



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ**

**ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΔΥΝΑΜΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΣΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΜΕΣΩΝ**

**ΓΙΑ ΤΗΝ ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ**

**ΡΙΖΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ**

**ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ -ΕΝΤΑΤΙΚΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2023**





**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ**

**ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΔΥΝΑΜΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΣΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΜΕΣΩΝ**

**ΓΙΑ ΤΗΝ ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ**

**ΡΙΖΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ**

**ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ -ΕΝΤΑΤΙΚΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2023**



«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».



Ημερομηνία αίτησης του κ. Ρίζου Δημήτριου: 10-03-2009

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. αριθμ. 658<sup>α</sup>/07-04-2009

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Βούλγαρης Σπυρίδων, Επίκουρος Καθηγητής Νευροχειρουργικής

Μέλη:

Κυρίτσης Αθανάσιος, Καθηγητής Νευρολογίας

Καστανιουδάκης Ιωάννης, Αναπληρωτής Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 04-03-2010

«Δυναμική απάντηση του εγκεφάλου στην εφαρμογή μέσων για την μείωση της ενδοκράνιας υπέρτασης»

**ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 1053<sup>α</sup>/04-04-2023**

1. Βούλγαρης Σπυρίδων, Καθηγητής Νευροχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Κυρίτσης Αθανάσιος, Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Καστανιουδάκης Ιωάννης, Ομότιμος Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Κονιτσιώτης Σπυρίδων, Καθηγητής Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Τζίμας Πέτρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Βούλγαρη Παρασκευή, Καθηγήτρια Ρευματολογίας με έμφαση στην Ανοσολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Αλεξίου Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευροχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 20-06-2023

Ιωάννινα 06-11-2023

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Σπυρίδων Κονιτσιώτης

Καθηγητής Νευρολογίας







**Στον αδελφό μου Κώστα,**

**Στους γονείς μου Αργυρώ και Βασίλη**



## **ΠΡΟΛΟΓΟΣ**

Οφείλω να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή μου Κο Βούλγαρη Σπυρίδωνα Καθηγητή Νευροχειρουργικής τόσο για την ανάθεση της μελέτης όσο και για την εποπτεία της κατά τη διεξαγωγή της έρευνας. Ευχαριστώ επίσης τον Καθηγητή Νευροχειρουργικής κο Αλεξίου Γεώργιο για την πρόθυμη συμβολή του στην επίλυση προβλημάτων κατά την διάρκεια συγγραφής αυτής της μελέτης. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Κο Βασάκο Σπυρίδωνα, Βιοχημικό του Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων Χατζηκώστα για την βοήθεια του στην διεξαγωγή της μελέτης, τον Κο Ακάλεστο Αθανάσιο της εταιρείας Roche για την υλικοτεχνική υποστήριξη και τον συνάδελφο Καρδιολόγο Κο Μαντζούκη Σταύρο για την επιμέλεια του κειμένου.



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

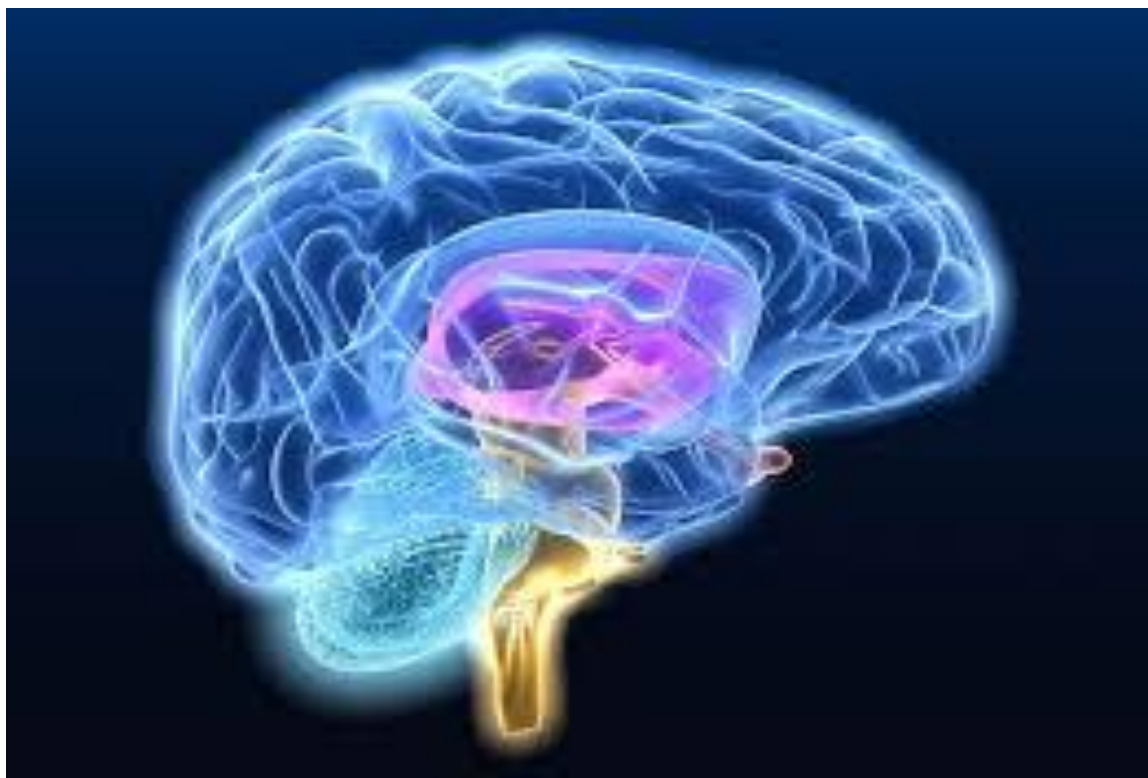
<b>1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....</b>	<b>1</b>
1.1 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ.....	1
1.2 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ.....	3
1.2.1 Όγκος εγκεφαλικού αίματος.....	3
1.2.2 Εγκεφαλικός ρυθμός μεταβολισμού (cerebral metabolic rate - CMR)....	4
1.2.3 Εγκεφαλική ροή αίματος (Cerebralbloodflow-CBF)- αυτορρύθμιση.....	5
1.2.4 Εγκεφαλικήπίεσηδιήθησης (Cerebral perfusion pressure-CPP).....	7
1.3 ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑ ΠΙΕΣΗ - ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΕΓΚΕΦΑΛΟΝΩΤΙΑΙΟΥ ΥΓΡΟΥ.....	7
1.4 ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ (ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ - ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟ).....	12
1.4.1 Ορισμοί.....	12
1.4.2 Ταξινόμηση του εγκεφαλικού.....	13
1.5 ΚΡΑΝΙΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΕΣ ΚΑΚΩΣΕΙΣ (ΚΕΚ).....	14
1.5.1 Ορισμός.....	14
1.5.2 Ταξινόμηση Κρανιοεγκεφαλικών Κακώσεων.....	15
1.5.3 Παθοφυσιολογία τραυματικής κάκωσης.....	19
1.5.3.1 Πρωτοπαθής βλάβη του εγκεφάλου.....	20

1.5.3.2 Δευτερογενής εγκεφαλική βλάβη – Μοριακοί μηχανισμοί.....	27
1.5.3.3 Δευτερογενής εγκεφαλική βλάβη – Θεραπευτικές προσεγγίσεις.....	34
1.6 ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΟΙΔΗΜΑ ΚΑΙ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ.....	44
1.6.1 Οδοί που εμπλέκονται στο ιοντικό και κυτταρικό / κυτταροτοξικό οίδημα (CytE).....	46
1.6.2 Οδοί που εμπλέκονται σε διαταραχές του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και αγγειογενές οίδημα .....	51
1.6.3 Φαρμακολογικοί παράγοντες που στοχεύουν το κυτταρικό οίδημα.....	58
1.6.4 Φαρμακολογικοί παράγοντες που στοχεύουν στη διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού.....	61
1.7 ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ .....	66
1.7.1 Neuron-specific enolase (NSE).....	67
1.7.2 Glial fibrillary acidic protein (GFAP).....	68
1.7.3 Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1).....	70
1.7.4 Neurofilament light (NF-L).....	72
1.7.5 Πρωτεΐνη S100B.....	73
1.7.6 Ιντερλευκίνη 6.....	81
1.7.7 Προκαλσιτονίνη.....	83
<b>2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>	<b>87</b>

2.1 Σκοπός της μελέτης.....	87
2.2 Υλικό και Μέθοδος.....	87
2.2.1 ΠL-6.....	89
2.2.2 S-100.....	90
2.3 Αποτελέσματα.....	93
2.4 Συζήτηση.....	105
2.5 Συμπεράσματα.....	116
<b>3. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>121</b>

## 1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1.1 Ανατομία Εγκεφάλου



Ο ανθρώπινος εγκέφαλος κατέχει το 2% του βάρους ολοκλήρου του σώματος και είναι ένα από τα πιο ενεργά μεταβολικά όργανα καταναλώνοντας το 17% της καρδιακής παροχής και το 20 % της προσφοράς O<sub>2</sub>.

Αποτελείται από **τα εγκεφαλικά ημισφαίρια** τα οποία είναι υπεύθυνα για τις ανώτερες εγκεφαλικές λειτουργίες σκέψη, δημιουργικότητα, επικοινωνία, τον **διεγκέφαλο** ο οποίος αποτελείται από τον επιθάλαμο, θάλαμο και υποθάλαμο και είναι υπεύθυνος για τα συναισθήματα, μνήμη και την ρύθμιση του εσωτερικού περιβάλλοντος του οργανισμού, **το στέλεχος** το οποίο είναι υπεύθυνο για τις βασικές



σωματικές λειτουργίες και τέλος την **παρεγκεφαλίδα** η οποία συντονίζει την κίνηση και ισορροπία.

Ο εγκέφαλος αποτελείται από τον εγκεφαλικό φλοιό, την υποφλοιώδη λευκή ουσία και τα βασικά γάγγλια. Οι περιοχές του φλοιού συνδέονται μεταξύ τους καθώς και με εν τω βάθει δομές του εγκεφάλου μέσω πολυαρίθμων οδών που αποτελούν την υποφλοιώδη λευκή ουσία.

Τα ημισφαίρια περιέχουν την λευκή ουσία η οποία αποτελείται από εμμύελες νευρικές ίνες και από νευρογλοία κυρίως ολιγοδενδροκύτταρα τα οποία σχηματίζουν το έλυτρο της μυελίνης. Η λευκή ουσία έχει ως όρια την φαιά ουσία, τις πλάγιες κοιλίες και το ραβδωτό σώμα και οι νευρικές της ίνες είναι τριών τύπων: προβλητικές ίνες, συνδετικές ίνες, συνδεσμικές ίνες. Οι προβλητικές ίνες συνδέουν διαφορετικά μέρη του κεντρικού νευρικού συστήματος και διατρέχουν μεγάλες αποστάσεις. Οι συνδετικές οι οποίες αποτελούν και το μεγαλύτερο τμήμα της λευκής ουσίας συνδέουν περιοχές του ίδιου ημισφαιρίου και οι συνδεσμικές ίνες συνδέουν μεταξύ τους αντίστοιχες περιοχές των δυο ημισφαιρίων.

Το πιο παλιό τμήμα του εγκεφάλου, το στέλεχος είναι το πιο ουραίο και διαιρείται στον προμήκη γέφυρα και μεσεγκέφαλο. Ο προμήκης είναι η κεφαλική προέκταση του νωτιαίου μυελού, ο μεσεγκέφαλος βρίσκεται κάτω ακριβώς από τον διεγκέφαλο ενώ η γέφυρα αποτελεί το μεσαίο τμήμα του στελέχους. Δέκα από τα δώδεκα ζεύγη κρανιακών νεύρων III- XII εξέρχονται από το στέλεχος.

Στον οπίσθιο κρανιακό βόθρο βρίσκεται η παρεγκεφαλίδα. Η άνω επιφάνεια της καλύπτεται από μια αναδίπλωση της σκληράς μήνιγγας, το σκηνίδιο της παρεγκεφαλίδας, η οποία την διαχωρίζει από τον εγκέφαλο. Αποτελείται από δυο ημισφαίρια και τον σκώληκα που βρίσκεται αναμεσά τους. Συνδέεται με το στέλεχος μέσω των τριών παρεγκεφαλιδικών σκελών. Η παρεγκεφαλίδα αποτελείται από τον

φλοιό και την υποκείμενη λευκή ουσία στην οποία περιέχονται οι παρεγκεφαλιδικοί πυρήνες.(1)

## **1.2 Φυσιολογία Εγκεφάλου**

Ο εγκέφαλος χρειάζεται συνεχή παροχή οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών. Έτσι για να διατηρηθεί η συνείδηση, είναι απαραίτητη η επαρκής παροχή οξυγόνου και η σταθερή προσφορά γλυκόζης καθώς ο εγκέφαλος δεν έχει σχεδόν καθόλου αποθέματα γλυκόζης. Η απώλεια συνείδησης επέρχεται μέσα σε δευτερόλεπτα μετά από διακοπή παροχής αίματος ενώ μόνιμη βλάβη εγκαθίσταται μετά από 3 με 8 λεπτά.(2)

### **1.2.1 Όγκος εγκεφαλικού αίματος**

Ο εγκέφαλος αιματώνεται από τις δύο έσω καρωτίδες και τη βασική αρτηρία, η οποία προέρχεται από τη συνένωση των δύο σπονδυλικών αρτηριών. Οι αρτηρίες αυτές αναστομώνονται μεταξύ τους και σχηματίζουν ενδοκρανιακά, στην κάτω επιφάνεια του εγκεφάλου το εξάγωνο του Willis από όπου εκφύονται οι πρόσθιες, οι μέσες και οι οπίσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες οι οποίες τροφοδοτούν τον εγκεφαλικό ιστό. Η ύπαρξη αυτών των αναστομώνσεων εξασφαλίζει μέχρι ενός ορίου τη διατήρηση της αιμάτωσης του εγκεφάλου ακόμα και αν αποφραχθεί μια από τις μεγάλες προσαγωγές αρτηρίες. Η απαγωγή του αίματος από τον εγκέφαλο γίνεται κυρίως με τις έσω σφαγίτιδες φλέβες. Ο κύριος όγκος αίματος σε ολόκληρο τον εγκέφαλο περιέχεται κυρίως στο φλεβικό δίκτυο.

Η φαιά ουσία του εγκεφάλου απαιτεί μεγαλύτερη αναλογία της παροχής αίματος σε σχέση με τη λευκή ουσία.(2) Στη λευκή ουσία ανέρχεται σε 20 ml/ 100 gr/min ενώ στη φαιά κυμαίνεται μεταξύ 50 και 140 ml /100 gr/min.

### 1.2.2 Εγκεφαλικός ρυθμός μεταβολισμού (cerebral metabolic rate - CMR)

Ο εγκεφαλος έχει τις υψηλότερες μεταβολικές απαιτήσεις από οποιοδήποτε άλλο όργανο στο ανθρώπινο σώμα και αυτό αντανακλάται από την υψηλή ροή του αίματος (cerebralbloodflow, CBF). Ο εγκεφαλικός μεταβολικός ρυθμός (cerebralmetabolicrate ,CMR) είναι ο ρυθμός με τον οποίο ο εγκεφαλος χρησιμοποιεί μεταβολικά υποστρώματα π.χ. οξυγόνο (CMRO<sub>2</sub>), γλυκόζη (CMRglu) ή παράγει υποπροϊόντα, π.χ. γαλακτικό (CMRlact). Δίνεται από τον τύπο  $CMRO_2 = CBF \times AVDO_2$ , όπου το AVDO<sub>2</sub> αντιστοιχεί στην αρτηριοφλεβική διαφορά O<sub>2</sub>. Η κατανάλωση οξυγόνου στον εγκεφαλο αντιπροσωπεύει το 20% της βασικής κατανάλωσης οξυγόνου (50 ml/ min) σε ηρεμία και βασίζεται σχεδόν πλήρως, στον αερόβιο μεταβολισμό της γλυκόζης για την παραγωγή ενέργειας. Εξήντα τοις εκατό της ενέργειας που παράγεται , χρησιμοποιείται για τη λειτουργία των νευρώνων (δηλ. την χημική και ηλεκτρική δραστηριότητα) και το άλλο 40% για συντήρηση την ακεραιότητα και την ομοιόσταση των νευρωνικών κυττάρων.(3)

Ο εγκεφαλος έχει πολύ περιορισμένη ικανότητα αναερόβιου μεταβολισμού και κάτω από αυτές τις συνθήκες, ένα μόριο γλυκόζης που υποβάλλεται σε γλυκόλυση παράγει μόνο δύο μόρια ATP. Το γαλακτικό παράγεται αναερόβια και χρησιμοποιείται για την εκτέλεση των βασικών διαδικασιών απαραίτητων για τη διατήρηση της κυτταρικής δομής.

Λόγω της ανικανότητας αποθήκευσης ενέργειας στον εγκεφαλο, η CBF

προσαρμόζεται για να καλύψει τις μεταβολικές ανάγκες. Ο εγκεφαλικός μεταβολικός ρυθμός, η εγκεφαλική αιματική ροή, και η κατανάλωση οξυγόνου είναι στενά συνδεδεμένα.

### 1.2.3 Εγκεφαλική ροή αίματος (Cerebral blood flow-CBF)- αυτορρύθμιση

Αν και ο εγκέφαλος αποτελεί μόνο το 2% μάζας σώματος (1400 g), λαμβάνει ένα μεγάλο ποσοστό (12-15%) της καρδιακής παροχής στους ενήλικες δηλαδή 600-750 ml/min που αντιπροσωπεύει μια μέση εγκεφαλική αιματική ροή περίπου 50 -100 ml/ gr εγκεφαλικού ιστού /min. Σε περίπτωση που η CBF πέσει κάτω από < 10-15 ml/100 gr/min επέρχεται μόνιμη νευρωνική βλάβη. Η CBF περιγράφεται καλύτερα από την εξίσωση Hagen– Poiseuille, η οποία καταδεικνύει την άμεση σχέση που υπάρχει μεταξύ της **εγκεφαλικής αιματικής ροής**, της **εγκεφαλικής πίεσης διήθησης** (Cerebral perfusion Pressure -CPP) και της **διαμέτρου των εγκεφαλικών αγγείων** (αγγειακών αντιστάσεων):

$$CBF= CPP/ CVR,$$

όπου CPP είναι η πίεση εγκεφαλικής διήθησης και CVR είναι οι εγκεφαλικές αγγειακές αντιστάσεις. Σύμφωνα με τον τύπο αυτό η εγκεφαλική αιματική ροή είναι ανάλογη της πίεσης διήθησης (CPP) και αντιστρόφως ανάλογη των αγγειακών αντιστάσεων (CVR). Έτσι, η CBF θα βελτιωθεί εάν αυξηθεί η CPP και το εγκεφαλικό αγγειακό δίκτυο διασταλεί.(2)

Ο εγκέφαλος λόγω των υψηλών μεταβολικών απαιτήσεων αλλά και της περιορισμένης ικανότητας του να αποθηκεύει γλυκόζη και οξυγόνο χρειάζεται συνεχή αιματική ροή (CBF). Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της αυτορρύθμισης του εγκέφαλου. Πρόκειται για μια διαδικασία με την οποία ο εγκέφαλος διατηρεί σταθερή

την CBF, για ένα μεγάλο εύρος τιμών της πίεσης διήθησης (CPP 50-150mmHg) και της (MAP 40-160mmHg), έτσι ώστε να καλύπτονται οι μεταβολικές του απαιτήσεις, η οποία επιτυγχάνεται με τη μεταβολή των αγγειακών αντιστάσεων (CVR).

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η εγκεφαλική αυτορρύθμιση είναι μια πολύπλοκη διαδικασία στην οποία εμπλέκονται διάφοροι μηχανισμοί (**μεταβολικοί και νευρογενείς**) οι οποίοι δρουν συνεργικά μεταξύ τους.

Η μεταβολική ρύθμιση εξασκεί τη δράση της στα μικρότερου μεγέθους αγγεία, ενώ ενεργοποιείται από διάφορους ενδοθηλιακούς παράγοντες: αγγειοδιασταλτικούς (το μονοξείδιο του αζώτου (nitricoxide, NO), η προστακυκλίνη (prostacyclin, PGI<sub>2</sub>) και αγγειοσυσπαστικούς (η ενδοθηλίνη 1 (endothelin, ET-1) και ο ενδοθηλιακός αγγειοσυσπαστικός παράγοντας (endothelium – derived constrictor factor, EDCF). Η ET-1 συνιστά το σημαντικότερο ενδοθηλιακό παράγοντα με αγγειοσυσπαστική δράση. Σε βλάβη του ενδοθηλίου των αγγείων μετά από αθηροσκλήρυνση, ισχαιμία ή επαναιμάτωση, παρατηρείται διαταραχή της αυτορρύθμισης. Η μυογενής ρύθμιση αποτελεί την ικανότητα των λείων μυϊκών ινών του τοιχώματος των αγγείων να αντιδρούν στις μεταβολές της CPP, τροποποιώντας τον όγκο τους.

Η νευρογενής ρύθμιση ενεργοποιείται μόνον όταν εξασθενήσει η μεταβολική και η μυογενής αντίδραση. Δρα μέσω ενός εκτεταμένου νευρικού δικτύου συμπαθητικών ινών, που τροποποιούν (μέσω της απελευθέρωσης νοραδρεναλίνης τη διάμετρο, των αγγείων. Η διέγερση των β<sub>1</sub>-αδρενεργικών υποδοχέων οδηγεί σε αγγειοδιαστολή, ενώ η διέγερση των α<sub>2</sub>-αδρενεργικών υποδοχέων προκαλεί αγγειοσύσπαση.

### 1.2.4 Εγκεφαλική πίεση διήθησης (Cerebral perfusion pressure-CPP)

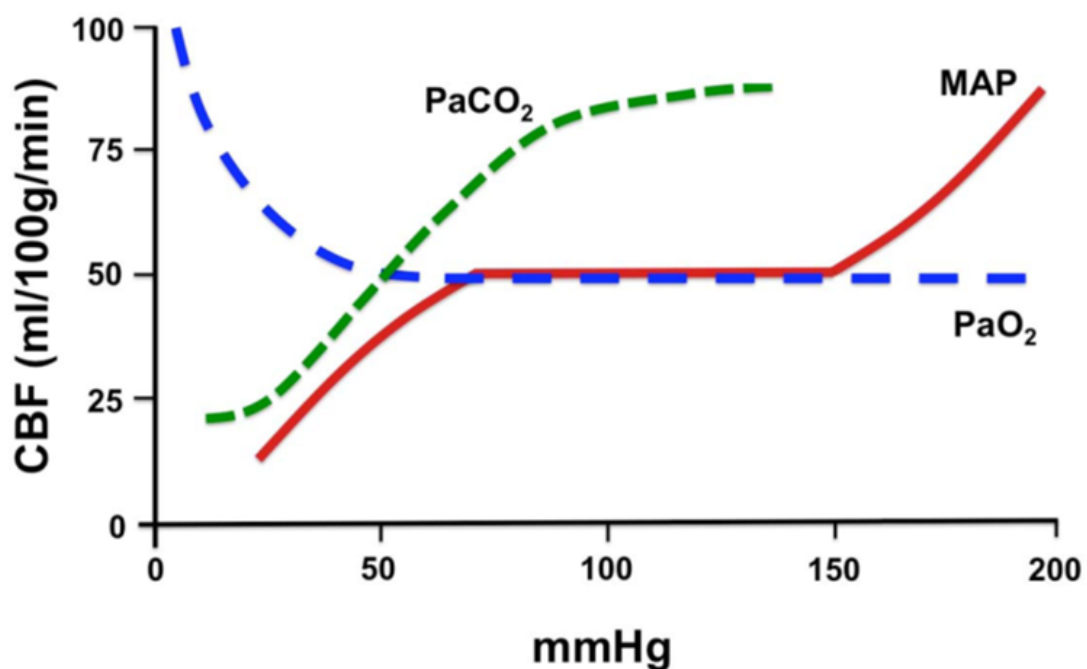
Η πίεση διήθησης είναι η διαφορά των πιέσεων ανάμεσα στην αρτηριακή και φλεβική κυκλοφορία που υπαγορεύει τη ροή του αίματος στον εγκέφαλο (CBF).

Η πίεση διήθησης δίνεται από τον τύπο

$$CPP = MAP - ICP$$

όπου MAP είναι η μέση αρτηριακή πίεση και ICP η ενδοκράνια πίεση. Σε φυσιολογικούς ενήλικες, η CPP είναι μεταβλητή, συνήθως κυμαίνεται μεταξύ 70 και 90 mmHg και η CBF είναι σταθερή. Όταν μειώνεται η CPP κάτω από 50 mmHg, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εγκεφαλικής ισχαιμίας. Η πίεση διήθησης (CPP) όμως επηρεάζεται από μια άλλη πίεση μέσα στο κρανίο: την ενδοκρανιακή πίεση (ICP). Σε παθολογικές καταστάσεις, εάν η ICP αυξηθεί, η ροή του εγκεφαλικού αίματος στα αγγεία θα μειωθεί.(2)

### 1.3 Ενδοκράνια πίεση – Φυσιολογία Εγκεφαλονωτιαίου Υγρού (ΕΝΥ)



Το περίβλημα του εγκεφάλου, το κρανίο, είναι άκαμπτο. Ο ενδοκρανιακός χώρος αποτελείται από αίμα (αρτηριακό 3-4% ,φλεβικό 6-7% ), εγκεφαλικό ιστό (80%) και εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) (10%).(4) Φυσιολογικά βρίσκονται σε μια κατάσταση ισορροπίας πίεσεως και όγκου μέσα σ' ένα κλειστό σύστημα. Οι αυξήσεις ενδοκρανιακού όγκου μπορούν όταν είναι μικρές να αντirroπιστούν από την ασθενή έστω συμπιεστότητα του εγκεφάλου και από την ελάττωση της ποσότητας του αίματος και του ENY που περιέχονται στο κρανίο. Αυτό συμβαίνει μέχρι ένα ορισμένο όριο, πέρα από το οποίο κάθε αύξηση του όγκου ακολουθείται από μια εκθετική αύξηση της ICP. Σύμφωνα με τα παραπάνω η μικρή αύξηση του ενδοκρανιακού όγκου σ' έναν ασθενή με ενδοκρανιακή υπέρταση θα έχει καταστροφικές συνέπειες: Αφ' ενός ελάττωση της πίεσης εγκεφαλικής διήθησης και αφ' ετέρου μετακίνηση ορισμένων τμημάτων του εγκεφάλου σε σχέση με τους διάφορους φυσιολογικούς φραγμούς και τρήματα (εγκολεασμός). Οι μεταβολές στο εγκεφαλικό παρέγχυμα που μπορούν να οδηγήσουν σε αυξημένη ICP περιλαμβάνουν ανάπτυξη όγκων και εγκεφαλικού οιδήματος. Το τελευταίο μπορεί να οφείλεται σε ισχαιμική βλάβη, κάκωση ή μπορεί να περιβάλλει ένα αιμάτωμα, έναν όγκο ή ένα απόστημα.

Οι μεταβολές του εγκεφαλικού όγκου αίματος (CBV = Cerebral Blood Volume) αντανakλούν μεταβολές της αντίστασης των εγκεφαλικών αγγείων που έχουν σχέση με την αυτορρύθμιση της εγκεφαλικής κυκλοφορίας. Οι μεταβολές στο αγγειακό διαμέρισμα του εγκεφάλου μπορούν να επηρεάσουν την ICP σε μεγάλο βαθμό, ιδιαίτερα όταν αφορούν τον φλεβικό όγκο αίματος. Επειδή το φλεβικό σύστημα περιέχει τον περισσότερο από τον CBV, οι ελαφρές μεταβολές στη διάμετρο των φλεβών μπορεί να έχουν εντονότερη επίδραση στον CBV (και κατ' επέκταση στην ICP) απ' ό,τι η διαστολή των αρτηριών.

Ο ρυθμός παραγωγής του ENY είναι σταθερός (0.3 - 0.35 ml/min) εφ' όσον η ICP δεν υπερβαίνει τα 15 mm Hg. Η ποσότητα του ENY σ' έναν ενήλικα είναι περίπου 150 ml με ημερήσια παραγωγή 400 - 500 ml, έτσι ο συνολικός όγκος του ENY ανταλλάσσεται 3 -4 φορές ημερησίως. Το ENY περιέχεται στις κοιλίες του εγκεφάλου (εσωτερικό σύστημα) καθώς και στον υπαραχνοειδή χώρο του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού ( εξωτερικό σύστημα). Τα δύο αυτά συστήματα επικοινωνούν μέσω των τρημάτων των Magendie και Luschka στην τέταρτη κοιλία. Οι κύριες θέσεις παραγωγής του ENY είναι τα χοριοειδή πλέγματα των κοιλιών του εγκεφάλου, η δε απορρόφηση του γίνεται από τα αραχνοειδή σωματίδια (Pachinii). Ενώ ο ρυθμός παραγωγής του ENY είναι σταθερός ο ρυθμός απορρόφησης εξαρτάται από τη διαφορά πίεσεως μεταξύ ENY και φλεβικού αίματος των φλεβωδών κόλπων, αυξάνεται δε άμεσα όταν αυξηθεί η ICP.(4)

Η φυσιολογική ενδοκρανιακή πίεση είναι περίπου 10 mm Hg (5- 12) σε όλο το ENY σε οριζόντια θέση. Κατά τη μετακίνηση από την οριζόντια στην όρθια στάση παρατηρείται μια αρχική ελάττωση στην ICP αλλά η ICP αποκαθίσταται γρήγορα με ελάττωση του ρυθμού απορρόφησης του ENY από τα αραχνοειδή σωματίδια. Η ICP μεταβάλλεται φυσιολογικά με την αναπνοή (μετάδοση ενδοθωρακικής πίεσης), με τη θέση της κεφαλής (μεταβολές στη φλεβική παροχέτευση) και παρουσιάζει ταλαντώσεις που ακολουθούν τις μεταβολές της αρτηριακής πίεσης ( συστολή - διαστολή). Μεγάλες αυξήσεις της ICP προκαλούνται από το βήχα, την ένταση (straining) και τη χρήση θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (PEEP). Από τη σχέση μεταξύ ICP και ενδοκρανιακού όγκου είναι φανερό ότι στη μη αντιρροπούμενη κατάσταση ο εγκέφαλος καθίσταται περισσότερο ευάλωτος στις επιδράσεις οποιουδήποτε παράγοντος που προκαλεί διαστολή των εγκεφαλικών αγγείων, π.χ.

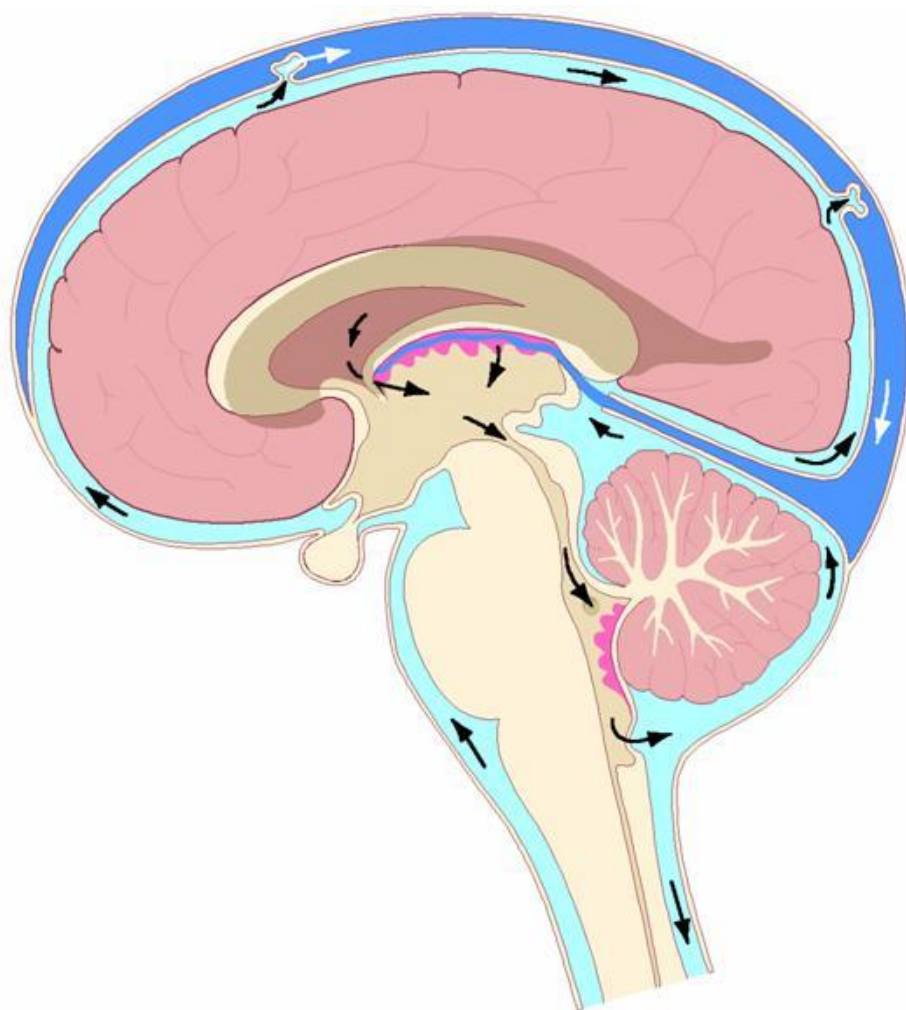


κεταμίνης, αλοθανίου ή  $\text{CO}_2$ , ή οποιασδήποτε άλλης αιτίας αύξησης του ενδοκρανιακού όγκου, π.χ. κακής θέσης.

## ΕΓΚΕΦΑΛΟΝΩΤΙΑΙΟ ΥΓΡΟ

Παράγεται στα χοριοειδή πλέγματα, επενδυματικό ιστό των κοιλιών, και τούς περιαγγειακούς χώρους. Ο όγκος του ΕΝΥ είναι 100-150 ml. Η παραγωγή του είναι (100-500) ml / 24ωρο.

