση ICP

Οι πρωτοπόροι της παρακολούθησης της ενδοκράνιας πίεσης ήταν οι Γάλλοι επιστήμονες Jean Guillaume and Pierre Janny που χρησιμοποίησαν ένα ηλεκτρομαγνητικό μετατροπέα προκειμένου να μετρήσουν τα σήματα πίεσης στο υγρό των κοιλιών [13]. Οι προσπάθειές τους να καταγράψουν την ICP μέσω ενός μανόμετρου το 1951 αποτέλεσαν ουσιαστικά την πρώτη καταγεγραμμένη καταγραφή της ενδοκράνιας πίεσης [14].

Στη συνέχεια ο Σουηδός Νευροχειρουργός Nils Lundberg ανακάλυψε μια καινοτόμο μέθοδο παρακολούθησης που διευκόλυνε τη συνεχή καταγραφή της ICP με μικρό κίνδυνο λοίμωξης [15-17]. Το 1960, κατέγραψε την πίεση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού σε περισσότερους από 400 ασθενείς (κατά μέσο όρο για μία εβδομάδα στον

καθένα), χρησιμοποιώντας ενδοκοιλιακούς καθετήρες [15].

Η μέθοδος του περιλάμβανε τον καθετηριασμό του μετωπιαίου κέρατος της πλάγιας κοιλίας και σύνδεση σε εξωτερικά τοποθετημένο μορφομετατροπέα.

Μέσω αυτής της μεθόδου μπόρεσε να καθορίσει τρεις ICP κυματομορφές και να καθιερώσει τα εξής: η οπτική ανασκόπηση των κυματομορφών ήταν πιο σημαντική από τους απόλυτους αριθμούς πίεσης, τα συμπτώματα της μη φυσιολογικής λειτουργίας του εγκεφαλικού στελέχους προέκυπταν από την παθολογική ICP και τέλος, οι διακυμάνσεις της ICP παρήγαγαν παράδοξα συμπτώματα. Η πιο σημαντική ανακάλυψή του ήταν τα κύματα A (επιπεδωμένα κύματα) τα οποία εμφανίζονται σε μεγάλες μεταβολές της ICP (25-75 mmHg) και σηματοδοτούν επερχόμενο εγκολεασμό [15]. Η μέθοδος του Lundberg κέρδισε ευρεία αποδοχή την δεκαετία του '70 και του '80 και χρησιμοποιήθηκε αρχικά στην υπαραχνοειδή αιμορραγία και την τραυματική βλάβη εγκεφάλου.

Εν κατακλείδι, ο Lundberg ήταν αυτός που έφερε επανάσταση στον τομέα της παρακολούθησης της ενδοκράνιας πίεσης καθιερώνοντας την τακτική άμεση καταγραφή της ICP ως ασφαλή και ευρέως αποδεκτή μέθοδο, ανοίγοντας έτσι το δρόμο για την αξιοποίησή της από πολλούς νευροχειρουργούς.

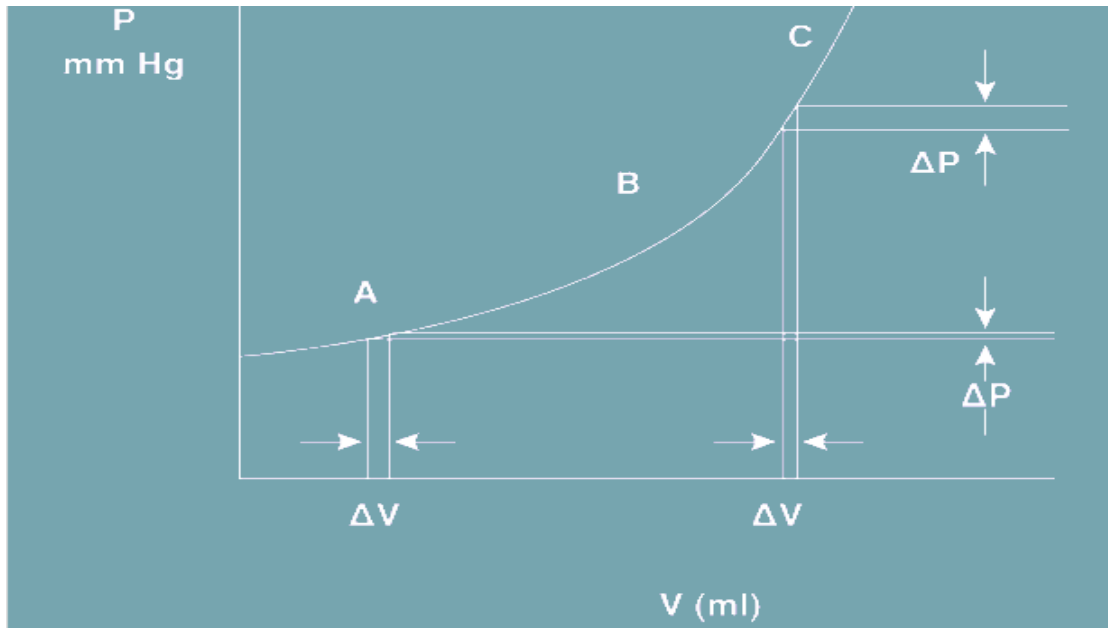
Εισαγωγή επεμβατικών τεχνικών ICP

Το 1973 οι John Vries, Donald Becker, and Harold Young εισήγαγαν μια νέα τεχνική για την παρακολούθηση της ICP στην προσπάθειά τους να μειώσουν τα υψηλά ποσοστά λοίμωξης των ενδοκοιλιακών καθετήρων [18-20]. Συνεπώς, χρησιμοποίησαν έναν κοχλία συνδεδεμένο με ένα σύστημα πληρούμενο από υγρό τοποθετούμενο στον υπαραχνοειδή χώρο [subarachnoid screw (the Richmond bolt)] [21]. Το 1984, οι Karl Swann και Eric Cosman τροποποίησαν την αρχική συσκευή Richmond, δημιουργώντας το Swann-Cosman bolt το οποίο ήταν πιο σταθερό και μπορούσε να προσαρμοστεί σε διαφορετικό πάχος κρανίου [22].

Ωστόσο, από τη στιγμή που τα bolts εμφάνιζαν υψηλά ποσοστά λοίμωξης, δεν μπορούσαν να παροχετεύσουν ENY και περιστασιακά υποεκτιμούσαν την ενδοκράνια πίεση [23-25], οδηγηθήκαμε στην εισαγωγή νέων διαφορετικών μεθόδων μέτρησης της ICP όπως οι υποσκληρίδιοι καθετήρες [26], οι επισκληρίδιοι καθετήρες [27] και οι ινοπτικοί καθετήρες. Τα τελευταία 30 έτη συντελέστηκε μεγάλη πρόοδος στην ανάπτυξη νέων καθετήρων με μικρομετατροπείς (microtransducer) και ινοπτικούς (fiberoptic) και πιεζοηλεκτρικούς αισθητήρες στην άκρη του καθετήρα (Camino, Godman, Raumedic) [28-30].

Ενδοκράνια πίεση – όγκος

Η σχέση μεταξύ ενδοκράνιας πίεσης και ενδοκράνιου όγκου αντιπροσωπεύεται από μία χαρακτηριστική καμπύλη (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Διάγραμμα που αναδεικνύει τη σχέση μεταξύ ενδοκράνιας πίεσης και όγκου. Στην αρχική περιοχή A η αύξηση του ενδοκράνιου όγκου αντισταθμίζεται σχεδόν πλήρως χωρίς επακόλουθη αύξηση (ή ελάχιστη αύξηση) της ICP (υψηλή ενδοτικότητα). Στην περιοχή B μικρότερη αύξηση του ενδοκράνιου όγκου προκαλεί μεγάλη αύξηση της ICP (χαμηλή ενδοτικότητα). Στην περιοχή C, λόγω εξάντλησης των αντιρροπιστικών μηχανισμών, η οποιαδήποτε αύξηση του ενδοκράνιου όγκου προκαλεί πολύ μεγάλη αύξηση της ICP. ΔP : μεταβολή ICP, ΔV : μεταβολή όγκου.

Η κλίση της καμπύλης υποδηλώνει ότι η μεταβολή της ICP (ΔP) εξαρτάται από τη μεταβολή του ενδοκράνιου όγκου (ΔV) και ονομάζεται ενδοτικότητα-ανεκτικότητα στη συμπίεση (compliance) του εγκεφάλου και είναι αντίθετη από την ελαστικότητα (elastance) [$\text{Compliance (C)} = \Delta V / \Delta P = 1 / \text{elastance}$]. Η ενδοτικότητα επομένως αντιπροσωπεύει την ικανότητα της ενδοκράνιας κοιλότητας να ανέχεται μία αύξηση στον όγκο χωρίς σημαντική αύξηση της ICP [31,32]. Όταν οι μεταβολές του ενδοκράνιου όγκου επέρχονται σταδιακά, η ICP δεν αυξάνεται σημαντικά (υψηλή ενδοτικότητα) λόγω των εξής αντισταθμιστικών μηχανισμών: η τάση της σκληράς μήνιγγος οδηγεί σε μετάθεση ENY, η σύσπαση του τοιχώματος των φλεβών μειώνει τον εγκεφαλικό όγκο αίματος και τέλος αυξάνεται η απορρόφηση του ENY. Καθώς αυξάνεται ο ενδοκράνιος όγκος, οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί εξαντλούνται και η ενδοτικότητα του εγκεφάλου μειώνεται. Επομένως και οι πλέον μικρές μεταβολές στον ενδοκράνιο όγκο οδηγούν σε σημαντική αύξηση της ICP (χαμηλή ενδοτικότητα). Είναι

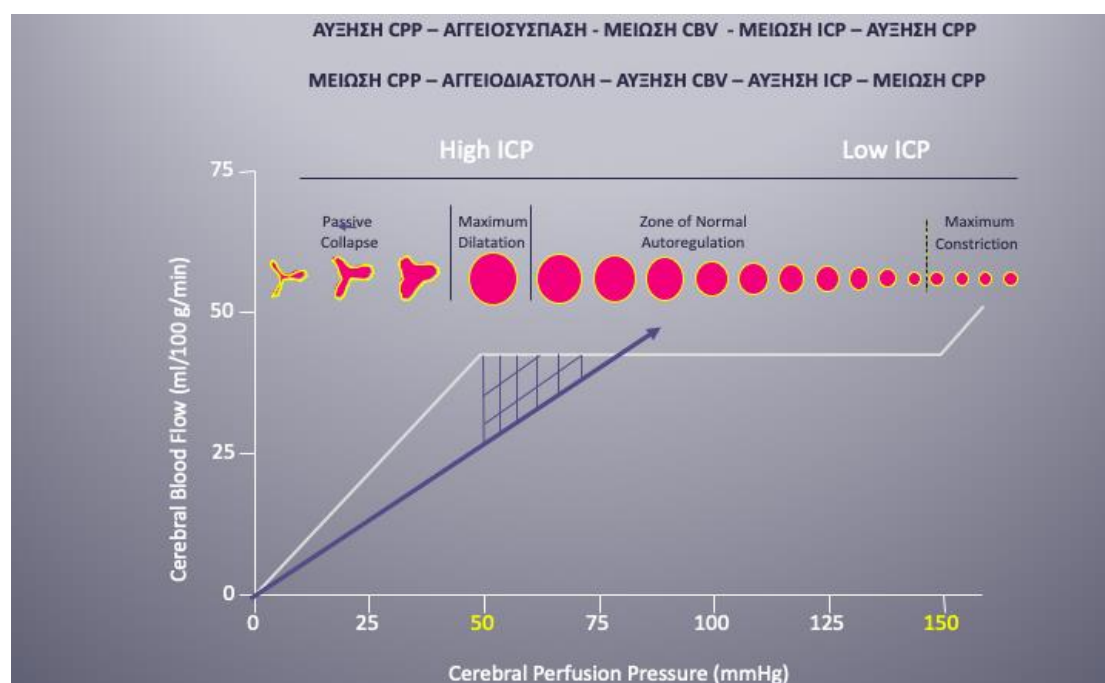
σημαντικό να σημειωθεί ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς, εξαιτίας της εγκεφαλικής ατροφίας, μπορούν να ανεχθούν μεγαλύτερες μεταβολές ενδοκράνιου όγκου χωρίς σημαντική αύξηση της ICP. Αντιθέτως, οι νέοι ασθενείς, λόγω του αυξημένου εγκεφαλικού παρεγχύματος, εκδηλώνουν αύξηση της ICP ακόμα και σε μικρότερες αυξήσεις όγκου [31-34].

Εγκεφαλική αιματική ροή – Αυτορρύθμιση του εγκεφάλου

Ο όρος εγκεφαλική αυτορρύθμιση περιγράφει όλους τους μηχανισμούς με τους οποίους επέρχεται ισορροπία ανάμεσα στην εγκεφαλική αιματική ροή και τις μεταβολικές ανάγκες του εγκεφάλου ώστε να διασφαλιστεί η αποφυγή δευτεροπαθών εγκεφαλικών βλαβών. Πιο συγκεκριμένα, η αυτορρύθμιση του εγκεφάλου είναι η διαδικασία με την οποία ο εγκέφαλος διατηρεί μια συνεχή αιματική ροή ώστε να εξασφαλίζει το οξυγόνο και τη γλυκόζη που χρειάζεται για να καλύψει τις υψηλές μεταβολικές του ανάγκες. Ουσιαστικά, η αρτηριακή άρδευση του εγκεφάλου μεταβάλλεται ανά περιοχή ανάλογα με τη λειτουργική δραστηριότητα που επιτελείται τη δεδομένη στιγμή στην περιοχή αυτή [35,36].

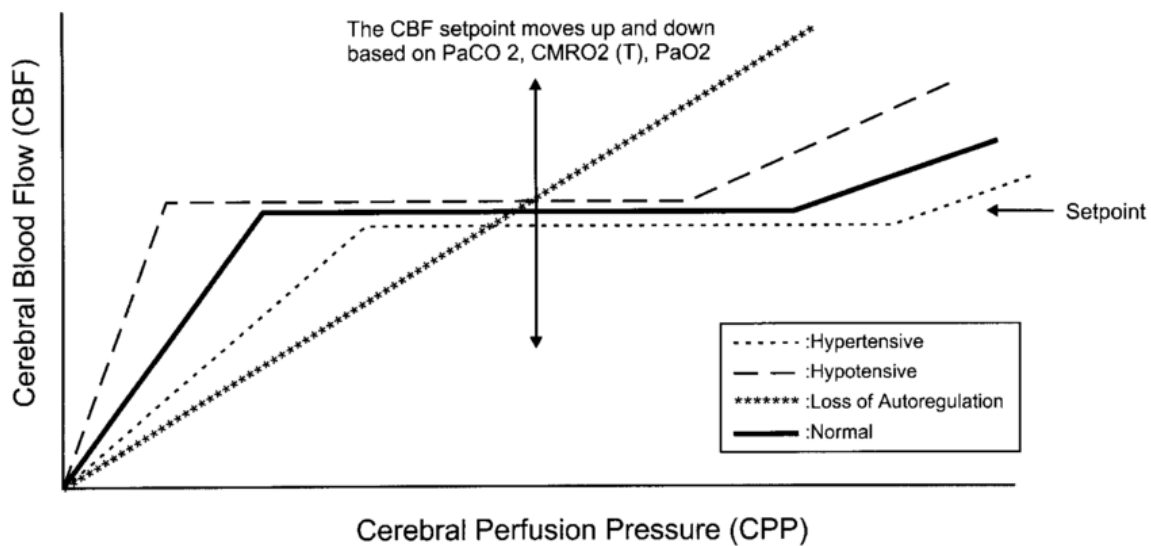
Επομένως, ως αυτορρύθμιση ορίζεται η διατήρηση μίας σταθερής εγκεφαλικής αιματικής ροής (Cerebral Blood Flow - CBF) στις εκάστοτε διακυμάνσεις της εγκεφαλικής πίεσης άρδευσης (Cerebral Perfusion Pressure - CPP) και κατά επέκταση της μέσης αρτηριακής πίεσης (Mean Arterial Pressure - MAP). Αυτή η διατήρηση της CBF επιτυγχάνεται μέσω της μεταβολής της διαμέτρου (και επομένως της αντίστασης) των εγκεφαλικών αρτηριολίων και ορίζεται από τον τύπο $CBF = CPP / CVR$ (Cerebral Vascular Resistance - CVR). Η μεταβολή της διαμέτρου των προτριχοειδικών αρτηριολίων και η επακόλουθη διατήρηση της σταθερής αιματικής ροής μπορεί να επιτευχθεί σε συγκεκριμένα όρια μεταβολής της $PaCO_2$ και της MAP ή της CPP. Στην πρώτη περίπτωση η αυτορρύθμιση ονομάζεται αντιδραστικότητα στο CO_2 (CO_2 reactivity) και στη δεύτερη περίπτωση αντιδραστικότητα στην πίεση (cerebrovascular pressure reactivity) [35-37]. Η CPP είναι η διαβαθμιζόμενη πίεση που απαιτείται ώστε να διατηρηθεί η αιματική ροή στον εγκέφαλο δια μέσω των αγγείων και υπολογίζεται από τον εξής τύπο: $CPP = MAP - ICP$. Η CPP φυσιολογικά κυμαίνεται από 60-80 mm Hg, η MAP από 70-110 mm Hg και η CBF 50 ml/100 gr εγκεφαλικής ουσίας/min. Όταν η MAP κυμαίνεται από 60 έως 160 mm Hg ή η CPP από 50 έως 150 mm Hg τότε ο αυτορρυθμιστικός μηχανισμός του εγκεφάλου διατηρείται και επιτυγχάνεται μέσω της μεταβολής του εύρους (συστολή-διαστολή) των αρτηριολίων.

Όταν η CPP είναι 50 mm Hg ή η MAP 60 mm Hg επιτυγχάνεται η μέγιστη αγγειοδιαστολή των αρτηριολίων προκειμένου να διατηρηθεί επαρκής CBF, ενώ όταν η CPP είναι 150 mm Hg ή η MAP 160 mm Hg επιτυγχάνεται η μέγιστη αγγειοσύσπαση των αρτηριολίων προς διατήρηση της CBF. Σε τιμές CPP μικρότερες από 50 mm Hg (κατώτερο όριο αυτορρύθμισης) ή μεγαλύτερες από 150 mmHg (άνωτερο όριο αυτορρύθμισης) ο αυτορρυθμιστικός μηχανισμός του εγκεφάλου αποτυγχάνει καθώς δεν μπορεί πλέον να επιτευχθεί περαιτέρω προσαρμογή των εγκεφαλικών αρτηριολίων και η CBF αυξάνεται πλέον ευθέως ανάλογα με την CPP. Επομένως, σε τιμές CPP < 50 mm Hg η αγγειοδιαστολή των αρτηριολίων δεν επαρκεί, η CBF προοδευτικά μειώνεται και εγκαθίσταται πλέον εγκεφαλική ισχαιμία, ενώ σε τιμές CPP >150 mm Hg η αγγειοσύσπαση των αρτηριολίων δεν επαρκεί, η CBF προοδευτικά αυξάνεται και υφίσταται ο κίνδυνος του εγκεφαλικού οιδήματος (**Εικόνα 2**) [35,38].



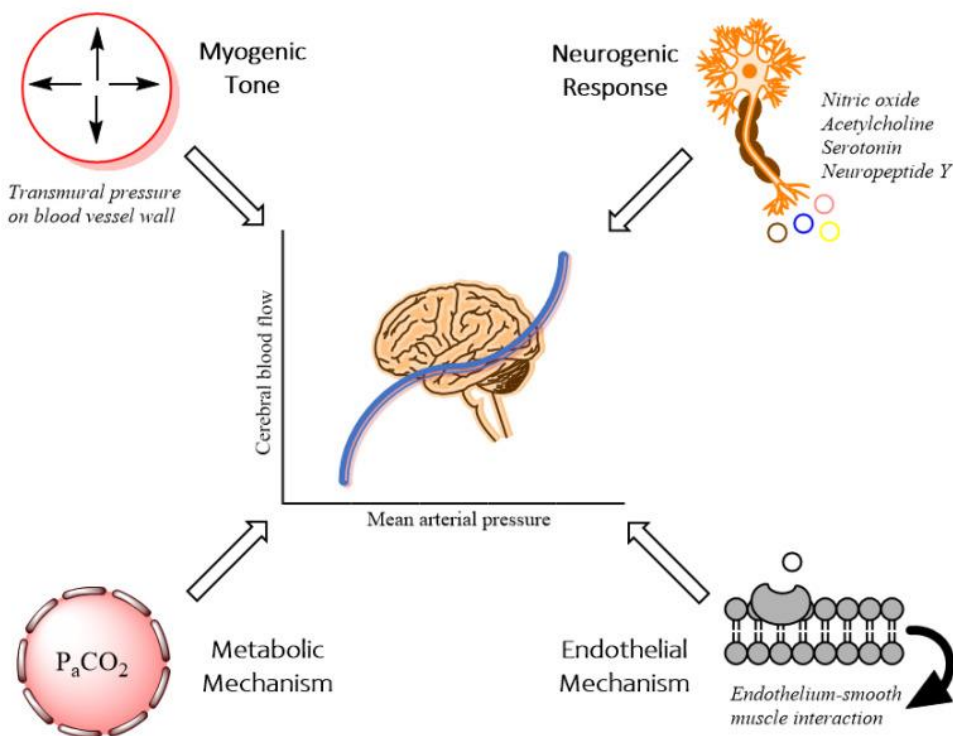
Εικόνα 2. Διάγραμμα που αναδεικνύει τη σχέση μεταξύ της CPP και της CBF. Όταν η CPP κυμαίνεται από 50 έως 150 mmHg τότε ο αυτορρυθμιστικός μηχανισμός του εγκεφάλου διατηρείται και επιτυγχάνεται μέσω της μεταβολής του εύρους των αρτηριολίων. Σε τιμές CPP < 50 mm Hg η αγγειοδιαστολή των αρτηριολίων δεν επαρκεί, η CBF προοδευτικά μειώνεται και εγκαθίσταται εγκεφαλική ισχαιμία, ενώ σε τιμές CPP >150 mm Hg η αγγειοσύσπαση των αρτηριολίων ανεπαρκεί, η CBF προοδευτικά αυξάνεται και υφίσταται ο κίνδυνος του εγκεφαλικού οιδήματος.

Η καμπύλη της αυτορρύθμισης μετατοπίζεται προς τα αριστερά σε νεογνά, παιδιά και υποτασικούς ασθενείς εξ αιτίας της φυσιολογικά χαμηλότερης MAP, ενώ η αντίστοιχη καμπύλη στους χρόνους υπερτασικούς ασθενείς μετατοπίζεται προς τα δεξιά (**Εικόνα 3**) [39-41].



Εικόνα 3. Διάγραμμα που αναδεικνύει τη σχέση μεταξύ της CPP και της CBF σε υποτασικούς και υπερτασικούς ασθενείς. Η καμπύλη μετατοπίζεται αριστερά σε υποτασικούς ασθενείς και δεξιά σε υπερτασικούς ασθενείς.

Συνολικά 4 κλασικοί μηχανισμοί συμμετέχουν στην εγκεφαλική αυτορρύθμιση (**Εικόνα 4**) [35,37].



Εικόνα 4. Μηχανισμοί που συμμετέχουν στην εγκεφαλική αυτορρύθμιση.

Μεταβολική ρύθμιση

Οι διακυμάνσεις της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα οδηγούν σε

αγγειοσύσπαση ή αγγειοδιαστολή. Το PaCO₂ στον εγκέφαλο λειτουργεί ως αγγειοδιασταλτικός παράγοντας και μεταβάλλει τις αγγειοκινητικές απαντήσεις αφού για κάθε 1 mm Hg αύξησής του αυξάνεται η CBF κατά 4%.

Μυογενής ρύθμιση

Μέσω του μυϊκού τόνου, η διατοιχωματική πίεση επηρεάζει τη διάμετρο του αγγείου μέσω της άμεσης σύσπασης ή χάλασης των λείων μυϊκών ινών.

Ενδοθηλιακή ρύθμιση

Η έκκριση ουσιών όπως η ενδοθηλίνη-1 και η θρομβοξάνη A₂ (αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες) και το νιτρικό οξείδιο, η προστακυκλίνη και ο ενδοθηλιακός παράγοντας υπερπόλωσης (αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες) δρουν απευθείας στα λεία μυϊκά κύτταρα προκαλώντας αγγειοσύσπαση ή αγγειοδιαστολή.

Νευρογενής ρύθμιση

Οι νευρώνες και τα υποστηρικτικά κύτταρα, όπως τα αστροκύτταρα και η μικρογλοία, εκκρίνουν νευροδιαβιβαστές με αγγειοδραστικές ιδιότητες. Η ακετυλοχολίνη και το νιτρικό οξύ δρουν αγγειοδιασταλτικά, ενώ η σεροτονίνη και το νευροπεπτίδιο Y έχουν αγγειοσυσπαστική δράση.

Η αγγειοσύσπαση και η αγγειοδιαστολή επηρεάζουν ταυτόχρονα την CBF και την ICP καθώς η αγγειοδιαστολή αυξάνει τον εγκεφαλικό όγκο αίματος και κατ' επέκταση την ICP. Η διάμετρος των αρτηριολίων και ακολούθως της CBF, εκτός από τη MAP και την CPP, επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες όπως η *μερική πίεση οξυγόνου (PaO₂)* και *διοξειδίου του άνθρακα (PaCO₂)* στο αρτηριακό αίμα, ο *αιματοκρίτης*, και τέλος η *θερμοκρασία* και τα *αναισθητικά φάρμακα* μέσω τροποποίησης της CMRO₂ [34,36].

Εγκεφαλικός μεταβολικός ρυθμός οξυγόνου (Cerebral Metabolic Rate – CMRO₂)

Η φυσιολογική τιμή του CMRO₂ είναι 3.2 ml O₂/100 g εγκεφαλικής ουσίας /min. Ο μεταβολισμός του εγκεφάλου έχει μία γραμμική συσχέτιση με την CBF (σύζευξη ροής - μεταβολισμού, flow-metabolism coupling). Αυτή η συσχέτιση βρίσκεται υπό τον έλεγχο αγγειοδραστικών μεσολαβητών, με κυριότερο το μονοξείδιο του αζώτου (NO).

Μερική πίεση οξυγόνου

Η CBF αυξάνει ταχέως όταν το PaO₂ πέφτει κάτω από 60 mm Hg ώστε να διατηρηθεί η εγκεφαλική παροχή οξυγόνου, ενώ σε τιμές PaO₂ < 30 mm Hg η CBF σχεδόν διπλασιάζεται (**Εικόνα 5**).

Μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα

Μεταβολή της PaCO₂ κατά 1 mm Hg επιφέρει αντίστοιχη μεταβολή της CBF κατά 3–4%. Η απάντηση της CBF στην PaCO₂ περιορίζεται από τη μέγιστη αγγειοδιαστολή σε ακραία υπερκαπνία ή μέγιστη αγγειοσυσπασση σε μέγιστη υποκαπνία κατά παρόμοιο τρόπο με την αυτορρύθμιση της συστηματικής πίεσης. Σε φυσιολογική MAP, η απάντηση της CBF για τιμές PaCO₂ από 20–80 mmHg είναι σχεδόν γραμμική. Ο διπλασιασμός της PaCO₂ από τα 40 στα 80 mmHg σχεδόν διπλασιάζει τη CBF, ενώ ο υποδιπλασιασμός της από τα 40 στα 20 mmHg υποδιπλασιάζει τη CBF.

Αιματοκρίτης

Η αναιμία, αν και αυξάνει τη CBF μέσω της μείωσης της γλοιότητας του αίματος και των αγγειακών αντιστάσεων, επιβαρύνει την ιστική οξυγόνωση του εγκεφάλου, εξ αιτίας της συνοδού μείωσης της περιεκτικότητας του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο. Σε ήπια αναιμία η επερχόμενη αύξηση της CBF μπορεί να αντισταθμίσει τη μείωση της περιεκτικότητας του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο και επομένως να παρέχει την ικανοποιητική παροχή αίματος στον εγκέφαλο. Αντίθετα, σε μέτρια και σοβαρή αναιμία δεν υπάρχει αντιρρόπηση και επέρχεται σημαντική επιβάρυνση της εγκεφαλικής οξυγόνωσης.

Θερμοκρασία

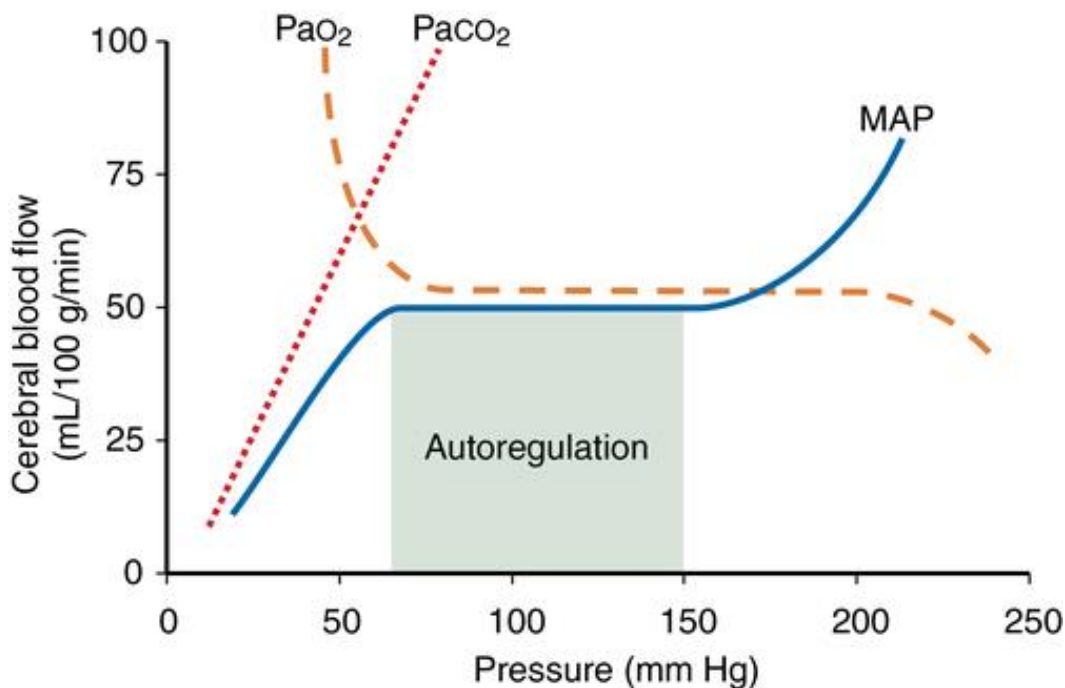
Φαίνεται να υφίσταται μία επιβάρυνση στην αυτορρύθμιση σε ήπια υποθερμία και αύξηση σε υπερθερμία. Η πτώση της θερμοκρασίας κατά 1 °C προκαλεί μείωση του CMRO₂ κατά 7% επιτρέποντας παρατεταμένες περιόδους μειωμένης CBF χωρίς ισχαιμικές επιπλοκές.

Φαρμακευτικοί παράγοντες

Τα πτητικά αναισθητικά προκαλούν αύξηση του CBF λόγω αγγειοδιαστολής (αλοθάνιο > δεσφλουράνιο > ισοφλουράνιο > σεβοφλουράνιο) και μείωση του CMRO₂ (καθώς η CBF > CMRO₂ ⇒ luxury perfusion). Οι βενζοδιαζεπίνες ασκούν μικρή επίδραση στο CBF, ενώ μειώνουν το CMRO₂. Τα οπιοειδή δεν έχουν καμία επίδραση στο CBF (εκτός από γρήγορη έγχυση που μπορεί να μειώσει τη MAP) και ασκούν μικρή επιρροή στο CMRO₂. Τα βαρβιτουρικά, η προποφόλη, η δεξμεδετομιδίνη και η ετομιδάτη μειώνουν τόσο το CMRO₂ όσο και το CBF. Η κεταμίνη αυξάνει το CBF και το CMRO₂, ενώ το υποξείδιο του αζώτου προκαλεί αύξηση στο CBF χωρίς καμία επίδραση στο CMRO₂ (Πίνακας 1) [42].

Πίνακας 1. Η επίδραση φαρμακευτικών παραγόντων στο CBF και το CMRO₂

	Πτητικά αναισθητικά	Βενζοδιαζεπίνες Βαρβιτουρικά Δεξμεδετομιδίνη	Προποφόλη Ετομιδάτη	Υποξείδιο αζώτου	Κεταμίνη	Οπιοειδή
CBF	↑↑	↓	↓	↑↑	↑↑	-
CMRO₂	↓	↓	↓	-	↑↑	-



Εικόνα 5. Όπως φαίνεται στο διάγραμμα, η σχέση μεταξύ του CBF και του PaCO₂ είναι γραμμική, ενώ το PaO₂ επηρεάζει το CBF μόνο σε ακραίες τιμές.

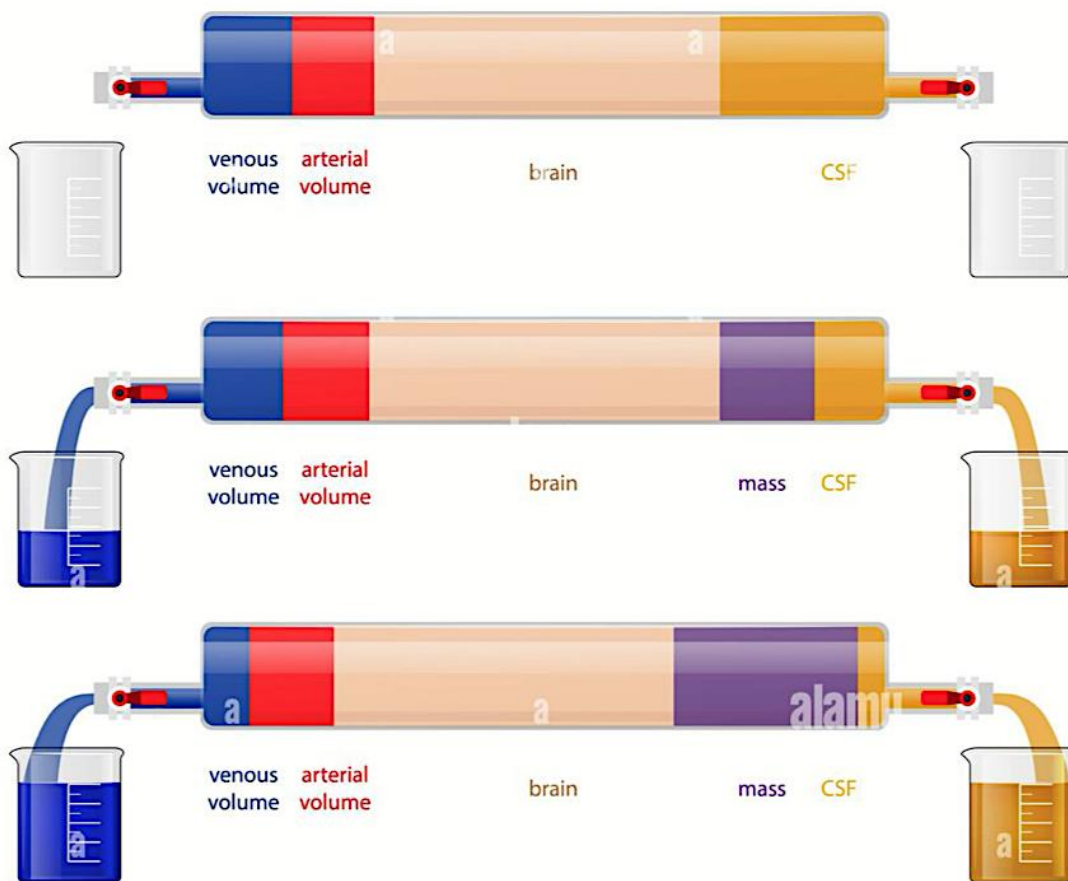
Ενδοκράνια υπέρταση

Παθοφυσιολογία

Δόγμα Monro – Kellie

Η ενδοκράνια κοιλότητα αποτελείται από το εγκεφαλικό παρέγχυμα (~1400 ml), το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (~150 ml) και το φλεβικό όγκο αίματος (~150 ml). Το δόγμα Monro – Kellie πρεσβεύει ότι παρά την αύξηση ή τη μείωση των επιμέρους συστατικών της ενδοκράνιας κοιλότητας, ο συνολικός τους όγκος παραμένει σχεδόν σταθερός καθώς όλα αυτά περικλείονται από μία κλειστή ανένδοτη κρανιακή κοιλότητα η οποία δεν έχει τη δυνατότητα έκπτυξης ή σύμπτυξης. Κατά συνέπεια, μια αύξηση στον όγκο οποιουδήποτε από τα ενδοκράνια συστατικά θα πρέπει να αντισταθμιστεί από μια μείωση στον όγκο ενός άλλου συστατικού προκειμένου να διατηρηθεί σταθερή η

ενδοκράνια πίεση. Προκειμένου να επιτευχθεί αυτή η ισορροπία και να αποφευχθεί μια υπέρμετρη αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης, ο εγκέφαλος διαθέτει δύο βασικούς αντιρροπιστικούς μηχανισμούς οι οποίοι αφορούν κατά κύριο λόγο στο ENY και το φλεβικό αίμα. Το ENY διοχετεύεται προς τον υπαραχνοειδή χώρο που περιβάλλει τον νωτιαίο μυελό, ενώ ταυτόχρονα λαμβάνει χώρα η μείωση της παραγωγής του από το επένδυμα και το χοριοειδές πλέγμα των κοιλιών και η αύξηση της απορρόφησής του από τα αραχνοειδή σωμάτια προς τους φλεβώδεις κόλπους. Αντιστοίχως, αυξάνεται η έξοδος του φλεβικού αίματος προς τους φλεβώδους κόλπους. Όταν πλέον οι προαναφερόμενοι αντισταθμιστικοί μηχανισμοί έχουν εξαντληθεί και δεν θα μπορούν πλέον να εξισορροπήσουν μία παθολογική αύξηση του ενδοκράνιου περιεχομένου, τότε παρουσιάζονται τα κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα της ενδοκράνιας υπέρτασης (Εικόνα 6).



Εικόνα 6. Όπως φαίνεται στο διάγραμμα, ο ενδοκράνιος όγκος τείνει να παραμείνει σταθερός. Μία αύξηση στον όγκο ενός ενδοκράνιου συστατικού θα πρέπει να αντισταθμιστεί από μια μείωση στον όγκο ενός άλλου συστατικού προκειμένου να διατηρηθεί σταθερή η ενδοκράνια πίεση. Όταν αυτό δεν μπορεί να συμβεί λόγω εξάντλησης των μηχανισμών θα αυξηθεί η ICP.

Αιτιολογία – Μηχανισμοί

Η ενδοκράνια υπέρταση μπορεί να είναι απότοκος συστηματικών νόσων (Πίνακας 2), αλλά συνηθέστερα εμφανίζεται σε έδαφος βλαβών του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) (Πίνακας 3) [43,44].

Πίνακας 2. Συστηματικά νοσήματα και καταστάσεις που σχετίζονται με αυξημένη ICP	
Μηχανικός αερισμός θετική τελοεκπνευστική πίεση (positive end-expiratory pressure - PEEP) > ενδοκράνια πίεση αναφοράς)	Φάρμακα και τοξίνες (μόλυβδος, τετρακυκλίνη, δοξυκυκλίνη, ρετινοϊκό οξύ, ροφεκοξίμη κ.ά.)
Υπερτασική εγκεφαλοπάθεια (κακοήθης υπέρταση, εκλαμψία)	Αποπολωτικοί νευρομυικοί αποκλειστές (Σουξαμεθόνιο Χλωριούχο)
Μεταβολική εγκεφαλοπάθεια (Υπονατριάμια, ταχεία διόρθωση υπερνατριάμιας, ηπατική ανεπάρκεια, διαβητική κετοξέωση, υποξία, υποξαιμία, υπερκαπνία)	Ταχεία μετάβαση σε μεγάλο υψόμετρο χωρίς κατάλληλο εγκλιματισμό (εγκεφαλικό οίδημα μεγάλου υψομέτρου) (High-Altitude Cerebral Edema – HACE)
Χειρισμός Valsalva	Θρόμβωση σφαγίτιδας φλέβας
Υπερπυρεξία	Γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις

Πίνακας 3. Νοσήματα του ΚΝΣ που σχετίζονται με αυξημένη ICP	
Τραυματική βλάβη εγκεφάλου (θλάσεις, διάχυτη αξονική βλάβη, υπαραχνοειδής αιμορραγία, πνευμοεγκέφαλος, εμπιεσματικά κατάγματα, υπο-/επισκληρίδιο αιμάτωμα, διάχυτο οίδημα)	Ενδοκράνια αιμορραγία (υπο/επισκληρίδιο αιμάτωμα, ενδοεγκεφαλική/ενδοκοιλιακή αιμορραγία, υπαραχνοειδής αιμορραγία, αρτηριοφλεβώδης δυσπλασία)
Όγκοι εγκεφάλου που προκαλούν οίδημα, mass effect ή υδροκέφαλο (αγγειογενές οίδημα) (πρωτοπαθείς ή δευτεροπαθείς, καλοήθεις ή κακοήθεις, ενδοπαρεγχυματικοί ή εξωπαρεγχυματικοί)	Υδροκέφαλος (μη επικοινωνών συνήθως σε έδαφος χωροκατακτητικής εξεργασίας, επικοινωνών συνήθως μεταλοιμώδης ή μεθαιμορραγικός, συγγενής)
	Ιδιοπαθής ενδοκράνια υπέρταση
Λοίμωξη (μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα, απόστημα, νευροκυστικέρκωση, εμπύημα)	Φλεβική απόφραξη (θρόμβωση φλεβώδους κόλπου ή έσω σφαγίτιδας φλέβας)
Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (κυτταροτοξικό οίδημα)	Μετεγχειρητικά (αιμορραγία, οίδημα, υδροκέφαλος, λοίμωξη)

Συμπτώματα και σημεία

Τα συμπτώματα αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, ναυτία, έμετους (συνήθως ρουκετοειδείς), διπλωπία (λόγω πάρεσης του απαγωγού νεύρου) και διαταραχή του επιπέδου συνείδησης. Η κεφαλαλγία εμφανίζεται συνήθως τις πρωινές ώρες, είναι σφύζουσα και επιδεινώνεται με καταστάσεις που συνδέονται με αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης όπως ο παρμός, ο βήχας, η άσκηση, η παρατεταμένη κατάκλιση κ.ά. Η πρωινή κεφαλαλγία σχετίζεται με το γεγονός ότι η ICP αυξάνεται κατά τη διάρκεια της νύκτας λόγω της κατάκλισης, της υπερκαπνίας και της ήπιας υποξυγοναιμίας (ήπιος υποαερισμός κατά τη διάρκεια της νύκτας) και της μειωμένης απορρόφησης του ENY. Η διαταραχή του επιπέδου συνείδησης μπορεί να κυμαίνεται σε ένα ευρύ φάσμα από την υπνηλία, το λήθαργο, το stupor έως και το κόμα.

Στα κλινικά σημεία της ενδοκράνιας πίεσης περιλαμβάνονται το οίδημα της οπτικής θηλής, το σημείο “σημείο δύντος ηλίου” και η χαρακτηριστική τριάδα του Cushing. Το οίδημα οπτικής θηλής οφείλεται σε άμεση πίεση του οπτικού νεύρου και συνήθως εκδηλώνεται μεταγενέστερα. Το “σημείο δύντος ηλίου” είναι η απόκλιση του βλέμματος προς τα κάτω, εμφανίζεται σε σοβαρές μορφές υδροκεφάλου και οφείλεται στην άμεση πίεση των κέντρων του ραχιαίου μεσεγκεφάλου στο ύψος των άνω διδυμίων και γύρω από τον υδραγωγό. Τέλος, η τριάδα Cushing που περιλαμβάνει την αύξηση της αρτηριακής πίεσης, τη βραδυκαρδία και τη διαταραχή του αναπνευστικού ρυθμού (αναπνοή Cheyne–Stokes με εναλλαγή άπνοιας και υπέρπνοιας), αποτελεί το πλέον κρίσιμο κλινικό σημείο καθώς υποδηλώνει πίεση του εγκεφαλικού στελέχους [43,44].

Η κλινική εκδήλωση του υδροκεφάλου, στις πιο βαριές μορφές του, σχετίζεται άμεσα με τον τύπο του υποκείμενου εγκεφαλικού εγκολεασμού. Ο εγκολεασμός του εγκεφάλου είναι μια υπερεπιείγουσα κατάσταση κατά την οποία ένα τμήμα του ευένδοτου εγκεφάλου πιέζεται και μετατοπίζεται διά μέσω ανένδοτων, σταθερών ενδοκράνιων δομών (δρέπανο, σκηνίδιο, ινιακό τρήμα), ως αποτέλεσμα της ενδοκράνιας υπέρτασης. Οι τύποι του εγκολεασμού είναι οι εξής: ο υποδρεπανικός, ο κεντρικός διασκηνιδιακός, ο πλάγιος διασκηνιδιακός, ο εγκολεασμός των αμυγδαλών, ο ανάστροφος διασκηνιδιακός εγκολεασμός και ο διακρανιακός (Εικόνα 7) [45].

Υποδρεπανικός εγκολεασμός: παρεκτόπιση της έλικας του προσαγωγίου και του μεσολοβίου δια του δρεπάνου με επακόλουθη πίεση της περιμεσολοβίου αρτηρίας και πιθανή πάρεση του κάτω άκρου.

Πλάγιος διασκηνιδιακός εγκολεασμός (αγκίστρον): παρεκτόπιση του κροταφικού

πόλου με πίεση του κοινού κινητικού νεύρου επί του ελεύθερου χείλους του σκηνιδίου και επακόλουθη ετερόπλευρη μυδρίαση με κατάργηση του φωτοκινητικού αντανακλαστικού. Πιο σπάνια, μπορεί να εμφανιστεί έμφρακτο κατανομής οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας, ετερόπλευρη ημιπάρεση από πίεση του σύστοιχου εγκεφαλικού σκέλους ή ομόπλευρη ημιπάρεση λόγω πίεσης του ετερόπλευρου εγκεφαλικού σκέλους στο αντίπλευρο ελεύθερο χείλος του σκηνιδίου (φαινόμενο εντομής του Kernohan).

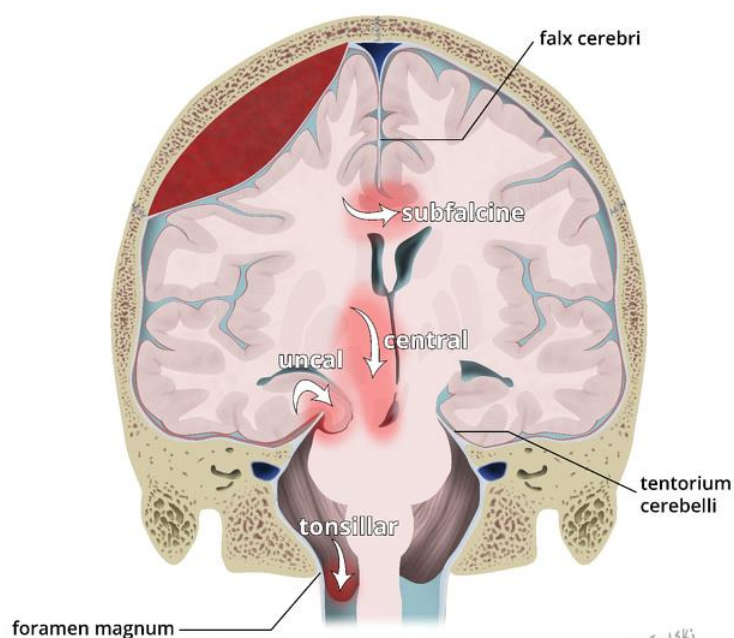
Κεντρικός διασκηνιδιακός εγκολεασμός: παρεκτόπιση αμφοτέρων των κροταφικών λοβών διά του ελεύθερου σκέλους του σκηνιδίου με επακόλουθη άμεση πίεση επί του διεγκεφάλου και του μεσεγκεφάλου. Η φλεβική συμφόρηση και η συνοδός έκταση/σχίσσιμο μικρών διατιτραινόντων κλάδων της βασικής αρτηρίας μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγία Duret. Κλινικά μπορεί να παρουσιαστεί με αποφλοίωση και απεγκεφαλισμό, κόρες σε μέση θέση από μεσεγκεφαλική πίεση, ενώ σύντομα μπορεί να εμφανιστεί βαρύτατη εικόνα εγκολεασμού των αμυγδαλών (σημείο Cushing, εικόνα επικείμενου θανάτου λόγω πίεσης των αναπνευστικών και των καρδιακών κέντρων του προμήκους, μυδρίαση).

Αποφλοίωση: η εντόπιση της βλάβης μπορεί να είναι στα εγκεφαλικά ημισφαίρια, τον ακτινωτό στέφανο, την έσω κάψα, το θάλαμο και το μεσεγκέφαλο ανάμεσα στον ερυθρό πυρήνα και τους κάτω αιθουσαίους πυρήνες. Κλινικά συνίσταται από ακούσια κάμψη και προσαγωγή προς το στήθος των άνω άκρων, άκρες χείρες σφιγμένες σε γροθιές, έσω στροφή και έκταση κάτω άκρων και έσω στροφή άκρων ποδών. Η άρση αναστολής του ερυθρού πυρήνα από τον εγκεφαλικό φλοιό (υπό φυσιολογικές συνθήκες ο εγκεφαλικός φλοιός αναστέλλει τον ερυθρό πυρήνα) και η διακοπή του πλάγιου φλοιονωτιαίου δεματίου (που φυσιολογικά ελέγχει την εκούσια κίνηση/κάμψη του αντίπλευρου κάτω άκρου), ευνοεί τη συνεχή λειτουργία του ερυθρονωτιαίου δεματίου το οποίο ελέγχει στον αυχενικό μυελό τους κινητικούς νευρώνες για τους καμπτήρες μυς των άνω άκρων (αντανακλαστικό δραγμού). Επομένως, η κάμψη των άνω άκρων υπό τον έλεγχο του ερυθρονωτιαίου και του δικτυονωτιαίου δεματίου του προμήκους υπερτερεί της έκτασης των άνω άκρων που επιτελεί το αιθουσονωτιαίο και το δικτυονωτιαίο δεμάτιο της γέφυρας. Ακολούθως, η έκταση των κάτω άκρων προκαλείται από τη διακοπή της λειτουργίας του πλάγιου φλοιονωτιαίου δεματίου, καθώς ο έλεγχος του αιθουσονωτιαίου δεματίου και του δικτυονωτιαίου δεματίου της γέφυρας υπερτερεί της κάμψης των κάτω άκρων από το δικτυονωτιαίο δεμάτιο του προμήκους [46].

Απεγκεφαλισμός: προκύπτει από πίεση του μεσεγκεφάλου, κάτω από τον ερυθρό

πυρήνα (ακούσια έκταση άνω άκρων, προς τα έξω κάμψη άκρας χείρας αμφοτερόπλευρα, έκταση κάτω άκρων και πελματιαία κάμψη). Οι αιθουσαίοι πυρήνες, διά του αιθουσονωτιαίου δεματίου, προκαλούν ενεργοποίηση των εκτεινόντων μυών και αναστολή των καμπτήρων μυών. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, ο ανώτερος φλοιός και η παρεγκεφαλίδα αναστέλλουν τους αιθουσαίους πυρήνες και ακολούθως τη δράση αυτή. Η αποσύνδεση ανάμεσα στα ανώτερα κέντρα και τους αιθουσαίους πυρήνες, είναι αυτή που οδηγεί στην εικόνα του απεγκεφαλισμού.

Ο ερυθρός πυρήνας εντοπίζεται ανάμεσα στα άνω και τα κάτω διδύμια και επομένως βλάβες πάνω από τον ερυθρό πυρήνα τείνουν να προκαλούν αποφλοιώση, ενώ βλάβες κάτω από τον ερυθρό πυρήνα απεγκεφαλισμό [46].



Εικόνα 7. Τύποι εγκεφαλικού εγκολεασμού. Υποδρεπανικός, κεντρικός διασκηνιδιακός, πλάγιος διασκηνιδιακός, εγκολεασμός των αμυγδαλών.

Εγκολεασμός των αμυγδαλών: παρεκτόπιση των παρεγκεφαλιδικών αμυγδαλών δια του ινιακού τρήματος με ακόλουθη πίεση επί του κατώτερου στελέχους (προμήκης και γέφυρα) και του αυχενικού μυελού. Δυνητικά η πίεση επί των σπονδυλικών αρτηριών, των οπίσθιων κάτω παρεγκεφαλιδικών αρτηριών και της πρόσθιας νωτιαίας αρτηρίας μπορούν να προκαλέσει εικόνα ισχαιμίας στις περιοχές που αρδεύονται από αυτές τις αρτηρίες. Κλινικά θα εμφανιστεί σημείο Cushing και εικόνα επικείμενου θανάτου λόγω πίεσης των αναπνευστικών και των καρδιακών κέντρων του προμήκους.

Ανάστροφος διασκηνιδιακός εγκολεασμός: μετατόπιση της παρεγκεφαλίδας δια

του τρήματος του σκηνιδίου προς τα πάνω λόγω αυξημένης πίεσης στον οπίσθιο κρανιακό βόθρο και επακόλουθη πίεση του μεσεγκεφάλου. Κλινικά εκδηλώνεται με κώμα και κινήσεις απεγκεφαλισμού.

Διακρανιακός εγκολεασμός: προβολή του εγκεφαλικού παρεγχύματος διά ενός μετεγχειρητικού κρανιακού ελλείμματος κατάγματος κρανίου.

Τραυματική βλάβη εγκεφάλου (Traumatic Brain Injury-TBI)

Ταξινόμηση

Η τραυματική βλάβη εγκεφάλου ταξινομείται ανάλογα με τη βαρύτητά της σε ήπια (GCS 13-15), μέτρια (GCS 9-12) και βαριά (GCS 3-8) [47]. Σε συνάρτηση με το μηχανισμό, πρόκειται για αμβλείες/κλειστές και διατιτραίνουσες κακώσεις. Οι κλειστές κακώσεις μπορεί να είναι είτε υψηλής ενέργειας (τροχαίο, παράσυρση) είτε χαμηλής ενέργειας (πτώση επί εδάφους), ενώ στις διατιτραίνουσες περιλαμβάνονται κυρίως οι πυροβολισμοί και οποιαδήποτε άλλο αντικείμενο μπορεί να διαπεράσει το κρανίο. Η μορφολογία της κάκωσης περιλαμβάνει τα κατάγματα βάσης του κρανίου (με ή χωρίς εκροή ENY, με ή χωρίς πάρεση VII), τα κατάγματα του θόλου του κρανίου (γραμμοειδή, αστεροειδή, εμπιεσματικά, ανοικτά ή κλειστά), τις εντοπισμένες ενδοκράνιες βλάβες (υπο/επισκληρίδιο αιμάτωμα, θλάση, ενδοεγκεφαλικό αιμάτωμα) και τις διάχυτες βλάβες (διάχυτη αξονική βλάβη) (Πίνακας 4).

Τα **απλά γραμμοειδή** κατάγματα είναι ο συχνότερος τύπος κατάγματος και έχουν μεγάλη προγνωστική αξία καθώς αυξάνεται η πιθανότητα ανάπτυξης ενδοκράνιου αιματώματος σε δεύτερο χρόνο. Υποδηλώνουν μηχανισμό ισχυρής κάκωσης ενώ δεν απαιτούν σταθεροποίηση ή διερεύνηση όταν το δέρμα είναι κλειστό ή όταν δεν υπάρχει ένδειξη ενδοκράνιου αιματώματος. Τα **εμπιεσματικά** κατάγματα προβάλλουν εντός της κρανιακής κοιλότητας, ενώ τα **επιπλεγμένα** κατάγματα συνδυάζονται με ανοικτό τραύμα πάνω από το κάταγμα, σχίσσιμο της μήνιγγας ή το κάταγμα διασχίζει τους παραρρινίους κόλπους και τις δομές του μέσου ωτός φέρνοντας σε επικοινωνία την κρανιακή κοιλότητα με το περιβάλλον (Εικόνα 8). Η χειρουργική ανάταξη των καταγμάτων στοχεύει στην ελάττωση της μετατραυματικής επιληψίας, την εξάλειψη συνοδού νευρολογικής βλάβης, την πρόληψη μηνιγγίτιδας (σε επιπλεγμένα) και τη διόρθωση των κοσμητικών προβλημάτων (Πίνακας 5).

Τα κατάγματα **βάσεως κρανίου** συνήθως επεκτείνονται στους παραρρινίους κόλπους ή την κοιλότητα του μέσου ωτός και συνδέονται με κίνδυνο μηνιγγίτιδας και/ή

πνευμεγκεφάλου. Η CT εγκεφάλου με λεπτές τομές (< 5mm) είναι συνήθως διαγνωστική, ενώ έμμεσα στοιχεία κατάγματος αποτελούν ο πνευμεγκεφάλος και το υδραερικό επίπεδο των κόλπων. Τα κατάγματα του πρόσθιου κρανιακού βόθρου μπορεί να εκδηλωθούν με ρινορραγία, ρινόρροια και περικογχική εκχύμωση (*raccoon eyes*). Τα κατάγματα του μέσου βόθρου συνδυάζονται με ωτορραγία, ωτόρροια, αιμοτούμπανο, οπισθοωτιαία εκχύμωση (Battle's sign) και πιθανή πάρεση VII και VIII (σχετίζεται με κάταγμα του κροταφικού οστού).

Πίνακας 4. Ταξινόμηση τραυματικής βλάβης εγκεφάλου				
	GCS	PTA	LOC	
Βαρύτητα κάκωσης	Ήπια	14-15	< 1 μέρα	0-30 λεπτά
	Μέτρια	9-13	> 1 σε < 7 μέρες	> 30 λεπτά σε < 24 ώρες
	Βαριά	3-8	> 7 μέρες	> 24 ώρες
Μηχανισμός κάκωσης	Αμβλεία		Υψηλής ενέργειας (τροχαίο)	
	Διατιτραίνουσα		Χαμηλής ενέργειας (πτώση) Πυροβολισμός	
Μορφολογία κάκωσης	Κατάγματα κρανίου	Θόλου	Γραμμοειδή/αστεροειδή Εμπιωματικά ή μη Ανοιχτά ή κλειστά	
		Βάσης	Με ή χωρίς εκροή ENY Με ή χωρίς πάρεση VII	
	Ενδοκράνιες βλάβες	Εντοπισμένες	Επισκληρίδιο αιμάτωμα Υποσκληρίδιο αιμάτωμα Ενδοεγκεφαλικό αιμάτωμα Εγκεφαλική θλάση	
		Διάχυτες	Διάχυτη αξονική βλάβη Υπαραχνοειδής αιμορραγία	

GCS: Glasgow Coma Scale, PTA: post-traumatic amnesia, LOC: loss of consciousness

Το οξύ **επισκληρίδιο αιμάτωμα** (Epidural Hematoma-EDH) εμφανίζεται σε ποσοστό 1% των κακώσεων συνήθως ως αποτέλεσμα πτώσης ή τροχαίου και εντοπίζεται συνήθως κροταφικά/κροταφοβρεγματικά (**Εικόνα 9**). Είναι συχνότερο στις πρώτες

δεκαετίες της ζωής (σπάνια < 2 ετών ή > 60 ετών), ενώ η μειωμένη του συχνότητα στις μεγάλες ηλικίες οφείλεται στην ισχυρή προσκόλληση της σκληράς μήνιγγας στην έσω κάψα του κρανίου. Συνήθης αιτιολογία είναι η τρώση της μέσης μηνιγγικής αρτηρίας (καθώς διέρχεται από την οστέινη αύλακα στο πτέριο) και σπανιότερα η μέση μηνιγγική φλέβα, οι διπλοϊκές φλέβες ή οι φλεβώδεις κόλποι. Σχεδόν πάντα συνυπάρχει κάταγμα κρανίου. Η κλινική εικόνα εξαρτάται από τη θέση, το μέγεθος και τη χρονική εξέλιξη του αιματώματος. Στην τυπική κλινική εικόνα μπορεί να περιλαμβάνεται η ολιγόλεπτη άμεση μετατραυματική απώλεια συνείδησης, η επανάκτηση της συνείδησης (φωτεινό διάλειμμα 20-50%), η ομόπλευρη μυδρίαση και η ετερόπλευρη ημιπάρεση /ημιπληγία. Η θεραπεία είναι συνήθως χειρουργική και περιλαμβάνει την κρανιοτομία, την αφαίρεση του αιματώματος και την διαθερμοπηξία του αιμορραγούντος αρτηριακού κλάδου (Πίνακας 6).