Στην κυρτή επιφάνεια των ημισφαιρίων αποχετεύεται από τα αραχνοειδή σώματα και καταλήγει στην φλεβική κυκλοφορία (φλεβώδεις κόλποι)



## ΕΙΚΟΝΑ 2 ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΕΝΥ

### Αιτίες αυξημένης ICP σε ΚΕΚ

Εγκεφαλικό οίδημα

Απώλεια αυτορρυθμιστικού μηχανισμού του εγκεφάλου

Χωροκατακτητική εξεργασία μετατραυματικά

Αποφρακτικός υδροκέφαλος

Υποαερισμός    Υπερκαπνία    Αγγειοδιαστολή

Υπέρταση

Θρόμβωση Φλεβώδους Κόλπου

StatusEpilepticus

### Ενδείξεις ICP Monitoring

GCS ≤ 8 με ευρήματα σε CT

GCS ≤ 8, CT αρνητική και ηλικία > 40 ετών ή ΜΑΠ ≤ 90mmHg ή στάση απεγκεφαλισμού ή αποφλοίωσης

GCS ≤ 10 με ευρήματα σε CT

Εικόνα διεγχειρητικά «σφιχτού» εγκεφάλου (tightbrain)

Τραύμα στον θώρακα απαιτεί αερισμό (πολυτραυματίας)

### Κλινικά Σημεία Αυξημένης Ενδοκράνιας Πίεσης

Ασύμμετρο φωτοκινητικό αντανακλαστικό

Στάση απεγκεφαλισμού ή αποφλοίωσης

Νευρολογική επιδείνωση

ICP ≥ 20-25mmHg: Ανώτερο όριο για παρέμβαση

ICP τελικού σταδίου  $\geq 30\text{mmHg}$

Διαστολή κόρης ετερόπλευρα ή άμφω

60% κλειστών ΚΕΚ με ευρήματα σε CT έχουν αυξημένη ICP

#### **1.4 Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (Ισχαιμικό - Αιμορραγικό)**

Κάθε χρόνο, 15 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως υποφέρουν από εγκεφαλικό επεισόδιο. Από αυτά, 5 εκατομμύρια πεθαίνουν και άλλα 5 εκατομμύρια παραμένουν μόνιμα, άτομα με ειδικές ανάγκες, πράγμα που αποτελεί τεράστια επιβάρυνση για την οικογένεια και την κοινότητα. Το 2005 τα εγκεφαλικά αντιπροσώπευαν περίπου το 10% όλων των θανάτων παγκοσμίως. Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο αποτελεί την δεύτερη κύρια αιτία θανάτου. Η θνησιμότητα από εγκεφαλικό επεισόδιο εκτείνεται πέραν των 150.000 ανθρώπων ετησίως, καθιστώντας το, την τρίτη κύρια αιτία θανάτου στις Ηνωμένες Πολιτείες.(5)

##### **1.4.1 Ορισμοί**

Το εγκεφαλικό επεισόδιο είναι η ταχεία ανάπτυξη εστιακού νευρολογικού ελλείμματος που προκαλείται από διακοπή της παροχής αίματος στην αντίστοιχη περιοχή του εγκεφάλου. Παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό (ΤΙΑ), κατά σύμβαση, είναι ένα εστιακό νευρολογικό έλλειμμα που διαρκεί λιγότερο από 24 ώρες. Ο κίνδυνος εγκεφαλικού είναι μεγαλύτερος τις πρώτες 90 ημέρες μετά την ΤΙΑ (μεταξύ 8% - 10%), με σχεδόν το ήμισυ αυτά που συμβαίνουν εντός των πρώτων 7 ημερών. Μέσα σε 5 χρόνια, οι μελέτες αναφέρουν ότι σχεδόν το 30% των ατόμων που είχαν ΤΙΑ υποφέρουν από εγκεφαλικό επεισόδιο.(5)

#### 1.4.2 Ταξινόμηση του εγκεφαλικού αγγειακού επεισοδίου

Τα εγκεφαλικά μπορεί να είναι ισχαιμικά (απόφραξη ενός αιμοφόρου αγγείου) ή αιμορραγικά (ρήξη ενός αιμοφόρου αγγείου). Τα αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια περιλαμβάνουν ενδοεγκεφαλική ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία (ICH, αιμορραγία εντός του εγκεφάλου) και υπαραχνοειδή αιμορραγία (SAH, εντός του υποαραχνοειδούς χώρου).

Τα περισσότερα εγκεφαλικά επεισόδια στις Ηνωμένες Πολιτείες, περίπου το 87%, είναι ισχαιμικά.(6) Τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια έχουν κατηγοριοποιηθεί περαιτέρω σε υποτύπους σύμφωνα με τον μηχανισμό. Αυτοί οι υπότυποι περιλαμβάνουν αθηροσκλήρωση μεγάλης αρτηρίας, καρδιογενή εμβολή, αποφρακτική αγγειοπάθεια μικρών αγγείων, εγκεφαλικό επεισόδιο άλλης καθορισμένης αιτίας και εγκεφαλικό επεισόδιο απροσδιόριστης αιτίας.(7) Η πλειοψηφία, περίπου το 60%, όλων των νέων ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων ταξινομούνται ως αθηροσκλήρωση μεγάλων αρτηριών, καρδιοεμβολικά ή ασθένεια μικρών αγγείων.(8) Οι ενδοεγκεφαλικές (ICH) και οι υπαραχνοειδείς αιμορραγίες (SAH) αντιπροσωπεύουν περίπου το 10% και το 3% όλων των εγκεφαλικών επεισοδίων, αντίστοιχα.(6)



Εικόνα 3. Ισχαιμικό και αιμορραγικό ΑΕΕ.

## 1.5 Κρανιοεγκεφαλικές Κακώσεις (ΚΕΚ)

### 1.5.1 Ορισμός

Σύμφωνα με το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC), κρανιοεγκεφαλική κάκωση (ΚΕΚ) προκαλείται από μια κάκωση στην κεφαλή που διαταράσσει την φυσιολογική λειτουργία του εγκεφάλου. Οι τραυματισμοί μπορούν να οριστούν ως κλειστοί (μη διατιτραίνοντες) ή ανοιχτοί (διατιτραίνοντες).(9) Η κλίμακα Γλασκόβης χρησιμοποιείται διεθνώς για την ταξινόμηση των ΚΕΚ.

Άνοιγμα οφθαλμών	Αυτόματα	4
	Σε εντολή	3
	<u>Σε πόνο</u>	2
	Καμία αντίδραση	1

Λεκτική αντίδραση	Προσανατολισμένη	5
	Συγκεχυμένη	4
	Λέξεις, φωνές	3
	Ήχοι, βογκητά	2
	Καμία αντίδραση	1
Κινητική αντίδραση	Εκτελεί εντολές	6
	Εντόπιση <u>πόνου</u>	5
	Απόσυρση σε <u>πόνο</u>	4
	Κάμψη σε <u>πόνο</u>	3
	Έκταση σε <u>πόνο</u>	2
	Καμία αντίδραση	1

Πίνακας 1. Κλίμακα Γλασκώβης

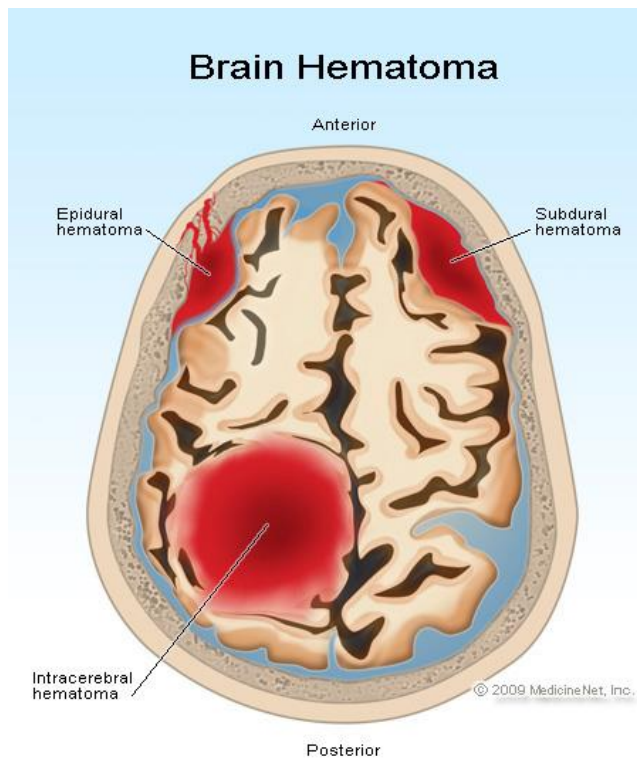
### 1.5.2 Ταξινόμηση Κρανιοεγκεφαλικών Κακώσεων

Η ταξινόμηση των κακώσεων γίνεται με βάση την βαρύτητα της κάκωσης, την παθοφυσιολογία τα παθολογοανατομικά ευρήματα, τον μηχανισμό της κάκωσης και τέλος με βάση το προγνωστικό μοντέλο.(10) Ανάλογα με τον υποκείμενο μηχανισμό, το ΚΕΚ χωρίζεται σε ανοικτές και κλειστές κακώσεις.

#### Ταξινόμηση ΚΕΚ

**A. Ανάλογα με το είδος της υποκείμενης βλάβης**

- Τραύμα τριχωτού κεφαλής
- Κάταγμα κρανίου
- Επισκληρίδιοαιμάτωμα
- Υποσκληρίδιο αιμάτωμα
- Ενδοεγκεφαλικό αιμάτωμα
- Εγκεφαλική θλάση
- Εγκεφαλικό οίδημα
- Προσβολή εγκεφαλικών Συζυγιών



**B. Ανάλογα με τον μηχανισμό πρόκλησης της βλάβης**

- Γραμμικής / Κυκλοτερούς επιταχύνσεως

**Γ. Ανάλογα με τον εντοπισμό της βλάβης**

- *Εστιακή*: Προσβολή αγγείου (αιμάτωμα, υπαραχνοειδής αιμορραγία), νευράξονα, εγκεφαλική θλάση, ρήξη

- *Διάχυτη*: Αξονική, αγγειακή (DAI, DVI)

Δ. Ανάλογα με τη βαρύτητα της βλάβης βάσει Κλίμακος Κώματος Γλασκώβης (GCS)

GCSTEII

- Ήπιες	13-15	70%
- Μέτριας βαρύτητας	9 -12	13%
- Βαριές	3-8	17%

Ελαφρά ΚΕΚ

Ασθενής σε εγρήγορση, προσανατολισμένος ή όχι, GCS: 15 / 14 /13

Εισαγωγή

Απώλεια συνείδησης

Επηρεασμένο επίπεδο

Έντονη κεφαλαλγία

Νευρολογική σημειολογία

Κατανάλωση τοξικών ουσιών

Απώλεια ΕΝΥ

Κάταγμα κρανίου



Άλλες σημαντικές κακώσεις

Κοινωνικοί λόγοι

Κατ'οίκον ανάπαυση

1. Εάν δεν υπάρχει κάποιος από τους λόγους εισαγωγής
2. Εάν η παρακολούθηση θέλει να γίνει στο σπίτι δίνονται οδηγίες

Επανεκτίμηση στα Ε.Ι.

Μέτριας βαρύτητας ΚΕΚ

*Ο ασθενής μπορεί να είναι συγχυτικός ή σε υπνηλία αλλά μπορεί να εκτελεί απλά παραγγέλματα, GCS: 12 / 11 / 10 / 9*

Αξονική τομογραφία εγκεφάλου σε όλους

Εισαγωγή για παρακολούθηση σε όλους ακόμα και εάν η Α.Τ. είναι φυσιολογική

Εάν ο ασθενής βελτιωθεί

Εξιτήριο όταν σταθεροποιηθεί η κατάσταση.

Έλεγχος με νέα Α.Τ. πριν το εξιτήριο εάν υπήρχαν ευρήματα στην πρώτη.

Παρακολούθηση στα Ε.Ι.

Εάν επιδεινωθεί

Επανάληψη της Α.Τ. και αντιμετώπιση σανβαρεία ΚΕΚ

### Βαρύα ΚΕΚ

Ο ασθενής δεν είναι σε θέση να εκτελέσει παραγγέλματα, GCS:  $\leq 8$

Διασωλήνωση απαραίτητη για προστασία του αεραγωγού.

Διαταραχές επιμέρους ή καθ' ολοκληρίαν από κόρες οφθαλμών,

κινήσεις οφθαλμικών βολβών, κινητικότητα και αντανακλαστικά κάτω άκρων, καρδιοαναπνευστικές παραμέτρους

*Μείζονος σημασίας η αρχική καταγραφή και η εξέλιξη της νευρολογικής του κατάστασης*

### **1.5.3 Παθοφυσιολογία τραυματικής κάκωσης**

Η παθοφυσιολογία της εγκεφαλικής βλάβης που σχετίζεται με την ΚΕΚ διαιρείται σε δύο ξεχωριστές αλλά σχετιζόμενες κατηγορίες: την πρωτογενή εγκεφαλική βλάβη που προκαλείται από την επίδραση των μηχανικών δυνάμεων και τη δευτερογενή εγκεφαλική βλάβη που είναι ακόλουθος ιστικής και κυτταρικής βλάβης.(11)

Οι τρέχουσες κλινικές προσεγγίσεις στη διαχείριση της ΚΕΚ επικεντρώνονται γύρω από τις έννοιες πρωτογενούς και δευτερογενούς εγκεφαλικής βλάβης. Η χειρουργική θεραπεία των πρωτοπαθών βλαβών του εγκεφαλικού τραύματος είναι σημαντική για την αρχική αντιμετώπιση σοβαρών τραυματισμών στον εγκέφαλο. Ομοίως, η αναγνώριση, πρόληψη και θεραπεία δευτερογενούς εγκεφαλικής βλάβης είναι η κύρια εστίαση της διαχείρισης και φροντίδας για ασθενείς με σοβαρή ΚΕΚ.

### 1.5.3.1 Πρωτοπαθής βλάβη του εγκεφάλου

Η πρωτοπαθής εγκεφαλική βλάβη συμβαίνει κατά τη στιγμή του τραύματος και μπορεί να είναι εστιακή ή διάχυτη. Οι συνήθεις μηχανισμοί περιλαμβάνουν άμεση πρόσκρουση, απότομη επιτάχυνση ή επιβράδυνση, καθώς και διατιτραίνον τραύμα. Αν και αυτοί οι μηχανισμοί είναι ετερογενείς, οφείλονται σε εξωτερικές μηχανικές δυνάμεις που μεταφέρονται σε ενδοκρανιακά περιεχόμενα. Μελέτες έχουν δείξει ότι η συνύπαρξη και των δύο τύπων τραυματισμών είναι συχνή σε ασθενείς που υπέφεραν από μέτρια έως σοβαρή TBI (12) ωστόσο, η τραυματική αξονική βλάβη (TAI) αντιπροσωπεύει περίπου το 70% των περιπτώσεων ΚΕΚ.

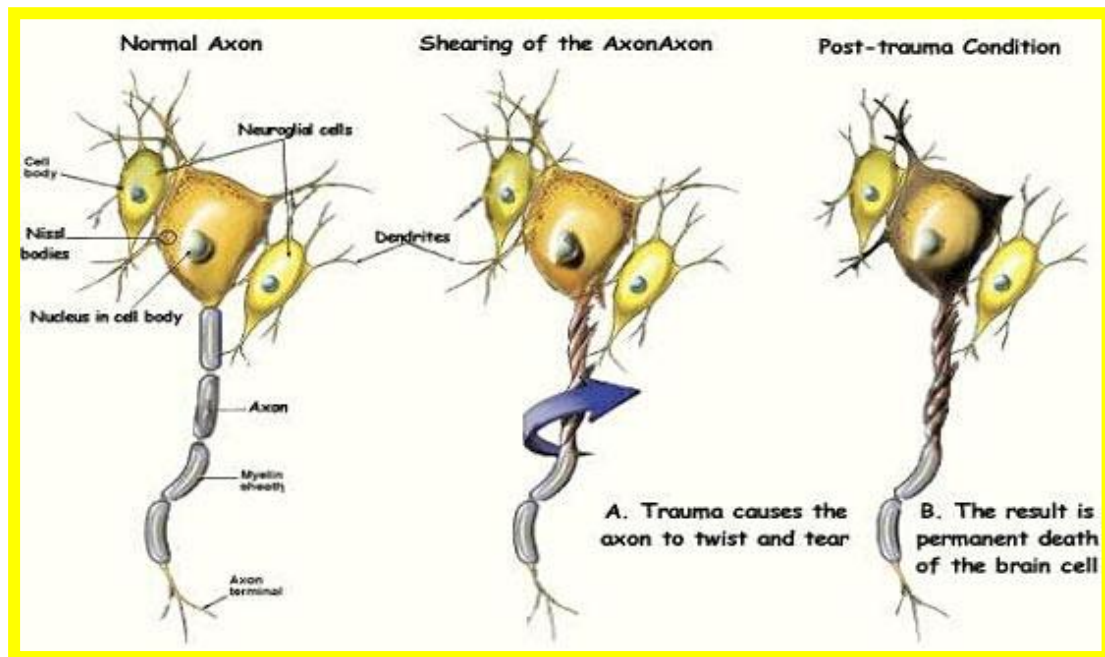
Σε ΚΕΚ μπορεί να υπάρξει υπέρταση επισκληριδίου, υποσκληριδίου αιματώματος και ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας. Μπορεί να αναπτυχθεί βλάβη σε ιστούς απέναντι ή γύρω από την αρχική βλάβη (contre-coup) που οφείλεται σε πλήξη αντίπλευρη όταν ο εγκέφαλος προσκρούει στο κρανίο.(13)

Ανάλογα με τη σοβαρότητα του τραυματισμού, μπορεί να οδηγήσει σε γνωστικά ελλείμματα, αλλαγές συμπεριφοράς και ημιπάρεση. Σε αντίθεση με τον εστιακό τραυματισμό, ο κύριος μηχανισμός της διάχυτης εγκεφαλικής βλάβης είναι δυνάμεις επιβράδυνσης και επιτάχυνσης που προκαλούν τραυματισμό και ελκυσμό στους εγκεφαλικούς ιστούς. Οι ισχυρές δυνάμεις εφελκυσμού καταστρέφουν τους νευρωνικούς άξονες, ολιγοδενδροκύτταρα και αγγεία αίματος, οδηγώντας στο εγκεφαλικό οίδημα και την ισχαιμική εγκεφαλική βλάβη. (14) Το χαρακτηριστικό γνώρισμα της διάχυτης ΚΕΚ είναι η εκτεταμένη βλάβη αξόνων κυρίως στην υποφλοιώδη και βαθιά λευκή ουσία ιστών όπως το στέλεχος του εγκεφάλου και το μεσολόβιο, που συνεπάγεται διάχυτη αξονική βλάβη. Οι ασθενείς με σοβαρή

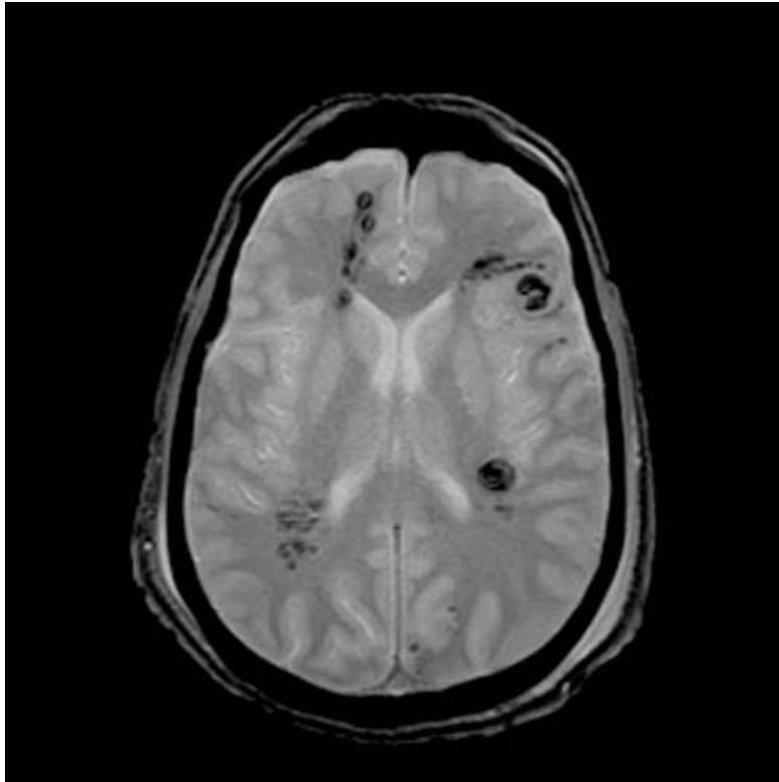
τραυματική αξονική βλάβη (TAI) παρουσιάζουν συνήθως βαθύ κόμα χωρίς αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση (ICP) και συχνά έχουν κακή έκβαση.

Διάχυτη βλάβη νευραξόνων

- Αξονική (Μεσολόβιο, στέλεχος, λευκή ουσία ημισφαιρίων)
- Αγγειακή (Πολυάριθμες μικροαιμορραγίες οδηγούν ταχέως στον θάνατο)



Εικόνα 4. Μηχανισμός βλάβης νευραξόνων



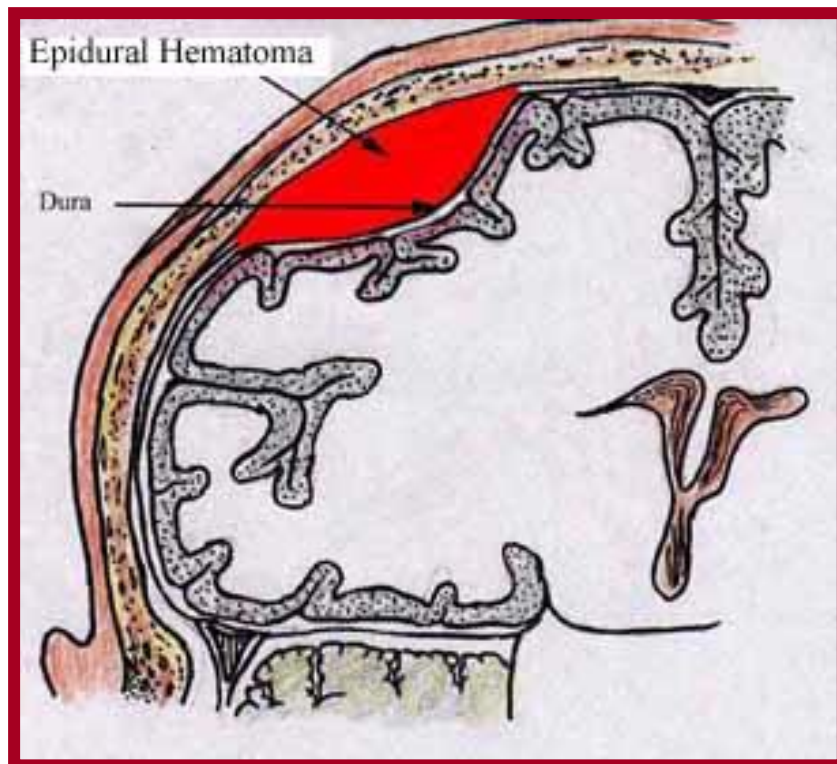
Εικόνα 5. MRI εγκεφάλου: Διάχυτη αξονική βλάβη

Συνοπτικά θα μπορούσαν να αναφερθούν τα ακόλουθα:

- Οι εστιακές εγκεφαλικές θλάσεις είναι οι πιο συχνά απαντώμενες αλλοιώσεις. Οι θλάσεις παρατηρούνται συνήθως μετωπιαία.



- Τα επισκληρίδια αιμάτωμα (EDH) συσχετίζονται συνήθως με τρώση της μέσης μηνιγγικής αρτηρίας ή φλέβας και σχεδόν πάντα συνδέονται με κάταγμα κρανίου. Τα EDH έχουν φακοειδές σχήμα και τείνουν να μην συσχετίζονται με την υποκείμενη εγκεφαλική βλάβη. Για το λόγο αυτό, οι ασθενείς που έχουν βρεθεί να έχουν EDH μόνο σε CT σάρωση μπορεί να έχουν καλύτερη πρόγνωση από άτομα με άλλους τραυματικούς τύπους αιμορραγίας.



- Τα υποσκληρίδια αιματώματα (SDH) οφείλονται σε ρήξη στις γεφυρικές φλέβες, οι οποίες απάγουν το αίμα από τις εγκεφαλικές φλοιώδεις επιφάνειες Έχουν την τάση να έχουν σχήμα ημισελήνου και συχνά συνδέονται με υποκείμενη εγκεφαλική βλάβη.



- Η υπαραχνοειδής αιμορραγία (SAH) αφορά την παρουσία αίματος στον υπαραχνοειδή χώρο.
- Η ενδοκοιλιακή αιμορραγία πιστεύεται ότι οφείλεται σε ρήξη φλεβών ή σε επέκταση από γειτονική ενδοπαρεγχυματική ή υπαραχνοειδή αιμορραγία.

### Συστηματικές επιπτώσεις ΚΕΚ

Ο εγκέφαλος ελέγχει πολλά όργανα και λειτουργίες μέσω αυτονόμων και ορμονικών μηχανισμών. Οι μεταβολές στην λειτουργία του εγκεφάλου λόγω τραυματισμού του μπορεί να τροποποιήσουν σημαντικά την ομοίωση του οργανισμού.

Οι συστηματικές εκδηλώσεις συμβαίνουν απουσία συνυπάρχουσας κάκωσης οργάνου ή συστηματικής λοίμωξης. Η φύση και η σοβαρότητα των συστηματικών εκδηλώσεων της ΚΕΚ εξαρτώνται κυρίως από τη σοβαρότητα της βλάβης του εγκεφάλου. Μετά από σοβαρή ΚΕΚ, ενδοκρινικές δυσλειτουργίες και διαταραχές

ηλεκτρολυτών είναι συχνές καθώς επίσης νεφρικές και ηπατικές διαταραχές.(15)  
Δυσλειτουργία οργάνων και ανεπάρκεια έχει αναφερθεί στο 89% στο 35%  
αντίστοιχα ασθενών με σοβαρή ΚΕΚ.(16) Οι συστηματικές εκδηλώσεις μπορούν να  
έχουν ως αποτέλεσμα τόσο την αυξημένη θνησιμότητα (με πάσχον ένα σύστημα  
οργάνων η θνησιμότητα είναι 40%, με δύο συστήματα οργάνων 47%, ενώ όταν δεν  
υπάρχει δυσλειτουργία συστήματος οργάνων 26%.(16,17)

### **Επιπλοκές ΚΕΚ – Έκβαση**

#### **A. Σε νοσηλεύόμενους / Άμεσες**

- Πνευμονία, ΟΑΑ
- DVT, Πνευμονική Εμβολή (5-20) %
- Γαστρίτιδα
- Ηλεκτρολυτικές + Πηκτικές διαταραχές
- Λοιμώξεις ΚΝΣ
- Υδροκέφαλος
- Πνευμεγκέφαλος

#### **B. Δευτεροπαθείς / Όψιμες**

- Επιληψία
- 3,9% των σοβαρών ΚΕΚ αναπτύσσουν επικοινωνούντα υδροκέφαλο
- Μεταδιασεισική Συνδρομή Συμπτωματική θεραπεία
- Υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός



- N. Alzheimer
- Νευροφυσιολογικές και Ψυχοκινητικές διαταραχές
- Προσβολή εγκεφαλικών συζυγίων ή ημισφαιρίων αφήνουν μόνιμα ελλείμματα

**Η έκβαση μετά από ΚΕΚ καθορίζεται από:**

- Ηλικία
- GCS κατά τη μεταφορά, δοκιμασίες στελέχους
- Shock, Υποξία, Υπόταση
- Ευρήματα CT εγκεφάλου (Traumatic Coma Data Bank)
- Χειρουργική παρέμβαση
- Ενδοκράνια υπέρταση τις πρώτες 24h ή ανθεκτική ενδοκράνια υπέρταση

**Κλίμακα έκβασης: Glasgow Outcome Scale (GOS)**

Βαθμοί GOS

5 = Καλή αποκατάσταση

4 = Μέτρια ανικανότητα, ικανός για εργασία

3 = Σοβαρή ανικανότητα

2 = Φυτική κατάσταση (locked-insyndrome)

1 = Νεκρός

### 1.5.3.2 Δευτερογενής εγκεφαλική βλάβη – Μοριακοί μηχανισμοί

Η δευτερογενής εγκεφαλική βλάβη στην ΚΕΚ θεωρείται συνήθως ως ένας καταρράκτης μηχανισμών μοριακής βλάβης που ξεκινούν κατά το χρόνο του αρχικού τραύματος και συνεχίζονται για ώρες ή ημέρες(11). Περιλαμβάνει τοξικότητα από γλουταμικό, μιτοχondριακή δυσλειτουργία, οξειδωτικό στρες, υπεροξειδωση των λιπιδίων, νευροφλεγμονή, εκφύλιση του νευράξονα και αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο.(18)Αυτά οδηγούν με τη σειρά τους στον θάνατο των νευρικών κυττάρων καθώς και στο εγκεφαλικό οίδημα και στην αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση που μπορεί να επιδεινώσει περαιτέρω την εγκεφαλική βλάβη. Αυτός ο καταρράκτης βλάβης μοιράζεται πολλά κοινά χαρακτηριστικά του ισχαιμικού καταρράκτη σε οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο. Οι οδοί κυτταρικής βλάβης αποτέλεσαν το επίκεντρο εκτεταμένης έρευνας για ανάπτυξη νευροπροστατευτικών θεραπειών για την πρόληψη δευτερογενούς εγκεφαλικής βλάβης στην ΚΕΚ.

#### Γλουταμικό

Μελέτες σε πειραματόζωα και ανθρώπους έχουν δείξει ότι η διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (BBB) και ο πρωταρχικός θάνατος των νευρωνικών κυττάρων κατά τη διάρκεια της ΚΕΚ προκαλούν υπερβολική απελευθέρωση αμινοξέων όπως γλουταμινικού και ασπαρτικού. (19,20) Η παρουσία υπερβολικού γλουταμινικού κατά τη διάρκεια της ΚΕΚ οφείλεται επίσης στην αποτυχία της επαναπρόσληψης του γλουταμινικού λόγω της δυσλειτουργίας των μεταφορέων του.

Υπερενεργοποίηση των υποδοχέων γλουταμινικού, AMPA και NMDA από το γλουταμινικό μεταβάλλει την ομοιόσταση των ιόντων στους μετασυναπτικούς νευρώνες επιτρέποντας την εισροή εξωκυτταρικών ιόντων  $Ca^{2+}$  και  $Na^{+}$ . (21,22)

Η αύξηση του ενδοκυττάρου  $Ca^{2+}$  προκαλεί την ενεργοποίηση διαφόρων επαγόμενων μορίων σηματοδότησης, συμπεριλαμβανομένων των  $Ca^{2+}$  / εξαρτώμενη από την καλμοδουλίνη πρωτεϊνική κινάση II (23), ενεργοποιημένες με μιτωγόνες πρωτεϊνικές κινάσες (MAPK)(24), πρωτεϊνικές φωσφατάσες και κινάση C (25,26). Η ενεργοποίηση των υποδοχέων NMDA από το γλουταμινικό προάγει την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου (ROS)(27) και μονοξειδίου του αζώτου (NO)(28), τα οποία περαιτέρω επιδεινώνουν την δευτερογενή βλάβη των κυττάρων. Η υπερβολική συγκέντρωση  $Ca^{2+}$  στο κυτταρόπλασμα ενεργοποιεί επίσης αριθμό πρωτεϊνών που προκαλούν αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο, όπως καλσινευρίνη, καλπαΐνη και κασπάσες. Επιπλέον, η συσσώρευση των  $Ca^{2+}$  και ROS οδηγεί σε εξασθένηση των μιτοχονδριακών λειτουργιών

### **Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία**

Η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία είναι ένα από τα χαρακτηριστικά συμβάντα της ΚΕΚ(29), που συμβάλλει στις μεταβολικές και φυσιολογικές διεργασίες που προκαλούν κυτταρικό θάνατο. Η δέσμευση ενδοκυτταρικού  $Ca^{2+}$  και εισροή υπερβολικών ιόντων στα μιτοχόνδρια έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή radicaloxygenspecies (ROS), αποπόλωση της μιτοχονδριακής μεμβράνης και αναστολή της σύνθεσης ATP.(30) Οι πόροι μετάβασης διαπερατότητας μιτοχονδρίων (m PTP) ενεργοποιούνται υπό αυτές τις συνθήκες(31,32), συμβάλλοντας περαιτέρω στη μιτοχονδριακή παθολογία. Επιπλέον, μιτοχονδριακές πρωτεΐνες όπως το κυτόχρωμα c και ο παράγοντας διέγερσης της απόπτωσης (AIF) που παίζουν καθοριστικό ρόλο στον αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο απελευθερώνονται στο κυτταρόπλασμα.(33)

### **Απελευθέρωση αντιδραστικών ειδών οξυγόνου και λιπιδίων - Υπεροξειδωση**

Το οξειδωτικό στρες συμβάλλει στην παθογένεση της κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης σε σημαντικό βαθμό. Οι ελεύθερες ρίζες δημιουργούνται συνεχώς μετά από ΚΕΚ, από διάφορες πηγές, όπως ενζυματικές διεργασίες, ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα, διεγερτικές τοξικές οδούς και δυσλειτουργικά μιτοχόνδρια.(29) Το οξειδωτικό stress σχετίζεται με μειωμένη συναπτική πλαστικότητα στον τραυματισμένο φλοιό και τον ιππόκαμπο, με ταυτόχρονη απώλεια του μετά τον τραυματισμό.(34) Αυτές οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (ROS) αντιδρούν όχι μόνο με πρωτεΐνες και DNA αλλά και με πολυακόρεστα λιπαρά οξέα σε φωσφολιπίδια μεμβράνης, τα οποία με τη σειρά τους σχηματίζουν ρίζες λιπούπεροξυλίου, καταστρέφοντας περαιτέρω τις κυτταρικές μεμβράνες. Η συστηματική απελευθέρωση ριζών οξυγόνου και η σχετική αύξηση στο επίπεδο των μεσολαβούμενων από ROS υπεροξειδωσης των λιπιδίων στην ΚΕΚ επιφέρει δυσμενείς επιπτώσεις στην πλαστικότητα του εγκεφάλου και στην εγκεφαλική ροή αίματος και προάγει την ανοσοκαταστολή.(34)

### **Νευροφλεγμονή**

Η δυσλειτουργία του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (blood brain barrier, BBB) επιτρέπει τη διείσδυση των κυκλοφορούντων ουδετερόφιλων, μονοκυττάρων και λεμφοκυττάρων στο τραυματισμένο εγκεφαλικό παρέγχυμα.(35) Τα λευκοκύτταρα αυτά απελευθερώνουν παράγοντες συμπληρώματος και προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως IL-1β, IL-6 και TNF-α, 24 ώρες μετά το τραύμα. Παρατεταμένη αύξηση των διαφόρων κυτοκινών βρέθηκε να σχετίζεται με τροποποιημένη διαπερατότητα του BBB, σχηματισμό οιδήματος και νευρολογικά ελλείμματα. Ο TNF-α ενεργοποιεί τις

κασπάσες που είναι απαραίτητες για τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο.(36) Χημειοκίνες όπως οι MIP-α, MCP-1 και IL-8 (CXCL8) προκαλούν περαιτέρω συνάθροιση λευκοκυττάρων στη θέση τραυματισμού.(37) Επιπλέον, η αυξημένη έκφραση των ICAM-1 και VCAM-1, τα οποία είναι μόρια προσκόλλησης για πρόσφυση ενδοθηλιακών κυττάρων και λευκοκυττάρων διευκολύνουν την αλληλεπίδραση των λευκοκυττάρων και των κυττάρων ανοσοποιητικού με το ενδοθήλιο, προωθώντας έτσι την συνάθροισή τους στην τραυματισμένη περιοχή.(38,39) Παρατεταμένη και καθυστερημένη νευροφλεγμονή με τη σειρά της στρατολογεί μακροφάγα, ενεργοποιεί τα μόνιμα μικρογλοιακά κύτταρα και προωθεί την αστρογλοίωση.(40,41) Προοδευτική φαγοκυττάρωση και επίμονες φλεγμονώδεις αποκρίσεις είναι εμφανείς από τη συσσώρευση μακροφάγων και ενεργοποιημένης μικρογλοίας σε επιζώντες της ΚΕΚ, χρόνια μετά τον τραυματισμό.(42,43)

### **Εκφυλισμός νευραξόνων**

Ο βαλεριανικός εκφυλισμός παρατηρείται ευρέως μέσα σε λίγα λεπτά μετά την διάχυτη αξονική βλάβη. Η άμεση μηχανική βλάβη οδηγεί σε αποδιοργάνωση του αξονικού κυτταροσκελετού, ο οποίος αποτελείται από διαμήκως προσανατολισμένους μικροσωληνίσκους και νευροίνες.(44) Μαζί με τη σταθερή πρωτεόλυση που προκαλείται από ασβέστιο, η οξεία αξονική βλάβη μπορεί να προχωρήσει και να εξελιχθεί σε καθυστερημένη και δευτερογενή αξοτομή ημέρες και μήνες μετά το τραύμα, η οποία χαρακτηρίζεται από υποβάθμιση της θήκης μυελίνης, βλάβη της αξονικής μεταφοράς και συσσώρευση πρωτεϊνών μεταφοράς.(45,46)

**Γλοιακή ουλή και Αναστολείς Αξονικής Ανάπτυξης που σχετίζονται με Μυελίνη**

Η βλάβη του ΚΝΣ προκαλεί συχνά ενεργοποίηση και πολλαπλασιασμό των αστροκυττάρων. Τα αστροκύτταρα διεισδύουν στην θέση της βλάβης και οδηγούν σε αντιδραστική αστρογλοΐωση, η οποία περιλαμβάνει υπερτροφία και αύξηση της πολυπλοκότητας των λειτουργιών τους. Ο συνδυασμός αστροκυτταρικών διεργασιών με ολιγοδενδροκύτταρα, μηνιγγικά κύτταρα, μικρογλοία και ινοβλάστες, σταδιακά αναπτύσσει μια δομή που μοιάζει με ουλή, η οποία αποτελεί φυσικό φραγμό της αξονικής αναγέννησης.(47) Οι πρωτεογλυκάνες θεικής χονδροϊτίνης (CSPGs) οι οποίες είναι αυξημένες μετά από τραυματισμό στο ΚΝΣ, είναι στην πραγματικότητα το μοριακό φράγμα που εμποδίζει την αξονική αναγέννηση.(48) Μαζί με άλλα ανασταλτικά μόρια στη γλοιακή ουλή, όπως τενασκίνες και semaphorin 3A, αποτελούν μη επιτρεπτό περιβάλλον για αξονική αναγέννηση.(49,50)

Η οδός RhoA εμπλέκεται στη διαμεσολάβηση της ανασταλτικής τους δράσης επειδή ο αποκλεισμός της δραστηριότητας RhoA προωθεί την επιτρεπτή ανάπτυξη νευρωνικού άξονα σε αυτά τα υποστρώματα.(51) Η κατεστραμμένη μυελίνη σε προσβεβλημένο άξονα προκαλεί έκθεση των αναστολέων αύξησης του άξονα, όπως η μυελινική γλυκοπρωτεΐνη (MAG), ολιγοδενδροκυτταρική μυελίνη γλυκοπρωτεΐνη (OMgp) και Nogo-A.(52)

Περιέργως, αυτοί οι αναστολείς που σχετίζονται με μυελίνη δεσμεύονται ειδικά στο Nogo-σύμπλοκο υποδοχέα (NgR) στη νευρωνική μεμβράνη, το οποίο αποτελείται από συν-υποδοχείς p75NTR, Troy και LINGO-1(53, 54) Αυτοί οι αναστολείς με ενεργοποίηση των RhoAGTPασών και Rhoκινάσης προκαλούν κατάρρευση της ανάπτυξης.(55) Ενώ ο ακριβής ρόλος της RhoGTPάσης στην ΚΕΚαπαιτεί περαιτέρω διερεύνηση, η συμμετοχή της σε σχετικές μορφές τραυματισμών στο ΚΝΣ όπως ο τραυματισμός του μυελού σπονδυλικής στήλης και η

εγκεφαλική ισχαιμία έχουν τεκμηριωθεί. (56, 57) Προτείνεται ότι η οδός RhoA όχι μόνο αναστέλλει την αξονική αναγέννηση αλλά και παίζει ρόλο στις αποπτωτικές αποκρίσεις μετά την ΚΕΚ.

### Αποπτωτικός κυτταρικός θάνατος

Ο αποπτωτικός κυτταρικός θάνατος νευρώνων και ολιγοδενδροκυττάρων είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα της δευτερογενούς εγκεφαλικής βλάβης. (58,59) Ο νευρωνικός αποπτωτικός κυτταρικός θάνατος είναι εμφανής στον ανθρώπινο υπόκαμπο για έως και 1 έτος μετά από ΚΕΚ. (60) Αυτά τα αποπτωτικά γεγονότα περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση πρωτεασών κυστεΐνης όπως κασπάσες και καλπαΐνη, και μπορεί να προκαλούνται από την αλληλεπίδραση διαφόρων νευροχημικών, κυτταρικών και μοριακών οδών όπως από εξωκυτταρικό σήμα ρυθμιζόμενη κινάση (ERK), p38 MAPK, ενεργοποιητής μεταγραφής (JAK / STAT). (61, 62, 63).

Το κυτόχρωμα c σχηματίζει ένα ATP-εξαρτώμενο σύμπλοκο με αποπτωτική ενεργοποιητική πρωτεΐνη-1 και ATP στο κυτοσόλιο. Και οι δύο μηχανισμοί ενεργοποιούν την κατεύθυνση ανεξάρτητη καθοδική σηματοδότηση μέσω της άνω ρύθμισης και ενεργοποίηση της κασπάσης 8 και 9 που τελικά οδηγούν στη διάσπαση και ενεργοποίηση της κασπάσης 3 (64, 65). Από την άλλη πλευρά, ανεξάρτητη από κασπάση απόπτωση στην ΚΕΚ μπορεί να ξεκινήσει με την ενεργοποίηση των καλπαϊνών μέσω πρωτεόλυσης κυτταροσκελετικών πρωτεϊνών όπως πρωτεΐνη σπεκτρίνης και NF πρωτεΐνης (66) και την απελευθέρωση μιτοχονδριακών πρωτεϊνών όπως AIF (67), Smac / DIABLO, Omi / HtrA2, Πολυμεράση πολυ (ADP-ριβόζη) πολυμεράση-1 και ενδονουκλεάση G (68).

### Αυτοφαγία και λυσοσωμικές οδοί

Η αυτοφαγία είναι φυσικός κυτταρικός μηχανισμός που ρυθμίζει την απομάκρυνση των κυτταρικών οργανιδίων και των πρωτεϊνών μέσω οδών αποδόμησης που εξαρτώνται από τα λυσοσώματα.(69) Η αυτοφαγία παίζει σημαντικό ρόλο στην κυτταροπροστασία, την διατήρηση της σταθερότητας των κυττάρων και την επιβίωση αυτών , μέσω της εξάλειψης μη φυσιολογικών ενδοκυτταρικών πρωτεϊνών ή οργανιδίων όταν τα κύτταρα είναι κάτω από συνθήκες stress, αν και εμπλέκεται επίσης στην ρύθμιση του αποπτωτικού κυτταρικού θανάτου, φλεγμονής και ανοσοαποκρίσεως.(70) Η αυτοφαγική ροή είναι πολύ στενά ρυθμισμένη από πρωτεΐνες σχετιζόμενες με την αυτοφαγία (ATG) όπως το ATG9, η πρωτεΐνη αυτοφαγοσωμάτων LC3-II και η πρωτεΐνη beclin 1.

Αύξηση αυτοφαγικών δεικτών και συσσώρευση αυτοφαγοσωμάτων έχουν παρατηρηθεί σε πρόωμη φάση δευτερογενούς βλάβης που σχετίζεται με τη σοβαρότητα και μπορεί να επιμείνει για εβδομάδες έως μήνες. (71,72,73) Η αύξηση της αυτοφαγικής διαδικασίας, η οποία μπορεί να ενισχυθεί από τη ραπαμυκίνη , συνοδεύεται με βελτιωμένη νευρο-συμπεριφοριολογική λειτουργία, αυξημένη επιβίωση νευρώνων , μειωμένη φλεγμονή και γλοιώση στον τραυματισμένο εγκέφαλο. (74, 75)

Πολλά νευροπροστατευτικά φάρμακα βελτιώνουν την δευτερογενή βλάβη που προκαλείται από ΚΕΚ ενεργοποιώντας την αυτοφαγία (76,77). Η ΚΕΚ προκαλεί επίσης αύξηση της διαπερατότητας της λυσοσωμικής μεμβράνης. Αυτό οδηγεί σε βλάβη της αυτοφαγικής ροής και παθολογική συσσώρευση αυτοφαγοσωμάτων και του φορτίου τους, προκαλώντας θάνατο νευρικών κυττάρων και επιδείνωση της σοβαρότητας του τραύματος.(78)



### **1.5.3.3 Δευτερογενής εγκεφαλική βλάβη – Θεραπευτικές προσεγγίσεις**

#### **Προστασία των νευρώνων και της νευρογλοίας από την διεγερτική τοξικότητα.**

##### **Ανταγωνιστές υποδοχέα γλουταμικού**

Η HU-211 (δεξαναβινόλη), είναι ένας ανταγωνιστής υποδοχέα NMDA. Έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την νευροτοξικότητα που προκαλείται από τον υποδοχέα NMDA σε καλλιέργειες νευρικών κυττάρων.(79) In vivo σε πειραματόζωα προκαλεί μείωση στη συσσώρευση  $Ca^{2+}$  που προκαλείται από NMDA σε εγκεφαλο τρωκτικών. (80) Η μετατραυματική χορήγηση του HU-211 μειώνει την δυσλειτουργία του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, το εγκεφαλικό οίδημα, την παραγωγή TNF- $\alpha$  καθώς και την απόπτωση γλοιακών και νευρωνικών κυττάρων.(81, 82)

Η MK 801 (διζοσιλπίνη) ανταγωνιστής του υποδοχέα NMDA έχει αποδειχθεί ότι μειώνει το οξειδωτικό στρες, την μικρογλοιακή ενεργοποίηση, την αξονική βλάβη καθώς και τον θάνατο των νευρικών κυττάρων.(83, 84)

Ο NBQX, ανταγωνιστής του υποδοχέα AMPA αποδείχθηκε ότι μειώνει τις βλάβες στους νευράξονες και τα ολιγοδενδροκύτταρα.(85,86) Ενώ αυτοί οι ανταγωνιστές υποδοχέων γλουταμικού εμφανίζουν νευροπροστατευτικά αποτελέσματα σε διάφορα μοντέλα πειραματικής ΚΕΚ, απέτυχαν να βελτιώσουν την νευρολογική έκβαση των ασθενών με ΚΕΚ σε κλινικές δοκιμές.(87,88) Η διαφορά αυτή θα μπορούσε να οφείλεται στο γεγονός ότι η διεγερτική τοξικότητα που προκαλείται από γλουταμινικό είναι ένα οξύ φαινόμενο λίγο μετά τον πρωτογενή νευρωνικό τραυματισμό. Η επίμονη αύξηση των επιπέδων του γλουταμινικού στον

τραυματισμένο ανθρώπινο εγκέφαλο μπορεί αντίθετα να είναι ένας νευροπροστατευτικός μηχανισμός που διατηρεί την επιβίωση των νευρώνων (89).

Στην πραγματικότητα, οι υποδοχείς NMDA είναι γνωστό ότι μεσολαβούν τόσο σε νευροπροστατευτικές όσο και σε νευροτοξικές επιδράσεις.(90) Η δράση πιστεύεται ότι οφείλεται σε ξεχωριστές ιδιότητες και διαφορές στην κατανομή των GluN2 υπομονάδων τετραμερούς NMDAR. Οι υποδοχείς που περιέχουν την υπομονάδα GluN2A είναι υπέρ της επιβίωσης ενώ το GluN2B προάγει τον κυτταρικό θάνατο.(91)

### **Αναστολείς των καναλιών ασβεστίου**

Υπερενεργοποίηση διαύλων ιόντων, ευαίσθητων στην τάση, όπως κανάλια L και N- ασβεστίου, προκαλούν παρατεταμένες αλλαγές στην ομοιόσταση ασβεστίου και είναι ένας άλλος σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στην διεγερτική τοξικότητα κατά τη διάρκεια δευτερογενών βλαβών στην ΚΕΚ. Πολλοί αναστολείς των διαύλων Ca έχουν νευροπροστατευτική δράση σε πειραματικά μοντέλα TBI. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι ο αναστολέας καλπαΐνης, MDL-28170 καταστέλλει την αποδόμηση της κυτταροσκελετικής πρωτεΐνης α-φαστρίνης εντοπισμένης σε σημεία νευρωνικής βλάβης τόσο σε ΚΕΚ όσο και σε υποξαιμική βλάβη, η οποία σχετίζεται με μείωση της νέκρωσης και απόπτωση μέσω της αναστολής της καλπαΐνης και της κασπάσης-3.(92, 93) Προ-θεραπεία σε ΚΕΚ σε ζώα με MD-28170 ασκεί επίσης νευροπροστατευτικά αποτελέσματα .

### **Αντιμετώπιση του χημικού στρες στους νευρώνες και την νευρολογία**

### Αντιοξειδωτικά

Το ανοσοκατασταλτικό φάρμακο κυκλοσπορίνη Α, ρυθμιστής του m PTP, έχει αποδειχθεί ότι έχει νευροπροστατευτικά αποτελέσματα σε πειραματικά μοντέλα ΚΕΚ.(94). Η χορήγησή του μετά την ΚΕΚ σχετίζεται με μειωμένη συσσώρευση  $Ca^{2+}$ . Η θεραπεία με κυκλοσπορίνη αναστέλλει επίσης τη μιτοχονδριακή απελευθέρωση του κυτοχρώματος c και εισροή  $Ca^{2+}$  στα μιτοχόνδρια. (95) Επιπλέον, η κυκλοσπορίνη Α παρουσιάζει αντιοξειδωτικές ιδιότητες με μείωση της υπεροξειδωσής των λιπιδίων. (96)

Μικρή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή κυκλοσπορίνης Α στην ΚΕΚ δεν έδειξε βελτίωση στο νευρολογικό αποτέλεσμα.(97) Παρόλα αυτά, αναπτύχθηκε μια ευρωπαϊκή πολυκεντρική κλινική δοκιμή φάσης II / III του NeuroSTAT, ενός φαρμάκου που αναπτύχθηκε από το NeuroViVe στο οποίο η κυκλοσπορίνη Α είναι το δραστικό συστατικό, πρόσφατα ξεκίνησε σε ασθενείς με ΚΕΚ.

Η μεθυλπρεδνιζολόνη είναι ένα συνθετικό γλυκοκορτικοειδές που έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως στην κλινική θεραπεία οξέων τραυματισμών του ΚΝΣ κυρίως λόγω των αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων και ελέγχου του οιδήματος. Υψηλή δόση μεθυλπρεδνιζολόνης εμφανίζει νευροπροστατευτικές επιδράσεις λόγω των αντιοξειδωτικών της ιδιοτήτων και συγκεκριμένα ελαττώνει την μετατραυματική υπεροξειδωσής των λιπιδίων.

Η μεθυλπρεδνιζολόνη πρέπει να χορηγείται στην αρχική φάση του τραυματισμού του ΚΝΣ σε βέλτιστη συγκέντρωση για να διασφαλιστεί η μέγιστη αντιφλεγμονώδης και νευροπροστατευτική δράση. Η μεθυλπρεδνιζολόνη ενσωματώθηκε στο παρελθόν σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή γνωστή ως CRASH στο 2004. Ωστόσο, το αποτέλεσμα ήταν ανεπιθύμητο με αύξηση στο ποσοστό θνησιμότητας.(98)

### Αντιφλεγμονώδεις και αντιαποπτωτικοί παράγοντες

Το ημισυνθετικό παράγωγο τετρακυκλίνης, **μινοκυκλίνη** εμφανίζει αντιφλεγμονώδεις και αντιαποπτωτικές ιδιότητες σε διάφορα πειραματικά μοντέλα νευρολογικών ασθενειών όπως εγκεφαλικό επεισόδιο, SCI, νόσος του Alzheimer και KEK. Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει ότι τα νευροπροστατευτικά αποτελέσματα της μινοκυκλίνης μπορεί να αποδοθούν στην αναστολή της ενεργοποίησης της μικρογλοίας, αναστολή πολλαπλασιασμού και παραγωγής προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως οι IL-1 $\beta$ , IL-6 και TNF- $\alpha$  (99; 100;101; 102; 103)

Είναι ενδιαφέρον ότι η θεραπεία με μινοκυκλίνη έχει βρεθεί ότι αναστέλλει τις μεταλλοπρωτεϊνάσες μήτρας και διατηρεί την ακεραιότητα του BBB, οδηγώντας σε μια ύφεση του εγκεφαλικού οιδήματος.(104) Η μινοκυκλίνη έχει επίσης αποδειχθεί ότι εμφανίζει αντιαποπτωτικές ιδιότητες αναστέλλοντας τις δραστηριότητες της κασπάσης.(105) Η μινοκυκλίνη μπορεί να έχει μακροχρόνιο νευροπροστατευτικό αποτέλεσμα.(106)

Η **ερυθροποιητίνη** (EPO) ανήκει στην υπερικογένεια κυτοκίνης τύπου 1. Η έκφραση τόσο της EPO όσο και του EPO υποδοχέα (EPOR), σε KEK ,παίζει σημαντικό νευροπροστατευτικό ρόλο αν και οι ακριβείς μηχανισμοί παραμένουν αδιευκρίνιστοι .(107) Είναι προφανές ότι η αλληλεπίδραση EPO / EPOR επιτρέπει τη φωσφορυλίωση του Jak-2 που σχετίζεται με τον υποδοχέα, ο οποίος ενεργοποιεί διάφορες οδούς σηματοδότησης, συμπεριλαμβανομένων των κασπασών ,Ras / MAPK, πυρηνικού παράγοντα Kappa B και Stat-5. (108, 109). Εντυπωσιακά, περαιτέρω έρευνα υπέδειξε ότι η EPO μπορεί να ασκήσει νευροπροστατευτική δράση απουσία υποδοχέα EPO. Αυτοί οι μηχανισμοί με τη μεσολάβηση του EPO βρέθηκαν να έχουν εξέχοντες ρόλους στη φλεγμονώδη απόκριση και στον αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο.(110, 111) Το 2010, οι νευροπροστατευτικές επιδράσεις της EPO

δοκιμάστηκαν επιτυχώς σε κλινική δοκιμή που αφορούσε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή TBI σε κοινή μελέτη μεταξύ της Αυστραλίας και Νέας Ζηλανδίας. Ωστόσο, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το EPO δεν μείωσε τον αριθμό των ασθενών με σοβαρή νευρολογική δυσλειτουργία.(112)

### Νευροτροφικοί παράγοντες

Νευροτροφικοί παράγοντες όπως ο παράγοντας της αγγειακής ενδοθηλιακής ανάπτυξης (VEGF), ο νευροτροφικός παράγοντας που προέρχεται από τον εγκέφαλο (BDNF), ο νευρο αυξητικός παράγοντας (NGF), ο βασικός παράγοντας ινοβλαστών (bFGF) καθώς και ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF) είναι ικανοί να προσδιορίσουν την μετα-τραυματική μοίρα των νευρωνικών και γλοιακών κυττάρων. Οι αυξητικοί παράγοντες μετά από ΚΕΚ μπορούν να βελτιώσουν την νευρολογική έκβαση. (113, 114) Η εξωγενής έγχυση του BDNF συμβάλλει στη βελτίωση των ιστολογικών ελλειμμάτων και της νευρολογικής λειτουργίας καθώς και στην προαγωγή της αξονικής αναγέννησης σε πειραματικά μοντέλα διεγερτικής τοξικότητας, εγκεφαλικής ισχαιμίας και SCI. (115, 116, 117). Στην πραγματικότητα το κεντρικό νευρικό σύστημα έχει βρεθεί ότι παράγει διάφορους αυξητικούς παράγοντες μετά από τραυματισμούς. Σε άλλη μελέτη (118) φάνηκε σημαντική αύξηση του NGF στο ΕΝΥ παιδιών με σοβαρή TBI, που συσχετίζεται με μια βελτίωση στην ανάκαμψη της κλίμακας Γλασκώβης. Μια αύξηση του BDNF και του υποδοχέα του στο φλοιό παρατηρήθηκε επίσης στην θέση βλάβης σε επαγόμενη ΚΕΚ σε πρωτεύοντα.(119) Συμπερασματικά, μελέτες δείχνουν ότι οι νευροτροφικοί παράγοντες μπορούν να συνεισφέρουν στην νευροπροστασία μετά από ΚΕΚ.

### Καταστολή της Rho AGTP ase

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι οι κεντρικοί νευρώνες έχουν τη δυνατότητα να αναγεννηθούν, αν και η διαδικασία σε μεγάλο βαθμό καταστέλλεται από το μη επιτρεπτό περιβάλλον στο τραυματισμένο ΚΝΣ. Η GTPase RhoA παίζει ένα κεντρικό ρόλο στη μεσολάβηση της επίδρασης των ανασταλτικών μορίων σε γλοιακή ουλή και κατεστραμμένη μυελίνη έναντι της αξονικής αναγέννησης. Η Exoenzyme C3 μεταφοράση είναι ένα ένζυμο που βρίσκεται στο *Clostridium botulinum* που ADP- ριβοσυλιώνει τις πρωτεΐνες Rho εμποδίζοντας έτσι την καθοδική σηματοδότηση που προκαλεί την κατάρρευση του κλώνου ανάπτυξης και αναστέλλει την αξονική αναγέννηση.(120)

Η επίδραση της μεταφοράσης C3 στην προώθηση της αξονικής αναγέννησης έχει μελετηθεί εκτενώς τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* σε μοντέλα ζώων με κάκωση σπονδυλικής στήλης (spinal cord injury,SCI) και τραυματισμού περιφερικού νεύρου.(121) Οι αρουραίοι που υποβλήθηκαν σε πειραματική SCI παρουσίασαν βελτίωση σε νευρολογικά αποτελέσματα κατά τη θεραπεία με C3 πεπτίδιο.(122) Με την ίδια ενζυματική δραστηριότητα με το αυθεντικό εξωένζυμο τοξίνης βακτηριδίων C3, το παράγωγο C3 BA-210 έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει τη λειτουργική αναγέννηση σε ζωικά μοντέλα τραυματισμών της σπονδυλικής στήλης.(123) Εκτός από τους βασικούς ρόλους της στην προώθηση της αναγέννησης νευριτών, το C3 ρυθμίζει επίσης την απόπτωση αλληλοεπιδρώντας με το p53NTR.(124) Λαμβάνοντας υπόψη το ευρύ φάσμα κυτταρικών λειτουργιών της μεταφοράσης C3 στην προώθηση της αναγέννησης του ΚΝΣ, συνδυαστικές θεραπείες μεταφοράσης C3 και άλλων από τα νευροπροστατευτικά φάρμακα μπορεί να παρέχουν πρόσθετο αποτέλεσμα. (125) Αν και η σημασία της μεταφοράσης C3 σε πειραματικά μοντέλα ΚΕΚ απομένει να καθοριστεί, τα ευεργετικά αποτελέσματα της παρατηρούνται στη σπονδυλική στήλη

Οι τραυματισμοί ισχύουν επίσης για την ΚΕΚ, δεδομένης της ομοιότητας μεταξύ των δύο μορφών τραύματος του ΚΝΣ.

### **Εμβόλιο DNA κατά της αξονικής ανάπτυξης που προέρχεται από Αναστολείς μυελίνης**

Πρόσφατες μελέτες έχουν αναφέρει ότι τα εμβόλια DNA κατά των αναστολέων που προέρχονται από μυελίνη, Nogo, MAG και OMgp προωθούν την αξονική επιδιόρθωση και βελτιώνουν το νευρολογικό αποτέλεσμα σε πειραματικά μοντέλα της ΚΕΚ και εγκεφαλικό επεισόδιο σε αρουραίους.(126,127)

### **Γλοιακή ουλή**

Πρόσφατα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η γλοιακή ουλή δεν λειτουργεί μόνο ως φυσικό εμπόδιο για την παρεμπόδιση της αναγέννησης του άξονα, αλλά αντιπροσωπεύει επίσης ένα μη επιτρεπτό περιβάλλον για αξονική ανάπτυξη.(128) Η ουλή συμβάλλει στην αποτυχία της αναγέννησης του άξονα μετά από τραυματισμός στο ΚΝΣ.

### **Χορήγηση του ενζύμου αποικοδόμησης CSPG**

Η χονδροϊτινάση ABC μειώνει το επίπεδο των CSPGs και της σπληαίωσης στο σημείο της βλάβης εντός 24 ωρών.(129) In vivo μελέτες του SCI έχουν επιβεβαιώσει την επίδραση της χονδροϊτινάσης ABC στην προώθηση της βλάστησης και της ανάπτυξης των τραυματισμένων αξόνων. (130, 131) Είναι σημαντικό ότι η βελτίωση της αξονικής παθολογίας σχετίζεται με βελτίωση των νευρολογικών ελλειμμάτων.

Ανασταλτικά μόρια στην ουλή, ως εκ τούτου, αντιπροσωπεύουν πολλά υποσχόμενους στόχους για προώθηση της αναγέννησης στην ΚΕΚ.(131)

### Θεραπείες βλαστικών κυττάρων

Η απώλεια νευρώνων και νευρογλοίας είναι τα κύρια χαρακτηριστικά του τραυματισμένου ΚΝΣ. Η αντικατάσταση αυτών των κυττάρων επομένως, αντιπροσωπεύει μια έγκυρη προσέγγιση της θεραπείας. Τα μεσεγχυματικά κύτταρα του μυελού είναι ικανά να διαφοροποιηθούν σε πολλαπλές κυτταρικές σειρές συμπεριλαμβανομένων των γλοιακών κυττάρων και των νευρώνων *in vitro* και *in vivo*.(132) Στρωματικά κύτταρα μυελού οστών αρουραίου ή ανθρώπου τα οποία χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως σε αρουραίους με ΚΕΚ μεταναστεύουν στον τραυματισμένο φλοιό και εμφανίζουν αστροκυτταρικό και νευρωνικό φαινότυπο, όπως αναγνωρίζεται από το γλοιακό (GFAP) και το νευρωνικό (NeuN) δείκτη, αντίστοιχα.(133) Τα στρωματικά κύτταρα του μυελού παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στην πρόκληση νευρογένεσης μετά από ΚΕΚ, όπως υποδεικνύεται από την παρουσία νέων BrdU + πολλαπλασιαστικών κυττάρων στη υποκοιλιακή ζώνη και τον υπόκαμπο. (133). Αυτά τα ιστολογικά ευρήματα συσχετίστηκαν με μια συνεχή βελτίωση των νευρολογικών και κινητικών λειτουργιών.(133)

Ένεση μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων σε μοντέλο ΚΕΚ μειώνει την έκφραση διαφόρων προ-φλεγμονωδών κυτοκινών και χημειοκινών όπως IL-1β, IL-6, TNF-α, CCL2, CCL11 και CXCL.(134) Εκτός από την αντιφλεγμονώδη δράση, τα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα μετριάζουν την νευρωνική απώλεια στον υπόκαμπο και τον φλοιό μέσω μείωσης της ενεργοποίησης της κασπάσης-3 και αύξηση της δραστηριότητας AKT .Τα ανθρώπινα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα



φαίνεται να βελτιώνουν τη νευρολογική λειτουργία σε αρουραίους με ΚΕΚ δύο εβδομάδες μετά την μεταμόσχευση.(135)

Τα βλαστικά κύτταρα από τον άνθρωπο χρησιμοποιούνται σε πολλές μελέτες λόγω την ικανότητας απελευθέρωσης νευροτροφικών παραγόντων όπως ο NGF και BDNF, οι οποίοι είναι γνωστοί για τα νευροπροστατευτικά τους αποτελέσματα. Η μεταμόσχευση ανθρώπινων εμβρυϊκών βλαστικών κυττάρων, για παράδειγμα, οδηγεί στη συνεχή βελτίωση της κινητικής λειτουργίας και της μνήμης, που σχετίζεται με μείωση του όγκου των βλαβών και νευρωνική απώλεια στο σημείο της βλάβης.(136,137) Αυτά μπορούν επίσης να αποδοθούν στην προώθηση της αγγειογένεσης και αναστολή της ενεργοποιημένης μικρογλοίας μετά τον τραυματισμό. (137) Είναι σημαντικό ότι βρέθηκαν βλαστικά κύτταρα του εμβρύου να διαφοροποιούνται σε νευρώνες και αστροκύτταρα στον τραυματισμένο υπόκαμπο και φλοιό με την απελευθέρωση νευροτροφικού παράγοντα που προέρχεται από γλοία. (136) Μια μικρής κλίμακας κλινική δοκιμή για μεταμόσχευση αυτόλογων στρωμάτων μυελού σε νέους ασθενείς με TBI δεν έχει δείξει δυσμενείς επιπτώσεις καθώς βρέθηκε μόνο μέτρια νευρολογική βελτίωση (138). Οι Tian κ.ά. (139) διεξήγαγε μια δοκιμή φάσης I / II σε ασθενείς με υποξεία φάση TBI με ενδορραχιαία χορήγηση αυτόλογων μονοπύρηνων κυττάρων που προέρχονται από μυελό των οστών. Ενώ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιπλοκές, βελτίωση της λειτουργίας παρατηρήθηκε μόνο σε λιγότερους από τους μισούς ασθενείς με επίμονη φυτική κατάσταση και κινητική διαταραχή.(139)

### Εξωκυτταρικά κυστίδια και miRNAs

MSCs που χορηγήθηκαν σε ΚΕΚ βρέθηκε ότι μεταναστεύουν κατά προτίμηση σε κατεστραμμένο ιστό όπου διαφοροποιούνται σε νευρώνες και γλοιακά κύτταρα, και σχετίζονται με μείωση της έκφρασης των ανασταλτικών μορίων αναστολής του άξονα, καταστολή της νευροφλεγμονής και προώθηση της απελευθέρωσης αυξητικών παραγόντων, με ταυτόχρονη σημαντική βελτίωση των νευρολογικών λειτουργιών (140). Η συσσώρευση στοιχείων δείχνει ότι η προστατευτική επίδραση των MSC ενδέχεται να μην οφείλεται εξ ολοκλήρου στη διαφοροποίησή τους και αντικατάσταση κατεστραμμένων νευρώνων αλλά και μέσω της προώθησης επιβίωσης και πολλαπλασιασμού των κυττάρων, δια απελευθέρωσης παρακρινών βιοδραστικών μορίων ή άμεσης αλληλεπίδρασης κυττάρων-κυττάρων.(141) Από αυτή την άποψη, το exosome που κυκλοφόρησε από MSC έχει αναδειχθεί υποσχόμενος υποψήφιος που μεσολαβεί αυτά τα ευεργετικά αποτελέσματα. Τα εξωσώματα που απελευθερώθηκαν από MSC προωθούν την αποκατάσταση γνωστικών και αισθητήριων λειτουργιών στο μοντέλο ΚΕΚ αρουραίου, ταυτόχρονα με νευροαγγειακή αναδιαμόρφωση, νευρογένεση και μειωμένη νευροφλεγμονή (142). Ενδοφλέβια έγχυση εξωσωμάτων που απομονώνονται από MSC μπορούν επίσης να καταστέλλουν τη νευροφλεγμονή, να βελτιώσουν τις γνωστικές λειτουργίες εκμάθησης στο ποντίκι μετά από ΚΕΚ.(143) Τα εξωσώματα είναι μικρά κυστίδια μεμβράνης με διάμετρο που κυμαίνεται από 50 έως 200 nm.(144) Μεταφέρουν πρωτεΐνες, RNA, microRNAs, λιπίδια και ασκούν ενδοκυτταρική λειτουργία σηματοδότησης με μεταφορά αυτών των φορτίων σε άλλα κύτταρα. (145) Για παράδειγμα, τα εξωσώματα που απελευθερώνονται από τραυματισμένους αισθητήριους νευρώνες εμπλουτίζονται στο miR-21, ένα μη κωδικοποιητικό microRNA που μετά την φαγοκυττάρωση από μακροφάγα προάγει

προ-φλεγμονώδεις απαντήσεις. Η χορήγηση του αντιγόνου κατά του miR-21 μειώνει την νευροπαθητική υπερευαισθησία και στρατολόγηση φλεγμονωδών μακροφάγων στον τόπο τραυματισμού (146). Σε αντίθεση, miR-21 σε εξωσώματα που απελευθερώθηκαν από νευρώνες που είχαν προηγουμένως εκκινηθεί από τραυματισμένα εκχυλίσματα εγκεφάλου ποντικού έχουν πρόσφατα αποδειχθεί ότι αναστέλλουν τη δραστηριότητα της νευρωνικής αυτοφαγίας.(147) Επιπλέον, τα εξωσώματα εμπλουτισμένα στο σύμπλεγμα miR-17-92 φαίνεται να προάγουν τη νευρογένεση, την ολιγοδενδρογένεση και την αξονική ανάπτυξη στο ΚΝΣ λόγω εγκεφαλικού επεισοδίου (148) Το miR-132 που μεταφέρεται από εξωσώματα δρα ως ένα διακυτταρικό σήμα για τη ρύθμιση της αγγειακής ακεραιότητας του εγκεφάλου.(149) Εν συντομία, εξωσώματα που προέρχονται από νευρώνες και γλοιακά κύτταρα μπορούν να ρυθμίσουν γονιδιακές δραστηριότητες έκφρασης και miRNA με αυτοκρινείς τρόπους, οι οποίοι εν γένει μεσολαβούν στη νευροπροστασία και στα νευροπροστατευτικά αποτελέσματα προωθώντας τη νευρογένεση, μειώνοντας τη φλεγμονή, αυξάνοντας αγγειογένεση και αναδιαμόρφωση ιστών.

### **1.6 Εγκεφαλικό οίδημα και ενδοκράνια υπέρταση**

Το εγκεφαλικό οίδημα (CE) και η ενδοκρανιακή υπέρταση σχετίζονται με δυσμενή πρόγνωση σε τραυματική εγκεφαλική βλάβη (TBI)(150). Κυτταρικοί μηχανισμοί καθώς και μηχανισμοί που επηρεάζουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (BBB) εμπλέκονται στην δημιουργία οιδήματος χωρίς να είναι σαφής η διάκριση μεταξύ τους ενώ συχνά είναι αλληλένδετοι.Το εγκεφαλικό οίδημα (CE) μπορεί να οριστεί ως αύξηση ύδατος του εγκεφαλικού ιστού. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί του εγκεφαλικού οιδήματος ενδέχεται να διαφέρουν ανάλογα τον πρωτοπαθή

τραυματισμό (αιτιολογία, ταχύτητα, δύναμη, σοβαρότητα, αιμορραγία), χαρακτηριστικά ασθενούς (ηλικία, φύλο, γενετικοί παράγοντες, συνυπάρχουσες παθήσεις) και κλινικά χαρακτηριστικά (υποξία, υπόταση, υπερθερμία, επιληπτικές κρίσεις). Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που συμβάλλουν στην ανάπτυξη οιδήματος, περιλαμβάνουν διαταραχές ακεραιότητας BBB, ρύθμιση κυτταρικού όγκου από διάφορες ιονικές αντλίες, και φλεγμονώδεις αντιδράσεις.(150) Το εγκεφαλικό οίδημα διακρίνεται σε «αγγειακό » ή «κυτταροτοξικό», αλλά συχνά υπάρχει αλληλοσύνδεση (151, 152). Μη ελεγχόμενο οίδημα, μπορεί να οδηγήσει σε ενδοκρανιακή υπέρταση και εγκολεασμό του εγκεφάλου.