Εικόνα 8. Εμπιεσματικό κάταγμα αριστερά μετωπιαία όπως απεικονίζεται στην αξονική τομογραφία εγκεφάλου.

Πίνακας 5. Χειρουργικά κριτήρια #

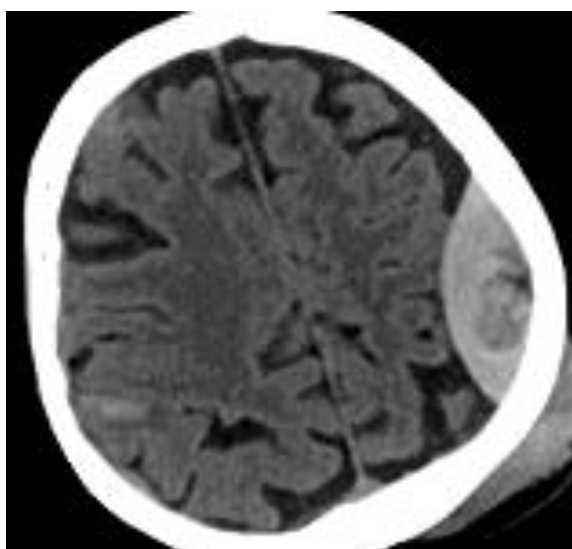
Βάθος εμπύθισης 8-10 mm ή μεγαλύτερο από το πάχος του κρανίου

Νευρολογικό έλλειμα σχετιζόμενο με βλάβη στον υποκείμενο εγκέφαλο

Εκροή εγκεφαλονωτιαίου υγρού

Με ή χωρίς συνοδό ανοικτό κάταγμα

Προσοχή: κατάγματα υπερκείμενα στους φλεβώδεις κόλπους



Πίνακας 6. Χειρουργικά κριτήρια επισκληρίδιου αιματώματος

- Μέγιστο πάχος > 1 cm
- Όγκος 30 cm³
- Συμπίεση βασικών δεξαμενών και μετατόπιση μέσης γραμμής > 5mm
- Συμπτωματικό EDH/Παιδιά

Εικόνα 9. Επισκληρίδιο αιμάτωμα αριστερά μετωποβρεγματικά όπως απεικονίζεται στην αξονική τομογραφία εγκεφάλου.

Το οξύ υποσκληρίδιο αιμάτωμα (Subdural Hematoma-SDH) εμφανίζεται σε ποσοστό 20-40% των κακώσεων συνήθως ως αποτέλεσμα πτώσης, πλήξης ή τροχαίου και εντοπίζεται συνήθως μετωπο-κροταφο-βρεγματικά (Εικόνα 10). Είναι συχνότερο σε άτομα > 40 ετών. Συνήθης αιτιολογία είναι η τρώση γεφυρικών φλεβών ή φλεβών του φλοιού. Η κάκωση είναι πιο σοβαρή και η πρόγνωση πιο δυσμενής σε σχέση με τα επισκληρίδια αιματώματα λόγω άμεσης κάκωσης του εγκεφάλου, ενώ η θνητότητα μπορεί να φτάσει το 60% αλλά μειώνεται επί άμεσης χειρουργικής παρέμβασης. Η κλινική εικόνα εξαρτάται από τη θέση, το μέγεθος και τη χρονική εξέλιξη του αιματώματος (Πίνακας 7). Στην τυπική κλινική εικόνα μπορεί να περιλαμβάνεται το χαμηλό επίπεδο συνείδησης αμέσως μετά την κάκωση (συνυπάρχουσα σημαντική θλάση του εγκεφαλικού παρεγχύματος) και η ετερόπλευρη ημιπάρεση /ημιπληγία και ανισοκορία. Η θεραπεία είναι συνήθως χειρουργική και περιλαμβάνει την εκτεταμένη κρανιεκτομία, την αφαίρεση του αιματώματος και την διαθερμοπηξία του αιμορραγούντος φλεβικού κλάδου (Πίνακας 8).



Πίνακας 8. Χειρουργικά κριτήρια ASDH

- Μέγιστο πάχος > 1cm
- 25 cm³
- Νευρολογική σημειολογία
- Εξάλειψη βασικών δεξαμενών και μετατόπιση μέσης γραμμής > 5mm

Εικόνα 10. Οξύ υποσκληρίδιο αιμάτωμα αριστερά μετωποβρεγματικά όπως απεικονίζεται στην αξονική τομογραφία εγκεφάλου.

Πίνακας 7. Προγνωστικοί παράγοντες ASDH

- Επέμβαση < ή > από τις 4 ώρες
- Μηχανισμός τραύματος (χειρότερη με δίκυκλο)
- Συνοδές εγκεφαλικές βλάβες
- Ηλικία (> 65 δυσμενής πρόγνωση)
- Νευρολογικό status κατά την προσέλευση (σπουδαιότερος και πλέον καθοριστικός προγνωστικός δείκτης)
- Μετεγχειρητική ICP (< 20 mm Hg 40% θνησιμότητα, > 45 mm Hg όχι λειτουργική επιβίωση)

Το **χρόνιο υποσκληρίδιο αιμάτωμα** (chronic subdural hematoma - CSDH) κυμαίνεται περίπου από 1.7 - 20.6 / 100.000 / έτος στο γενικό πληθυσμό, αλλά με πολύ μεγαλύτερη επίπτωση στις ηλικίες > 65 φτάνοντας σε 60 - 80 / 100.000 / έτος. Οι άνδρες επίσης εμφανίζουν υψηλότερη επίπτωση σε σχέση με τις γυναίκες σε αναλογία 2:1 [48]. Η επίπτωση του CSDH έχει σαφέστατα αυξηθεί τα τελευταία χρόνια και αποδίδεται αφενός στην ηλικιακή αύξηση του πληθυσμού και στην αύξηση της χρήσης των αντιπηκτικών / αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων [48-53]. Το CSDH συμβαίνει συνήθως σε ηλικιωμένους ασθενείς μετά από τραυματική βλάβη εγκεφάλου. Λιγότερα συχνά το CSDH μπορεί να προκληθεί αυτόματα σε συνάρτηση με προδιαθεσικούς παράγοντες όπως η κατάχρηση αλκοόλ, η λήψη αντιαιμοπεταλιακής / αντιπηκτικής αγωγής, η καρδιαγγειακή νόσος (υπέρταση, αρτηριοσκλήρυνση), οι επιληπτικές κρίσεις, οι προϋπάρχουσες αραχνοειδείς κύστες και οι διαταραχές πήκτικότητας σε έδαφος αιματολογικών νόσων (θρομβοπενία, αιμορροφιλία, ηπατικές βλάβες, νεφροπάθειες κ.ά. [48-50].

Μία χρόνια υποσκληρίδια αιμορραγία μπορεί επίσης να προκύψει δευτερογενώς από ένα οξύ/υποξύ υποσκληρίδιο αιμάτωμα που είτε αντιμετωπίστηκε συντηρητικά είτε παρέμεινε μετεγχειρητικό υπόλειμμα και μετέπεσε σε φάση χρονιότητας, καθώς επίσης και μετά από επεμβάσεις εγκεφάλου. Τέλος, το CSDH μπορεί να παρουσιαστεί στα πλαίσια ενδοκράνιας υπότασης, αρχικά ως ύγρωμα που στη συνέχεια αιμορράγησε (ιδιοπαθώς, μετά από οσφουονωτιαία παρακέντηση, μετά από επισκληρίδια αναισθησία, μετά από επέμβαση στη σπονδυλική στήλη, στα πλαίσια υπερλειτουργίας παροχτετευτικών συστημάτων εγκεφαλονωτιαίου υγρού, μετά από επεμβάσεις με διαφυγή ENY) [49,50].

Σύμφωνα με τα νεότερα δεδομένα, στην παθοφυσιολογία της ανάπτυξης του CSDH έχουν αναγνωριστεί μηχανισμοί αγγειογένεσης, ινωδόλυσης και φλεγμονής. Η προκύπτουσα φλεγμονή οδηγεί σε σχηματισμό νέας μεμβράνης μέσω ίωσης, ενώ ταυτόχρονα τα αγγειογόνα ερεθίσματα, μέσω της προκύπτουσας αγγειογένεσης, οδηγούν στη δημιουργία εύθραυστων αιμοφόρων αγγείων εντός των τοιχωμάτων της μεμβράνης, επιτρέποντας τη διαρροή ερυθρών αιμοσφαιρίων, λευκών αιμοσφαιρίων και πλάσματος στην κοιλότητα του αιματώματος. Επιπλέον, οι ινωδολυτικές διεργασίες αποτρέπουν το σχηματισμό θρόμβων με αποτέλεσμα τη συνέχιση της αιμορραγίας [49,54,55]. Τα υποσκληρίδια αιματώματα ταξινομούνται ανάλογα με το χρόνο εμφάνισης σε οξέα (έως 72 ώρες), υποξέα (3-21 ημέρες) και χρόνια (>21 ημέρες) [49,54,55]. Το οξύ υποσκληρίδιο αιμάτωμα είναι ένα πήγμα αίματος χωρίς μεμβράνες,

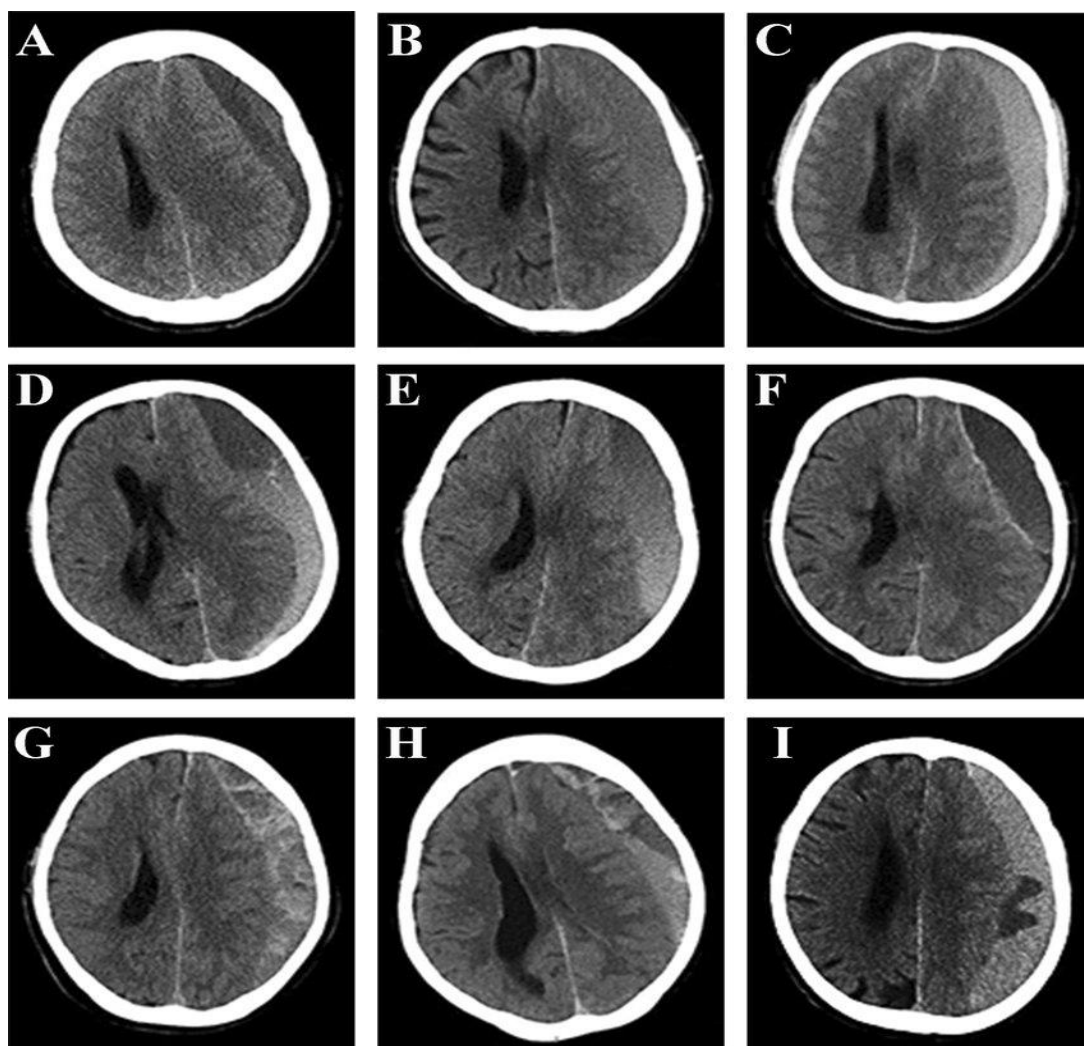
το υποξύ αιμάτωμα είναι ρευστοποιημένο αιμάτωμα με μία μόνο εξωτερική μεμβράνη, ενώ το CSDH είναι ένα ρευστοποιημένο αιμάτωμα που περιβάλλεται από νεοσχηματιζόμενες μεμβράνες. Το υποσκληρίδιο ύγρωμα (subdural hygroma - SDG), σε αντίθεση με τις προαναφερθείσες παθολογίες, δεν είναι αιμάτωμα αλλά διαυγές ή ξανθοχρωματικό ENY. Το SDG προκύπτει από ENY εκ διαχύσεως και στις περισσότερες των περιπτώσεων απορροφάται αυτόματα με την έκπτυξη του εγκεφάλου ή όταν η απορρόφησή του υπερβαίνει τη διάχυσή του. Ωστόσο, όταν ο εγκέφαλος παραμένει συρρικνωμένος ή όταν η διάχυση του ENY υπερβαίνει την απορρόφησή του, το SDG μεταπίπτει σε CSDH.

Η παρουσίαση του CSDH ποικίλει από απουσία συμπτωμάτων έως και την εμφάνιση ποικίλων συμπτωματολογίας όπως η κεφαλαλγία, οι επιληπτικές κρίσεις, οι διαταραχές μνήμης και ομιλίας, η σύγχυση και η μείωση του επιπέδου συνείδησης, η αστάθεια βάδισης με πιθανές πτώσεις επί εδάφους και οι διαταραχές κινητικότητας και αισθητικότητας των άκρων.

Επίσης οι ασθενείς μπορούν να παρουσιαστούν με σημεία δευτεροπαθούς παρκινσονισμού [48,49,56]. Η κεφαλαλγία και η σύγχυση αποτελούν τα συχνότερα συμπτώματα σε ποσοστό 90% και 56% αντίστοιχα. Η ημιπάρεση και η πτώση του επιπέδου εγρήγορσης είναι επίσης συχνά και εμφανίζονται σε ποσοστό 58% και 40% αντίστοιχα. Αρκετά συχνά είναι παρούσα και η αστάθεια βάδισης, ενώ με επιληπτικές κρίσεις θα εμφανιστεί ένα 10-20% των ασθενών με CSDH [57].

Οι απεικονιστικοί υπότυποι του υποσκληρίδιου αιματώματος στην αξονική τομογραφία εγκεφάλου είναι οι εξής: *ομοιογενές* (υπέρπυκνο, ισόπυκνο, υπόπυκνο), *διαχωρισμένο* (αιματώματα διαφορετικής σύστασης και χρόνου σαφώς διαχωριζόμενα μεταξύ τους - σημείο αιματοκρίτη), *διαβαθμισμένο* (η πυκνότητα αιματώματος αλλάζει σταδιακά από υπέρπυκνο σε υπόπυκνο), *δοκιδώδες* (το αιμάτωμα διαχωρίζεται από πολλαπλές υπέρπυκνες μεμβράνες), *μεικτό* (δύο ή περισσότεροι τύποι αιματώματος), *μεμβρανώδες* (γραμμοειδές υπέρπυκνο αιμάτωμα στην εσωτερική μεμβράνη του αιματώματος) (**Εικόνα 11**) [58].

Οι υπότυποι του CSDH έχουν επίσης προγνωστική αξία καθώς συνδέονται με πιθανή υποτροπή ως εξής: μεγαλύτερη πιθανότητα υποτροπής εμφανίζει το ισόπυκνο, το υπέρπυκνο, το μεμβρανώδες και το διαχωρισμένο αιμάτωμα, ενώ μικρότερο κίνδυνο υποτροπής εμφανίζει το υπόπυκνο, το διαβαθμισμένο και το δοκιδώδες αιμάτωμα [59,60].



Εικόνα 11. Ταξινόμηση CSDH με βάση την απεικονιστική μορφολογία του.

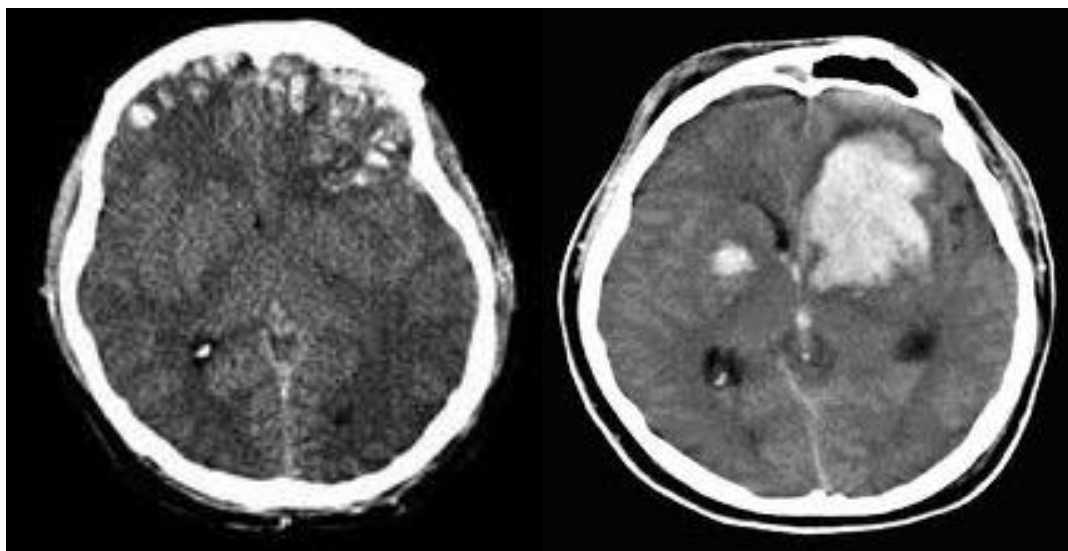
A. Ομοιογενές υπόπυκνο, B. Ομοιογενές ισόπυκνο, C. Ομοιογενές υπέρπυκνο

D. Διαχωρισμένο E. Διαβαθμισμένο F. Μεμβρανώδες G. Δοκιδώδες H, I. Μεικτού τύπου

Η αντιμετώπιση του χρόνιου υποσκληρίδιου αιματώματος εξαρτάται από την χωροκατάκτηση και το νευρολογικό έλλειμμα που ασκεί η συλλογή, και επομένως συνδέεται άμεσα με το μέγεθος του αιματώματος. Μικρά αιματώματα που δεν προκαλούν συμπτώματα μπορούν να αντιμετωπιστούν συντηρητικά και να παρακολουθούνται με διαδοχικές αξονικές τομογραφίες εγκεφάλου. Συλλογές που προκαλούν συμπτώματα πρέπει να αντιμετωπίζονται χειρουργικά στην πλειονότητα των περιπτώσεων [61].

Χωρίς καμία θεραπευτική παρέμβαση, μόνο λίγα χρόνια αιματώματα θα υποχωρήσουν [62,63], ενώ περίπου το 40% των ασθενών τελικά θα αναρρώσουν μετά από φαρμακευτική αγωγή χωρίς χειρουργική παρέμβαση [64,65]. Ωστόσο, το 20% των ασθενών που αντιμετωπίζεται συντηρητικά, θα εμφανίσει κλινική επιδείνωση και θα υποβληθεί τελικά σε χειρουργική επέμβαση [61].

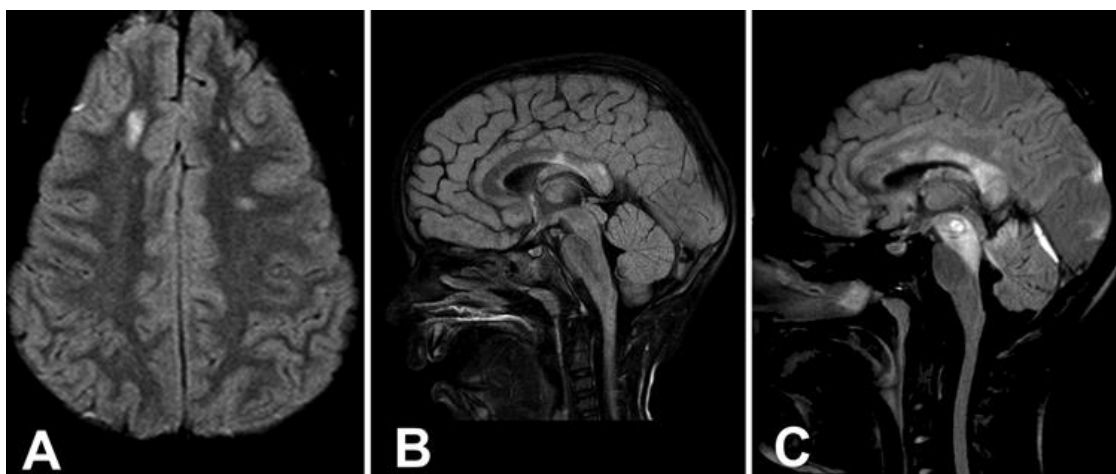
Το ενδοεγκεφαλικό αιμάτωμα και η εγκεφαλική θλάση εμφανίζονται σε ποσοστό έως 75% και συνήθως σε άτομα 20-40 ετών. Εντοπίζονται συνήθως στον κροταφικό και το μετωπιαίο λοβό εξ αιτίας της ανώμαλης επιφάνειας του πρόσθιου και του μέσου κρανιακού βόθρου (πρόσκρουση του εγκεφαλικού παρεγχύματος στην εσωτερική επιφάνεια του κρανίου σε εσωτερικές δομές όπως η πτέρυγα του σφηνοειδούς) (Εικόνα 12). Συχνά περιβάλλονται από εκτεταμένο εγκεφαλικό οίδημα και προκαλούν ενδοκράνια πίεση, καταστροφή εγκεφαλικής ουσίας και δευτεροπαθείς μεταβολικές διαταραχές (τοπική ή γενικευμένη ισχαιμία). Οι εκτεταμένες θλάσεις κυρίως του κροταφικού και του μετωπιαίου λοβού συνήθως σε συνδυασμό με οξύ υποσκληρίδιο αιμάτωμα δημιουργούν τον 'εκραγέντα λοβό' (burst lobe) που αποτελεί έναν συνδυασμό τεθλασμένης εγκεφαλικής ουσίας και αιμορραγίας. Η κλινική εικόνα εξαρτάται από τη θέση, το μέγεθος και το χρόνο ανάπτυξης των βλαβών. Οι θλάσεις αναπτύσσονται από 24 ώρες έως 7-10 ημέρες (24-72 ώρες συνήθως) μετά την κάκωση και δημιουργούν αιμάτωμα. Μετά την κάκωση, η απώλεια του αυτορρυθμιστικού μηχανισμού οδηγεί σε αυξημένη τριχοειδική πίεση των αγγείων που έχει ως αποτέλεσμα την εξαγγείωση και τη δημιουργία του αιματώματος.



Εικόνα 12. (Αριστερά) **Θλάσεις:** περιοχές μικτής πυκνότητας με ασαφή όρια περιβαλλόμενες από εγκεφαλικό οίδημα. (Δεξιά) **Αιμάτωμα:** υπέρπυκνη περιοχή η οποία δρα χωροκατακτητικά και συνήθως περιβάλλεται από οίδημα

Η **διάχυτη αξονική βλάβη** (Diffuse Axonal Injury-DAI) είναι η διάτμηση ('σχίσσιμο') των μακρών συνδετικών νευρικών ινών λευκής ουσίας του εγκεφάλου. Από τις εγκεφαλικές κακώσεις που θα χρειαστούν νοσηλεία συνήθως ένα ποσοστό 40-50% θα είναι DAI. Αφορά συνήθως σε τροχαία ατυχήματα με την δύναμη να είναι

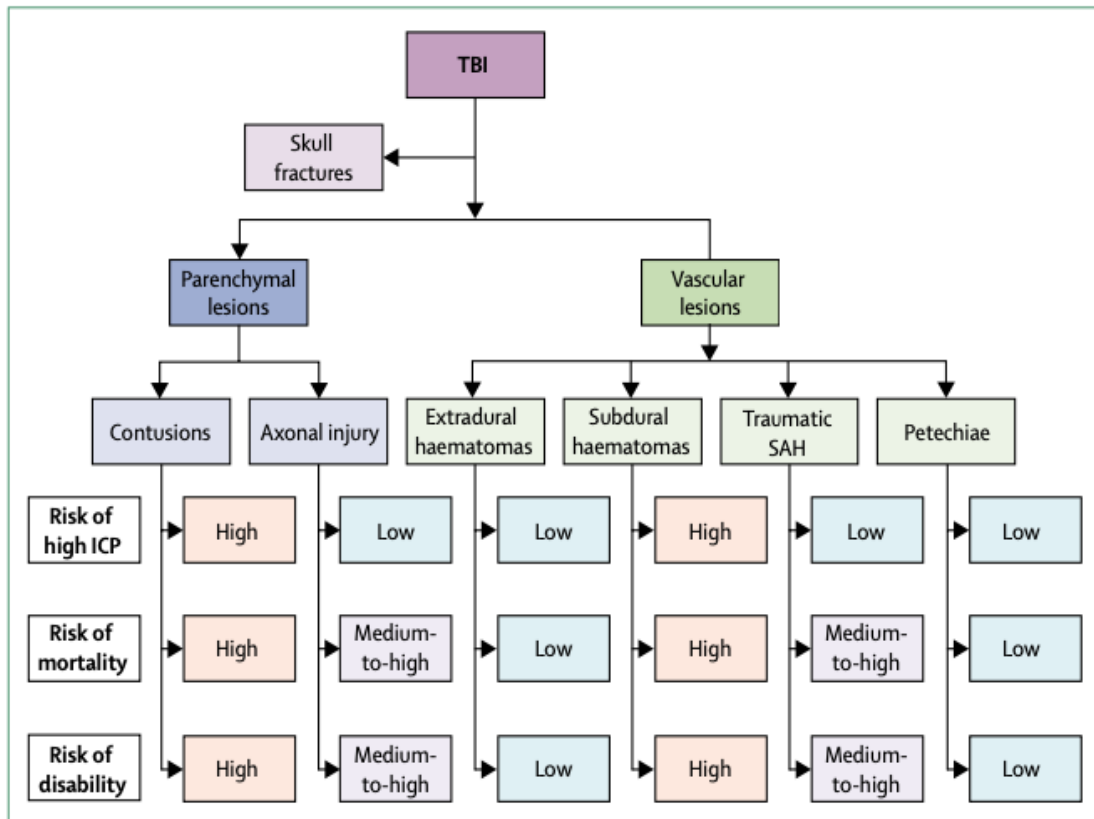
περιστροφική και να ασκείται στον επιμήκη άξονα από τραυματισμό επιτάχυνσης. Οι ασθενείς καθίστανται κωματώδεις και παραμένουν για παρατεταμένο χρονικό διάστημα (έως και > 6 ώρες), ενώ το 90% των ασθενών δεν ανακτούν συνείδηση και συνήθως εάν επιβιώσουν παραμένουν με σοβαρή ανικανότητα. Συχνά συνυπάρχουν διαταραχές του αυτονόμου νευρικού συστήματος με υπέρταση, υπερπυρεξία και υπεριδρωσία. Η DAI ταξινομείται ιστολογικά ανάλογα με την εντόπιση της βλάβης και η ταξινόμηση αυτή σχετίζεται με την πρόγνωση του ασθενούς. Το Grade I λαμβάνει χώρα στα όρια λευκής και φαιάς ουσίας με κύρια εντόπιση την παραοβελιαία περιοχή των μετωπιαίων λοβών και την περικοιλιακή περιοχή των κροταφικών λοβών. Το Grade II εμπεριέχει επιπλέον το μεσολόβιο (με συνηθέστερη εντόπιση το οπίσθιο σώμα και το σπληνίο) σε συνδυασμό με τις βλάβες Grade I. Το Grade III αφορά στο στέλεχος με συνηθέστερη εντόπιση το ραχιαίο-έξω τμήμα του μεσεγκεφάλου, την ανώτερη γέφυρα και τα άνω παρεγκεφαλιδικά σκέλη (dorsolateral, rostral brainstem) (Εικόνα 13). Σε μία μελέτη ανασκόπησης αναδείχθηκε δυσμενής λειτουργική πρόγνωση στο 17% των ασθενών με DAI Grade I, 40% με Grade II και 63% με Grade III. [66].



Εικόνα 13. Στάδια DAI στη μαγνητική τομογραφία (ακολουθίες Flair). A. Grade I: Διάχυτη αξονική βλάβη στη λευκή ουσία των ημισφαιρίων B. Grade II: Εστιακές βλάβες στο σπληνίο του μεσολοβίου C. Grade III: Αυξημένης έντασης σήμα στο στέλεχος

Συμπερασματικά, όλες οι προαναφερθείσες κλινικές συνιστώσες στην τραυματική βλάβη εγκεφάλου έχουν διαφορετική πιθανότητα να προκαλέσουν ενδοκράνια υπέρταση και διαφορετικά ποσοστά αναπηρίας και θνησιμότητας. (Εικόνα 14). Για παράδειγμα, τα SDH και οι εγκεφαλικές θλάσεις συνδέονται σημαντικά με την εμφάνιση ενδοκράνιας υπέρτασης, θνησιμότητας και ανικανότητας, ενώ τα EDH και οι πετέχειες με χαμηλά ποσοστά ενδοκράνιας υπέρτασης, θνησιμότητας και ανικανότητας.

Η διάχυτη αξονική βλάβη και η τραυματική υπαραχνοειδής αιμορραγία, ενώ δεν συνοδεύονται συνήθως από ενδοκράνια υπέρταση, μπορεί να έχουν πολύ δυσμενή πρόγνωση.



Εικόνα 14. Ταξινόμηση της TBI και εκτίμηση κινδύνου για αυξημένη ICP, θνησιμότητα και αναπηρία.

Παθοφυσιολογία

Η τραυματική βλάβη εγκεφάλου διαχωρίζεται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή. Η πρωτοπαθής βλάβη χρονικά αφορά στη στιγμή της κάκωσης και περιλαμβάνει όλες τις καταστάσεις που μπορούν να ασκήσουν φυσική πίεση στον εγκέφαλο (κατάγματα κρανίου, αιματώματα, θλάσεις, διάχυτη αξονική βλάβη κ.ά.). Η δευτεροπαθής βλάβη συμβαίνει σε δεύτερο χρόνο από τον αρχικό τραυματισμό (ώρες έως ημέρες) ως αποτέλεσμα πολλαπλών μοριακών, κυτταρικών, χημικών και αγγειακών διεργασιών οι οποίες λαμβάνουν χώρα ως απάντηση στην πρωτογενή βλάβη. Στη δευτερογενή βλάβη περιλαμβάνονται η ισχαιμία, η υποξία, η υπόταση/υπέρταση, το εγκεφαλικό οίδημα, η αυξημένη ενδοκράνια πίεση, η μηνιγγίτιδα, η επιληψία κ.ά.

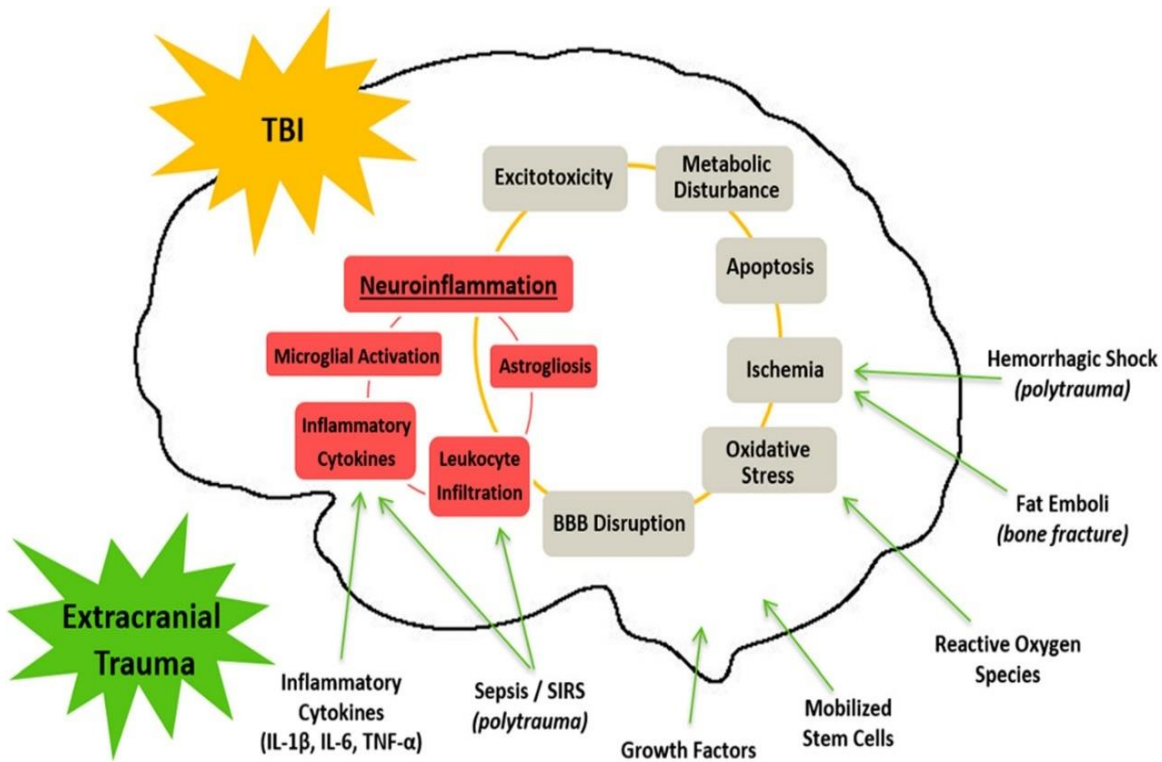
Το 40%-85% των ασθενών με TBI θα εμφανίσουν διαταραχή της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης κυρίως την 1η και τη 2η ημέρα. Επί τραυματικής βλάβης εγκεφάλου ο

αυτορρυθμιστικός μηχανισμός προφυλάσσει τον ασθενή όταν η CPP γίνει ασταθής. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, όταν η MAP κυμαίνεται από 60 έως 160 mm Hg ή η CPP από 50 έως 150 mm Hg τότε ο αυτορρυθμιστικός μηχανισμός του εγκεφάλου έχει τη δυνατότητα να διατηρεί σταθερή την CBF. Η μείωση της CPP λόγω υπότασης θα προκαλέσει αγγειοδιαστολή με αποτέλεσμα την αύξηση του CBV και κατ' επέκταση της ICP. Η αύξηση της CPP λόγω υπέρτασης θα προκαλέσει αγγειοσύσπαση με επακόλουθη μείωση του CBV και της ICP. Σε τιμές CPP μικρότερες από 50 mm Hg (κατώτερο όριο αυτορρύθμισης) ή μεγαλύτερες από 150 mm Hg (ανώτερο όριο αυτορρύθμισης) ο αυτορρυθμιστικός μηχανισμός του εγκεφάλου αποτυγχάνει καθώς δεν μπορεί πλέον να επιτευχθεί περαιτέρω προσαρμογή των εγκεφαλικών αρτηριολίων. Επομένως, όταν η CPP < 50 mm Hg η αγγειοδιαστολή των αρτηριολίων δεν επαρκεί, η CBF προοδευτικά μειώνεται και εγκαθίσταται πλέον εγκεφαλική ισχαιμία, ενώ όταν η CPP > 150 mm Hg η αγγειοσύσπαση των αρτηριολίων δεν επαρκεί, η CBF προοδευτικά αυξάνεται και υφίσταται ο κίνδυνος του εγκεφαλικού οιδήματος. Άρα σε TBI το ζητούμενο είναι η διατήρηση της CPP > 70 για αποφυγή ισχαιμίας και < 90 για μείωση της ICP και αποφυγή οιδήματος.

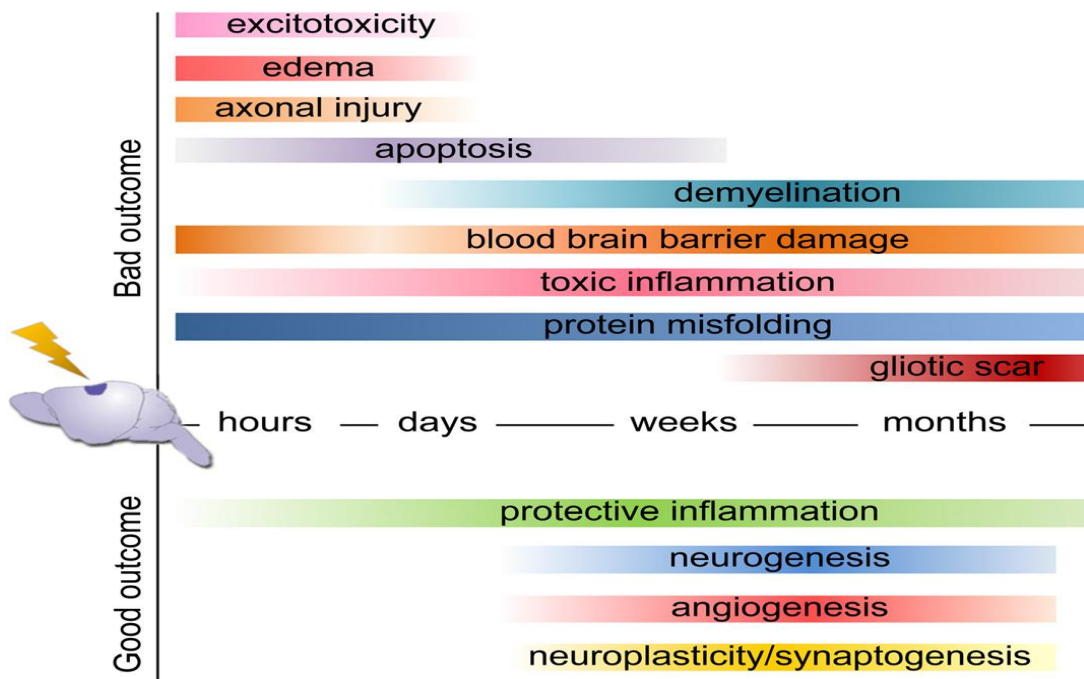
Η ισχαιμία είναι η σοβαρότερη δευτεροπαθής βλάβη απότοκος της TBI λόγω ↓ CPP από ↑ ICP [67]. Επιπλέον, οι επιληπτικές κρίσεις νωρίς μετά τον τραυματισμό, μπορούν να επιδεινώσουν την ανισορροπία μεταξύ ενεργειακής δαπάνης και προσφοράς [68]. Κάποιες φορές, ακόμα και σε βαριά TBI (ασθενείς σε κωματώδη κατάσταση) υπάρχει μικρή μακροσκοπική βλάβη εμφανής σε εικόνες αξονικής τομογραφίας. Αυτό αντικατοπτρίζει τη μεγάλη επίδραση που έχει η βλάβη σε μικροσκοπικό επίπεδο στην κυτταρική και εγκεφαλική λειτουργία. Αυτές οι διεργασίες είναι πολυπαραγοντικές και περιλαμβάνουν τη διαταραχή στην ιοντική ομοιόσταση, τη διεγερσιτοξικότητα, τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή κ.ά.

TBI: Μεταβολικοί και βιοχημικοί μηχανισμοί (Εικόνα 15,16)

- Διεγερτική τοξικότητα
- Ενδοκυττάριος συσσώρευση Ca^{++} / Δυσλειτουργία μιτοχονδρίων
- Υπεροξείδωση λιπιδίων μεμβράνης
- Οξέωση (αναερόβιος γλυκόλυση)
- Φλεγμονή
- Πρωτεόλυση
- Απόπτωση



Εικόνα 15. Μεταβολικοί και βιοχημικοί μηχανισμοί στην τραυματική βλάβη εγκεφάλου



Εικόνα 16. Μηχανισμοί που λαμβάνουν χώρα μετά την τραυματική βλάβη εγκεφάλου. Οι διεργασίες που λαμβάνουν χώρα και σχετίζονται με καλή πρόγνωση είναι η νευρογένεση, η αγγειογένεση, η πλαστικότητα, η δημιουργία νέων συνάψεων και η προστατευτική φλεγμονή. Αντιθέτως, υφίσταται και μηχανισμοί που σχετίζονται με κακή πρόγνωση. *Ώρες μετά την κάκωση:* διεγερτοτοξικότητα, οίδημα, αξονική βλάβη. *Μέρες μετά την κάκωση:* απόπτωση. *Εβδομάδες μετά την κάκωση:* απομυελίνωση, καταστροφή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, τοξική φλεγμονή, καταστροφή πρωτεϊνών. *Μήνες μετά την κάκωση:* γλοίωση (αντιδραστική ουλή).

Διεγερτική τοξικότητα

- Το αρχικό και άμεσο σημαντικό γεγονός που λαμβάνει χώρα μετά την κάκωση είναι η *διάχυτη εκπόλωση των προσυναπτικών νευρώνων* που οφείλεται στη μείωση του δυναμικού της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Ουσιαστικά πρόκειται για το ίδιο γεγονός που λαμβάνει χώρα και στην ισχαιμία, καθώς οι μηχανισμοί τραύματος και ισχαιμίας πάντοτε συνυπάρχουν σε άλλοτε άλλο βαθμό.
- Η έκταση βλάβης των νευραξόνων κατά τη διάρκεια του τραυματισμού μπορεί να οδηγήσει σε απορρύθμιση των ροών των διαμεμβρανικών ιόντων και δυσλειτουργία της αξονικής μεταφοράς. Οι κατεστραμμένοι νευράξονες θα μπορούσαν να είναι πιο ευάλωτοι στη δευτερογενή αξονότμηση και απομυελίνωση. Οι αλλαγές στη διαπερατότητα των ιόντων και η απελευθέρωση διεγερτικών νευροδιαβιβαστών (μη βασικών αμινοξέων) πολλαπλασιάζουν τις βλάβες μέσω ενεργειακής αποτυχίας και υπερφόρτωσης των ελευθέρων ριζών. Ως βασικά αμινοξέα (απαραίτητα αμινοξέα) χαρακτηρίζονται τα αμινοξέα που θα πρέπει να λάβει ένας οργανισμός με τη διατροφή του, σε αντίθεση με τα μη βασικά αμινοξέα (μη απαραίτητα αμινοξέα) που μπορούν να συντεθούν από τον ίδιο τον οργανισμό με τη διαδικασία της διαμίνωσης, χρησιμοποιώντας τα βασικά αμινοξέα. Ο ανθρώπινος οργανισμός χρειάζεται τα εξής βασικά αμινοξέα (βαλίνη, θρεονίνη, ισολευκίνη, ιστιδίνη, λυσίνη, λευκίνη, μεθειονίνη, τρυπτοφάνη, φαινυλαλανίνη, αργινίνη). Στα μη απαραίτητα αμινοξέα (non-essential amino acids - NEAA's) περιλαμβάνονται το γλουταμικό οξύ, το ασπαρτικό οξύ, η γλυκίνη και η σερίνη. Η μετατραυματική απελευθέρωση του γλουταμικού οξέος είναι υπεύθυνη για τη διεγερτική τοξικότητα που ακολουθεί την TBI και είναι υπεύθυνη για τον τραυματισμό των νευρώνων, τον κυτταρικό θάνατο και τη δυσλειτουργία των νευρώνων που επιβίωσαν. Ταυτόχρονα, η καθυστερημένη διακοπή των διεγερτικών κυκλωμάτων του γλουταμικού οξέος οδηγεί σε ελλείμματα στις γνωστικές λειτουργίες, τις κινητικές λειτουργίες και την πλαστικότητα που εξαρτάται από την εμπειρία [69].
- Η ενεργοποίηση των NMDA υποδοχέων (N-methyl-D-aspartate). Οι NMDA είναι υποδοχείς γλουταμικού οξέος και ιοντικοί διάυλοι. Συμπεριλαμβάνονται στους ιονοτροπικούς νευροδιαβιβαστικούς υποδοχείς του γλουταμικού οξέος (iGluRs), μία ευρύτερη οικογένεια που περιλαμβάνει επιπλέον τους υποδοχείς AMPA (α-amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid), τους

καϊνικούς υποδοχείς του γλουταμικού οξέος (kainate) και τους μη ταξινομημένους υποδοχείς (orphan receptors). Διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη συναπτική διαβίβαση, τη συναπτική πλαστικότητα, τη μάθηση και τη μνήμη, τη νευρωνική ανάπτυξη, τη διεγερτική τοξικότητα (ισχαιμία, επιληψία, τραυματική βλάβη κ.ά.), ενώ συνδέονται με παθήσεις όπως το Alzheimer και η σχιζοφρένεια. Η διαταραχή ισορροπίας ιόντων εκατέρωθεν της μεμβράνης προκαλεί αφενός την είσοδο $\text{Ca}^{++}/\text{Na}^+$ στους νευρώνες και αφετέρου την έξοδο K^+ /απορρόφηση K^+ από τα αστροκύτταρα που θα έχουν ως αποτέλεσμα το κυτταροτοξικό οίδημα [70].

Ενδοκυττάριος συσσώρευση Ca^{++} / Δυσλειτουργία μιτοχονδρίων - Ενεργοποίηση calpains

Τα ιόντα Ca^{++} και η διατήρηση της κυτταρικής ομοιόστασης του Ca^{++} είναι απαραίτητα για την ορθή λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος (αύξηση και ανάπτυξη, νευροδιαβίβαση κ.ά.) Αποτελεί βασικό ιόν για τη πλαστικότητα των συνάψεων κάτι που φαίνεται να σχετίζεται με τη μνήμη και τη μάθηση [71-73]. Σε φυσιολογικές συνθήκες, το Ca^{++} είναι ένας σημαντικός αγγελιοφόρος στη διατήρηση της κυτταρικής δραστηριότητας. Στους νευρώνες, η απομάκρυνση του Ca^{++} από το κύτταρο επιτυγχάνεται μέσω της αντλίας Ca^{++} - ATPάση της πλασματικής μεμβράνης (plasma membrane calcium ATPase -PMCA) και του ανταλλάκτη $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ (NCX), ενώ η κυτταρική ομοιόσταση του Ca^{++} διατηρείται κυρίως από τα μιτοχόνδρια.

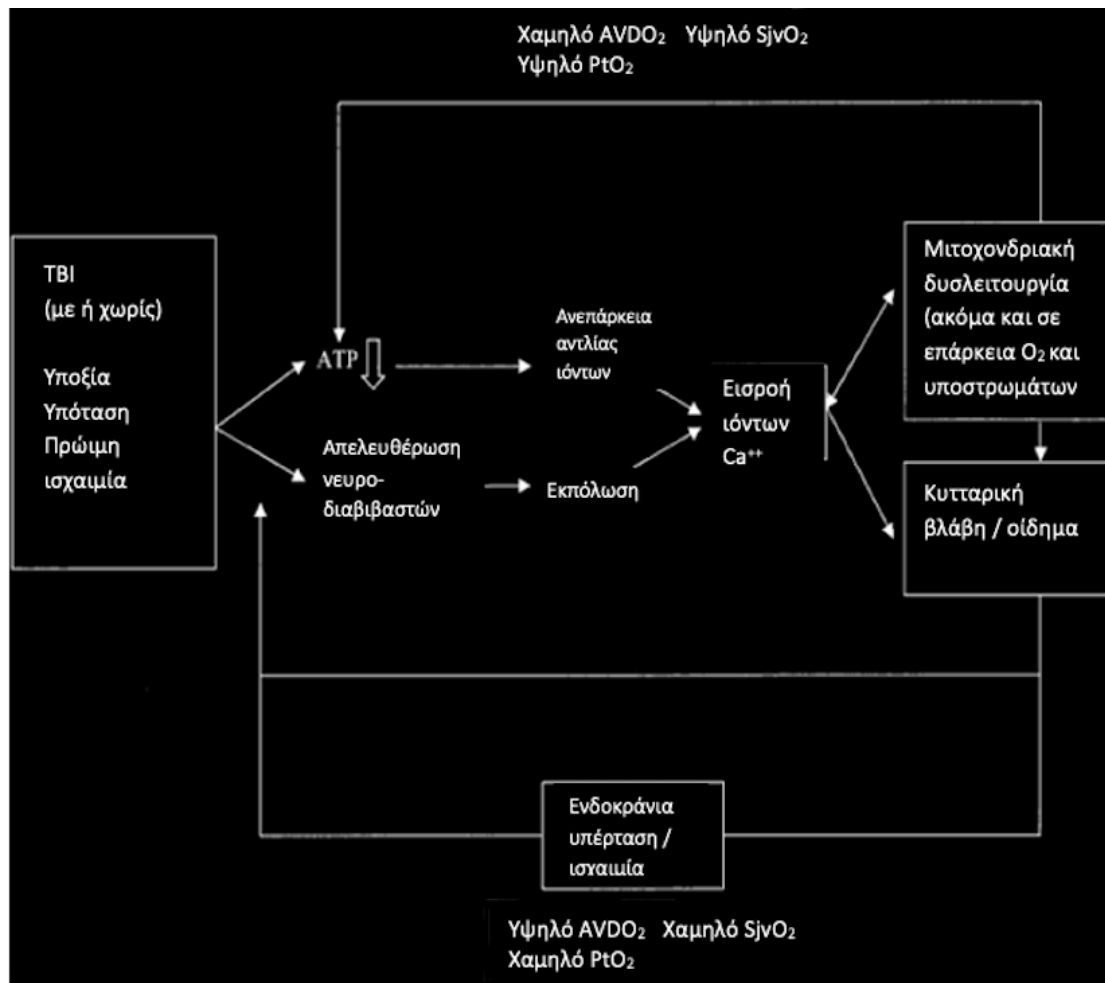
Φυσικά οι δύο πιο καλά μελετημένες παθολογίες που πιστεύεται ότι εμπεριέχουν διαταραχές στην ομοιόσταση του Ca^{++} δεν είναι άλλες από την εγκεφαλική ισχαιμία και την TBI [74,75].

Δυσλειτουργία μιτοχονδρίων

Η εξαρτώμενη από το Ca^{++} εισροή ιόντων είναι ο κύριος παράγοντας που ευθύνεται για τον κυτταρικό θάνατο που προκαλείται από τη διεγερτική τοξικότητα.

Η αλλοιωμένη κυτταρική διαπερατότητα αυξάνει την εισροή ασβεστίου, η οποία προκαλεί μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, πυροδοτώντας περαιτέρω ενεργειακά ελλείμματα και διεργασίες νέκρωσης και απόπτωσης [76].

Αυτές οι μοριακές και κυτταρικές αλλαγές μπορεί να οδηγήσουν στην ανάπτυξη κυτταροτοξικού ή αγγειογενούς οιδήματος και στη διαταραχή της εγκεφαλικής αυτορρυθμισμού, οπότε ο όγκος του ενδοκράνιου περιεχομένου αυξάνεται είτε λόγω αγγειακής διαστολής είτε λόγω συσσώρευσης ύδατος είτε και των δύο (**Εικόνα 17**).



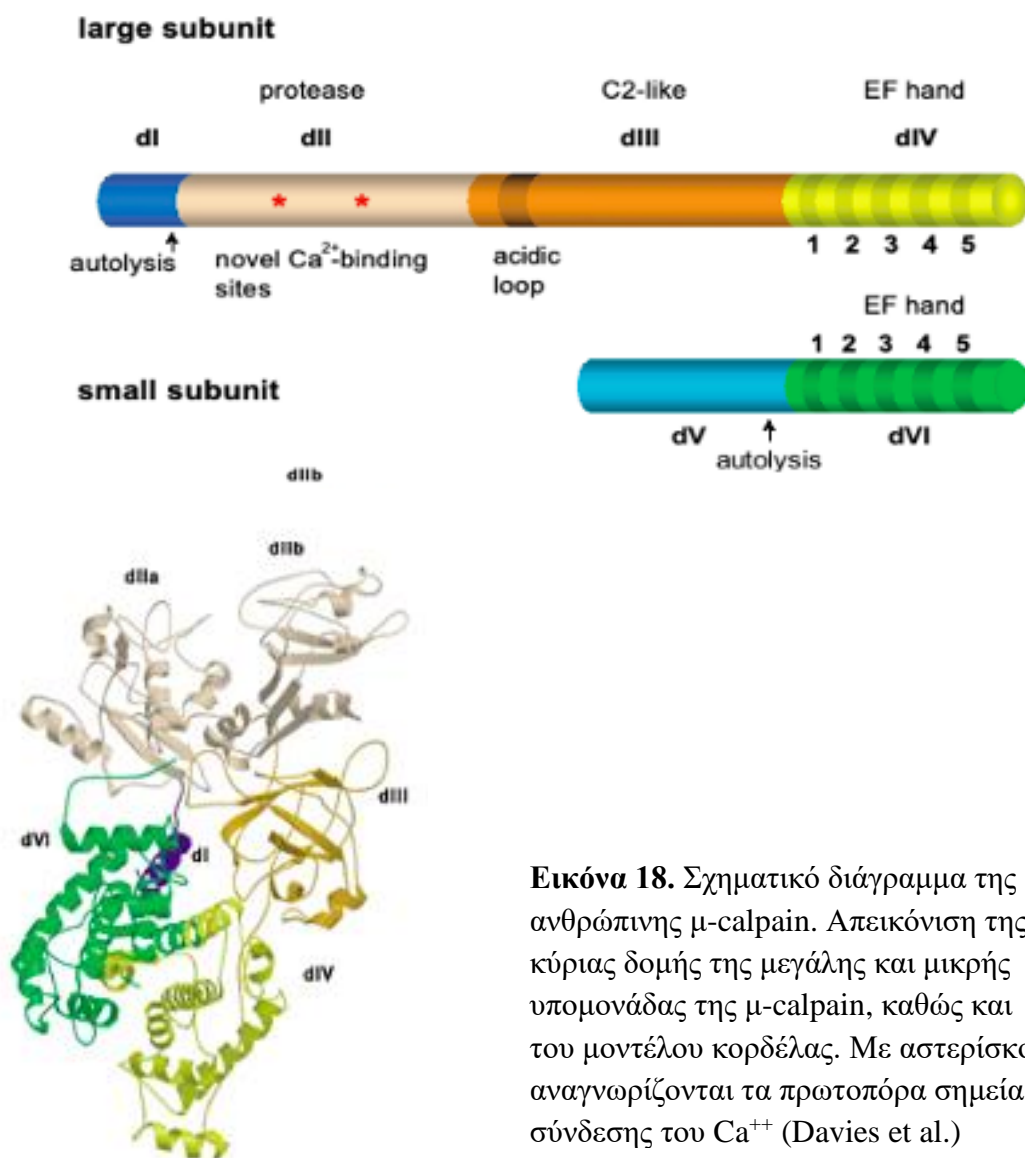
Εικόνα 17. Σχηματική αναπαράσταση της TBI και της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας. Η υπόταση, η υποξία, οι φλεγμονώδεις και ανοσολογικές αποκρίσεις μειώνουν την παραγωγή ATP. Εάν η παραγωγή ATP πέσει κάτω από 50% του φυσιολογικού, οι αντλίες ιόντων καταρρέουν, έχοντας ως αποτέλεσμα εισροή ιόντων ασβεστίου εντός του κυττάρου. Μια μαζική απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών λαμβάνει χώρα, ειδικά νευροδιεγερτικών αμινοξέων, οδηγώντας σε μεμβρανική εκπόλωση και περαιτέρω εισροή ασβεστίου εντός του κυττάρου. Η εισροή αυτή οδηγεί σε μιτοχονδριακή δυσλειτουργία. Ακόμα κι όταν η εγκεφαλική αιματική παροχή αποκαθίσταται, αυτή η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή ATP κι ο φαύλος κύκλος επαναλαμβάνεται.

Ενεργοποίηση calpains

Οι καλπαΐνες (calpains) είναι πρωτεάσες κυστεΐνης, η ενζυμική δραστηριότητα των οποίων εξαρτάται από το ασβέστιο [77]. Πιστεύεται ότι μετέχουν σε ποικίλες βιολογικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένων τη διαμεσολαβούμενη από ιντεγκρίνες κυτταρική μεταφορά, την κυτταροσκελετική αναδιαμόρφωση, την κυτταρική διαφοροποίηση και την απόπτωση. Σε παθολογικό επίπεδο, η υπερενεργοποίησή τους ή οι μεταλλάξεις που καταστέλλουν τη δραστηριότητά τους, εμπλέκονται στη μυϊκή δυστροφία, την καρδιακή και εγκεφαλική ισχαιμία, τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων,

τις νευροεκφυλιστικές νόσους, τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, τον καταρράκτη και το Alzheimer [78,79]. Παρά τις πολλές βιοχημικές και δομικές μελέτες, δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως ο μοριακός μηχανισμός με τον οποίο το ασβέστιο ενεργοποιεί την ενζυμική δραστηριότητα της καλπαΐνης [80].

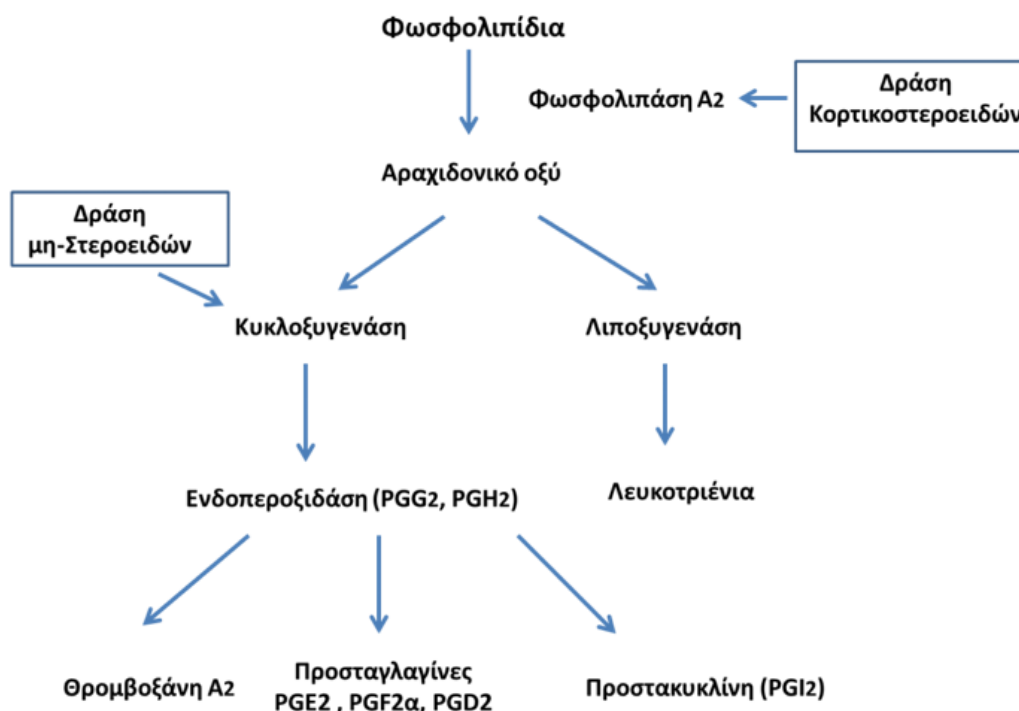
Σε μια σημαντική μελέτη αναφέρθηκε ότι η κρυσταλλική δομή ενός ενζυμικά ενεργού θραύσματος μ-calpain περιέχει δύο νέες θέσεις δέσμησης Ca^{++} εντός του καταλυτικού πυρήνα. Αυτή η κρυσταλλογραφική μελέτη, μαζί με βιοχημικά δεδομένα, υποδεικνύει ότι η δέσμηση του Ca^{++} σε αυτές τις θέσεις λειτουργεί συνεργικά και απαιτείται για την πλήρη ενζυμική δραστηριότητα. Αυτά τα ευρήματα επιλύουν τελικά το μακροχρόνιο μυστήριο της δραστηριότητας της καλπαΐνης που εξαρτάται από το Ca^{++} (Εικόνα 18) [81].