Στρατηγικές θεραπείας με στόχο την μείωση του CE μετά το σχηματισμό του μπορεί να είναι λιγότερο επωφελείς από εκείνες που στοχεύουν στους μηχανισμούς που συμβάλλουν στο σχηματισμό του οιδήματος. (150) Η αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης ( ICP) μετά την ΚΕΚ μπορεί έτσι να είναι προϊόν της αύξησης όγκου από αιμάτωμα / θλάσεις καθώς και ανάπτυξη οιδήματος. Αν και η επέκταση του αιματώματος αποτελεί πρωταρχικό μέλημα τις πρώτες ώρες μετά την TBI, η δημιουργία CE είναι ένας σημαντικός συντελεστής στην αύξηση της ICP.(153) Η ενδοκρανιακή υπέρταση επηρεάζει την εγκεφαλική πίεση διήθησης (CPP) και την εγκεφαλική ροή αίματος (CBF), η οποία μπορεί τελικά να προκαλέσει μη αναστρέψιμη εγκεφαλική βλάβη ,εγκολεασμό και θάνατο (153, 152). Συχνά στην ΚΕΚ οι ασθενείς έχουν διαταραγμένη εγκεφαλική αυτορρύθμιση και μπορεί να είναι ιδιαίτερα ευάλωτοι. (153) Η μέτρηση της ενδοκράνιας πίεσης , έχει χρησιμεύσει ως αξιολόγηση και μεσολάβηση θεραπείας για CE και ήταν το επίκεντρο της φροντίδας με βάση τις κατευθυντήριες γραμμές (154). Τόσο η αύξηση της ICP όσο και η ακτινολογική μέτρηση του CE στην ΚΕΚ συνδέονται με δυσμενές αποτέλεσμα.(150) ICP πάνω από το αποδεκτό όριο των 20–22 mmHg εμφανίζεται στο 45% –80% των

ασθενών με ΚΕΚ, (155, 156). Πειραματικές έρευνες καταδεικνύουν ότι η θεραπεία στοχευμένων οδών μπορεί να μειώσει το CE και να βελτιώσει την έκβαση.(150) Στους ανθρώπους, δεν υπάρχουν στοχευμένες θεραπείες κλινικά. Μη ειδικές θεραπείες όπως η κρανιοεκτομή είναι επεμβατικές και με νοσηρότητα (157 153). Ενώ η αποσυμπιεστική κρανιοεκτομή ήταν αποτελεσματική στη μείωση της ICP και θνησιμότητας, σε πρόσφατες μεγάλες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, έχει ένα ασαφές όφελος ως προς το λειτουργικό αποτέλεσμα (158, 159). Παρά τη μείωση της ICP με άλλες μη ειδικές θεραπείες όπως η υποθερμία και υπερωσμωτικές θεραπείες υπάρχει αμφιβολία για την επίδραση τους στην έκβαση (160, 161). Η ICP είναι πιθανό μια ατελής αντανάκλαση του CE, επομένως η γενικευμένη θεραπεία της ICP και μόνο, δεν μπορεί να επηρεάσει βασικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς (162). Η ICP και η CPP είναι κλινικά μετρήσιμες στην ΚΕΚ, με οδηγίες διαθέσιμες για την διαχείρισή τους.(163)

### ***1.6.1 Οδοί που εμπλέκονται στο ιοντικό και κυτταρικό / κυτταροτοξικό οίδημα (CytE)***

Το κυτταροτοξικό οίδημα (CytE) προκύπτει από ανεπάρκεια ιοντικής αντλίας ή ενεργοποίηση επιλεγμένων καναλιών ιόντων, με επακόλουθη απώλεια ιοντικών κλίσεων. Αυτό προκαλεί κυτταρικό οίδημα όπου το ύδωρ κινείται από τον διάμεσο χώρο στον ενδοκυτταρικό χώρο (164,152). Έχει αναφερθεί ήδη 1 ώρα μετά την ΚΕΚ σε ανθρώπους.(165) Κυτταρικό οίδημα μπορεί να εμφανιστεί σε όλους τους τύπους κυττάρων του ΚΝΣ, συμπεριλαμβανομένων των αστροκυττάρων, των ενδοθηλιακών κυττάρων και των νευρώνων. (166) Το κυτταρικό οίδημα δεν αυξάνει το συνολικό ύδωρ του εγκεφάλου, καθώς είναι μια αναδιανομή του νερού από τον διάμεσο στον

ενδοκυτταρικό χώρο. Εάν δεν ελεγχθεί, το προκύπτον κυτταρικό οίδημα καθίσταται κυτταροτοξικό και οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο.(164,167)

### **Συμμεταφορέας $Na^+ - K^+ - 2Cl^-$ (NKCC1)**

Ο NKCC1 είναι ένας συν-μεταφορέας  $Na^+ - K^+ - 2Cl^-$  που εκφράζεται σε νευρώνες, γλοιακά κύτταρα τριχοειδή και ενδοθηλιακά κύτταρα χοριοειδούς πλέγματος.(168) Κανονικά, οNKCC1 χρησιμοποιεί την ηλεκτροχημική κλίση που δημιουργείται από την  $Na^+ / K^+ / ATPase$  για τη μεσολάβηση της μεταφοράς  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $2X Cl^-$  ions (με ταυτόχρονη μεταφορά νερού) κατά μήκος του πλάσματος, ρυθμίζοντας έτσι τον όγκο των κυττάρων και την ομοιόσταση ιόντων.(168) Σε προκλινικά μοντέλα TBI, ο NKCC1 είναι αυξημένος 1 ώρα μετά τον τραυματισμό και ενεργοποιείται από μια ποικιλία μηχανισμών συμπεριλαμβανομένου του αυξημένου εξωκυττάρου  $K^+$  (μετά από ανεπάρκεια  $Na^+ / K^+ / ATPase$ , ιδιαίτερα σε αστροκύτταρα), της IL-1β και του γλουταμινικού (169, 170). Η ενεργοποίηση του μεταφορέα μετά από ΚΕΚ οδηγεί σε αυξημένη ενδοκυτταρική ιοντική περιεκτικότητα και νερό, δηλαδή, κυτταροτοξικό οίδημα (CytE). Η ενεργοποίηση NKCC1 μπορεί επίσης να προκαλέσει έναν καταρράκτη ενεργοποιημένης μιτοχόνου πρωτεϊνικής κινάσης, αυξάνοντας περαιτέρω το CE και την νευρωνική βλάβη μετά την ΚΕΚ.(170)

### **Aquaporins (AQP)**

Οι AQPs πιθανώς συμμετέχουν τόσο το κυτταροτοξικό (CytE) όσο και το αγγειογενές (VasE) οίδημα στην ΚΕΚ. Στο ΚΝΣ, οι AQP1 και AQP4 είναι πιο διαδεδομένες.(171) Στο CytE, το νερό εισέρχεται στο ΚΝΣ μέσω της AQP4 σε

περιαγγειακές αποφυάδες αστροκυττάρων. Στο VasE, το νερό αποβάλλεται μέσω AQP4 μέσω διαφορετικώναστροκυτταρικών ποδικώναποφυάδων στην αιματική ροή.(172, 173 174).

ΣτηνΚΕΚ , δεδομένου ότι υπάρχεισυμμετοχή τόσο από το CytE όσο και από το VasE, καθορίζοντας την συνολική συμβολή AQP4 στον σχηματισμό οιδήματος μπορεί να σχετίζονται με χωρικά / χρονικά πρότυπα έκφρασης. Μελέτες σε ΚΕΚ έδειξαν μειωμένη ρύθμιση AQP4 για έως και 48 ώρες μετά την ΚΕΚ(πιθανώς συμπίπτει με το VasE), που μερικώς συμβαίνει ειδικά σε περιοχές με διαταραχή BBB.(175, 176, 177,178) Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η αύξηση της AQP4 συμπίπτει με την ανάπτυξη CytE εντός 72 ωρών (179). Μια μελέτη σε αρουραίους με κλειστή κάκωση κεφαλής απέδειξε ότι, ενώ υπήρξε σφαιρική αύξηση της έκφρασης του AQP4 φλοιού και του ραβδωτού σώματος (αιχμή στις 7 ημέρες), η περι-αγγειακή έκφραση AQP4 μειώθηκε σημαντικά από την ημέρα 3 (επιμονή έως την ημέρα 28) (180). Αν και δεν σημειώνεται με σαφήνεια, αυτό υποδηλώνει ότι οι αλλαγές στον εντοπισμός / απώλεια πόλωσηςAQP4, ενώ ενδέχεται να επιδεινώσει το VasE (περιορίζοντας το ύδωρ κάθαρσης ), μπορεί να είναι ένας αντισταθμιστικός μηχανισμός για την αντιμετώπιση / μείωση του CytE (180).

#### **Sulfonylurea-Receptor 1 - Δυναμικό μέλος παροδικού δέκτη 4 (Sur1- Trpm4)**

Ο υποδοχέας σουλφονυλουρίας 1 (Sur1) συναρμολογείται με διάφορες υπομονάδες που σχηματίζουν πόρους (π.χ.,Kir6.2, Trpm4) για το σχηματισμό ετερο-οκταμερικών καναλιών. Η συσχέτιση του Sur1 με το μη εκλεκτικό κανάλι κατιόντων Trpm4 και η σχέση αυτού του καναλιού με το κυτταροτοξικό οίδημα (CytE) πρώτα περιγράφεται σε ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και έκτοτε έχει χαρακτηριστεί σε

άλλες ασθένειες του ΚΝΣ συμπεριλαμβανομένων των ΚΕΚ (181, 182,183). Μοναδικό σε αυτό το μονοπάτι, το κανάλι Sur1-Trpm4 δεν εκφράζεται κανονικά στο ΚΝΣ αλλά μεταγραφικά ρυθμίζεται μετα από τραυματισμό, καθιστώντας έτσι τον ιδανικό στόχο για θεραπευτική παρέμβαση. Αντίθετα με τον NKCC1, η ενδοκυτταρική εξάντληση ATP ενεργοποιεί το Sur1-Trpm4, προωθώντας το άνοιγμα καναλιού, εισροή νατρίου, αποπόλωση κυττάρων, και κυτταροτοξικό θάνατο. Στην ΚΕΚ, το Sur1 εκφράζεται σε ενδοθηλιακά τριχοειδή, αστροκύτταρα και νευρώνες. (181) Αυξήσεις στα αστροκύτταρα, τους νευρώνες και τα ενδοθηλιακά κύτταρα στο Sur1-Trpm4 οδηγούν σε CytE και τελικά ογκοτικό θάνατο αυτών των κυττάρων. Αυτό περαιτέρω συμβάλλει στο VasE, καθώς τα ενδοθηλιακά κύτταρα συνεχίζουν να διογκώνονται και να καταρρέουν οι στενές συνδέσεις μεταξύ τους επιτρέποντας έτσι πρωτεϊνική εξαγγείωση υγρών.(184) Έτσι έχουμε απώλεια ακεραιότητας τριχοειδών / BBB, με αποτέλεσμα PSH.(185) Έτσι, τα CytE, VasE και PSH μπορεί να αντιπροσωπεύουν ένα συνεχές CE στηνΚΕΚ. Το Sur1 του ENY σε ανθρώπους είναι αυξημένο στην ΚΕΚέναντι των μαρτύρων και συσχετίζεται με το CE.(186) Η υπερέκφραση Sur1 έχει επίσης αποδειχθεί σε τραυματικές θλάσεις, ιδιαίτερα σε νευρώνες και ενδοθηλιακά κύτταρα.(187)

**Κανάλι ανίχνευσης ιόντων οξέων (ASICs),  $Na^+ / H^+$  εναλλάκτης (NHE),  $Na^+ / HCO_3^-$  μεταφορέας οικογενειακό κανάλι (NBC)**

Τα ASIC ρυθμίζονται προς τα πάνω και ενεργοποιούνται από εξωκυτταρικό  $H^+$ , και ανοίγουν προς το εσωτερικό του κυττάρου την διέλευση ιόντων  $Na^+$  (μερικές υπομονάδες, π.χ., ASIC1a, επίσης διευκολύνουν την είσοδο  $Ca^{2+}$ ) (188, 189). Στο ΚΝΣ, τα ετεροτριμερή ASIC1a και ASIC2 εκφράζονται ευρύτερα. Στους



ανθρώπινους φλοιικούς νευρώνες, το pH που απαιτείται για τις μισές μέγιστες ενεργοποιήσεις είναι 6,60.(190) Το άνοιγμα του καναλιού και εισροή  $\text{Na}^+$  προκαλεί αποπόλωση των κυττάρων και αύξηση της περιεκτικότητας σε νερό με αποτέλεσμα το οίδημα των κυττάρων. Η είσοδος  $\text{Ca}^{2+}$  ανεξάρτητη από τον υποδοχέα γλουταμινικού μέσω αυτών των καναλιών συμβάλλει επίσης στην διεγερτική τοξικότητα και απόπτωση. Άλλα κανάλια ρυθμισμένα ως προς το pH (NHE,NBC) που ενεργοποιούνται από ένα διάμεσο  $\text{pH} \leq 6,8$ , προκαλούν επίσης οίδημα των αστροκυττάρων *in vitro*. Ωστόσο η συμβολή τους στο CytE στο ΚΕΚιννίνο δεν έχει τεκμηριωθεί.(184)

### Γλουταμινικό

Μετά την ΚΕΚ, η διεγερτική τοξικότητα του γλουταμινικού έχει επιβλαβείς επιδράσεις στην δευτερογενή βλάβη καθώς και μια μεταγενέστερη ευεργετική επίδραση στην νευρωνική επιβίωση.(191) Νωρίς μετά τον τραυματισμό, οι συγκεντρώσεις εξωκυτταρικού γλουταμινικού μπορεί να αυξηθούν πέραν των 200 $\mu\text{M}$  (συναπτική απελευθέρωση, κυτταρική / νευρωνική λύση, εξάπλωση αποπόλωσης (184) ακόμη και 5–50  $\mu\text{M}$  μπορούν να προκαλέσουν αστροκυτταρικό οίδημα μέσω του εκφραζόμενου EAAT1 / 2. Στον φυσιολογικό εγκέφαλο, το EAAT2 σχηματίζει ένα σύμπλοκο πολλαπλών πρωτεϊνών με AQP4 και συμβάλλει στην πρόσληψη γλουταμινικών και την ομοιόσταση. Αυξημένα επίπεδα γλουταμινικού μετά τον τραυματισμό οδηγούν σε εισροή γλουταμινικού μέσω του EAAT1 / 2 που εκφράζεται σε αστροκύτταρα, με ταυτόχρονη μεταφορά  $\text{Na}^+$  και νερού, προκαλώντας έτσι αστροκυτταρικό CytE (184). Το γλουταμινικό μπορεί επίσης συμβάλλει στο CytE μέσω του ιονοτροπικού υποδοχέα NMDA, οδηγώντας σε ενδοκυτταρική εισροή του

Na<sup>+</sup> και Ca<sup>2+</sup> (152). In vitro πειράματα υποδηλώνουν ότι το γλουταμινικό δραστικό μέσω υποδοχέων και μπορεί επίσης να αυξήσει τη διαπερατότητα BBB (191-192). Το γλουταμινικό μπορεί να προκαλέσει απόπτωση του ενδοθηλίου του εγκεφάλου, αυξημένη παραγωγή ειδών νιτρικού οξειδίου και αντιδραστικού οξυγόνου. Ωστόσο, αυτό είναι αμφιλεγόμενο. (193, 194)

### Αργινίνη - Vasopressin

Η Arginine-vasopressin (AVP), παράγεται από παρακοιλιακούς και υπεροπτικούς υποθαλαμικούς πυρήνες, η οποία αυξάνεται μετά την ΚΕΚ. (195) Ο υποδοχέας V1a, είναι ευρέως διανεμημένος σε νευρώνες, αστροκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα, επίσης αυξάνεται περιεσσιακά της βλάβης. (195, 196) Η αναστολή του V1a στα μοντέλα ΚΕΚ έχει επιτύχει μειωμένο CytE (197, 195, 198). Ο μηχανισμός του κυτταροτοξικού οιδήματος (CytE) που διαμεσολαβείται από το V1a είναι άγνωστος αλλά υποτίθεται ότι σχετίζεται με τη ρύθμιση της παρεγχυματικής αγγειοπρεσίνης σε συνάρτηση με την έκφραση AQP4 (199). Η διαμόρφωση του V1a σε αρουραίους έχει δείξει επίδραση στις εξωκυτταρικές συγκεντρώσεις Na<sup>+</sup> στον εγκέφαλο και στην ICP. Ωστόσο, αυτό δεν έχει αποδειχθεί σε ανθρώπους. (200, 199)

### **1.6.2 Οδοί που εμπλέκονται σε διαταραχές του BBB και αγγειογενές οίδημα**

Ένας από τους πρώτους συντελεστές στην καταστροφή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (BBB) στην ΚΕΚ είναι η άμεση μηχανική διακοπή μετά τον αρχικό τραυματισμό. Το συνηθισμένο οίδημα δημιουργείται από μία ωσμωτική κλίση στον κεντρικό νεκρωτικό ιστό (υψηλή ωσμωτικότητα) και στον περιβάλλοντα

εγκέφαλο.(201) Η μηχανική διαταραχή, αν και η πιο άμεση αιτία, δεν είναι η μόνη αιτιολογία της βλάβης του BBB. Καταρράκτες δεύτερου αγγειοφόρου συμπεριλαμβανομένων των προφλεγμονωδών κυτοκινών /νευροφλεγμονής, αγγειογενετικοί παράγοντες, ρήξη στενής σύνδεσης, μόρια προσκόλλησης /παράγοντες που προάγουν την εξαγγείωση πρωτεϊνών και τις κυτταροσκελετικές αναδιατάξεις είναι μερικοί από τους πρόσθετους παράγοντες που συμβάλλουν σε διαρροή από το ενδοθήλιο που μπορεί να κορυφωθεί μεταξύ 6–24ώρες.(152) Πρωτεϊνώδες υγρό που διαρρέει στον διάμεσο χώρο μπορεί να αυξήσει περαιτέρω την ογκοτική πίεση και να αποφράξει μικρά αγγεία, προκαλώντας τοπικά ισχαιμία που μπορεί να επιδεινώσει την ιοντική ανεπάρκεια / κυτταροτοξικό οίδημα(CytE) (152). Η μέγιστη διαπερατότητα BBB έχει σημειωθεί μέσα στις πρώτες ώρες μετά τον τραυματισμό σε διαφορετικά μοντέλα ΚΕΚ και μπορεί να επιμένει για 3-4 ημέρες (202, 203, 204). Ένα δεύτερο μέγιστο στην διαπερατότητα του BBB μπορεί να συμβεί μετά από 5 ημέρες, η οποία πιστεύεται ότι μεσολαβείται από μικρογλοιακή ενεργοποίηση.(202, 152)

### **Φλεγμονώδεις κυτοκίνες**

Η νευροφλεγμονή μετά από ΚΕΚ είναι μια διαδικασία που εμπλέκεται στην δευτερογενή βλάβη αλλά και στην επισκευή / ανάκτηση του ΚΝΣ (205, 206). Η αρχική και η δευτεροπαθής βλάβη έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση μοριακών προτύπων που σχετίζονται με βλάβη (DAMPs) που, με τη σειρά τους, ενεργοποιούν δίκτυα κυττάρων (νευρογλοία , νευρώνες, ενδοθηλιακά κύτταρα, λευκοκύτταρα) για να προκαλέσει φλεγμονώδη γονιδιακή έκφραση, καθοδηγώντας την επακόλουθη ανοσοαπόκριση (205). Αυτό περιλαμβάνει την αύξηση και την απελευθέρωση

κυτοκινών όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF) και ιντερλευκίνες (IL) 6 και 1β, που είναι πρώιμοι μεσολαβητές της μετατραυματικής φλεγμονής (206). Οι μηχανισμοί με τους οποίους οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες προκαλούν δυσλειτουργία του BBB είναι πολλές. Οι αναφερόμενες διαδρομές περιλαμβάνουν αυξημένη έκφραση MMP (207, 208, 209, 210), στρατολόγηση λευκοκυττάρων / ουδετερόφιλων με επακόλουθη απώλεια στενών συνδέσεων, παραγωγή μορίων που αυξάνουν τη διαπερατότητα (βραδυκινίνη, ουσία P), αυξημένη σύνθεση χημειοκινών, έκφραση μορίων προσκόλλησης φλεγμονωδών κυττάρων (μόριο ενδοκυτταρικής προσκόλλησης (ICAM) / αγγειακό κύτταρομόριο προσκόλλησης) και στρατολόγηση άλλων συστημικών φλεγμονωδών κυττάρων (191,152). Ένας αναφερόμενος καταρράκτης περιλαμβάνει δέσμευση HMGB1 στο TLR4, το οποίο αυξάνει την IL-6. Αυτό με τη σειρά του οδηγεί σε αστροκυτταρική ρύθμιση των AQP4 και αγγειογενούς οιδήματος (Vas E)(211). Μια άλλη βασική προφλεγμονώδης κυτοκίνη, ο TNF, έχει αποδειχθεί ότι προάγει το σχηματισμό ινών ακτίνης ακολουθούμενης από απόσυρση ενδοθηλιακών κυττάρων (και σχηματισμός ενδοκυτταρικών κενών που μεσολαβούνται από κινάση ελαφράς αλυσίδας μυοσίνης MLCK), καθώς επίσης και τη ρύθμιση της πρωτεΐνης στενής σύνδεσης occludin.(191) Ωστόσο, αυτές οι ενέργειες δεν έχουν ακόμη αποδειχθεί σε μοντέλα ΚΕΚ.

Ενώ οι πρώιμες προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες σχετίζονται οι ίδιες με την διαταραχή BBB, προκαλούν επίσης επιπλέον έκκριση κυτοκινών όπως ο αυξητικός παράγοντας όγκου (TGF) β, ο οποίος περαιτέρω υπονομεύει την ακεραιότητα του BBB (212). Σε 22 ασθενείς, αυξημένα επίπεδα TGF-βT στο ENY συσχετίστηκαν με αυξημένη διαπερατότητα BBB (212). Η IL-8, μια άλλη ρυθμιζόμενη κυτοκίνη στα γλοιακά και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, αύξησε τη διαπερατότητα του BBB σε μελέτες σε ζώα και ανθρώπους. Στα παιδιά, τα υψηλά επίπεδα IL-8 στο ENY συσχετίστηκαν

με αύξηση θνησιμότητας ενώ σε ενήλικες, αυτό συσχετίστηκε με αυξημένη διαπερατότητα BBB αλλά όχι με αυξημένη θνησιμότητα (213; 214).

### Χημοκίνες

Αυξημένα επίπεδα χημοκινών έχουν αποδειχθεί σε πολλά μοντέλα ΚΕΚ(215). Νωρίς μετά την ΚΕΚ, οι χημειοκίνες φαίνεται να συντίθενται από αστροκύτταρα και το αγγειακό ενδοθήλιο, με μετέπειτα συνεισφορές από ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα (191). Οι χημειοκίνες που μελετήθηκαν συνήθως στην ΚΕΚ περιλαμβάνουν τις χημειοκίνες τύπου C-X-C, CXCL1 και CXCL2 (προσέλκυση ουδετερόφιλων) και χημειοκίνες (τύπος C-C) CCL2, το οποίο προκαλεί χημειοτακτική απόκριση στο μακροφάγα, μονοκύτταρα και μικρογλοία.(215) Εκτός από την προσέλκυση λευκοκυττάρων μετά από ΚΕΚ, οι χημειοκίνες μπορούν επίσης να αυξήσουν τη διαπερατότητα BBB μέσω μηχανισμών παρόμοιων με τις κυτοκίνες. (215)

### Φλεγμονώδη κύτταρα

Η μετανάστευση των περιφερικών και των εγκεφαλικών φλεγμονωδών κυττάρων στην θέση του τραυματισμού στην ΚΕΚ μπορεί να είναι τόσο ευεργετική όσο και το αντίθετο.(216) Στον εστιακό τραυματισμό, υπάρχει μια πρόιμη μικρογλοιακή απόκριση και ουδετερόφιλη διήθηση εντός του σημείου του τραυματισμού.(205,206) Μετανάστευση μονοκυττάρων, λεμφοκυττάρων και αστροκυττάρων εμφανίζεται αργότερα.(216) Σε διάχυτο τραυματισμό, υπάρχει ελάχιστη διήθηση ουδετερόφιλων και η πρόιμη κυτταρική απόκριση (εμφανίζεται κυρίως σε οδούς λευκής ουσίας αποτελείται από μικρογλοία και αστροκύτταρα.(216)

Σε ζωικά μοντέλα, το αγγειακό ενδοθήλιο στο τραυματισμένο ημισφαίριο αυξάνει την έκφραση αγγειακών μορίων προσκόλλησης ουδετερόφιλων (E-σελεκτίνη, ICAM-1) εντός 4 ωρών, διευκολύνοντας έτσι τη μετανάστευση των περιφερικών ανοσοκυττάρων πέρα από τον BBB.(206) Σε εγκεφαλικό επεισόδιο, ουδετερόφιλη απελευθέρωση ελαστάσης και MMPs έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει την ακεραιότητα του BBB και οδηγεί σε εγκεφαλικό οίδημα (CE). (214,215, 216)

Δεδομένα προκλινικών μελετών υποδηλώνουν ότι η εξάντληση των ουδετερόφιλων μειώνει το CE, την μικρογλοιακή ενεργοποίηση και την κασπάση-3.(205,215) Ο ανταγωνισμός της ουδετεροφιλικής ελαστάσης ήταν ευεργετικός στη μείωση του Vas E ως καθώς και στον κυτταρικό θάνατο σε CCI.(217) Ενεργοποίηση μικρογλοίας τύπου M1 από προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και χημειοκίνες πιστεύεται ότι αυξάνει τη διαπερατότητα BBB μέσω ενεργοποίησης MMPs και διαμόρφωσης πρωτεϊνών απαραίτητων για τον σχηματισμό στενών συνδέσεων(216,218).

### **Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας A (VEGF-A)**

Ο VEGF-A, μια γλυκοπρωτεΐνη, είναι κρίσιμη για την αγγειογένεση και επίσης αυξάνει την μικροαγγειακή διαπερατότητα (191). Συνήθως εκφράζεται σε νευρώνες, αστροκύτταρα και επενδυματικά κύτταρα. Ο VEGF-A συνδέεται με δύο κύριους υποδοχείς: τον VEGF-υποδοχέα (R) -1 και VEGFR-2 . Ο VEGF-A αυξάνεται στα αστροκύτταρα και το αγγειακό ενδοθήλιο άμεσα μετά την ΚΕΚ σε προκλινικά μοντέλα και σε ανθρώπινους ιστούς.(219, 220) In vitro (εγκέφαλος και ενδοθηλιακά κύτταρα), μια εξαρτώμενη από VEGF-A αύξηση διαπερατότητας των εγκεφαλικών ενδοθηλιακών κυττάρων διαμεσολαβείται από το VEGFR1. Οι αναφερόμενοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν την προς κάτω ρύθμιση και / ή

ubiquitination των πρωτεϊνών στενής σύνδεσης, okludin και claudin-5 (221,222 223). Ο VEGF παίζει ρόλο στη νευρογένεση και την επιδιόρθωση. Η θεραπεία μετά από ΚΕΚ με εξωγενή VEGF έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον όγκο της βλάβης και βελτιώνει την λειτουργική έκβαση (224). Αυτά τα αποτελέσματα μπορεί να διαφέρουν χρονικά, όπου η πρόωμη έκφραση VEGF διαταράσσει το BBB, αλλά αργότερα απαιτείται για νευροεπισκευή. Αξίζει να σημειωθεί ότι το MMP-9 επεξεργάζεται και ενεργοποιεί το VEGF, pro-VEGF και το matrix-συνδεδεμένο, αποτελώντας ένα από τα πολλά παραδείγματα που δείχνουν ότι οι διαδρομές του εγκεφαλικού οιδήματος (CE) είναι συχνά εξαιρετικά διασυνδεδεμένα δίκτυα, και όχι αυτόνομοι στόχοι.(225)

### **Μεταλλοπρωτεϊνάση Matrix (MMP)**

Οι Μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMP s), μια οικογένεια ζυμογόνων, έχουν εμπλακεί εκτενώς στην παθοφυσιολογία της ρήξης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού λόγω του ρόλου τους στην αποικοδόμηση της εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας , καθώς και στη ρύθμιση της και της επαγωγής από κυτοκίνες και χημειοκίνες. Στην ΚΕΚ, τα MMP μπορούν να ενεργοποιηθούν από οξειδωτικό στρες ,κυτοκίνες, χημειοκίνες, διηθητικά ή εγγενή φλεγμονώδη κύτταρα, νευρώνες και ενδοθηλιακά κύτταρα(152). Ρυθμίζονται από ενδογενείς αναστολές (αναστολές ιστών των μεταλλοπρωτεϊνών (191).

Η MMP-2 και MMP-9, έχουν μελετηθεί περισσότερο σχετικά με τον αντίκτυπό τους στην ακεραιότητα BBB.

Μία μικρή προοπτική μελέτη σε ανθρώπινη σοβαρή ΚΕΚ αποκάλυψε ότι η πρώτη εμφάνιση MMPs 8 και 9 ήταν στις 12–18 ώρες, ακολουθούμενο από MMP-2

(ανίχνευση 30–35 ώρες, κορυφή 42–48 ώρες).(226) Το MMP-2 εκφράζεται κυρίως σε φυσιολογικά αστροκύτταρα.(227) Είναι συνδεδεμένο στην κυτταρική επιφάνεια, περιοριζόμενο έτσι στην πρωτεολυτική του εμβέλεια. (228) Η αύξηση της έκφρασης MMP-2 μετά την ΚΕΚ παρατηρήθηκε εντός 72 ωρών σε μελέτες σε ζώα και ανθρώπους, και σχετίζεται με υπερδομικές αλλαγές στα ενδοθηλιακά κύτταρα και περιαγγειακή αιμορραγία που αντικατοπτρίζουν τη διαταραχή του BBB (229,230, 228).Το MMP-9 απελευθερώνεται στον εξωκυτταρικό χώρο και μπορεί να έχει απομακρυσμένη δράση (228). Τα ουδετερόφιλα είναι μια κύρια πηγή MMP-9, αλλά εκφράζεται και σε άλλα εισβάλλοντα λευκοκύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα, και επίσης ασθενώς στα αστροκύτταρα και νευρώνες. Μια μελέτη σε 12 ασθενείςέδειξεαυξημένα επίπεδα μικροδιαλύματος MMP-9 στον περιαγγειακό ιστό σε  $\leq 72$  ώρεςΑυτό, σε συνδυασμό με προηγούμενες αναφορές των επιπέδων MMP-9 στο ENY προτείνει τη δυναμική χρησιμότητά του ως βιοδείκτη (229,231). Σε ανθρώπινες μελέτες εγκεφαλικού επεισοδίου, τα επίπεδα MMP-9 στον ορό συσχετίζονται με διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και κακοήθες οίδημα (232, 233). Σε μια πρόσφατη κλινική μελέτη εγκεφαλικού επεισοδίου, τα επίπεδα MMP-9 ήταν χαμηλότερα σε άτομα που έλαβαν γλιβενκλαμίδα, τα οποία είχαν επίσης λιγότερη ακτινογραφική μετατόπιση μέσης γραμμής, και μειωμένοCE.(234) Η γλιβενκλαμίδα αναστέλλει το Sur1-Trpm4 και είναι επίσης έμμεσος *αναστολέας MMP9*

### **Ουσία P (SP)**

Η ουσία P (SP),είναι μια ταχικινίνη η οποία συμμετέχει στη νευρογενή φλεγμονή λόγω της συσχέτισής της με αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα, προώθηση



χημειοταξίας λευκοκυττάρων και ενεργοποίηση των αστροκυττάρων και μικρογλοίας για την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών μέσω οδών που εμπλέκουν τον πυρηνικό παράγοντα κΒ (NF-κΒ), οι οποίοι αυξάνουν όλες τις διαταραχές BBB (216, 235).

Στο ΚΝΣ, η SP περιέχεται σε αισθητηριακές νευροίνες (πυκνά γύρω από εγκεφαλικές αρτηρίες) . Οι δράσεις της SP κυρίως μεσολαβούνται από υποδοχείς ταχυκινίνης (νευροκινίνη, NK) ,κατά προτίμηση NK1 που εκφράζεται σε ενδοθηλιακά κύτταρα, αστροκύτταρα, μικρογλοία και άλλα ανοσοκύτταρα. Σε προκλινικές και κλινικές μελέτες ΚΕΚ, τα επίπεδα SP αυξάνονται νωρίς, και είναι ανιχνεύσιμα στο πλάσμα (235, 236). Μία μελέτη ΚΕΚ για τον άνθρωπο (23 άτομα) έδειξε αυξημένη ανοσοαντιδραστικότητα SP περιφερικά και σε νευρώνες και αστροκύτταρα (236). Μια δεύτερη μελέτη, έδειξε συσχετισμούς μεταξύ της αύξησης του πλάσματος SP και του δυσμενούς αποτελέσματος και θνησιμότητας, αλλά όχι συσχέτιση με την ενδοκράνια πίεση(ICP).(237)

### **1.6.3 Φαρμακολογικοί παράγοντες που στοχεύουν το κυτταρικό οίδημα**

Πολλά από τα ίδια μόρια επηρεάζουν τόσο το κυτταρικό οίδημα όσο και τη διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (BBB).

#### **Bumetanide**

Η Bumetanide αναστέλλει το NKCC1 και μειώνει το αστροκυτταρικό οίδημα *in vitro*.(238). *In vivo* μοντέλα ΚΕΚ, έχουν δείξει μειώσεις στο κυτταρικό οίδημα και στην διαταραχή του BBB (239,240). Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν μελέτες για

αυτό το φάρμακο στην ανθρώπινη ΚΕΚ, αλλά αξιολογείται σε νεογνικές επιληπτικές κρίσεις (ClinicalTrials.gov NCT00830531).

### **AER-271 και Aquaporinab**

Η αναστολή της AQP-4 in vivo έχει δείξει μικτά αποτελέσματα, με πολλές μελέτες να δείχνουν βελτίωση του οιδήματος και λίγες που δείχνουν μη-αποτέλεσμα / πιθανή επιδείνωση (241, 242, 243, 244). Το AER-271 είναι ένας επιλεκτικός ανταγωνιστής της AQP-4 που έδειξε τάση προς μείωση της ενδοκράνιας πίεσης (ICP) σε ένα συνδυασμένο μοντέλο CCI και αιμορραγικού σοκ, ωστόσο, δεν μείωσε το συνολικό ύδωρ του εγκεφάλου (245). Η Aquaporinab, μονοκλωνικό ειδικό αντίσωμα της AQP-4, έχει χρησιμοποιηθεί για τη μείωση της οπτικής νευρομυελίτιδας in vivo, αλλά δεν έχει αξιολογηθεί στην ΚΕΚ (246). Δεν έχουν αναφερθεί μελέτες σε ανθρώπους.

### **Γλιβενκλαμίδη**

Η γλιβενκλαμίδη συνδέεται με την ρυθμιστική υπομονάδα του υποδοχέα σουλφονουλουρίας (Sur1) και μπλοκάρει το κανάλι Sur1-Trpm4 (247, 248). Η ισχύς της αυξάνεται οκταπλάσια σε όξινα περιβάλλοντα (pH 6,8), που μπορεί να εμφανίζονται σε καταστάσεις τραυματισμού λόγω γαλακτικής οξέωσης. Σε ένα όξινο περιβάλλον, ενισχύεται επίσης η ικανότητα διέλευσης του BBB από την γλιβενκλαμίδη. Έτσι, μπορεί να προσληφθεί επιλεκτικά σε δυσμενές μικροπεριβάλλον του ΚΝΣ λόγω ΚΕΚ (248).

Σε προκλινικά μοντέλα TBI, η γλιβενκλαμίδα (σε διάφορες δόσεις / διάρκειες θεραπείας) μείωσε το τοπικό οίδημα, την ICP, την PSH, την διαταραχή του BBB καθώς και την νευρολογική δυσλειτουργία (249; 250). Η γλιβενκλαμίδα αξιολογείται και σε κλινική δοκιμή KEK(ClinicalTrials.gov NCT01454154). Μια δοκιμή Φάσης-II στο εγκεφαλικό επεισόδιο έχει δείξει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα, μειώνοντας το οίδημα που μετράται από τη μετατόπιση μέσης γραμμής . Σε RCT (40 άτομα), η γλιβενκλαμίδα βελτίωσε τα αποτελέσματα μετά από μέτρια έως σοβαρή διάχυτη αξονική βλάβη. Ωστόσο, δεν αξιολογήθηκε η επίδραση στο οίδημα (251). Σε μια άλλη τυχαιοποιημένη μελέτη (66 άτομα) φάνηκε ότι η γλιβενκλαμίδα μείωσε την επέκταση της βλάβης αλλά δεν επηρέασε το κλινικό αποτέλεσμα σε μέτρια έως σοβαρή KEK (252).

### **Amiloride**

Η Amiloride αναστέλλει τα NHE-1 και ASIC1a και είχε νευροπροστατευτική δράση σε μια προκλινική μελέτη KEK, καθώς και άλλες νευρολογικές ασθένειες (253, 254, 255, 256) Η επίδρασή της στο οίδημα δεν έχει διερευνηθεί καλά, αλλά μια αναφορά σε ένα μοντέλο ανέδειξε ένα βελτιωτικό αποτέλεσμα (257). Δεν έχουν αναφερθεί μελέτες σε ανθρώπους.

### **SR 49059, V1880, Conivaptan και vasopressin**

Αναστολή των υποδοχέων V1a μειώνει το κυτταροτοξικό οίδημα (CytE) *in vivo* (258,259,260). Το SR 49059 είναι ένα μικρός εκλεκτικός ανταγωνιστής του V1a υποδοχέα, και το V1880 είναι εκλεκτικός ανταγωνιστής επίσης του V1 υποδοχέα. Και οι δύο παράγοντες μειώνουν το κυτταροτοξικό οίδημα (CytE) και την

ICP σε προκλινικά μοντέλα ΚΕΚ (259, 260) Σε πιλοτική RCT (10 άτομα) με τυχαιοποίηση στο Conivaptan (ανταγωνιστής V1a και V2) έναντι του standard-of-care, η ICP ήταν χαμηλότερη στο σκέλος θεραπείας ( $p = 0,046$ ) με ταυτόχρονη αύξηση του ορού Na<sup>+</sup> ( $p = 0,02$ ) (261). Αντιστρόφως, μελέτες σε ανθρώπους που αξιολόγησαν τη αγγειοπιεσίνη (ένας αγωνιστής AVP) στην σοβαρή ΚΕΚ δεν έχουν δείξει αυξήσεις ICP ή επιδείνωση CE (262; 263)

#### **1.6.4 Φαρμακολογικοί παράγοντες που στοχεύουν στη διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (BBB)**

Η διατήρηση ή / και η αποκατάσταση της ακεραιότητας του BBB μετά την ΚΕΚ είναι πιθανότατα σημαντική για την προστασία εναντίον του αγγειογενούς οιδήματος (VasE). Ωστόσο, εξελικτικά, μπορεί η διαταραχή BBB (και VasE) να είναι σημαντική για τη διευκόλυνση της διαδικασίας αποκατάστασης και αναγέννησης των νευρικών κυττάρων. Το κλειδί για την κατάλληλη διαχείριση μπορεί να έγκειται στη διατήρηση μιας λεπτής ισορροπίας ενεργοποίησης νευροπροστασίας / επιδιόρθωσης εμποδίζοντας παράλληλα τη διαδικασία να καταστεί επιζήμια. Αναφέρονται διάφορες στοχευμένες στρατηγικές αν και δεν έχουν εγκριθεί για κλινική χρήση.

#### **ML-7**

Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των τριχοειδών οφείλεται σε αυξημένη διαπερατότητα των κυτταρικών συνδέσεων λόγω σύσπασης μεσολαβούμενης από μυοσίνη μέσω της MLCK (myosinlightchainkinase). (264) Το ML-7 είναι ένας αναστολέας MLCK που μειώνει τη μεσολαβούμενη από μυοσίνη συστολή των

ενδοθηλιακών κυττάρων, μειώνοντας έτσι τη διαπερατότητα BBB. Σε μελέτες το ML-7 μείωσε το εγκεφαλικό οίδημα (CE), και επίσης βελτίωσε την κινητική και γνωστική λειτουργία (265, 266). Δεν έχει χορηγηθεί σε ανθρώπους. Λαμβάνοντας υπόψη την διάχυτη κατανομή του MLCK, μπορεί να υπάρχουν σημαντικές παρενέργειες, απαιτώντας έτσι περαιτέρω προ κλινικές μελέτες για τη δόση καθώς και για τον χρόνο χορήγησης.(267)

### **Η φαινοφιμπράτη, η πιωγλιταζόνη και η ροσιγλιταζόνη**

Οι αγωνιστές ενεργοποιημένου υποδοχέα πολλαπλασιασμού υπεροξειδοσώματος (PPAR) έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, συμπεριλαμβανομένων την προς τα κάτω ρύθμιση των κυτοκινών (TNF, IL-1β), NF-κB, έκφραση των ICAM-1 και MMP-9, αποδιμερισμό PPAR με ρετινοειδείς X-υποδοχείς (268) Η φαινοφιμπράτη (PPAR-α αγωνιστής) σταθεροποίησε την ακεραιότητα του BBB in vitro και μείωσε την διαπερατότητα αιματεγκεφαλικού φραγμού (BBB) και εγκεφαλικού οιδήματος (CE) σε ένα μοντέλο in vivo Fluid Percussion–Induced Brain Injury(FPI) (269, 270, 268). Η Πιωγλιταζόνη και η ροσιγλιταζόνη (αγωνιστές PPAR-γ) έχουν επίσης δείξει πολλά υποσχόμενα προκαταρκτικά αποτελέσματα σε μελέτες με μείωση στο μέγεθος της βλάβης, της έκφρασης προφλεγμονωδών κυτοκινών και της νευρωνικής απόπτωσης, αλλά δεν έχουν αξιολογηθεί όσον αφορά τη διακοπή CE / BBB (271). Απαιτούνται περαιτέρω δεδομένα για τον προσδιορισμό των επιπτώσεων αυτών των παραγόντων στην διαπερατότητα του BBB και το αποτέλεσμα στην ΚΕΚ.

**SB-3CT και η γλιβενκλαμίδη**

Η αναστολή MMP-9 αποτελεί πεδίο έρευνας για τη μείωση της διαταραχής του BBB. Γενετικά τροποποιημένα ποντίκια MMP-9 - / - έχουν δείξει βελτιωμένη ακεραιότητα BBB, μειωμένη αγγειακή διαπερατότητα, περιορισμένη υποβάθμιση ZO-1, μειωμένο όγκο βλάβης και μια αμφιλεγόμενη επίδραση στην έκβαση μετά την ΚΕΚ(272, 217, 273). Το SB-3CT είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας των MMP-2 και MMP-9. Σε εγκεφαλικό επεισόδιο, το SB-3CT μειώνει την αποικοδόμηση της λαμινίνης και μετριάζει περαιτέρω την βλάβη του BBB μειώνοντας την απώλεια της ινσουλίνης και την ανακατανομή της claudin-5 (274). Το SB-3CT έχει επίσης δείξει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα σε προκλινικά μοντέλα ΚΕΚ(Fluid Percussion-Induced Brain Injury (FPI), Controlled Cortical Impact Model (CCI)), με μειώσεις της δραστηριότητας MMP-9, του όγκου των βλαβών, της μικρογλοιακής ενεργοποίησης και της αστρογλοίας καθώς και ως μακροχρόνια (30-ημέρες) προστασία από βλάβη του φλοιού και του ιπόκαμπου. (275,276). Δεν υπάρχουν τρέχουσες μελέτες σε ανθρώπους.

Η γλιβενκλαμίδη, ένας έμμεσος αναστολέας MMP-9, έχει δείξει μειωμένα επίπεδα MMP-9 και μειωμένη μετατόπιση μέσης γραμμής σε κλινικές δοκιμές εγκεφαλικού επεισοδίου (277,234).

Ενώ η στοχευμένη αναστολή MMP-9 φαίνεται να είναι μια πολλά υποσχόμενη οδός για μελλοντική έρευνα, είναι επίσης σημαντικό να τονιστεί ότι τα MMP, συμπεριλαμβανομένου του MMP-9, συμβάλλουν σημαντικά στην νευροαγγειακή αναδιαμόρφωση και επιδιόρθωση, καθιστώντας έτσι το χρόνο και το βαθμό αναστολής MMP-9 σημαντικό για τον προσδιορισμό των ευεργετικών έναντι των ανεπιθύμητων ενεργειών. (191,276)

### **Αναστολέας αγγειακής ενδοθηλιακής ανάπτυξης και Bevacizumab**

Ο αγγειακός αναστολέας ενδοθηλιακής ανάπτυξης (VEGI), είναι μια κυτοκίνη που ρυθμίζει την αντι-αγγειογένεση και την αντι-φλεγμονή, και ισορροπεί με τον VEGF για τη διατήρηση της ομοιόστασης. Σε μελέτη θεραπείας με εξωγενή VEGI παρατηρήθηκε μειωμένη απώλεια ιστού, μικρογλοίας και πρωτεϊνών στενής σύνδεσης προστατεύοντας έτσι τον BBB. (278) Το εξωγενές VEGF έχει επίσης αποδειχθεί ότι βελτιώνει τη νευρογένεση και την έκβαση στην ΚΕΚ, ενώ η αναστολή του VEGF μπορεί να είναι επιβλαβής. (279,280 ,281)

Όπως πολλοί μεσολαβητές της ακεραιότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (BBB) και ανάπτυξης εγκεφαλικού οιδήματος (CE), υπάρχει μια σημαντική ισορροπία μεταξύ οφέλους και επιβλαβών αποτελεσμάτων της μετατόπισης της ομοιόστασης προς μια συγκεκριμένη οδό (δηλ., VEGI έναντι VEGF).

Η Bevacizumab, ένα αντί-VEGF αντίσωμα με αντι-αγγειογόνα αποτελέσματα, έχει μελετηθεί για τις ευεργετικές επιδράσεις στη διάσπαση του BBB, στο περιφερικό οίδημα και στην επιβίωση στο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα (282). Δεν υπάρχουν μελέτες για την χρήση bevacizumab σε ανθρώπους. Μια προκλινική μελέτη του bevacizumab στο Controlled Cortical Impact Model

(CCI) έδειξε ότι ενδοφλέβια ένεση 10 mg / kg (προηγούμενως αναφέρθηκε ότι παραμένει για  $17 \pm 4,7$  ημέρες σε αρουραίους) δεν επηρεάζει τη διαπερατότητα BBB ή την περιεκτικότητα σε ύδωρ, αλλά επιδεινώνει σημαντικά τα νευρολογικά ελλείμματα. Ενώ οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η έκφραση VEGF δεν συμβάλλει στο οίδημα μετά από CCI αλλά μπορεί να είναι

νευροπροστατευτική, είναι πιθανό ότι η ισορροπία μεταξύ των επιβλαβών έναντι των προστατευτικών αποτελεσμάτων εξαρτάται από τη δόση και το χρόνο.

### **Κουρκουμίνη**

Η κουρκουμίνη είναι ένα δραστικό συστατικό του κουρκουμά και η οποία έχει αντιφλεγμονώδη, αντί-καρκινογόνα, αντιοξειδωτικά και νευροπροστατευτικά χαρακτηριστικά.( 283, 284, 285,) Σε εγκεφαλικό επεισόδιο και υπαραχνοειδή αιμορραγία, τα προστατευτικά αποτελέσματα στο οίδημα / BBB της κουρκουμίνης μεσολαβούνται μέσω διαφόρων μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης της πρόληψης των εξής: διακοπή της στενής διασταύρωσης πρωτεϊνών(ZO-1, okludin, claudin-5), προς τα πάνω ρύθμιση του γλουταμινικού-μεταφορέα-1, αναστολή ICAM-1 / VCAM-1 και φλεγμονωδών κυτοκινών (IL-1β, IL-6, TNF, NF-κΒ), μειωμένη ρύθμιση AQP-4, μειωμένη έκφραση MMP-9 και αναστολή της μικρογλοιακής ενεργοποίησης. (286, 287, 288, 289)

Οι προκαταρκτικές προκλινικές μελέτες ΚΕΚ έχουν επικεντρωθεί σε πιθανά αντιφλεγμονώδη και νευροπροστατευτικά αποτελέσματα (290,291 292,293).

### **N-ακετυλο-L-τροπτοφάνη (NAT)**

Η N-ακετυλο-L-τροπτοφάνη (NAT) είναι ανταγωνιστής του υποδοχέα ταχυκινίνης NK1,με ενθαρρυντικά αποτελέσματα στη μείωση της διαπερατότητας του αιματεγκεφαλικού φραγμού (BBB), μείωση του εγκεφαλικού οιδήματος (CE) και των λειτουργικών ελλειμμάτων στηνΚΕΚ(294). Σε μοντέλα τρωκτικών, αυτά τα ευνοϊκά αποτελέσματα παρατηρήθηκαν με θεραπεία με NAT 30 λεπτά μετά την ΚΕΚ, αλλά το θεραπευτικό παράθυρο επεκτάθηκε σε 12 ώρες με ένδειξη εξάρτησης



από τη δόση (295). Αυτά τα ευρήματα έχουν αναπαραχθεί σε ένα μοντέλο διάχυτης βλάβης μεγάλου ζώου (πρόβατα). Η χορήγηση NAT 30 λεπτά μετά τον τραυματισμό συσχετίστηκε με μια σημαντική και παρατεταμένη μείωση ενδοκράνιας πίεσης (ICP) με σχεδόν ομαλοποίηση σε 4 ώρες (296). Αυτό φαίνεται να είναι μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική προσέγγιση και δικαιολογεί περαιτέρω έρευνα

### **1.7 Βιοδείκτες εγκεφαλικής βλάβης**

Ο τραυματισμός του εγκεφάλου (Κρανιοεγκεφαλική κάκωση, ΚΕΚ) είναι ένα κοινό πρόβλημα δημόσιας υγείας καθώς και κοινωνικοοικονομικό πρόβλημα παγκοσμίως. Η ΚΕΚ είναι μια σημαντική αιτία θανάτου και δια βίου αναπηρίας, ιδίως μεταξύ των νέων ενηλίκων . Παρά τις πρόσφατες βελτιώσεις στη διαχείριση και αντιμετώπιση της ΚΕΚ στην εντατική θεραπεία και την ανάπτυξη τυποποιημένων κατευθυντήριων γραμμών, η θνησιμότητα και η νοσηρότητα σε αυτούς τους ασθενείς παραμένει υψηλή . Η πρόγνωση που βασίζεται σε επιδημιολογικά δεδομένα είναι το κλειδί για την φροντίδα αυτών των σθενών , αλλά τα τρέχοντα προγνωστικά μοντέλα βασίζονται σε δημογραφικά στοιχεία, κλινική εξέταση και ακτινολογική απεικόνιση τα οποία έχουν περιορισμένη ικανότητα πρόβλεψης. Έτσι, άλλοι προγνωστικοί δείκτες μπορεί να είναι πιο χρήσιμοι για την πρόωρη πρόβλεψη των αποτελεσμάτων σε ασθενείς με ΚΕΚ. Τα τελευταία χρόνια, οι βιοδείκτες εγκεφαλικής βλάβης έχουν διερευνηθεί όλο και περισσότερο ως πιθανά εργαλεία για προγνωστική αξιολόγηση

### 1.7.1 Neuron-specific enolase (NSE)

Η γάμμα-ενολάση, επίσης γνωστή ως ενολάση 2 (ENO2) ή ειδική για νευρώνες ενολάση (NSE), είναι ένα ένζυμο που στον άνθρωπο κωδικοποιείται από το γονίδιο ENO2. Η γάμμα-ενολάση είναι μια υδρατάση φωσφοπυρουβικού. Είναι ένα από τα τρία ισοένζυμα ενολάσης που βρίσκονται στα θηλαστικά. Αυτό το ισοένζυμο, ένα ομοδιμερές, βρίσκεται σε ώριμους νευρώνες και κύτταρα νευρωνικής προέλευσης. Μια μετάβαση από την άλφα ενολάση σε γάμμα ενολάση εμφανίζεται στον νευρικό ιστό κατά την ανάπτυξη σε αρουραίους και πρωτεύοντα.

Η ειδική για νευρώνα ενολάση (neuron-specific enolase, NSE), που περιγράφεται για πρώτη φορά από τους Moore και McGregor το 1965 είναι ένα διμερικό ισοένζυμο 78-kDa του γλυκολυτικού ενζύμου ενολάσης, εντοπισμένο κυρίως στο κυτταρόπλασμα των νευρώνων, το οποίο συμμετέχει σε αργή αξοπλάσματική μεταφορά. Η NSE δεν εκκρίνεται συνήθως, αλλά όταν οι άξονες έχουν υποστεί ζημιά, η NSE ρυθμίζεται προς τα πάνω για να διατηρείται η ομοιόσταση. Επομένως, η NSE είναι ο μόνος δείκτης που άμεσα αξιολογεί τη λειτουργική βλάβη στους νευρώνες. Για πολλούς ασθενείς με ΚΕΚ, ειδικά την σοβαρή, η τιμή NSE διατηρείται υψηλή ή αυξάνεται δευτερευόντως και οδηγεί σε δεύτερη τιμή αιχμής λόγω της δευτερεύουσας εγκεφαλικής βλάβης. Επιπλέον, σε ασθενείς με εκτεταμένες εγκεφαλικές βλάβες και όλο και πιο σοβαρή δευτεροπαθή εγκεφαλική βλάβη, οι τιμές NSE είναι συνεχώς αυξημένες. Επομένως, τα επίπεδα NSE όχι μόνο μπορούν να ανακλούν την έκταση της πρωταρχικής εγκεφαλικής βλάβης, αλλά και την εξέλιξη της δευτερογενούς βλάβης. Κατά συνέπεια, η NSE έχει εξαιρετικά θεωρητικό δυναμικό ως μακροπρόθεσμος προγνωστικός βιοδείκτης και θεραπευτικός δείκτης στη νευρολογική εντατική θεραπεία (297)

### 1.7.2 Glial fibrillary acidic protein (GFAP)

Η γλοιακή ινιδική όξινη πρωτεΐνη (GFAP) είναι μια πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το γονίδιο GFAP σε ανθρώπους, το οποίο βρίσκεται στον μακρύ βραχίονα του χρωμοσώματος 17. Πρόκειται για μια πρωτεΐνη που εκφράζεται από πολλούς κυτταρικούς τύπους του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), συμπεριλαμβανομένων των αστροκυττάρων και των επιδερμικών κυττάρων κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης. Η GFAP βρέθηκε επίσης να εκφράζεται σε σπειράματα και περιφερικούς ινοβλάστες που λαμβάνονται από νεφρά αρουραίου, κύτταρα Leydig των όρχεων τόσο σε χάμστερ όσο και σε ανθρώπους, ανθρώπινα κερατινοκύτταρα, ανθρώπινα οστεοκύτταρα και χονδροκύτταρα και τα αστρικά κύτταρα του παγκρέατος και του ήπατος σε αρουραίους. Το GFAP σχετίζεται στενά με τα άλλα τρία μέλη της οικογένειας IF εκτός του επιθηλιακού τύπου III, τη βιμεντίνη, τη δεσμίνη και την περιφερίνη, τα οποία εμπλέκονται όλα στη δομή και τη λειτουργία του κυτταροσκελετού του κυττάρου. Το GFAP θεωρείται ότι βοηθά στη διατήρηση της μηχανικής αντοχής των αστροκυττάρων καθώς και του σχήματος των κυττάρων, αλλά η ακριβής λειτουργία του παραμένει ελάχιστα κατανοητή. Η πρωτεΐνη απομονώθηκε και ονομάστηκε για πρώτη φορά από τον Lawrence F. Eng το 1969.

#### Λειτουργία στο κεντρικό νευρικό σύστημα

Το GFAP εκφράζεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα στα κύτταρα των αστροκυττάρων. Συμμετέχει σε πολλές σημαντικές διαδικασίες του ΚΝΣ, συμπεριλαμβανομένης της επικοινωνίας των κυττάρων και της λειτουργίας του φραγμού του εγκεφάλου αίματος. Το GFAP έχει αποδειχθεί ότι παίζει ρόλο στη μίτωση προσαρμόζοντας το δίκτυο νημάτων που υπάρχει στο κύτταρο. Κατά τη

διάρκεια της μίτωσης, παρατηρείται αύξηση της ποσότητας φωσφορυλιωμένου GFAP και μετακίνηση αυτής της τροποποιημένης πρωτεΐνης στηνοδό διάσπασης. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα ποντίκια γενετικά τροποποιημένα ως προς την GFAP υφίστανται πολλαπλές εκφυλιστικές διεργασίες, όπως μη φυσιολογική μυελίνωση, επιδείνωση της δομής της λευκής ουσίας και λειτουργική / δομική βλάβη του φραγμού αίματος-εγκεφάλου. Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι το GFAP είναι απαραίτητο για πολλούς κρίσιμους ρόλους στο CNS. Το GFAP προτείνεται να παίζει ρόλο στις αλληλεπιδράσεις αστροκυττάρων-νευρώνων καθώς και στην διακυτταρική επικοινωνία. Το GFAP έχει επίσης αποδειχθεί ότι είναι σημαντικό στην επισκευή μετά από τραυματισμό στο ΚΝΣ. Πιο συγκεκριμένα για τον ρόλο του στο σχηματισμό ουλών σε πολλές θέσεις σε όλο το ΚΝΣ, συμπεριλαμβανομένου του ματιού και του εγκεφάλου.

### **Υπερέκφραση GFAP**

Μια προσέγγιση για τη διερεύνηση του ρόλου της GFAP είναι να αυξήσει την έκφρασή της όπως συμβαίνει κατά τη διάρκεια της αντιδραστικής απόκρισης για να προσδιορίσει ποιες άλλες αλλαγές ενδέχεται να προκύψουν, ενώ μια άλλη είναι να αποτρέψει την αύξηση της ρύθμισης της GFAP ή να την καταργήσει εντελώς. Η προηγούμενη προσέγγιση έγινε από τους Messing et al. , ο οποίος χρησιμοποίησε ένα ανθρώπινο διαγονίδιο GFAP για να αυξήσει την έκφραση της GFAP στα αστροκύτταρα, αποφεύγοντας έτσι τα αποτελέσματα ενός πραγματικού τραυματισμού. Τα χρόνια υψηλά επίπεδα GFAP αποδείχθηκαν θανατηφόρα. Η καταστολή της έκφρασης GFAP πραγματοποιήθηκε πρώτα με επιμόλυνση κυττάρων αστροκυττώματος U251 με αντίσωμα GFAP. Ενώ τα κύτταρα ελέγχου U251

ανταποκρίνονται δυναμικά , όταν συν-καλλιεργήθηκαν με φυσιολογικούς νευρώνες, αυτή η απόκριση ήταν σχεδόν εντελώς απύσαστα στα επιμολυσμένα κύτταρα. Δεδομένης της σημασίας των αστροκυτταρικών διεργασιών για την καθοδήγηση μετανάστευσης των νευρωνικών κυττάρων, συμβάλλοντας στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και ενισχύοντας τις συνάψεις, αυτή η απαίτηση για GFAP οδηγεί στο συμπέρασμα ότι τα κατεσταλμένα ποντίκια είναι νεκρά (298)

### 1.7.3 Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1)

Η UCH-L1 είναι μέλος μιας οικογένειας γονιδίων της οποίας τα προϊόντα υδρολύουν μικρά Ο-τερματικά προϊόντα προσθήκης ουβικιτίνης για τη δημιουργία του μονομερούς ουβικιτίνης. Η έκφραση του UCH-L1 είναι ιδιαίτερα ειδική για τους νευρώνες και τα κύτταρα του διάχυτου νευροενδοκρινικού συστήματος και των όγκων τους. Είναι άφθονα σε όλους τους νευρώνες (αντιπροσωπεύει το 1-2% της συνολικής εγκεφαλικής πρωτεΐνης), και εκφράζεται ειδικά σε νευρώνες και όρχεις / ωοθήκες. Το σύστημα ουβικιτίνης-πρωτεασώματος που συμμετέχει στην αποδόμηση πρωτεϊνών είναι ζωτικής σημασίας για διάφορες κυτταρικές διεργασίες, για παράδειγμα, απόκριση στο στρες, διαφοροποίηση κυττάρων και μεταγωγή σημάτων. Η υδρολάση 1 (UCHL1) είναι ένα ένζυμο μοναδικό για την πολλαπλή δράση του - τόσο λιγκάση όσο και υδρολάση. Ως υδρολάση, το UCHL1 ανακυκλώνει και αφαιρεί μόρια ουβικιτίνης από αποικοδομημένες πρωτεΐνες, ως λιγκάση, δημιουργεί συνδέσεις UCHL1 μαζί μόρια ουβικιτίνης που θα χρησιμοποιηθούν για την προσθήκη ετικετών σε πρωτεΐνες που μετά από αυτό θα απορριφθούν. Η UCHL1 εκφράζεται ως επί το πλείστον σε νευροενδοκρινικά κύτταρα και κεντρικό νευρικό σύστημα, και εκτιμάται ότι τα UCHL1 αποτελούν το 1% -2% των διαλυτών

πρωτεϊνών στον εγκέφαλο. In vitro η αναστολή του UCHL1 προκαλεί τη μείωση της ελεύθερης ουβικιτίνης κατά το ήμισυ. Το UCHL1 φαίνεται να είναι απαραίτητο για τη διατήρηση της ελεύθερης ουβικιτίνης που απαιτείται για σωστή λειτουργία του συστήματος ουβικιτίνης-πρωτεασώματος. Επιπλέον η UCHL1 σταθεροποιεί την ελεύθερη ουβικιτίνη, που απαιτείται για διάφορες κυτταρικές καταστάσεις όπως ο νευρωνικός τραυματισμός και νευροεκφυλισμός. Το σύστημα ουβικιτίνης-πρωτεασώματος που αφαιρεί τις ανώμαλες πρωτεΐνες, παίζει κρίσιμο ρόλο στη διαδικασία αποκατάστασης τραυματισμένων αξόνων και νευρώνων. Μετά από παροδική ισχαιμία σχηματίζονται περιττές πρωτεΐνες ουβικιτίνης και συσσωματώσεις εντός νευρώνων με αποτέλεσμα θάνατο νευρωνικών κυττάρων. Η UCHL1 παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ακεραιότητας των αξόνων και ρυθμίζει επίσης τη λειτουργία των συνάψεων.

Μεταλλάξεις στην UCHL1 έχουν ως αποτέλεσμα την παθολογία των αξόνων και σημαντικά ελλείμματα στις κινητικές λειτουργίες. Η UCHL1 προστατεύει επίσης τους νευρώνες από το θάνατο των κυττάρων που προκαλείται από υποξία. Όσο για την ουβικιτίνη, το UCHL1 θεωρείται ως βιοδείκτης ορού για σοβαρή τραυματική εγκεφαλική βλάβη (ΚΕΚ). Το UCHL1 είναι θεμελιώδες για τη διατήρηση της φυσιολογικής κινητικής λειτουργίας και πιθανώς εμπλέκεται στη λειτουργία της μνήμης. UCHL1 υπάρχει επίσης στο περιφερικό νευρικό σύστημα, όπως το γάγγλιο της ραχιαίας ρίζας και τους νευρώνες των γαγγλίων του τριδύμου. Η UCHL1 αλληλεπιδρά με πρωτεΐνες του νευρωνικού κυτταροσκελετού και είναι απαραίτητη για την ακεραιότητα των αξόνων και της αξονικής μεταφοράς. Η δραστηριότητα του πρωτεασώματος μειώνεται με την ηλικία και επίσης μειώνεται σε ευάλωτους νευρωνικούς πληθυσμούς. Μείωση της δραστηριότητας του πρωτεασώματος μεταφράζεται σε μειωμένα ενδοκυτταρικά επίπεδα ελεύθερης ουβικιτίνης.

Οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες έγιναν στόχοι για την ανάπτυξη φαρμάκων. Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι μετάλλαξη του UCHL1 μπορεί να οδηγήσει σε παθολογία των αξόνων και δυσλειτουργία των συνάψεων. Μια μετάλλαξη στο UCHL1 προκαλεί δυστροφία που οδηγεί σε εκφυλισμό των αξόνων. Σύμφωνα με τον Bilgunar et al, απώλεια συνάρτησης UCHL1 που προκαλείται από μια μετάλλαξη απώλειας στον άνθρωπο (UCHL1 E7A) οδηγεί σε προοδευτικό νευροεκφυλισμό πρώιμης έναρξης που χαρακτηρίζεται από τύφλωση παιδικής έναρξης, παρεγκεφαλιδική αταξία, νυσταγμό, δυσλειτουργία σπονδυλικής στήλης και σπαστικότητα με δυσλειτουργία του άνω κινητικού νευρώνα.(299)

#### **1.7.4 Neurofilamentlight (NF-L)**

Το ελαφρύ πολυπεπίδιο Neurofilament, επίσης γνωστό ως ελαφρά αλυσίδα νευροϊνών, είναι μια πρωτεΐνη νευροϊνών που στον άνθρωπο κωδικοποιείται από το γονίδιο NEFL. Η (NF-L) στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF) είναι ένας ευαίσθητος βιοδείκτης νευροαξονικής βλάβης και έχει τεκμηριωθεί σε αρκετές νευροεκφυλιστικές διαταραχές. Η ελαφριά αλυσίδα Neurofilament είναι ένας βιοδείκτης που μπορεί να μετρηθεί με ανοσοπροσδιορισμό στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και στο πλάσμα και αντανακλά αξονική βλάβη σε ευρύ φάσμα νευρολογικών διαταραχών. Είναι ένας χρήσιμος δείκτης για την παρακολούθηση της νόσου στην πλάγια μυατροφική σκλήρυνση, σκλήρυνση κατά πλάκας, νόσο του Alzheimer, και πιο πρόσφατα στη νόσο του Huntington. Υψηλότεροι αριθμοί έχουν συσχετιστεί με αυξημένη θνησιμότητα. Συνδέεται επίσης με τη νόσο Charcot – Marie – Tooth 1F και 2E. Ωστόσο, η πρόσβαση στο ENY απαιτεί επεμβατική οσφυονωτιαία παρακέντηση (LP). Η ικανότητα ποσοτικοποίησης της NfL στο περιφερικό αίμα έχει

καταστήσει εφικτή την αξιολόγηση του νευροεκφυλισμού μετά από ΚΕΚ. Παρά τις πρόσφατες μελέτες, αρκετά κρίσιμα κενά παραμένουν στη δική μας γνώση, συμπεριλαμβανομένης της σχέσης μεταξύ του ENY και του NfL στον ορό, που ακολουθεί η χρονική πορεία του τραυματισμού και τη σχέση μεταξύ των αποτελεσμάτων NfL και της νευροαπεικόνισης. Επιπλέον, η σχέση μεταξύ του NfL και του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (BBB) δεν είναι γνωστή, γεγονός σημαντικό για την κατανόηση της απελευθέρωσης του NfL στην κυκλοφορία του αίματος.(300)

### **1.7.5 Πρωτεΐνη S100B**

Η πρωτεΐνη S100 απομονώθηκε από βόειο εγκέφαλο και πήρε το όνομα της από την 100% διαλυτότητα σε διάλυμα κορεσμένου θειικού αμμωνίου Το S100 είναι μικρή πρωτεΐνη, 9-14 kDa, παρούσα φυσιολογικά κυρίως ως διαφορετικά ομοδιμερή (301). Ανήκει σε μια οικογένεια ενδοκυτταρικών πρωτεϊνών που δεσμεύονται με ασβέστιο, που απαντώνται κυρίως σε ώριμα, περιαγγειακά αστροκύτταρα, αλλά επίσης σε κάποιο βαθμό σε άλλα κύτταρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), συμπεριλαμβανομένων των ολιγοδενδροκυττάρων, των νευρικών προγονικών κυττάρων και ορισμένους πληθυσμούς νευρώνων(302).

Στο ΚΝΣ η πρωτεΐνη υπάρχει κυρίως ως ομοδιμερές S100BB ή ετεροδιμερές S100AB. Μαζί, αυτές οι πρωτεΐνες αποτελούν τα επίπεδα που συνήθως αναφέρονται κλινικά ως S100B (ή μερικές φορές ολικές S100B). Αρκετές άλλες πρωτεΐνες ανήκουν στην οικογένεια του S100 των οποίων οι λειτουργίες έχουν περιγραφεί προηγουμένως (303 304).

Στην ιδανική περίπτωση, ένας βιοδείκτης εγκεφαλικής βλάβης θα πρέπει να πληροί τα ακόλουθα κριτήρια:(304 305)

1. υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για εγκεφαλική βλάβη



2. να έχει μια παθητική απελευθέρωση από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) χωρίς οποιαδήποτε προκαλούμενη ενεργή απελευθέρωση
3. έλλειψη συγκεκριμένων επιδράσεων στα κύτταρα του ΚΝΣ που παρεμβαίνουν στον αρχικό τραυματισμό
4. να είναι χρήσιμος για τη διαστρωμάτωση των ασθενών ανάλογα με τη σοβαρότητα του τραυματισμού και την παροχή πληροφοριών σχετικά με μηχανισμούς τραυματισμού
5. να έχει μια ταχεία εμφάνιση σε προσβάσιμα βιολογικά υγρά και μια απεριόριστη διέλευση από τον εγκέφαλο
6. να έχει καλά καθορισμένες βιοκινητικές ιδιότητες
7. να παρακολουθεί την πρόοδο της νόσου και την απάντηση στη θεραπεία και
8. να προβλέπει τη λειτουργική έκβαση

Επί του παρόντος, κανένας βιοδείκτης δεν πληροί όλα τα κριτήρια, αλλά καθώς το S100B είναι το πιο μελετημένο, μαθαίνουμε πώς να το αξιολογούμε σε διαφορετικές καταστάσεις, ελαχιστοποιώντας έτσι και αποφεύγοντας πιθανούς περιορισμούς. (306)

### **Λειτουργίες του S100B**

Οι πρωτεΐνες S100 μεταδίδουν σήματα από υποδοχείς στην κυτταρική επιφάνεια προς στοχευόμενα μόρια μέσα στο κύτταρο, στο κυτταρόπλασμα ή στον πυρήνα. Εξωκυτταρικά, αρκετές πρωτεΐνες S100 συνδέονται με RAGE (υποδοχέας για προχωρημένα τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης), που ενεργοποιεί αρκετές οδούς ενδοκυτταρικής σηματοδότησης.(307).

Γενικά, υπάρχουν πέντε κύριες ενδοκυτταρικές λειτουργίες για τις πρωτεΐνες S100: (1) ρύθμιση της φωσφορυλίωσης που προκαλείται από πρωτεϊνικές κινάσες, (2) διαμόρφωση της ενζυμικής δραστηριότητας, (3) διατήρηση του κυτταρικού σχήματος και κινητικότητας, (4) επιρροή ορισμένων οδών μεταγωγής σήματος και (5) προώθηση ομοιόστασης ασβεστίου(308). Ενδοκυττάρια, το S100B παίρνει μέρος στην ομοιόσταση του ασβεστίου, μεταφέροντας σήματα από δεύτερους αγγελιοφόρους. (309) Το S100B εμπλέκεται επίσης στη διαφοροποίηση των κυττάρων και την πρόοδο του κυτταρικού κύκλου (310) και έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει την κυτταρική απόπτωση εάν εφαρμοσθεί σε πειραματικές συνθήκες (311) Εξωκυτταρικά, τόσο υπό φυσιολογικές όσο και σε τραυματικές συνθήκες, το χορηγούμενο S100B προάγει την νευρογένεση (312) και τη νευρωνική πλαστικότητα(313) , εκτελεί δράσεις νευροδιαμόρφωσης και ενισχύει τις διαδικασίες που εμπλέκονται στη μνήμη και την εκμάθηση.(314) Ωστόσο, οι δράσεις και οι φυσιολογικές λειτουργίες του S100B έχει δειχθεί ότι εξαρτώνται από τη συγκέντρωση, καθώς χαμηλότερες συγκεντρώσεις (νανομοριακά επίπεδα) είναι ευεργετικές και υψηλότερες συγκεντρώσεις (μικρομοριακά επίπεδα) συσχετίζονται με επιβλαβή αποτελέσματα αυξάνοντας την έκφραση της προφλεγμονώδους κυτοκίνης IL-6 και προκαλώντας αποπτωτικό νευρωνικό θάνατο. (315) Αύξηση εξωκυτταρικών επιπέδων S100 έχει ως αποτέλεσμα δυσλειτουργία των νευρώνων ή και κυτταρικό θάνατο λόγω μιας φλεγμονώδους απάντησης που διεγείρει τα αστροκύτταρα και την μικρογλοία για την πρόσληψη και παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών με επακόλουθη αύξηση των εξωκυτταρικών επιπέδων ασβεστίου και ενεργοποίηση του μονοξειδίου του αζώτου. (316) Τα διαφορετικά αποτελέσματα του S100B έχουν προταθεί ότι εξαρτώνται από τον υποδοχέα για προχωρημένα προϊόντα γλυκοζύωσης

(RAGE), ο οποίος ρυθμίζεται προς τα πάνω από τα επίπεδα S100B και μπορεί να προκαλεί προ-φλεγμονώδη ενεργοποίηση γονιδίου.(303)

### **Απελευθέρωση και περιορισμοί του S100B**

Μελέτες invitro αποκαλύπτουν ότι τα αστροκύτταρα, όταν επηρεάζονται από τραύμα ή μεταβολικό stressαπελευθερώνουν αποθηκευμένο S100B, το οποίοέχει μετρηθεί εξωκυτταρικά 15 δευτερόλεπτα μετά από εγκατάσταση βλάβης. (317)

Η συγκέντρωση mRNAS100B, ως σημάδι της συνεχιζόμενης ενδοκυτταρικής σύνθεσης της πρωτεΐνης, επίσης αυξάνεται λίγο μετά τον τραυματισμό έτσι, οι συγκεντρώσεις μετρούμενες στο αίμα προέρχονται τόσο από την εκκρινόμενη όσο και από τη νέα συνθετική προέλευση. Ωστόσο, εξετάζοντας τους όγκους του παραγόμενου mRNA, το μεγαλύτερο μέρος του μετρηθέντος S100B σε σωματικά υγρά φαίνεται να προέρχεται από νεκρό εγκεφαλικό ιστό. (306) Η συγκέντρωση S100B στο ENY μπορεί να είναι έως 100 φορές υψηλότερη από ό, τι στον ορό. (318) Σε μεγάλο ποσοστό το S100B αποδεσμεύεται πιθανώς απευθείας από το ENY στον ορό μέσω των αραχνοειδών τρημάτων καθώς ο λόγος μεταξύ των S100B ENY και πλάσματος συσχετίζεται, ιδιαίτερα νωρίς μετά την ΚΕΚ.