Εικόνα 18. Σχηματικό διάγραμμα της ανθρώπινης μ -calpain. Απεικόνιση της κύριας δομής της μεγάλης και μικρής υπομονάδας της μ -calpain, καθώς και του μοντέλου κορδέλας. Με αστερίσκο αναγνωρίζονται τα πρωτοπόρα σημεία σύνδεσης του Ca^{++} (Davies et al.)

Υπεροξειδωση λιπιδίων μεμβράνης

Η συσσώρευση Ca^{++} στο μιτοχόνδριο έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση ελεύθερων ριζών O_2 (reactive oxygen species -ROS) καθώς το H_2O_2 των μιτοχονδρίων καταλύεται στα μιτοχόνδρια από το ένζυμο υπεροξειδική δισμουτάση (superoxide dismutase). Με τη σειρά τους οι ελεύθερες ρίζες O_2 καταστρέφουν την κυτταρική μεμβράνη προκαλώντας υπεροξειδωση των λιπιδίων και απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων (free fatty acids - FFAs) με κυριότερο το αραχιδονικό οξύ. Το αραχιδονικό οξύ είναι ένα λιπαρό οξύ και συστατικό των φωσφολιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης που απελευθερώνεται από τη δράση της φωσφολιπάσης A2 και εν συνεχεία εισέρχεται σε δύο κύριες μεταβολικές οδούς, την κυκλοοξυγενάση και τη λιποξυγενάση. Με την οδό της λιποξυγενάσης (LO) παράγονται λευκοτριένια, ενώ με την οδό της κυκλοοξυγενάσης (COX) παράγονται προσταγλαδίνες, προστακυκλίνες και θρομβοξάνη A2 (prostanoids). Τα prostanoids είναι μείζονες φορείς νευροτοξικότητας που ευνοούν τη δευτερογενή κυτταρική βλάβη, με κυριότερη τη βλάβη του ενδοθηλίου των αρτηριολίων (διαταραχή του αυτορρυθμιστικού μηχανισμού), τη διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (αγγειογενές οίδημα) και τον αγγειόσπασμο στην TBI (Εικόνα 19).



Εικόνα 19. Μηχανισμός υπεροξειδωσης λιπιδίων μεμβράνης στην τραυματική βλάβη εγκεφάλου

Οξέωση (αναερόβια γλυκόλυση)

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος εξαρτάται σε πολύ μεγάλο βαθμό από τον αερόβιο μεταβολισμό προκειμένου να διατηρήσει την ισορροπία των ιόντων και την επακόλουθη μεμβρανική σταθερότητα, τη νευρωνική λειτουργία και τη σύνθεση δομικών κυτταρικών προϊόντων [82]. Ο κύριος σκοπός της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης στα μιτοχόνδρια είναι η παραγωγή ATP (Adenosine triphosphate-ATP), η οποία παράγεται σχεδόν αποκλειστικά από την οξείδωση της γλυκόζης και είναι η βασική πηγή ενέργειας για τους περισσότερους ομοιοστατικούς κυτταρικούς μηχανισμούς. Όταν η παροχή του ATP είναι ανεπαρκής, οι ομοιοστατικοί μηχανισμοί χειροτερεύουν, η ενδοκυττάρια συσσώρευση ιόντων αυξάνεται και ο κυτταρικός θάνατος είναι αναπόφευκτος [83].

Στο παρελθόν, οι ερευνητικές προσπάθειες στην TBI είχαν εστιάσει στη βελτιστοποίηση της μεταφοράς του οξυγόνου και της γλυκόζης στον εγκέφαλο σε μια προσπάθεια να διατηρηθεί η παραγωγή του ATP. Ωστόσο φάνηκε ότι κάτι τέτοιο δεν ήταν αρκετό, καθώς στην TBI φαίνεται ότι συνυπάρχει διαταραχή της μιτοχονδριακής λειτουργίας και επομένως μείωση της αερόβιας γλυκόλυσης [84]. Μάλιστα οι Verweij και συν. επιβεβαίωσαν το εύρημα αυτό σε ανθρώπινους εγκεφάλους, μετρώντας τη μιτοχονδριακή λειτουργία σε 16 ασθενείς με TBI αξιολογώντας το 3ο στάδιο της αναπνευστικής αλυσίδας, τη μιτοχονδριακή ενδοκυττάρια συγκέντρωση ασβεστίου και την επάρκεια της σύνθεσης του ATP (P/O ratio) [82].

Στην τραυματική βλάβη εγκεφάλου λαμβάνει χώρα μια μαζική αλλαγή στον μεταβολισμό της γλυκόζης καθώς υφίσταται μία μείωση της αερόβιας γλυκόλυσης λόγω δυσλειτουργίας των μιτοχονδρίων [82,85].

Στην προσπάθεια αποτροπής της ενεργειακής κρίσης μετά την TBI λαμβάνει χώρα η αναερόβια γλυκόλυση η οποία αφενός ως διαδικασία παράγει μόνο 2 μόρια τριφωσφορικής αδενοσίνης (σε αντίθεση με την αερόβια γλυκόλυση η οποία παράγει 38 μόρια ATP) και αφετέρου παράγει 2 μόρια γαλακτικού οξέος. Το γαλακτικό οξύ που παράγεται ασκεί επιβλαβή δράση, καθώς διασπά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και επιπλέον ενισχύει το μηχανισμό παραγωγής των ελεύθερων λιπαρών οξέων [86].

Τα πιο γνωστά μελετημένα μεταβολικά χαρακτηριστικά του τραυματισμένου εγκεφάλου είναι η υψηλή συγκέντρωση γαλακτικού οξέος και ο υψηλός λόγος γαλακτικού/πυροσταφυλικού (L/P ratio) στο εξωκυττάριο διαμέρισμα [86]. Ένα L/P πάνω από 25 είναι ενδεικτικό αυξημένης αναερόβιας γλυκόλυσης λόγω υποξίας ή μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας, παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι πλήρως

κατανοητός [87]. Σε μια μελέτη του 2011 σε 233 ασθενείς με TBI φάνηκε ότι εάν ο λόγος L/P ήταν μεγαλύτερος του 25, η κλινική έκβαση των ασθενών ήταν δυσμενής [88].

Φλεγμονή

Το τραύμα επηρεάζει άμεσα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, με αποτέλεσμα την αυξημένη διαπερατότητα που ευνοεί τον σχηματισμό αγγειογενούς οιδήματος και την ενεργοποίηση μιας προφλεγμονώδους κατάστασης. Άλλοι παθολογικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν τον κυτταρικό θάνατο τόσο στις μήνιγγες όσο και στο παρέγχυμα, καθώς και την αξονότμηση και τη διακοπή της σύνδεσης μεταξύ φαιάς και λευκής ουσίας. Όλοι αυτοί οι πρωτογενείς παθολογικοί μηχανισμοί συνοδεύονται από κυτταρικούς και μοριακούς καταρράκτες που οδηγούν και επάγουν τη φλεγμονή και τον κυτταρικό θάνατο [87].

Η φλεγμονή προάγεται από μικρογλοιακά κύτταρα και παίζει σημαντικό ρόλο στη δευτερογενή εγκεφαλική βλάβη μετά από TBI, καθώς μπορεί είτε να προσφέρει νευροπροστασία είτε να επιδεινώσει τον δευτεροπαθή τραυματισμό [89].

Οι ασθενείς με TBI έχουν συχνά εξωκράνιο τραυματισμό (π.χ. τραύμα θώρακος και κοιλίας) και μαζική αιμορραγία [90]. Αυτό μπορεί να προκαλέσει υποξία ή αρτηριακή υπόταση και να πυροδοτήσει ένα σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης που μπορεί να επιδεινώσει περαιτέρω την ανάπτυξη δευτερογενούς τραυματισμού [90]. Η διακοπή του BBB στην TBI δίνει πρόσβαση σε πολλούς περιφερικούς παράγοντες να εισέλθουν στο υπό κανονικές συνθήκες περιχαρακωμένο εγκεφαλικό παρέγχυμα. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει τη μετανάστευση περιφερικών λευκοκυττάρων εντός του τραυματισμένου εγκεφάλου μετά από TBI [91].

Πιο συγκεκριμένα, οι περιφερικές κακώσεις, όπως τα οστικά κατάγματα, μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα φλεγμονωδών κυτταροκινών που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της TBI [92]. Επίσης, σοβαρές κακώσεις εκτός TBI μπορούν να προκαλέσουν μεγάλες συστηματικές αλλαγές όπως αιμορραγικό shock [93], εμβολή λίπους [94], αυξημένα επίπεδα ROS [95] και αυξητικών παραγόντων [96], όλα εκ των οποίων μπορούν να προκαλέσουν δευτερογενή βλάβη στην TBI. Αυτή η πολύπλοκη σειρά συμβάντων ξεκινά λίγα λεπτά μετά το τραύμα αλλά διαρκεί για εβδομάδες ή και μήνες [97]. Διάφορα παθογόνα πυροδοτούν την ενδογενή ανοσολογική απόκριση μέσω της αναγνώρισής τους από συγκεκριμένους υποδοχείς (π.χ. Toll-like receptors) που ανταποκρίνονται άμεσα σε μικροβιακούς εισβολείς [98]. Ωστόσο, είναι πλέον γνωστό

ότι η ιστική βλάβη απουσία μικροβιακής λοίμωξης μπορεί να ενεργοποιήσει φλεγμονώδεις και ανοσολογικές αποκρίσεις μέσω της απελευθέρωσης συγκεκριμένων μορίων. Μετά την TBI, τέτοια μόρια αναμφισβήτητα απελευθερώνονται και αυτό πυροδοτεί μια «στείρα» ανοσολογική αντίδραση η οποία είναι προορισμένη στο να αποκαθιστά την ιστική ομοιοστάση. Ωστόσο η βαρύτητα και η διάρκεια της κάκωσης μπορούν να «υποθάλψουν» δυσποσαρμοστικούς μηχανισμούς που καταλήγουν επιβλαβείς [99].

Η μικρογλοία συμμετέχει σε μια πληθώρα ομοιοστατικών μηχανισμών του κεντρικού νευρικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της συναπτικής πλαστικότητας και της μάθησης και συχνά είναι τα πρώτα κύτταρα που ενεργοποιούνται μετά από οποιοδήποτε φλεγμονώδες συμβάν εντός του παρεγχύματος [100]. Η μικρογλοία επίσης διαμεσολαβεί την νευρωνική απομάκρυνση κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης μέσω απελευθέρωσης δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) και μπορεί να αποκτήσει φαγοκυτταρικό φαινότυπο.

Μετά από ιστική βλάβη, τα ουδετερόφιλα βοηθούν στην επιδιόρθωση του κατεστραμμένου ιστού. Τα κύτταρα αυτά επιστρατεύονται ταχύτατα στο ΚΝΣ μετά από TBI και εισέρχονται μέσω των μηνιγγικών αγγείων και των χοριοειδών πλεγμάτων [101,102]. Επίσης βοηθούν στην επιστράτευση των μονοκυττάρων [103]. Επομένως, η οξεία διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού προκαλεί αθρόα είσοδο πολυμορφοπύρηνων (24 ώρες μετά την TBI) και μακροφάγων (36-48 ώρες μετά την TBI) στην τραυματισμένη εγκεφαλική ουσία. Τα μακροφάγα κύτταρα συνθέτουν και απελευθερώνουν κυτοκίνες όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (Tumor Necrosis Factor) και οι ιντερλευκίνες (Interleukins IIs-1, IIs-6) οι οποίες μπορεί να συμβάλλουν στην ανοσολογική απόκριση μετά από TBI [104,105]. Επίσης, ενεργοποιούν την οδό της κυκλοοξυγενάσης (COX) η οποία όπως έχει ήδη αναφερθεί καταλύει τη σύνθεση των prostanoïds. Η ενίσχυση της φλεγμονής, λόγω απελευθέρωσης κυτοκίνης, και η συσσώρευση ανοσοκυττάρων θα μπορούσε να οδηγήσει σε περαιτέρω μείωση του CBF λόγω διόγκωσης του εγκεφάλου.

Η σημαντική συμμετοχή των μηχανισμών οξέωσης και φλεγμονής στην παθοφυσιολογία της κάκωσης, οι δεδομένες επαναλαμβανόμενες αποτυχίες των κλινικών μελετών και η μεγάλη κοινωνική επιβάρυνση που προκαλεί η TBI, καθιστούν επιβεβλημένη την κλινική αναζήτηση αποτελεσματικών αντιοξειδωτικών θεραπειών. Το κλειδί πιθανώς της επιτυχίας να είναι η πρόιμη θεραπεία με αντιοξειδωτικά ώστε να σταματήσει η ιστική επέκταση της βλάβης και η επακόλουθη φλεγμονή στην έναρξή τους.

Πρωτεόλυση

Ερευνητικές εργασίες σε ζωικά κυρίως μοντέλα έχουν υποδείξει την πρωτεόλυση του κυτταροσκελετού ως ένα βασικό στοιχείο του νευροεκφυλιστικού καταρράκτη που έπεται του τραύματος [106]. Ενώ η μικρής έκτασης πρωτεόλυση των κυτταροσκελετικών πρωτεϊνών είναι μια φυσιολογική κυτταρική διαδικασία συντήρησης του ΚΝΣ, η αυξημένη πρωτεόλυση οδηγεί σε απορρύθμιση της νευρωνικής δομής και λειτουργίας. Μια πληθώρα ενζύμων όπως οι καθεψίνες τρυψίνη και χυμοτρυψίνη, διασπούν τις κυτταροσκελετικές πρωτεΐνες [107].

Ο κυτταροσκελετός εμπλέκεται στην αξονική μεταφορά, τη διατήρηση της δομικής ακεραιότητας του κυττάρου και τη νευρωνική πλαστικότητα [108,109]. Επομένως η διαταραχή της λειτουργίας του συνεπάγεται αντίστοιχες διαταραχές, όπως οίδημα και αποσύνδεση νευραξόνων, βαλεριανή εκφύλιση και επακόλουθο κυτταρικό θάνατο, οδηγώντας σε νευροσυμπεριφορικά ελλείμματα. Βασικά συστατικά του κυτταροσκελετού είναι οι μικροσωληνίσκοι, τα μικροϊνίδια και τα ενδιάμεσα νημάτια. Πειραματικά ζωικά μοντέλα TBI έχουν συσχετίσει τις ασβεστιοεξαρτώμενες πρωτεάσες, τις calpains, με την αυξημένη κυτταρική πρωτεόλυση, το νευρωνικό θάνατο και την βεβαρημένη νευροσυμπεριφορική λειτουργία [110]. Η ενεργοποίηση των calpains που προκαλείται από την ενδοκυττάρια συσσώρευση Ca^{++} θα οδηγήσει στην πρωτεόλυση των κυτταρικών μεμβρανών (πρωτεΐνες κυτταροσκελετού, πρωτεΐνες νευροϊνιδίων, πρωτεΐνες μικροσωληναρίων). Η τροποποίηση – λύση αυτού του κυτταρικού σκελετού θα επιφέρει την κυτταρικό θάνατο.

Οι calpains έχουν μια σχετική εκλεκτικότητα όσον αφορά την πρωτεόλυση μιας ομάδας κυτταρικών πρωτεϊνών. Αυτή περιλαμβάνει κυτταροσκελετικές πρωτεΐνες (νευροϊνίδια, τη σχετιζόμενη με μικροσωληνίσκους πρωτεΐνη 2- MAP2, σπεκτρίνη, πρωτεΐνη τ), τις G-πρωτεΐνες, ένζυμα εμπλεκόμενα στην κυτταρική σηματοδότηση (πρωτεϊνική κινάση C, φωσφολιπάση C) και μεμβρανικές πρωτεΐνες όπως οι EGF υποδοχείς [106]. Η παθολογική ενεργοποίηση των calpains συμβαίνει όταν τα ενδοκυττάρια επίπεδα του ελεύθερου ασβεστίου υπερβούν ένα συγκεκριμένο ουδό. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η ενδοκυττάρια συσσώρευση του ελεύθερου ασβεστίου πυροδοτείται κατά την TBI. Οι calpains εντοπίζονται σε όλη την έκταση του νευρώνα, στις σωματοδενδριτικές περιοχές [111], στους νευράξονες και μπορεί να αποτελούν και συστατικό της μυελίνης [112]. Η παθολογική, επομένως, ενεργοποίησή τους έχει προφανείς επιδράσεις στη νευρωνική δομή και λειτουργία.

Όσον αφορά τις θεραπευτικές προεκτάσεις, οι αναστολείς των calpains μπορεί να

έχουν αρκετά πλεονεκτήματα έναντι άλλων συμβατικών θεραπευτικών στόχων όπως οι αναστολείς διαύλων ή οι ανταγωνιστές του γλουταμικού, καθώς η πρωτεολυτική δράση των calpains λαμβάνει χώρα σε μεταγενέστερο στάδιο του κυτταρικού θανάτου που προκαλείται από τη διεγερσιοζικήτητα και τα αυξημένα επίπεδα ασβεστίου. Μπορεί επομένως ο ανταγωνισμός των calpains να προσφέρει ένα μακρύτερο θεραπευτικό παράθυρο νευροπροστασίας, μετά την έναρξη του νευρωνικού τραυματισμού. Υπάρχουν δεδομένα in vivo που δείχνουν ότι ανταγωνισμός των καλπαϊνών 3 ώρες μετά την κάκωση, ελαττώνει ακόμα και το νευρωνικό θάνατο. Επίσης, επειδή οι ανταγωνιστές καλπαϊνών μπορεί να προσφέρουν συμπεριφορική βελτίωση μετά από TBI αυτό θα μπορούσε να αποτελεί μια ένδειξη ότι η πρωτεόλυση του κυτταροσκελετού συνεισφέρει στα λειτουργικά προβλήματα που παρατηρούνται μετά από κάκωση [113].

Απόπτωση

Ο όρος απόπτωση πρωτοχρησιμοποιήθηκε από τους Kerr, Wyllie, and Currie το 1972 και περιγράφει μια διαδικασία κατά την οποία τα ευκαρυωτικά κύτταρα πεθαίνουν ενεργοποιώντας έναν εσωτερικό μηχανισμό «αυτοκτονίας». Η απόπτωση έχει έκτοτε ορισθεί ως μια μορφή «προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου» [114].

Μετά από μια προσβολή του εγκεφάλου, ο τραυματισμένος ιστός υποφέρει συνήθως από δύο κύματα κυτταρικού θανάτου (που πιθανώς αντιπροσωπεύουν δύο κύματα νευρωνικού θανάτου): ο νεκρωτικός κυτταρικός θάνατος και ο καθυστερημένος νευρωνικός θάνατος από την απόπτωση [115]. Στους ανθρώπους, έχουν μελετηθεί οι διογκωμένοι νευρώνες του ιππόκαμπου στην πρώιμη μετατραυματική περίοδο μετά από θλάσεις. Αυτοί οι τραυματισμένοι νευρώνες τελικά συρρικνώθηκαν και έγιναν ηωσινόφιλοι με την πάροδο του χρόνου. Σε μοντέλα TBI αρουραίων, η νέκρωση φάνηκε να λαμβάνει χώρα στην πρώιμη μετατραυματική περίοδο και η απόπτωση παρατηρήθηκε στη χρόνια μετατραυματική περίοδο [116]. Επομένως, ιδιαίτερο ενδιαφέρον αποτελεί για τους κλινικούς ιατρούς να διατηρήσουν τα περιβάλλοντα κύτταρα του νεκρωτικού πυρήνα (penumbra), που πεθαίνουν κατά τη χρόνια μετατραυματική περίοδο, καθώς η απώλεια αυτών των κυττάρων συμβάλλει στην απώλεια της νευρολογικής λειτουργίας και μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την έκβαση [117].

Ο ενδοπυρηνικός εντοπισμός του παράγοντα που επάγει την απόπτωση (apoptosis-inducing factor-AIF) και ο κατακερματισμός του DNA έχουν επίσης αναφερθεί μετά

από TBI πειράματα σε αρουραίους. Αυτός ο εξαρτώμενος από τις κασπάσες μηχανισμός, παρέχει στοιχεία ότι η απόπτωση μπορεί να συμβεί στους νευρώνες μετά την TBI [118].

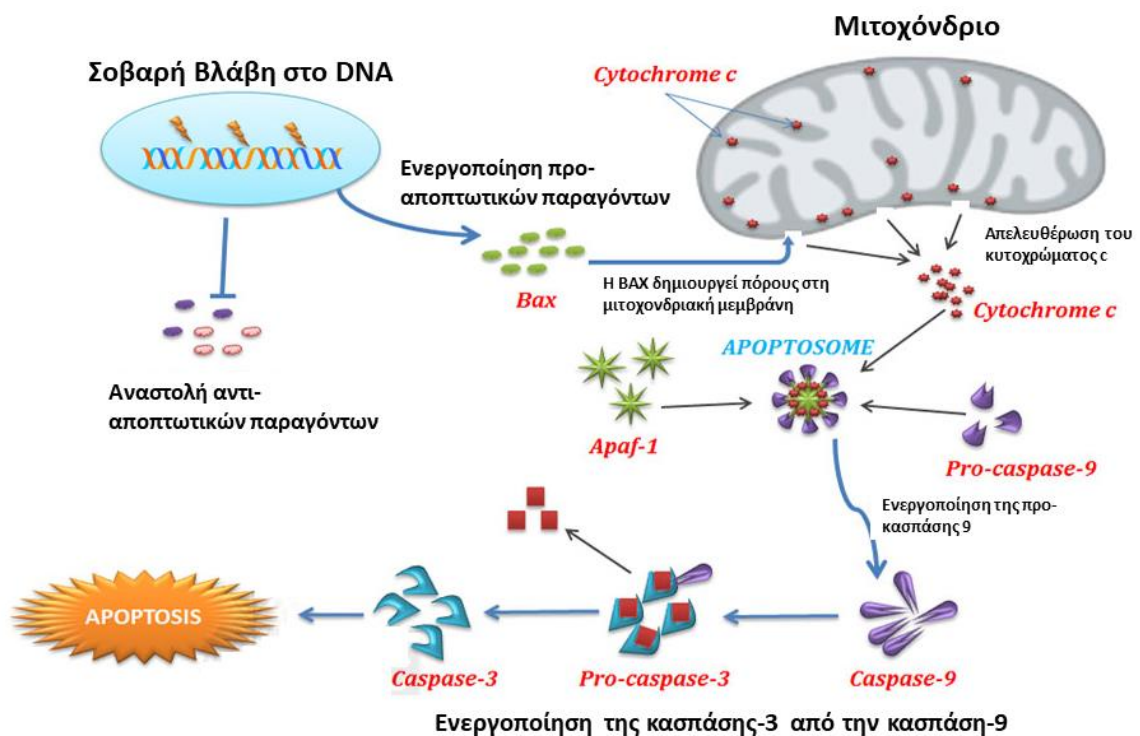
Η απόπτωση μπορεί να ενεργοποιηθεί από πολλούς παράγοντες όπως η παρουσία διεγερτικών αμινοξέων, η αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου και των ελεύθερων ριζών και η αλλαγή στην ισορροπία μεταξύ των προαποπτωτικών παραγόντων (Bax, c-Jun, N-terminal kinase, p53, κασπάσες) και των αντιαποπτωτικών παραγόντων (Bcl-2, Bcl-xL, εξωκυττάριας κινάσες) υπέρ της έκφρασης πρωτεϊνών κυτταρικού θανάτου [117]. Η απόπτωση μπορεί να προκληθεί από δύο μονοπάτια: η ενδογενής οδός των μιτοχονδρίων (**Εικόνα 20**) και η εξωγενής οδός των υποδοχέων κυτταρικού θανάτου (**Εικόνα 21**) [119].

Η ενδογενής ή μιτοχονδριακή οδός πυροδοτείται από βλάβη του DNA, η οποία με τη σειρά της οδηγεί στην απελευθέρωση αποπτωτικών παραγόντων όπως το κυτόχρωμα-C, ο δεύτερος μιτοχονδριακός ενεργοποιητής των κασπασών (Second Mitochondrial Activator of Caspases - SMAC), ο άμεσος αναστολέας της απόπτωσης (Inhibitor of Apoptosis Proteins - IAPs) και η ενδονουκλεάση G. Αυτοί οι παράγοντες με τη σειρά τους ενεργοποιούν τις εναρκτήριοιες κασπάσες (2,8,9,10) οι οποίες μεταβιβάζουν τα σήματα θανάτου στις εκτελεστικές κασπάσες (3,6,7) και τελικά στον κυτταρικό θάνατο. Σε μια πειραματική μελέτη με αρουραίους οι οποίοι υπεβλήθησαν σε TBI μέσω προσβολής του εγκεφάλου με υγρή κρούση, εμφανίστηκε αποπτωτική δραστηριότητα επειδή οι κασπάσες 8 και 9 εκφράστηκαν εντός μίας ώρας από την κάκωση, ενώ μέσα σε 6 ώρες από τον τραυματισμό ανιχνεύθηκε επίσης η κασπάση 3. Ο X - συνδεδεμένος αναστολέας της απόπτωσης (X-linked Inhibitor of Apoptosis – XIAP) ο οποίος αποτελεί μέλος των IAPs επίσης ανιχνεύθηκε. Έτσι, η παρουσία κασπασών και η διάσπαση του IAP μπορεί να συμβάλει στον αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο σε TBI [120].

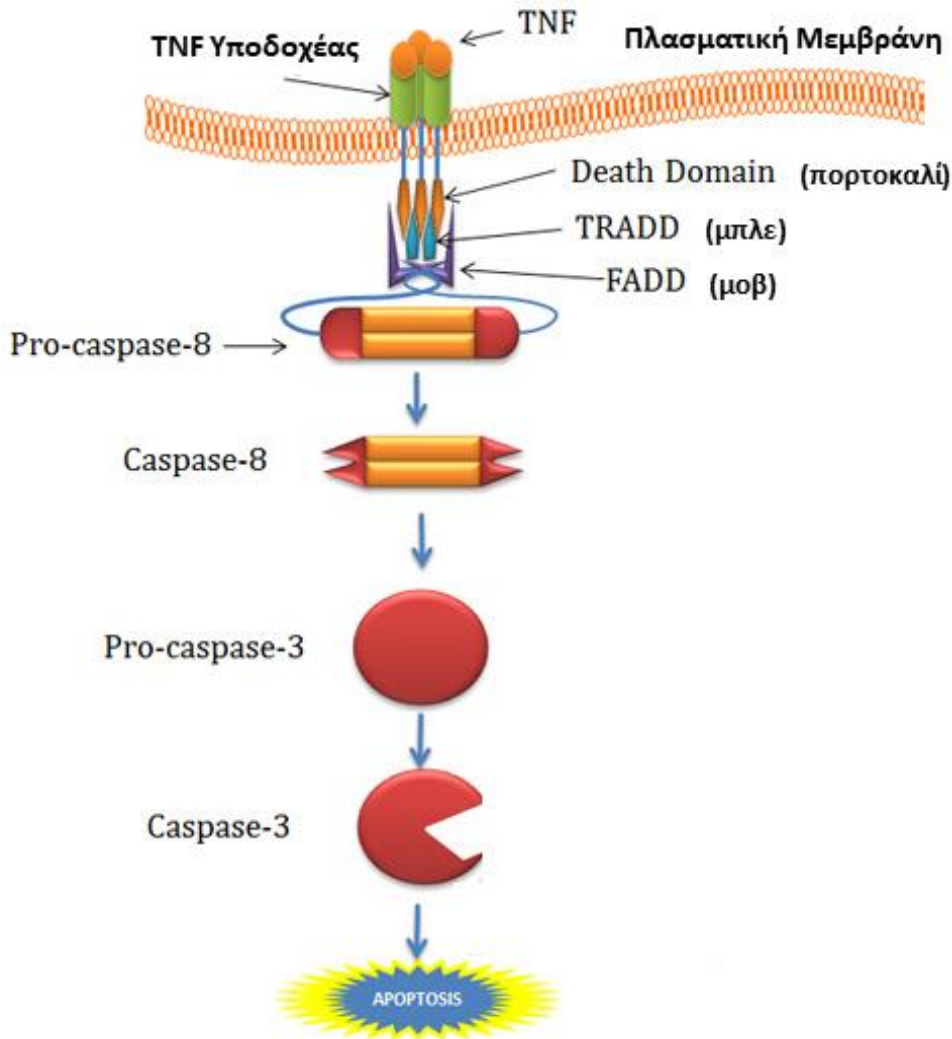
Το εξωγενές μονοπάτι των υποδοχέων του κυτταρικού θανάτου χρησιμοποιεί τα κυτταροτοξικά T-κύτταρα τα οποία έχουν ένα επιφανειακό επίτοπο που ονομάζεται Fas ligand (FasL) και προσδέεται στον υποδοχέα Fas στο κύτταρο στόχο. Το σύστημα Fas/FasL στη συνέχεια ενεργοποιεί τις εκτελεστικές κασπάσες που οδηγούν σε απόπτωση ακολουθώντας μία παρόμοια οδό όπως στο μιτοχονδριακό μονοπάτι.

Ο αποπτωτικός κυτταρικός θάνατος μπορεί να μεσολαβήσει με πολλούς τρόπους μετά την TBI. Σε αυτούς συμπεριλαμβάνονται η βλάβη του DNA, ο σχηματισμός ελεύθερων ριζών, η μιτοχονδριακή βλάβη και η μείωση της έκφρασης του τροφικού παράγοντα.

Διάφορες θεραπείες που στοχεύουν τις υποτιθέμενες οδούς αποπτωτικού θανάτου έχουν προταθεί ώστε να ελαχιστοποιήσουν την απόπτωση μετά από νευρολογική βλάβη [121]. Σε μία πειραματική μελέτη TBI, η χορήγηση αναστολέα κασπάσης 3 κατέδειξε μείωση του μεγέθους της θλάσης και της απώλειας του σύστοιχου ιπόκαμπου αλλά δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη λειτουργική έκβαση [122]. Επίσης η χορήγηση μινοκυκλίνης μετά από TBI σε αρουραίους κατέδειξε μικρότερο όγκο αλλοιώσεων 4 ημέρες μετά τον τραυματισμό. Η δραστηριότητα της κασπάσης-1, που μετρήθηκε με ποσοτικοποίηση της ώριμης ιντερλευκίνης-1β, αποδείχθηκε ότι είναι σημαντικά χαμηλότερη σε αρουραίους που έλαβαν μινοκυκλίνη [123]. Τέλος, η χορήγηση κυκλοσπορίνης A (αναστέλλει το άνοιγμα του μεταβατικού πόρου της μιτοχονδριακής διαπερατότητας και βελτιώνει τον αξονικό τραυματισμό) [124,125], και ουσίας P (έχει υψηλή συγγένεια με τον υποδοχέα νευροκινίνης-1, μειώνει την ενεργοποίηση των κασπασών και τον κατακερματισμό του DNA και επομένως μειώνει τον όγκο της βλάβης και βελτιώνει την νευρολογική έκβαση μετά από TBI) έχουν ευνοϊκή επίδραση στην TBI [126].



Εικόνα 20. Ενδογενές μονοπάτι κυτταρικής απόπτωσης. Σε απόκριση διαφόρων κυτταρικών καταπονήσεων, τα προ-αποπτωτικά μέλη της Bcl2 οικογένειας προάγουν την αύξηση της διαπερατότητας της εξωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης, επιτρέποντας την απελευθέρωση στο κυτταρόπλασμα των προαποπτωτικών παραγόντων και την αναστολή των αντιαποπτωτικών παραγόντων. Στο κυτταρόπλασμα, το κυτόχρωμα c αλληλεπιδρά με την προ-κασπάση 9 και την Apaf-1 σχηματίζοντας το αποπτωτικό σωματίο. Το σωματίο αυτό οδηγεί στην ενεργοποίηση της κασπάσης 9, η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί την κασπάση 3, έχοντας ως ενδιάμεσο προϊόν την προκασπάση 3.



Εικόνα 21. Ενδογενές μονοπάτι κυτταρικής απόπτωσης. Στο εξωγενές μονοπάτι, το σήμα που οδηγεί σε απόπτωση προκαλείται από ένα εξωτερικό ερέθισμα με κύριο τον παράγοντα νέκρωσης του όγκου, TNF. Ο TNF προσδένεται, αρχικά, στον υποδοχέα του, TNFR, που βρίσκεται στην πλασματική μεμβράνη. Η πρόσδεση του TNF στον υποδοχέα του προκαλεί διαμορφωτική αλλαγή σε μία από τις επικράτειες του, την επικράτεια θανάτου (death domain). Στην ενεργοποιημένη επικράτεια θανάτου προσδένονται δύο πρωτεΐνες προσδέτες, οι TRADD και FADD και κατάλοιπα της προ-κασπάσης 8, σχηματίζοντας, έτσι, ένα πολυπρωτεϊνικό σύμπλοκο. Μετά από την αλληλεπίδραση της προ-κασπάσης 8 και του FADD, τα δύο μόρια της προ-κασπάσης 8 κόβονται και παράγεται ένα μόριο ενεργοποιημένης κασπάσης 8. Η ενεργοποιημένη κασπάση 8 οδηγεί σε καταρροϊκή ενεργοποίηση των κασπασών τελεστών (κασπάση 3), με τελικό αποτέλεσμα την επαγωγή της απόπτωσης.

Αρχική αντιμετώπιση- Θεραπευτική προσέγγιση

Το 56-60% των ασθενών με $GCS \leq 8$ θα έχουν μία ή περισσότερες συστηματικές συνοδές κακώσεις. Το 25% των τραυματιών θα χρειαστεί χειρουργική αντιμετώπιση, ενώ στο 4-5% των σημαντικών κακώσεων του εγκεφάλου θα συνυπάρχει συνοδό κάταγμα σπονδυλικής στήλης. Επί αδυναμίας ανεπαρκούς ιστορικού θα πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα η απώλεια συνείδησης να έχει προηγηθεί της

κάκωσης και πιθανά να έχει προκαλέσει την κάκωση (υποψία για ανευρυσματική SAH, υπογλυκαιμία, επιληπτική κρίση κ.ά.) Η εγκεφαλική κάκωση από τραύμα οφείλεται σε δύο διαδικασίες, την πρωτογενή εγκεφαλική βλάβη (θλάσεις φλοιού, DAI κ.ο.κ.) και τη δευτερογενή εγκεφαλική βλάβη (τραυματισμός από ενδοκράνια αιματώματα, οίδημα, υποξαιμία, ισχαιμία, αύξηση ICP, αγγειόσπασμος, λοίμωξη, επιληπτικές κρίσεις, υδροκέφαλος κ.ο.κ).

Στη διαγνωστική προσέγγιση η αξονική τομογραφία εγκεφάλου εξαρτάται από τη βαρύτητα της κάκωσης (**Πίνακας 9**).

Πίνακας 9. Ενδείξεις αξονικής τομογραφίας σε κακώσεις κεφαλής
<p>➤ Σε ήπιες και μέτριες κακώσεις</p> <p>A. με μη φυσιολογική αρχική CT, νέα CT προ εξιτηρίου</p> <p>B. με φυσιολογική αρχική CT, όχι νέα CT</p>
<p>➤ Σε σοβαρές κακώσεις</p> <p>A. 1ο 24ωρο, 3η με 5η ημέρα και επανάληψη την 10η με 14η ημέρα</p> <p>B. νέα CT τις πρώτες ώρες για πιθανό delayed EDH/SDH/contusions</p>

Οι μετατραυματικές επιληπτικές κρίσεις μπορεί να εμφανιστούν πρόωρα (≤ 7 ημέρες) ή καθυστερημένα (>7 ημέρες). Οι πρόωρες κρίσεις εμφανίζονται στο 30% των σοβαρών κακώσεων και το 1% των ήπιων και μέτριων κακώσεων. Οι καθυστερημένες κρίσεις συμβαίνουν στο 10-13% των ασθενών εντός 2ετίας από τη σημαντική κάκωση. Η θεραπεία με αντιεπιληπτική αγωγή μειώνει τον κίνδυνο των πρόωρων επιληπτικών κρίσεων κατά την έναρξη της αγωγής το πρώτο 24ωρο αλλά μετά από 1 εβδομάδα δεν υπάρχει τεκμηριωμένο όφελος για συνέχιση της αγωγής. Συνιστάται η διακοπή της αγωγής μετά από 1 εβδομάδα, εκτός εάν πρόκειται για διατιτραίνον τραύμα, εάν προϋπάρχει ιστορικό επιληπτικών κρίσεων, εάν έχει προηγηθεί κρανιοτομία ή εμφανιστεί καθυστερημένη επιληπτική κρίση.

Στις περιπτώσεις αυτές προτείνεται η διατήρηση της αντιεπιληπτικής αγωγής για 6-12 μήνες (**Πίνακας 10**).

Η αυξημένη ενδοκράνια υπέρταση στην τραυματική βλάβη εγκεφάλου συνδέεται με πολλαπλές καταστάσεις (**Πίνακας 11**).

Η νευρολογική εκτίμηση του ασθενούς παραμένει ζωτικής σημασίας ακόμα και σε κωματώδεις ασθενείς ή ασθενείς σε καταστολή, καθώς μπορεί να αναγνωρίσει έγκαιρα μία νευρολογική επιδείνωση και δυνητικά να οδηγήσει σε χειρουργική παρέμβαση.

Η βασική εξέταση περιλαμβάνει την αξιολόγηση της κλίμακας GCS σε συνδυασμό με την εκτίμηση της διαμέτρου της κόρης και του φωτοκινητικού αντανακλαστικού. Υπάρχουν όμως κάποιοι περιορισμοί στην πλήρη αξιολόγηση της GCS.

Πίνακας 10. Κριτήρια υψηλού κινδύνου για μετατραυματικές κρίσεις

- Οξύ υποσκληρίδιο/επισκληρίδιο/ενδοεγκεφαλικό αιμάτωμα
- Ανοικτό εμπιυματικό κάταγμα με τραύμα του φλοιού
- Έναρξη κρίσεων το πρώτο 24ωρο
- GCS <10
- Διαιτραίνον τραύμα
- Ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ
- Θλάσεις στην CT

Πίνακας 11. Τραυματική ενδοκράνιος υπέρταση

- Εγκεφαλικό οίδημα
- Υπεραιμία (φυσιολογική απάντηση στο τραύμα)
- Μάζα (EDH/SDH/θλάσεις/εμπιυματικό κάταγμα)
- Υδροκέφαλος
- Υποαερισμός > υπερκαπνία > αγγειοδιαστολή
- Συστηματική υπέρταση
- Θρόμβωση φλεβωδών κόλπων
- Status epilepticus
- Αγγειόσπασμος
- Υπονατριαιμία

Η διασωλήνωση της τραχείας αποκλείει μια λεκτική απόκριση και οι τραυματισμοί του προσώπου μπορεί να εμποδίσουν το άνοιγμα των οφθαλμών και επομένως η κινητική απόκριση να παραμένει το κύριο αξιολογήσιμο στοιχείο. Η νευρολογική αξιολόγηση σε ασθενείς με βαθιά καταστολή απαιτεί συνήθως μία δοκιμασία αφύπνισης η οποία μπορεί να προκαλέσει αρτηριακή υπέρταση, και σε ασθενείς με μειωμένη ενδοκράνια ανεκτικότητα, παροδικές αυξήσεις της ICP [127]. Ωστόσο είναι αβέβαιο εάν αυτές οι αιχμές στην ICP είναι ζημιογόνες για το παρέγχυμα [128,129].

Κατά αυτόν τον τρόπο μία δοκιμασία αφύπνισης θα μπορούσε να βοηθήσει στον εντοπισμό σημαντικών κλινικών αλλαγών και επομένως να επηρεάσει τη διαχείριση

του ασθενούς, είτε με μια πιο επιθετική παρέμβαση σε ασθενείς που παρουσιάζουν επιδείνωση ή επιτάχυνση της αποσωλήνωσης σε εκείνους που βελτιώνονται νευρολογικά.

Στο 40% των ασθενών με TBI παρουσιάζεται σημαντική επιδείνωση το πρώτο 48ωρο κατά την παραμονή τους στη ΜΕΘ. Η νευρολογική επιδείνωση ορίζεται ως η μείωση δύο σημείων στην κινητική απάντηση της κλίμακας GCS, η ασυμμετρία της κόρης ή η απώλεια της αντιδραστικότητάς της στο φως και η επιδείνωση της νευρολογικής / απεικονιστικής εικόνας η οποία θα οδηγήσει σε οποιαδήποτε θεραπευτική παρέμβαση. Αυτή η νευρολογική επιδείνωση σε ασθενείς με τραυματική βλάβη στη ΜΕΘ σχετίζεται με υψηλότερη ICP και χειρότερη κλινική έκβαση [130,131]. Συνήθως οφείλεται σε μια νέα ενδοκράνια βλάβη ή επέκταση μιας προϋπάρχουσας βλάβης που μπορεί να χρειαστεί χειρουργική παρέμβαση. Η κατανόηση της νευρολογικής επιδείνωσης είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς η άμεση πρόσβαση στην αξονική τομογραφία σημαίνει ότι οι ασθενείς συνήθως υποβάλλονται σε απεικόνιση εντός λίγων λεπτών μετά την TBI, πριν οι βλάβες έχουν την ευκαιρία να εμφανιστούν ή να εξελιχθούν πλήρως καθώς οι παρεγχυματικές βλάβες μπορούν να επεκταθούν σε ώρες ή ημέρες. Επομένως συνιστάται επαναληπτική αξονική τομογραφία ρουτίνας για όλους τους ασθενείς με TBI που βρίσκονται σε κώμα, καθώς αυτό μπορεί να αποκαλύψει χειρουργική βλάβη τουλάχιστον στο 1/3 των ασθενών. [132].

Πέρα από τη συνεχή νευρολογική εκτίμηση του ασθενούς, η παρακολούθηση της ICP ενδείκνυται στους ασθενείς με σοβαρή TBI καθώς υπάρχουν δεδομένα που προτείνουν ότι η καθοδηγούμενη από την ICP θεραπεία μπορεί να μειώσει την πρόιμη θνητότητα [133] (**Εικόνα 22**).

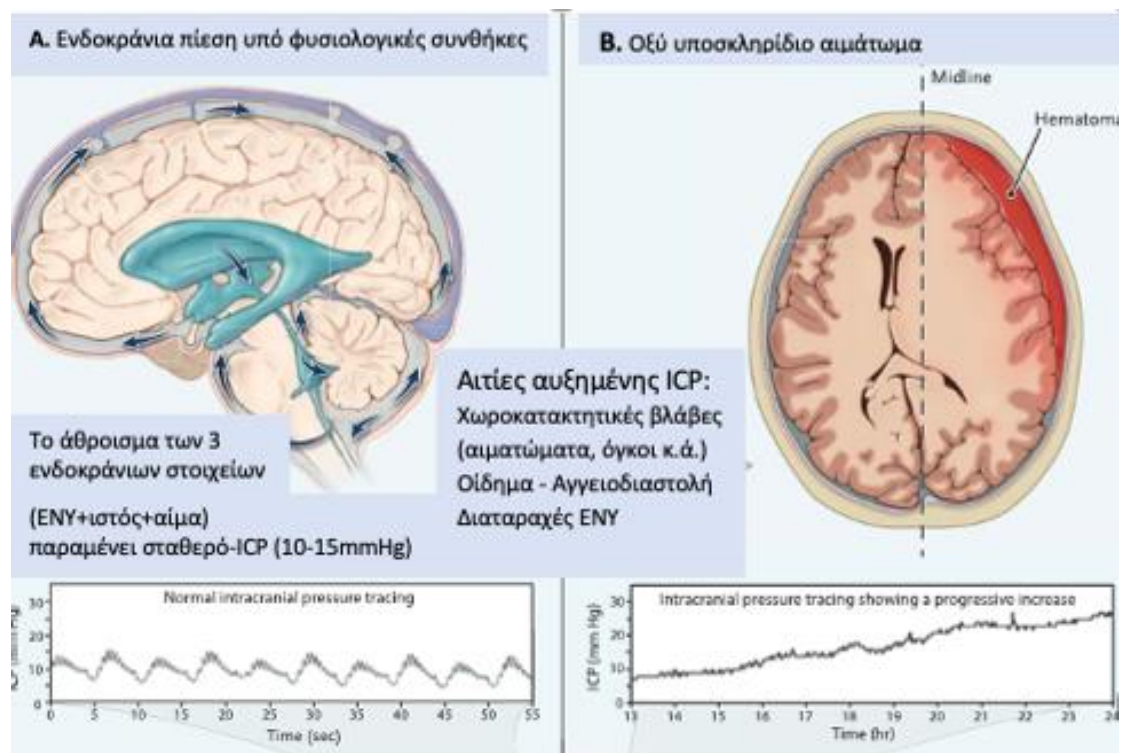
Εννοιολογικά, οποιαδήποτε βελτίωση στην έκβαση του ασθενούς μπορεί να προκύψει από διαφορές στη θεραπεία ως αποτέλεσμα της παρακολούθησης της ενδοκράνιας πίεσης και όχι από την ίδια την παρακολούθηση.

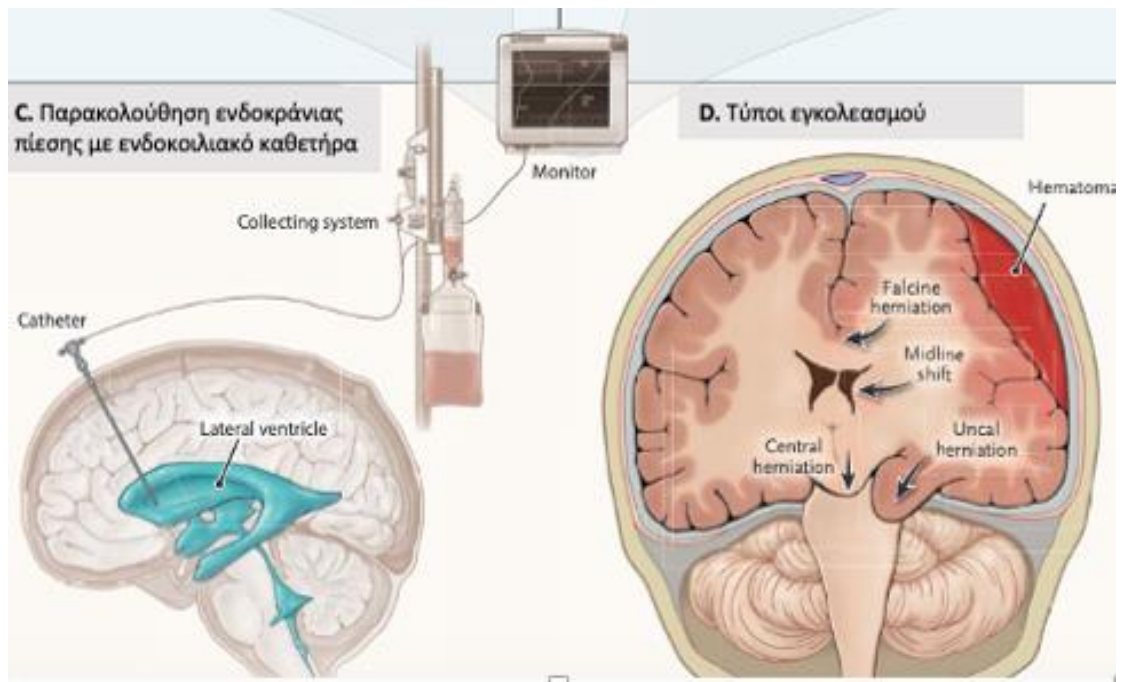
Επομένως, το ερώτημα που τίθεται είναι πώς η παρακολούθηση της ICP επηρεάζει την θεραπεία, μια ερώτηση που είναι δύσκολο να απαντηθεί.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει το γεγονός ότι σε μία πολυκεντρική μελέτη σε ασθενείς με σοβαρή TBI αναδείχθηκε ότι η θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με βάση τη διατήρηση της καταγραφόμενης ICP σε 20 mm Hg ή λιγότερο, δεν υπερείχε σε σχέση με τη θεραπεία που βασίστηκε στις απεικονιστικές εξετάσεις και την κλινική εξέταση [134]. Αν και η μελέτη παρείχε την πρώτη τυχαιοποιημένη σύγκριση της θεραπείας ασθενών με TBI με ή χωρίς παρακολούθηση της ICP, δεν μπορούμε να θεωρήσουμε

ότι τα ευρήματα της μελέτης είναι καταλυτικά για τη μη εφαρμογή της καταγραφής της ενδοκράνιας πίεσης.

Ο κύριος σκοπός της νευροπαρακολούθησης είναι η πρόιμη και στοχευμένη / εξατομικευμένη θεραπεία στους ασθενείς που μπορεί να ωφεληθούν περισσότερο, χωρίς να εκθέτει τους υπόλοιπους ασθενείς σε περιττούς κινδύνους. Θα πρέπει όμως να αναγνωρίσουμε ότι οι τρέχουσες θεραπευτικές παρεμβάσεις για την ενδοκράνια υπέρταση είναι απλοϊκές και μη ειδικές. Οι τρέχουσες προσεγγίσεις που βασίζονται σε πρωτόκολλα χρησιμοποιούν μια προσέγγιση με κλιμακούμενη ένταση θεραπείας, ανεξάρτητα από τα υποκείμενα παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά. Πιο εξατομικευμένες προσεγγίσεις μπορεί να είναι προτιμότερες, αλλά δεν είμαστε ακόμη σε θέση να εντοπίσουμε συγκεκριμένες αιτίες αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης με επαρκή αξιοπιστία. Η μόνη μελέτη στη βιβλιογραφία που αναφέρει μια στοχευμένη προσέγγιση βάσει ευρημάτων αφορά σε 17 ασθενείς [135].



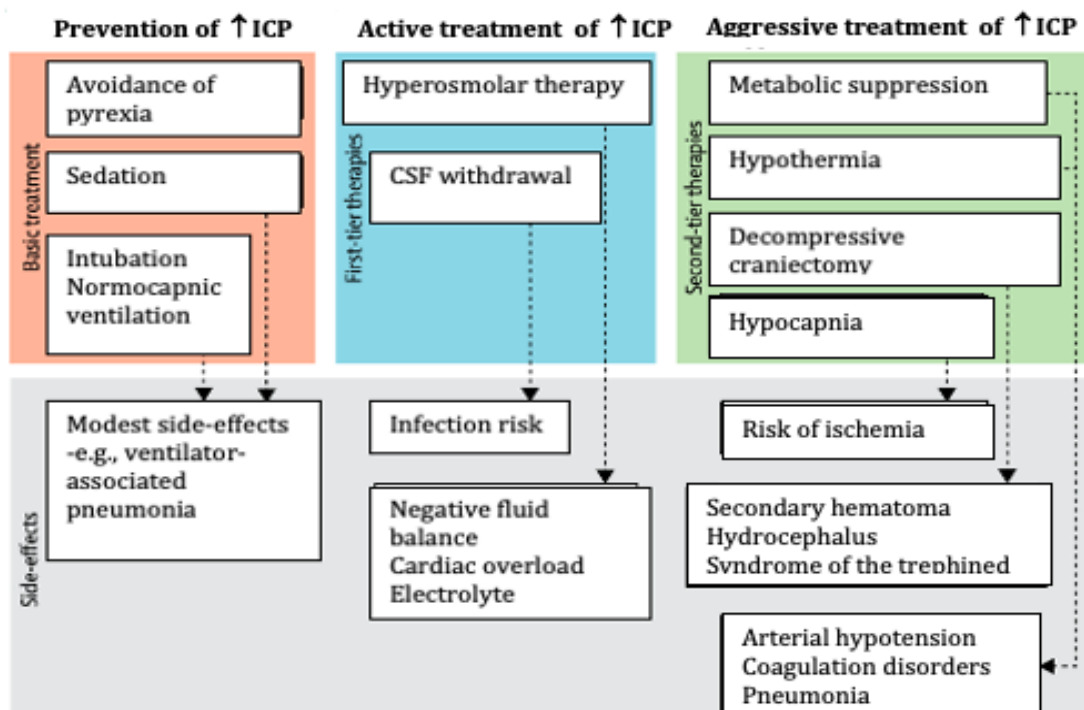


Εικόνα 22. Ενδοκράνια υπέρταση υπό φυσιολογικές και παθολογικές συνθήκες. **A.** Φυσιολογικά η ICP παραμένει σταθερή στα 10-15 mm Hg με διακυμάνσεις λόγω της καρδιακής και αναπνευστικής λειτουργίας. Καθώς το κρανίο είναι μια ανένδοτη κοιλότητα, το σύνολο των ενδοκράνιου περιεχομένου (εγκεφαλική ουσία, ENY, αίμα) θα πρέπει να παραμείνει σταθερό. Το ENY παράγεται και απορροφάται συνεχώς, κάνοντας την κυκλική πορεία που αναδεικνύουν τα βέλη. Η παραγωγή του γίνεται κυρίως από τα χοριοειδή πλέγματα και λιγότερο από το επένδυμα των κοιλιών, ενώ η απορρόφησή του επιτελείται από τα αραχνοειδή σωμάτια των φλεβωδών κόλπων. **B.** Το ενδοκράνιο περιεχόμενο μπορεί να μεταβληθεί από πολλές καταστάσεις όπως οι όγκοι, τα αιματώματα, το οίδημα κ.ά. Ενδοκράνια υπέρταση υπό φυσιολογικές και παθολογικές συνθήκες. **C.** Όταν η βλάβη δεν μπορεί να αντισταθμιστεί με ρυθμιστικά συστήματα (εκτροπή ENY, μείωση φλεβικού αίματος), υπάρχει αντίστοιχη αύξηση στην ενδοκράνια πίεση, η οποία μπορεί να καταγραφεί μέσω ενός καθετήρα που εισάγεται σε μια πλάγια κοιλία, επιτρέποντας την ταυτόχρονη αφαίρεση ENY. **D.** Η αυξημένη ICP, όταν έχουν εξαντληθεί οι αντιροπιστικοί μηχανισμοί, προκαλεί μετατόπιση της εγκεφαλικής ουσίας από περιοχές υψηλής πίεσης σε περιοχές χαμηλής αντίστασης.

Σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες το κατώφλι για θεραπευτική παρέμβαση είναι η ICP 22 mm Hg. Ωστόσο, μελέτες έχουν αναδείξει ότι θα πρέπει να υπάρχουν διαφοροποιήσεις στα κρίσιμα όρια της ICP ανάλογα με την ηλικία και το φύλο - με τους ηλικιωμένους (> 55) και τις γυναίκες να έχουν χαμηλότερα όρια ICP (18 mm Hg έναντι 22 mm Hg σχέση με τους άνδρες) για πρόβλεψη πτωχής έκβασης [136].

Τα πρωτόκολλα για τη θεραπεία της ICP ποικίλλουν στις λεπτομέρειες αλλά γενικώς περιλαμβάνουν την πρόληψη της αύξησης της ICP μέσω μηχανικού αερισμού, καταστολής, αποφυγή υπερπυρεξίας (*Basic treatment*) καθώς και μέσω ενεργών παρεμβάσεων (*First-tier and second-tier therapies*) (**Εικόνα 23**).

Η χειρουργική αφαίρεση των ενδοκράνιων αιματομάτων είναι η πιο αποτελεσματική θεραπεία για την ενδοκράνια υπέρταση στις πρώιμες φάσεις της TBI. Μετά τη χειρουργική παρέμβαση, οι στρατηγικές για τον έλεγχο της ICP κυμαίνονται από την πρόληψη έως τις προοδευτικά πιο εντατικές θεραπείες. Η πρόληψη της υψηλής ICP βασίζεται σε τυπικές διαδικασίες στη μονάδα εντατικής θεραπείας, με σχετικά μέτριες παρενέργειες, όπως η πνευμονία που σχετίζεται με τον αναπνευστήρα για παρατεταμένο μηχανικό αερισμό. Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις πρώτης βαθμίδας (*First-tier active interventions*) περιλαμβάνουν τη διαχείριση του οιδήματος με υπερωσμωτικά διαλύματα (μαννιτόλη, υπέρτονο διάλυμα) και την παροχέτευση ENY (όταν υπάρχει κοιλιακή παροχέτευση). Ωστόσο, τα υπερωσμωτικά διαλύματα ενέχουν τον κίνδυνο καρδιακής συμφόρησης κατά την έγχυση ή υποογκαιμίας κατά τη διούρηση, ενώ η παροχέτευση ENY μέσω καθετήρα ενέχει τον κίνδυνο λοίμωξης (κοιλίτιδα). Για την ανθεκτική ICP απαιτούνται πιο επιθετικές θεραπείες (*Second-tier interventions*), συμπεριλαμβανομένης της υποθερμίας, της μείωσης της μεταβολικής δραστηριότητας με βαθιά καταστολή, της υποκαπνίας και της αποσυμπιεστικής κρανιεκτομίας, αλλά όλες αυτές οι μέθοδοι έχουν σημαντικές παρενέργειες. Συμπερασματικά, τα προληπτικά μέτρα (*Prevention of ICP rise*) χρησιμοποιούνται για όλους τους ασθενείς με σοβαρή TBI, ενώ η ενεργής παρέμβαση (*Active and Aggressive treatment of ICP rise*) καθοδηγείται από τις αυξήσεις της ICP. Αυτή η προσέγγιση βασίζεται κυρίως στην κλινική εμπειρία παρά σε ισχυρές μελέτες (Εικόνα 24) [133].



Εικόνα 23. Πρωτόκολλο για την αντιμετώπιση της αυξημένης ICP

Therapy steps	Levels of Evidence	Treatment	Risk
8	Not reported	Decompressive craniectomy	Infection, SSFS hematoma, hydrocephalus
7	Level II	Metabolic suppression (barbiturates)	Hypotension / Infections
6	Level III	Hypothermia	Fluid / electrolyte disturbances Infections
5	Level III	Induced hypocapnia	Excessive vasoconstriction / ischemia
4	Level II	Hyperosmolar therapy	Negative fluid balance / Hypernatremia Kidney failure
3	Not reported	CSF withdrawal	Infection
2	Level III	Increased sedation	Hypotension
1	Intubation Normocapnic ventilation	Coughing, ventilator asynchrony, ventilator- associated pneumonia	

Εικόνα 24. Πρωτόκολλο θεραπείας αυξημένης ICP. Το επίπεδο της θεραπείας αυξάνεται βήμα-βήμα με ολοένα και πιο επιθετικές παρεμβάσεις όταν δεν υπάρχει ανταπόκριση στη θεραπεία. Η αλληλουχία των παρεμβάσεων μπορεί να διαφέρει μεταξύ των κέντρων, ενώ κάθε παρέμβαση συνδέεται με ανεπιθύμητες ενέργειες. *SSFS: Sinking skin flap syndrome*

Η χειρουργική θεραπεία της αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης περιλαμβάνει την αφαίρεση της χωροκατακτητικής βλάβης, την παροχέτευση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού και την αποσυμπιεστική κρανιοεκτομία [133]. Η ταχεία διάγνωση και η έγκαιρη χειρουργική αφαίρεση ενός ενδοκράνιου αιματώματος αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο στη διαχείριση της TBI. Με βάση τις έως τώρα δημοσιευμένες μελέτες, η χειρουργική διαχείριση των επισκληρίδιων/υποσκληρίδιων/ενδοεγκεφαλικών αιματωμάτων βασίζεται σε Class III κριτήρια και κυρίως υπολογίζοντας ογκομετρικές παραμέτρους [137]. Ωστόσο η χειρουργική εκκένωση ενός αιματώματος μπορεί να μην πραγματοποιείται μόνο για λόγους ογκομείωσης ή άρσης των πιεστικών φαινομένων, αλλά για τον περιορισμό της τοξικής δράσης του αιματώματος. Σε μια μελέτη σε πειραματόζωα με εγκεφαλικές θλάσεις, οι Tanaka και συν. βρήκαν σημαντικές μεταβολικές διαταραχές, με μαζική αύξηση στην παραγωγή διεγερτικών αμινοξέων

και επακόλουθη ισχαιμική βλάβη στον φλοιό πλησίον του αιματώματος [138].