Όταν ο ασθενής πάσχει από ΚΕΚ, ο αιματεγκεφαλικός φραγμός διαταράσσεται, προκαλώντας διαρροή πρωτεϊνών από το ENY με επακόλουθη επιδείνωση και δημιουργία οιδήματος. (319) Η αναλογία λευκωματίνης μεταξύ του ENY προς λευκωματίνη ορού(QA) χρησιμοποιείται συχνά για τον ποσοτικό προσδιορισμό του βαθμού ρήξης του BBB.(320) Ορισμένοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι το S100B απελευθερώνεται στον ορό μέσω του διαρρηγμένου BBB. (321)Έτσι, είναι ένας καλός δείκτης διαπερατότητας BBB( 322).Ωστόσο, οι μελέτες που υποστηρίζουν το S100B ως δείκτη αποκλειστικά για την ακεραιότητα του BBB περιορίζονται στο μέγεθος του δείγματος, χρησιμοποιούν ωσμωτική ή

χημειοθεραπεία σε μη-TBI ασθενείς για να διαταράξουν τον BBB και δεν επικεντρώνονται στην σύνθετη διαταραχή του BBBη οποία παρουσιάζεται μετά από τραυματικές συνθήκες.

Οι μελέτες που επικεντρώνονται σε ασθενείς με ΚΕΚ δεν δείχνουν καμιά συσχέτιση μεταξύ ενός διαταραγμένου BBB, χρησιμοποιώντας QA, και της κορυφής επιπέδων ορού του S100B(323) ή με τη χρήση αναλογίας S100BENY/ορού σε σύγκριση με το QA, υποδεικνύοντας έτσι μια καλύτερη συσχέτιση μεταξύ του πραγματικού τραυματισμού και των επιπέδων S100B και όχι του βαθμού της διαταραχής του BBB.(306)

Επιπλέον, πρόσφατα ανακαλύφθηκε μια οδός μεταξύ της παρα-αρτηριακής εισροής, του ενδιάμεσου υγρού του εγκεφάλου, του εγκεφαλονωτιαίου υγρού και της φλεβικής εκροής, με τίτλο το γλυματικό σύστημα λόγω της σύνδεσης μεταξύ των νευρογλοιακών κυττάρων και του νευρικού συστήματος εξαρτώμενες από τις aquaporin-4 παραραγωγειακές οδούς (μιμούνται την λεμφική αποστράγγιση από τον εγκέφαλο. (324) Το σύστημα αυτό παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην εκροή του S100B από τον εγκέφαλο, η οποία θα μπορούσε να εξηγήσει τις αποκλίσεις που διαπιστώθηκαν στις μελέτες τηςΚΕΚσχετικά με τις συσχετίσεις μεταξύ της ακεραιότητας BBB και της απελευθέρωσης S100 B. Πρόσφατα ευρήματα σε ζωικά μοντέλα υποδηλώνουν ότι το S100B, καθώς και οι βιολογικοί δείκτες νευρωνικής ενολάσης (NSE) και της glial fibrillary acidic protein (GFAP), απελευθερώνονται μέσω της γλυματικής αποστράγγισης, ανεξάρτητα από τη διαπερατότητα του BBB(325). Το S100B αποβάλλεται κατά 100% μέσω των νεφρών Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια έχουν υψηλότερα επίπεδα αναφοράς S100B σε σύγκριση με υγιείς (326) και αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την αξιολόγηση του S100B σε αυτούς τους ασθενείς. Ωστόσο, σε ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία

που συχνά παρατηρείται στο τραύμα δεν έχει αποδειχθεί ότι οι ασθενείς μεταβάλουν σημαντικά επίπεδα του S100B στον ορό.(327) Το S100B μπορεί να μετρηθεί τόσο σε εγκεφαλονωτιαίο υγρό όσο και σε ορό αίματος. Η μέση συγκέντρωση στο αίμα μεταξύ των υγιών ενήλικων είναι 0,05  $\mu\text{g} / \text{L}$  και είναι ανεξάρτητο τόσο από την ηλικία όσο και από το φύλο. (328)

Συνοπτικά, το S100B απελευθερώνεται από το ENY στον ορό, αλλά αυτή η αποστράγγιση θα μπορούσε να επηρεαστεί από τη γλυφατική κάθαρση όπως καθώς από την διαπερατότητα του BBB. Ως εκ τούτου, παρόλο που είναι φαινομενικά παθητικό, μπορεί θεωρητικά να μεταβληθεί από διάφορους παράγοντες.

### **Ημιζωή του S100B**

Είναι δύσκολο να εκτιμηθεί ο χρόνος ημίσειας ζωής του S100B στον ορό μετά από την ΚΕΚ δεδομένου ότι θα υπάρξει συνεχής απελευθέρωση της πρωτεΐνης από τον προσβεβλημένο εγκεφαλικό ιστό και ίσως μια συνεισφορά από το ENY που οφείλεται σε διαταραχή του BBB, εκροή μέσω του γλυφατικού συστήματος και η συνεχιζόμενη εγκεφαλική σύνθεση και / ή ενεργή έκκριση. Ο χρόνος ημιζωής του S100B έχει αποδειχθεί ότι κυμαίνεται από 60 έως 120 λεπτά σε ασθενείς με ΚΕΚ. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη χωρίς να έχουν καμία εγκεφαλική βλάβη έχει υπολογισθεί ο χρόνος ημίσειας ζωής του S100B στα 25 min. Συνολικά, η καθαρή ποσότητα του S100B στον ορό θα είναι η αθροιστική επίδραση του ρυθμού εισροής και του ρυθμού εξάλειψης. Καθώς ο χρόνος ημίσειας ζωής του S100B είναι βραχύς, μια εκτεταμένη ανύψωση του S100B υποδεικνύει μια συνεχή εισροή. Σε ασθενείς με ΚΕΚ η κορυφή και η περιοχή κάτω από την καμπύλη της αύξησης φαίνεται να αντιστοιχεί στην έκταση της βλάβης που υπέστησαν.(306)

**S100B και πρόβλεψη αποτελεσμάτων σε μέτρια έως σοβαρή ΚΕΚ σε ενήλικες**

Αρκετές ανασκοπήσεις έχουν αναλύσει πώς μπορεί να χρησιμοποιηθεί το S100B σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ΚΕΚ. (329, 330,331) Ενώ η αξονική τομογραφία βοηθά στη διάγνωση και χειρουργική αντιμετώπιση, είναι συχνά δύσκολο να προβλεφθεί η έκβαση αυτών των ασθενών. (332) Έτσι, ένας δείκτης της εξέλιξης του τραυματισμένου εγκεφαλικού ιστού όπου να μπορεί να καθοδηγήσει την αρχική θεραπεία και τους πόρους για τους περισσότερους ασθενείς θα ήταν χρήσιμος (306). Σε μια μετανάλυση 39 μελετών, παρατηρήθηκε μια σημαντική σχέση μεταξύ συγκεντρώσεων του ορού πρωτεΐνης S-100β( 2.16 μg/l- 14.0 μg/l ) και δυσμενούς πρόγνωσης όπως ορίζεται από τη θνησιμότητα, το αποτέλεσμα GOS $\leq$ 3 και τον εγκεφαλικό θάνατο. Οι βέλτιστες τιμές κατωφλίου διάκρισης για την πρωτεΐνη S-100B και ο βέλτιστος χρόνος δειγματοληψίας παραμένουν αβέβαιες καθώς υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των μελετών. (333) Αυτό το ευρύ φάσμα συγκεντρώσεων στις διάφορες μελέτες είναι ένα τεράστιο πρόβλημα για τυποποίηση και ακριβή όρια για την πρόβλεψη της έκβασης. Ένας επίσης σημαντικός λόγος για αυτό, είναι η διαφορά στο χρόνο δειγματοληψίας στις μελέτες. Ο βέλτιστος χρόνος για τη συλλογή S100B για την πρόβλεψη του αποτελέσματος μετά από τραύμα σε μέτρια έως σοβαρή ΚΕΚ δεν είναι πλήρως καθορισμένος. Σε αρκετές μελέτες, το αρχικό δείγμα S100B μετά το τραύμα θεωρείται το πιο σημαντικό για πρόβλεψη έκβασης. Μεταγενέστερα χρονικά πλαίσια έχουν επίσης προταθεί να έχουν κλινική σημασία, που κυμαίνεται από 6 ώρες έως > 84 ώρες μετά από τραύμα. Έτσι, η συγκέντρωση του ίδιου του S100B στον ορό είναι περιορισμένης χρήσης για πρόβλεψη της έκβασης εάν ο χρόνος που έχει παρέλθει από το τραύμα είναι άγνωστος.( 306) Σε μία άλλη μελέτη σε μια ομάδα 265 ασθενών με ΚΕΚ, το αρχικό

δείγμα ορού S100B κατά την εισαγωγή έχει χαμηλότερη προγνωστική αξία προς το αποτέλεσμα σε σύγκριση με τα δείγματα που αποκτήθηκαν περίπου 24 ώρες μετά την εισαγωγή. (334) Η προγνωστική αξία του S100B είναι στην πραγματικότητα 2–3 × υψηλότερη συγκριτικά με την ηλικία, αντίδραση κορών ή βαθμολογία GCS κατά την είσοδο ξεχωριστά, που αποτελούν γνωστούς ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες που προτάθηκαν από την ομάδα μελέτης IMPACT. (332) Σε μία πρόσφατη μελέτη, η καλύτερη πρόβλεψη αποτελεσμάτων για το S100B εμφανίστηκε περίπου στις 30 ώρες μετά από αναφερόμενο τραύμα. Ο λόγος για την αδύναμη αρχική συσχέτιση μεταξύ της πρώιμης μέτρησης του S100B και της έκβασης φαίνεται να είναι το αποτέλεσμα της εξωκρανιακής συνεισφοράς του S100B και κάλυψης της ενδοκρανιακής απελευθέρωσης. Στις 30 ώρες, οι ασθενείς με μακροχρόνιο score GOS 1 (θάνατος) είχαν διάμεσο S100B 1 μg / l, GOS 3 (σοβαρή αναπηρία) 0,5 μg / l, GOS 4(μέτρια αναπηρία) 0,3 μg / l και GOS 5 (καλή ανάρρωση) 0,25 μg / l, ενώ δεν ήταν δυνατή η ανίχνευση σημαντικών επιπέδων για διαφορετικές βαθμολογίες GOS κατά την είσοδο.(335)

Οι ιδιότητες του S100B να προβλέψουν την έκβαση, οδήγησαν ορισμένους συγγραφείς στο συμπέρασμα ότι το S100B θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης εγκεφαλικού θανάτου μετά από τραυματισμό.( 336) Ωστόσο, υπάρχουν λόγοι για τους οποίους αυτό είναι δυνητικά επικίνδυνο και πρέπει να αποφεύγεται. Πρώτον, λόγω της χαμηλής ειδικότητας του εγκεφαλικού τραυματισμού, άλλοι λόγοι για αυξήσεις του S100B θα πρέπει πάντα να ερευνώνται. Τα επίπεδα S100B που προτείνονται από συγγραφείς που προωθούν το S100B ως δείκτη διάγνωσης εγκεφαλικού θανάτου (0,372 μg / l τις πρώτες 24 ώρες) είναι επίπεδα σε ασθενείς που έχουν ευνοϊκό αποτέλεσμα 12 μήνες μετά από τραυματισμό. Πιθανά το S100B χρειάζεται διάχυση μέσω του προσβεβλημένου ιστού για να απελευθερωθεί στο αίμα

και ότι αυτή η διαδικασία δεν θα υπάρχει στους εγκεφαλικά νεκρούς ασθενείς, καθιστώντας τα επίπεδα S100B αναξιόπιστα.(306) Το S100B χωρίς επαρκή κυκλοφορία (CPP, εγκεφαλική πίεση άρδευσης) στον εγκέφαλο, λόγω της υψηλής ICP, θα απελευθερωθεί σε σημαντικά χαμηλότερες ποσότητες S100B. (337) Πιθανά αιχμές S100B μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο αντιπροσωπεύουν εκπλύσεις επαναδιάχυσης. Ωστόσο, αυτό πρέπει να επιβεβαιωθεί. Επομένως, το S100B δεν πρέπει να θεωρείται ως εργαλείο για να αναγνωρίσει εγκεφαλικό θάνατο ή να υποστηρίξει τη λήψη αποφάσεων σχετικά με απόσυρση θεραπειών σε σοβαρές περιπτώσεις ΚΕΚ.

Συνοπτικά, αφού ληφθούν υπόψη οι περιορισμοί που αφορούν την χαμηλή ειδικότητα των πρώιμων δειγμάτων, το S100B φαίνεται να είναι σημαντικός και χρήσιμος δείκτης πρόβλεψης της λειτουργικής έκβασης στη μέτρια έως σοβαρή ΚΕΚ. Τα μοντέλα πρόβλεψης στην ΚΕΚ μέχρι σήμερα είναι αρκετά ακριβή ώστε να υποστηρίζουν καθ'εαυτές τις αποφάσεις στο τέλος της ζωής. Αντ'αυτού, το S100B πρέπει να βοηθήσει ώστε οι γιατροί να δίνουν προτεραιότητα στους πόρους για τους ασθενείς και μπορεί να είναι μέρος μελλοντικών στρατηγικών διαστρωμάτωσης των ασθενών. (306)

### **1.7.6 Ιντερλευκίνη 6**

Η IL-6 είναι ένας διαλυτός μεσολαβητής με πλειοτροπική επίδραση στη φλεγμονή, ανοσοαπόκριση, και αιμοποίηση. Στην αρχή, ξεχωριστές λειτουργίες της IL-6 μελετήθηκαν και δόθηκαν ξεχωριστά ονόματα με βάση τη βιολογική τους δραστηριότητα. Για παράδειγμα, το όνομα διεγερτικός παράγοντας 2 κυττάρων B (BSF-2) βασίστηκε στην ικανότητα επαγωγής διαφοροποίησης ενεργοποιημένων κυττάρων B σε κύτταρα που παράγουν αντισώματα (Ab) (338), το όνομα παράγοντας διέγερσης ηπατοκυττάρων (HSF) λόγω της επίδρασης της σύνθεσης πρωτεΐνης



οξείας φάσης σε ηπατοκύτταρα ή ονομασία ιντερφερόνη (IFN) β2 λόγω των αντικών δράσεων της. Τελικά εδόθη το όνομα IL-6. (339)

### **IL-6 και νόσος**

Μια άμεση και παροδική έκφραση της IL-6 γεννιέται ως απάντηση σε στρεσογόνους παράγοντες όπως μολύνσεις και τραυματισμούς ιστών. Αυτή η έκφραση ενεργοποιεί ένα σήμα συναγερμού και ενεργοποιεί τους μηχανισμούς άμυνας στο stress. Απομάκρυνση της πηγής του stress από τον ξενιστή ακολουθείται από διακοπή της ενεργοποίησης με IL-6 . Ωστόσο, η μη ρυθμισμένη και επίμονη παραγωγή IL-6 ως επί το πλείστον αγνώστου αιτιολογίας, οδηγεί στην ανάπτυξη ασθενειών (340). Η IL-6 είναι κύρια προφλεγμονώδης κυτοκίνη. Όπως και με τον TNF-α, τα αυξημένα επίπεδα της IL-6 πιστεύεται ότι παίζουν ρόλο στην αιτία γένεσης πολλών ασθενειών και, όπως ο TNF-α και η IL-1β, η IL-6 πιστεύεται ότι έχει επίσης ευεργετικά αποτελέσματα αλλά και επιβλαβείς επιδράσεις μετά την ΚΕΚ. (341) Η IL-6 έχει τόσο ευεργετικό όσο και επιβλαβή ρόλο σε έναν αριθμό από νευρολογικές καταστάσεις (342) Η IL-6 παίζει βασικό ρόλο στην επαγωγή του αυξητικού παράγοντα των νευρών από τα αστροκύτταρα και, επομένως, στην διόρθωση του τραυματισμένου εγκεφάλου. Οι Ley EJetal ( 343) ανέφεραν ότι σε ποντίκια με τραύμα, η IL-6 παρουσίασε μειωμένη νευρολογική λειτουργία μετά από TBI σε σύγκριση με φυσιολογικούς ποντικούς, υποδηλώνοντας και πάλι ότι η IL-6 είναι απαραίτητη για νευρωνική αναγέννηση. Προτάθηκε επίσης ο νευροπροστατευτικός ρόλος της IL-6 σε μια μελέτη των επιπέδων παρεγχυματικού IL-6 του μετωπιαίου λοβού σε ασθενείς μετά από σοβαρή ΚΕΚ. Σημαντικά αυξημένα επίπεδα IL-6 βρέθηκαν σε επιζώντες σε σύγκριση με εκείνους που πέθαναν, ενώ τα επίπεδα της IL-1β δεν ήταν διαφορετικά. (344) Ωστόσο, οι αριθμοί σε αυτήν τη μελέτη ήταν μικροί. Από την άλλη πλευρά, πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η IL-6

έχει επιβλαβείς επιδράσεις μετά το TBI. Έχει δειχθεί ότι η IL-6 ήταν τοξική για νευρώνες παρεγκεφαλίδας τρωκτικών σε καλλιέργεια. (345) Σε μια άλλη μελέτη, η ενδορινική χορήγηση της IL-6 σε αρουραίους βρέθηκε να αυξάνει την ένταση των επιληπτικών κρίσεων, καθώς και αύξηση της θνησιμότητας. (346).

Επίσης ελλείμματα κινητικού συντονισμού σε ποντίκια μετά από ήπια ΚΕΚ θα μπορούσαν να διορθωθούν με IL-6 αποκλεισμό. Έχει αναφερθεί ότι η χρήση ενός αντισώματος έναντι του υποδοχέα IL-6( IL-6R) προκαλεί μειωμένο σχηματισμό ουλών και αυξημένη ανάρρωση μετά από τραυματισμό της σπονδυλικής στήλης.(347) Επίσης τα αντισώματα αντι-λυσσοφωσφατιδικού οξέος μείωσαν σημαντικά τη βλάβη του εγκεφάλου ποντικών μετά από πειραματική ΚΕΚ. Οι ερευνητές απέδωσαν το γεγονός αυτό σε μια δραματική μείωση της δευτερογενούς επαγόμενης από IL-6 φλεγμονής. Τα αντισώματα δεν είχαν καμία επίδραση στα επίπεδα της IL-1β ή TNF-α.(348) Οι Suzuki et al. πρότειναν ότι τα αποκλίνοντα αποτελέσματα που παρατηρούνται σε αυτές τις μελέτες μπορεί να οφείλονται στο γεγονός ότι το φλεγμονώδες αποτέλεσμα της IL-6 κυριαρχεί στην οξεία φάση μετά την ΚΕΚ , ενώ η επίδρασή της στην νευρογένεση μπορεί να είναι σημαντική αργότερα. Λίγες εργασίες έχουν γίνει για τη διερεύνηση των αποκλειστών IL-6 σε ασθενείς με ΚΕΚ. Ένα αντίσωμα κατά της IL-6, η tocilizumab, είναι διαθέσιμο και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα αλλά αυτός ο παράγοντας δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ΚΕΚ.(349)

### **1.7.7 Προκαλσιτονίνη**

Η PCT, είναι πρόδρομος της ορμόνης καλσιτονίνης, έχει χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης για τη διάγνωση βακτηριακής λοίμωξης ή σηψαιμίας, καθώς και στη

διαφοροποίηση της βακτηριακής πνευμονίας από ιική πνευμονία και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ). Η διάγνωση της σήψης είναι ιδιαίτερα προκλητική καθώς τα κλινικά κριτήρια για τη διάγνωσή της αλληλεπικαλύπτονται με μη μολυσματικές αιτίες συστηματικής λοίμωξης. Η έγκαιρη διάγνωση επιτρέπει έγκαιρα θεραπευτικά μέτρα που πρέπει να ξεκινήσουν, ενώ η καθυστέρηση οδηγεί στη σχετιζόμενη με σήψη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Η εμφάνιση αντίστασης στα αντιβιοτικά, απαιτεί περισσότερο αυστηρή προσπάθεια μείωσης της υπερβολικής χρήσης αντιβιοτικών. Αυτό ιδιαίτερα ισχύει για οξείες λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος όπου τα αντιβιοτικά συνταγογραφούνται συχνά παρά το γεγονός ότι η πλειοψηφία των λοιμώξεων προκαλείται από ιούς και όχι από βακτήρια. Υπάρχουν αυξανόμενα στοιχεία για τη χρήση αντιβιοτικής αγωγής καθοδηγούμενης από PCT θεραπείας, και για έναρξη αλλά και για διακοπή των αντιβιοτικών.

### **Βιοχημεία και φυσιολογία του PCT**

Η PCT είναι ένα πεπτίδιο 116 αμινοξέων με μοριακό βάρος 14,5 kDa. Η παραγωγή του, διέπεται από το γονίδιο καλσιτονίνης 1 (CALC-1) στο χρωμόσωμα 11. Το προϊόν αυτού του γονιδίου, pre-PCT, υφίσταται πρωτεολυτική διάσπαση που παράγει PCT, η οποία υποβάλλεται σε περαιτέρω επεξεργασία στο ώριμο μόριο καλσιτονίνης. Μεταγραφή και μετάφραση του γονιδίου CALC-1 συνηθίζεται να συσχετίζεται με τα κύτταρα του θυρεοειδούς και σε μικρότερο βαθμό με άλλα νευροενδοκρινικά κύτταρα. Η παραγωγή, ενεργοποιείται σε όλους τους παρεγχυματικούς ιστούς ως απόκριση σε βακτηριακή λοίμωξη, με τη μεσολάβηση των κυτοκινών ιντερλευκίνης-6 (IL-6), του παράγοντα νέκρωσης όγκου-α (TNF-α) και της ιντερλευκίνης-1β (IL-β) . Αυτοί οι άλλοι ιστοί δεν έχουν την ικανότητα να

μετατρέπουν την PCT σε ώριμη μορφή, καλσιτονίνης, που οδηγεί σε συσσώρευση PCT. Αντίθετα, η παραγωγή PCT μετριάζεται από την ιντερφερόνη- $\gamma$  που εκκρίνεται κυρίως ως απόκριση σε ιογενή λοίμωξη. Αυτό το χαρακτηριστικό καθιστά την PCT έναν ειδικό δείκτη για βακτηριδιακή μόλυνση. Η συγκέντρωση PCT στον ορό, σε υγιή άτομα είναι συνήθως  $<0,1 \mu\text{g} / \text{L}$ . Παρουσία βακτηριακής λοίμωξης, η PCT αυξάνεται και ο βαθμός αύξησης συσχετίζεται με τη σοβαρότητα της λοίμωξης. Οι ασθενείς με εντοπισμένη λοίμωξη έχουν μικρότερες αυξήσεις PCT σε σύγκριση με αυτές με γενικευμένη σήψη, σοβαρή σήψη και σηπτικό σοκ. Μια μείωση της συγκέντρωσης αντανακλά συνήθως την επίλυση της νόσου.

Συμπερασματικά, η ερμηνεία πρέπει να βασίζεται στα στοιχεία του ασθενούς, στο κλινικό πλαίσιο καθώς και σε άλλους παράγοντες που μπορεί επίσης να προκαλέσουν αύξηση ή μείωση της PCT. Η PCT ανιχνεύεται μετά από 3 έως 4 ώρες από βακτηριακή λοίμωξη, μετά την απελευθέρωση του TNF- $\alpha$  στα 90 λεπτά και της IL-6 στις 3 ώρες. Κορυφώνεται στις 6 έως 12 ώρες και έχει χρόνο ημιζωής περίπου 24 ώρες. Αυτή η ευνοϊκή κινητική καθώς και η ειδικότητα και η ευαισθησία για βακτηριακή λοίμωξη την καθιστούν κατάλληλο δείκτη για διάγνωση και παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου. (350)

### **Προκαλσιτονίνη και εγκεφαλική βλάβη**

Τα επίπεδα προκαλσιτονίνης (PCT) 0 – 48 ώρες είναι προγνωστικά για δυσμενές νευρολογικό αποτέλεσμα σε ασθενείς μετά από καρδιακή ανακοπή εκτός νοσοκομείου.(351) Η προκαλσιτονίνη είναι ένας σημαντικός ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας 30 ημερών μετά από οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. (352) Σε μια μελέτη παρατήρησης 115 ασθενών με κρανιοεγκεφαλική

κάκωση μελετήθηκε η σχέση βιοδεικτών μεταξύ των οποίων και της προκαλσιτονίνης με την βαρύτητα και το μέγεθος και την θέση των αιμορραγικών βλαβών. Στην μελέτη, οι συγκεντρώσεις PCT παρουσίασαν συσχέτιση με την νευρολογική εικόνα, τόσο και ως προς την GCS όσο και συσχέτιση με το μέγεθος των αιμορραγικών βλαβών. (353)

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **2.1 Σκοπός της μελέτης**

Ο σκοπός της μελέτης είναι να απομονωθούν παράγοντες και να συσχετιστούν με την δυναμική απάντηση του εγκεφάλου στα μέσα θεραπείας για την μείωση της ενδοκράνιας πίεσης. Ως μέτρο εκτίμησης της δυναμικής απάντησης του εγκεφάλου στις θεραπείες που εφαρμόστηκαν ορίστηκε η έκβαση των ασθενών δηλαδή έξοδος από την ΜΕΘ ή θάνατος των ασθενών. Η διεξαγωγή της μελέτης εγκρίθηκε από Επιστημονικό Συμβούλιο του Ν.Γ. Χατζηκώστα.

### **2.2 Υλικό και Μέθοδος**

Πρόκειται για μία προοπτική μελέτη που διεξήχθη στην ΜΕΘ του Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων Γ Χατζηκώστα στην διετία 2011- 2012, η οποία διαθέτει έξι κλίνες εφημερεύει καθόλη την διάρκεια του μήνα και είναι πολυδύναμη. Σε ένα σύνολο 339 εισαγωγών στην ΜΕΘ κατά το διάστημα της μελέτης 62 ασθενείς είχαν εγκεφαλικά συμβάματα , αγγειακό εγκεφαλικό ή κρανιοεγκεφαλική κάκωση (ΚΕΚ) και αποτέλεσαν το αρχικό δείγμα της μελέτης.

Τα κριτήρια εξαίρεσης ήταν:

- 1) η συνύπαρξη εξωκρανιακού τραυματισμού ή άλλης πάθησης που θα μπορούσε να επηρεάσει τα αποτελέσματα στις μετρήσεις των δειγμάτων μας
- 2) ασθενείς με κλίμακα Γλασκώβης > 8

- 3) ασθενείς μετά από αναπτυχθείσα ανακοπή λόγω συχνής συνύπαρξης και άλλων παθήσεων και
- 4) ασθενείς που εισήχθησαν στην ΜΕΘ πάνω από 6 ώρες μετά το αρχικό συμβάν
- Συνολικά μελετήθηκαν 29 ασθενείς, τα κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά των οποίων παρουσιάζονται στον πίνακα 1

Πίνακας 1 ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

ΦΥΛΟ ( ΑΡΡΕΝ,%)	65%
ΗΛΙΚΙΑ( ΕΤΗ ,SD)	65.7+/- 7.2
ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΕΙΣΟΔΟΥ	
ΚΕΚ	12
Αγγειακό εγκεφαλικό	17

Όταν ένας ασθενής εισάγεται στην ΜΕΘ λαμβάνεται ένα πλήρες ιατρικό ιστορικό και πλήρης σειρά εξετάσεων. Οι ΙΙ-6 και S-100 και PCT προσδιορίστηκαν στον αναλυτή cobas e411 της Roche Diagnostics με την μέθοδο της ανοσοδοκιμασίας ηλεκτροχημικής φωταύγειας (ElecysS100B®; Roche Diagnostics, Penzberg, Γερμανία).Οι εξετάσεις πραγματοποιήθηκαν από προσωπικό κατόπιν εκπαίδευσης και πιστοποίησης από την εταιρεία ROCHE.( Εικόνα 1)



Εικόνα 1. Αναλυτής Cobas 411 της ROCHE

### **Χαρακτηριστικά των μετρήσεων**

IL-6

Εύρος μέτρησης

1.5-5000 pg/mL (οριζόμενο από το κατώτατο όριο ανίχνευσης και το ανώτατο σημείο της πρότυπης καμπύλης). Οι τιμές που είναι χαμηλότερες από το κατώτατο όριο ανίχνευσης δίδονται ως  $< 1.5$  pg/mL. Οι τιμές που είναι υψηλότερες από το



εύρος μέτρησης δίδονται ως > 5000 pg/mL (ή έως και 50000 pg/mL για δείγματα αραιωμένα κατά 10 φορές).

Κατώτατο όριο ανίχνευσης: περίπου 1.5 pg/mL

Τιμές αναφοράς

Σε μια μελέτη με χρήση της μεθόδου Elecsys IL-6 σε δείγματα από 817 φαινομενικά υγιή άτομα καθορίστηκε εύρος αναφοράς έως και 7 pg/mL (95ο εκατοστημόριο). 1

Αναπαραγωγικότητα

Σε συγκέντρωση μέσης τιμής 17,3 pg/ml>> CV 6,0 %

Σε συγκέντρωση μέσης τιμής 117 pg/ml>> CV 2,5%

Σε συγκέντρωση μέσης τιμής 891 pg/ml>> CV 2,65%

Ενδιάμεση επαναληψιμότητα

Σε συγκέντρωση μέσης τιμής 17,3 pg/ml>> CV 8,5 %

Σε συγκέντρωση μέσης τιμής 117 pg/ml>> CV 3,2%

Σε συγκέντρωση μέσης τιμής 891 pg/ml>> CV 2,9%

S-100

Εύρος μέτρησης

0.005-39 μg/L (οριζόμενο από το κατώτατο όριο ανίχνευσης και το ανώτατο σημείο της πρότυπης καμπύλης). Οι τιμές που είναι χαμηλότερες από το κατώτατο

όριο ανίχνευσης δίδονται ως  $< 0.005 \mu\text{g/L}$ . Οι τιμές που είναι υψηλότερες από το εύρος μέτρησης δίδονται ως  $> 39 \mu\text{g/L}$ .

#### Αναπαραγωγιμότητα

Σε συγκέντρωση μέσης τιμής  $0,084 \mu\text{g/L} \gg \text{CV } 1,5 \%$

Σε συγκέντρωση μέσης τιμής  $117 \mu\text{g/L} \gg \text{CV } 2,1\%$

Σε συγκέντρωση μέσης τιμής  $891 \mu\text{g/L} \gg \text{CV } 2,3\%$

#### Ενδιάμεση επαναληψιμότητα

Σε συγκέντρωση μέσης τιμής  $0,084 \mu\text{g/L} \gg \text{CV } 4,4 \%$

Σε συγκέντρωση μέσης τιμής  $117 \mu\text{g/L} \gg \text{CV } 5,3\%$

Σε συγκέντρωση μέσης τιμής  $891 \mu\text{g/L} \gg \text{CV } 5,6\% \text{TA.}$

#### PCT Elecsys

Εύρος μέτρησης  $0.02-100 \text{ ng/mL}$

Analytical sensitivity  $0.02 \text{ ng/mL}$

Functional sensitivity  $0.06 \text{ ng/mL}$

Intra-assay CV  $< 0.01 \text{ ng/mL } 7-9\%$

$\times < 1.0 \text{ ng/mL } 2\%$

$\gg 10 \text{ ng/mL } 1-2\%$

$> \text{ Inter-assay CV } < 0.01 \text{ ng/mL } 9-16\%$

< 1.0 ng/mL 3-4%

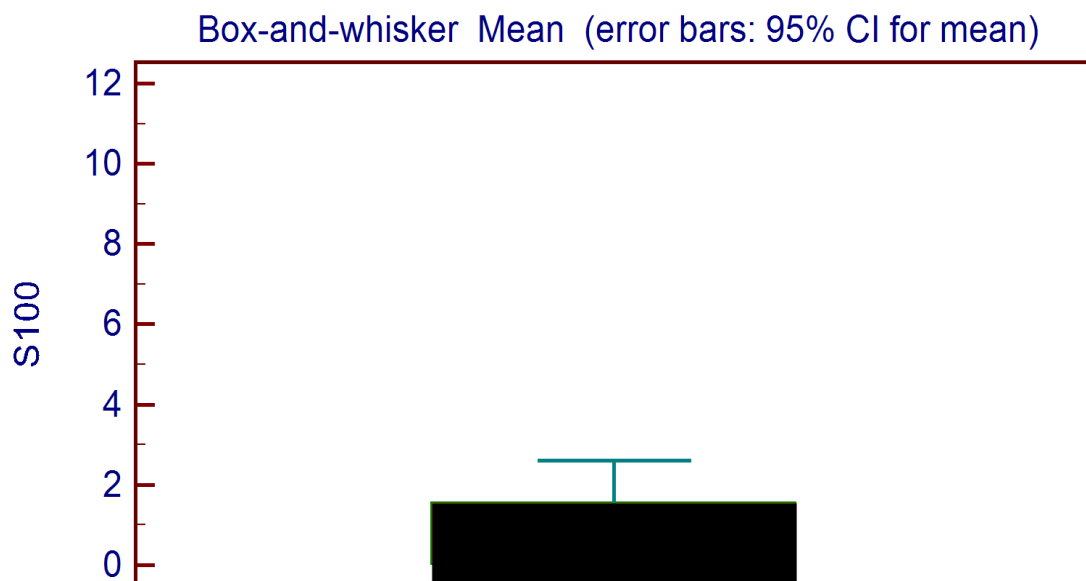
Κατά την εισαγωγή μετρήθηκαν λοιπόν οι εξής παράμετροι : S100, IL6 και PCT, η θερμοκρασία εισαγωγής καθώς και εργαστηριακοί βιοχημικοί δείκτες (γλυκόζη εισαγωγής) αιματολογικοί (λευκά αιμοσφαίρια, αιμοσφαιρίνη) καθώς και οπηκτικός έλεγχος (PT,APTT,INR ,ινωδογόνο) των ασθενών.

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε νευροαπεικονιστική εξέταση του εγκεφάλου (CT). Τα απεικονιστικά ευρήματα από την CT εγκεφάλου περιλάμβαναν υποσκληρίδιο ή επισκληρίδιο αιμάτωμα, θλάσεις, ενδοεγκεφαλική αιμορραγία υπαραχνοειδή αιμορραγία, διάχυτο ή περιεστιακό οίδημα, μετατόπιση μέσης γραμμής και τέλος παρουσία κατάγματος κρανίου. Στη μελέτη πήραν μέρος τελικά 29 ασθενείς (19 άνδρες, 10 γυναίκες, μέση ηλικία  $65.7 \pm 7.2$  έτη). Από ΑΕΕ έπασχαν 17 ασθενείς και 12 από ΚΕΚ. Έγινε καταγραφή των δεδομένων των ασθενών κατά την στιγμή της εισαγωγής μέχρι και την έξοδο από την Μονάδα. Έγινε προσδιορισμός της S100 πρωτεΐνης σε όλους τους ασθενείς. Επίσης προσδιορίστηκαν οι IL 6 και PCT στους ασθενείς. Ο μέσος χρόνος παραμονής στη ΜΕΘ ήταν  $12.2 \pm 10.7$  μέρες. Στην μελέτη συμπεριελήφθησαν ασθενείς που εισήχθησαν στην ΜΕΘ και δεν έφεραν άλλες κακώσεις ή παθολογίες πλην της κάκωσης της κεφαλής ή της παθολογίας αυτής για τον αποκλεισμό επηρεασμού των τιμών των μετρηθέντων ουσιών και των άλλων παραμέτρων από εξωκρανιακές πηγές. Οι ασθενείς ετέθησαν σε μηχανικό αερισμό με νορμοκαπνία ( $P_{co2}$  35-40mmHg) ή υποκαπνία (30.35mmHg) - εάν στην αρχική CT επέκειτο εγκολεασμός, καταστολή και μυοχάλαση. Οι ασθενείς έλαβαν επίσης μαννιτόλη για την μείωση της ενδοκράνιας πίεσης και όπου ήταν απαραίτητη αντιεπιληπτική αγωγή. Οι ασθενείς εκτιμώντο κλινικά σε καθημερινή βάση καθώς και με εργαστηριακό έλεγχο και υπεβλήθησαν σε CT εγκεφάλου ανά τακτά χρονικά διαστήματα και επειγόντως όποτε αυτό εκκρίθη απαραίτητο. Κατά την εισαγωγή

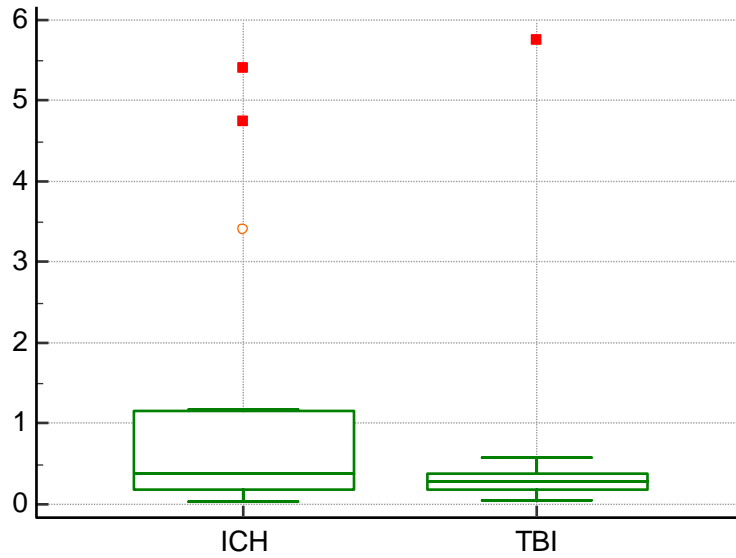
ελαμβάνετο πλην του συνήθους εργαστηριακού ελέγχου και δείγμα αίματος για προσδιορισμό των S100, IL 6, PCT. Η λήψη του αίματος για τον προσδιορισμό των ανωτέρω ουσιών έγινε σε διάστημα < 6 ωρών μετά το αρχικό συμβάν ενώ ασθενείς που εισήχθησαν στην ΜΕΘ σε χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 6 ωρών εξαιρέθηκαν της μελέτης.

### 2.3 Αποτελέσματα

Μελετώντας συνολικά τον πληθυσμό των 29 ασθενών, η μέση τιμή S100 ήταν 1.55 με σταθερά απόκλιση  $\pm 2.6$ . ( Γράφημα 1). Οι ασθενείς με ΑΕΕ είχαν υψηλότερες τιμές S-100 έναντι των ασθενών με ΚΕΚ αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (διάμεση τιμή 0.38 έναντι 0.27,  $p=0.47$ ) (Γράφημα 2).

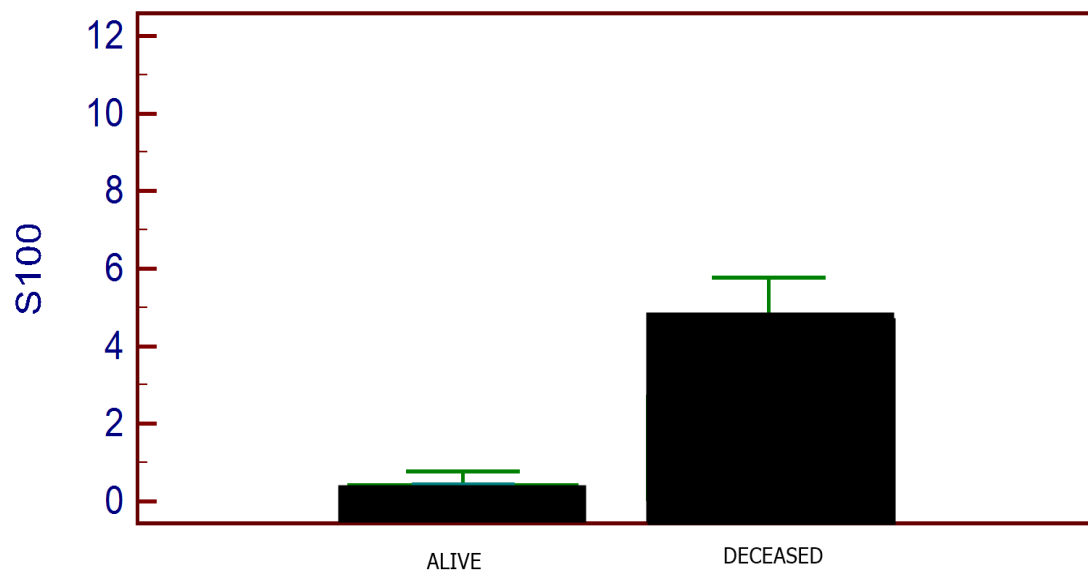


Γράφημα 1 τιμές S100 στο δείγμα ασθενών



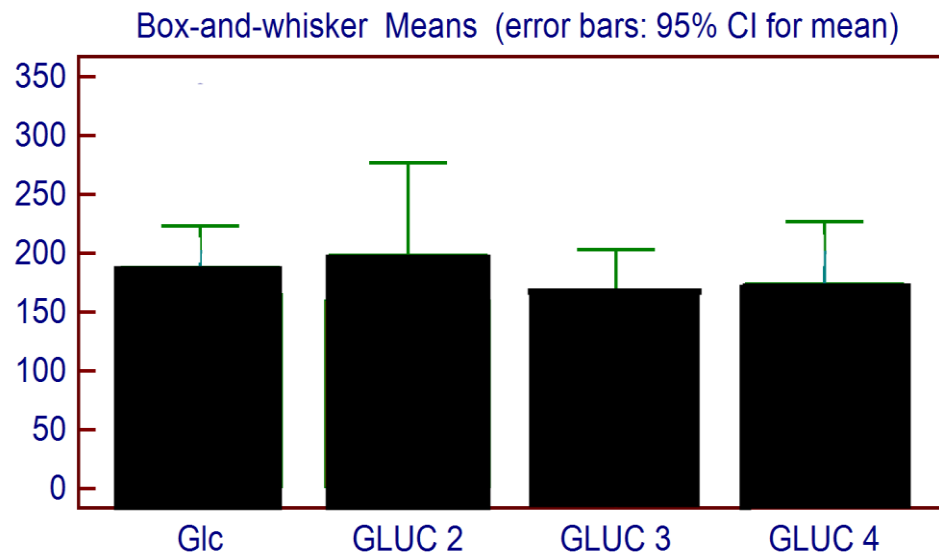
Γράφημα 2 Τιμές S100 σε ΚΕΚ και ΑΕΕ

Όλοι οι ασθενείς με επίπεδα πρωτεΐνης S-100 μεγαλύτερα από 0.8 ( n= 9) απεβίωσαν. Η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική (p=0.02, Γράφημα 3)).



Γράφημα 3 Διάφορα στις τιμές της πρωτεΐνης S100 σε σχέση με την επιβίωση των ασθενών

Ακολουθεί σχηματική απεικόνιση των μετρούμενων παραγόντων κατά την διάρκεια της μελέτης



Επίπεδα γλυκόζης πλάσματος ανά ημέρα. (Γράφημα 4)

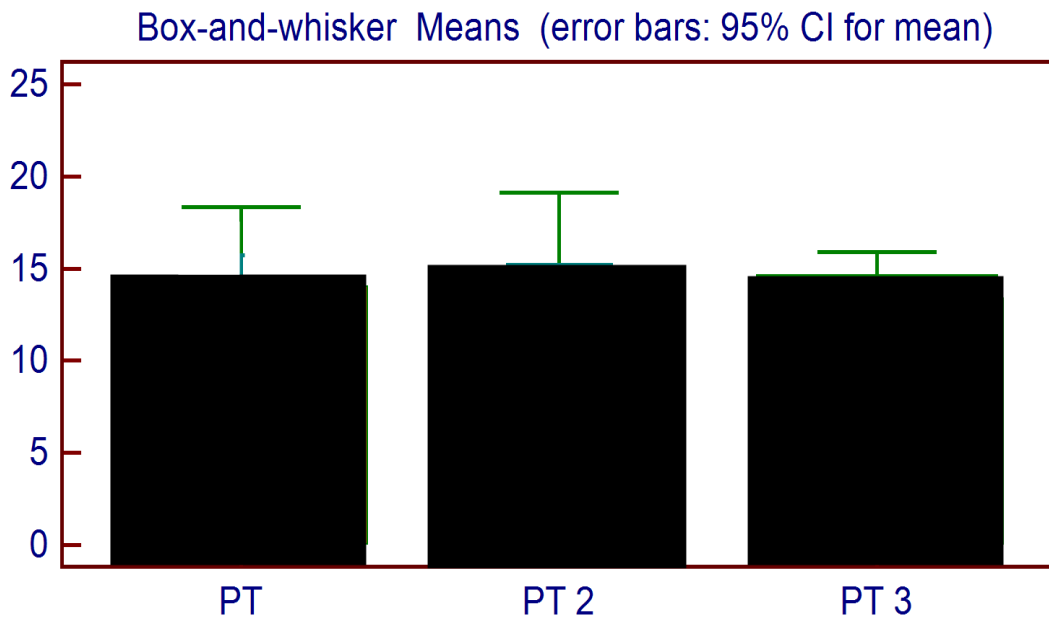
Γράφημα 4

Επίπεδα aPTT ανά ημέρα νοσηλείας. (Γράφημα 5)



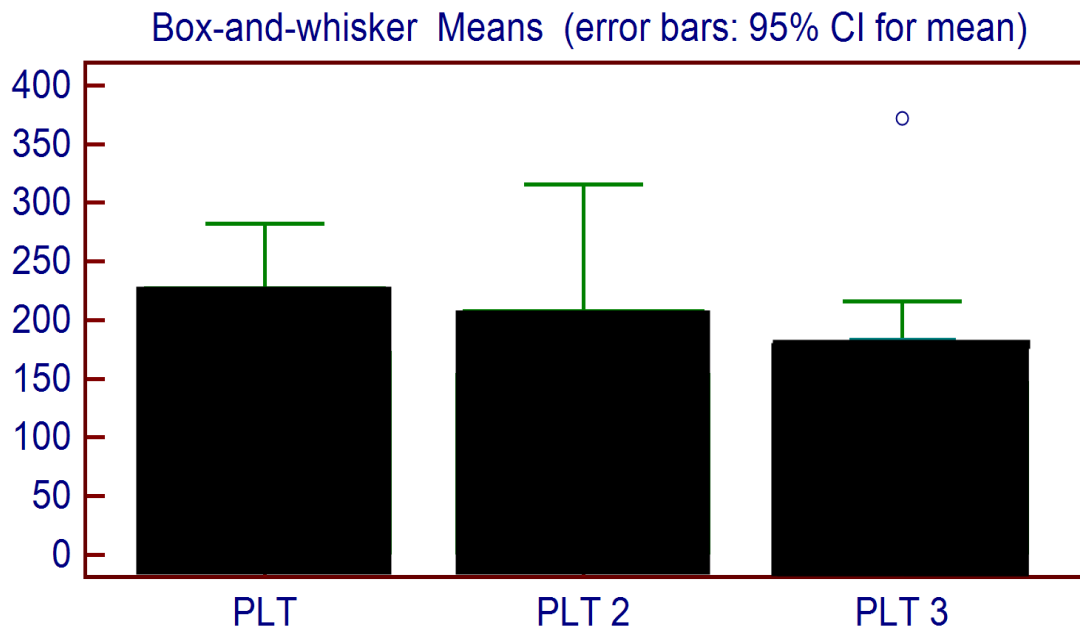
Γράφημα 5

Επίπεδα PT ανά ημέρα. (Γράφημα 6)



Γράφημα 6

Επίπεδα αιμοπεταλίων ανά ημέρα. (Γράφημα 7)



Γράφημα 7

Με logistic regression analysis και χωρίζοντας την έκβαση των ασθενών σε θάνατο και βελτίωση ή έξοδο από τη ΜΕΘ οι παράγοντες που φάνηκε να έχουν σημαντική προγνωστική αξία ήταν

Variable	P
ΗΛΙΚΙΑ	0.6676
ΠΗΚΤΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ	0.2756
ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ	0.9956
ΣΔ	0.5695
ΥΠΕΡΤΑΣΗ	0.9974
ΗΜΕΡΕΣ ΠΑΡΑΜΟΝΗΣ ΜΕΘ	0.7184
ΦΥΛΟ	0.2722



Constant	
----------	--

Αναφορικά με τα απεικονιστικά ευρήματα στην πρώτη αξονική τομογραφία δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση.

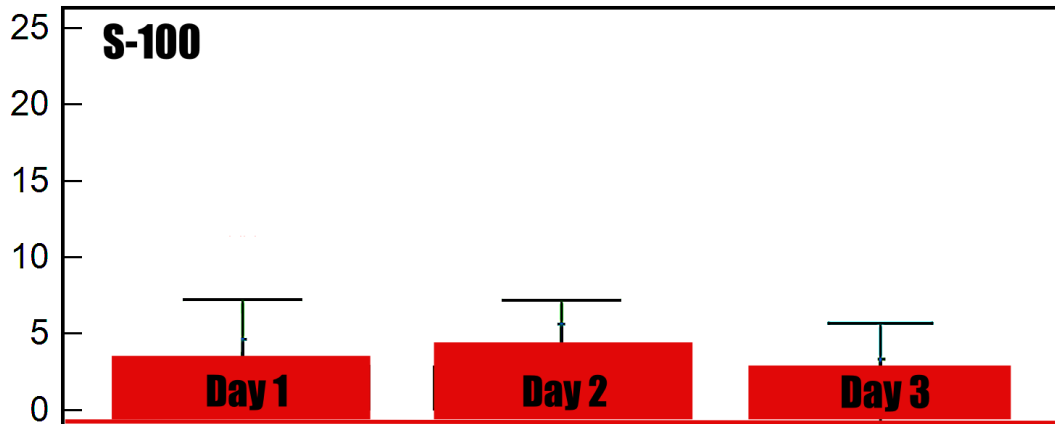
Variable	P
Θλάση	0.9963
Επισκλήριδιο	0.9996
Κάταγμα	0.9978
Εγκολεασμός	0.9997
Ενδοπαρεγχυματική	0.9965
Ενδοκοιλιακή αιμ	0.9961
Μετατόπιση μέσης γραμμής	0.9988
Οίδημα	0.9986
Υπαραχνοειδής	0.9999
Υποσκληρίδιο	0.9986
Constant	

## Coefficients and Standard Errors

Variable	P
AMS	0.6743
APTT	0.3739
Cre	0.4060
Ure	0.5305
PT	0.6328
PLT	0.2138
Constant	

Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των αιματολογικών παραμέτρων.

Στην 2η και 3η ημέρα και την έκβαση οι τιμές της S-100 παρουσίασαν μια μη στατιστικά σημαντική αύξηση την 2<sup>η</sup> ημέρα και ακολούθως μείωση την 3<sup>η</sup> ημέρα (Γράφημα 8).



Γράφημα 8. Διακύμανση των τιμών της S-100 ανά μέρα μέτρησης.

#### Coefficients and Standard Errors

Variable	P
APTT_2	0.3800
APTT_3	0.3269
PLT_2	0.6861
PLT_3	0.9980
PT_2	0.2376
PT_3	0.1802
Constant	

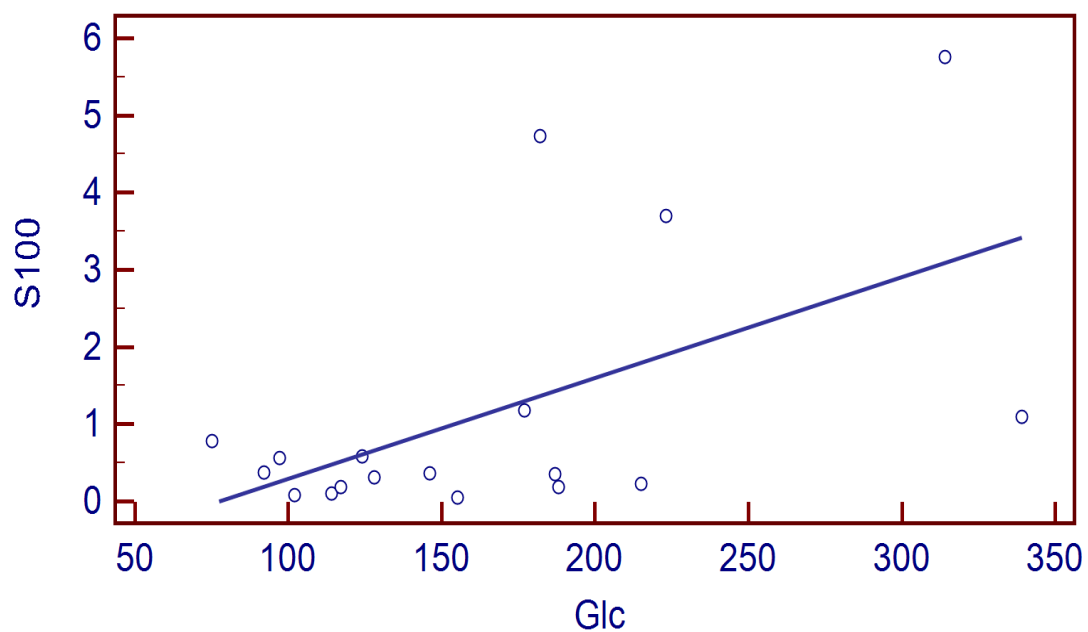
Δεν βρέθηκε συσχέτιση με εμφάνιση υπερκαπνίας, οξέωσης καθώς και επιπέδων γλυκόζης.

#### Coefficients and Standard Errors

Variable	P
----------	---

GLUC_2	0.6191
GLUC_3	0.7662
GLUC_4	0.9868
pH	0.1840
acidosis	0.8439
PO2	0.3109
Constant	

Από την στατιστική ανάλυση προέκυψε συσχέτιση των επιπέδων S100 και γλυκόζης πλάσματος .Οι υψηλότερες τιμές γλυκόζης παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με υψηλότερες τιμές πρωτεΐνης S100 ( $p=0.017$ , γράφημα 9).



Γράφημα 9 συσχέτιση τιμών S100 και γλυκόζης πλάσματος

### Διαταραχές πηκτικότητας

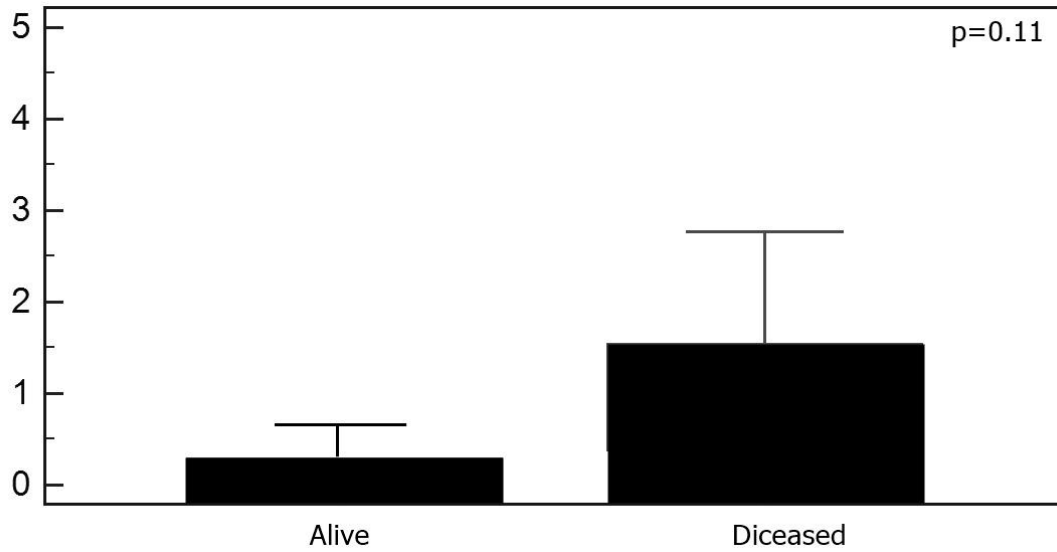
Δέκα ασθενείς εμφάνισαν διαταραχές πηκτικότητας. Ως διαταραχή πηκτικότητας ορίστηκε η εύρεση aPTT>40 seconds και/ή INR>1.2 και/ή αριθμός αιμοπεταλίων <  $120 \cdot 10^9$  ανά λίτρο. 355

Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές της S-100 μεταξύ αυτών που εμφάνισαν ή όχι διαταραχές πηκτικότητας ( $p=0.9$ ). Οι ασθενείς με διαταραχές πηκτικότητας είχαν χειρότερη έκβαση αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $p=0.8$ ).

### Προκαλσιτονίνη

Η μέση τιμή της προκαλσιτονίνης ήταν  $2.65 \pm 5.9$ . Οι ασθενείς με κακή έκβαση είχαν υψηλότερη τιμή προκαλσιτονίνης έναντι αυτών που επιβίωσαν ωστόσο η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (διάμεση τιμή 0.19 vs 0.58,  $p=0.11$ , αντίστοιχα). (Γράφημα 10)

Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της τιμής προκαλσιτονίνης μεταξύ ΑΕΕ και ΚΕΚ ( $p=0.88$ ).

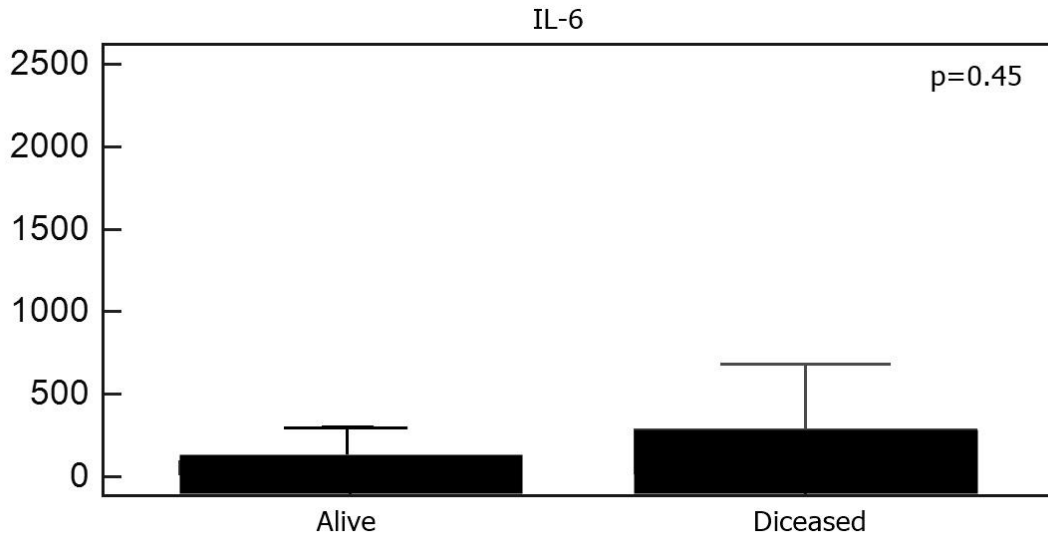


Γράφημα 10 τιμές προκαλσιτονίνης σε σχέση με την έκβαση

## IL-6

Η μέση τιμή της IL-6 ήταν  $266 \pm 559$ . Οι ασθενείς με κακή έκβαση είχαν υψηλότερη τιμή IL-6 έναντι αυτών που επιβίωσαν ωστόσο η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (διάμεση τιμή 58.8 vs 36,  $p=0.45$ , αντίστοιχα).

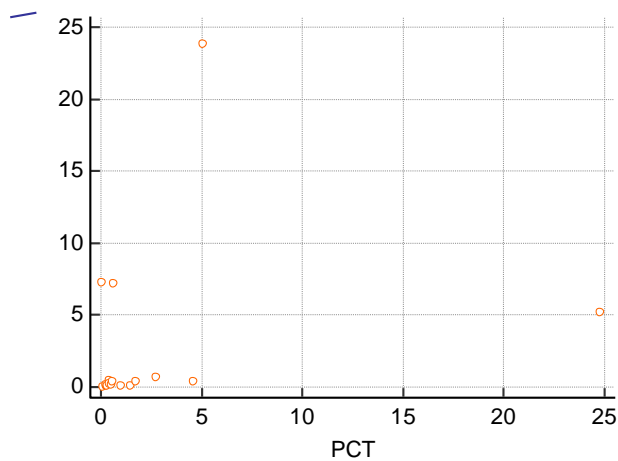
Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της τιμής IL-6 μεταξύ ΑΕΕ και ΚΕΚ ( $p=0.92$ ). (Γράφημα 11)



Γράφημα 11 Τιμές προκαλσιτονίνης μεταξύ επιζήσαντων και θανόντων

#### Συσχέτιση επιπέδων S-100, IL-6 και προκαλσιτονίνη

Βρέθηκε τάση συσχέτισης μεταξύ S-100 και προκαλσιτονίνης ( $p=0.1$ ,  $r=0.4$ ) (εικόνα 1). Δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ S-100 και IL-6 ( $p=0.24$ ) και μεταξύ προκαλσιτονίνης και IL-6 ( $p=0.27$ ). ( Γράφημα 12)



Γράφημα 12. Συσχέτιση προκαλσιτονίνης με S-100.

## 2.4 Συζήτηση

Στην μελέτη μας προσπαθήσαμε να ανιχνεύσουμε προγνωστικούς παράγοντες για την έκβαση των διασωληνωμένων ασθενών σε μια ομάδα με ετερογενή χαρακτηριστικά και με διαφορετικές παθολογίες από τον εγκέφαλο που περιελάμβαναν αιμορραγία, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό και τραυματική κάκωση του εγκεφάλου. Κοινό χαρακτηριστικό των ασθενών η χαμηλή κλίμακα Γλασκώβης προ της διασωλήνωσης. Η κλίμακα Γλασκώβης έχει συσχετιστεί με την έκβαση και με την αυξημένη ενδοκράνια πίεση (356,357)

Η πρωτεΐνη S100 , η IL 6 και καθώς και η PCT δεν έχουν δοκιμαστεί ως βιοδείκτες εγκεφαλικής βλάβης και ως δείκτες έκβασης σε έναν τόσο ετερογενή πληθυσμό. Ο κύριος στόχος μας ήταν να διερευνήσουμε εάν οι πρωτεΐνες S100, IL6 και PCT ή άλλοι παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, η υπέρταση, αιματολογικοί ή βιοχημικοί παράμετροι μπορούν να χρησιμεύσουν ως προγνωστικό εργαλείο σε έναν ετερογενή πληθυσμό ασθενών που έχουν εισαχθεί στο τμήμα εντατικής θεραπείας. Εκτιμήσαμε την προγνωστική ισχύ της πρωτεΐνης S100, IL6 και PCT στον θάνατο ή επιβίωση. Επίσης μελετήσαμε βιοχημικές και αιματολογικές παραμέτρους στους ασθενείς αυτούς.

Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η πρωτεΐνη S100 που αξιολογήθηκε κατά την εισαγωγή στην μονάδα εντατικής θεραπείας μπορεί να είναι χρήσιμη για την πρόβλεψη της έκβασης των ασθενών. Αν και το εύρημα αυτό δεν είναι νέο, οι περισσότερες μελέτες που προέρχονται από την περιοχή εντατικής θεραπείας έως σήμερα επικεντρώνονται σε ασθενείς μετά από καρδιακή ανακοπή. (358) Σε μια ολοκληρωμένη μετα-ανάλυση της χρήσης βιοδεικτών μετά από καρδιακή ανακοπή, οι Shinozaki et al.(359)παρουσίασαν πολλές μελέτες που επιβεβαιώνουν ότι η πρωτεΐνη



S100 ήταν χρήσιμη στη νευρολογική πρόβλεψη.

Η ομάδα-στόχος μας, ωστόσο, ήταν διαφορετική, καθώς στοχεύαμε να απαντήσουμε σε ένα ερώτημα, εάν η πρωτεΐνες S100, IL6 και PCT μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως καθολικοί βιοδείκτες κατά την εισαγωγή στην ΜΕΘ σε ασθενείς με εγκεφαλική παθολογία διαφόρων αιτιών και με διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Από όσα γνωρίζουμε είναι η πρώτη μελέτη στη Ελλάδα σε διασωληνωμένους ασθενείς η οποία εξετάζει την έκβαση.

Έχει επιβεβαιωθεί ότι η πρωτεΐνη S100 ως βιοδείκτης εγκεφαλικής βλάβης μπορεί να είναι δυνητικά χρήσιμος στην εκτίμηση ασθενών που εισάγονται με κρανιογεφαλική κάκωση(360), υπαραχνοειδή αιμορραγία(361), σοβαρή σήψη(362),δηλητηρίαση από CO(363) και σε ασθενείς με εξωσωματική υποστήριξη ζωής (364).

Για τη χρήση στις ΜΕΘ, είναι εξαιρετικά σημαντικό να γνωρίζουμε ποιους παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα της πρωτεΐνης S100 στο πλάσμα σε ασθενείς με κρίσιμη νόσο. Έχει ήδη επιβεβαιωθεί ότι το προγνωστικό δυναμικό της πρωτεΐνης S100 δεν επηρεάζεται από τον τύπο καταστολής(365) και την υποθερμία (366) αλλά τα επίπεδα στο αίμα ήταν υψηλότερα παρουσία χαμηλής συστηματικής πίεσης, pH και αιμοσφαιρίνης σε αυτόν τον πληθυσμό. Συνεπώς, τα αυξημένα επίπεδα πλάσματος αυτού του βιοδείκτη μπορεί επίσης να επηρεαστούν από την υποάρδευση ιστών(365). Αρκετές ανασκοπήσεις έχουν αναλύσει πώς μπορεί να χρησιμοποιηθεί το S100 σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ΚΕΚ (367,368).

Ενώ η αξονική τομογραφία CT βοηθά στη διάγνωση και χειρουργική αντιμετώπιση, είναι συχνά δύσκολο να προβλεφθεί η έκβαση αυτών των ασθενών (369). Έτσι, θα ήταν χρήσιμος ένας βιοδείκτης της εξέλιξης της βλάβης του εγκεφαλικού ιστού που μπορεί να καθοδηγήσει την αρχική θεραπεία των

ασθενών(370). Σε μετανάλυση 39 μελετών του S100B, παρατηρήθηκε μια σημαντική σχέση μεταξύ συγκεντρώσεων του ορού πρωτεΐνης S-100β (2.16 μg/l-14.0 μg/l) και δυσμενούς προγνώσεως όπως ορίζεται από τη θνησιμότητα, το αποτέλεσμα GOS  $\leq$ 3 και τον εγκεφαλικό θάνατο. Οι βέλτιστες τιμές κατώφλιου διάκρισης για την πρωτεΐνη S-100β και ο βέλτιστος χρόνος δειγματοληψίας παραμένουν αβέβαιες καθώς υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των μελετών(371). Στην μελέτη μας η δειγματοληψία έγινε κάτω των 6 ωρών από το αρχικό συμβάν και το προγνωστικό κατώφλι ήταν 0,8 μg/l για επιβίωση η θάνατο.

Το ευρύ φάσμα συγκεντρώσεων στις διάφορες μελέτες είναι ένα τεράστιο πρόβλημα για τυποποίηση και ακριβή όρια για την πρόβλεψη της έκβασης. Ένας επίσης σημαντικός λόγος για αυτό, είναι η διαφορά στο χρόνο δειγματοληψίας στις μελέτες. Ο βέλτιστος χρόνος για τη συλλογή S100B για την πρόβλεψη του αποτελέσματος μετά από τραύμα σε μέτρια έως σοβαρή TBI δεν είναι πλήρως καθορισμένος. Σε αρκετές μελέτες, το αρχικό δείγμα S100B μετά το τραύμα θεωρείται το πιο σημαντικό για πρόβλεψη έκβασης. Αργότερα χρονικά πλαίσια έχουν επίσης προταθεί να έχουν κλινική σημασία, που κυμαίνεται από 6 ώρες έως > 84 ώρες μετά από τραύμα.

Έτσι, η συγκέντρωση του ίδιου του S100B στον ορό είναι περιορισμένης χρήσης για πρόβλεψη της έκβασης εάν ο χρόνος που έχει παρέλθει από το τραύμα είναι άγνωστος. (372) Σε μία άλλη μελέτη σε μια ομάδα 265 ασθενών με TBI, το αρχικό δείγμα ορού S100B κατά την εισαγωγή έχει χαμηλότερη προβλεπόμενη ακρίβεια ως προς το αποτέλεσμα σε σύγκριση με δείγματα που αποκτήθηκαν αργότερα περίπου 24 ώρες μετά την εισαγωγή (373). Η προγνωστική ακρίβεια του S100B είναι στην πραγματικότητα 2–3 φορές υψηλότερη από παράγοντες όπως η ηλικία, η αντίδραση κορών ή βαθμολογία GCS κατά την είσοδο ξεχωριστά, οι οποίοι

είναι γνωστοί ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες του τραυματισμού που προτάθηκαν από την ομάδα μελέτης IMPACT (Διεθνής Αποστολή για την Πρόγνωση και ανάλυση των κλινικών μελετών σε TBI(370). Σε μία μελέτη, η καλύτερη πρόβλεψη αποτελεσμάτων για το S100B εμφανίστηκε περίπου στις 30 ώρες μετά από αναφερόμενο τραύμα(374). Ο λόγος για την αδύναμη αρχική συσχέτιση μεταξύ της πρώιμης μέτρησης του S100B και της έκβασης φαίνεται να είναι το αποτέλεσμα της εξωκρανιακής συνεισφοράς του S100B και κάλυψης της ενδοκρανιακής απελευθέρωσης.