Η παροχέτευση του ENY είναι μια απλή και αποτελεσματική διαδικασία για τη μείωση της ICP. Μπορεί να πραγματοποιείται μέσω ενδοκοιλιακών καθετήρων μέτρησης της ICP ή μέσω εξωτερικής κοιλιακής παροχέτευσης ανεξάρτητης από το ICP monitor. Θα πρέπει να διενεργείται διαλείπουσα παροχέτευση του ENY όταν η ενδοκράνια πίεση υπερβαίνει τα 20-22 mm Hg και έναντι διαβάθμισης πίεσης περίπου στα 10 cm H₂O [139]. Στις ενδείξεις περιλαμβάνονται ο οξύς συμπτωματικός υδροκέφαλος (υπαραχνοειδής αιμορραγία λόγω ρήξης ανευρύσματος, εγκεφαλική αιμορραγία με ενδοκοιλιακή επέκταση, αμιγής ενδοκοιλιακή αιμορραγία, ισχαιμικό έμφρακτο παρεγκεφαλίδας με πίεση επί του υδραγωγού, τραυματική βλάβη εγκεφάλου, δυσλειτουργία κοιλιοπεροτοναϊκής βαλβίδας, λοίμωξη ΚΝΣ). Στις επιπλοκές των παροχετεύσεων αυτών περιλαμβάνονται κυρίως η λοίμωξη, η αιμορραγία, η δυσλειτουργία λόγω απόφραξης, η μετακίνηση από την αρχική θέση, η αποσύνδεση και η λανθασμένη τοποθέτηση. Σε μια μελέτη αναδείχθηκε ο περιορισμός των επιπλοκών (αιμορραγία, λοίμωξη, δυσλειτουργία) όταν η τοποθέτηση της εξωτερικής παροχέτευσης έλαβε χώρα στο χειρουργείο και όχι στο χώρο της ΜΕΘ [140].

Η αποσυμπιεστική κρανιεκτομία βασίζεται στην ανάκτηση εξωκρανιακού χώρου προκειμένου να αντισταθμιστεί ο αυξημένος ενδοκράνιος όγκος. Ο πραγματικός χώρος που αποκτάται εξαρτάται από τη διάμετρο της κρανιεκτομίας. Βέβαια τα υποτιθέμενα οφέλη της αποσυμπιεστικής κρανιεκτομίας αμφισβητήθηκαν από τα αποτελέσματα μιας μεγάλης πολυκεντρικής μελέτης (DECRA) [141]. Σε αυτή τη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με διάχυτη τραυματική βλάβη και ενδοκράνια υπέρταση ανθεκτική στις θεραπείες πρώτης γραμμής (ICP > 20 mm Hg διαλειπόντως ή συνεχώς για >15 min σε διάστημα 60 min) και οι οποίοι τυχαιοποιημένα είτε υποβλήθηκαν σε κρανιεκτομία είτε σε παρεμβάσεις δεύτερης γραμμής. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αποσυμπιεστική κρανιεκτομία εμφάνισαν μικρότερα διαστήματα στα οποία η ICP ξεπερνούσε τα όρια θεραπευτικής παρέμβασης, χρειάστηκαν μικρότερες παρεμβάσεις για αυξημένη ICP και μειώθηκε ο χρόνος παραμονής τους στη ΜΕΘ. Ωστόσο, οι ίδιοι ασθενείς είχαν μικρότερα scores στην κλίμακα GOSE (Extended Glasgow Outcome Scale) και μεγαλύτερο κίνδυνο δυσμενούς νευρολογικής έκβασης. Και οι δύο ομάδες ασθενών εμφάνιζαν ίδια ποσοστά θανάτου στο 6μηνο. Η γενίκευση αυτών των αποτελεσμάτων είναι περιορισμένη λόγω του ιδιαίτερα επιλεγμένου πληθυσμού ασθενών και επειδή η μελέτη εξέτασε την επίδραση μόνο σε ασθενείς με διάχυτους τραυματισμούς.

Σε μία άλλη πολυκεντρική μελέτη που σύγκρινε τη συντηρητική θεραπεία με την αποσυμπιεστική κρανιεκτομία, συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με TBI και ανθεκτική ενδοκράνια υπέρταση (> 25 mmHg για περισσότερο από 1 ώρα και έως 12 ώρες) (RESCUEicp). Τα αποτελέσματα στους 6 μήνες με βάση την κλίμακα GOSE κατέδειξαν ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε κρανιεκτομία είχαν μικρότερη θνητότητα αλλά υψηλότερα ποσοστά φυτικής κατάστασης (score 2), χαμηλής σοβαρής αναπηρίας (score 3) και υψηλής σοβαρής αναπηρίας (score 4) [142].

Εάν και τα οφέλη της αποσυμπιεστικής κρανιεκτομίας τίθενται υπό συζήτηση, αναμφισβήτητα η επέμβαση αυτή ενέχει κινδύνους και ανεπιθύμητες ενέργειες [143].

Οι περιεγχειρητικοί κίνδυνοι περιλαμβάνουν την εμφάνιση ή την αναζωπύρωση των θλάσεων που υπήρχαν κατά την αρχική τραυματική βλάβη εγκεφάλου, την ανάπτυξη επισκληρίδιου αιματώματος αντίπλευρα και την εξωτερική εγκεφαλοκήλη. Κατά τη διάρκεια της πρώιμης μετεγχειρητικής περιόδου (< 30 ημέρες) μπορεί να παρουσιαστούν υποσκληρίδια υγρώματα, ενώ κατά την όψιμη μετεγχειρητική περίοδο (> 30 ημέρες) μπορεί να εμφανιστεί λοίμωξη, κακή επούλωση του χειρουργικού τραύματος καθώς και το σύνδρομο βυθιζόμενου δερματικού κρημονού (sinking skin flap syndrome).

Εγκεφαλικό οίδημα

Το εγκεφαλικό οίδημα μπορεί να είναι διάχυτο ή εστιακό, ενώ παθοφυσιολογικά διακρίνεται σε κυτταροτοξικό, αγγειογενές, διάμεσο και ωσμωτικό.

Κυτταροτοξικό οίδημα

Το κυτταροτοξικό οίδημα σχετίζεται με κυτταρικό θάνατο λόγω εκσεσημασμένης κυτταρικής διόγκωσης. Κατά τη διάρκεια για παράδειγμα της εγκεφαλικής ισχαιμίας (η οποία αποτελεί την κατεξοχήν αιτία του οιδήματος αυτού) ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός παραμένει άθικτος αλλά η μειωμένη αιματική ροή και η χαμηλή παροχή γλυκόζης οδηγεί στη διαταραχή του κυτταρικού μεταβολισμού και την αναζήτηση νέων πηγών ενέργειας όπως η τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP). Η περαιτέρω εξάντληση των πηγών ενέργειας έχει ως αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία της ενεργοεξαρτώμενης αντλίας Na^+/K^+ στην κυτταρική μεμβράνη, οδηγώντας σε κυτταρική κατακράτηση ιόντων νατρίου. Η συσσώρευση των ιόντων νατρίου ενδοκυττάρια προκαλεί ταχεία πρόσληψη ύδατος μέσω ώσμωσης, με επακόλουθη τη διόγκωση των κυττάρων. Η απελευθέρωση των διεγερτικών νευροδιαβιβαστών (μη

βασικών αμινοξέων) κατέχει πρωταρχικό ρόλο στο κυτταροτοξικό οίδημα. Τυπικές βλάβες που προκαλούν κυτταροτοξικό οίδημα αποτελούν το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) και ακολουθούν η ανοξαιμική εγκεφαλική βλάβη, η βαριά ηπατική ανεπάρκεια, το σύνδρομο Reye και η τοξίκωση από μόλυβδο [144,145].

Αγγειογενές οίδημα

Το αγγειογενές ή αλλιώς εξωκυττάριο οίδημα σχετίζεται με την αυξημένη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός σχηματίζεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών αγγείων τα οποία μαζί με τα περικύτταρα και τα αστρογλοιακά κύτταρα σχηματίζουν ισχυρές συνδέσεις με πρωτεΐνες προσκόλλησης. Η διάσπαση του φραγμού έχει ως αποτέλεσμα τη μετακίνηση πρωτεϊνών πλάσματος και ακολούθως ύδατος από τον ενδοαγγειακό στο διάμεσο χώρο του εγκεφαλικού παρεγχύματος. Αυτή ακριβώς η συσσώρευση υγρού στον εξωκυττάριο χώρο αυξάνει τον όγκο του εγκεφάλου προκαλώντας οίδημα (Εικόνα 25). Η διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού οφείλεται σε τρεις βασικές διεργασίες: α. στην αναερόβια γλυκόλυση και την ακόλουθη απελευθέρωση γαλακτικού οξέος, β. στην παραγωγή ελεύθερων λιπαρών οξέων από το γαλακτικό οξύ και γ. στην ενδομιτοχονδριακή συσσώρευση ασβεστίου, την αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων (αραχιδονικό οξύ) και την δημιουργία των prostanooids. Χαρακτηριστικές βλάβες αγγειογενούς οιδήματος αποτελούν η υπερτασική εγκεφαλοπάθεια, η εκλαμψία, οι εγκεφαλικοί όγκοι, το απόστημα, η εγκεφαλίτιδα και το εγκεφαλικό οίδημα μεγάλου υψομέτρου [144,145].

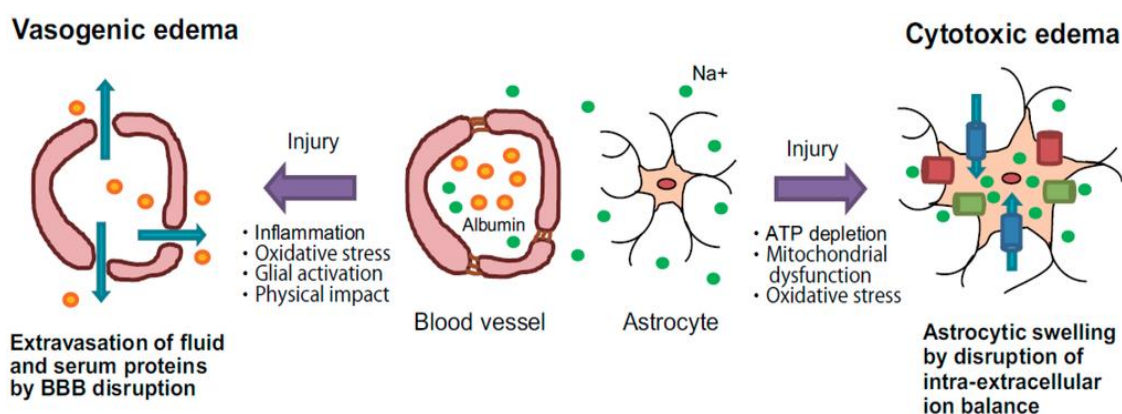
Διάμεσο (ή υδροκεφαλικό ή διεπενδυματικό) οίδημα

Το διάμεσο οίδημα σχετίζεται με τη μετακίνηση υγρού από το κοιλιακό σύστημα προς το διάμεσο χώρο, λόγω απόφραξης των οδών φυσιολογικής εκροής του ΕΝΥ (από το κοιλιακό σύστημα όπου παράγεται, προς τον υπαραχνοειδή χώρο όπου απορροφάται). Η απόφραξη αυξάνει την ενδοκοιλιακή πίεση προκαλώντας τη διεπενδυματική ροή ΕΝΥ προς τον εξωκυττάριο χώρο του εγκεφάλου. Αυτός ο τύπος εγκεφαλικού οιδήματος συναντάται κυρίως στον μη επικοινωνών υδροκέφαλο αλλά και την υπαραχνοειδή αιμορραγία, την ιδιοπαθή ενδοκράνια υπέρταση και τη μηνιγγίτιδα, τον επικοινωνών υδροκέφαλο και τον υδροκέφαλο φυσιολογικής πίεσης [145].

Ωσμωτικό οίδημα

Το ωσμωτικό οίδημα σχετίζεται με την αυξημένη ωσμωτικότητα του εγκεφάλου σε

σχέση με την ωσμωτικότητα του πλάσματος, που οδηγεί σε μεγάλη ωσμωτική διαβάθμιση (μη φυσιολογική κλίση πίεσης) κατά μήκος του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Έτσι, συγκεντρώνεται ύδωρ ενδοκυττάρια, λόγω της αδυναμίας προσαρμογής των κυττάρων στο υπότονο εξωκυττάριο περιβάλλον. Ωσμωτικό οίδημα παρατηρείται στη σοβαρή υπονατριάμια, τη διαβητική κετοξέωση, το υπεργλυκαιμικό μη κετοξικό κόμα κατά τη φάση διόρθωσης, την υπέρμετρη πρόσληψη ύδατος και το σύνδρομο της απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης [145].



Εικόνα 25. Μηχανισμοί αγγειογενούς και κυτταροτοξικού οιδήματος.

ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΜΕΤΡΗΣΗ – ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Ενδείξεις μέτρησης ICP

Η παρακολούθηση της ICP εφαρμόζεται σε όλους τους ασθενείς με:

- σοβαρή τραυματική βλάβη εγκεφάλου (GCS 3-8) και παθολογική αξονική τομογραφία εγκεφάλου (αιμάτωμα, θλάση, οίδημα, εγκολεασμός, εξάλειψη βασικών δεξαμενών).
- σοβαρή τραυματική βλάβη εγκεφάλου (GCS 3-8) και φυσιολογική αξονική τομογραφία εγκεφάλου όταν συνυπάρχουν δύο ή περισσότεροι από τους ακόλουθους παράγοντες:
 - ηλικία > 40
 - ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη παθολογική κάμψη/έκταση
 - συστολική αρτηριακή πίεση < 90 mmHg.
- μέτρια (GCS 9-12) έως σοβαρή τραυματική βλάβη εγκεφάλου που δεν μπορούν να αξιολογηθούν νευρολογικά συστηματικά [146].

Πλεονεκτήματα μέτρησης ICP

- καθοδηγούμενη με βάση τη CPP θεραπευτική προσέγγιση
- προειδοποίηση για τυχούσες αλλαγές στον διασωληνωμένο και σε καταστολή ασθενή
- ευκολία στις μετρήσεις / βαθμός εξοικείωσης του προσωπικού
- αξιολόγηση τόσο αριθμητικά όσο και μέσω κυματομορφών
- συνεχής καταγραφή και μέτρηση [147,148]

Κίνδυνοι και περιορισμοί μέτρησης ICP

- επεμβατική μέθοδος
- ενδοκοιλιακή αιμορραγία < 3%
- λοίμωξη < 14%
- δυσλειτουργία / σφάλμα μέτρησης / μεμονωμένη παραπλανητική καταγραφή => ακατάλληλη ή περιττή θεραπευτική παρέμβαση
- καμία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική μελέτη δεν έχει αποδείξει ότι η καθοδηγούμενη από την ICP θεραπεία βελτιώνει την έκβαση του ασθενούς (μεμονωμένες μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει μείωση στη θνητότητα και το χρόνο νοσηλείας)
- οι ενδοπαρεγχυματικοί και οι υποσκληρίδιοι καθετήρες δεν μπορούν να επαναβαθμονομηθούν, χάνουν σε ακρίβεια και αξιοπιστία με την πάροδο του χρόνου, δεν επιτρέπουν την παροχέτευση ENY
- οι ενδοκοιλιακοί καθετήρες είναι πιο δύσκολο να τοποθετηθούν (ειδικά σε μικρό κοιλιακό σύστημα λόγω οιδήματος) και διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να επιμολυνθούν [147,148]

Η ενδοκράνια υπέρταση αναμφισβήτητα αποτελεί μια σημαντική και δυνητικά θανατηφόρα επιπλοκή. Ωστόσο, το γεγονός για το εάν η παρακολούθηση της ICP επιφέρει τελικά καλύτερη έκβαση στους ασθενείς με ενδοκράνια υπέρταση δεν έχει ακόμα πλήρως διευκρινιστεί.

Σε μία πολυκεντρική, ελεγχόμενη μελέτη που συμπεριλήφθηκαν 324 ασθενείς με σοβαρή τραυματική βλάβη εγκεφάλου, δεν αναδείχθηκε υπεροχή της θεραπείας που βασίστηκε σε καταγραφή της ICP (ώστε να διατηρείται η ICP < 20 mm Hg) σε σχέση με τη θεραπεία που βασίστηκε μόνο σε απεικονιστικά και κλινικά κριτήρια. Ουσιαστικά δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ, στη θνητότητα στους 6 μήνες ή στη λειτουργική και/ή νευρολογική αποκατάσταση του

του ασθενούς [134].

Σε μία συστηματική ανασκόπηση και μετανάλυση του 2015 η παρακολούθηση της ICP δεν επέφερε διαφορά στη θνητότητα στους ασθενείς με τραυματική βλάβη εγκεφάλου σε σχέση με τους ασθενείς που δεν χρησιμοποιήθηκε ICP monitoring (με εξαίρεση τις μελέτες που δημοσιεύτηκαν μετά το 2012 και οι οποίες ανέδειξαν μία χαμηλότερη θνητότητα στους ασθενείς που μετρήθηκε συστηματικά η ICP) [149]. Σε μεταγενέστερη ανάλυση του 2016 αναδείχθηκε ότι η παρακολούθηση της ICP είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της θνητότητας σε ασθενείς με σοβαρή τραυματική βλάβη εγκεφάλου που νοσηλεύτηκαν μετά το 2007 [150].

Στις πιο πρόσφατα αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες του 2017 επισημαίνεται ότι η παρακολούθηση της ICP σε σοβαρή TBI φαίνεται να μειώνει τόσο την ενδονοσοκομειακή όσο και μετά τη 2 εβδομάδων θνητότητα, ενώ η παρακολούθηση της CPP μείωσε σημαντικά τη θνητότητα στις δύο πρώτες εβδομάδες μετά την κάκωση [151].

Συμπερασματικά, η καταγραφή της ICP, συνδυαστικά με την κλινική και την απεικονιστική παρακολούθηση, αποτελεί μια σημαντική μέθοδο η οποία δεδομένα μπορεί να καθοδηγήσει στη σωστή θεραπευτική προσέγγιση και ενδεχομένως στην καλύτερη έκβαση των ασθενών με σοβαρή TBI.

Στην καταγραφή της ICP περιλαμβάνονται επεμβατικές και μη επεμβατικές μέθοδοι. Η ιδανική συσκευή παρακολούθησης της ICP θα πρέπει να είναι οικονομικά προσιτή, αξιόπιστη, ακριβής στις μετρήσεις και φυσικά με τις λιγότερες πιθανές επιπλοκές. Η επεμβατική μέθοδος περιλαμβάνει έναν ειδικό καθετήρα ο οποίος τοποθετείται ενδοκοιλιακά, υπαραχνοειδώς, υποσκληρίδια, επισκληρίδια ή ενδοπαρεγχυματικά. Η μέθοδος εκλογής παραμένει ο ενδοκοιλιακός καθετήρας καθώς έχει τη δυνατότητα να μετρά τη σφαιρική ενδοκράνια πίεση, μπορεί να επαναβαθμονομηθεί στη θέση την οποία βρίσκεται και επιπλέον γιατί μπορεί να χρησιμοποιηθεί ταυτόχρονα για την παροχέτευση ENY με σκοπό τη μείωση της ICP. Το κύριο μειονέκτημα των ενδοκοιλιακών καθετήρων είναι ότι σχετίζονται με υψηλότερα ποσοστά λοιμώξεων και πολλές φορές τοποθετούνται δύσκολα λόγω εγκεφαλικού οιδήματος.

Όπως προαναφέρθηκε, οι ενδοπαρεγχυματικοί και οι υποσκληρίδιοι καθετήρες δεν μπορούν να επαναβαθμονομηθούν, χάνουν σε ακρίβεια και αξιοπιστία με την πάροδο του χρόνου και δεν επιτρέπουν την παροχέτευση ENY. Οι ενδοπαρεγχυματικοί καθετήρες παρόλο που συνήθως είναι ακριβείς στις μετρήσεις τους, αντιπροσωπεύουν μια περιοχή του εγκεφάλου η οποία μπορεί να μην ταυτίζεται με τη σφαιρική ICP.

Για αυτό το λόγο είναι προτιμότερο να τοποθετούνται στην πάσχουσα μεριά προκειμένου να αποφεύγεται η υπερεκτίμηση της CPP. Οι επισκληρίδιοι, οι υποσκληρίδιοι και οι υπαραχνοειδείς καθετήρες χάνουν σε ακρίβεια και ως εκ τούτου χρησιμοποιούνται σπάνια τα τελευταία χρόνια [152].

Κυματομορφές ICP

Το 1960, ο νευροχειρουργός Nils Lundberg ήταν ο πρώτος που περιέγραψε τις κυματομορφές της ICP σε μια σειρά με 143 ασθενείς που έπασχαν από όγκους, αυτόματες αιμορραγίες ή τραυματική βλάβη εγκεφάλου. Καθιέρωσε τρία πρότυπα κυματομορφών ICP (A, B, C), εξαρτώμενα από την ICP και το χρόνο [Εικόνα 26].

Lundberg A κύματα (επιπεδωμένα κύματα – plateau waves): κύματα διάρκειας 5-20 λεπτών που μετά επιστρέφουν στο μετρίως αυξημένο baseline, εμφανίζονται σε εύρος ICP 50-100 mm Hg και υποδηλώνουν χαμηλή CBF και εγκεφαλική ισχαιμία. Καθώς η CPP ανεπαρκεί να καλύψει τις μεταβολικές ανάγκες του εγκεφάλου, λαμβάνει χώρα αγγειοδιαστολή με ακόλουθη αύξηση της CBV ως αντισταθμιστική απόκριση στις μειώσεις της CPP. Αυτό οδηγεί σε ένα φαύλο κύκλο με περαιτέρω μείωση της CPP, προδιαθέτοντας τον ασθενή σε άλλα επιπεδωμένα κύματα και, εάν η χαμηλή CPP δεν διορθωθεί, σε καταστροφικές συνέπειες για τον εγκέφαλο.

4 διακριτές φάσεις:

φάση μετατόπισης (drift phase): μείωση της CPP που προκαλεί αγγειοδιαστολή

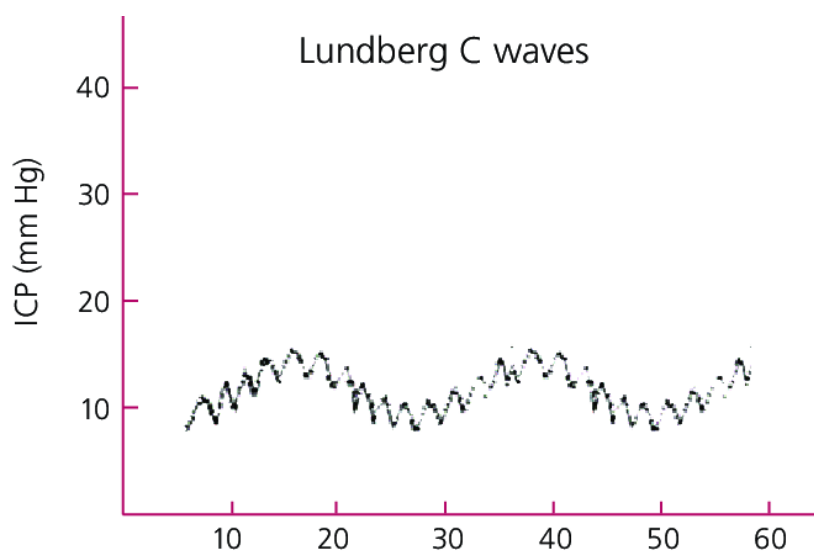
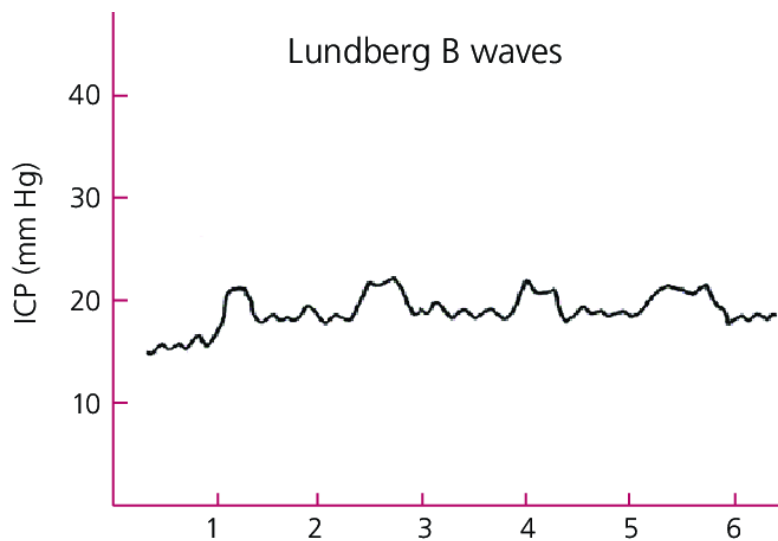
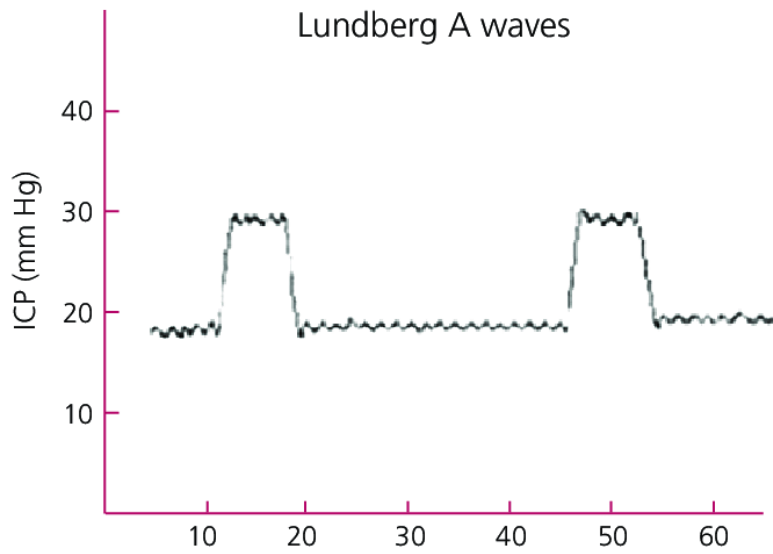
φάση οροπεδίου (plateau phase): αγγειοδιαστολή που προκαλεί αύξηση της ICP

φάση απόκρισης στην ισχαιμία (ischemic response phase): μείωση της CPP που οδηγεί σε εγκεφαλική ισχαιμία και αποδιοργάνωση των αγγειοκινητικών κέντρων του προμήκους με αποτέλεσμα αντίδραση Cushing.

φάση επίλυσης (resolution phase): η αντίδραση Cushing επαναφέρει την CPP

Lundberg B κύματα: κύματα διάρκειας 2-5 λεπτών, συχνότητας 0.5-2/min που εμφανίζονται σε εύρος ICP 20-50 mm Hg. Πιθανότατα λόγω αγγειοδιαστολής δευτεροπαθώς σε αναπνευστική διακύμανση του PaCO₂, ενώ θεωρείται ότι αντιπροσωπεύουν μια μειωμένη ενδοκράνια ενδοτικότητα.

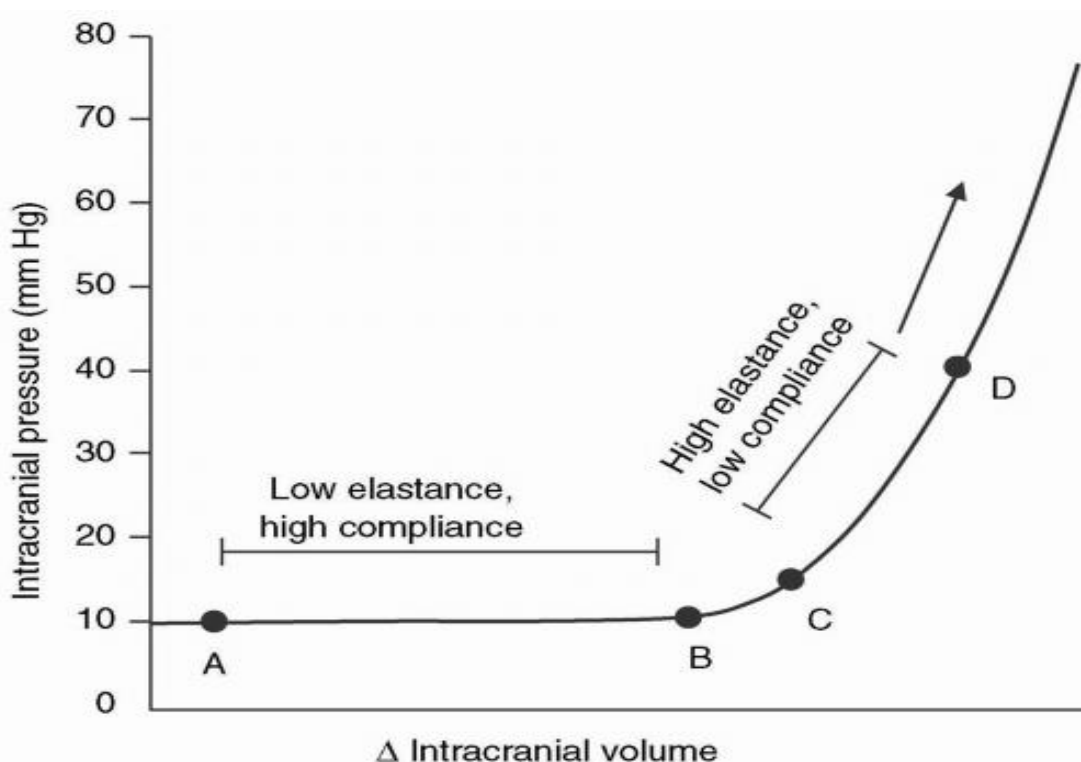
Lundberg C κύματα: μικρής διάρκειας, συχνότητας 4-8/min και εύρους ICP < 20 mm Hg. Έχουν καταγραφεί σε υγιείς ενήλικες και πιθανολογείται ότι συμβαίνουν λόγω αλληλεπίδρασης μεταξύ καρδιακών και αναπνευστικών κύκλων (κύματα Hering - Traube ως αποτέλεσμα ρυθμικών ταλαντώσεων της αρτηριακής πίεσης σε σχέση με τις αναπνευστικές κινήσεις) [153].



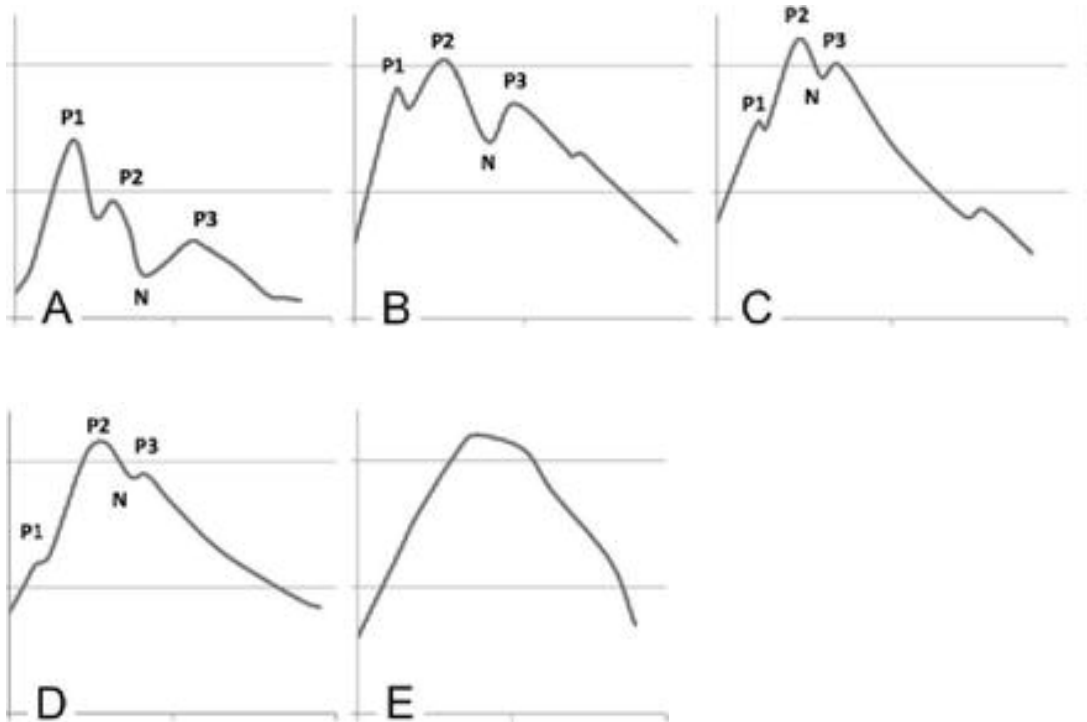
Εικόνα 26. Πρότυπα κυματομορφών ICP (A, B, C), εξαρτώμενα από την ICP και το χρόνο

Η καρδιακή και αναπνευστική λειτουργία δημιουργεί τις παλμικές συνιστώσες της κυματομορφής της ICP. Η φυσιολογική κυματομορφή της ενδοκράνιας πίεσης αποτελείται συνήθως από τρεις κορυφές - αιχμές (P_1, P_2, P_3) και μία εγκοπή (notch). Το κύμα P_1 (κύμα κρούσης - systolic peak), το κύμα P_2 (κύμα παλινδρόμησης - tidal peak) και το κύμα P_3 (δίκροτο κύμα - dicrotic peak). Το κύμα P_1 σχετίζεται με τη μετάδοση της αρτηριακής πίεσης μέσω του χοριοειδούς πλέγματος στο ENY. Το κύμα P_2 σχετίζεται με την ενδοτικότητα του εγκεφάλου και αντιπροσωπεύει την πίεση στο ENY ως αποτέλεσμα των δυνάμεων που δημιουργούνται από το αρτηριακό αίμα και την αντίσταση από τον εγκεφαλικό ιστό.

Όσο μεγαλύτερη είναι η αντίσταση του παρεγχύματος, τόσο μεγαλύτερη είναι η πίεση εντός του ENY και επομένως τόσο μεγαλύτερο το πλάτος του κύματος P_2 . Το κύμα P_3 είναι ισοδύναμο του δίκροτου επάρματος της αρτηριακής πίεσης που οφείλεται στο κλείσιμο της αορτικής βαλβίδας. Φυσιολογικά, το ύψος του P_1 είναι μεγαλύτερο από αυτό του P_2 . Ωστόσο, η μείωση της ενδοκράνιας ενδοτικότητας οδηγεί σε αύξηση του ύψους του κύματος P_2 , σε σχέση με το P_1 [154,155] (Εικόνα 27,28).



Εικόνα 27. Καμπύλη Ενδοκράνιας πίεσης - όγκου. Κατά μήκος του οριζόντιου άξονα (A-B), μία αλλαγή στον ενδοκράνιο όγκο αντισταθμίζεται από μία αμοιβαία μείωση σε κάποιο άλλο ενδοκράνιο περιεχόμενο, επιτρέποντας μία χωρική αντιστάθμιση. Μεγάλες αλλαγές στον ενδοκράνιο όγκο μπορούν να συμβούν χωρίς να μεταβληθεί η ενδοκράνια πίεση (χαμηλή ελαστικότητα, υψηλή ενδοτικότητα). Στο σημείο C του οριζόντιου άξονα εξαντλούνται οι αντισταθμιστικοί μηχανισμοί. Μεταξύ των σημείων C-D μικρές αλλαγές στον ενδοκράνιο όγκο συνεπάγονται μεγάλες αλλαγές στην ενδοκράνια πίεση (υψηλή ελαστικότητα, χαμηλή ενδοτικότητα).

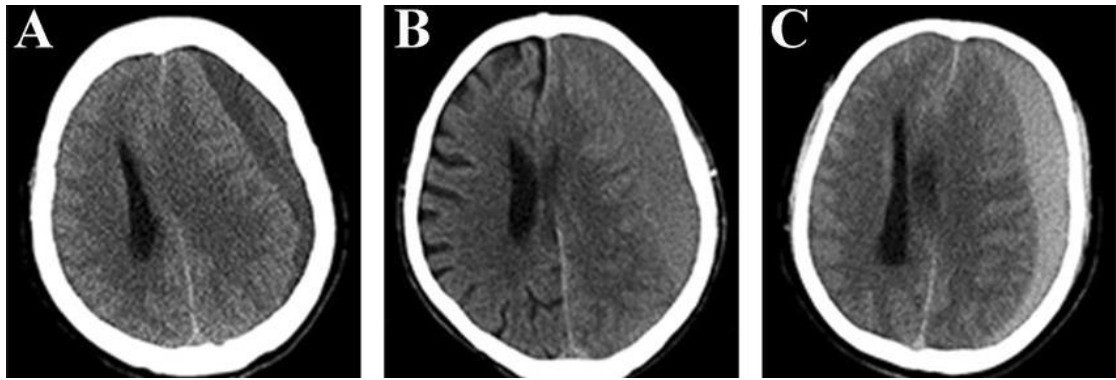


Εικόνα 28. Η φυσιολογική κυματομορφή της ενδοκράνιας πίεσης αποτελείται συνήθως από τρεις κορυφές - αιχμές (P1,P2,P3) και μία εγκοπή (notch). A: φυσιολογικό (το P1 υπερβαίνει το P2 και το P3). B: δυνητικά παθολογικό (το P2 στο ίδιο ύψος ή ελαφρώς υπερβαίνει το P1 και το P3 ίσο ή ελαφρώς κάτω από το P1). C: πιθανώς παθολογικό (το P2 και το P3 υπερβαίνουν το P1). D: παθολογικό (το P2 και το P3 υπερνικούν το P1). E: το σχήμα της καμπύλης είναι τόσο στρογγυλό ώστε δεν επιτρέπει την αναγνώριση των τριών κορυφών).

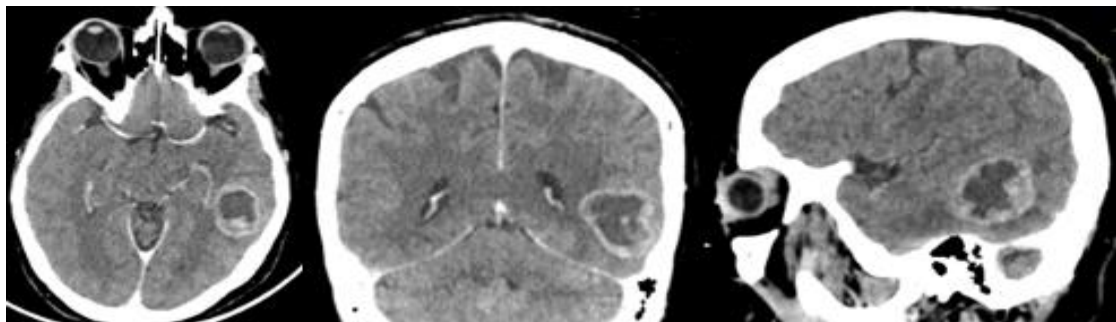
ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ICP

Υπολογιστική τομογραφία εγκεφάλου (Computerized Tomography - CT)

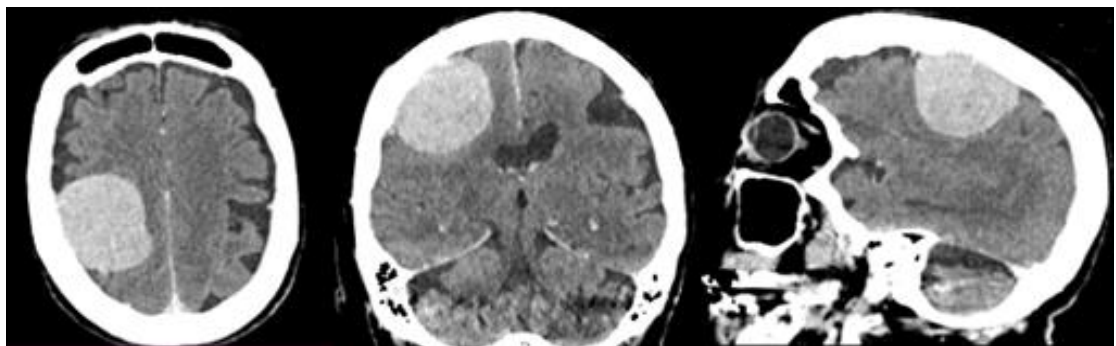
Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου αποτελεί την πρωταρχική εξέταση για την εκτίμηση τους ασθενούς με ενδοκράνια πίεση. Απεικονιστικά σημεία που δυνητικά σχετίζονται με ενδοκράνια υπέρταση είναι η μετατόπιση της μέσης γραμμής, η συμπίεση ή εξάλειψη των βασικών δεξαμενών, το εγκεφαλικό οίδημα, ο υδροκέφαλος, η συμπίεση των αυλάκων, η ασαφопоίηση μεταξύ λευκής/φαιάς ουσίας, η παρουσία αίματος (υποσκληρίδιο αιμάτωμα, επισκληρίδιο αιμάτωμα, ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, ενδοκοιλιακή αιμορραγία, υπαραχνοειδής αιμορραγία) και η ύπαρξη χωροκατακτητικής βλάβης (όγκοι, αποστήματα) [156-159] (**Εικόνα 29-36**).



Εικόνα 29. Υποσκληρίδιο αιμάτωμα. Α. Υπόπυκνο (χρόνιο) Β. Ισόπυκνο (υποξύ) C. Υπέρπυκνο (οξύ)



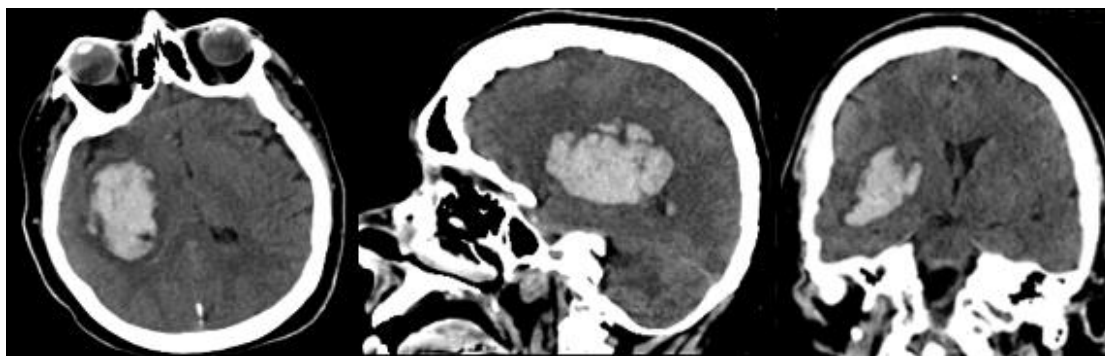
Εικόνα 30. Γλιοβλάστωμα αριστερού κροταφικού λοβού



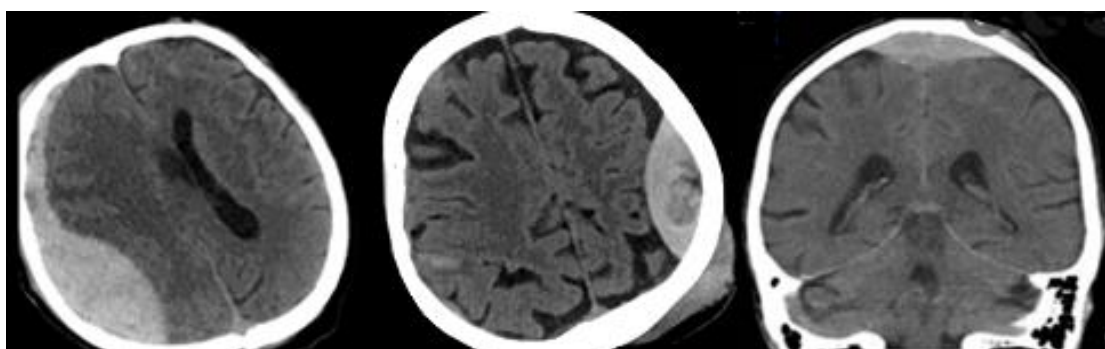
Εικόνα 31. Μηνιγγίωμα κυρτότητας δεξιά μετωπιαία



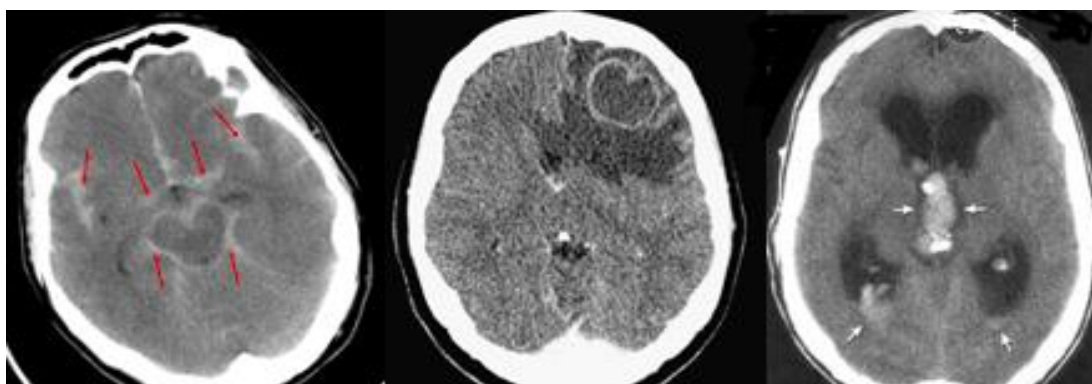
Εικόνα 32. Μετάσταση οπίσθιου κρανιακού βόθρου από αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα



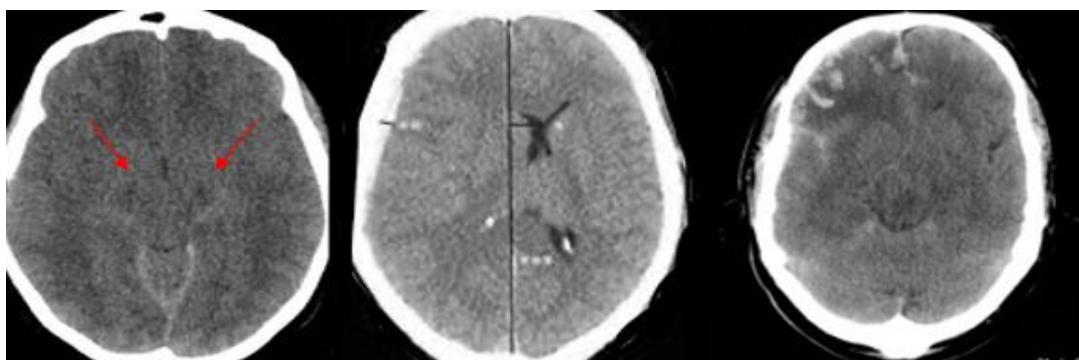
Εικόνα 33. Αυτόματο ενδοεγκεφαλικό αιμάτωμα δεξιών βασικών γαγγλίων



Εικόνα 34. Οξύ επισκληρίδιο αιμάτωμα δεξιά μετωποβρεγματικά, αριστερά μετωποβρεγματικά και άνωθεν του άνω οβελιαίου κόλπου



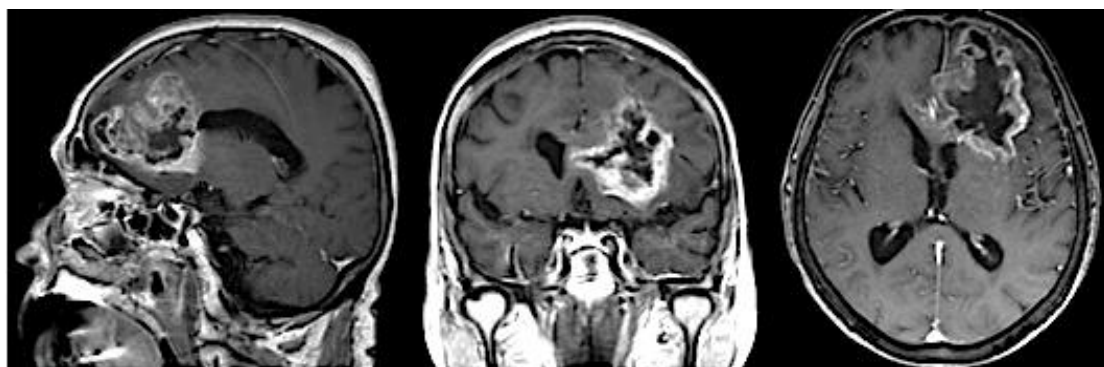
Εικόνα 35. αριστερά: υπαραχνοειδής αιμορραγία, μέση: απόστημα αριστερά μετωπιαία, δεξιά: μεθαιμορραγικός υδροκέφαλος



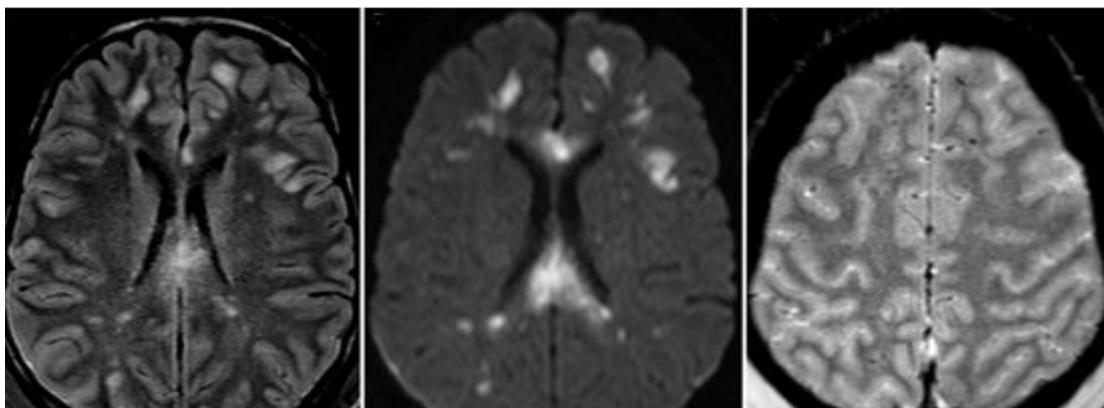
Εικόνα 36. αριστερά: εξάλειψη βασικών δεξαμενών, μέση: μετατόπιση μέσης γραμμής, δεξιά: αιμορραγικές θλάσεις δεξιά μετωπιαία

Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (Magnetic Resonance Imaging, MRI)

Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου απεικονίζει με μεγαλύτερη ακρίβεια το εγκεφαλικό παρέγχυμα και επομένως είτε μπορεί να αποσαφηνίσει ευρήματα που απεικονίστηκαν στην αξονική (Εικόνα 37), είτε να αναδείξει νέα ευρήματα πιθανούς ενδοκράνιας πίεσης όπως η διάχυτη νευραξονική βλάβη (Εικόνα 38). Παρόλα αυτά η χρήση της στην καθημερινή πρακτική για εκτίμηση της ενδοκράνιας πίεσης είναι περιορισμένη καθώς πρόκειται για μια χρονοβόρα εξέταση που μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς τον ασθενή με ενδοκράνια υπέρταση [156-159].



Εικόνα 37. Γλιοβλάστωμα αριστερού μετωπιαίου λοβού



Εικόνα 38. Διάχυτη αξονική βλάβη

Διακρανιακό υπερηχοτομογράφημα τύπου Doppler (Transcranial Doppler ultrasonography, TCD)

Εισαγωγή

Το διακρανιακό Doppler υπερηχογράφημα αποτελεί την εφαρμογή της Doppler υπερηχοτομογραφίας στα αγγεία του εγκεφάλου. Η μέθοδος πρωτοεφαρμόστηκε στις αρχές της δεκαετίας του 1980, όταν ο Aaslid ανακάλυψε ότι με τη χρήση ειδικού

ηχοβολία ήταν δυνατό να διαπεράσουν το λεπτό κροταφικό οστό και να λάβουν σήμα Doppler από τα κεντρικά αγγεία του κύκλου του Willis [160]. Στις δεκαετίες που ακολούθησαν, η τεχνολογική εξέλιξη των υπερήχων και η προσθήκη εμπειρίας κατέστησαν το TCD σημαντικό διαγνωστικό εργαλείο για ένα ευρύ φάσμα παθολογικών καταστάσεων.

Το διακρανιακό υπερηχοτομογράφημα αποτελεί ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο διαγνωστικό μέσο για την εκτίμηση της ενδοκράνιας πίεσης. Παρέχει μια σχετικά φθηνή, ταχεία, μη επεμβατική και σε πραγματικό χρόνο εκτίμηση των χαρακτηριστικών της ροής του αίματος (Flow Velocity-FV) και της αιμοδυναμικής κατάστασης εντός των βασικών αρτηριών του εγκεφάλου (συνήθως στη μέση εγκεφαλική αρτηρία). Πραγματοποιείται παρά την κλίνη του ασθενούς -αποφεύγοντας τις εργώδεις μετακινήσεις σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς-, είναι επαναλήψιμη μέθοδος και δεν έχει επιπλοκές ή ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η αξιοπιστία της μεθόδου βασίζεται στην ορθή εφαρμογή της τεχνικής και την εμπειρία του εξεταστή.

Οι κύριοι περιορισμοί του είναι οι τεχνικές δυσκολίες που είναι συχνές κατά τη διενέργεια του, η απουσία ακουστικού παραθύρου (έως και 10%) και το γεγονός ότι απαιτεί εκπαίδευση και εμπειρία για την ικανοποιητική εφαρμογή του [160-166].

Βασικές αρχές

Ως υπέρηχοι ορίζονται τα ακουστικά κύματα μεγαλύτερης συχνότητας από αυτή που μπορεί να αντιληφθεί το ανθρώπινο αυτί (~20-20.000 Hz), δηλαδή 2-15 MHz. Το μεγαλύτερο εμπόδιο για τη λήψη πληροφοριών από τον ενδοκρανιακό χώρο είναι το οστό του κρανίου που εξασθενεί περίπου το 90% των κυμάτων υπερήχων. Καθώς η εξασθένιση είναι χαμηλότερη για τους υπέρηχους χαμηλής συχνότητας, το TCD χρησιμοποιεί 2-MHz. Ως υπερηχοτομογραφική τεχνική βασίζεται στο πιεζοηλεκτρικό φαινόμενο, ενώ ως τεχνική Doppler περιέχει το ομώνυμο φαινόμενο.

Πιεζοηλεκτρικό φαινόμενο: Κατά τη συμπίεση ή τον εφελκυσμό ενός πιεζοηλεκτρικού υλικού (κρύσταλλοι) παρατηρούνται ετερόνυμα ηλεκτρικά φορτία στα άκρα του υλικού και αντίστροφα, η εφαρμογή ηλεκτρικής τάσης θα οδηγήσει στη συμπίεση ή τον εφελκυσμό του υλικού.

Για την παραγωγή των υπερήχων γίνεται εφαρμογή του κατάλληλου εναλλασσόμενου ηλεκτρικού δυναμικού στα άκρα του υλικού που προκαλεί την αντίδραση των υλικών με τη μορφή ταλαντώσεων και την παραγωγή υπερήχων. Για την ανίχνευση των

υπερήχων χρησιμοποιείται η ίδια πηγή, όπου το κύμα των υπερήχων «πέφτει» πάνω στην πηγή και θέτει σε παλμική κίνηση την επιφάνειά του, με αποτέλεσμα τη δημιουργία διαφοράς δυναμικού στα άκρα του, η οποία και καταγράφεται (Εικόνα 39).



Εικόνα 39. Πιεζοηλεκτρικό φαινόμενο. Αριστερά: η εφαρμογή ηλεκτρικού ρεύματος στους πιεζοηλεκτρικούς κρυστάλλους προκαλεί ταλάντωση με αποτέλεσμα τη δημιουργία των U/S κυμάτων. Δεξιά: τα αντανακλούμενα ηχητικά κύματα χτυπούν στους κρυστάλλους προκαλώντας ταλάντωση και δημιουργία ηλεκτρικού ρεύματος το οποίο αναλύεται από το μηχάνημα υπερήχων [162].

Φαινόμενο Doppler: Βασίζεται στο φαινόμενο κατά το οποίο όταν μία ακτίνα υπερήχων συγκεκριμένης συχνότητας κατευθύνεται προς ένα αγγείο, αντανακλάται από τα έμμορφα στοιχεία του ρέοντος αίματος με διαφορετική συχνότητα. Η διαφορά στις συχνότητες (Doppler shift frequency) χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό της ταχύτητας και της κατεύθυνσης της ροής του αίματος.

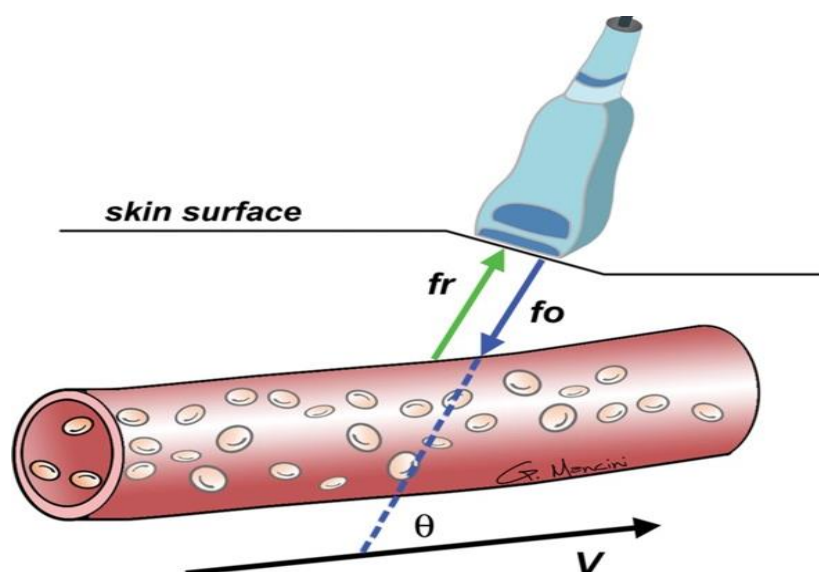
Το υπερηχοτομογράφημα Doppler δίνει πληροφορίες σχετικά με την κίνηση των ιστών και την ακόλουθη ταχύτητα ροής των αγγείων χωρίς να απεικονίζει αγγειακές δομές. Το υπερηχοτομογράφημα Duplex έγχρωμης ροής συνδυάζει τις ταχύτητες ροής με την απεικόνιση των αγγείων. Για την πραγματοποίηση της εξέτασης απαιτείται ένα σύγχρονο σύστημα υπερήχων εφοδιασμένο με τον ειδικό ηχοβολέα φάσης διάταξης συχνότητας 2 MHz και το κατάλληλο λογισμικό.

Ο ηχοβολέας εμπεριέχει τους πιεζοηλεκτρικούς κρυστάλλους και λειτουργεί ως μορφομετατροπέας ανάμεσα στην ηλεκτρική και την ηχητική ενέργεια (Εικόνα 40).

Τα μετρούμενα μεγέθη απεικονίζονται σε μορφή κυματομορφής δύο διαστάσεων με τον οριζόντιο άξονα να παριστά το χρόνο και τον κάθετο άξονα την ταχύτητα ροής ή τη διαφορά συχνότητας.

Ο χειριστής τυπικά αναγνωρίζει και οριοθετεί τις μέγιστες και τις ελάχιστες ταχύτητες, ενώ η μέση ταχύτητα υπολογίζεται από το μηχάνημα υπερήχων. Συνήθως δεν εκτιμώνται οι απόλυτες τιμές των ταχυτήτων ροής, αλλά χρησιμεύουν για τον υπολογισμό συγκεκριμένων δεικτών, όπως ο δείκτης σφυγμικότητας, ο δείκτης

αντιστάσεων και ο λόγος της μέγιστης προς την τελοδιαστολική ταχύτητα ροής [162].



Εικόνα 40. Φαινόμενο Doppler. f_o : ακτίνα υπερήχων προς το αγγείο, f_r : αντανάκλαση ακτίνας από τα ερυθρά αιμοσφαίρια, θ : γωνία ανάμεσα στην προσπίπτουσα δέσμη υπερήχων και την κατεύθυνση της αιματικής ροής, V : ταχύτητα ροής αίματος [162].

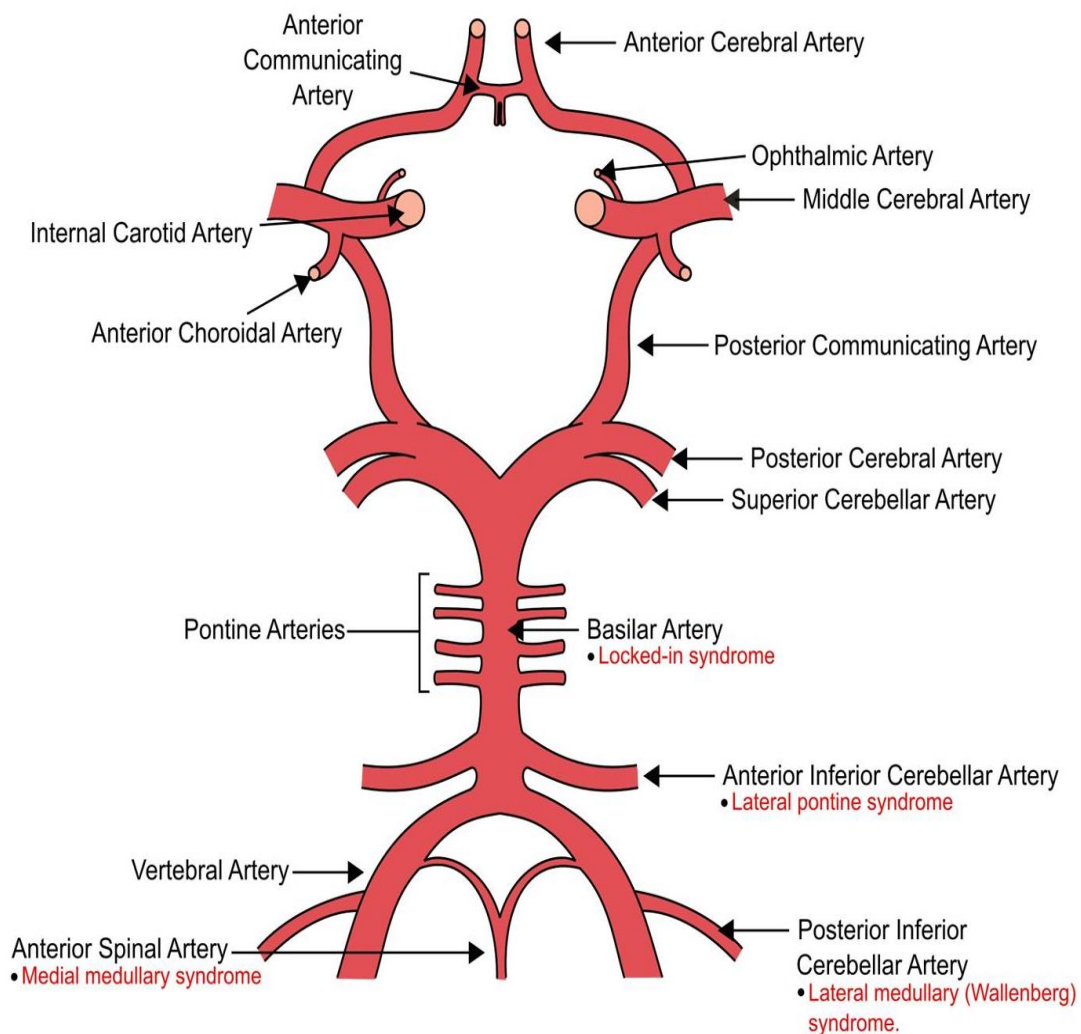
Τεχνική

Η εξέταση ξεκινά σε ασπρόμαυρη (B-mode) απεικόνιση και βάθος μελέτης 8-10 cm. Αφού τοποθετηθεί ο ηχοβολέας στο κροταφικό οστό και σε παράλληλο επίπεδο με τη βάση του κρανίου, αναζητείται το εγκεφαλικό στέλεχος το οποίο αναγνωρίζεται ως υποηχογενή δομή σε σχήμα πεταλούδας, και το οποίο περιβάλλεται από την υπερηχογενή βασική δεξαμενή.

Στη συνέχεια ενεργοποιείται το έγχρωμο Doppler και αναζητείται η μέση εγκεφαλική αρτηρία (Middle Cerebral Artery - MCA) σαν ένα αγγείο που έχει άξονα παράλληλο με τη δέσμη των υπερήχων και κατεύθυνση ροής προς τον ηχοβολέα. Το αγγείο αυτό εκτείνεται περιφερικά έως και 3 εκ. από το κροταφικό οστό (δηλαδή από τον ηχοβολέα), κριτήριο ιδιαίτερα σημαντικό για να διακριθεί η MCA από την οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία (Posterior Cerebral Artery – PCA), η οποία μπορεί να έχει παρόμοια χαρακτηριστικά ροής αλλά δεν εκτείνεται τόσο περιφερικά. Αφού αναγνωρισθεί η MCA, καταγράφεται η ροή της στο τμήμα M1 (Πίνακας 12).

Έπειτα, ακολουθώντας την MCA κεντρικότερα αναζητείται ο διχασμός της έσω κρωτίδας (Internal Cerebral Artery – ICA), ο οποίος αναγνωρίζεται σαν μια αγγειακή δομή που φέρεται εγκάρσια προς τα άνω και εμφανίζει αμφίδρομη ροή. Μετακινώντας

τον ηχοβολέα προσθίως και άνω, ο εξεταστής μπορεί να αναγνωρίσει την πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία (Anterior Cerebral Artery – ACA), η οποία έχει άξονα σχεδόν κάθετο με τη δέσμη των υπερήχων και ροή που απομακρύνεται από τον ηχοβολέα. Αφού αναγνωρισθεί η ACA καταγράφεται η ροή του στο τμήμα A1. Επιστρέφοντας στο διχασμό της ICA, και με μετακίνηση του ηχοβολέα προς τα πίσω μπορεί να αναδειχθεί η PCA, η οποία έχει σχηματίζει οξεία γωνία με τη δέσμη των υπερήχων και ροή προς τον ηχοβολέα. Τέλος, στο διχασμό της ICA μπορεί να μελετηθεί η ροή στο τελικό (υπερκλινοειδές) τμήμα του αγγείου [160,161] (Εικόνα 41).



Εικόνα 41. Κύκλος του Willis.

Σε ορισμένες περιοχές του κρανίου, είτε τα οστά είναι σχετικά λεπτά είτε υφίστανται κρανιακά τρήματα τα οποία και επιτρέπουν επαρκή διείσδυση του υπερήχου. Αυτές οι

περιοχές ονομάζονται ακουστικά παράθυρα. Τα ακουστικά παράθυρα που χρησιμοποιούνται συνήθως στο TCD στους ενήλικες είναι το κροταφικό, το οφθαλμικό και το ινιακό [160,162] (Πίνακας 12).

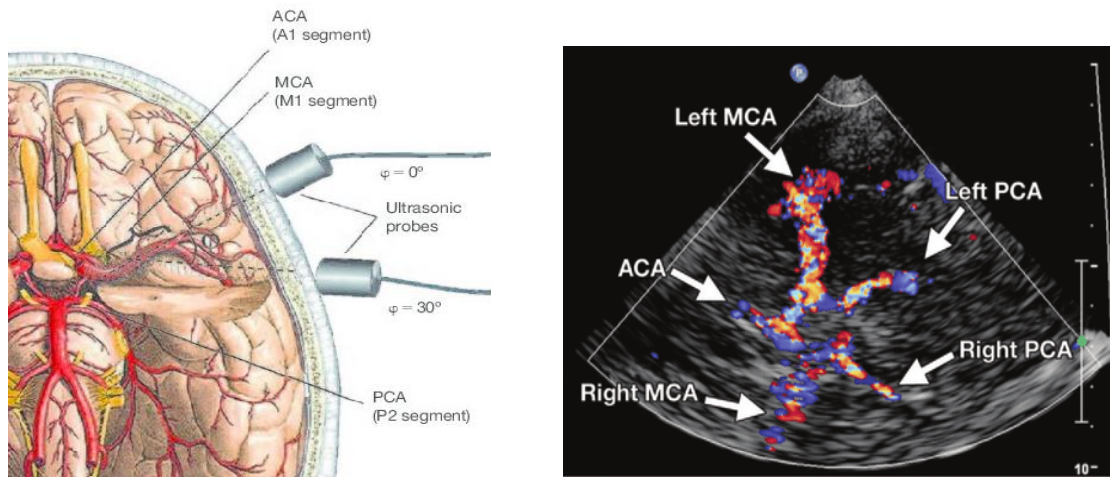
Πίνακας 12. Ακουστικά παράθυρα στο TCD				
Παράθυρο	Αρτηρία	Βάθος (mm)	Κατεύθυνση ροής προς τον ηχοβολέα*	MFV (cm/sec)
Κροταφικό	Μέση εγκεφαλική	35 – 60	+	46 – 86
Κροταφικό	Πρόσθια εγκεφαλική	60 – 75	-	41 – 76
Κροταφικό	Οπίσθια εγκεφαλική	60 – 75	-/+	33 – 64
Οφθαλμικό	Οφθαλμική	40 – 50	+	16 – 26
Ινιακό	Βασική	70 - 120	-	30 - 57
Ινιακό	Σπονδυλική	45 – 75	-	27 – 55

Το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο παράθυρο στην κλινική πράξη είναι αυτό δια του κροταφικού οστού, και εν συνεχεία διά του οφθαλμικού κόγχου και διά του ινιακού τμήματος.

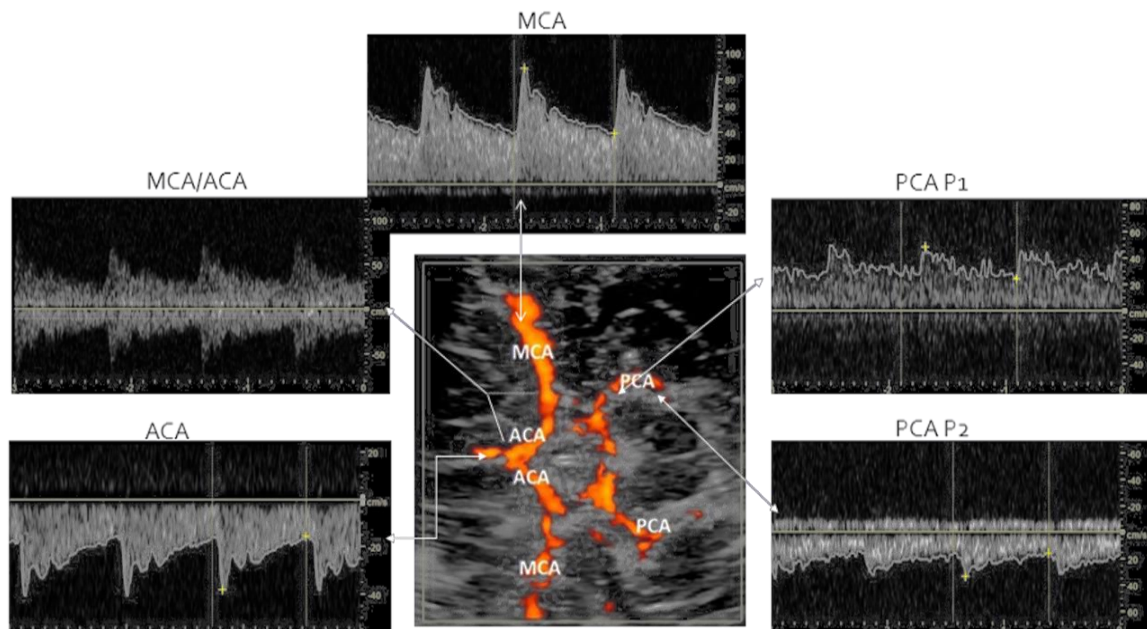
Κροταφικό παράθυρο

Οριοθετείται προς τα κάτω από τη νοητή γραμμή που ενώνει τον έξω ακουστικό πόρο με το σύστοιχο έξω κανθό (αντιστοιχεί άνωθεν του ζυγωματικού οστού, στο μέσο τριτημόριο) και επεκτείνεται παράλληλα προς τα άνω σε ύψος 2 εκ.

Μέσω του κροταφικού παραθύρου, μπορούν να ληφθούν οι ταχύτητες ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία, την οπίσθια εγκεφαλική, την πρόσθια εγκεφαλική, την οπίσθια αναστομωτική αρτηρία και την ενδοκράνια μοίρα της έσω καρωτίδας (Εικόνα 42). Η πρόσθια και οι οπίσθιες αναστομωτικές αρτηρίες αναδεικνύονται μόνο όταν λειτουργούν σαν παράπλευρο δίκτυο σε αιμοδυναμικά σημαντικές στενώσεις, δηλαδή όταν έχουν αυξημένες ταχύτητες ροής. Σημειώνεται ότι στο 3-5% του γενικού πληθυσμού (κυρίως σε γυναίκες, ηλικιωμένους και άτομα της μαύρης φυλής) το πάχος και η εσωτερική διαμόρφωση του κροταφικού οστού δεν επιτρέπουν τη διείσδυση των υπερήχων, με αποτέλεσμα το αντίστοιχο παράθυρο να μην είναι διαθέσιμο (Εικόνα 43).



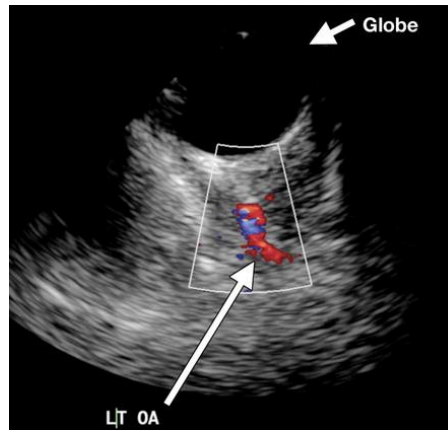
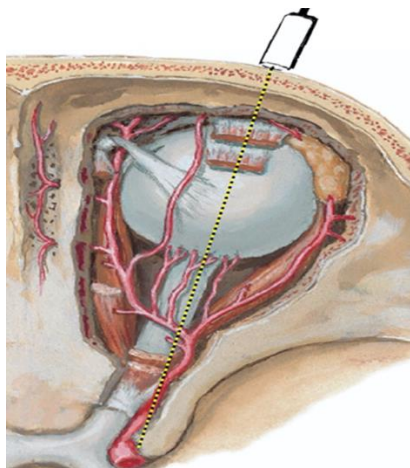
Εικόνα 42. Κροταφικό παράθυρο. Αριστερά αναδεικνύεται η θέση του ηχοβολέα και δεξιά αναδεικνύονται στο έγχρωμο Doppler των MCA, ACA, PCA (κύκλος του Willis).



Εικόνα 43. Κυματομορφές TCD στην MCA, PCA,ACA

Οφθαλμικό παράθυρο

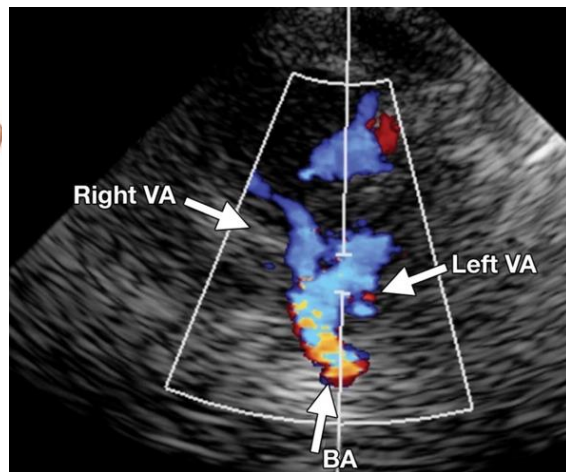
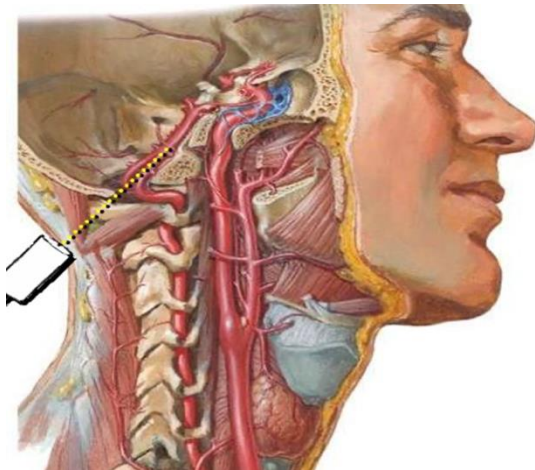
Η πρόσβαση επιτυγχάνεται μέσω του οφθαλμικού βολβού και του οπτικού τρήματος. Το οφθαλμικό παράθυρο εντοπίζεται στο κλειστό άνω βλέφαρο του ασθενούς και ελέγχει την οφθαλμική αρτηρία και τη σηραγγώδη μοίρα όπως ICA (σιφώνιο όπως έσω καρωτίδας) (Εικόνα 44). Κατά τη χρήση του οφθαλμικού παραθύρου συστήνεται ο περιορισμός στο ελάχιστο δυνατό του χρόνου εξέτασης καθώς και όπως ενέργειας όπως ηχητικής δέσμης ($\leq 10 \text{ mW/cm}^2$) προκειμένου να αποφευχθούν αλλοιώσεις στον οφθαλμό.



Εικόνα 44. Οφθαλμικό παράθυρο. Αριστερά αναδεικνύεται η θέση του ηχοβολέα και δεξιά αναδεικνύεται στο έγχρωμο Doppler η οφθαλμική αρτηρία.

Ινιακό παράθυρο

Το υπνιακό παράθυρο βρίσκεται στην ανώτερη κεντρική αυχενική χώρα (ψηλαφητικά μεταξύ του ινιακού ογκώματος και όπως ακανθώδους απόφυσης του πρώτου αυχενικού σπονδύλου) και επιτρέπει τη μέτρηση όπως ταχύτητας ροής των σπονδυλικών και όπως βασικής αρτηρίας (**Εικόνα 45**).



Εικόνα 45. Ινιακό παράθυρο. Αριστερά αναδεικνύεται η θέση του ηχοβολέα και δεξιά αναδεικνύονται στο έγχρωμο Doppler οι BA και VA.

Συνήθως, η απεικόνιση του εγκεφαλικού παρεγχύματος είναι ασαφής και προσφέρει ελάχιστα αξιόλογα σημεία αναφοράς, με αποτέλεσμα η αναγνώριση των εγκεφαλικών αγγείων να βασίζεται στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά όπως, όπως: α) το βάθος όπου εντοπίζονται β) την κατεύθυνση και την ταχύτητα ροής του αίματος γ) το ακουστικό παράθυρο που χρησιμοποιείται δ) την εντόπιση του αγγείου σε σχέση με το διχασμό

της ICA σε ACA και MCA ε) τη γωνίωση του ηχοβολέα σε σχέση με την κεφαλή και το ακουστικό παράθυρο στ) την ανταπόκρισή του αγγείου στις δοκιμασίες συμπίεσης της ομόπλευρης ή ετερόπλευρης έξω καρωτίδας. Πρωταρχικός στόχος του TCD είναι η αναζήτηση της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας. Η MCA είναι το πλέον αντιπροσωπευτικό αγγείο της αιμάτωσης του εγκεφάλου καθώς χορηγεί το 70-75% του αίματος στο σύστοιχο ημισφαίριο. Το M1 τμήμα της MCA εκφύεται πλάγια από τον κύκλο του Willis και κατευθύνεται κάθετα προς το κροταφικό οστόν. Κατ' αυτόν τον τρόπο ο μορφομετατροπέας και κατά επέκταση η γωνία των υπερήχων έχουν σχεδόν μηδενική γωνία προς το αγγείο. Επιπλέον, το τμήμα M1 δεν εμφανίζει σημαντικές διακλαδώσεις και δεν γειτνιάζει με άλλα μείζονα αγγεία οπότε και η ταυτοποίησή του είναι αρκετά βατή. Τέλος, η MCA εκπέμπει ισχυρό σήμα με μικρό θόρυβο και οι μετρήσεις που λαμβάνονται από αυτή την αρτηρία είναι αξιόπιστες και αντιπροσωπευτικές του υπόλοιπου παρεγχύματος.

Παράγοντες που επηρεάζουν τις ταχύτητες της CBF

Μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα (PaCO₂)

Η υπερκαπνία έχει ως αποτέλεσμα την αγγειοδιαστολή των εγκεφαλικών αγγείων με σκοπό την αύξηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής, ενώ η υποκαπνία προκαλεί αγγειοσύσπαση και μείωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής.

Μέση αρτηριακή πίεση (MAP)

Ανάλογη αύξηση των ταχυτήτων ροής με την αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης.

Αιματοκρίτης

Υφίσταται αντίστροφη σχέση μεταξύ αιματοκρίτη και ταχυτήτων ροής.

Ηλικία

Οι ταχύτητες ροής αυξάνονται στα παιδιά και εν συνεχεία η αύξηση της ηλικίας σχετίζεται με μείωση των ταχυτήτων ροής.

Φύλο

Οι ταχύτητες ροής στις γυναίκες υπερέχουν σε σχέση με τους άντρες.

Κύηση

Μείωση των ταχυτήτων ροής στο 3^ο τρίμηνο.

Στένωση έξω καρωτίδας

Η στένωση της έξω καρωτίδας μπορεί να δημιουργήσει εσφαλμένη εκτίμηση των ταχυτήτων ροής.

Η εξωκρανιακή στένωση της καρωτίδας μπορεί να επιφέρει μείωση της ταχύτητας ροής

στη σύστοιχη MCA και αύξηση της ταχύτητας στην αντίπλευρη MCA λόγω παράπλευρης κυκλοφορίας από την αντίστοιχη έσω καρωτίδα. Επομένως, η μείωση της ταχύτητας στη σύστοιχη MCA μπορεί λανθασμένα να εκληφθεί ως απότοκη άλλης παθολογίας, ενώ η αυξημένη ταχύτητα στην σύστοιχη MCA μπορεί να θεωρηθεί ως αγγειόσπασμος ή στένωση.

Συμπερασματικά, συνιστάται οι παράμετροι που μπορεί να επηρεάζουν τις ταχύτητες ροής να παραμένουν σταθερές τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της εξέτασης για την ορθή αξιολόγηση της ICP. Οι κυριότεροι παράγοντες είναι η μέση αρτηριακή πίεση και η PaCO₂.

PaCO₂ και αρτηριακή πίεση

Σε συνθήκες υψηλής ICP αυξάνεται η εξωγενής πίεση στα εγκεφαλικά αγγεία, γεγονός που εκφράζεται από μεταβολές της FV σε αυτά. Η ανίχνευση μειωμένης FV υποδηλώνει παρεμπόδιση στη CBF και εμμέσως αύξηση της ICP.

Το TCD μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της φυσιολογίας μιας συγκεκριμένης περιοχής άρδευσης μετρώντας τις αποκρίσεις της εγκεφαλικής αιματικής ροής του σε αλλαγές στην αρτηριακή πίεση και το PaCO₂ (εγκεφαλική αυτορρύθμιση) μέσω της αντιδραστικότητας στο PaCO₂ και της αντιδραστικότητας στην πίεση [169].

Αντιδραστικότητα στο PaCO₂

Το TCD αποτελεί ένα διαγνωστικό εργαλείο της αγγειοκινητικής αντίδρασης στις μεταβολές του τελοεκπνευστικού CO₂. Εξετάζει εάν τα μικρά αγγεία που ρυθμίζουν τη ροή του αίματος στον εγκέφαλο λειτουργούν σωστά. Όταν εισπνέεται μια μικρή ποσότητα CO₂ και O₂, όπως συμβαίνει όταν κρατάει κάποιος την αναπνοή του, αυτά τα μικρά αγγεία θα πρέπει να διευρύνουν και να αυξήσουν τη ροή του αίματος στον εγκέφαλο. Όταν ένα άτομο υπεραερίζεται, τα αγγεία πρέπει να συρρικνώνονται και να επιβραδύνουν τη ροή του αίματος στον εγκέφαλο. Επομένως, η μείωση του PaCO₂ (υποκαπνία) προκαλεί αγγειοδιαστολή, ενώ η αύξηση του PaCO₂ (υπερκαπνία) προκαλεί αγγειοσύσπαση στα αρτηρίδια του εγκεφάλου.

Υπολογίζεται η εκατοστιαία μεταβολή της MFV στην MCA για κάθε mmHg μεταβολής του PaCO₂ ή του τελοεκπνευστικού CO₂ (ETCO₂). Η μεταβολή των ταχυτήτων ροής κατά 2.5-5% για κάθε 1 mmHg PaCO₂ θεωρείται ικανοποιητική.

Στην κλινική πράξη συνήθως αυξάνεται ο αναπνεόμενος όγκος κατά 20% χωρίς να μεταβληθούν οι υπόλοιπες παράμετροι του μηχανικού αερισμού. Διενεργείται TCD

στην MCA πριν και μετά από την ρύθμιση στον αναπνευστήρα και αξιολογείται το PI ή η MFV (στόχος είναι μία μεταβολή του PaCO₂ κατά 6 mmHg). Η μέθοδος μειονεκτεί στο γεγονός ότι μπορεί να αυξήσει την ενδοθωρακική πίεση με επακόλουθη πιθανή υπόταση, να αυξήσει την ενδοκράνια πίεση και να προκαλέσει μεγάλη αύξηση στο PaCO₂. Επιπλέον, η αντιδραστικότητα μειώνεται στους ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, στους ηλικιωμένους και τους υπερτασικούς ασθενείς, ενώ αυξάνεται σε ασθενείς με άπνοιες ύπνου [167].

Αντιδραστικότητα στην αρτηριακή πίεση

Υπολογίζονται οι ταχύτητες ροής στην MCA μετά από μεταβολές στην αρτηριακή πίεση. Εκτιμάται τόσο η στατική αυτορρύθμιση όταν η αρτηριακή πίεση και κατά επέκταση η CBF μεταβάλλεται με αργό ρυθμό, και η δυναμική αυτορρύθμιση όταν η αρτηριακή πίεση και κατά επέκταση η CBF μεταβάλλεται με ταχύ ρυθμό. Οι μεταβολές των ταχυτήτων ροής μελετώνται σε συνάρτηση με δύο διαφορετικές συνιστώσες, την αρτηριακή πίεση και την πίεση εγκεφαλικής διήθησης [167].

Αρτηριακή πίεση: Επιδιώκεται μία ελεγχόμενη αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης με αγγειοσυσπαστικά φάρμακα. Διενεργείται TCD στην MCA πριν και μετά τη δοκιμασία και καταγράφεται το PI ή η Vmean. Εκτίμηση της στατικής αυτορρύθμισης γίνεται μετά από αύξηση της Vmean κατά 20-30 mm Hg μέσω του δείκτη αυτορρύθμισης (Autoregulation Index, ARI), όπως ορίζεται από τον τύπο $CVR = MAP/FV$. Τιμή δείκτη > 1 συνεπάγεται ορθή αυτορρύθμιση, ενώ τιμή < 0.4 επηρεασμένη αυτορρύθμιση. Ακολούθως γίνεται εκτίμηση της δυναμικής αυτορρύθμισης ως απάντηση στην απότομη πτώση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης μετά από άρση της πίεσης στους αεροθαλάμους των κάτω άκρων. Ένας δείκτης αυτορρύθμισης > 5 συνεπάγεται ικανοποιητική αντίδραση.

Εγκεφαλική πίεση άρδευσης: Θετική συσχέτιση ανάμεσα στις ταχύτητες ροής και την CPP ερμηνεύεται ως απώλεια της αυτορρύθμισης. Κατά τη μέθοδο αυτή δεν απαιτείται η αυξομείωση της αρτηριακής πίεσης καθώς μελετώνται οι αυτόματες διακυμάνσεις της πίεσης και ταυτόχρονα ορίζεται η βέλτιστη CPP για τον ασθενή. Η ανάγκη για συνεχή καταγραφή ταχυτήτων ροής και CPP αποτελεί μειονέκτημα της μεθόδου αυτής. Το TCD εκτιμά τις μεταβολές της CPP και της εγκεφαλικής αιμάτωσης και δεν προσδιορίζει την ενδοκράνια πίεση και την απόλυτη τιμή της CPP. Συνεισφέρει στην θεραπευτική προσέγγιση του ασθενούς καθώς με συνεχείς μελέτες μπορεί να υποδείξει τη βέλτιστη τιμή της CPP και κατ' επέκταση την καλύτερη δυνατή τιμή του PI. Η

προσαρμογή της CPP μπορεί να γίνει είτε με αύξηση της MAP είτε με μείωση της ICP.

Κανονική κυματομορφή

Οι παράμετροι που μετριοούνται σε ένα φάσμα TCD [162] είναι οι εξής:

Μέγιστη συστολική ταχύτητα (Peak Systolic Velocity - PSV in cm/s): Αυτή είναι η πρώτη κορυφή σε μια κυματομορφή TCD από κάθε καρδιακό κύκλο.

Τελοδιαστολική ταχύτητα (End-Diastolic Velocity - EDV in cm/s): Κυμαίνεται μεταξύ 20 και 50% των τιμών της μέγιστης συστολικής ταχύτητας, υποδεικνύοντας ένα μοτίβο ενδοκράνιας αρτηριακής ροής χαμηλής αντίστασης που παρατηρείται σε όλα τις κύριες ενδοκράνιες αρτηρίες.

Μέση ταχύτητα ροής (Mean flow velocity (MFV in cm/s): Υπολογίζεται από τον τύπο $MFV = (PSV + 2 \times EDV) / 3$. Η MCA οφείλει να έχει την υψηλότερη τιμή μέσης πίεσης μεταξύ όλων των ενδοκράνιων αγγείων.

Δείκτης αντίστασης (Resistance Index - RI): Παράμετρος του TCD που χρησιμοποιείται περιστασιακά για την αντίσταση ροής. Υπολογίζεται από τον τύπο $PSV - EDV / PSV$. Οποιαδήποτε τιμή κάτω από 0,75 είναι φυσιολογική. Καθώς η αντίσταση αυξάνεται, η ροή του αίματος κατά τη διάρκεια της διαστολής μειώνεται. Έτσι, το EDV πέφτει προς το μηδέν καθώς το RI πλησιάζει το 1.0. Όσο πιο κοντά είναι το RI στο 1.0, τόσο μεγαλύτερη είναι η αντίσταση στη ροή του αίματος (**Εικόνα 46**).

Αναλογία Συστολικής διαστολικής πίεσης (S/D): Αντιπροσωπεύει την αναλογία μεταξύ PSV και EDV και δεν χρησιμοποιείται για κλινικούς σκοπούς.

Καρδιακός ρυθμός (HR): Καθώς το HR μπορεί να επηρεάσει διάφορες παραμέτρους ροής, είναι ένα σημαντική μεταβλητή που σημειώνεται σε τυπικά φάσματα TCD.

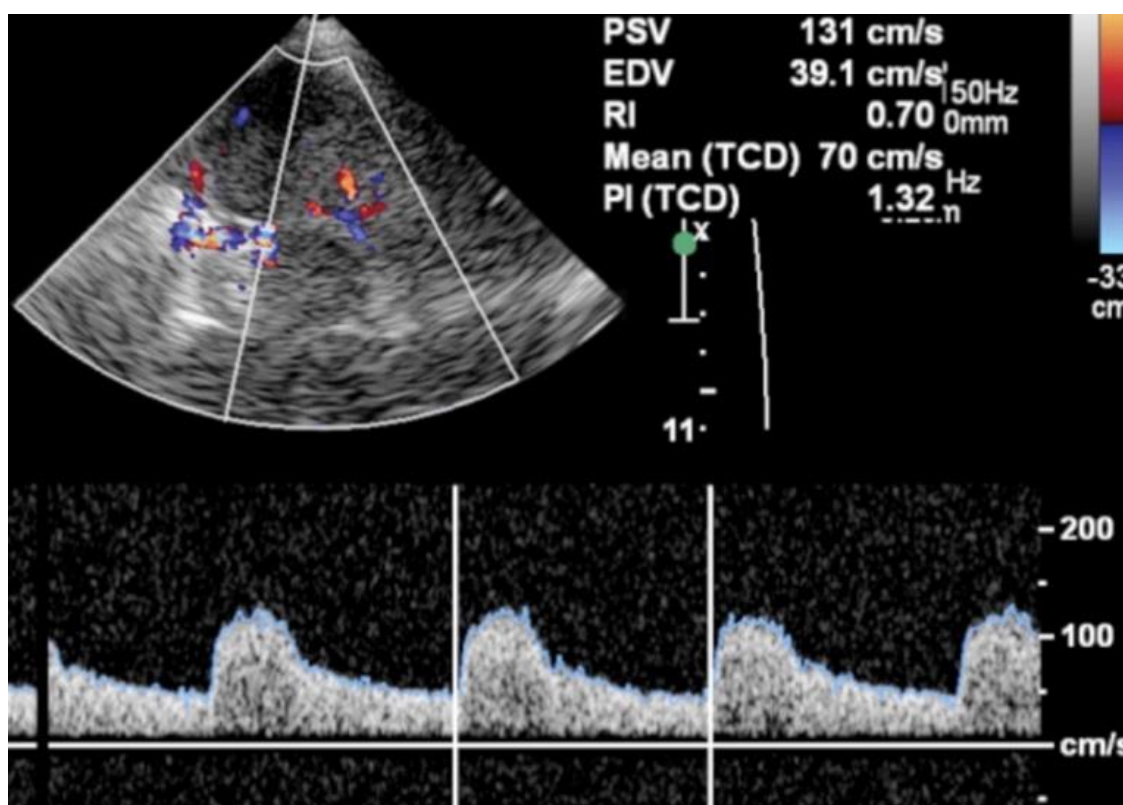
Δείκτης παλμικότητας (Pulsatility Index - PI): Η αντίσταση ροής συνήθως εκτιμάται από το δείκτη PI που ορίζεται από τον τύπο $PI = (PSV - EDV) / (MFV)$ όπου PSV = Peak Systolic Velocity (μέγιστη συστολική ταχύτητα), EDV= End Diastolic Velocity (τελοδιαστολική ταχύτητα) και MFV= Mean Flow Velocity (μέση ταχύτητα ροής). Αυτή είναι η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη παράμετρος TCD για τον προσδιορισμό της αντίστασης ροής. Το PI είναι ανεξάρτητα από τη γωνία αντηχήσεως, δεν έχει μονάδα και τιμή μεγαλύτερη από 1.2 αντιπροσωπεύει ροή του αίματος υψηλής αντίστασης. Ο δείκτης παλμικότητας είναι μια ρεολογική παράμετρος του TCD που αντανακλά την αντίσταση στην περιφερική ροή των εγκεφαλικών αγγείων [168,169].

Πρόσφατα, επισημάνθηκε ότι το PI όχι μόνο αντικατοπτρίζει την αντίσταση των εγκεφαλικών αγγείων αλλά επηρεάζεται επίσης από την εγκεφαλική πίεση αιμάτωσης,

την εγκεφαλική αρτηριακή ενδοτικότητα και τον καρδιακό ρυθμό. Το PI είναι ανεξάρτητο από τη γωνία της κεφαλής του υπερήχου προς το αγγείο, τη φέρουσα συχνότητα και την ταχύτητα του ήχου στους ιστούς [170].

Η αντίσταση των εγκεφαλικών αγγείων επηρεάζεται από την ενδοκράνια πίεση, αφού καθώς αυξάνεται η ενδοκράνια πίεση, η διαστολική ταχύτητα ροής μειώνεται, λόγω αυξημένης περιφερικής αντίστασης, με αποτέλεσμα την αυξημένη παλμικότητα [169].

Το PI χρησιμοποιείται επίσης στις βαθμολογίες επανασηραγγοποίησης μετά από οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο για την αξιολόγηση της υπολειπόμενης στένωσης μετά από ενδοαγγειακές επεμβάσεις. Επιπλέον, χρησιμοποιείται στη βαθμολογία TIBI (Thrombolysis in Brain Ischemia), εφαρμόζοντας TCD για την αξιολόγηση της αρτηριακής βατότητας μετά τη θεραπεία του ισχαιμικού επεισοδίου. Η βαθμολογία TIBI συσχετίζεται με την κλινική έκβαση και τη θνησιμότητα μετά από IV θρομβόλυση και μηχανική θρομβεκτομή [171-173].



Εικόνα 46. Υπερηχοτομογράφημα Duplex έγχρωμης ροής στην PCA. Αυτόματη καταγραφή των PSV,EDV,RI,PI από την κυματομορφή.

Κλινική εφαρμογή

Το TCD αξιολογεί αλλαγές στην εγκεφαλική αιματική ροή, βοηθά στη διάγνωση της εστιακής αγγειακής στένωσης, της ισχαιμικής εγκεφαλοπάθειας, ανιχνεύει τον

αγγειόσπασμο της υπαραχνοειδούς αιμορραγίας και μπορεί να εντοπίσει εμβολικά σήματα εντός αυτών των αρτηριών. Επίσης, είναι ο πιο κατάλληλος τρόπος παρακολούθησης των αγγειακών αλλαγών που λαμβάνουν χώρα ως απόκριση στις θεραπευτικές παρεμβάσεις παρά την κλίνη του ασθενούς. Θεωρείται σημαντικό εργαλείο στην παρακολούθηση της τραυματικής βλάβης εγκεφάλου, την καταγραφή και παρακολούθηση της ενδοκράνιας πίεσης, την εκτίμηση της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης και τέλος τη διάγνωση του εγκεφαλικού θανάτου.

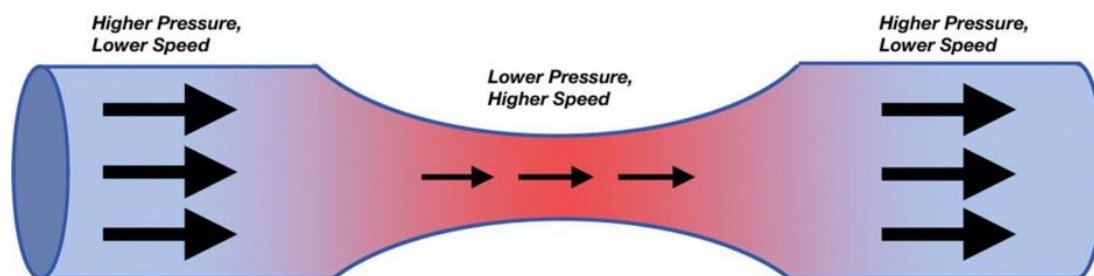
Αγγειόσπασμος στην αυτόματη υπαραχνοειδή αιμορραγία

Ο εγκεφαλικός αγγειόσπασμος εμφανίζεται στο 12–57% των ασθενών με υπαραχνοειδή αιμορραγία σε έδαφος ραγέντος ανευρύσματος και χρήζει επείγουσας θεραπευτικής αντιμετώπισης [174-176], καθώς περιορίζει την εγκεφαλική αιμάτωση και δυνητικά μπορεί να προκαλεί ισχαιμικές αλλοιώσεις [177]. Εμφανίζεται συχνότερα ανάμεσα στην 3η ή την 4η ημέρα μετά από τη ρήξη του ανευρύσματος, φτάνει στο μέγιστο την 7η με 10η ημέρα και συνήθως λύνεται αυτόματα μετά την 21η ημέρα. Η ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία (Digital Subtraction Angiography-DSA) αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για την διάγνωση του αγγειόσπασμου, καθώς απεικονίζει με ακρίβεια τόσο την εντόπιση όσο και την έκτασή του [178]. Ωστόσο, πρόκειται για μία επεμβατική μέθοδο η οποία αφενός απαιτεί τη μεταφορά του ασθενούς και αφετέρου δεν προσφέρει τη δυνατότητα συνεχούς παρακολούθησης.

Το TCD έχει τη δυνατότητα να μετρήσει τις ταχύτητες ροής των εγκεφαλικών αγγείων, και όπως έχει αναδειχθεί από μελέτες, οι ταχύτητες αυτές να συσχετιστούν με την κλινική εικόνα, την εντόπιση της αιμορραγίας και την πιθανή χρονική εξέλιξη του αγγειόσπασμου [179].

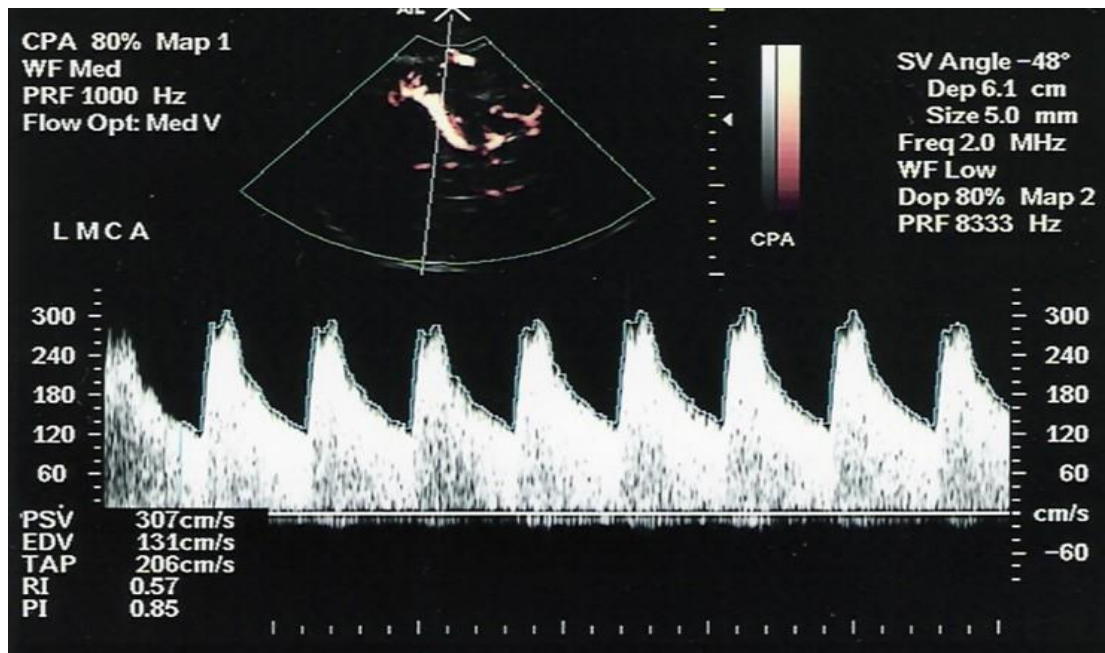
Επομένως ο χειριστής μπορεί επομένως να ανιχνεύσει τον αγγειόσπασμο, ο οποίος δυνητικά αποτελεί παράγοντα επικείμενης ισχαιμίας, καθώς και τη βαρύτητά του (Εικόνα 47). Στην κλινική πράξη, μία ταχύτητα ροής στη MCA > 200 cm/sec, ή η απότομη αύξηση αυτής εντός βραχέος χρονικού διαστήματος, θεωρούνται σημεία εκδήλωσης αγγειόσπασμου [180,181] (Εικόνα 48). Επιπλέον, προκειμένου να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο η υψηλή ταχύτητα ροής της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας να οφείλεται σε υπερδυναμική κυκλοφορία, συστήνεται η ταυτόχρονη μέτρηση της ταχύτητας ροής στο εξωκρανιακό τμήμα της έσω καρωτίδας και ο υπολογισμός του δείκτη Lindegaard. Ο δείκτης Lindegaard (ταχύτητα ροής MCA/ICA) χρησιμεύει επομένως τόσο για την εκτίμηση της βαρύτητας του αγγειόσπασμου όσο και τον

αποκλεισμό της υπεραιμίας. Τιμή < 3 θεωρείται διαγνωστική για υπεραιμία, τιμή > 3 αναδεικνύει αγγειόσπασμο, τιμές από 3-6 ήπιο αγγειόσπασμο και τιμή > 6 σοβαρό αγγειόσπασμο [179] (Πίνακας 13). Το TCD μπορεί να εφαρμοσθεί σε καθημερινή βάση για την παρακολούθηση των ασθενών με υποψία εκδήλωσης αγγειόσπασμου, καθώς και για την μελέτη της εξέλιξης του μετά από θεραπευτική παρέμβαση [182]. Όταν πραγματοποιείται από έμπειρο εξεταστή, το TCD εμφανίζει ικανοποιητική συσχέτιση με την αγγειογραφία [179], ωστόσο η προγνωστική του αξία για την εκδήλωση νευρολογικής επιδείνωσης είναι περιορισμένη και παραμένει υπό ερώτημα εάν η μέθοδος επηρεάζει την τελική έκβαση των ασθενών [180,181,183].



Εικόνα 47. Αρχή Bernoulli. Καθώς το υγρό ρέει από ένα αγγείο μεγαλύτερης διαμέτρου σε ένα αγγείο μικρότερης διαμέτρου η ταχύτητα του υγρού αυξάνεται και η πίεση μειώνεται ώστε να επιτραπεί στον ίδιο όγκο υγρού να περάσει από το στενότερο αγγείο. Η ταχύτητα του αίματος που ρέει μέσω των περιοχών στένωσης που οφείλεται στον αγγειόσπασμο στο πλαίσιο της υπαραχνοειδής αιμορραγίας αναμένεται να είναι υψηλότερη από εκείνη του αίματος που ρέει μέσω των παρακείμενων αγγείων.

Πίνακας 13. Σοβαρότητα αγγειόσπασμου			
	<i>Μέγιστη συστολική ταχύτητα στην MCA (cm/sec)</i>	<i>Μέση ταχύτητα ροής στην MCA (cm/sec)</i>	<i>Δείκτης Lindegaard</i>
<i>Ήπιος</i>	200-250	120-150	3-4.5
<i>Μέτριος</i>	250-300	150-200	4.5-6.0
<i>Σοβαρός</i>	> 300	> 200	> 6



Εικόνα 48. Εικόνα αγγειόσπασμου της LMCA μετά από υπαραχνοειδή αιμορραγία. Στη συγκεκριμένη περίπτωση ο δείκτης Lindegaard ήταν 7.2.

Ενδοκράνια αγγειακή στένωση

Ποσοστό έως και 10% των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων οφείλονται σε αθηροσκληρυντικές αλλοιώσεις των ενδοκράνιων αγγείων [184,185]. Η ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία αποτελεί και εδώ τη μέθοδο εκλογής για την απεικόνιση των αγγειακών στενώσεων [186]. Ωστόσο η αγγειακή στένωση είναι από τις πιο κοινές ενδείξεις για τη διενέργεια TCD αφού, τουλάχιστον βάσει μελετών, έχει τη δυνατότητα ανάδειξης στενώσεων στο καρωτιδικό σифώνιο, στο ενδοκρανιακό τμήμα της σπονδυλικής αρτηρίας και στα εγγύς τμήματα της βασικής και της οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας [187-191]. Η διάγνωση στηρίζεται κυρίως στην ανεύρεση περιοχών υψηλής ταχύτητας ροής στα υπό εξέταση αγγεία, εύρημα που συνηγορεί υπέρ της στενωτικής βλάβης. Μία μέτρια στένωση (> 50%) διαγιγνώσκεται με αύξηση της ταχύτητας ροής με βάση τα ανώτερα φυσιολογικά όρια ταχυτήτων ροής της εκάστοτε αρτηρίας. Η εστιακή στένωση, εκτός από την ταχύτητα ροής, δημιουργεί μία στροβιλώδη ροή ("bruit"), που διαφαίνεται ως artifact σε κάθε πλευρά στη βάση της κυματομορφής. Η μελέτη SONIA αξιολόγησε το TCD έναντι της επεμβατικής αγγειογραφίας για την αναγνώριση αγγειακής στένωσης $\geq 50\%$ και ανέδειξε ότι το TCD θα μπορούσε να αποκλείσει την παρουσία ενδοκράνιας στένωσης έχοντας αρνητική προγνωστική αξία > 80%. Επομένως καθορίστηκαν συγκεκριμένα κριτήρια ταχυτήτων ροής που συνδέθηκαν με στενώσεις > 50% (Πίνακας 14). Η οξεία απόφραξη εγκεφαλικής αρτηρίας μπορεί επίσης να αναδειχθεί με το TCD και μάλιστα με μεγάλο

ποσοστό συμφωνίας με την αγγειογραφία [179,191]. Η διάγνωση της απόφραξης στηρίζεται στη απουσία σήματος Doppler στο υπό εξέταση αγγείο, ωστόσο η ενδεχόμενη απουσία ακουστικού παραθύρου περιορίζει σημαντικά την αξιοπιστία της μεθόδου. Στην κλινική πράξη, το TCD εφαρμόζεται σε ασθενείς με κλινική υποψία οξείας αρτηριακής απόφραξης, με σκοπό την επιλογή των περιστατικών που θα πρέπει να προχωρήσουν σε αγγειογραφία [191].

Πίνακας 14. Όρια ταχυτήτων ροής για τη διάγνωση μέτριας αγγειακής στένωσης

	Φυσιολογική μέση ταχύτητα ροής (cm/sec)	Μέση ταχύτητα ροής (cm/sec) για 50% στένωση
<i>M1-M2 MCA</i>	< 80	> 100
<i>A1 ACA</i>	< 80	Πιθανώς > 90
<i>ICA Siphon</i>	< 70	> 90
<i>PCA</i>	< 50	Πιθανώς > 70
<i>VA</i>	< 60	> 70
<i>BA</i>	< 50	> 70

Τραυματική βλάβη εγκεφάλου

Η τραυματική βλάβη εγκεφάλου χαρακτηρίζεται από μία εκτεταμένη και πολύπλοκη αλληλουχία γεγονότων μετά τον αρχικό τραυματισμό που δυνητικά μπορούν να οδηγήσουν σε δευτερογενείς εγκεφαλικές βλάβες. Η ανίχνευση πρώιμων μεταβολών στην εγκεφαλική κυκλοφορία είναι απαραίτητη για την έγκαιρη θεραπευτική προσέγγιση του ασθενούς. Ενώ το πρώτο 48ωρο από την κάκωση η ταχύτητα ροής στα εγκεφαλικά αγγεία είναι μειωμένη, στα επόμενα τρία 24ωρα παρατηρείται μία αύξηση της ταχύτητας ροής είτε λόγω υπεραιμίας είτε λόγω αγγειόσπασμου.

Το TCD αποτελεί ένα σημαντικό διαγνωστικό εργαλείο στη διάκριση μεταξύ των δύο αυτών καταστάσεων μέσω του υπολογισμού του δείκτη Lindegaard.

Εκτίμηση της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η εγκεφαλική αυτορρύθμιση περιλαμβάνει τους μηχανισμούς με τους οποίους ο εγκέφαλος προσπαθεί να διατηρήσει μια σταθερή αιματική ροή μέσω αγγειοσύσπασης ή αγγειοδιαστολής προκειμένου να εξασφαλίσει την παροχή οξυγόνου για την κάλυψη των μεταβολικών του αναγκών.

Η CPP φυσιολογικά κυμαίνεται από 60-80 mm Hg, η MAP από 65-110 mm Hg και η

CBF στα 50 ml/100 gr εγκεφαλικής ουσίας/min. Όταν η MAP κυμαίνεται από 60 έως 160 mm Hg ή η CPP από 50 έως 150 mm Hg τότε ο αυτορρυθμιστικός μηχανισμός του εγκεφάλου διατηρείται και επιτυγχάνεται μέσω της μεταβολής του εύρους (συστολή-διαστολή) των αρτηριολίων. Όταν η CPP είναι 50 mm Hg ή η MAP 60 mm Hg επιτυγχάνεται η μέγιστη αγγειοδιαστολή των αρτηριολίων προκειμένου να διατηρηθεί επαρκής CBF, ενώ όταν η CPP είναι 150 mm Hg ή η MAP 160 mm Hg επιτυγχάνεται η μέγιστη αγγειοσύσπαση των αρτηριολίων προς διατήρηση της CBF. Σε τιμές CPP μικρότερες από 50 mmHg (κατώτερο όριο αυτορρύθμισης) ή μεγαλύτερες από 150 mm Hg (ανώτερο όριο αυτορρύθμισης) ο αυτορρυθμιστικός μηχανισμός του εγκεφάλου αποτυγχάνει καθώς δεν μπορεί πλέον να επιτευχθεί περαιτέρω προσαρμογή των εγκεφαλικών αρτηριολίων και η CBF αυξάνεται πλέον ευθέως ανάλογα με την CPP. Όταν ξεπεραστεί το κατώτερο όριο αυτορρύθμισης υφίσταται ο κίνδυνος εγκεφαλικής ισχαιμίας, ενώ όταν ξεπεραστεί το ανώτερο όριο αυτορρύθμισης υπάρχει ο κίνδυνος εγκεφαλικού οιδήματος. Ωστόσο, η εγκεφαλική αυτορρύθμιση στην τραυματική βλάβη εγκεφάλου διαταράσσεται και περιορίζεται το εύρος μέσης αρτηριακής πίεσης στο οποίο λειτουργεί. Επομένως η χρήση του TCD στηρίζεται στην ιατρογενή μεταβολή της μέσης αρτηριακής πίεσης του ασθενούς και την ταυτόχρονη καταγραφή της ταχύτητας ροής στην MCA. Ο σκοπός είναι να διαπιστωθούν τα όρια της μέσης αρτηριακής πίεσης στα οποία, η ταχύτητα ροής στην MCA παύει να διατηρείται σταθερή και αρχίζει να μεταβάλλεται ανάλογα με τις μεταβολές της πρώτης [192].

Αυξημένη ενδοκράνια πίεση

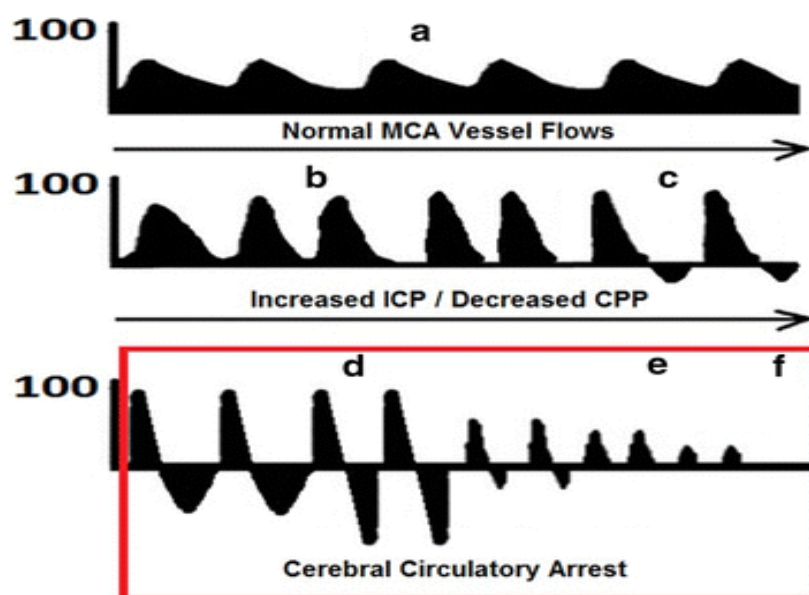
Η ενδοκράνια υπέρταση προκαλεί πειστικά φαινόμενα στα εγκεφαλικά αγγεία με επακόλουθη μείωση της διαμέτρου τους, την ελάττωση της εγκεφαλικής αιμάτωσης και την πρόκληση ισχαιμίας. Στην τραυματική βλάβη εγκεφάλου η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία της ενδοκράνιας υπέρτασης σχετίζεται σημαντικά με την πρόγνωση του ασθενούς. Ενώ τη μέθοδος εκλογής για την διάγνωση της αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης αποτελεί ο ενδοκράνιος καθετήρας, το TCD μπορεί αποτελέσει μία σημαντική εναλλακτική μέθοδο καταγραφής της πίεσης. Οι πρώτες ενδείξεις αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης εμφανίζονται όταν η τελευταία περιορίσει την CPP < 70 mmHg. Η φασματική ανάλυση αναδεικνύει σταδιακή ελάττωση της διαστολική ροής και αύξηση του PI. Σε ακόμα υψηλότερα επίπεδα ενδοκράνιας πίεσης η διαστολική ροή εξαφανίζεται και τελικά αντιστρέφεται, με μεγάλη σύγχρονη αύξηση του PI [179,193]. Όταν η ενδοκράνια πίεση εξισωθεί ή ξεπεράσει την πίεση εγκεφαλικής παροχής,

διακόπτεται η αιματική παροχή στον εγκέφαλο και επέρχεται εγκεφαλικός θάνατος.

Εγκεφαλικός θάνατος

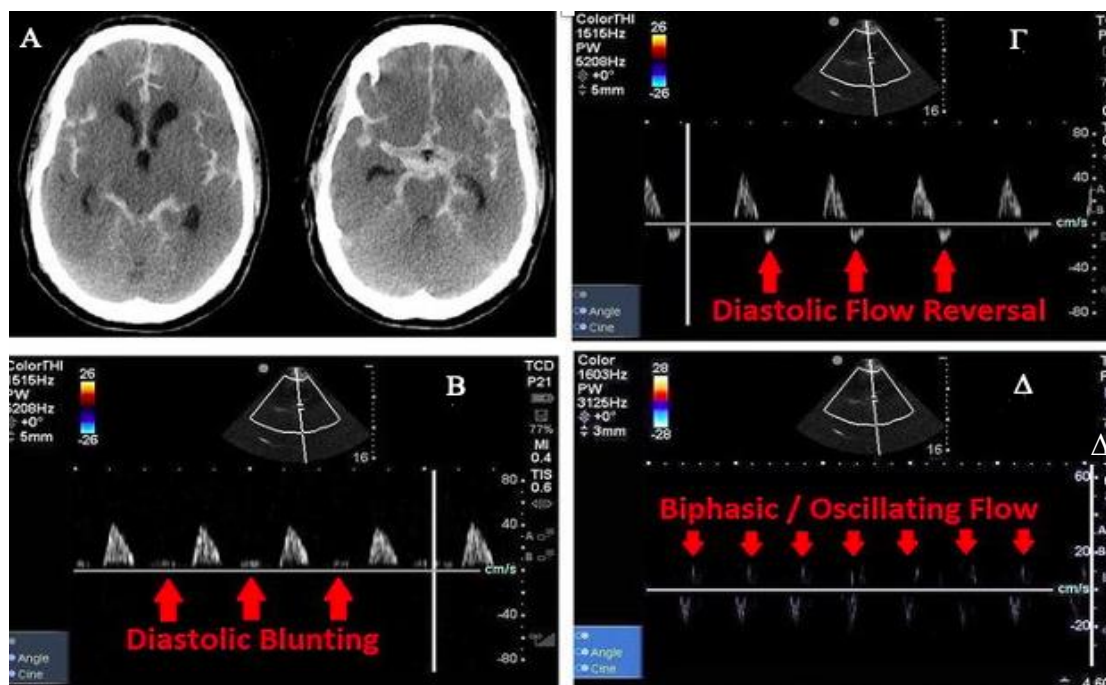
Ο εγκεφαλικός θάνατος αποτελεί τη μη αναστρέψιμη διακοπή της λειτουργίας του εγκεφαλικού στελέχους και την παύση της εγκεφαλικής κυκλοφορίας [194]. Η διάγνωση στηρίζεται στην κλινική εξέταση (κατάργηση αντανακλαστικών στελέχους, άπνοια) και στις εργαστηριακές εξετάσεις (απουσία αιματικής ροής στα εγκεφαλικά αγγεία) [195-200]. Μέθοδος αναφοράς αποτελεί η ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία (επεμβατική, χρονοβόρα, απαιτεί τη μεταφορά του ασθενούς). Εναλλακτικά το TCD μπορεί να ανιχνεύσει την εγκεφαλική κυκλοφορική παύση συνεισφέροντας στη διάγνωση του εγκεφαλικού θανάτου.

Η διάγνωση στηρίζεται στην ανάδειξη φασματικών κυματομορφών οι οποίες θεωρούνται ειδικές για τον εγκεφαλικό θάνατο. Σύμφωνα με το διαγνωστικό πρωτόκολλο, εξετάζονται οι MCA και αναζητούνται τα εξής: ροή με βραχύ συστολικό στοιχείο που ακολουθείται από ανάστροφο βραχύ διαστολικό στοιχείο, ροή με βραχύ συστολικό στοιχείο χωρίς διαστολικό στοιχείο και απουσία ροής σε ασθενή στον οποίο είχε αναδειχθεί ροή σε προηγούμενη εξέταση (Εικόνα 49,50).



Εικόνα 49. Εικόνα σταδιακής εξέλιξης της εγκεφαλικής κυκλοφορικής παύσης μέσω TCD στην MCA. **a.** Φυσιολογική κυματομορφή με την υψηλή συστολική ροή να ακολουθείται από τη χαμηλή διαστολική ροή **b.** αύξηση της συστολικής ροής με μείωση της διαστολικής ροής έως την επιπέδωση του διαστολικού κύματος **c.** αναστροφή του διαστολικής ροής **d.** διαφασική ή ταλαντευόμενη ροή στην οποία η διαστολική ροή φτάνει σε μέγεθος τη συστολική ροή **e.** μεμονωμένα οξέα συστολικά κύματα < 200ms **f.** μηδενική ροή – εκεί όπου πριν είχε καταγραφεί ροή στο TCD. Τα σημεία d,e,f επιβεβαιώνουν τη διάγνωση της εγκεφαλικής παύσης.

Η διάγνωση του εγκεφαλικού θανάτου τίθεται όταν μια από τις παραπάνω καταγραφές αναδειχθεί αμφοτερόπλευρα για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 3 min στην ίδια εξέταση. Σε ασθενείς με ετερόπλευρη απουσία ακουστικού παραθύρου, απαιτείται η ανάδειξη μίας από τις παραπάνω καταγραφές σε τρεις εγκεφαλικούς κλάδους του ημισφαιρίου που διαθέτει ακουστικό παράθυρο [201]. Βάση μελετών το TCD εμφανίζει ευαισθησία και ειδικότητα στη διάγνωση του εγκεφαλικού θανάτου 89% και 99% αντίστοιχα. Από τις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, η Γερμανία έχει ήδη εντάξει το TCD στο επίσημο πρωτόκολλο διάγνωσης του εγκεφαλικού θανάτου, ενώ στις υπόλοιπες ευρωπαϊκές χώρες η μέθοδος χρησιμοποιείται είτε σαν πρόσθετο διαγνωστικό μέσο, είτε για τον προσδιορισμό του χρονικού σημείου στο οποίο πρέπει να πραγματοποιείται η DSA.



Εικόνα 50. Σταδιακή εξέλιξη της εγκεφαλικής κυκλοφορικής παύσης. **A.** Εικόνα υπαραχνοειδούς αιμορραγίας και αιμορραγίας βασικών δεξαμενών. **B.** Ένδειξη αυξημένης ICP που προκαλεί μείωση του διαστολικού κύματος **Γ.** Περαιτέρω αύξηση της ICP που προκαλεί αναστροφή της διαστολικής ροής καθώς η αυξημένη ICP αποτρέπει την ορθόδρομη ροή στην MCA και ίσως προάγει την παλίνδρομη ροή στην MCA **Δ.** Διφασική και ταλαντευόμενη ροή που φανερώνει μηδενική ροή καθώς η συστολική και η διαστολική ροή είναι σχεδόν ίσες.

Διάμετρος θήκης οπτικού νεύρου (Optic Nerve Sheath Diameter, ONSD)

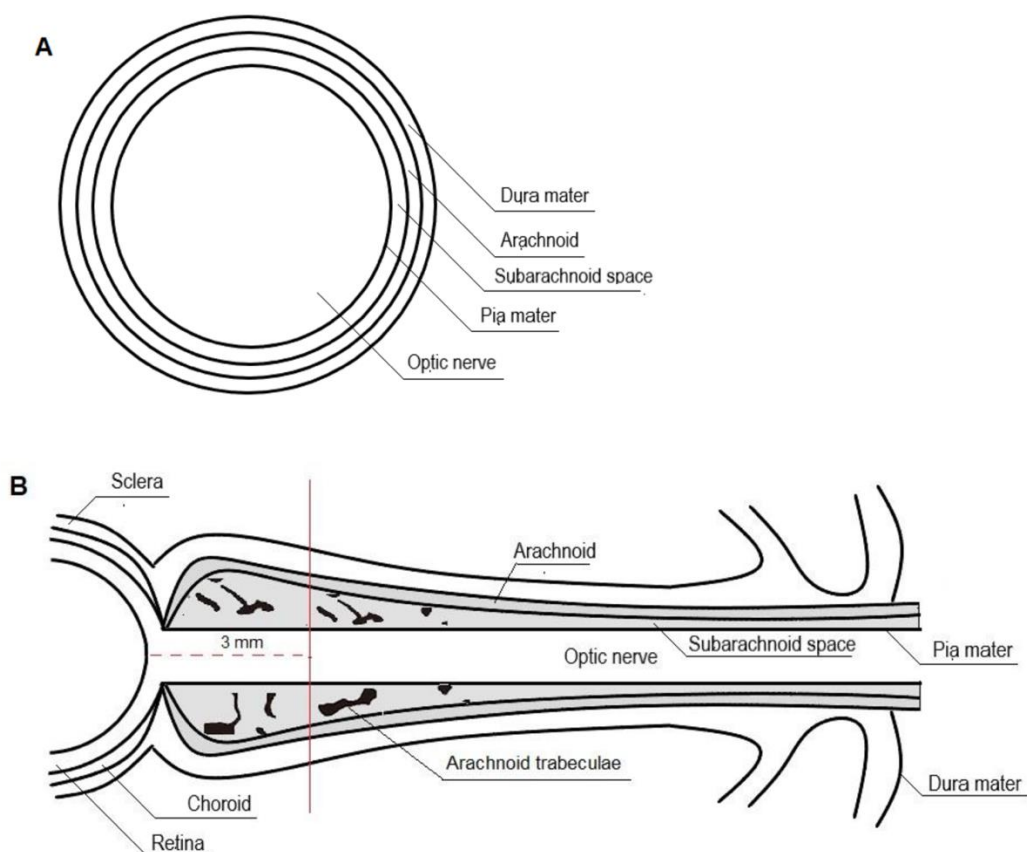
Ανατομία

Το ενδοκογχικό τμήμα του οπτικού νεύρου, ως μέρος του κεντρικού νευρικού συστήματος, εκτείνεται από τον οφθαλμικό βολβό έως το οπτικό κανάλι και

περιβάλλεται από εγκεφαλονωτιαίο υγρό και θήκη (έλυτρο), μια μεμβράνη που αποτελείται από λεπτομηνίγγες ως συνέχεια της σκληράς μήνιγγας. Το οπτικό νεύρο επομένως είναι ενθυλακωμένο σε ένα μηνιγγικό έλυτρο το οποίο βρίσκεται σε ανατομική συνέχεια με τη μήνιγγα του εγκεφάλου και του υπαραχνοειδή χώρου και πληρούται με ΕΝΥ. Το οπτικό νεύρο έχει μήκος περίπου 40 mm και πλάτος 1.78-3.4 mm (ανάλογα σε ποια απόσταση μετρείται οπισθοβολβικά). Υπό κανονικές συνθήκες, συγκρατεί περίπου 0.1–0.2 ml εγκεφαλονωτιαίου υγρού [202].

Φυσιολογία

Ο υπαραχνοειδής χώρος γύρω από το οπτικό νεύρο αποτελεί επέκταση του ενδοκράνιου υπαραχνοειδούς χώρου και συγκεκριμένα της χιασματικής δεξαμενής. Έχει υποτεθεί ότι το ΕΝΥ γύρω από το νεύρο προωθείται αργά προς το οπισθοβολβικό τμήμα του νεύρου και ότι αντιστρόφως το ΕΝΥ από το οπισθοβολβικό τμήμα επιστρέφει προς το εγγύς τμήμα του νεύρου με τις κινήσεις των οφθαλμών (Εικόνα 51) [203].



Εικόνα 51. Α. Στεφανιαία τομή οπτικού νεύρου Β. Επιμήκης τομή οπτικού νεύρου

Η πίεση του ΕΝΥ γύρω από το οπτικό νεύρο αντικατοπτρίζει την ICP και επιτρέπει

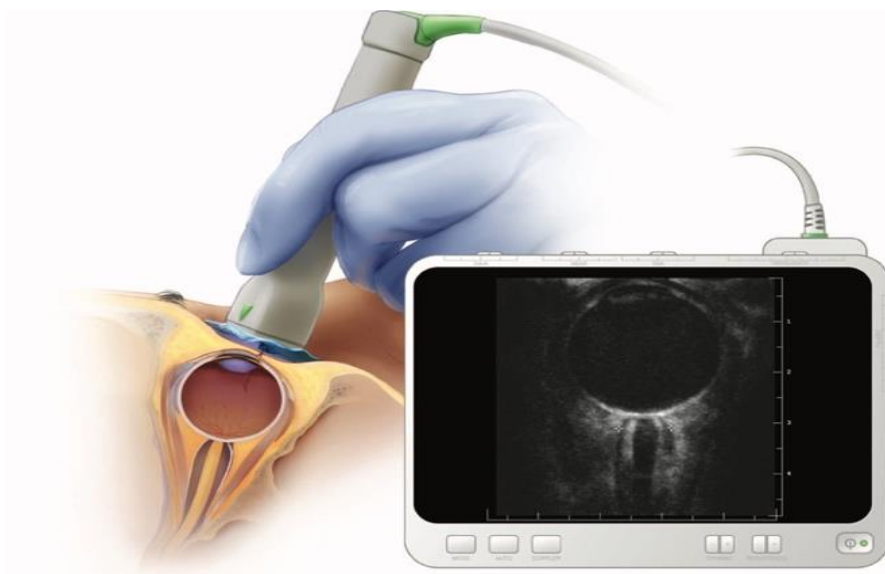
την ανίχνευση μεταβολών ανάμεσα στην πίεση του ENY στους ενδοεγκεφαλικούς και τους ενδοφθάλμιους υπαραχνοειδείς χώρους. Επομένως η αυξημένη πίεση στις κοιλίες αντικατοπτρίζει σε πραγματικό χρόνο την αύξηση της πίεσης του ENY εντός του ελύτρου του οπτικού νεύρου. Καθώς το έλυτρο του οπτικού νεύρου είναι διατάσιμο, η διάμετρος του αλλάζει ταχέως με την αλλαγή της πίεσης του ENY. Το ONSD είναι σταθερό μόνο όσο το ICP παραμένει εντός κανονικών ορίων. Όταν η ICP αυξάνεται, οι μέγιστες διακυμάνσεις της ONSD εμφανίζονται στο πρόσθιο υπαραχνοειδή διαμέρισμα, 3 mm πίσω από το βολβό, αντί στο οπίσθιο περινευρικό διαμέρισμα. Έχει προταθεί ότι αυτή η ανομοιόμορφη μεγέθυνση μπορεί να είναι το αποτέλεσμα της ασύμμετρης κατανομής των αραχνοειδών προσεκβολών του υπαραχνοειδούς χώρου (χαλαρός συνδετικός ιστός που ενώνει την αραχνοειδή και τη χοριοειδή μήνιγγα), με χαμηλότερη πυκνότητα στο οπισθοβολβικό τμήμα του ελύτρου.

Επιπλέον, το πρόσθιο διαμέρισμα του ελύτρου είναι το λεπτότερο από ολόκληρο το τμήμα και, επομένως, το πιο διατάσιμο [204]. Κατ' επέκταση, η ροή του αίματος μέσω της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς, που διέρχεται διαμέσου της θήκης, παρεμποδίζεται, προκαλώντας οίδημα οπτικής θηλής.

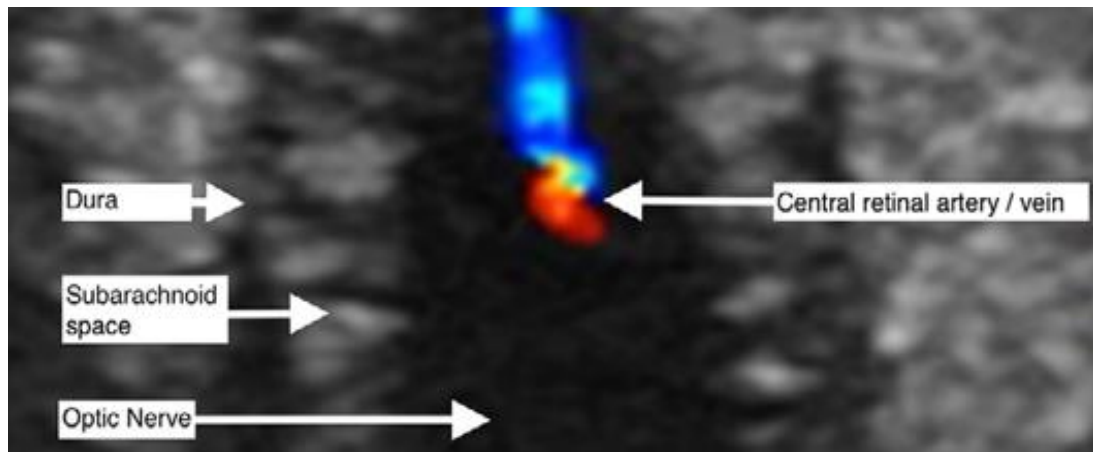
Τεχνική

Για την πραγματοποίηση της εξέτασης απαιτείται ένα σύστημα υπερήχων εφοδιασμένο με τον ειδικό ηχοβολέα φάσης διάταξης υψηλής συχνότητας (>7.5 MHz) και το κατάλληλο λογισμικό, ενώ επιλέγεται η ασπρόμαυρη (B-mode) απεικόνιση.

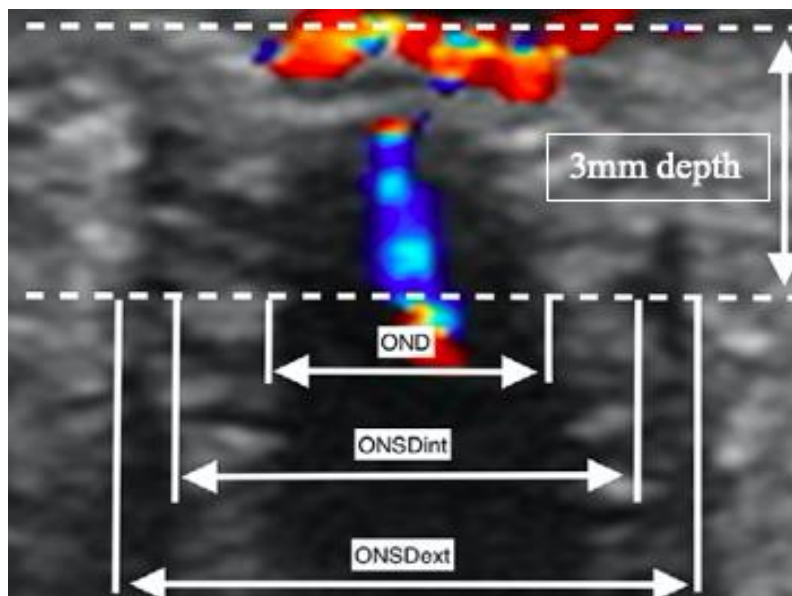
Η κεφαλή του υπερήχου τοποθετείται απαλά σε μία στρώση γέλης πάνω στο κλειστό βλέφαρο και προσαρμόζεται σε κατάλληλη γωνία ώστε να απεικονίζεται η είσοδος του οπτικού νεύρου στον οφθαλμικό βολβό. Με τον ασθενή σε ύπτια θέση οι εικόνες που λαμβάνονται γίνονται είτε στο οριζόντιο πρόσθιο άξονα, είτε στον οριζόντιο πλάγιο άξονα είτε στον κάθετο άξονα (Εικόνα 52,53,54). Το σύμπλεγμα του οπτικού νεύρου παρουσιάζεται ως μια ομοιογενής υποηχογενής ζώνη που εκτείνεται οπίσθια από τη βάση του βολβού (υπερηχογενές οπισθοβολβικό λίπος). Πιο συγκεκριμένα, το οπτικό νεύρο εμφανίζεται ως μια υποηχογενής δομή που περιβάλλεται από το πιο υπερηχογενές έλυτρο, το οποίο εξακολουθεί να είναι υποηχογενές σε σύγκριση με το οπισθοβολβικό λίπος. Το έγχρωμο Doppler μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διευκόλυνση της αναγνώρισης του οπτικού νεύρου μέσω της απεικόνισης της κεντρικής αρτηρίας και φλέβας του αμφιβληστροειδούς που το διατρέχουν.



Εικόνα 52. Θέση ηχοβολέα για τη διενέργεια μέτρησης ONSD.



Εικόνα 53. Αναδεικνύεται το οπτικό νεύρο (optic nerve), η μήνιγγα που περιβάλλει το οπτικό νεύρο (dura), ο υπαραχνοειδής χώρος μεταξύ οπτικού νεύρου και μήνιγγας (subarachnoid space) και η κεντρική αρτηρία και η κεντρική φλέβα του αμφιβληστροειδούς (central retinal artery/vein).



Εικόνα 54. Διάμετρος οπτικού νεύρου (OND), έσω τοίχωμα θήκης οπτικού νεύρου (ONSDint), έξω τοίχωμα θήκης οπτικού νεύρου (ONSDext).

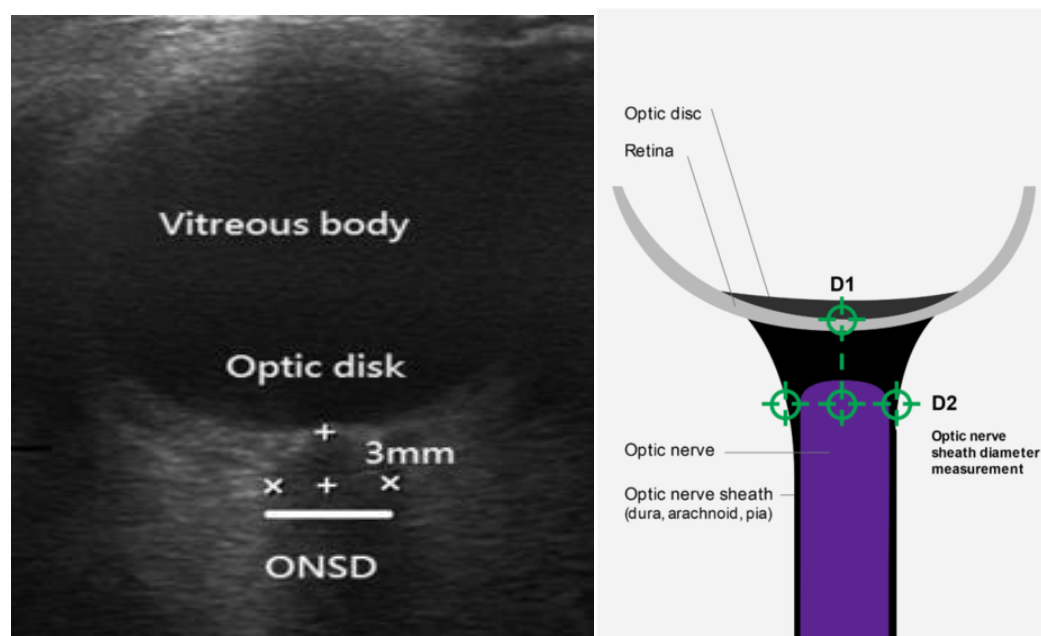
Οι μετρήσεις της διαμέτρου του περιβλήματος του οπτικού νεύρου γίνονται συχνότερα σε απόσταση 3 mm από το οπίσθιο όριο του βολβού καθώς πιστεύεται ότι αυτό είναι το κύριο σημείο που λαμβάνουν χώρα οι μεταβολές της μέγιστης πίεσης κατά μήκος του οπτικού νεύρου (Εικόνα 55) [205]. Τα περισσότερα πρωτόκολλα περιλαμβάνουν διόφθαλμες μετρήσεις, παρόλο που κάποιοι ειδικοί χρησιμοποιούν μετρήσεις από τον ένα οφθαλμό γιατί οι αμφοτερόπλευρες μετρήσεις συσχετίζονται έντονα.

Τα ανώτερα φυσιολογικά όρια του ONSD με βάση την ηλικία είναι τα εξής:

Έως 4 mm στα νεογνά

Έως 4.5 mm στα παιδιά

Έως 5 mm στους ενήλικες



Εικόνα 55. Οι μετρήσεις της διαμέτρου του περιβλήματος του οπτικού νεύρου γίνονται συχνότερα σε απόσταση 3 mm από το οπίσθιο όριο του βολβού, χρησιμοποιώντας τον οπτικό δίσκο ως σημείο αναφοράς. D1: απόσταση 3 mm από τον οπτικό δίσκο όπου πραγματοποιείται η μέτρηση του ONSD, D2: μετρούμενη ONSD.

Κλινική εφαρμογή

Η μέτρηση της ONSD με διοφθαλμικό υπέρηχο αποτελεί εναλλακτική τεχνική μέτρησης της ενδοκράνιας πίεσης.

Η τεχνική μέτρησης της ICP μέσω της μέτρησης της ONSD είναι οικονομική (κυρίως στην περίπτωση που διατίθεται σύστημα υπερήχου με κατάλληλη κεφαλή), γρήγορη, επαναλήψιμη, μη επεμβατική, και μπορεί να εφαρμοστεί παρά την κλίνη του ασθενούς. Παρά ταύτα απαιτεί εκπαίδευση, η αξιοπιστία της εξαρτάται από την εμπειρία του χειριστή και υπάρχει ένας βαθμός κυμαινόμενης υποκειμενικότητας. Η ευαισθησία της

μεθόδου κυμαίνεται στο 94% και η ειδικότητά της στο 87% [205]. Το φυσιολογικό όριο της διαμέτρου του ελύτρου σε ενήλικο πληθυσμό είναι τα 5 mm [206]. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι τιμές ONSD > 5 mm αντιστοιχούν σε ICP \geq 20 mm Hg. Περαιτέρω αύξηση της ICP θα έχει ως αποτέλεσμα τη γραμμική αύξηση της ONSD έως τα 7.5 mm οπότε και η διάμετρος παραμένει σταθερή (plateau) [202-204].

Ωστόσο, καταστάσεις όπως οι όγκοι, η φλεγμονή, η νόσος Graves και η σαρκοείδωση, μπορεί να μεταβάλλουν την ONSD, ενώ βλάβες του κόγχου ή του οπτικού νεύρου σε ασθενείς με τραύμα κεφαλής ενδέχεται να δυσχεραίνουν τη μέτρηση της ONSD.

Οι μετρήσεις της ONSD έχουν συσχετιστεί με μη επεμβατικές και επεμβατικές μεθόδους μέτρησης της ICP καθώς και με τα ευρήματα της υπολογιστής τομογραφίας σε ενήλικες με TBI [207,208]. Ως εκ τούτου, η ONSD μπορεί να χρησιμεύσει ως πρόσθετο διαγνωστικό εργαλείο που θα μπορούσε να προσφέρει μια επιπλέον ένδειξη στους κλινικούς γιατρούς για την παρουσία αυξημένης ICP, ειδικά στις περιπτώσεις που οι επεμβατικές μέθοδοι αντενδείκνυνται (σοβαρές διαταραχές πήξης, λοίμωξη στο σημείο εισόδου κ.ά.) ή είναι μη διαθέσιμες (έλλειψη εξειδικευμένου προσωπικού, έλλειψη εξοπλισμού κ.ά.).

Σε μια μετανάλυση του 2012 στην οποία συμπεριλήφθηκαν 16 μελέτες με συνολικά 619 ενήλικες ασθενείς, συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα της μεθόδου σε σχέση με την επεμβατική ICP. Συμπερασματικά, η μέτρηση της ONSD αναγνωρίστηκε ως μία πολύ χρήσιμη μέθοδος ανίχνευσης της αυξημένης ICP (ευαισθησία 90%, ειδικότητα 85%) χωρίς όμως να υποκαθιστά πλήρως την επεμβατική μέτρηση όταν αυτή είναι διαθέσιμη [209]. Αντίστοιχα επίπεδα ευαισθησίας και ειδικότητας είχαν διαπιστωθεί και από άλλες μελέτες [210].

Η ONSD έχει επίσης συσχετιστεί με τα επίπεδα της ICP που μετράται την ίδια στιγμή. Ωστόσο ένα ερώτημα που τίθεται είναι εάν οι αλλαγές στην ONSD αντιπροσωπεύουν μόνο αλλαγές στην ενδοκράνια πίεση ή προκύπτουν επίσης και από οίδημα της οπτικής θηλής. Μια αναδρομική μελέτη των Rajajee και συν. ανέδειξε μια καθυστερημένη αναστροφή της διαμέτρου του οπτικού νεύρου μετά από διακυμάνσεις της ICP, πιθανώς λόγω οιδήματος οπτικής θηλής [211]. Γι 'αυτό οι Maissan και συν. προχώρησαν σε δυναμικές μετρήσεις σε ασθενείς με TBI προκειμένου να διαπιστώσουν ότι είναι οι αλλαγές στην ICP και όχι το οίδημα οπτικής θηλής που προκαλεί τις μεταβολές στην ONSD. Διαπίστωσαν πράγματι ότι αυτές οι μεταβολές οφείλονται στις μεταβολές της ICP και μάλιστα άμεσα [204]. Στη μελέτη αυτή η ευαισθησία της μεθόδου ήταν 94% και η ειδικότητα 98%.

Μια άλλη πρόσφατη μελέτη του 2021 εστίασε στον εάν η μέτρηση του ONSD μπορεί να χρησιμοποιηθεί αξιόπιστα ως δείκτης παρακολούθησης των μεταβολών της ICP. Ενώ αρχικά επιβεβαιώθηκε η συσχέτιση της ONSD με την ICP, μετά την όποια θεραπευτική παρέμβαση απαιτήθηκε, δεν μπόρεσε να καταδειχθεί στατιστική σημαντικότητα. Οι συγγραφείς επομένως κατέληξαν στο ότι η μέθοδος αυτή δεν μπορεί γενικευμένα να χρησιμοποιείται για παρακολούθηση μεταβολών της ICP και μάλιστα επισημαίνουν ότι η εντόπιση της ενδοκράνιας παθολογίας ήταν ένας σημαντικός παράγοντας μεταβλητότητας [212].

Αντίθετα, μια μελέτη του 2020 που αφορούσε σε TBI σε 162 ενήλικες ασθενείς, ανέφερε ότι η μέθοδος είναι αρκετά αξιόπιστη όσον αφορά την παρακολούθηση της ICP ασθενών με οξεία τραυματική βλάβη και συνέστησε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις προκειμένου να αποφευχθούν δευτερογενείς βλάβες. Στη μελέτη αυτή η μέση τιμή της ONSD κυμάνθηκε από 6.3 έως 6.4 mm [213].

Σε σχετική συμφωνία με τα ανωτέρω ευρήματα βρίσκεται μια μελέτη του 2022 που αφορά στην παρακολούθηση της ONSD μετά από αποσυμπιεστική κρανιεκτομία σε TBI και η οποία αναφέρει στατιστικά σημαντική άμεση μείωση της ONSD μετά τη χειρουργική παρέμβαση και μάλιστα η μείωση αυτή αφορούσε και τις δύο κόρες ανεξάρτητα από τη πλευρά της βλάβης ή του χειρουργείου [214].

Όσον αφορά την παρακολούθηση του παιδιατρικού πληθυσμού μετά από σοβαρή οξεία τραυματική βλάβη, οι Cour-Andlauer και συν. ανέφεραν ότι η ONSD δεν κατάφερε να προβλέψει αξιόπιστα την 24ωρη παρακολούθηση των επιπέδων της ICP, ωστόσο η σοβαρότητα της κλινικής κατάστασης, η στιγμή και οι συνθήκες της μέτρησης καθώς και η ηλικία των ασθενών κυμαίνονταν σημαντικά [215].

Σε μια άλλη μελέτη που αφορούσε σε παιδιά με TBI βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της ONSD με την ICP και ανώτατο όριο τα 5.1 mm με 92.9% ευαισθησία και 94% ειδικότητα [203, 216]. Σε παιδιά με βαλβίδα λόγω υδροκεφάλου διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της μετρούμενης ONSD και της ICP, με μέση διάμετρο τα 5.6 mm [217]. Μια πρόσφατη μελέτη που αφορούσε παιδιατρικό πληθυσμό, όρισε ως cut-off τα 5.5 mm (σε αντιστοιχία με 20 mm Hg) με ευαισθησία 66% και ειδικότητα 100% [218].

Η συσχέτιση της ONSD με την ICP φαίνεται επίσης ότι εξαρτάται από την τιμή της ενδοκράνιας πίεσης. Σε μια μελέτη του 2021 που αφορούσε στη μετεγχειρητική παρακολούθηση 68 ασθενών με TBI μια εβδομάδα μετά την επέμβαση, φάνηκε ότι η ONSD μπορούσε να χρησιμοποιηθεί πιο αξιόπιστα σαν δείκτης παρακολούθησης της

ICP όταν αυτή ήταν > 20 mm Hg [219]. Στα επίπεδα αυτά διαπιστώθηκε ότι η ONSD ήταν επίσης > 5 mm, όπως έχει ήδη φανεί κι από άλλες μελέτες [220].

Σε μια διαφορετική παθολογία από την TBI, όπως είναι η ιδιοπαθής ενδοκράνια υπέρταση (Idiopathic Intracranial Hypertension-ΙΙΗ), έχει επίσης διαπιστωθεί στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση της ONSD με την ICP [221-223], με ανώτατο όριο τα 5.7 mm [224]. Οι Ertekin και συν. ανέφεραν επίπεδα ευαισθησίας και ειδικότητας της ONSD στην ΙΙΗ της τάξης του 97% και 100% αντίστοιχα, ωστόσο και εδώ τίθεται το ερώτημα της ταυτόχρονης παρουσίας οιδήματος οπτικών θηλών, εύρημα σύνηθες σε ΙΙΗ [225].

Ακολούθως, μια μελέτη του 2009 επιχείρησε να διαπιστώσει εάν υπάρχει παθοφυσιολογικός μηχανισμός αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης πίσω από την οξεία νόσο όρεων (acute mountain sickness, AMS) χρησιμοποιώντας τη μέτρηση της ONSD [226]. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν μια θετική συσχέτιση της ONSD σε σχέση με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων της νόσου, η οποία ήταν στατιστικά σημαντική. Σε συμφωνία βρίσκεται και η μελέτη των Sutherland και συν., όπου αναφέρεται ότι η ONSD αυξάνει αναλογικά με το υψόμετρο και αυτή η αύξηση σχετίζεται με σοβαρότερα συμπτώματα της νόσου. Παρά τους περιορισμούς των μελετών οι συγγραφείς αναφέρουν ότι με δεδομένη τη συσχέτιση της ONSD με την ICP, αυτά τα αποτελέσματα προτείνουν ως πιθανό παθοφυσιολογικό μηχανισμό της νόσου την αυξημένη ενδοκράνια πίεση είτε λόγω εγκεφαλικού οιδήματος είτε μέσω της προκαλούμενης από την υποξία αγγειοδιαστολής [226, 227].

Μια άλλη μελέτη του 2022 επιχείρησε να συσχετίσει την ONSD όπως αυτή μετράται σε αξονική τομογραφία κι όχι υπερηχογραφικά, με την πρόγνωση της κλινικής έκβασης σε ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Η ONSD στην ομάδα ασθενών με κακή έκβαση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από εκείνη της ομάδας ασθενών με καλή νευρολογική έκβαση [228]. Τα ευρήματα αυτά ήταν σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες σε ασθενείς με εγκεφαλικό τραύμα [229] γεγονός που αντανακλά ότι η ενδοκρανιακή υπέρταση οδηγεί σε κακή πρόγνωση. Αντίστοιχα ευρήματα διαπιστώθηκαν σε μέτρηση της ONSD με μαγνητική τομογραφία [230]. Η ONSD μελετήθηκε επίσης ως προς την αξιοπιστία της σε μετεγχειρητικές μετρήσεις ασθενών με όγκους εγκεφάλου. Η μέση προεγχειρητική ONSD ήταν $5.43 \pm 0,37$ mm με ευαισθησία 88.23 % και ειδικότητα 100%. Σύμφωνα με τους συγγραφείς η ONSD μετεγχειρητικά υποχώρησε σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο σε σχέση με τις προεγχειρητικές τιμές σε μετρήσεις που έγιναν τόσο στις 12 όσο και στις 24 ώρες [231].

Τέλος, η ONSD έχει χρησιμοποιηθεί ως δείκτης επιδείνωσης της ICP σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο [232].

Ταχύτητα συστολής κόρης (Pupil Constriction Velocity – PCV) μετά από φωτοκινητικό αντανακλαστικό (Pupillary Light Reflex-PLR)

Ανατομία – Φυσιολογία

Το αντανακλαστικό φωτός της κόρης του οφθαλμού είναι το αντανακλαστικό που ελέγχει τη διάμετρο της κόρης ως απάντηση στην ένταση του φωτός που προσπίπτει στον αμφιβληστροειδή ρυθμίζοντας έτσι την ένταση του φωτός που εισέρχεται στο μάτι (μυδρίαση σε χαμηλή ένταση φωτός και μύση σε μεγαλύτερη ένταση φωτός). Η συστολή της κόρης είναι πάντα αμφοτερόπλευρη, έστω και αν το φως προσπέσει μόνο στον έναν οφθαλμό. Η συστολή της κόρης στον οφθαλμό στον οποίο έπεσε το φως ονομάζεται άμεσο αντανακλαστικό, ενώ η συστολή της κόρης του άλλου οφθαλμού ονομάζεται έμμεσο αντανακλαστικό.

Η διάμετρος της κόρης έχει ένα μεγάλο δυναμικό εύρος που τυπικά κυμαίνεται από 7.5-8 mm σε πλήρη μυδρίαση έως 1.5-2 mm σε πλήρη μύση και ελέγχεται από την ανταγωνιστική δράση δύο μυών, του σφιγκτήρα και του διαστολέα της κόρης [233]. Ο σφιγκτήρας και ο διαστολέας νευρώνονται από το συμπαθητικό και το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα αντίστοιχα. Επομένως διαφορετικές παράμετροι του φωτοκινητικού αντανακλαστικού μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες δυσλειτουργίας των συστημάτων αυτών.

Η προσαγωγός οδός του αντανακλαστικού είναι τα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς οι νευράξονες των οποίων σχηματίζουν το οπτικό νεύρο και εν συνεχεία το οπτικό χίασμα και την οπτική ταινία. Μέρος των ιών από την οπτική ταινία φέρονται και συνάπτονται με τον προτετραδυμικό πυρήνα του μεσεγκεφάλου στο ύψος των άνω διδυμίων.

Κάθε προτετραδυμικός πυρήνας συνδέεται με τον παρασυμπαθητικό πυρήνα Edinger-Westphal του κοινού κινητικού νεύρου τόσο τον ομόπλευρο όσο και τον ετερόπλευρο (έμμεσο αντανακλαστικό). Οι προγαγγλιακές παρασυμπαθητικές ίνες που φεύγουν από τον πυρήνα Edinger-Westphal πορεύονται με το κοινό κινητικό νεύρο και καταλήγουν στο οφθαλμικό γάγγλιο. Με τα βραχεία ακτινοειδή νεύρα, οι μεταγαγγλιακές ίνες αφήνουν το οφθαλμικό γάγγλιο και καταλήγουν στο σφιγκτήρα μυ της κόρης του οφθαλμού στην ίριδα (Εικόνα 56).

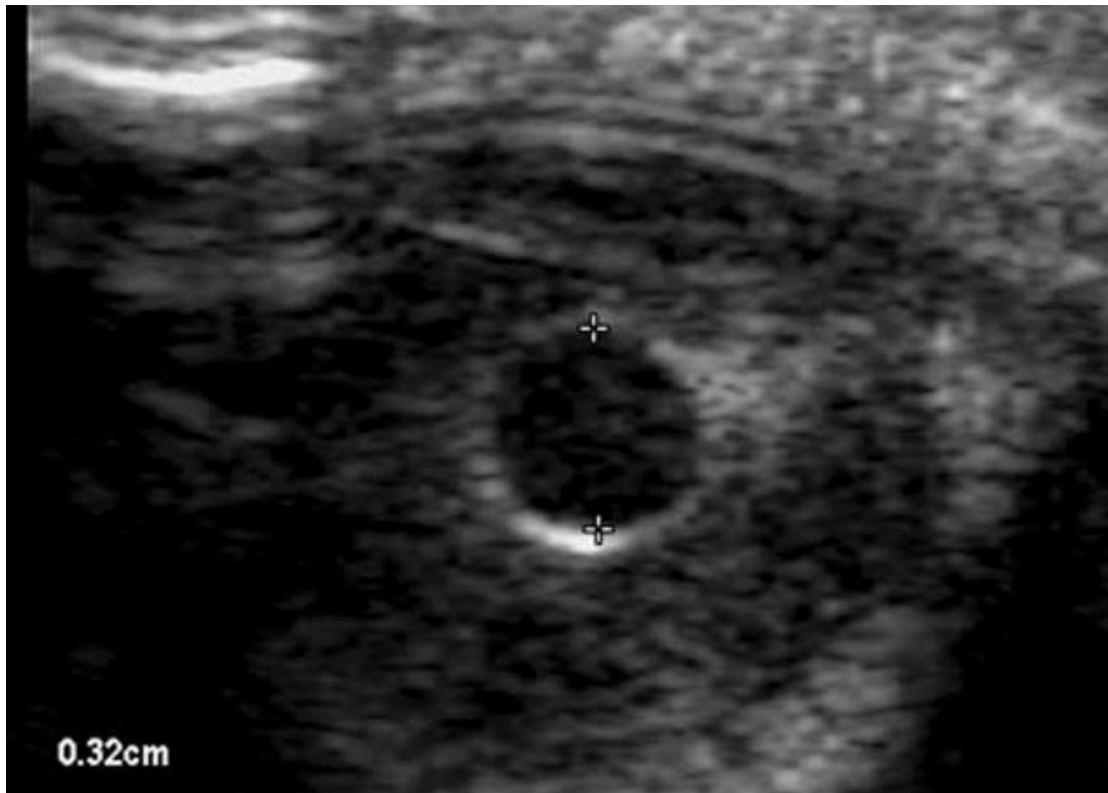
μεταβάλλονται ταχύτατα και οι ενδείξεις επιδείνωσης να είναι πολύ λεπτές, ένα βασικό στοιχείο που μπορεί να δώσει πολλές πληροφορίες είναι η εξέταση της κόρης [235]. Η επιδείνωση του φωτοκινητικού αντανακλαστικού (Pupillary Light Reflex-PLR) είναι ένας ισχυρός προγνωστικός παράγοντας της έκβασης μετά από εγκεφαλικό τραυματισμό.

Η κόρη επηρεάζεται σε μια πληθώρα άλλων καταστάσεων όπως βλάβη του οπτικού ή του κοινού κινητικού νεύρου, βλάβη στο στέλεχος του εγκεφάλου, νευροεκφυλιστικά νοσήματα όπως η νόσος Alzheimer και η νόσος Parkinson, ψυχιατρικές διαταραχές όπως η σχιζοφρένεια, η γενικευμένη αγχώδης διαταραχή, ο αυτισμός, ο αλκοολισμός, η διαβητική νευροπάθεια, η χρήση οπιοειδών και η λήψη κατασταλτικών του ΚΝΣ φαρμάκων όπως τα βαρβιτουρικά [236-239].

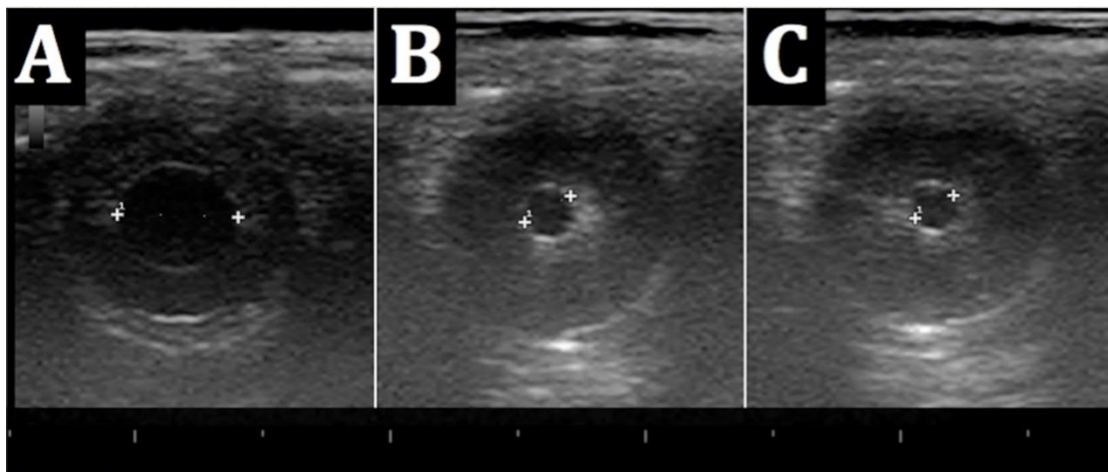
Η εξέταση της κόρης είναι επομένως εξαιρετικά σημαντική, όμως αρκετές καταστάσεις όπως ο οφθαλμικός τραυματισμός, η αδυναμία ανόρθωσης του βλεφάρου λόγω μη συνεργασίας ή το υπόσφαγμα μπορεί να μην επιτρέπουν την άμεση επισκόπησή της ή την αξιόπιστη αξιολόγησή της. Το πρόβλημα αυτό μπορεί να ξεπεραστεί χρησιμοποιώντας άλλες μεθόδους όπως η υπερηχογραφική εξέταση της κόρης ή η αυτοματοποιημένη κορομετρία [240].

Τα τελευταία χρόνια, υπήρξε σημαντική αύξηση των δεδομένων που υποστηρίζουν την αξιοπιστία και την προγνωστική αξία δεδομένων από το PLR μέσω υπερήχων ή αυτοματοποιημένης κορομετρίας [241].

Η πρώτη υπερηχογραφική εικόνα του οφθαλμού δημοσιεύθηκε το 1956 [242]. Το υπερηχογράφημα στην οφθαλμολογία έχει διάφορες κλινικές εφαρμογές όπως η γενικού σκοπού οφθαλμική απεικόνιση (B-mode), η υπερηχογραφική βιομετρία που αποσκοπεί σε ακριβείς μετρήσεις απόστασης (A-mode) και η υπερηχογραφική βιομικροσκοπία (UBM), που αφορά αποκλειστικά το πρόσθιο διαμέρισμα του οφθαλμού. Οι συσκευές UBM δεν είναι διαθέσιμες στη μεγάλη πλειοψηφία στα επείγοντα. Αντίθετα, τα σύγχρονα υπερηχογραφικά συστήματα είναι ευρέως διαθέσιμα και φαίνεται να παρέχουν εξαιρετικές οφθαλμικές εικόνες όταν είναι εξοπλισμένα με ανιχνευτές υψηλής συχνότητας (**Εικόνα 57, 58**) [240].



Εικόνα 57. Στεφανιαία άποψη του οφθαλμού στο επίπεδο της ίριδας. Κάτω αριστερά φαίνεται η υπερηχογραφική μέτρηση της διαμέτρου της κόρης.



Εικόνα 58. Παράδειγμα μέτρησης της διαμέτρου της κόρης (PD) χρησιμοποιώντας B-mode υπερηχογραφία. (A) PD σε ηρεμία σε σταθερές συνθήκες φωτισμού στο εξεταστικό δωμάτιο (B) PD κατά τη διάρκεια ομόπλευρου φωτεινού ερεθίσματος (C) PD κατά τη διάρκεια ετερόπλευρου φωτεινού ερεθίσματος

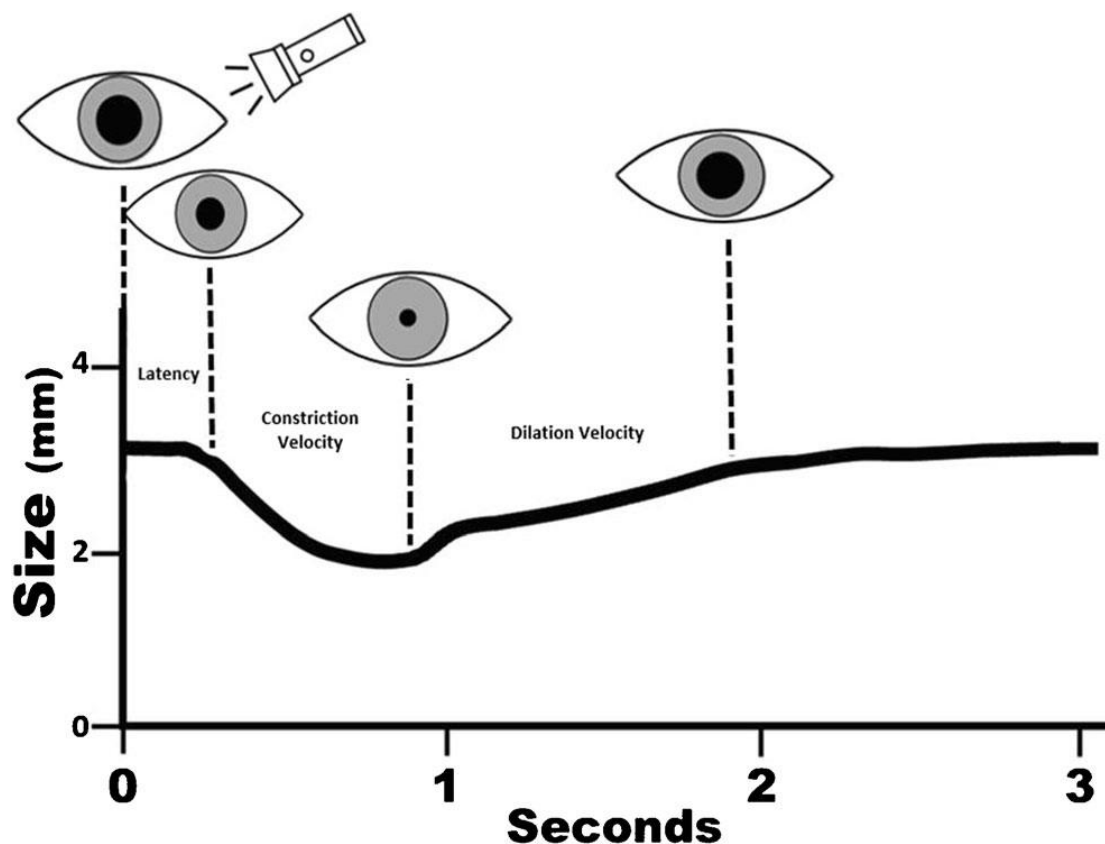
Μια προοπτική μελέτη παρατήρησης του 2017 επιχείρησε να αξιολογήσει την υπερηχογραφική εξέταση της κόρης μέσω B-mode υπερηχογραφίας σε 100 άτομα χωρίς οφθαλμολογική, νευρολογική ή άλλη πάθηση που θα μπορούσε να επηρεάσει τις μετρήσεις της κόρης [234]. Οι συγγραφείς κατέγραψαν τη διάμετρο της κόρης, τη

διάμετρο της κόρης μετά από άμεσο και έμμεσο φωτεινό ερέθισμά και το χρόνο συστολής της κόρης. Κατέληξαν ότι η υπερηχογραφική μελέτη της κόρης είναι ένα απλό, γρήγορο, εύχρηστο και αντικειμενικό εργαλείο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν η επισκόπηση της κόρης είναι αδύνατη ή όταν πιο εξειδικευμένες συσκευές κορομετρίας δεν είναι διαθέσιμες [234].

Η σημασία των αξιόπιστων και έγκυρων κλινικών δεδομένων είναι αναμφισβήτητη, αλλά οι μέθοδοι και τα εργαλεία νευροπαρακολούθησης είναι αμφιλεγόμενα. Τα τελευταία χρόνια, υπήρξε σημαντική αύξηση των δεδομένων που υποστηρίζουν την αξιοπιστία και την προγνωστική αξία δεδομένων από το PLR μέσω υπερήχων ή αυτοματοποιημένης κορομετρίας [241].

Όσον αφορά την αυτοματοποιημένη κορομετρία επομένως έχει βρει εφαρμογή σε πολλά κλινικά πεδία, όπως στην παρακολούθηση της αναισθησίας και της αναλγησίας, και την παρακολούθηση της πρόγνωσης μετά από τραυματισμό, καρδιακή ανακοπή ή φαρμακευτική υπερδοσολογία [236]. Τα σύγχρονα κορόμετρα είναι φορητές συσκευές χειρός που πραγματοποιούν ποσοτικές, επαναλήψιμες και ακριβείς μετρήσεις των παραπάνω μεταβλητών. Χρησιμοποιούν τεχνολογία υπερύθρων προκειμένου να πραγματοποιήσουν τις μετρήσεις αυτές, τα δεδομένα των οποίων στη συνέχεια κανονικοποιούνται και προτυποποιούνται προκειμένου να συνθέσουν μια μεταβλητή, το Δείκτη Νευρολογικής Κόρης (Neurologic Pupil Index, NPi) για κάθε οφθαλμό. Ο NPi κυμαίνεται από 0 έως 5 και θεωρείται φυσιολογικός από 3 και πάνω. Ο NPi θεωρείται ότι αντανακλά άμεση βλάβη της οφθαλμοκινητικής οδού ή έμμεση βλάβη στις φλοιικές, υποφλοιώδεις ή ακόμα και νωτιαίες δομές που τη ρυθμίζουν [243]. Η αυτοματοποιημένη κορομετρία παρέχει δεδομένα και μετρήσιμες τιμές για τη λανθάνουσα κατάσταση (latency), την ταχύτητα συστολής της κόρης (PCV) και την ταχύτητα διαστολής (**Εικόνα 59, 60**). Η λανθάνουσα περίοδος μετράται σε χιλιοστά του δευτερολέπτου (ms) και περιγράφει την καθυστέρηση στη συστολή της κόρης που ακολουθεί την εφαρμογή του φωτεινού ερεθίσματος. Η λανθάνουσα κατάσταση ακολουθείται από τη συστολή της κόρης [244]. Η ταχύτητα συστολής μετράται σε χιλ/δευτερόλεπτο (mm/sec) και αναφέρεται ως CV ή max CV. Η μέγιστη CV παρατηρείται κατά την αρχική φάση της συστολής και σταδιακά ελαττώνεται μέχρις ότου η κόρη φθάσει στη μικρότερη διάμετρο. Μετά τη μέγιστη συστολή η κόρη γρήγορα επιστρέφει σε μια συνθήκη μερικής συστολής προτού επιστρέψει στο αρχικό της μέγεθος [245]. Επομένως, ο δείκτης νευρολογικής κόρης TM (NPi) και η ταχύτητα συστολής της κόρης (CV) είναι δύο διακριτές σημαντικές μεταβλητές που μπορούν να

παρατηρηθούν και να μετρηθούν χρησιμοποιώντας ένα μετρητή κόρης.



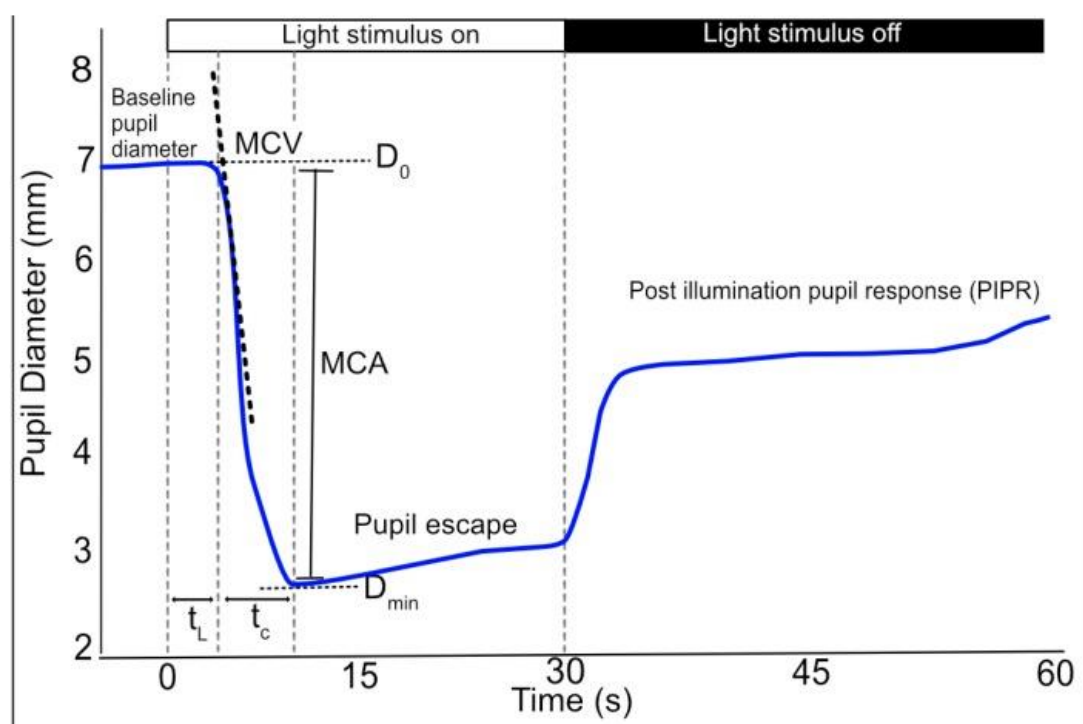
Εικόνα 59. Η αυτοματοποιημένη κορομετρία παρέχει δεδομένα και μετρήσιμες τιμές για τη λανθάνουσα κατάσταση (latency), την ταχύτητα συστολής της κόρης (PCV) και την ταχύτητα διαστολής της κόρης.

Σε μια μελέτη που αφορούσε ασθενείς με αμβλιές κακώσεις κεφαλής διαπιστώθηκε ότι η κορομετρία θα μπορούσε να φανεί χρήσιμη στην αξιολόγηση ασθενών σε κώμα. Ένας NPi ≥ 3 μπορεί να θεωρηθεί καθησυχαστικός σε ασθενείς που δεν εμφανίζουν κλινικά σημεία αυξημένης ενδοεγκεφαλικής πίεσης ή χωροκατακτητικής εξεργασίας [246]. Μια άλλη μελέτη επίσης σε TBI ανέδειξε μια μικρή, αλλά στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην NPi και την ICP, με μικρότερες NPi να αντιστοιχούν σε υψηλότερη ενδοεγκεφαλική πίεση. Μάλιστα αυτή η τάση έτεινε να εξαλειφθεί μετά από χειρουργική αποσυμπίεση [247]. Αντίστοιχα ευρήματα αναφέρονται και σε αρκετές άλλες μελέτες [248-251].

Οι Τείχειρα και συν. επιχείρησαν να διαπιστώσουν εάν η NPi κατά την εισαγωγή ασθενών με TBI έχει προγνωστική αξία όσον αφορά την έκβαση της κάκωσης, ωστόσο η προγνωστική αξία της βρέθηκε χαμηλή [252].

Αντίθετα, στη μελέτη των Romagnosi και συν. όταν η NPi αξιολογήθηκε στην αρχική φάση της κάκωσης σε σοβαρά τραυματισμένους ασθενείς και σε συνδυασμό με ακτινολογικά δεδομένα, φαίνεται να είχε υψηλή προγνωστική αξία [253].

Μια μελέτη σε ασθενείς με μη τραυματική ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία ανέφερε ότι η κορομετρία, ενώ δεν ήταν επαρκής στο να αναδείξει μη επεμβατικά την αυξημένη ενδοκράνια πίεση, εν τούτοις μπόρεσε να αναδείξει αξιόπιστα τους ασθενείς χωρίς αυξημένη ICP [254].



Εικόνα 60. Διάγραμμα διαμέτρου κόρης σε σχέση με το χρόνο και το φωτεινό ερέθισμα (μπλε γραμμή). Το φωτεινό ερέθισμα στο χρόνο 0 έχει ως αποτέλεσμα την ταχεία μείωση της διαμέτρου της κόρης. Η λανθάνουσα κατάσταση (latency- t_L) υπολογίζεται ως ο χρόνος που μεσολάβησε μεταξύ του φωτεινού ερεθίσματος και της έναρξης της συστολής της κόρης. Η μέγιστη ταχύτητα συστολής της κόρης (maximal constriction velocity; MCV) υπολογίζεται από το σημείο αναφοράς της διαμέτρου της κόρης (D_0) έως την ελάχιστη διάμετρο της κόρης (D_{min}). Ο χρόνος συστολής (t_c) και το εύρος μέγιστης συστολής (maximum constriction amplitude; MCA) υπολογίζονται ως το χρονικό διάστημα και η διαφορά μεγέθους μεταξύ αυτών των δύο τιμών, αντίστοιχα. Κατά την απομάκρυνση του φωτεινού ερεθίσματος ή την παρατεταμένη φωτεινή διέγερση, η κόρη υφίσταται μία περίοδο ταχείας επαναδιαστολής ή “διαφυγής” της κόρης σε μία μερικώς συστολική φάση. Στη συνέχεια η κόρη επιστρέφει αργά στην αρχική της διάμετρο.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σκοπός της μελέτης

Η παρούσα πειραματική μελέτη αποσκοπεί στην αξιολόγηση των μη επεμβατικών υπερηχοτομογραφικών μεθόδων σε πειραματικό μοντέλο τραυματικής βλάβης εγκεφάλου. Πιο συγκεκριμένα, μελετήθηκαν τα εξής δεδομένα:

- οι μεταβολές των κυματομορφών του διακρανιακού υπερηχογραφήματος
- οι διακυμάνσεις της διαμέτρου του ελύτρου του οπτικού νεύρου με υπερηχοτομογράφημα
- η ταχύτητα συστολής της κόρης του οφθαλμού μέσω συνεχούς υπερηχοτομογραφικού φωτοκινητικού αντανάκλαστικού
- τα κλινικά σημεία της ενδοκράνιας υπέρτασης
- η επεμβατική μέτρηση της ICP με ενδοπαρεγχυματικό καθετήρα

Υλικό - Μέθοδος

Όλα τα πειράματα έλαβαν έγκριση από τις κτηνιατρικές υπηρεσίες της Περιφέρειας Αττικής. Οι δοκιμασίες στα υπό μελέτη ζώα διεξήχθησαν σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ένωσης και τις αρχές της διακήρυξης του Ελσίνκι.

Συνολικά χρησιμοποιήθηκαν 22 ενήλικα κουνέλια (New Zealand white rabbits) εκ των οποίων 2 κατέληξαν στη φάση της διασωλήνωσης, οπότε 20 ζώα συμπεριελήφθησαν στις τελικές αναλύσεις.

Τιμές αναφοράς ζωτικών σημείων και υπολοίπων παραμέτρων μετά τη διασωλήνωση

Μέσος όρος βάρους: 3 ± 0.31 kgr

Μέση τιμή Μέσης Αρτηριακής Πίεσης: 49 ± 1.87 mmHg

Μέση τιμή Συστολικής Αρτηριακής Πίεσης: 71 ± 0.70 mmHg

Μέση τιμή Διαστολικής Αρτηριακής Πίεσης: 49.1 ± 0.85 mmHg

Μέση τιμή ενδοκράνιας πίεσης: 5.85 ± 0.58 mmHg

Μέση τιμή διαμέτρου κόρης οφθαλμού: 6 ± 1.22 mm

Στάδια τυποποίησης της πειραματικής διαδικασίας

- ✓ εισαγωγή στην αναισθησία
- ✓ διασωλήνωση του ζώου
- ✓ καταγραφή ζωτικών σημείων (αρτηριακή πίεση, σφύξεις), διαμέτρου κόρης

- οφθαλμού και φωτοκινητικού αντανακλαστικού
- ✓ διενέργεια κρανιοανάτρησης αμφοτερόπλευρα
- ✓ τοποθέτηση του ενδοπαρεγχυματικού καθετήρα μέτρησης ενδοκράνιας πίεσης (invasive ICP monitoring)
- ✓ τοποθέτηση καθετήρα 5F Swan-Ganz για την πρόκληση του επισκληρίδιου αιματώματος
- ✓ καταγραφή φυσιολογικών τιμών ενδοκράνιας πίεσης
- ✓ σταδιακή έγχυση αυτόλογου αίματος στον επισκληρίδιο καθετήρα με σταδιακή αύξηση ανά 1 ml και ταυτόχρονη καταγραφή της αύξησης της ενδοκράνιας πίεσης μέσω του ενδοπαρεγχυματικού καθετήρα έως τον εγχολεασμό του ζώου
- ✓ Καταγραφή υπερηχοτομογραφικών μεθόδων (TCD, ONSD, PCV) και ICP σε όλα τα στάδια της αύξησης του μεγέθους του επισκληρίδιου αιματώματος

Διασωλήνωση υπό γενική αναισθησία

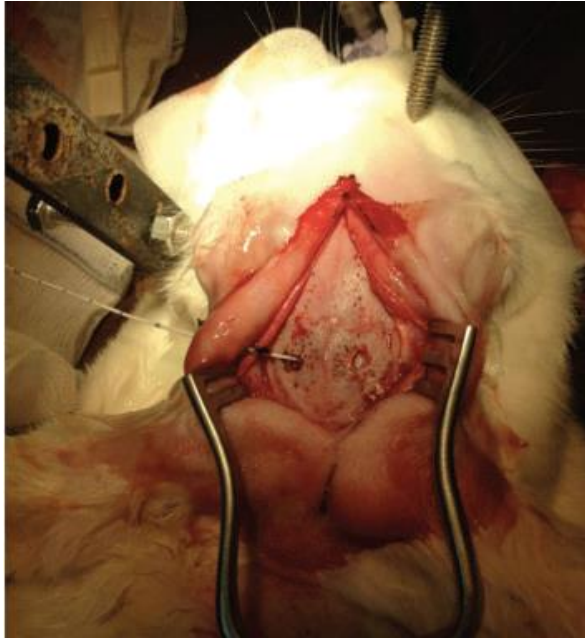
- ✓ Σε όλα τα ζώα έγινε στέρηση τροφής 24 ώρες προ του πειράματος με ελεύθερη πρόσληψη υγρών.
- ✓ Τοποθέτηση φλεβικής και αρτηριακής γραμμής σε περιφερική ωτιαία φλέβα και κεντρική ωτιαία αρτηρία αντίστοιχα
- ✓ Ενδοφλέβια χορήγηση Pentobarbital (Doletal) 200mg/ml (αραίωση 2ml με 8 ml N/S) (εισαγωγή στην αναισθησία με 1-1.5 ml και διατήρηση αυτής με 0.3-1 ml υπό τη σύριγγα)
- ✓ Αναλγησία με ενδοφλέβια χορήγηση Fentanyl 0.5mg/10ml ως δόση έγχυσης και 0.02 mg/kg/20min ως δόση διατήρησης
- ✓ Ενδοφλέβια χορήγηση N/S 10ml/kg/h
- ✓ Διασωλήνωση με ενδοτραχειακό σωλήνα 2.5-3 mm (τυφλή ή με ωτοσκόπιο)
- ✓ Διενέργεια τραχειοστομίας σε όσα ζώα παρουσιάστηκε αδυναμία ενδοτραχειακής διασωλήνωσης (18 διασωλήνωση, 2 τραχειοστομία)
- ✓ Σε όλα τα ζώα χρησιμοποιήθηκε μηχανικός αερισμός με αναπνευστήρα ελεγχόμενου όγκου (Tiberius 19, Drogerwerk AG, Lobeck, Germany) με τις εξής ρυθμίσεις: αναπνεόμενος όγκος 5-10ml/kg, θετική τελοεκπνευστική πίεση 5cm H₂O και συχνότητα 15-20 αναπνευστικοί κύκλοι /min ώστε το PCO₂ να διατηρείται μεταξύ 32-35 mmHg.
- ✓ Το βάθος της αναισθησίας εκτιμήθηκε από το αντανακλαστικό του κερατοειδούς, την απόσυρση του πέλματος και το τσίμπημα στο αυτί.

Διενέργεια κρανιοανατρήσεων για τοποθέτηση καθετήρων

- ✓ Καθήλωση της κεφαλής σε μεταλλική βάση τριών σημείων στήριξης (μεταλλική κατασκευή που προσομοιάζει στο Mayfield frame που χρησιμοποιείται στις νευροχειρουργικές επεμβάσεις) προκειμένου να παραμείνει σταθερή κατά τη διάρκεια της χειρουργικής πράξης και τη διενέργεια του υπερηχοτομογραφήματος (Εικόνα 61).
- ✓ Μέση τομή δέρματος (κατά μήκος της οβελιαίας ραφής) και τοποθέτηση αυτόματου διαστολέα
- ✓ Διενέργεια κρανιοανάτρησης με χειροκίνητο τρυπάνι διαμέτρου 2mm και ρυθμισμένου σε βάθος 2mm (1cm όπισθεν της στεφανιαίας ραφής και 1cm επί τα εκτός της οβελιαίας ραφής) αμφοτερόπλευρα
- ✓ Στην αριστερή κρανιοανάτρηση διάνοιξη μήνιγγας με λεπτή βελόνη και τοποθέτηση ενδοπαρεγχυματικού ινοπτικού καθετήρα μέτρησης ενδοκράνιας πίεσης (Camino Laboratories, San Diego, CA, USA) (Εικόνα 62).
- ✓ Στήριξη καθετήρα με αυτοσχέδιο πλαστικό οδηγό για μείωση των ταλαντώσεων και σύνδεση με το ICP monitor
- ✓ Στην δεξιά κρανιοανάτρηση τοποθέτηση επισκληρίδια του καθετήρα 5F Swan-Ganz με μπαλόνι στην άκρη του με σκοπό την αναπαραγωγή του επισκληρίδιου αιματώματος
- ✓ Ο ενδοκράνιος όγκος του ζώου υπολογίστηκε μετρώντας τον όγκο ενός εγχύομενου υδρόφιλου gel που απαιτήθηκε για να πληρώσει το κενό ενδοκράνια



Εικόνα 61. Αριστερά: Μεταλλική βάση τριών σημείων στήριξης κεφαλής Δεξιά: Καθήλωση κεφαλής ζώου



Εικόνα 62. Αναγνωρίζεται το κρανίο του ζώου μετά την τομή επί του δέρματος και τη διάνοιξη του υποδορίου και της επικρανίου απονεύρωσης.
Αριστερή κρανιοανάτρηση:
Ενδοπαρεγχυματικός καθετήρας μέτρησης πίεσης
Δεξιά κρανιοανάτρηση:
Προς τοποθέτηση καθετήρα Swan-Ganz

Υπερηχοτομογραφικές μετρήσεις

- ✓ Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν από έναν έμπειρο χειριστή προκειμένου να διασφαλιστεί η αντικειμενικότητα των μετρήσεων.
- ✓ Τυποποίηση U/S μεθόδων:
 - TCCD (Transcranial color Doppler)
 - Εκτίμηση PI
 - Εκτίμηση ONSD
 - Εκτίμηση PCV μετά από PLR test
- ✓ Για τις μετρήσεις ONSD και PCV χρησιμοποιήθηκε ένα φορητό υπερηχοτομογράφημα (SonoSite M-Turbo, Bothell, WA) με έναν υψηλής συχνότητας γραμμικό μετατροπέα (κεφαλή υπερήχου), ενώ ένας ευρείας φάσης 2,5 MHz μετατροπέας χρησιμοποιήθηκε για την εκτέλεση μετρήσεων TCCD.
- ✓ Οι μετρήσεις του TCCD πραγματοποιήθηκαν με πρόσβαση στο πρόσθιο και οπίσθιο κροταφικό παράθυρα αμφοτερόπλευρα [4, 5, 15, 16]. Τιμές PI που προέρχονταν από τη κυματομορφή Doppler στην περιοχή της MCA καταγράφηκαν αναλόγως (**Εικόνα 63**).
- ✓ Οι καταγραφές ήταν τεχνικά δύσκολες λόγω του μικρού μέγεθους του κεφαλιού του ζώου και η εν εξελίξει χειρουργικής διαδικασίας. Ωστόσο, το λεπτό πάχος του κρανίου του ζώου και η δυνατότητα προσαρμογής της συχνότητας και της έντασης της κεφαλής του υπερήχου διευκόλυνε τις καταγραφές TCCD σε όλες τις περιπτώσεις.

- ✓ Η κεφαλή του υπερήχου τοποθετήθηκε στο άνω βλέφαρο και το ONSD μετρήθηκε χρησιμοποιώντας μια λοξή αξονική λήψη για την απεικόνιση του οπτικού νεύρου 3 mm οπίσθια του οπτικού δίσκου, όπως ήδη έχει περιγραφεί στο γενικό μέρος.
- ✓ Δυστυχώς, η υπερηχογραφική διαφοροποίηση (αντίθεση) μεταξύ του οπτικού νεύρου και του υπαραχνοειδούς χώρου (εγκεφαλονωτιαίο υγρό) δεν ήταν δυνατή. Αυτό οφείλεται κυρίως στο γεγονός ότι στα κουνέλια το μέγεθος του οπτικού νεύρου είναι αρκετά μικρό και η πορεία του μάλλον πιο λοξή. Ως εκ τούτου, το ONSD μετρήθηκε ως μία «σκοτεινή λωρίδα» πίσω από τον οφθαλμικό βολβό (**Εικόνα 64**).
- ✓ Σε αυτή τη μελέτη, ένα φωτοκινητικό αντανάκλαστικό προκλήθηκε ρίχνοντας φως στον ετερόπλευρο οφθαλμό μέσω του βλεφάρου και με τα δύο μάτια κλειστά.
- ✓ Το τεστ υπερήχων PLR διεξήχθη με γραμμικό μετατροπέα στην υψηλότερη συχνότητα χρησιμοποιώντας εγκάρσια κατεύθυνση μέσω του άνω βλεφάρου.
- ✓ Στα κουνέλια, το μέγεθος της κόρης είναι σχετικά μεγάλο και επομένως ήταν ανιχνεύσιμο σε λειτουργία B-mode. Τελικά, οι καταγραφές M-mode επικεντρώθηκαν στη δισδιάστατη εικόνα της κόρης και χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της PCV (**Εικόνα 64**).

Τυποποίηση βασικής πειραματικής διαδικασίας για την καταγραφή της ενδοκράνιας πίεσης

Μετά την τυποποίηση των αρχικών πειραματικών βημάτων (αναισθησία και διασωλήνωση του ζώου), καθώς και της χειρουργικής τεχνικής (διενέργεια κρανιοανατρήσεων, τοποθέτηση ενδοπαρεγχυματικού και επισκληρίδιου καθετήρα), ακολούθησε το βασικό κομμάτι του πειράματος για την καταγραφή της ενδοκράνιας πίεσης.

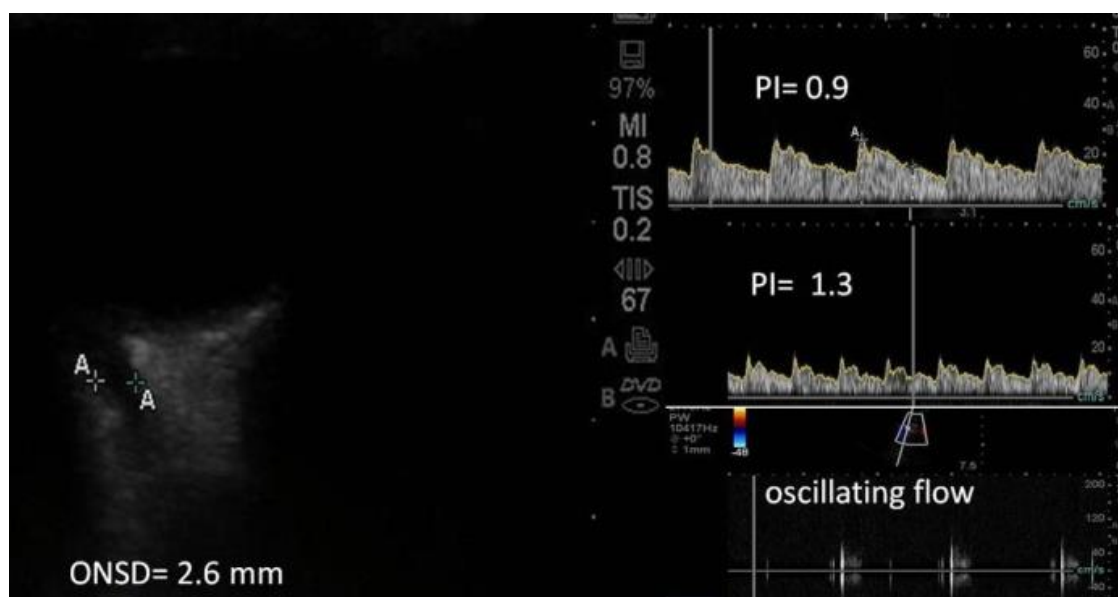
- ✓ Καταγραφή των τιμών αναφοράς της ICP, ONSD, TCD/PI, και της PCV με τον όγκο του ενδοπαρεγχυματικού καθετήρα για τη μέτρηση της ICP να είναι στο 0.1 και το μπαλόνι του καθετήρα Swan-Ganz στα 0.3 ml. Οι προαναφερθείσες τιμές καταχωρήθηκαν ως βασικές τιμές στην μετέπειτα στατιστική ανάλυση.
- ✓ Εν συνέχεια σταδιακά και διαδοχικά ακολούθησε αύξηση κατά 0.1 ml του αυτόλογου αίματος στο μπαλόνι του Swan-Ganz στον επισκληρίδιο χώρο με ρυθμό 0.1 ml ανά 5 min (0.1 ml, 0.2 ml, 0.3 ml κοκ) έως εμφανίσεως

αντίδρασης Cushing. Τέσσερα κουνέλια εμφάνισαν σημειολογία Cushing σε έγχυση αυτόλογου αίματος από 0.6 - 0.8 ml αίματος ενώ τα υπόλοιπα 16 πειραματόζωα εμφάνισαν την αντίδραση όταν έγινε έγχυση όγκου αίματος 1 ml. Ο εγκολεασμός στο 1ml έγχυσης αυτόλογου αίματος φάνηκε από τις τιμές της ενδοκράνιας πίεσης, τη μυδρίαση του ζώου και τις αιμοδυναμικές μεταβολές. Ως αποτέλεσμα, το 1 ml έγχυσης αυτόλογου αίματος χρησιμοποιήθηκε ως η υψηλότερη τιμή αναφοράς στη στατιστική ανάλυση.

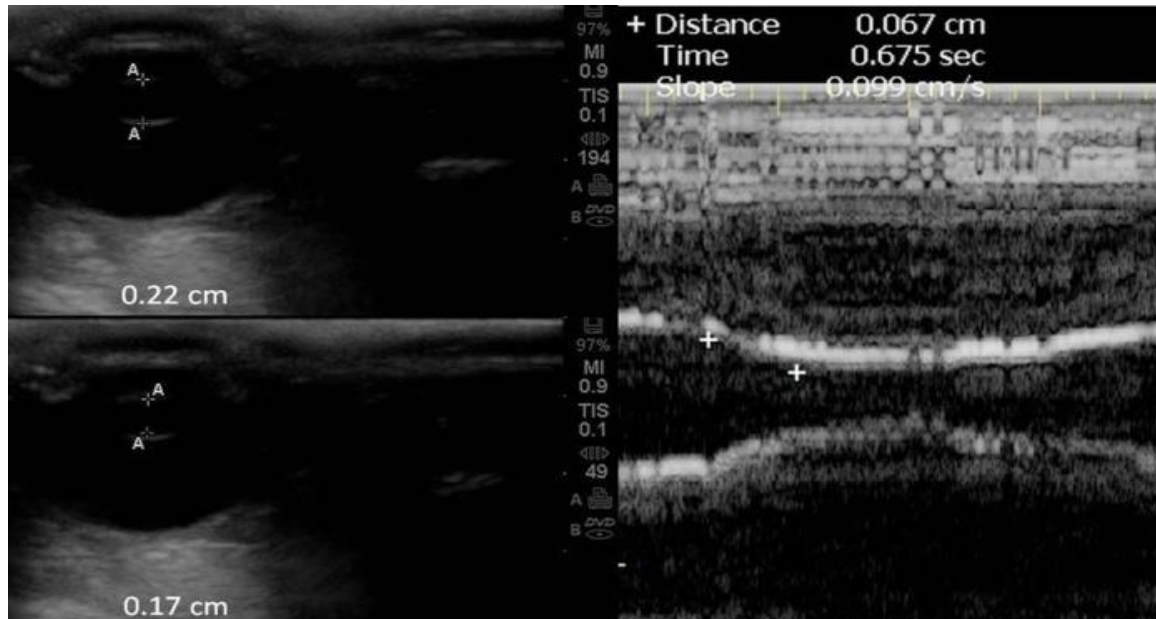
- ✓ Η αντίδραση Cushing διατηρήθηκε για 2-3 λεπτά σε όλα τα ζώα προκειμένου να επιτευχθεί μία εγκεφαλική κυκλοφορική παύση (Cerebral Circulatory Arrest – CCA). Ακολούθως από το μπαλόνι του καθετήρα αφαιρέθηκαν σταδιακά τα ml αυτόλογου αίματος.
- ✓ Η CCA καταγράφηκε στο Doppler όταν το σταδιακά επεκτεινόμενο επισκληρίδιο αιμάτωμα δημιουργούσε πίεση στο εγκεφαλικό παρέγχυμα.
- ✓ Η CCA τεκμηριώθηκε όταν ήταν εμφανείς οι συστολικές αιχμές ή η ταλαντευόμενη ροή στην MCA όπως προηγουμένως έχει περιγραφεί στη βιβλιογραφία.
- ✓ Σε κάθε στάδιο του σχηματισμού του επισκληρίδιου αιματώματος δόθηκαν 5-10 min ώστε να επιτευχθεί μία "σταθερή κατάσταση", καθώς τα περισσότερα ζώα χρειάστηκαν αύξηση των δόσεων των φαρμάκων προκειμένου να διατηρηθεί ικανό βάθος αναισθησίας. Επιπλέον, κρίθηκε απαραίτητη η ενδοφλέβια έγχυση μικρών ποσοτήτων φυσιολογικού ορού (10-80 ml) για διατήρηση επαρκούς συστολικής πίεσης.
- ✓ Στο τέλος της προαναφερθείσας "σταθερής κατάστασης" (περίπου 5-10 λεπτά μετά από κάθε έγχυση), ταυτόχρονη καταγραφή της ICP και των υπερηχοτομογραφικών μετρήσεων συμπεριελήφθησαν στην ανάλυση.
- ✓ Δύο σετ τριών αμφοτερόπλευρων U/S μετρήσεων κάθε παραμέτρου (PI, ONSD, PCV) πραγματοποιήθηκαν σε κάθε στάδιο της αναπαραγωγής του επισκληρίδιου αιματώματος και οι μέσες τιμές χρησιμοποιήθηκαν στην τελική ανάλυση.
- ✓ Καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας, πραγματοποιήθηκαν συνεχείς επεμβατικές καταγραφές της ICP, ενώ παρακολουθούνταν ο καρδιακός ρυθμός και η συστηματική αρτηριακή πίεση μέσω μιας αρτηριακής γραμμής που εισήχθη στην κεντρική ωτική αρτηρία και συνδέθηκε με μόνιτορ (Edwards Lifesciences, Irvine, CA).

Ταυτόχρονα υπήρχε καταγραφή του ηλεκτροκαρδιογραφήματος και της θερμοκρασίας από καθετήρα ορθού.

- ✓ Κατά τη φάση εμφάνισης της ενδοκράνιας υπέρτασης, όπως αυτή καταγράφηκε μέσω των κλινικών σημείων, παρατηρήθηκε ταυτόχρονη αύξηση των μετρήσεων από τον ενδοπαρεγχυματικό καθετήρα, καθώς επίσης και σημαντική αύξηση του PI και του ONSD μέσω του U/S. Σημαντική μείωση επίσης σημειώθηκε στην ταχύτητα συστολής της κόρης του οφθαλμού μετά από το PRL test. Αξίζει να σημειωθεί ότι η συνεχής αύξηση της ICP συνδυάστηκε με μία σταθερή αύξηση του PI έως τη στιγμή του εγκατεστημένου πλέον εγκεφαλικού εγκολεασμού οπότε και δεν μπορούσαν πλέον να καταγραφούν τιμές PI (Πίνακας 15,16).
- ✓ Πέντε ζώα κατέληξαν αμέσως μετά την ολοκλήρωση του πειράματος, ενώ τα υπόλοιπα 15 θανατώθηκαν με μια άπαξ δόση θειοπεντάλης.
- ✓ Σε όλα τα ζώα, το κρανίο διανοίχθηκε και εξετάστηκε ο εγκέφαλος για πιθανές συνοδές ενδοπαρεγχυματικές βλάβες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα.



Εικόνα 63. Αριστερά: Μέτρηση οπτικού νεύρου στα 2.6 mm μετά από έγχυση αυτόλογου αίματος στα 0.8 mL (“dark stripe” μέθοδος) και ICP στα 30 mm Hg. Δεξιά πάνω: TCCD κυματομορφές / φυσιολογικό PI 0.9 μετά από έγχυση αυτόλογου αίματος 0.1 mL και ICP 7 mm Hg. Δεξιά μέσο: TCCD κυματομορφές / αυξημένο PI 1.3 μετά από έγχυση αυτόλογου αίματος 0.6 mL και ICP 21 mm Hg. Δεξιά κάτω: TCCD κυματομορφές / ταλαντούμενη ροή μετά από την αντίδραση Cushing σε ένα 1 ml αυτόλογου αίμα και ICP 40 mm Hg.



Εικόνα 64. Αριστερά πάνω: Φυσιολογικό μέγεθος κόρης στην ηρεμία στα 22 mm Αριστερά κάτω: Μέγεθος κόρης στα 17 mm μετά από PRL test σε B-mode. Δεξιά: Φυσιολογική ταχύτητα συστολής κόρης που μετράται από την κλίση σε M-mode ($V=0.09$ cm/s μετά από έγχυση αίματος 0.1 ml και ICP 8 mmHg).

Πίνακας 15. Καταγραφόμενες τιμές μετά την έγχυση 1 ml αυτόλογου αίματος	
Ενδοκράνια πίεση (ICP) (mmHg)	5.85 (5.57 - 6.12)
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	83.40 (80.78 - 86.01)
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	49.10 (48.70 - 49.49)
Δείκτης σφυγμικότητας (Pulsatility Index, PI) (mm)	0.70 (0.64 - 0.76)
Διάμετρος ελύτρου οπτικού νεύρου (ONSD) (mm)	1.73 (1.63 - 1.83)
Μέγιστη διάμετρος κόρης οφθαλμού (mm)	2.29 (2.24 - 2.33)
Ελάχιστη διάμετρος κόρης οφθαλμού (mm)	1.59 (1.54 - 1.63)
Ταχύτητα συστολής κόρης οφθαλμού (cm/s)	0.089 (0.084 - 0.098)

Πίνακας 16. Καταγραφόμενες τιμές μετά την έγχυση 1 ml αυτόλογου αίματος	
Ενδοκράνια πίεση (ICP) (mmHg)	42.20 (41.34 - 43.05)
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	199.30 (195.28 - 203.31)
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	103.40 (101.31 - 105.48)
Δείκτης σφυγμικότητας (Pulsatility Index, PI) (mm)	Ταλαντευόμενη ροή (PI>7)
Διάμετρος ελύτρου οπτικού νεύρου (ONSD) (mm)	2.78 (2.64 - 2.92)
Μέγιστη διάμετρος κόρης οφθαλμού (mm)	2.33 (2.26 - 2.40)
Ελάχιστη διάμετρος κόρης οφθαλμού (mm)	2.33 (2.26 - 2.40)
Ταχύτητα συστολής κόρης οφθαλμού (cm/s)	0.0 (Fixed pupil)

Στατιστική ανάλυση

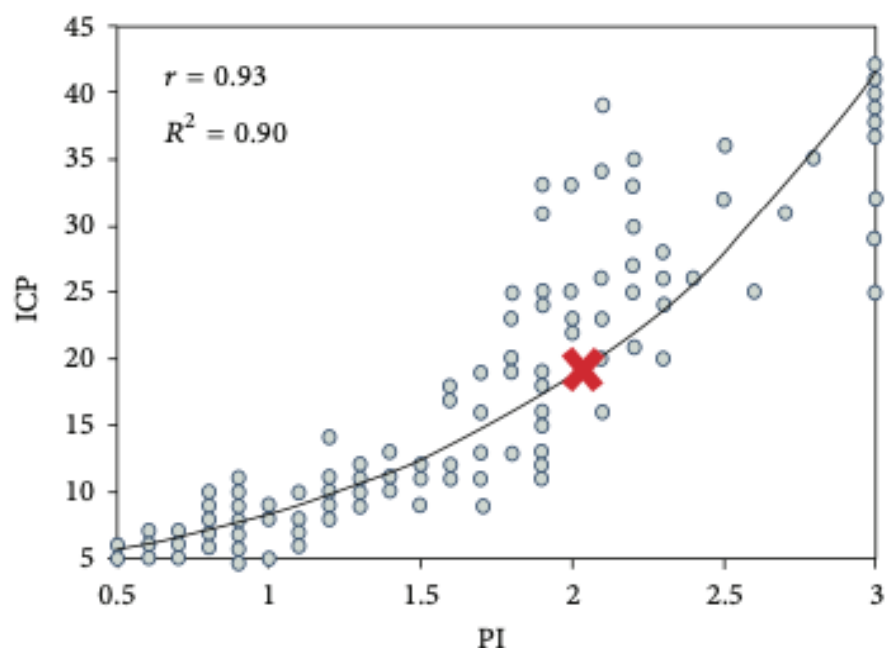
Τα δεδομένα παρουσιάζονται με τη μορφή της μέσης τιμής \pm τυπική απόκλιση (SD), ενώ αντίστοιχα υπολογίστηκαν τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (CI). Οι διαφορές μεταξύ των τιμών των υπό μελέτη δεικτών νευροπαρακολούθησης (PI, ONSD και PCV) στο σημείο αναφοράς σε σύγκριση με τον υψηλότερο όγκο έγχυσης του EDH στο 1 ml αξιολογήθηκαν με παραμετρικές μεθόδους για σύγκριση δύο μέσων (paired t-test).

Η σχέση ανάμεσα σε κάθε υπερηχογραφική παράμετρο και στις επεμβατικές μετρήσεις της ICP αξιολογήθηκε για τη γραμμικότητά της χρησιμοποιώντας τα σχετικά διαγράμματα διασποράς (scatter plots), ενώ η ισχύς και η κατεύθυνση της σχέσης υπολογίστηκαν με το δείκτη συσχέτισης Pearson (Pearson's coefficient). Προκειμένου να αξιολογηθεί η σχετική επίδραση της κάθε U/S μεταβλητής σε ένα συγκεκριμένο αποτέλεσμα (όπως είναι η ενδοκράνια πίεση στην παρούσα φάση), χρησιμοποιήσαμε τη γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης και ως εκ τούτου διατυπώθηκαν ανάλογες εξισώσεις πρόβλεψης βάσει του μοντέλου. Λόγω του ότι οι προαναφερθείσες συσχετίσεις των U/S μεταβλητών και της ICP ήταν εκθετικές παρά ευθείες γραμμικές, χρησιμοποιήσαμε την εκθετική καμπύλη εξίσωσης $\log(Y) = b_0 + b_1 * X$ όπου "Y" είναι η εξαρτημένη μεταβλητή (πχ η ICP), b_0 είναι το η διαφορά ύψους όταν $x=0$, b_1 είναι η κλίση της καμπύλης και X είναι η ανεξάρτητη μεταβλητή (PI, ONSD και PCV). Οι λαμβανόμενες βάσει του μοντέλου εξισώσεις πρόβλεψης αξιολογήθηκαν αντίστοιχα μέσω ελέγχου καλής εφαρμογής (goodness of fit). Όλοι οι έλεγχοι ήταν δίπλευροι (two-sided) και ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το $P \leq 0.05$. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το λογισμικό MedCalc 12 Software.

Αποτελέσματα

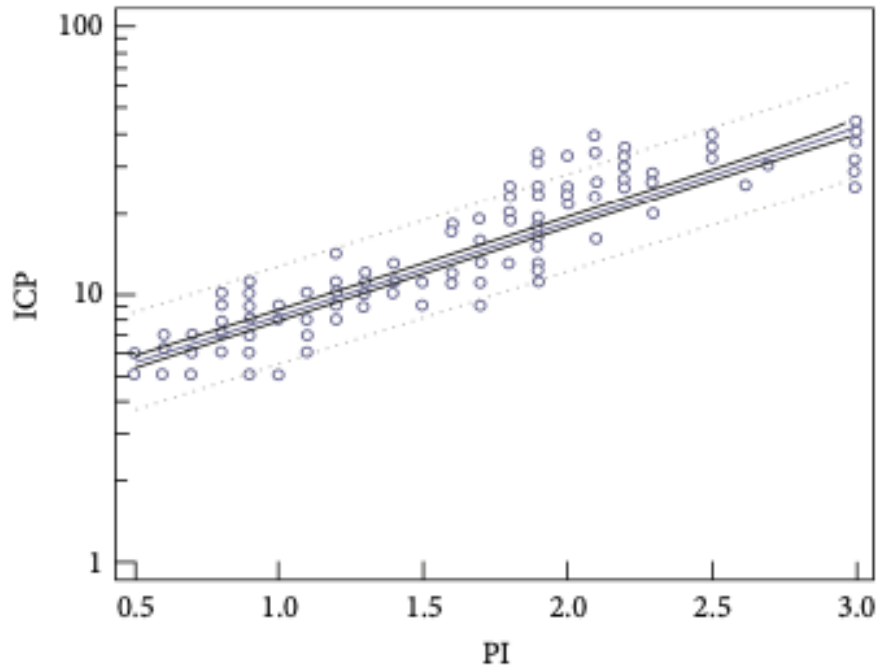
Στο τέλος της πειραματικής διαδικασίας διανοίχθηκε το κρανίο σε έκαστο κουνέλι προκειμένου να διαπιστωθεί η παρουσία αλλοιώσεων στη σκληρή μήνιγγα ή τον εγκέφαλο που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα. Ο εκτιμώμενος όγκος του ενδοκράνιου περιεχομένου ήταν περίπου 20 ml. Τέσσερα κουνέλια παρουσίασαν αντίδραση τύπου Cushing στα 0.6 έως 0.8 ml εγχυόμενου αυτόλογου αίματος, ενώ τα υπόλοιπα δεκαέξι ζώα εμφάνισαν την ίδια αντίδραση στο 1 ml έγχυσης αυτόλογου αίματος. Τα μετρούμενα μεγέθη τόσο από την επεμβατική ICP όσο και από τη χρήση του U/S παρουσιάζονται στους πίνακες. Οι τιμές της επεμβατικής ICP, η ONSD και το PI αυξήθηκαν σημαντικά στο 1 ml όγκου EDH σε σύγκριση με τις βασικές τιμές πριν

τη δημιουργία του αιματώματος. Οι τιμές PI στο 1 ml EDH (ICP > 40 mm Hg) ξεπέρασαν το 7, ενώ η ταλαντευόμενη ροή ήταν το κύριο εύρημα που επιβεβαίωσε την CCA, ενώ οι κόρες ήταν διεσταλμένες και χωρίς αντίδραση στο φως (PCV = 0 cm/s). Η σχέση μεταξύ των υπερηχογραφικών δεικτών νευροπαρακολούθησης και των μετρήσεων της επεμβατικής ICP μελετήθηκαν με μοντέλα ανάλυσης παλινδρόμησης (regression analysis), όπως αναφέρθηκε προηγουμένως. Οι τιμές PI απεικονίστηκαν σε διάγραμμα διασποράς σε σχέση με την ICP, υποδεικνύοντας μία εκθετική σχέση όπως φαίνεται στο διάγραμμα (Εικόνα 65).



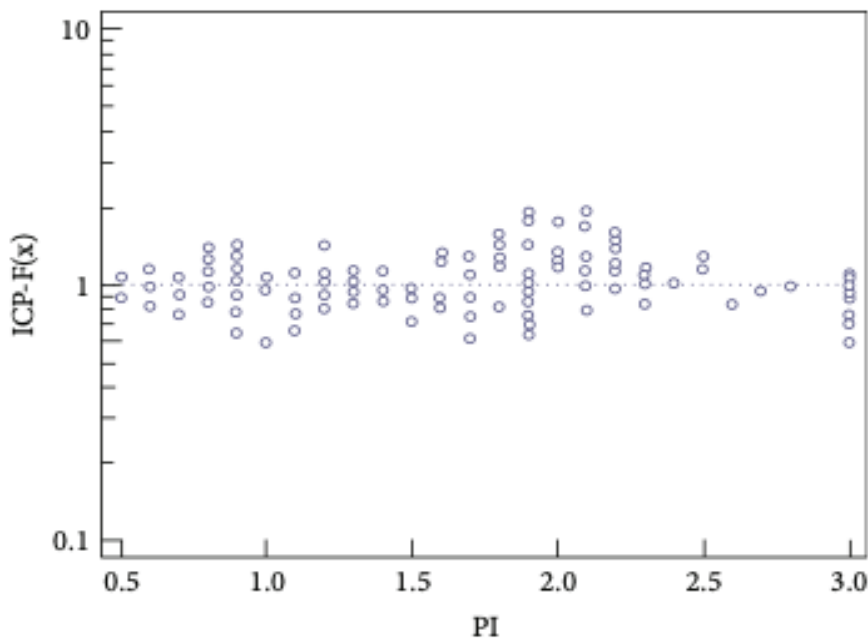
Εικόνα 65. Διάγραμμα διασποράς μεταξύ PI και ICP (mmHg) που υποδεικνύει μία θετική εκθετική σχέση μεταξύ τους.

Καθώς ο όγκος του επισκληρίδιου αιματώματος και κατά συνέπεια οι τιμές της ICP αυξάνονταν σταδιακά, μια σταθερή αύξηση στις τιμές του PI ήταν εμφανής μέχρι το σημείο του εγκεφαλικού εγκολεασμού όπου παρατηρήθηκε ταλαντευόμενη ροή (δεν καταγράφηκαν τιμές PI, καθώς αυτές υπερέβαιναν κατά πολύ την υπερηχογραφική κλίμακα που χρησιμοποιήθηκε στην ανάλυση). Ιδιαίτερα η κατανομή των δεδομένων του PI φάνηκε να είναι πιο διάσπαρτη για τιμές ICP πάνω από 20 mm Hg σε σύγκριση με τιμές μικρότερες των 20 mm Hg, ενώ ταυτόχρονα παρατηρήθηκε μια ισχυρά θετική συσχέτιση μεταξύ του PI και της ICP ($r=0.93$; 95% CI 0.91-0.95; $P<0.001$) (Εικόνα 66).



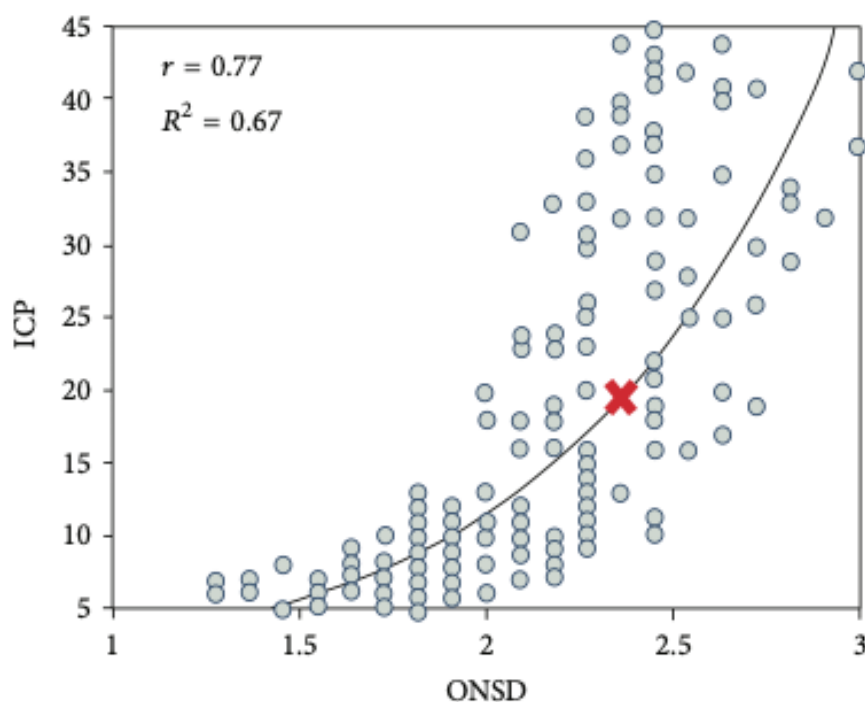
Εικόνα 66. Μοντέλο ανάλυσης παλινδρόμησης: οι κουκίδες αντιπροσωπεύουν τις πραγματικές μετρήσεις, η μπλε γραμμή στη μέση αναπαριστά τις υπολογιζόμενες βάσει του μοντέλου τιμές και οι στικτές γραμμές τα 95% διαστήματα αξιοπιστίας.

Η βάση του μοντέλου εξίσωση πρόβλεψης της ICP ως προς το δείκτη PI ήταν $\log(\text{ICP}) = 0.63 + 0.30 \times \text{PI}$. Η εξίσωση πρόβλεψης επιβεβαιώθηκε περαιτέρω μέσω ελέγχου καλής προσαρμογής (συντελεστής προσδιορισμού $r^2 = 0.84 \pm 0.076$; $P < 0.001$) (**Εικόνα 67**).



Εικόνα 67. Έλεγχος καλής εφαρμογής για τη βασισμένη στο μοντέλο εξίσωση πρόβλεψης που υπολογίζει την εγγύτητα των προβλεπόμενων τιμών (κουκίδες) ως προς τις πραγματικές μετρήσεις (διακεκομμένη μπλε γραμμή).

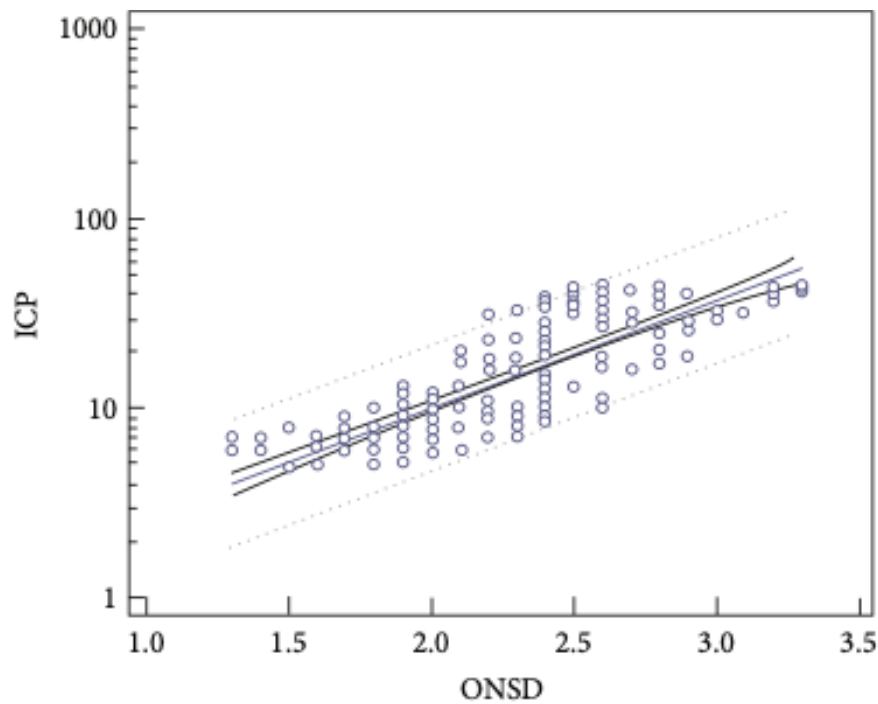
Αντίστοιχα, οι τιμές της ONSD απεικονίστηκαν ως προς τις τιμές της ICP και κατέδειξαν μια σταδιακή αύξηση καθώς οι τιμές του επισκληρίδιου αιματώματος αυξάνονταν. Επίσης οι τιμές της ONSD έδειξαν μια εκθετική συσχέτιση με τις τιμές της ICP (ελαφρώς διαφορετική σε σύγκριση με το διάγραμμα του δείκτη PI), ενώ μια συνολικά ισχυρή θετική συσχέτιση ήταν έκδηλη ($r = 0.75$; 95% CI 0.68-0.80; $P < 0.001$) (Εικόνα 68, 69).



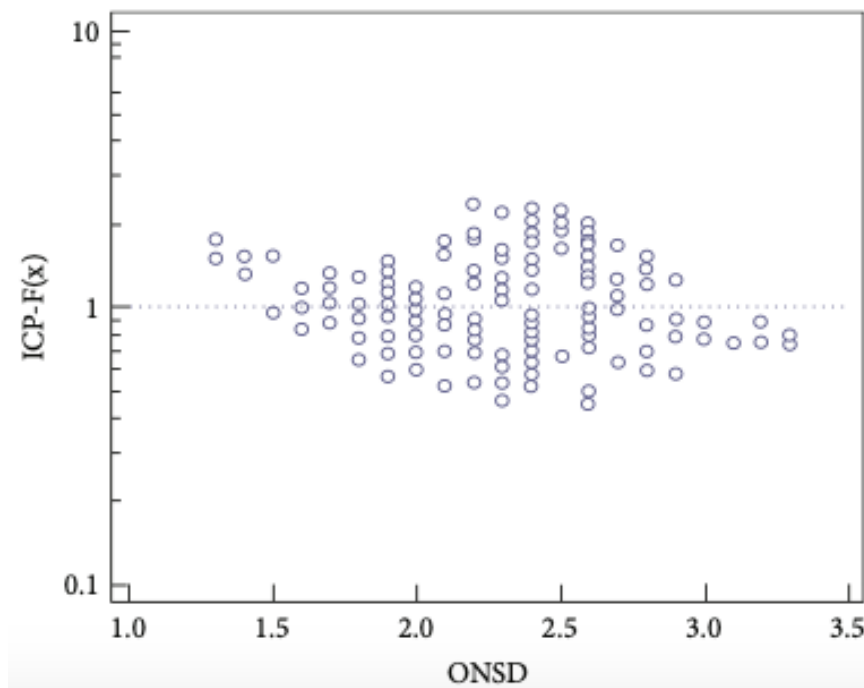
Εικόνα 68. Η ONSD σε mm απεικονιζόμενη σε διάγραμμα διασποράς έναντι της ICP (mm Hg); Το διάγραμμα διασποράς απεικονίζει μια θετική εκθετική συσχέτιση μεταξύ των δυο μεταβλητών (ελαφρώς διαφορετική σε σχέση με το διάγραμμα της PI) παρά μια ακριβή γραμμική συσχέτιση.

Η κατανομή των δεδομένων της διαμέτρου του οπτικού νεύρου επέδειξε ένα μάλλον διαφορετικό πρότυπο σε σύγκριση με τα δεδομένα του PI, καθώς τα πρώτα επίσης αυξάνονταν σταδιακά αλλά με ένα κλιμακωτό τρόπο [Εικόνες 6 (α) and 7 (α)].

Η βάση του μοντέλου εξίσωση πρόβλεψης της ICP ως προς την ONSD ήταν $\log(ICP) = 0.27 + 0.35 \times ONSD$. Η τελευταία επιβεβαιώθηκε περαιτέρω μέσω ελέγχου καλής εφαρμογής ($r^2 = 0.62 \pm 0.119$; $P < 0.001$) (Εικόνα 70).

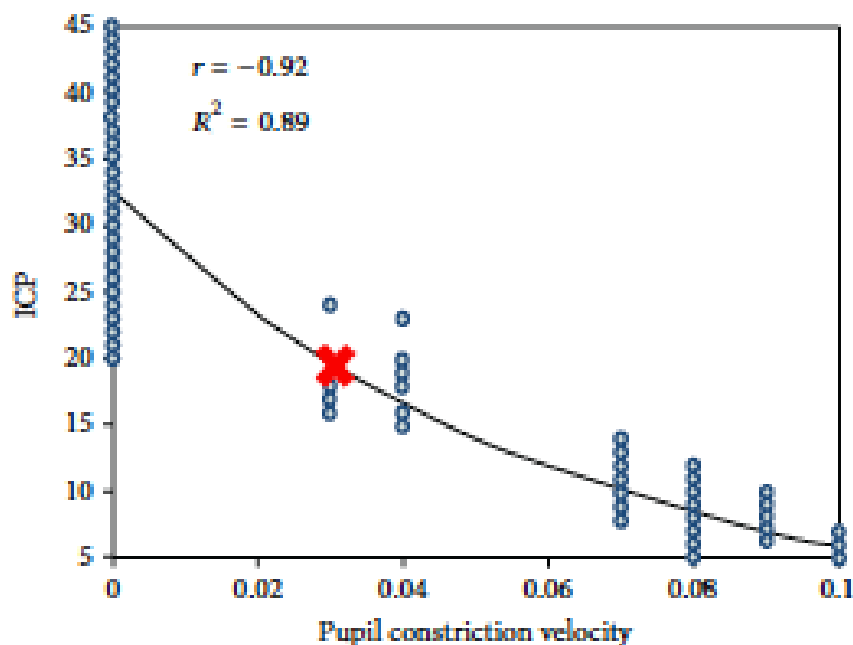


Εικόνα 69. Μοντέλο ανάλυσης παλινδρόμησης: οι κουκίδες αντιπροσωπεύουν τις πραγματικές μετρήσεις, η μπλε γραμμή στη μέση αναπαριστά τις υπολογιζόμενες βάσει του μοντέλου τιμές και οι στικτές γραμμές τα 95% διαστήματα αξιοπιστίας.



Εικόνα 70. Έλεγχος καλής εφαρμογής για τη βασιζόμενη στο μοντέλο εξίσωση πρόβλεψης που υπολογίζει την εγγύτητα των προβλεπόμενων τιμών (κουκίδες) ως προς τις πραγματικές μετρήσεις (διακεκομμένη μπλε γραμμή).

Τέλος, η PCV ανέδειξε επίσης μια εκθετική σχέση ως προς την ICP, ενώ το πρότυπο της κατανομής των δεδομένων της προσομοίαζε το διάγραμμα διασποράς της ONSD (Εικόνα 71).

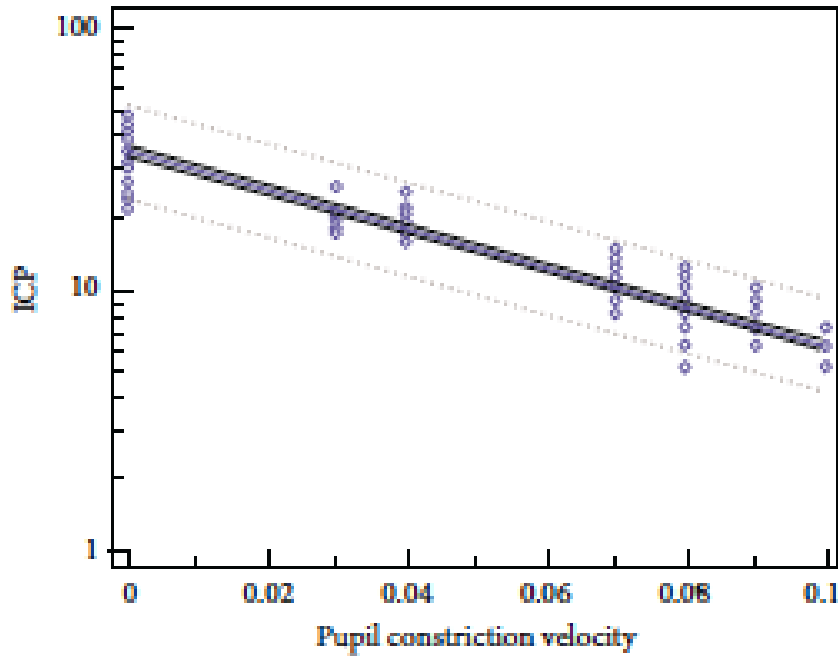


Εικόνα 71. Η ταχύτητα συστολής της κόρης σε cm/sec απεικονιζόμενη σε διάγραμμα διασποράς έναντι της ICP (mm Hg); Το διάγραμμα διασποράς απεικονίζει μια αρνητική εκθετική συσχέτιση μεταξύ των δυο μεταβλητών παρά μια ακριβή γραμμική συσχέτιση.

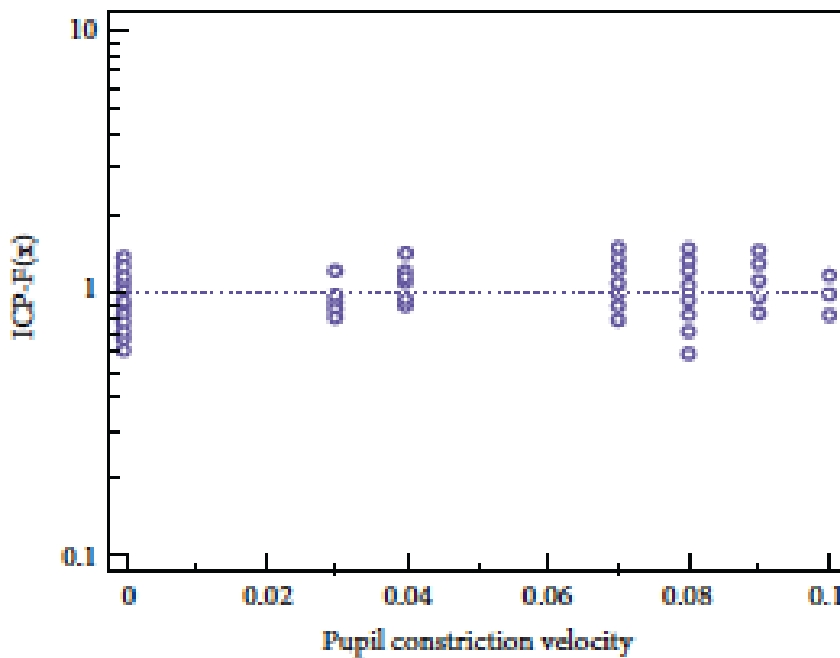
Υψηλότερες τιμές ICP είχαν ως αποτέλεσμα βραδύτερη συστολή της κόρης κατά τη διάρκεια του PLR test, και επομένως η PCV σταδιακά μειώθηκε. Μια ισχυρά αρνητική συσχέτιση μεταξύ της PCV και της ICP ήταν εμφανής ($r = -0.87$; 95% CI $-0.90-0.83$; $P < 0.001$; (Εικόνα 72).

Η βάσει του μοντέλου εξίσωση πρόβλεψης της ICP ως προς την PCV ήταν $\log(ICP) = 1.27 + (-0.45) \times PCV$, η οποία επιβεβαιώθηκε περαιτέρω μέσω ελέγχου καλής εφαρμογής ($r^2 = 0.78 \pm 0.09$; $P < 0.001$) (Εικόνα 73).

Εν κατακλείδι, καταγράφηκαν οι βάσει του μοντέλου στατιστικά σημαντικές εξισώσεις πρόβλεψης της ICP που προέκυψαν από τους τρεις υπό μελέτη υπερηχογραφικούς δείκτες νευροπαρακολούθησης. Το να υπολογιστεί μια συνδυαστική εξίσωση πρόβλεψης της ICP χρησιμοποιώντας και τους τρεις υπερηχογραφικούς δείκτες δεν κατέστη εφικτό λόγω του μικρού δείγματος της ομάδας μελέτης και του περιορισμένου συνολικού αριθμού υπερηχογραφικών μετρήσεων.



Εικόνα 72. Μοντέλο ανάλυσης παλινδρόμησης: οι κουκίδες αντιπροσωπεύουν τις πραγματικές μετρήσεις, η μπλε γραμμή στη μέση αναπαριστά τις υπολογιζόμενες βάσει του μοντέλου τιμές και οι στικτές γραμμές τα 95% διαστήματα αξιοπιστίας.



Εικόνα 73. Έλεγχος καλής εφαρμογής για τη βασισόμενη στο μοντέλο εξίσωση πρόβλεψης που υπολογίζει την εγγύτητα των προβλεπόμενων τιμών (κουκίδες) ως προς τις πραγματικές μετρήσεις (διακεκομμένη μπλε γραμμή).

Συζήτηση

Η επεμβατική μέθοδος μέτρησης της ενδοκράνιας πίεσης αποτελεί τη μέθοδο εκλογής σε ασθενείς με σοβαρή τραυματική βλάβη εγκεφάλου. Η καταγραφή της ICP θα πρέπει να εφαρμόζεται σε όλους τους ασθενείς με GCS 8/15 και παθολογικά ευρήματα στην αξονική τομογραφία εγκεφάλου. Επίσης θα πρέπει να εφαρμόζεται σε ασθενείς με σοβαρή τραυματική βλάβη εγκεφάλου (GCS 3-8) και φυσιολογική αξονική τομογραφία εγκεφάλου όταν συνυπάρχουν δύο ή περισσότεροι από τους ακόλουθους παράγοντες: ηλικία > 40, ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη παθολογική κάμψη/έκταση, συστολική αρτηριακή πίεση < 90 mmHg. Τέλος προτείνεται η καταγραφή της ICP σε τραυματίες με μέτρια (GCS 9-12) έως σοβαρή τραυματική βλάβη εγκεφάλου που δεν μπορούν να αξιολογηθούν νευρολογικά σε συστηματική βάση. Για όλους τους υπόλοιπους ασθενείς οι ενδείξεις της επεμβατικής ICP παραμένουν υπό συζήτηση [255, 256].

Τα πλεονεκτήματα της επεμβατικής ICP έχουν να κάνουν κυρίως με τη συνεχή καταγραφή και μέτρηση της ενδοκράνιας πίεσης, την έγκαιρη ενημέρωση για τυχούσες αλλαγές στον ασθενή και την καθοδηγούμενη με βάση τη CPP θεραπευτική προσέγγιση. Ωστόσο, η επεμβατική μέτρηση της ICP έχει δυνητικές επιπλοκές, όπως η λοίμωξη και η αιμορραγία και ενίοτε αντενδείξεις στην εφαρμογή της (λήψη αντιπηκτικών, θρομβοπενία).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει το γεγονός ότι σε μία πολυκεντρική μελέτη σε ασθενείς με σοβαρή TBI αναδείχθηκε ότι η θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με βάση τη διατήρηση της καταγραφόμενης ICP σε 20 mm Hg ή λιγότερο, δεν υπερέιχε σε σχέση με τη θεραπεία που βασίστηκε στις απεικονιστικές εξετάσεις και την κλινική εξέταση [134].

Οι παραπάνω λόγοι αποτέλεσαν ίσως το έναυσμα για την ανάπτυξη μη επεμβατικών μεθόδων υπερηχοτομογραφικής νευροπαρακολούθησης [255, 256].

Οι στρατηγικές νευροπαρακολούθησης μπορεί πράγματι να αλλάξουν στο εγγύς μέλλον καθώς τόσο οι εντατικολόγοι όσο και οι νευροχειρουργοί σταδιακά απομακρύνονται από μία διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση που θα βασίζεται στην ICP και προσανατολίζονται σε κλινικές πρακτικές με βάση την CPP. Εκτός από τις U/S τεχνικές, πλήθος άλλων μη επεμβατικών μεθόδων που υπολογίζουν την ICP βασισμένα σε φυσιολογικά και ανατομικά χαρακτηριστικά του εγκεφάλου έχουν ήδη περιγραφεί, μεταξύ των οποίων η αξονική και η μαγνητική τομογραφία, η εγγύς υπέρυθρη φασματοσκοπία, τα οπτικά προκλητά δυναμικά κ.ά. [255, 256].

Οι U/S τεχνικές νευροπαρακολούθησης έχουν ήδη κερδίσει έδαφος στην κλινική πράξη στις μονάδες εντατικής θεραπείας καθώς αφενός υπάρχει ευρεία διαθεσιμότητα υπερήχων πολλαπλών χρήσεων και αφετέρου τα συστήματα αυτά παρέχουν ταχεία και παρά την κλίνη του ασθενούς εκτίμηση. Οι U/S μέθοδοι αυτοί δεν έχουν επιπλοκές ή ανεπιθύμητες ενέργειες, είναι οικονομικές, μπορούν να επαναληφθούν όσες φορές το επιθυμούμε και εκτιμούν σε πραγματικό χρόνο την αιμοδυναμική κατάσταση των αρτηριών του εγκεφάλου. Ωστόσο, η πλήρης εφαρμογή των U/S τεχνικών νευροπαρακολούθησης σε ασθενείς με TBI δεν έχει ακόμα πλήρως καθιερωθεί ή τυποποιηθεί.

Σε αυτή την πειραματική μελέτη, αναπαραγάγαμε τη δημιουργία ενός μοντέλου επισκληρίδιου αιματώματος με σκοπό να μελετήσουμε τη σχέση της επεμβατικής ICP με την ταυτόχρονη καταγραφή των U/S παραμέτρων νευροπαρακολούθησης. Το σταδιακά αυξανόμενο αιμάτωμα δημιούργησε ένα πειστικό φαινόμενο στον εγκέφαλο των πειραματόζωων το οποίο χρειάστηκε να φτάσει το 1 ml προκειμένου να προκαλέσει αντίδραση Cushing στην πλειονότητα των ζώων (4 κουνέλια > σημειολογία Cushing στα 0.6 - 0.8 ml αίματος, 16 κουνέλια > σημειολογία Cushing στο 1 ml αίματος).

Σε μία προηγούμενη δημοσιευμένη μελέτη μας η αντίδραση Cushing επιτεύχθηκε σε μικρότερο όγκο αιματώματος (0.5-0.6 ml) [257]. Η διαφορά αυτή μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι σε αυτή τη μελέτη η πειραματική διαδικασία τροποποιήθηκε, καθώς όλα τα κουνέλια διασωληνώθηκαν και τέθηκαν σε μηχανικό αερισμό με αποτέλεσμα τη βαθύτερη καταστολή τους. Επιπλέον, ο όγκος της κρανιακής κοιλότητας των ζώων που μετρήθηκε σε αυτή τη μελέτη ήταν μεγαλύτερος σε σύγκριση με αυτόν που καταγράφηκε στην προηγούμενη (20 έναντι 13 ml).

Σε κάθε στάδιο του σχηματισμού του επισκληρίδιου αιματώματος δόθηκαν 5-10 min ώστε να επιτευχθεί μία "σταθερή κατάσταση", καθώς τα περισσότερα ζώα χρειάστηκαν αύξηση των δόσεων των φαρμάκων προκειμένου να διατηρηθεί ικανό βάθος αναισθησίας. Η αντίδραση Cushing διατηρήθηκε για 2-3 λεπτά σε όλα τα ζώα προκειμένου να επιτευχθεί μία εγκεφαλική κυκλοφορική παύση (Cerebral Circulatory Arrest – CCA). Σε όλα τα ζώα, το κρανίο διανοίχθηκε και εξετάστηκε ο εγκέφαλος για πιθανές συνοδές ενδοπαρεγχυματικές βλάβες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα. Η CCA τεκμηριώθηκε όταν ήταν εμφανείς οι συστολικές αιχμές ή η ταλαντευόμενη ροή στην MCA και η μυδρίαση χωρίς φωτοκινητικό αντανακλαστικό.

Πέντε ζώα κατέληξαν αμέσως μετά την ολοκλήρωση του πειράματος, ενώ τα υπόλοιπα δεκαπέντε θανατώθηκαν με μια άπαξ δόση θειοπεντάλης.

Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη συγκεκριμένη μελέτη υποδεικνύουν μία στατιστικά σημαντική, καθοδηγούμενη από το συγκεκριμένο μοντέλο, εκτίμηση της ICP που προήλθε από την καταγραφή των PI, ONSD, και PCV.

Ωστόσο, η εκθετική σχέση μεταξύ όλων των υπερηχοτομογραφικών δεδομένων και της επεμβατικής ICP υποστηρίζει ότι τα τρέχοντα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή και στο πλαίσιο του συγκεκριμένου πειραματικού μοντέλου. Το TCCD είναι μία εξειδικευμένη εξέταση που υπερέρχει του συμβατικού διακρανιακού U/S, καθώς αναδεικνύει τις ενδοκράνιες αρτηρίες σε B-mode, ενώ διατηρεί τη δυνατότητα να μετρά ταχύτητες με Doppler (έγχρωμο υπερηχογράφημα Duplex).

Ο δείκτης PI προκύπτει από την κυματομορφή TCCD, όπως έχει ήδη αναφερθεί σε προηγούμενη ενότητα. Το TCCD μπορεί να ανιχνεύσει διαφοροποιήσεις της εγκεφαλικής αιματικής ροής που προκαλούνται από υψηλή ICP και επομένως να αναγνωρίσει ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο να αναπτύξουν εγκεφαλική ισχαιμία και/ή οίδημα σε αρχικά στάδια TBI [255, 256].

Ωστόσο, η απουσία ακουστικών παραθύρων μπορεί να συμβεί στο 5 με 13% των περιπτώσεων. Ακόμα, είναι ευρέως γνωστό ότι οι ταχύτητες ροής του TCCD δεν αντιπροσωπεύουν εξ ορισμού επακριβώς την εγκεφαλική αιματική ροή [258-260]. Προηγούμενες μελέτες έχουν συνδέσει το PI με την απομακρυσμένη αντίσταση των εγκεφαλικών αγγείων προτείνοντας ότι ένα αυξημένο PI υποδηλώνει αυξημένη αντίσταση και το αντίστροφο [261,262]. Άλλες πάλι μελέτες υποστηρίζουν ότι η σχέση μεταξύ PI και αγγειακών αντιστάσεων δεν είναι ισχυρή και επομένως το PI δεν αποτελεί απόλυτο δείκτη εκτίμησης των αντιστάσεων [263,264].

Προηγούμενες μελέτες με πειραματικά μοντέλα στις οποίες οι αγγειακές αντιστάσεις ελέγχθηκαν με ελεγχόμενο τρόπο υπό διαφορετικές φυσιολογικές καταστάσεις, όπως η αύξηση του αρτηριακού PCO₂ ή η μείωση του CPP, πρότειναν ότι το PI δεν μπορεί να ερμηνεύεται απλώς ως δείκτης εγκεφαλικής αγγειακής αντίστασης αλλά στο πλαίσιο συνδυασμένων αλλαγών τόσο των αγγειακών αντιστάσεων όσο και της ενδοτικότητας των μεγάλων εγκεφαλικών αγγείων [258-260, 264, 265].

Τα αποτελέσματα στη δική μας μελέτη κατέδειξαν μια βαθμιαία και συνεχή αύξηση του PI σε συνάρτηση με την αύξηση της ICP κάτι που είναι σύμφωνο με την υπάρχουσα βιβλιογραφία [258-260,265]. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η κατανομή των δεδομένων PI ήταν πιο διάσπαρτη σε τιμές ICP πάνω από 20 mm Hg.

Αυτό ίσως να μπορεί να εξηγηθεί από την απώλεια της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης πάνω από τις προαναφερθείσες τιμές ICP όπως και ήδη άλλες ομάδες έχουν επισημάνει στο παρελθόν [258-260, 264, 265]. Η υψηλή συσχέτιση των τιμών PI με τις μετρήσεις της επεμβατικής ICP σε αυτή τη μελέτη μπορεί να αποδοθεί στο συγκεκριμένο πειραματικό παθοφυσιολογικό σενάριο: η αναπαραγωγή του επισκληρίδιου αιματώματος προκάλεσε πιεστικό φαινόμενο (mass effect) το οποίο σταδιακά οδήγησε στον εγκεφαλικό εγκολεασμό. Λαμβάνοντας υπόψη τον μικρό όγκο του εγκεφάλου του κουνελιού και της κρανιακής κοιλότητας, το επεκτεινόμενο επισκληρίδιο αιμάτωμα είχε ως αποτέλεσμα την άμεση πίεση στον κύκλο του Willis. Επομένως, η αιματική ροή στον ηχογένεια της MCA επηρεάστηκε με ευθύ τρόπο. Ωστόσο, η παθοφυσιολογία της TBI μπορεί να είναι εξαιρετικά μεταβλητή (αιμάτωμα, οίδημα, ισχαιμία, απώλεια αυτορρύθμισης κ.ά.) στα κλινικά σενάρια πραγματικού χρόνου [258-260, 264-266]. Παρά τις προαναφερθείσες εγγενείς και τεχνικούς περιορισμούς του TCCD, το PI παραμένει μία ιδιαίτερα χρήσιμη παράμετρος νευροπαρακολούθησης όταν λαμβάνονται υπόψιν τα εξατομικευμένα χαρακτηριστικά και η παθολογία του ασθενούς ώστε οι μετρήσεις να αντιπροσωπεύουν επακριβώς την εκάστοτε κλινική οντότητα [255, 256, 266].

Επίσης τα αποτελέσματα σε αυτή τη μελέτη έδειξαν ότι οι μετρήσεις του ONSD σχετίστηκαν θετικά με την αύξηση της ICP. Η μέτρηση ONSD πραγματοποιήθηκε ως αυτόνομη υπερηχοτομογραφική εξέταση στον οφθαλμό σε συνάρτηση με τη γνωστή, ύποπτη ή αναμενόμενη αύξηση της ICP. Το πρωτόκολλο της εξέτασης είναι αρκετά απλό ώστε να επιτρέπει τη γρήγορη και παρά την κλίνη αξιολόγηση του ασθενούς σε επείγουσες καταστάσεις με ταχέως αυξανόμενη ICP [266, 267].

Η αύξηση του ONSD σε περιπτώσεις ενδοκράνιας υπέρτασης αποδίδεται κυρίως στο γεγονός ότι ο χώρος μεταξύ του ελύτρου οπτικού νεύρου και του ίδιου του νεύρου περιέχει εγκεφαλονωτιαίο υγρό το οποίο επικοινωνεί με τον υπόλοιπο υπαραχνοειδή χώρο του εγκεφάλου. Σε αυτή τη μελέτη, η υπερηχογραφική διαφοροποίηση μεταξύ του οπτικού νεύρου και του χώρου που περικλείει το νεύρο με ENY ήταν τεχνικά δύσκολη. Προκειμένου να τυποποιηθούν οι μετρήσεις και να διασφαλιστεί η αναπαραγωγή τους, σε όλες τις περιπτώσεις εφαρμόστηκε η μέθοδος ανίχνευσης της «σκοτεινής λωρίδας» Τα αποτελέσματα επιβεβαίωσαν μια στατιστικά σημαντική πρόβλεψη βάσει μοντέλου εξίσωση της ICP όπως προέκυψε από τις μετρήσεις του ONSD.

Η κατανομή των δεδομένων του ONSD παρουσιάστηκε με ένα διαφορετικό μοτίβο σε

σύγκριση με τα δεδομένα του PI, καθώς τα δεδομένα του ONSD αυξήθηκαν σταδιακά αλλά με κλιμακωτό (“step-like”) τρόπο που είναι σύμφωνος με προηγούμενες κλινικές μελέτες [266].

Σε αυτή τη μελέτη, παρουσιάστηκαν για πρώτη φορά πειραματικά δεδομένα σχετικά με την υπερηχοτομογραφική εκτίμηση του φωτοκινητικού αντανακλαστικού και της ταχύτητας συστολής της κόρης του οφθαλμού.

Τα αποτελέσματα σε αυτή τη μελέτη κατέδειξαν ότι η ταχύτητα συστολής της κόρης ελαττώνεται (πιο νωθρό φωτοκινητικό αντανακλαστικό) με την αύξηση της ICP και αυτό συμβαίνει χρονικά πριν την αντίδραση Cushing, τον εγκολεασμό ή την εγκεφαλική κυκλοφορική παύση.

Αυτή η υπερηχογραφική μέθοδος δεν έχει καθιερωθεί στην κλινική νευροπαρακολούθηση της ενδοκράνιας πίεσης. Η υπερηχογραφική εξέταση PCV έχει αρκετούς περιορισμούς καθώς επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες όπως το βάθος της αναισθησίας και ο μηχανικός αερισμός. Επιπλέον είναι πολύ δύσκολο να εφαρμοστεί σε παρουσία νυσταγμού, ενώ χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή σε περιπτώσεις τραύματος οφθαλμού (ασταθή κατάγματα κόγχου κ.ά.) ώστε να αποφευχθεί περαιτέρω οφθαλμική βλάβη. Παρόλα αυτά, η μέθοδος αυτή μπορεί να συνδυαστεί αποτελεσματικά με τις μετρήσεις του ONSD για την αξιολόγηση μιας δυνητικά καταστροφικής ενδοκράνιας βλάβης [240], ιδιαίτερα όταν δεν είναι δυνατή η άμεση επισκόπηση της κόρης (αδυναμία διάνοιξης βλεφάρου λόγω οιδήματος κ.ά.). Επίσης, η υπερηχογραφική εκτίμηση της PCV μετά από PLR είναι πολύ σημαντική στην περίπτωση που δεν υπάρχει διαθέσιμο κορόμετρο, μια συσκευή που κερδίζει μεν έδαφος τα τελευταία χρόνια στις μονάδες εντατικής θεραπείας αλλά έχει κόστος αγοράς και αναλώσιμων.

Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι η κατανομή των δεδομένων της PCV ομοιάζει με το μοτίβο κατανομής των δεδομένων του ONSD (a “step-like” manner of distribution). Αυτή ακριβώς η παρατήρηση μπορεί να ενισχύσει τη θεωρία για μία συνδυασμένη ONSD/PLR υπερηχοτομογραφική μέθοδο και της χρησιμότητάς της στην νευροπαρακολούθηση. Χωρίς αμφιβολία όμως περαιτέρω μεγαλύτερες μελέτες είναι απαραίτητες για να τεκμηριώσουν τις προαναφερθείσες προτάσεις.

Ο συνδυασμός όλων των μελετηθέντων υπερηχοτομογραφικών παραμέτρων σε ένα μόνο πειραματικό μοντέλο πρόβλεψης της ICP δεν κατέστη δυνατός κυρίως λόγω του περιορισμένου αριθμού των πειραματόζων. Όμως παρά τους εγγενείς και τεχνικούς περιορισμούς του συγκεκριμένου πειραματικού μοντέλου, τα αποτελέσματα

κατέδειξαν μια σαφή σχέση των U/S δεικτών νευροπαρακολούθησης με την επεμβατική καταγραφή των τιμών της ICP. Αναδείχθηκε μία στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της επεμβατικής ICP και των PI και ONSD, καθώς επίσης και μία στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ της επεμβατικής ICP και της PCV.

Επιπλέον όλοι οι U/S δείκτες (PI, ONSD και PCV) αναδείχθηκαν σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες της ICP.

Πρωταρχικός στόχος της ερευνητικής αυτής προσπάθειας αποτέλεσε η αναζήτηση της συσχέτισης των τριών ανεξάρτητων υπερηχοτομογραφικών μεταβλητών σε συνάρτηση με την εξαρτημένη μεταβλητή της ενδοκράνιας πίεσης με βάση το μοντέλο της απλής γραμμικής παλινδρόμησης (μελετήσαμε χωριστά την επίδραση της κάθε μεταβλητής). Μελλοντικός ερευνητικός στόχος μας αποτελεί η διενέργεια περαιτέρω πειραμάτων με σκοπό να απαντήσουμε στο ερώτημα για το ποια U/S μεταβλητή συνεισφέρει περισσότερο στην ερμηνεία της ICP και πώς οι μεταβλητές αυτές σχετίζονται μεταξύ τους βάση ενός μοντέλου πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης.

Συμπέρασμα

Συμπερασματικά οι μετρήσεις του PI και το ONSD που προέρχονται από το Doppler, και η υπερηχοτομογραφικά προσδιοριζόμενη ταχύτητα συστολής της κόρης (που προέρχονται από το PLR test) σχετίστηκαν με την αυξημένη ενδοκράνια πίεση στο συγκεκριμένο πειραματικό μοντέλο. Στατιστικά σημαντικά μοντέλα πρόβλεψης της ICP που προήλθαν και από τις τρεις μεθόδους υπερήχων καταχωρήθηκαν. Αυτή η παρατήρηση μπορεί να υποστηρίξει περαιτέρω την ιδέα ενός ολιστικού πρωτοκόλλου υπερηχοτομογραφικών μελετών (συνδυασμός διαφόρων υπερηχογραφικών δεικτών νευροπαρακολούθησης στην ίδια πλατφόρμα παρακολούθησης) στη ΜΕΘ. Αναμφισβήτητα, περαιτέρω ερευνητική δουλειά είναι σαφώς απαραίτητη ώστε να διερευνήσει το ρόλο των υπερήχων στη σύγχρονη πρακτική νευροπαρακολούθησης.

Βιβλιογραφία

1. Greenblatt SH, Dagi TF, Epstein MH. A History of Neurosurgery in Its Scientific and Professional Contexts. 1977; Thieme, 1st edition.
2. Sato O. Trying to bridge a gap. *Child's Nervous System*. 1990;6:241-244.
3. Tubbs RS, Loukas M, Shoja M et al. Francois Magendie (1783–1855) and his contributions to the foundations of neuroscience and neurosurgery. *Journal of Neurosurgery*.2008;108:1038–1042.
4. Aschoff A, Kremer P, Hashemi B et al. The scientific history of hydrocephalus and its treatment. *Neurosurg Rev*.1999;22:67–95.
5. Retzius MG, Key A. Studien in der Anatomie des Nervensystems und des Bindegewebes. 1875; Stockholm: Samson and Wallin.
6. Tsoucalas G, Kousoulis A, Mariolis-Sapsakos T et al. Trepanation Practices in Asclepieia: Systematizing a Neurosurgical Innovation. *World Neurosurg*. 2017;103:501-503.
7. Mokri B. The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology*.2001;56:1746–1748.
8. Monro A. Observations on Structure and Functions of the Nervous System. Creech and Johnson.1783;Edinbourg, UK.
9. Kellie G. Appearances observed in the dissection of two individuals; death from cold and congestion of the brain. *Transactions of the Medico-Chirurgical Society of Edinburgh* 1824;1:84.
10. Monro-Kellie Doctrine. *Casemed*. Case Western Reserve University School of Medicine. 2006
11. Abercrombie J. Pathological and practical researches on disease of the brain and spinal cord. 1828;Edinburgh: J Carfrae
12. Cushing H. The Third Circulation in Studies in Intracranial Physiology and Surgery. Oxford University Press.1926; London, UK.
13. Guillaume J, Janny P. Continuous intracranial manometry; importance of the method and first results. *Rev. Neurol*. 1951;84:131–142.
14. Kawoos U, McCarron RM, Auker CR et al. Advances in Intracranial Pressure Monitoring and Its Significance in Managing Traumatic Brain Injury. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;16(12):28979–28997.
15. Lundberg N. Continuous Recording and Control of Ventricular Fluid Pressure in Neurosurgical Practice. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*.

1962;21(3):489

16. Lundberg N, Troupp H, Lorin H. Continuous recording of the ventricular-fluid pressure in patients with severe acute traumatic brain injury. A preliminary report. *J Neurosurg.* 1965;22(6):581–590

17. Lundberg N, West KA. Leakage as a source of error in measurement of the cerebrospinal fluid pressure by lumbar puncture. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1965;13(1):115–325

18. Shapiro HM, Wyte SR, Harris AB et al. Disposable system for intraventricular pressure measurement and CSF drainage. Technical note. *J Neurosurg.* 1972;36:798–801.

19. Smith RW, Alksne JF. Infections complicating the use of external ventriculostomy. *J Neurosurg.* 1976;44:567–70.

20. Wyler AR, Kelly WA. Use of antibiotics with external ventriculostomies. *J Neurosurg.* 1972;37:185–7.

21. Vries JK, Becker DP, Young HF. A subarachnoid screw for monitoring intracranial pressure. Technical note. *J Neurosurg.* 1973;39:416–419.

22. Swann KW, Cosman ER. Modification of the Richmond subarachnoid screw for monitoring intracranial pressure. Technical note. *J Neurosurg.* 1984;60(5):1102–3.

23. Mendelow, AD, Rowan, JO, Murray L et al. A clinical comparison of subdural screw pressure measurements with ventricular pressure. *J. Neurosurg.* 1983;58:45–50.

24. Ghajar J. Intracranial pressure monitoring techniques. *New Horizons.* 1995;3:395–399.

25. Ravi R., Morgan, RJ. Intracranial pressure monitoring. *Curr. Anaesth. Crit. Care.* 2013;14:229–235.

26. Wilkinson HA. The intracranial pressure-monitoring cup catheter. Technical note. *Neurosurgery.* 1977;1:139–141

27. Wald A, Post K, Ransohoff J et al. A new technique for monitoring epidural ICP. *Med Instrum.* 1977;11:352–354..

28. Gelabert-Gonzalez M, Ginesta-Galan V, Sernamito-Garcia R et al. The camino intracranial pressure device in clinical practice. Assessment in a 1000 cases. *Acta Neurochir (Wien).* 2006;148(4):435–441.

29. Koskinen LO, Olivecrona M et al. Clinical experience with the 370 intraparenchymal intracranial pressure monitoring Codman MicroSensor system. *Neurosurgery.* 2005;56(4):693–698.

30. Citerio G, Piper I, Chambers IR et al. Multicenter clinical assessment of the raumedic neurovent-P intracranial pressure sensor: a report by the Brain IT group. *Neurosurgery*. 2008;63(6):1152–1158.
31. Ryding E. The Relationship between Intracranial Pressure Increase and Volume of Brain Compression. *J Neurol Neurophysiol*. 2017;8:436.
32. Andrews PJ, Citerio G. Intracranial pressure. Part one: historical overview and basic concepts. *Intensive Care Med*. 2004;30(9):1730-3.
33. Γιαννάκου - Πεφτουλίδου Μ. Ενδοκράνια Πίεση: Βασικές Παθοφυσιολογικές Αρχές. *Θέματα Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής*. 1995;55-68.
34. Tameem A., Krovvidi H. Cerebral physiology. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2013;13:4
35. Silverman A, Petersen NH. Physiology, Cerebral Autoregulation. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022 Jan.
36. Τσαούση Γ. Παθοφυσιολογική και κλινική προσέγγιση της αυτορρυθμιστικής ικανότητας των εγκεφαλικών αγγείων. *Αρχαία Ελληνικής Ιατρικής*. 2011;28(5):611-620
37. Peterson EC, Wang Z, Britz G. Regulation of cerebral blood flow. *Int J Vasc Med*. 2011;2011:823525.
38. Mount C., Das J. Cerebral Perfusion Pressure. *StatPearls Publishing LLC*. 2022 Jan.
39. Tryambake D, He J, Firbank MJ et al. Intensive blood pressure lowering increases cerebral blood flow in older subjects with hypertension. *Hypertension*. 2013;61(6):1309-15.
40. Lewis NC, Smith KJ, Bain AR et al. Impact of transient hypotension on regional cerebral blood flow in humans. *Clin Sci (Lond)*. 2015;129(2):169-78.
41. Pryds O. Control of cerebral circulation in the right risk neonate. *Ann Neuro* 1991;30:321-9
42. Slupe AM, Kirsch JR. Effects of anesthesia on cerebral blood flow, metabolism, and neuroprotection. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38(12):2192-2208.
43. Pinto V, Tadi P, Adeyinka A. Increased Intracranial Pressure. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
44. Wolfe T, Torbey M. Management of intracranial pressure. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2009;9(6):477-85.
45. Riveros Gilardi B, Muñoz López JI, Hernández Villegas AC. Types of Cerebral Herniation and Their Imaging Features. *Radiographics*. 2019;39(6):1598-1610.
46. Knight J, Decker LC. Decerebrate And Decorticate Posturing. *StatPearls [Internet]*.

Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.

47. Saatman KE, Duhaime AC, Bullock R et al. Classification of traumatic brain injury for targeted therapies. *J Neurotrauma*. 2008;25(7):719-38.
48. Baechli H, Nordmann A, Bucher HC et al. Demographics and prevalent risk factors of chronic subdural hematoma: results of a large single-center cohort study. *Neurosurg Rev*. 2004;27(4):263–6.
49. Yadav YR, Parihar V, Namdev H et al. Chronic subdural hematoma. *Asian J Neurosurg*. 2016;11(4):330-342.
50. Yang W, Huang J. Chronic Subdural Hematoma: Epidemiology and Natural History. *Neurosurg Clin N Am*. 2017;28(2):205-210.
51. Balsler D, Farooq S, Mehmood T et al. Actual and projected incidence rates for chronic subdural hematomas in United States veterans' administration and civilian populations. *J Neurosurg*. 2015;123(5):1209–15.
52. Rauhala M, Luoto TM, Huhtala H et al. The incidence of chronic subdural hematomas from 1990 to 2015 in a defined Finnish population. *J Neurosurg*. 2019;132(4):1147-1157.
53. Kudo H, Kuwamura K, Izawa I et al. Chronic subdural hematoma in elderly people: present status on Awaji Island and epidemiological prospect. *Neurol Med Chir*. 1992;32(4):207–9.
54. Holl D, Volovici V, Dirven CMF et al. Pathophysiology and Nonsurgical Treatment of Chronic Subdural Hematoma: From Past to Present to Future. *World Neurosurg*. 2018;116:402-411.
55. Lee KS. History of Chronic Subdural Hematoma. *Korean J Neurotrauma*. 2015;11(2):27-34.
56. Sahyouni R, Goshtasbi K, Mahmoodi A et al. Chronic Subdural Hematoma: A Historical and Clinical Perspective. *World Neurosurg*. 2017;108: 948-953.
57. Blaauw J, Meelis GA, Jacobs B et al. Presenting symptoms and functional outcome of chronic subdural hematoma patients. *Acta Neurol Scand*. 2022;145(1):38-46.
58. Nakaguchi H, Tanishima T, Yoshimasu N. Factors in the natural history of chronic subdural hematomas that influence their postoperative recurrence. *J Neurosurg*. 2001;95:256–262
59. Stanisic M, Hald J, Rasmussen IA et al. Volume and densities of chronic subdural haematoma obtained from CT imaging as predictors of postoperative recurrence: A prospective study of 107 operated patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013;155(2): 323–333.

60. Shen J, Xin W, Li Q et al. Grading System For The Prediction Of Unilateral Chronic Subdural Hematoma Recurrence After Initial Single Burr Hole Evacuation. *Risk Manag Healthc Policy*. 2019;12:179-188.
61. Soleman J, Taussky P, Fandino J et al. Evidence-Based Treatment of Chronic Subdural Hematoma. *Traumatic Brain Injury*. 2014;Editor Farid Sadaka
62. Naganuma H, Fukamachi A, Kawakami M et al. Spontaneous resolution of chronic subdural hematomas. *Neurosurgery*. 1986;19:794-798.
63. Parlato C, Guarracino A, Moraci A. Spontaneous resolution of chronic subdural hematoma. *Surg Neurol* 2000;53:312-315; discussion 315-317
64. Bender MB, Christoff N. Nonsurgical treatment of subdural hematomas. *Arch Neurol*. 1974;31(2):73–9.
65. Thotakura A, Marabathina NR. The Role of Medical Treatment in Chronic Subdural Hematoma. *Asian J Neurosurg*. 2018;13(4):976–983.
66. van Eijck MM, Schoonman GG, van der Naalt J et al. Diffuse axonal injury after traumatic brain injury is a prognostic factor for functional outcome: a systematic review and meta-analysis. *Brain Inj*. 2018;32(4):395-402.
67. van den Brink WA, van Santbrink H, Steyerberg EW, et al. Brain oxygen tension in severe head injury. *Neurosurgery*. 2000; 46(4):868-76; discussion 876-8.
68. Vespa P, Tubi M, Claassen J, et al. Metabolic crisis occurs with seizures and periodic discharges after brain trauma. *Ann Neurol*. 2016;79: 579–90.
69. Guerriero RM, Giza CC, Rotenberg A. Glutamate and GABA imbalance following traumatic brain injury. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15(5):27.
70. Shohami E, Biegon A. Novel approach to the role of NMDA receptors in traumatic brain injury. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014;13(4):567-73.
71. Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*. 1993;361(6407):31-9.
72. Nicoll RA, Malenka RC. Expression mechanisms underlying NMDA receptor-dependent long-term potentiation. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;868:515-25
73. Lamont MG, Weber JT. The role of calcium in synaptic plasticity and motor learning in the cerebellar cortex. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36(4):1153-62
74. Tymianski M, Tator CH. Normal and abnormal calcium homeostasis in neurons: a basis for the pathophysiology of traumatic and ischemic central nervous system injury. *Neurosurgery*. 1996;38(6):1176-95.
75. Kristian T, Siesjö BK. Stroke. Calcium in ischemic cell death. 1998;29(3):705-18.

76. Hiebert JB, Shen Q, Thimmesch AR et al. Traumatic brain injury and mitochondrial dysfunction. *Am J Med Sci.* 2015;350(2):132-8.
77. Khorchid A, Ikura M. How calpain is activated by calcium. *Nat Struct Biol.* 2002;9(4):239-41.
78. Vanderklish PW, Bahr BA. The pathogenic activation of calpain: a marker and mediator of cellular toxicity and disease states. *Int J Exp Pathol.* 2000;81(5):323-39.
79. Zatz M, Starling A. Calpains and disease. *N Engl J Med.* 2005;352(23):2413-23.
80. Reverter D, Sorimachi H, Bode W. The structure of calcium-free human m-calpain: implications for calcium activation and function. *Trends Cardiovasc Med.* 2001;11(6):2229.
81. Moldoveanu T, Hosfield CM, Lim D et al. A Ca⁺⁺ switch aligns the active site of calpain. *Cell.* 2002;108(5):649-60.
82. Verweij B.H., Muizelaar J.P., Vinas F.C et al. Impaired cerebral mitochondrial function after traumatic brain injury in humans. *J. Neurosurg.* 2000;93:815–820.
83. Verweij BH, Muizelaar JP, Vinas FC et al. Mitochondrial dysfunction after experimental and human brain injury and its possible reversal with a selective N-type calcium channel antagonist (SNX-111). *Neurol Res.* 1997;19(3):334-9.
84. Xiong Y, Gu Q, Peterson PL et al Mitochondrial dysfunction and calcium perturbation induced by traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 1997;14(1):23-34.
85. Fiskum G. Mitochondrial participation in ischemic and traumatic neural cell death. *J. Neurotrauma.* 2000;17:843–855.
86. Hinzman JM, Wilson JA, Mazzeo AT et al. Excitotoxicity and metabolic crisis are associated with spreading depolarizations in severe traumatic brain injury patients. *J Neurotrauma.* 2016;33:1775–83.
87. Timofeev I, Czosnyka M, Carpenter KL et al. Interaction between brain chemistry and physiology after traumatic brain injury: impact of autoregulation and microdialysis catheter location. *J Neurotrauma.* 2011;28(6):849-60.
88. Timofeev I, Carpenter KL, Nortje J et al. Cerebral extracellular chemistry and outcome following traumatic brain injury: a microdialysis study of 223 patients. *Brain.* 2011;134(Pt 2):484-94.
89. Corps KN, Roth TL, McGavern DB. Inflammation and neuroprotection in traumatic brain injury. *JAMA Neurol.* 2015;72: 355–62
90. McDonald SJ, Sun M, Agoston DV et al. The effect of concomitant peripheral injury on traumatic brain injury pathobiology and outcome. *J Neuroinflammation.* 2016;13:90.

91. Gentleman SM, Leclercq PD, Moyes L et al. Long-term intracerebral inflammatory response after traumatic brain injury. *Forensic Sci Int.* 2004;146:97–104.
92. Pape HC, Marcucio R, Humphrey C et al. Trauma- induced inflammation and fracture healing. *J Orthop Trauma.* 2010;24:522–5.
93. Wilson M, Davis DP, Coimbra R. Diagnosis and monitoring of hemorrhagic shock during the initial resuscitation of multiple trauma patients: a review. *J Emerg Med.* 2003;24:413–22.
94. Shaikh N. Emergency management of fat embolism syndrome. *J Emerg Trauma. Shock.* 2009;2:29–33.
95. Prasad G, Dhillon MS, Khullar M et al. Evaluation of oxidative stress after fractures. A preliminary study. *Acta Orthop Belg.* 2003;69:546–51.
96. Weiss S, Zimmermann G, Pufe T et al. The systemic angiogenic response during bone healing. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2009;129:989–97.
97. Stocchetti N, Zanier ER. Chronic impact of traumatic brain injury on outcome and quality of life: a narrative review. *Crit Care.* 2016;20:148
98. Manson J, Thiemermann C, Brohi K. Trauma alarmins as activators of damage-induced inflammation. *Br J Surg.* 2012;99(suppl 1):12-20
99. Roth TL, Nayak D, Atanasijevic T et al. Transcranial amelioration of inflammation and cell death after brain injury. *Nature.* 2014;505(7482):223-228.
100. Nayak D, Roth TL, McGavern DB. Microglia development and function. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:367-402.
101. Soares HD, Hicks RR, Smith D et al. Inflammatory leukocytic recruitment and diffuse neuronal degeneration are separate pathological processes resulting from traumatic brain injury. *J Neurosci.* 1995;15(12):8223-8233.
102. Szmydynger-Chodobska J, Strazielle N, Gandy JR et al. Posttraumatic invasion of monocytes across the blood-cerebrospinal fluid barrier. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;32(1):93-104.
103. Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *NatRevImmunol.* 2013;13(3):159-175.
104. Woodcock and Morganti – Kossmann .The Role of Markers of Inflammation in Traumatic Brain Injury. *Frontiers in Neurology.* 2013;4(18):18
105. Stelmasiak, Z., Koziol-Montewka, M., Dobosz, B. et al. Interleukin-6 Concentration in Serum and Cerebrospinal Fluid in Multiple Sclerosis Patients. *Medical Science Monitor.* 2000;6:1104-1108.

106. Kampf A, Posmantur RM, Zhao X et al. Mechanisms of Calpain Proteolysis Following Traumatic Brain Injury: Implications for Pathology and Therapy: A Review Update *Journal of Neurotrauma*. 1997;14(3).
107. Chin T.K., Eagles P.A. Maggs, A. The proteolytic digestion of ox neurofilament with trypsin and alpha-chymotrypsin. *Biochem. J.* 1983;15,239-252.
108. Shaw G. Neurofilaments: Abundant but mysterious structures. *Bioessays*. 1986;4,161-166.
109. Ludin P, Matus, A. The neuronal cytoskeleton and its role in axonal and dendritic plasticity. *Hippocampus*. 1983;3,61-71.
110. Yuen PW, Wang KKW. Therapeutic potential of calpain inhibitors in neurodegenerative disorders. *Exp. Opin. Invest. Drugs*. 1996;5(10):1291-1304.
111. Hamakubo T, Kannagi R, Murachi T et al. Distribution of calpains 1 and 2 in rat brain. *J. Neurosci.* 1986;6:3103-3111.
112. Li Z, Banik NL. The localization of mcalpain in myelin: immunocytochemical evidence in different areas of rat brain and nerves. *Brain Res.* 1995;697:112-121.
113. Saatman KE., Murai H, Bartus RT et al. Calpain inhibitor AK295 attenuates motor and cognitive deficits following experimental brain injury in the rat. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1996;93:3428-3433.
114. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*. 1972;26(4):239-57.
115. Darzynkiewicz Z, Li X, Gong J. Assay of cell viability: discrimination of cells dying by apoptosis. In: Darzynkiewicz Z, Robinson JP, Crissman HA, eds. *Flow cytometry*, 2nd ed. Academic Press. New York, 1994:15–38.
116. Berger RP, Pierce MC, Wisniewski SR et al. Neuron-specific enolase and S100B in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children. *Pediatrics* 2002;109:E31.
117. Raghupathi R, Graham DI, McIntosh TK. Apoptosis after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2000;17:927–938.
118. Liou AK, Clark RS, Henshall DC et al. To die or not to die for neurons in ischemia, traumatic brain injury and epilepsy: a review on the stress-activated signaling pathways and apoptotic pathways. *Prog Neurobiol.* 2003;69:103–142.
119. Wong J, Hoe NW, Zhiwei F et al. Apoptosis and traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2005;3(2):177-82.
120. Zhang X, Chen J, Graham SH et al. Intranuclear localization of apoptosis-inducing

factor (AIF) and large-scale DNA fragmentation after traumatic brain injury in rats and in neuronal cultures exposed to peroxynitrite. *J Neurochem.* 2002;82:181–191.

121. Vink R, Nimmo AJ, Cernak I. An overview of new and novel pharmacotherapies for use in traumatic brain injury. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2001;28:919–921.

122. Clark RS, Kochanek PM, Watkins SC et al. Caspase-3 mediated neuronal death after traumatic brain injury in rats. *J Neurochem.* 2000;74:740–753.

123. Sanchez Mejia RO, Ona VO, Li M et al. Minocycline reduces traumatic brain injury-mediated caspase-1 activation, tissue damage, and neurological dysfunction. *Neurosurgery.* 2001;48:1393–1399

124. Suvillian PG, Rabchevsky AG, Hicks RR et al. Dose-response curve and optimal dosing regimen of cyclosporin A after traumatic brain injury in rats. *Neuroscience* 2000;101:289–295.

125. Buki A, Okonkwo DO, Povlishock JT. Postinjury cyclosporin A administration limits axonal damage and disconnection in traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 1999;16:511–521.

126. Lallemand F, Lefebvre PP, Hans G et al. Substance P protects spiral ganglion neurons from apoptosis via PKC-Ca⁺⁺-MAPK/ERK pathways. *J Neurochem.* 2003;87:508–521.

127. Skoglund K, Enblad P, Hillered L et al. The neurological wakeup test increases stress hormone levels in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2012;40:216–22.

128. Helbok R, Kurtz P, Schmidt MJ et al. Effects of the neurological wakeup test on clinical examination, intracranial pressure, brain metabolism and brain tissue oxygenation in severely brain injured patients. *Crit Care.* 2012;16:R226.

129. Skoglund K, Hillered L, Purins K, et al. The neurological wakeup test does not alter cerebral energy metabolism and oxygenation in patients with severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care.* 2014;20:413–26.

130. Morris GF, Juul N, Marshall SB et al. Neurological deterioration as a potential alternative endpoint in human clinical trials of experimental pharmacological agents for treatment of severe traumatic brain injuries. Executive Committee of the International Selfotel Trial. *Neurosurgery.* 1998;43:1369–74.

131. Juul N, Morris GF, Marshall SB et al. Intracranial hypertension and cerebral perfusion pressure: influence on neurological deterioration and outcome in severe head injury. *J Neurosurg.* 2000;92:1–6.

132. Iaccarino C, Schiavi P, Picetti E et al. Patients with brain contusions: predictors of outcome and relationship between radiological and clinical evolution. *J Neurosurg.* 2014;120:908–18
133. Stocchetti N, Maas AI. Traumatic intracranial hypertension. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2121-30.
134. Chesnut RM, Temkin N, Carney N et al. A trial of intracranial pressure monitoring in traumatic brain injury. *The New England Journal of Medicine.* 2012;367(26):2471–2481.
135. Miller JD, Piper IR, Dearden NM. Management of intracranial hypertension in head injury: matching treatment with cause. *Acta Neurochir (Wien).* 1993;S57:152-9.
136. Sorrentino E, Diedler J, Kasprovicz M et al. Critical thresholds for cerebrovascular reactivity after traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 2012;16:258–66.
137. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J et al. Guidelines for the surgical management of traumatic brain injury. *Neurosurgery.* 2006;58:Suppl:S7-S60.
138. Tanaka H, Katayama Y, Kawamata T et al. Excitatory amino acid release from contused brain tissue into surrounding brain areas. *Acta Neurochir Suppl (Wien).* 1994;60:524-7.
139. Fried HI, Nathan BR, Rowe AS et al. The Insertion and Management of External Ventricular Drains: An Evidence-Based Consensus Statement: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society. *Neurocrit Care.* 2016;24(1):61-81.
140. Foreman PM, Hendrix P, Griessenauer CJ. External ventricular drain placement in the intensive care unit versus operating room: evaluation of complications and accuracy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2015;128:94-100.
141. Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L et al. Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2011;364:1493-502.
142. Hutchinson PJ, Kolias AG, Timofeev IS et al. Trial of Decompressive Craniectomy for Traumatic Intracranial Hypertension. RESCUEicp Trial Collaborators. *N Engl J Med.* 2016;375(12):1119-30.
143. Stiver SI. Complications of decompressive craniectomy for traumatic brain injury. *Neurosurg Focus.* 2009;26(6):E7
144. Michinaga S, Koyama Y. Pathogenesis of brain edema and investigation into anti-edema drugs. *Int J Mol Sci.* 2015;16(5):9949-75.
145. Mahajan S, Bhagat H. Cerebral oedema: Pathophysiological mechanisms and

- experimental therapies. *J Neuroanaesthesiol Crit Care*. 2016;3:22-8.
146. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. VI. Indications for intracranial pressure monitoring. *J Neurotrauma*. 2007;24 Suppl 1:S37-44.
147. Evensen KB, Eide PK. Measuring intracranial pressure by invasive, less invasive, or non-invasive means: limitations and avenues for improvement. *Fluids Barriers CNS*. 2020;17(1):34.
148. Raboel PH, Bartek J, Andresen M et al. Intracranial Pressure Monitoring: Invasive versus Non-Invasive Methods-A Review. *Crit Care Res Pract*.2012;2012:950393
149. Yuan Q, Wu X, Sun Y et al. Impact of intracranial pressure monitoring on mortality in patients with traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg*. 2015;122(3):574-87.
150. Shen L, Wang Z, Su Z et al. Effects of intracranial pressure monitoring on mortality in patients with severe traumatic brain injury: a meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(12): e0168901
151. Carney N, Totten AM, O Reilly C, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery*. 2017;80(1):6-15.
152. Ristic A, Sutter R, Steiner LA. Current neuromonitoring techniques in critical care. *J Neuroanaesthesiol Crit Care*. 2015;2:97-103.
153. Lundberg N. Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum*. 1960;36:1-193.
154. Koenig MA. Cerebral Edema and Elevated Intracranial Pressure. *Continuum (Minneapolis)*. 2018;24(6):1588-1602.
155. Dai H, Jia X, Pahren L et al. Intracranial Pressure Monitoring Signals After Traumatic Brain Injury: A Narrative Overview and Conceptual Data Science Framework. *Front Neurol*. 2020;11:959.
156. Provenzale J. Imaging of Traumatic Brain Injury: A Review of the Recent Medical Literature. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194(1):16-9.
157. Currie S, Saleem N, Straiton JA et al. Imaging assessment of traumatic brain injury. *Postgrad Med J*. 2016;92(1083):41-50.
158. Bodanapally UK, Sours C, Zhuo J et al. Imaging of Traumatic Brain Injury. *Radiol Clin North Am*. 2015;53(4):695-715.
159. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg*. 1982;57:769-774.

160. Bathala L, Menhdiratta MM, Sharma VK. Transcranial doppler: Technique and common findings. *Ann Indian Acad Neurol.* 2013;16(2):174-9.
161. Purkayastha S, Sorond F. Transcranial Doppler ultrasound: technique and application. *Semin Neurol.* 2012;32(4):411-20.
162. Kirsch JD, Mathur M, Johnson MH. Advances in transcranial Doppler US: imaging ahead. *Radiographics.* 2013;33(1):E.1-E14.
163. Kalanuria A, Nyquist PA, Armonda RA. Use of Transcranial Doppler ultrasound in the Neurocritical Care Unit. *Neurosurg Clin N Am.* 2013;24(3):441-56.
164. Lau VI, Arntfield RT. Point-of-care transcranial Doppler by intensivists. *Crit Ultrasound J.* 2017;9(1):21.
165. D'Andrea A, Conte M, Scarafilo R et al. Transcranial Doppler Ultrasound: Physical Principles and Principal Applications in Neurocritical Care Unit. *Cardiovasc Echogr.* 2016;26(2):28-4.
166. Blanco P, Abdo-Cuza A.J Transcranial Doppler ultrasound in neurocritical care. *Ultrasound.* 2018;21(1):1-16.
167. Βάκαλος Α. Διακρανιακό Doppler. *Θέματα Αναισθησιολογίας και Εντατικής ιατρικής.* 2016; Τόμος 26ος
168. Evans H, Barrie W, Asher M. et al. The relationship between ultrasonic pulsatility index and proximal arterial stenosis in a canine model. *Circ. Res.* 1980;46,470–475.
169. Kristiansson H. et al. Measuring elevated intracranial pressure through noninvasive methods: a review of the literature. *J Neurosurg. Anesthesiol.* 2013;25:372–385.
170. Alexandrov AV et al. Practice standards for transcranial Doppler (TCD) Ultrasound. Part II. Clinical indications and expected outcomes. *J Neuroimaging.* 2012;22:215–224.
171. Alexandrov AV, Demchuk AM, Burgin WS et al. Ultrasound-enhanced thrombolysis for acute ischemic stroke: phase. I. Findings of the CLOTBUST trial. *J. Neuroimaging.* 2004;14:113–117.
172. Demchuk, AM. et al. Thrombolysis in brain ischemia (TIBI) transcranial doppler flow grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke.* 2001;32:89–93.
173. Tsivgoulis, G. et al. Real-time validation of transcranial Doppler criteria in assessing recanalization during intra-arterial procedures for acute ischemic stroke an international, multicenter study. *Stroke* 2013;44:394–400.

174. Kassel NF, Sasaki T, Colohan ART et al. Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1985;16:562–572.
175. Kassel NF, Torner JC, Haley EC et al. The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery, part I: overall management results. *J Neurosurg*. 1990;73:18–36.
176. Dorsch NWC, King MT. A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage, part I: incidence and effects. *J Clin Neurosci*. 1994;1:19-26.
177. Miller JD, Smith RR. Transcranial Doppler sonography in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1994;6:31-46.
178. Proust F, Callonec F, Clavier E et al. Usefulness of transcranial color-coded sonography in the diagnosis of cerebral vasospasm. *Stroke*. 1999;30(5):1091-8.
179. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH et al; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2004;62:1468-81.
180. Lysakowski C, Walder B, Costanza MC, Tramer MR. Transcranial Doppler versus angiography in patients with vasospasm due to a ruptured cerebral aneurysm: a systematic review. *Stroke*. 2001;32:2292–2298.
181. Grosset DG, Straiton J, McDonald I, et al. Use of transcranial Doppler sonography to predict development of a delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1993;78:183–187.
182. Suarez JJ, Qureshi AI, Yahia AB et al. Symptomatic vasospasm diagnosis after subarachnoid hemorrhage: evaluation of transcranial Doppler ultrasound and cerebral angiography as related to compromised vascular distribution. *Crit Care Med*. 2002;30:1348-55
183. Compton JS, Redmond S, Symon L. Cerebral blood velocity in subarachnoid haemorrhage: a transcranial Doppler study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987;50:1499–1503.
184. Sacco RL, Kargman D, Gu Q et al. Race–ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 1995;26:14–20.
185. Wityk RJ, Lehman D, Klag M, et al. Race and sex differences in the distribution of cerebral atherosclerosis. *Stroke*. 1996;27:1974–1980.

186. Rorick MB, Nichols FT, Adams RJ. Transcranial Doppler correlation with angiography in detection of intracranial stenosis. *Stroke*. 1994;25:1931–1934.
187. Wong KS, Li H, Chan YL et al. Use of transcranial Doppler ultrasound to predict outcome in patients with intracranial large-artery occlusive disease. *Stroke*. 2000;31:2641–2647.
188. Kushner MJ, Zanette EM, Bastianello S et al. Transcranial Doppler in acute hemispheric brain infarction. *Neurology*. 1991;41:109–113.
189. Schwarze JJ, Babikian VL, DeWitt LD et al. Longitudinal monitoring of intracranial arterial stenoses with transcranial Doppler ultrasonography. *J Neuroimag*. 1994;4:182–187.
190. Arenillas JF, Molina CA, Montaner J et al. Progression and clinical recurrence of symptomatic middle cerebral artery stenosis: a long-term follow-up transcranial Doppler ultrasound study. *Stroke*. 2001;32:2898–2904.
191. Andrei V, Alexandrov, Andrew M et al. Yield of Transcranial Doppler in Acute Cerebral Ischemia. *Stroke*. 1999;30:1604-1609.
192. Czosnyka M, Matta BF, Smielewski P et al. Cerebral perfusion pressure in head-injured patients: a noninvasive assessment using transcranial Doppler ultrasonography. *J Neurosurg*. 1998;88:802-8.
193. Kirkpatrick P, Chan K. Transcranial Doppler. In Reilly P, Bullock R (ed). *Head Injury*. London: Chapman & Hall;1997:243-4.
194. Hadani M, Bruk B, Ram Z et al. Application of transcranial doppler ultrasonography for the diagnosis of brain death. *Intensive Care Med*. 1999;25(8):828.
195. Paolin A, Manuali A, Di Paola F et al: Reliability in diagnosis of brain death. *Intensive Care Med*. 1995;21:657
196. Ducrocq X, Braun M, Debouverie M et al: Brain death and transcranial Doppler: experience in 130 cases of brain-dead patients. *J Neurol Sci*. 1998; 160:41.
197. Braun M, Ducrocq X, Huot JC et al: Intravenous angiography in brain death: report of 140 patients. *Neuroradiology*. 1997;39:400.
198. Buchner H, Schuchardt V: Reliability of electroencephalogram in the diagnosis of brain death. *Eur Neurol*. 1990;30:138.
199. Munari M, Zucchetta P, Carollo C et al: Confirmatory tests in the diagnosis of brain death: comparison between SPECT and contrast angiography. *Crit Care Med*. 2005;33:2068.
200. Poularas J, Karakitsos D, Kouraklis G et al. Comparison between transcranial

- color doppler ultrasonography and angiography in the confirmation of brain death. *Transplant Proc.* 2006;38(5):1213-7.
201. Ducrocq X, Hassler W, Moritake et al. Consensus on diagnosis of cerebral circulatory arrest using Doppler-sonography: task force group on cerebral death of the Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. *J Neurol Sci.* 1998;159:145.
202. Watcharakorn A, Witayapiboon S, Mingkwansook V. Measurement of Normal Diameter of Optic Nerve and Optic Nerve Sheath Using MRI. 2021;26:3
203. Cannata G, Pezzato S, Esposito S et al. Optic Nerve Sheath Diameter Ultrasound: A Non-Invasive Approach to Evaluate Increased Intracranial Pressure in Critically Ill Pediatric Patients. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(3):767.
204. Maissan IM, Dirven PJ, Haitsma IK et al. Ultrasonographic measured optic nerve sheath diameter as an accurate and quick monitor for changes in intracranial pressure. *J Neurosurg.* 2015;123(3):743-7.
205. Koziarz A, Sne N, Kegel F et al. Bedside Optic Nerve Ultrasonography for Diagnosing Increased Intracranial Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2019;171(12):896-905
206. Blaivas M, Theodoro D, Sierzenski PR. Elevated intracranial pressure detected by bedside emergency ultrasonography of the optic nerve sheath. *Acad Emerg Med.* 2003;10(4):376-81.
207. Soldatos T, Karakitsos D, Chatzimichail K et al. Optic nerve sonography in the diagnostic evaluation of adult brain injury. *Crit Care.* 2008;12(3):R67.
208. Kimberly HH, Shah S, Marill K et al. Correlation of optic nerve sheath diameter with direct measurement of intracranial pressure. *Acad Emerg Med.* 2008;15(2):201-4.
209. Aletreby W, Alharthy A, Brindley PG et al. Optic Nerve Sheath Diameter Ultrasound for Raised Intracranial Pressure: A Literature Review and Meta-analysis of its Diagnostic Accuracy. *Ultrasound Med.* 2022;41(3):585-595.
210. Dubourg J, Javouhey E, Geeraerts T et al. Ultrasonography of optic nerve sheath diameter for detection of raised intracranial pressure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2011;37(7):1059-68.
211. 109. Rajajee V, Vanaman M, Fletcher JJ et al. Optic nerve ultrasound for the detection of raised intracranial pressure. *Neurocrit Care.* 2011;15(3):506-15.
212. Butts C, Wilson J, Lasseigne L et al. Ultrasound of the Optic Nerve Does Not Appear to Be a Consistently Reliable or Generalizable Method to Monitor Changes in

- Intracranial Pressure. *J Intensive Care Med.* 2022;37(5):663-670.
213. Çelik K, Demiryurek BE. The association between intracranial pressure and optic nerve sheath diameter on patients with head trauma. *Arq Neuropsiquiatr.* 2022;79(10):879-885.
214. Suresh V, Ushakumari PR, Aggarwal A et al. Perioperative Variation in Optic Nerve Sheath Diameter - A Prospective Observational Study of Traumatic Brain Injury Patients Undergoing Decompressive Craniectomy. *Neurol India.* 2022;70(4):1460-1467.
215. Cour-Andlauer F, Portefaix A, Wroblewski I, et al. Predictive Value of Optic Nerve Sheath Diameter for Diagnosis of Intracranial Hypertension in Children With Severe Brain Injury. *Front Pediatr.* 2022;10:894449.
216. Şık N, Özdemir D, Duman M. Return visit characteristics of SARS-CoV-2 PCR-positive cases in a pediatric emergency department. *Turk J Med Sci.* 2022;52(1):21-31.
217. Newman WD, Hollman AS, Dutton GN et al. Measurement of optic nerve sheath diameter by ultrasound: a means of detecting acute raised intracranial pressure in hydrocephalus. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(10):1109-13.
218. Aslan N, Yıldızdaş D, Horoz ÖÖ et al. Evaluation of ultrasonographic optic nerve sheath diameter and central retinal artery Doppler indices by point-of-care ultrasound in pediatric patients with increased intracranial pressure. *Turk J Pediatr.* 2021;63(2):300-306.
219. Chang T, Yan X, Zhao C et al. Noninvasive evaluation of intracranial pressure in patients with traumatic brain injury by transcranial Doppler ultrasound. *Brain Behav.* 2021;11(12):e2396
220. Kimberly HH, Shah S, Marill K et al. Correlation of optic nerve sheath diameter with direct measurement of intracranial pressure. *Acad Emerg Med.* 2008;15(2):201-4.
221. De Bernardo M, Abbinante G, Borrelli M et al. Intraocular Pressure Measurements in Standing, Sitting, and Supine Position: Comparison between Tono-Pen Avia and Icare Pro Tonometers. *J Clin Med.* 2022;11(21):6234.
222. Knodel S, Roemer SN, Moslemani K et al. Sonographic and ophthalmic assessment of optic nerve in patients with idiopathic intracranial hypertension: A longitudinal study. *J Neurol Sci.* 2021;430:118069.
223. Onder H, Goksungur G, Eliacik S et al. The significance of ONSD, ONSD/ETD ratio, and other neuroimaging parameters in idiopathic intracranial hypertension. *Neurol Res.* 2021;43(12):1098-1106.

224. Dağdelen K, Ekici M. Measuring optic nerve sheath diameter using ultrasonography in patients with idiopathic intracranial hypertension. *Arq Neuropsiquiatr.* 2022;80(6):580-585.
225. Ertekin T, Boyaci MG, Bilir A et al. Optic nerve sheath diameter measurement: a means of detecting increased intracranial pressure in pseudotumor cerebri patients. *Folia Morphol (Warsz).* 2022;81(3):567-573.
226. Fagenholz PJ, Gutman JA, Murray AF et al. Optic nerve sheath diameter correlates with the presence and severity of acute mountain sickness: evidence for increased intracranial pressure. *J Appl Physiol (1985).* 2009;106(4):1207-11.
227. Sutherland AI, Morris DS, Owen CG et al. Optic nerve sheath diameter, intracranial pressure and acute mountain sickness on Mount Everest: a longitudinal cohort study. *Br J Sports Med.* 2008;42(3):183-8.
228. Xu H, Li Y, Liu J et al. Dilated Optic Nerve Sheath Diameter Predicts Poor Outcome in Acute Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2022;51(2):199-206.
229. Legrand A, Jeanjean P, Delanghe F, et al. Estimation of optic nerve sheath diameter on an initial brain computed tomography scan can contribute prognostic information in traumatic brain injury patients. *Crit Care.* 2013;17(2):R61.
230. Kimberly HH, Noble VE. Using MRI of the optic nerve sheath to detect elevated intracranial pressure. *Crit Care.* 2008;12(5):181.
231. Kalim Z, Siddiqui OA, Nadeem A, et al. Assessment of Optic Nerve Sheath Diameter and Its Postoperative Regression among Patients Undergoing Brain Tumor Resection in a Tertiary Care Center. *J Neurosci Rural Pract.* 2022;13(2):270-275.
232. Yildiz G, Acar N, Cevik AA et al. The evaluation of intracranial pressure evaluation by optic nerve sheath diameter measurement on bedside ultrasonography after ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021;209:106914.
233. Hall CA, Chilcott RP. Eyeing up the Future of the Pupillary Light Reflex in Neurodiagnostics. *Diagnostics (Basel).* 2018;8(1):19.
234. Schmidt FA, Ruprecht K, Connolly F et al. B-mode ultrasound assessment of pupillary function: Feasibility, reliability and normal values. *PLoS One.* 2017;12(12):e0189016.
235. Adoni A, McNett M. The pupillary response in traumatic brain injury: a guide for trauma nurses. *J Trauma Nurs.* 2007;14(4):191-6; quiz 197-8.
236. Hall CA, Chilcott RP. Eyeing up the Future of the Pupillary Light Reflex in

- Neurodiagnostics. *Diagnostics* (Basel). 2018;8(1):19.
237. Bittner DM, Wieseler I, Wilhelm H et al. Repetitive pupil light reflex: potential marker in Alzheimer's disease? *J Alzheimers Dis*. 2014;42(4):1469-77.
238. Fotiou DF, Stergiou V, Tsiptsios D et al. Cholinergic deficiency in Alzheimer's and Parkinson's disease: evaluation with pupillometry. *Int J Psychophysiol*. 2009;73(2):143-9.
239. Fan X, Miles JH, Takahashi N et al. Abnormal transient pupillary light reflex in individuals with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2009;39(11):1499-508.
240. Sargsyan A, Hamilton D, Melton S et al. Ultrasonic evaluation of pupillary light reflex. *Crit Ultrasound J*. 2009;1:53–57
241. Couret D, Boumaza D, Grisotto C et al. Reliability of standard pupillometry practice in neurocritical care: an observational, double-blinded study. *Crit Care*. 2016;20:99.
242. Fledelius HC. Ultrasound in ophthalmology. *Ultrasound Med Biol*. 1997;23(3):365-75.
243. Mathôt S. Pupillometry: Psychology, Physiology, and Function. *J Cogn*. 2018;1(1): 16.
244. Olson DM, Fishel M. The Use of Automated Pupillometry in Critical Care. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2016;28(1):101-7.
245. Shoyombo I, Aiyagari V, Stutzman SE et al. Understanding the Relationship Between the Neurologic Pupil Index and Constriction Velocity Values. *Sci Rep*. 2018;8(1):6992.
246. Traylor JI, El Ahmadieh TY, Bedros NM et al. Quantitative pupillometry in patients with traumatic brain injury and loss of consciousness: A prospective pilot study. *J Clin Neurosci*. 2021;91:88-92.
247. Stevens AR, Su Z, Toman E et al. Optical pupillometry in traumatic brain injury: neurological pupil index and its relationship with intracranial pressure through significant event analysis. *Brain Injury*. 2019;33(8)
248. McNett M, Moran C, Grimm D et al. Pupillometry Trends in the Setting of Increased Intracranial Pressure. *J Neurosci Nurs*. 2018;50(6):357-361.
249. Al-Obaidi SZ, Atem FD, Stutzman SE et al. Impact of Increased Intracranial Pressure on Pupillometry: A Replication Study. *Crit Care Explor*. 2019;1(10):e0054
250. Pansell J, Hack R, Rudberg P et al. Can Quantitative Pupillometry be used to

Screen for Elevated Intracranial Pressure? A Retrospective Cohort Study. *Neurocrit Care*. 2022;37(2):531-537.

251. Boulter JH, Shields MM, Meister MR et al. The Expanding Role of Quantitative Pupillometry in the Evaluation and Management of Traumatic Brain Injury. *Front Neurol*. 2021;12:685313.

252. Luz Teixeira T, Peluso L, Banco P, et al. Early Pupillometry Assessment in Traumatic Brain Injury Patients: A Retrospective Study. *Brain Sci*. 2021;11(12):1657.

253. Romagnosi F, Bernini A, Bongiovanni F et al. Neurological Pupil Index for the Early Prediction of Outcome in Severe Acute Brain Injury Patients. *Brain Sci*. 2022;12(5):609.

254. Giede-Jeppe A, Sprügel MI, Huttner HB et al. Automated Pupillometry Identifies Absence of Intracranial Pressure Elevation in Intracerebral Hemorrhage Patients. *Neurocrit Care*. 2021;35(1):210-220.

255. Güiza F, Depreitere B, Piper I et al. Novel methods to predict increased intracranial pressure during intensive care and long-term neurologic outcome after traumatic brain injury: development and validation in a multicenter dataset. *Crit Care Med*. 2013;41(2):554-64.

256. Rosenberg JB, Shiloh AL, Savel RH et al. Non-invasive methods of estimating intracranial pressure. *Neurocritical Care*. 2011;15(3):599–608.

257. Douzinas E, Kostopoulos V, Kypriades E et al. Brain eigenfrequency as a sensitive index of cerebral compliance in an experimental model of epidural hematoma in the rabbit. Preliminary Study. *Critical Care Medicine*. 1999;27(5):978–984.

258. Nelson RJ, Czosnyka M, Pickard JD et al. Experimental aspects of cerebrospinal hemodynamics: the relationship between blood flow velocity waveform and cerebral autoregulation. *Neurosurgery*. 1992;31(40):705–710.

259. Barzo P, Doczi T, Csete K et al. Measurements of regional cerebral blood flow and blood flow velocity in experimental intracranial hypertension: infusion via the cisterna magna in rabbits. *Neurosurgery*. 1991;28(6):821–825.

260. De Bray JM, Saumet JL, Berson M et al. Acute intracranial hypertension and basilar artery blood flow velocity recorded by transcranial Doppler sonography: an experimental study in rabbits. *Clinical Physiology*. 1992;12(1):19–27.

261. Lindegaard KF, Grolimund P, Aaslid R et al. Evaluation of cerebral AVM's using transcranial Doppler ultrasound. *Journal of Neurosurgery*. 1986;65(3):335–344.

262. Giller CA, Hodges K, Batjer H. Transcranial Doppler pulsatility in vasodilation

- and stenosis. *Journal of Neurosurgery*. 1990;72(6):901–906.
263. Lindegaard KF. Indices of pulsatility in Transcranial Doppler. 1992;67–82, Raven Press, New York, USA.
264. Czosnyka M, Richards HK, Whitehouse HE et al. Relationship between transcranial Doppler determined pulsatility index and cerebrovascular resistance: An Experimental Study. *Journal of Neurosurgery*. 1996;84(1):79–84.
265. Ungersbock K, Tenckhoff D, Heimann A et al. Transcranial Doppler and cortical microcirculation at increased intracranial pressure and during the Cushing response: an experimental study on rabbits. *Neurosurgery*. 1995;36(1):147–157.
266. Karakitsos D, Soldatos T, Gouliamos A et al. Transorbital sonographic monitoring of optic nerve diameter in patients with severe brain injury. *Transplantation Proceedings*. 2006;38(10):3700–3706.
267. Hansen HC, Helmke K. The subarachnoid space surrounding the optic nerves: an Ultrasound study of the optic nerve sheath. *Surgical and Radiologic Anatomy* 1996;18(4):323–328.