Στις 30 ώρες, οι ασθενείς με μακροχρόνιο score GOS 1 (θάνατος) είχαν διάμεσο S100B 1 μg / l, GOS 3 (σοβαρή αναπηρία) 0,5 μg / l, GOS 4 (μέτρια αναπηρία) 0,3 μg / l και GOS 5 (καλή ανάρρωση) 0,25 μg / l, ενώ δεν ήταν δυνατή η ανίχνευση σημαντικών επιπέδων για διαφορετικές βαθμολογίες GOS κατά την είσοδο (373). Οι ιδιότητες του S100B να προβλέψουν την έκβαση οδήγησαν ορισμένους συγγραφείς στο συμπέρασμα ότι το S100B θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης εγκεφαλικού θανάτου μετά από τραυματισμό (374). Ωστόσο, υπάρχουν λόγοι για τους οποίους αυτό είναι δυνητικά επικίνδυνο και πρέπει να αποφεύγεται. Πιο συγκεκριμένα, λόγω της χαμηλής ειδικότητας του εγκεφαλικού τραυματισμού, άλλοι λόγοι για αυξήσεις του S100B θα πρέπει πάντα να εξερευνώνται. Τα επίπεδα S100B που προτείνονται από συγγραφείς που προωθούν το S100B ως δείκτη διάγνωσης εγκεφαλικού θανάτου (0,372 μg / l τις πρώτες 24 ώρες) είναι επίπεδα σε ασθενείς που έχουν ευνοϊκό αποτέλεσμα 12 μήνες μετά από τραυματισμό. Πιθανά το S100B χρειάζεται διάχυση μέσω του προσβεβλημένου ιστού για να απελευθερωθεί στο αίμα και αυτή η διαδικασία δεν θα υπάρχει στους εγκεφαλικά νεκρούς ασθενείς, καθιστώντας τα επίπεδα S100B αναξιόπιστα (371). Το S100B χωρίς επαρκή κυκλοφορία (CPP, εγκεφαλική πίεση άρδευσης) στον

εγκέφαλο, λόγω της υψηλής ICP, θα απελευθερωθεί σε σημαντικά χαμηλότερες ποσότητες (375). Πιθανά αιχμές S100B μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο αντιπροσωπεύουν εκπλύσεις επαναδιάχυσης. Ωστόσο, αυτό πρέπει να επιβεβαιωθεί. Επομένως, το S100B δεν πρέπει να θεωρείται ως εργαλείο για να αναγνωρίσει εγκεφαλικό θάνατο ή για να υποστηρίζει τη λήψη αποφάσεων σχετικά με απόσυρση θεραπειών σε σοβαρές περιπτώσεις TBI.

Συνοπτικά, αφού ληφθούν υπόψη οι περιορισμοί που αφορούν την χαμηλή ειδικότητα των πρώιμων δειγμάτων, η S100B φαίνεται να είναι σημαντική και χρήσιμη για πρόβλεψη της λειτουργικής έκβασης στην μέτρια έως σοβαρή TBI. Τα μοντέλα πρόβλεψης στο ΚΕΚμέχρι σήμερα είναι αρκετά ακριβή ώστε να υποστηρίζουν καθ' αυτές τις αποφάσεις στο τέλος της ζωής τους. Αντί 'αυτού, το S100B μπορεί να είναι μέρος μελλοντικών στρατηγικών διαστρωμάτωσης των ασθενών(371).

## **IL6**

Όσο αναφορά την IL6 στην μελέτη μας δεν διαπιστώσαμε συσχέτιση με την έκβαση. Τα επίπεδα IL6 ευρέθησαν υψηλότερα στην ομάδα ασθενών που απεβίωσαν αλλά δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά. (διάμεση τιμή 58.8 vs 36,  $p=0.45$ , αντίστοιχα).

Οι ασθενείς με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό παρουσιάζουν σημαντικές αυξήσεις IL-6 στο ENY και στον ορό λίγο μετά το ισχαιμικό συμβάν που συσχετίζονται με τον όγκο του εγκεφαλικού εμφράκτου (376)

Η ισχαιμική εγκεφαλική βλάβη περιλαμβάνει φλεγμονή, διεγερτική τοξικότητα, οξειδωτική βλάβη και απόπτωση, και έτσι σε κάποιο βαθμό είναι παρόμοιες βλάβες με αυτές μετά από τραυματικό εγκεφαλικό τραυματισμό. Η IL-6 είναι ένας σημαντικός παράγοντας που ενοποιεί τις αποκρίσεις που προκαλούνται από εγκεφαλικό επεισόδιο. Σε ζωικά μοντέλα εγκεφαλικής ισχαιμίας υπήρξε σταθερή εύρεση ανοδικής ρύθμισης της IL-6, κυρίως σε νευρώνες αλλά επίσης στα γλοιακά κύτταρα και στο αγγειακό ενδοθήλιο. Σύμφωνα με τις *in vitro* μελέτες που αναφέρθηκαν παραπάνω, η νευρωνική αύξηση της IL-6 μετά από εγκεφαλική ισχαιμία πιθανώς μεσολαβείται από επαγόμενη από γλουταμινικό, νευρωνική αποπόλωση (376) Αρκετές από αυτές τις μελέτες κατέδειξαν σαφώς έναν νευροπροστατευτικό ρόλο της εξωγενώς χορηγούμενης IL-6, όπως και τα πειράματα με ένεση μονοκλωνικού αντισώματος IL-6 υποδοχέα [377] και με ποντίκια IL-6 γενετικά τροποποιημένα (378,379) Ο έλεγχος οξειδωτικού στρες και η αγγειογένεση συγκαταλέγονται μεταξύ των λειτουργιών της IL-6 κατά τη διάρκεια του εγκεφαλικού επεισοδίου.(376)

Ο ρόλος της IL-6 στο εγκεφαλικό επεισόδιο είναι αμφιλεγόμενος. Τα επίπεδα IL-6 είναι αυξημένα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό των ασθενών με εγκεφαλικό επεισόδιο και αυτό μπορεί να αντικατοπτρίζει τη συστηματική απελευθέρωση και την παθητική διέλευση λόγω διαταραχής ή απελευθέρωσης μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού από νευρώνες που πεθαίνουν και από παραγωγή από την μικρογλοία. Αν και τα ζωικά μοντέλα προτείνουν μια λειτουργία στον έλεγχο του οξειδωτικού στρες και της αγγειογένεσης, οι νευροπροστατευτικοί μηχανισμοί είναι δύσκολο να συνδυαστούν με κλινικά ευρήματα. Υψηλότερα επίπεδα της IL-6 μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο συσχετίστηκαν επίσης με πρώιμο νευρολογικό έλλειμμα, θερμοκρασία σώματος και μακροχρόνια πτωχή έκβαση. Είναι επίσης πιθανό ότι οι

αλλαγές στα συστηματικά και τα ενδορραχιαία επίπεδα της IL-6 μπορεί να αντανakλούν διαφορετικές κυτταρικές πηγές που προκαλούνται από διαφορετικές αλληλεπιδράσεις / μονοπάτια. Η πρόωμη συστηματική αύξηση μπορεί να σχετίζεται με θρομβωτικά επεισόδια και αλληλεπιδράσεις αιμοπεταλίων – ενδοθηλιακών κυττάρων – μονοκύτταρων, ενώ η καθυστερημένη ανύψωση μπορεί να υποδηλώνει ενεργοποίηση λευκοκυττάρων.

Η IL-6 εμπλέκεται σε έναν αριθμό από προ-φλεγμονώδεις και αντιφλεγμονώδεις οδούς που σχετίζονται με την σοβαρή TBI. Η IL-6 λειτουργεί σχηματίζοντας ένα σύμπλοκο με δεσμευμένες σε μεμβράνη ή διαλυτές πρωτεΐνες δέσμευσης υποδοχέα IL-6 (IL-6α) και δεσμευμένη με μεμβράνη υπομονάδα gp130. Ο επακόλουθος σχηματισμός συμπλέγματος της IL-6, υπομονάδας IL-6R και gp130 οδηγεί σε μεταγωγή σήματος μέσω της οδού JAK/STAT(380).

Τα αυξημένα επίπεδα IL-6 στον ορό κατά την εισαγωγή και την 7η ημέρα σχετίζονται με καλύτερη έκβαση (GOSE 4-5) σε 1 έτος παρακολούθησης, με υψηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα την 7η ημέρα (70 και 93%, αντίστοιχα) (379) Σειρά περιπτώσεων που χρησιμοποιούν μικροδιάλυση σε ασθενείς με ΚΕΚ έχουν δείξει μια σχέση μεταξύ του μέγιστου επιπέδου IL-6 στο ENY και της επιβίωσης(381) Τα δείγματα ENY από παιδιατρικές περιπτώσεις ΚΕΚ παρουσιάζουν παρόμοια αυξήσεις του IL-6 και του νευρικού αυξητικού παράγοντα (NGF), ενός νευροπροστατευτικού παράγοντα, αμέσως μετά τον τραυματισμό. Τα περιστατικά με υψηλότερα επίπεδα IL-6 και NGF στο ENY ήταν πιο πιθανό να έχουν ευνοϊκά αποτελέσματα (382).

Μπορεί επίσης να υπάρχει και γενετική συμβολή στις επιπτώσεις της IL-6 στο TBI. Ο γονιδιακός πολυμορφισμός μεταξύ των ασθενών μπορεί να υποδηλώνει μεγαλύτερη ή χαμηλότερη τάση για μεταγραφή της IL-6 κατά τη διάρκεια του sTBI.

Ένας λειτουργικός πολυμορφισμός (-174C / G) σε μια περιοχή προαγωγού του γονιδίου IL-6 σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας στο sTBI. Ασθενείς με το CG γονότυπο είχαν υψηλότερα επίπεδα IL-6, που σχετίζονταν με την επιβίωση [383].

Αντίθετα άλλες μελέτες έχουν δείξει αυξημένα επίπεδα IL-6 στον ορό που σχετίζονται με την ανάπτυξη συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας και υψηλότερων ποσοστών θνησιμότητας (384).

Τα υψηλά επίπεδα αιθανόλης στο αίμα φαίνεται να αμβλύνουν τη συστηματική απόκριση IL-6 και να μειώνουν τον κίνδυνο θνησιμότητας σε σύγκριση με τους ελέγχους στην sTB (385). Τέλος, υψηλά επίπεδα IL-6 στον ορό νωρίτερα μετά την ΚΕΚ μπορούν να προβλέψουν υψηλές μετρήσεις ICP σε ασθενείς με σοβαρή ΚΕΚ(386).

Λόγω της σχεδόν πανταχού παρούσας παραγωγής IL-6, τα επίπεδα στον ορό πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή. Οι συστηματικοί τραυματισμοί εκτός του ΚΝΣ προκαλούν επίσης αύξηση στον ορό IL-6 και μπορεί να περιπλέξει τη χρησιμότητά του στο ΚΕΚ[386].Ο ρόλος της IL-6 στην παθοφυσιολογία της ΚΕΚ δεν είναι απολύτως ξεκάθαρος και δεν φαίνεται να είναι αρκετά αξιόπιστος για κλινική εφαρμογή. Ωστόσο, μελέτες έδειξαν ότι αύξηση των επιπέδων IL 6 συνδέονται με κακή έκβαση. Αυτό υποδηλώνει ότι τα αυξημένα επίπεδα της IL-6 έχουν τη δυνατότητα να χρησιμεύσουν ως προγνωστικός βιοδείκτης ανάκτησης από σοβαρές ΤΒΙ.

Η IL-6 έχει τόσο ευεργετικό όσο και επιβλαβή ρόλο σε έναν αριθμό νευρολογικές καταστάσεις 23Η IL-6 φαίνεται έχει τόσο ευεργετικό όσο και επιβλαβή ρόλο σε έναν αριθμό νευρολογικές καταστάσεις. (387)

Η IL-6 παίζει βασικό ρόλο στην επαγωγή του αυξητικού παράγοντα των νευρών από τα αστροκύτταρα και, επομένως, στην διόρθωση του τραυματισμένου εγκεφάλου (388) Οι Leyetal. ανέφεραν ότι γενετικά τροποποιημένα ποντίκια με έλλειψη IL-6 παρουσίασαν μειωμένη νευρολογική έκβαση μετά από TBI σε σύγκριση με φυσιολογικούς ποντικούς, υποδηλώνοντας και πάλι ότι η IL-6 είναι απαραίτητη για την νευρωνική αναγέννηση.(389) ο νευροπροστατευτικός ρόλος της IL-6 Προτάθηκε επίσης σε μια μελέτη των επιπέδων παρεγχυματικής IL-6 του μετωπιαίου λοβού σε ασθενείς μετά από σοβαρή TBI. Σημαντικά αυξημένα επίπεδα IL-6 βρέθηκαν στους επιζώντες σε σύγκριση με εκείνους που πέθαναν, ενώ τα επίπεδα της IL-1β δεν ήταν διαφορετικά(390) Ωστόσο, οι αριθμοί σε αυτήν τη μελέτη ήταν μικροί.

Από την άλλη πλευρά, πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η IL-6 έχει επιβλαβείς επιδράσεις μετά το TBI. (391) Οι Conroyetal.2004 έδειξαν ότι η IL-6 ήταν τοξική για νευρώνες παρεγκεφαλίδας τρωκτικών σε καλλιέργεια.(392) Σε μια άλλη μελέτη, η ενδορινική χορήγηση της IL-6 σε αρουραίους βρέθηκε να αυξάνει την ένταση των επιληπτικών κρίσεων, καθώς και αύξηση της θνησιμότητας (393) Ο Γιανγκ κ.ά. (394) έδειξε ότι ελλείμματα κινητικού συντονισμού σε ποντίκια μετά από ήπια TBI θα μπορούσαν να διορθωθούν με IL-6 αποκλεισμό.

## **PCT**

Τα επίπεδα προκαλσιτονίνης στην μελέτη μας ευρέθησαν υψηλότερα στην ομάδα των ασθενών που απεβίωσαν σε σχέση με την ομάδα των επιζήσαντων αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (διάμεση τιμή 0.19 vs 0.58,  $p=0.11$ , αντίστοιχα). Η μέτρηση έγινε σε χρονικό διάστημα κάτω των 6 ωρών από τον



τραυματισμό. Σε σχέση με την προκαλσιτονίνη υπάρχουν μόλις 18 αναφορές στο pubmed με λέξεις κλειδιά την προκαλσιτονίνη και την τραυματική κάκωση του εγκεφάλου.

Τα επίπεδα προκαλσιτονίνης (PCT) από 0 – 48 ώρες είναι προγνωστικά για δυσμενές νευρολογικό αποτέλεσμα σε ασθενείς μετά από καρδιακή ανακοπή εκτός νοσοκομείου(395). Σε μελέτη 442 ατόμων με οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο φάνηκε ότι τα επίπεδα PCT στον ορό κατά την εισαγωγή συσχετίστηκαν με τη σοβαρότητα και το μέγεθος βλάβης του εγκεφαλικού. Τα αυξημένα επίπεδα θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για AIS (396)

Η προκαλσιτονίνη είναι ένας σημαντικός ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης 30 ημερών θνησιμότητας μετά από οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (397).

Επίσης, τα επίπεδα PCT στον ορό και ο αριθμός των ουδετερόφιλων κατά τη διάρκεια του πρώιμου σταδίου του MCI μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βιοδείκτες για κακόηθες εγκεφαλικό οίδημα στο MCI, με τα επίπεδα PCT να είναι ανώτερα από τον αριθμό των ουδετερόφιλων. Η φλεγμονώδης απάντηση μπορεί να παίζει ρόλο στην παθογένεση του κακοήθους εγκεφαλικού οιδήματος κατά τη διάρκεια του MCI, αλλά ο μηχανισμός του απαιτεί περαιτέρω μελέτη (398) Σε μια μελέτη παρατήρησης 115 ασθενών με κρανιοεγκεφαλική κάκωση μελετήθηκε η σχέση βιοδεικτών μεταξύ των οποίων και της προκαλσιτονίνης με την βαρύτητα και το μέγεθος και την θέση των αιμορραγικών βλαβών. Στη μελέτη, οι συγκεντρώσεις PCT παρουσίασαν συσχέτιση με την νευρολογική εικόνα, τόσο και την GCS και συσχέτιση με το μέγεθος των αιμορραγικών βλαβών. (399)

## ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΗΞΗΣ

Στην μελέτη μας δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση της έκβασης και των διαταραχών πήξης. Σε μελέτη 120 ασθενών με κρανιοεγκεφαλική κάκωση η συχνότητα εμφάνισης TIC είναι 41,6%, με πιθανότητες 4,7 φορές για τη θνησιμότητα. Η τραυματική εγκεφαλική κάκωση προκαλεί αυξημένη ενεργοποίηση της πήξης, ανεπαρκή αναστολή, επιδείνωση της δημιουργίας θρομβίνης και επακόλουθη αυξημένη ινωδόλυση. Η ανάλυση καμπύλης ROC αποκάλυψε ένα κατώφλι του  $PS \leq 74$  με ειδικότητα 63,8%, ευαισθησία 72,7% για την ανάπτυξη TIC.(400)

## ΕΠΙΠΕΔΑ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

Τα επίπεδα γλυκόζης δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στην μελέτη μας.

Σε μετανάλυση 16 RCTs με συνολικό αριθμό 1248 ασθενών που ενοσηλεύοντο σε NICU φάνηκε ότι η εντατική θεραπεία με ινσουλίνη αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας και δεν επηρεάζει τη θνησιμότητα στους ασθενείς με νευροκριτική φροντίδα. Ο πολύ χαλαρός έλεγχος της γλυκόζης σχετίζεται με χειρότερη νευρολογική ανάκαμψη και πρέπει να αποφεύγεται. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι οι ενδιάμεσοι γλυκαιμικοί στόχοι μπορεί να είναι οι πλέον κατάλληλοι. (401)

Σε άλλη μετα-ανάλυση 10 RCTs με συνολικό αριθμό ασθενών 1066 με κρανιοεγκεφαλική κάκωση ο εντατικός έλεγχος της γλυκόζης δεν δείχνει συσχέτιση με μειωμένη θνησιμότητα στο TBI. Ο εντατικός έλεγχος της γλυκόζης έδειξε οριακή σημαντική μείωση του κινδύνου κακής νευρολογικής έκβασης, αλλά αύξησε

σημαντικά τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Αυτά τα αντιφατικά ευρήματα πρέπει να ενθαρρύνουν περαιτέρω έρευνα(402). Η μελέτη μας από όσο γνωρίζουμε είναι η πρώτη στην Ελλάδα η οποία αφορά γενική μονάδα και είναι προσαρμοσμένη στην ελληνική πραγματικότητα λόγω έλλειψης εξειδικευμένων μονάδων.

### **Περιορισμοί μελέτης**

Το δείγμα της μελέτης μας είναι μικρό. Είναι ανάγκη να υπάρξουν μελέτες με μεγαλύτερα δείγματα ασθενών για να επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματά μας.

### **Πιθανές εφαρμογές μελέτης**

Τα ευρήματα της μελέτης υποδηλώνουν ότι οι μετρήσεις της S100 μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικός δείκτης σε ασθενείς με εγκεφαλικά συμβάματα που νοσηλεύονται σε γενική ΜΕΘ. Προφανώς απαιτούνται περισσότερες μελέτες σε μεγαλύτερα δείγματα ασθενών για να αποσαφηνιστεί η πιθανή προγνωστική αξία της πρωτεΐνης S100 σε ασθενείς με εγκεφαλικά συμβάματα.

## **2.5 Συμπεράσματα**

Σε ασθενείς οι οποίοι εισάγονται στην ΜΕΘ με παθολογία από τον εγκέφαλο η πρωτεΐνη εισαγωγής S100 < 6 ωρών συσχετίζεται ισχυρά με την έκβαση των ασθενών. Υπάρχει επίσης συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων S100 και γλυκόζης εισαγωγής.

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Τα εγκεφαλικά συμβάματα είναι αρκετά συχνά και σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα και σημαντικό βαθμό αναπηρίας. Ένας κύριος στόχος της αντιμετώπισης αυτών των ασθενών είναι αντιμετώπιση της ενδοκράνιας υπέρτασης με στόχο την βελτίωση της έκβασης. Ο σκοπός της μελέτης είναι να απομονωθούν παράγοντες και να συσχετιστούν με την δυναμική απάντηση του εγκεφάλου στα μέσα θεραπείας για την μείωση της ενδοκράνιας πίεσης. Ως μέτρο εκτίμησης της δυναμικής απάντησης του εγκεφάλου στις θεραπείες που εφαρμόστηκαν ορίστηκε η έκβαση των ασθενών δηλαδή έξοδος από την ΜΕΘ ή θάνατος των ασθενών.

**Μεθοδολογία:** Πρόκειται για μία αναδρομική μελέτη που διεξήχθη στην ΜΕΘ του Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων Γ Χατζηκώστα στην διετία 2011- 2012. Δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με εγκεφαλικά συμβάματα , αγγειακό εγκεφαλικό ή κρανιοεγκεφαλική κάκωση (ΚΕΚ). Κατά την εισαγωγή μετρήθηκαν οι εξής παράμετροι : S100, IL6 και PCT, η θερμοκρασία εισαγωγής καθώς και εργαστηριακοί βιοχημικοί δείκτες (γλυκόζη εισαγωγής) αιματολογικοί (λευκά αιμοσφαίρια, αιμοσφαιρίνη) καθώς και ο πηκτικός έλεγχος (PTAPTTINR ινωδογόνο) των ασθενών. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε νευροαπεικονιστική εξέταση του εγκεφάλου (CT). Πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση προκειμένου να διερευνηθεί η συσχέτιση αυτών των παραγόντων με την έκβαση των ασθενών.

**Αποτελέσματα:** Συνολικά στην μελέτη συμπεριελήφθησαν 29 ασθενείς. Με βάση τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης , σε ασθενείς οι οποίοι εισάγονται στην ΜΕΘ με παθολογία από τον εγκέφαλο η πρωτεΐνη εισαγωγής S100 συσχετίζεται

ισχυρά με την έκβαση των ασθενών. Υπάρχει επίσης συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων S100 και γλυκόζης εισαγωγής. Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των υπόλοιπων παραγόντων που μελετήθηκαν και τις έκβασης των ασθενών.

**Συμπεράσματα:** Σε ασθενείς οι οποίοι εισάγονται στην ΜΕΘ με παθολογία από τον εγκέφαλο η πρωτεΐνη εισαγωγής S100 (εντός 6 ωρών από το συμβάν) συσχετίζεται ισχυρά με την έκβαση των ασθενών. Υπάρχει επίσης συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων S100 και γλυκόζης εισαγωγής. Οι μετρήσεις της S100 μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικός δείκτης σε ασθενείς με εγκεφαλικά συμβάματα που νοσηλεύονται σε γενική ΜΕΘ. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι στην μελέτη μας υπήρχε ο εξής περιορισμός. Το δείγμα της μελέτης μας είναι μικρό. Προφανώς απαιτούνται περισσότερες μελέτες σε μεγαλύτερα δείγματα ασθενών για να αποσαφηνιστεί η πιθανή προγνωστική αξία της πρωτεΐνης S100 σε ασθενείς με εγκεφαλικά συμβάματα.

Λέξεις – Κλειδιά: εγκεφαλικά συμβάματα, έκβαση, πρωτεΐνη S100

**Abstract**

**Introduction:** Cerebral events are frequent and are associated with increased mortality and a significant degree of disability. A main goal of treating these patients is to treat intracranial hypertension with the aim of improving outcome. The purpose of the study is to isolate factors and correlate them with the brain dynamic response to intracranial pressure lowering agents. As a measure to assess the dynamic response of the brain to the applied treatments, the outcome of the patients was defined, i.e. leaving the ICU or death of the patients.

**Methods:** This is a retrospective study that was conducted in the ICU of the General Hospital of Ioannina G Hatzikosta in the two years 2011-2012. The sample of the study was patients who were hospitalized with cerebral events, cerebrovascular accident or traumatic brain injury (CBI). During admission, the following parameters were measured: S100, IL6 and PCT, admission temperature as well as laboratory biochemical indicators (admission glucose), hematological (white blood cells, hemoglobin) and coagulation control (PT,APTT, INR, fibrinogen) of the patients. All patients underwent brain neuroimaging (CT). Statistical analysis was performed to investigate the association of these factors with patient outcome.

**Results:** A total of 29 patients were included in the study. Based on the results of statistical analysis, in patients who are admitted to the ICU with pathology from the brain, S100 admission protein is strongly correlated with patient outcome. There is also a correlation between S100 levels and glucose intake. No correlation was found between the remaining factors studied and patient outcomes.

**Conclusions:** In patients admitted to the ICU with pathology from the brain S100 admission protein (within 6 hours of the event) is strongly associated with patient

outcome. There is also a correlation between S100 levels and glucose intake. S100 measurements can be used as a prognostic indicator in stroke patients admitted to a general ICU. It should be mentioned that our study has one limitation. The sample was small. Obviously, more studies in larger patient samples are needed to elucidate the potential prognostic value of S100 protein in stroke patients.

Keywords: stroke events, outcome, protein S100

### 3. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Duus' Topical Diagnosis in Neurology. 2012 5<sup>th</sup> edition thieme Matias baehr Michael Frotscher
2. Tameem A, Krovvidi H. Cerebral physiology Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain , 2013;13(4):113–118.
3. Michenfelder JD, Theye RA. Cerebral protection by thiopental during hypoxia. *Anesthesiology* 1973; 39: 510–7
4. Harary M, Dolmans RGF, Gormley WB. Intracranial Pressure Monitoring-Review and Avenues for Development. *Sensors (Basel)*. 2018;18(2). pii: E465.
5. Grysiewicz RA, Thomas K, Pandey DK. *Neurol. Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence, mortality, and risk factors.* *Clin.* 2008;26(4):871-95.
6. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee.* *Circulation*. 2008;117(4):e25-146.
7. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.
8. Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP et al. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors. *Stroke*. 1999;30(12):2513-6.
9. Capizzi A, Woo J, Verduzco-Gutierrez M. Traumatic Brain Injury: An Overview of Epidemiology, Pathophysiology, and Medical Management. *Medical Clinics of North America*. 2020;104(2):213-238.
10. Saatman K, et al. Classification of traumatic brain injury for targeted therapies *journal of neurotrauma.* *J Neurotrauma*. 2008; 25(7): 719–738
11. Ng SY, Lee AYW. Traumatic Brain Injuries: Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:528.
12. Skandsen T, Kvistad KA, Solheim O, et al. Prevalence and impact of diffuse axonal injury in patients with moderate and severe head injury: a cohort study of early magnetic resonance imaging findings and 1-year outcome. *Neurosurg*. 2010;113(3):556-63.
13. Schmidt T, Hohl C, Krings T. Traumatic brain contusion in a 14-month-old boy. Diagnosis by trans-fontanelle ultrasound. *Rofo* 2004;176(4):619-20.



14. Smith DH, Meaney DF, Shull WH.J. Diffuse axonal injury in head trauma. *Head Trauma Rehabil.* 2003;18(4):307-16.
15. Grafman J, Salazar AM. The ebb and flow of traumatic brain injury research. *Handb Clin Neurol.* 2015;128:795-802.
16. Zygun DA, Kortbeek JB, Fick GH et al. Non-neurologic organ dysfunction in severe traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2005;33(3):654-60.
17. Lim HB, Smith M. Systemic complications after head injury: a clinical review. *Anaesthesia.* 2007;62(5):474-82.
18. Ray SK, Dixon CE, Banik NL. Molecular mechanisms in the pathogenesis of traumatic brain injury. *Histol Histopathol.* 2002;17(4):1137-52.
19. Faden AI, Demediuk P, Panter SS, et al. Science. The role of excitatory amino acids and NMDA receptors in traumatic brain injury. 1989;244(4906):798-800.
20. Chamoun R, Suki D, Gopinath SP, et al. Role of extracellular glutamate measured by cerebral microdialysis in severe traumatic brain injury. *Neurosurg.* 2010;113(3):564-70.
21. Sun WL, Zhou L, Hazim R, et al. Effects of dopamine and NMDA receptors on cocaine-induced Fos expression in the striatum of Fischer rats. *Brain Res.* 2008;1243:1-9.
22. Brustovetsky T, Bolshakov A, Brustovetsky N. Calpain activation and Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger degradation occur downstream of calcium deregulation in hippocampal neurons exposed to excitotoxic glutamate. *J Neurosci Res.* 2010 ;88(6):1317-28.
23. Folkerts MM, Parks EA, Dedman JR, et al. Phosphorylation of calcium calmodulin-dependent protein kinase II following lateral fluid percussion brain injury in rats. *J Neurotrauma.* 2007;24(4):638-50.
24. Lu KT, Cheng NC, Wu CY, et al. NKCC1-mediated traumatic brain injury-induced brain edema and neuron death via Raf/MEK/MAPK cascade. *Crit Care Med.* 2008;36(3):917-22.
25. James W Bales , Amy K Wagner, Anthony E Kline, et al. Persistent cognitive dysfunction after traumatic brain injury: A dopamine hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33(7):981-1003.
26. Luo P, Fei F, Zhang L, et al. The role of glutamate receptors in traumatic brain injury: implications for postsynaptic density in pathophysiology. *Brain Res Bull.* 2011 85(6):313-20..
27. Girouard H, Wang G, Gallo EF, et al. NMDA receptor activation increases free radical production through nitric oxide and NOX2. *Neurosci.* 2009;29(8):2545-52.

28. R Sattler , Z Xiong, W Y Lu, et al .Specific coupling of NMDA receptor activation to nitric oxide neurotoxicity by PSD-95 protei. *Science* 1999;284(5421):1845-8.
29. Xiong Y, Gu Q, Peterson PL, et al.Mitochondrial dysfunction and calcium perturbation induced by traumatic brain injury.*JNeurotrauma*.1997;14(1):2334..
30. Lifshitz J, Sullivan PG, Hovda DA, et al.Mitochondrial damage and dysfunction in traumatic brain injury.*Mitochondrion*. 2004;4(5-6):705-13.
31. Kranthi Kumari Naga , Patrick G Sullivan, James W Geddes.High cyclophilin D content of synaptic mitochondria results in increased vulnerability to permeability transition.*J Neurosci*. 2007;27(28):7469-75.
32. Tsujimoto Y, Shimizu S. Role of the mitochondrial membrane permeability transition in cell death.*Apoptosis*. 2007;12(5):835-40.
33. Sullivan PG, Keller JN, Bussen WL, et al. Cytochrome c release and caspase activation after traumatic brain injury.*Brain Res*. 2002;949(1-2):88-96.
34. Ansari MA, Roberts KN, Scheff SW. Oxidative stress and modification of synaptic proteins in hippocampus after traumatic brain injury.*FreeRadic Biol Med*. 2008;45(4):443-52.
35. Lotocki G, de Rivero Vaccari JP, Perez ER, et al.Alterations in blood-brain barrier permeability to large and small molecules and leukocyte accumulation after traumatic brain injury: effects of post-traumatic hypothermia.*J Neurotrauma*. 2009;26(7):1123-34.
36. Morganti-Kossmann MC, Rancan M, Stahel PF, et al.Inflammatory response in acute traumatic brain injury: a double-edged sword.*CurrOpin Crit Care*. 2002;8(2):101-5.
37. Semple BD, Kossmann T, Morganti-Kossmann MC.J. Role of chemokines in CNS health and pathology: a focus on the CCL2/CCR2 and CXCL8/CXCR2 networks.*Cereb Blood Flow Metab*. 2010;30(3):459-73.
38. Carlos TM, Clark RS, Franicola-Higgins D, et al. Expression of endothelial adhesion molecules and recruitment of neutrophils after traumatic brain injury in rats.*J Leukoc Biol*. 1997;61(3):279-85.
39. Rancan M, Otto VI, Hans VH,et al. Upregulation of ICAM-1 and MCP-1 but not of MIP-2 and sensorimotor deficit in response to traumatic axonal injury in rats.*JNeurosci Res*. 2001;63(5):438-46..
40. Morganti-Kossmann MC, Satgunaseelan L, Bye N, et al. Modulation of immune response by head injury.*Injury*. 2007;38(12):1392-400.

41. Bye N, Carron S, Han X, Agyapomaa D, et al. Neurogenesis and glial proliferation are stimulated following diffuse traumatic brain injury in adult rats. *J Neurosci Res.* 2011;89(7):986-1000.
42. Gentleman SM, Leclercq PD, Moyes L, et al. Long-term intracerebral inflammatory response after traumatic brain injury. *Forensic Sci Int.* 2004;146(2-3):97-104.
43. Johnson VE, Stewart JE, Begbie FD, et al. Inflammation and white matter degeneration persist for years after a single traumatic brain injury. *Brain.* 2013;136(Pt 1):28-42.
44. Tang-Schomer MD, Patel AR, Baas PW, et al. Mechanical breaking of microtubules in axons during dynamic stretch injury underlies delayed elasticity, microtubule disassembly, and axon degeneration. *FASEB J.* 2010;24(5):1401-10.
45. Saatman KE, Abai B, Grosvenor A, et al. Traumatic axonal injury results in biphasic calpain activation and retrograde transport impairment in mice. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2003;23(1):34-42.
46. Büki A, Povlishock JT. All roads lead to disconnection? --Traumatic axonal injury revisited. *Acta Neurochir (Wien).* 2006;148(2):181-93; discussion 193-4.
47. Fawcett JW, Asher RA. The glial scar and central nervous system repair. *Brain Res Bull.* 1999;49(6):377-91.
48. Morgenstern D, Asher R, Fawcett J. Chondroitin sulphate proteoglycans in the CNS injury response. *Prog Brain Res.* 2002;137:313-32.
49. Pasterkamp RJ, Verhaagen J. Emerging roles for semaphorins in neural regeneration. *Brain Res Brain Res Rev.* 2001;35(1):36-54.
50. De Winter F, Holtmaat AJ, Verhaagen J. Neuropilin and class 3 semaphorins in nervous system regeneration. *J Adv Exp Med Biol.* 2002;515:115-39.
51. Winton MJ, Dubreuil CI, Lasko D, et al. Characterization of new cell permeable C3-like proteins that inactivate Rho and stimulate neurite outgrowth on inhibitory substrates. *J Biol Chem.* 2002;277(36):32820-9.
52. Filbin MTR. Capitulate development to promote axonal regeneration: good or bad approach? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2006;361(1473):1565-74.
53. Wang KC, Koprivica V, Kim JA, et al. Oligodendrocyte-myelin glycoprotein is a Nogo receptor ligand that inhibits neurite outgrowth. *Nature.* 2002;417(6892):941-4.
54. Park JB, Yiu G, Kaneko S, et al. TNF receptor family member, TROY, is a coreceptor with Nogo receptor in mediating the inhibitor activity of myelin inhibitors. *Neuron.* 2005;45(3):345-51.

55. Michelle Nash , Horia Pribiag, Alyson E Fournier, et al. Review Central nervous system regeneration inhibitors and their intracellular substrates. *Mol Neurobiol* 2009;(3):224-35.
56. Catherine I Dubreuil, Matthew J Winton, Lisa McKerracher. Rho activation patterns after spinal cord injury and the role of activated Rho in apoptosis in the central nervous system. *J Cell Biol* 2003;162(2):233-43.
57. Yagita Y, Kitagawa K, Sasaki T, et al. Rho-kinase activation in endothelial cells contributes to expansion of infarction after focal cerebral ischemia. *Neurosci Res.* 2007;85(11):2460-9.
58. Beer R, Franz G, Srinivasan A, et al. Temporal profile and cell subtype distribution of activated caspase-3 following experimental traumatic brain injury. *AJ Neurochem.* 2000;75(3):1264-73.
59. Grady MS, Charleston JS, Maris D, et al. Neuronal and glial cell number in the hippocampus after experimental traumatic brain injury: analysis by stereological estimation. *Neurotrauma.* 2003;20(10):929-41.
60. Smith DH, Chen XH, Pierce JE, et al. Progressive atrophy and neuron death for one year following brain trauma in the rat. *J Neurotrauma.* 1997;14(10):715-27.
61. Kawasaki H, Morooka T, Shimohama S, et al. Activation and involvement of p38 mitogen-activated protein kinase in glutamate-induced apoptosis in rat cerebellar granule cells. *J Biol Chem.* 1997;272(30):18518-21.
62. Raghupathi R. Cell death mechanisms following traumatic brain injury. *Brain Pathol.* 2004;14(2):215-22.
63. Zhao JB, Zhang Y, Li GZ, et al. Activation of JAK2/STAT pathway in cerebral cortex after experimental traumatic brain injury of rats. *Neurosci Lett.* 2011;498(2):147-52.
64. Clark RS, Kochanek PM, Chen M, et al. Increases in Bcl-2 and cleavage of caspase-1 and caspase-3 in human brain after head injury. *FASEB J.* 1999 ay;13(8):813-21..
65. Zhang X, Graham SH, Kochanek PM, et al. Caspase-8 expression and proteolysis in human brain after severe head injury. *FASEB J.* 2003;17(10):1367-9.
66. Deng Y, Thompson BM, Gao X, et al. Temporal relationship of peroxynitrite-induced oxidative damage, calpain-mediated cytoskeletal degradation and neurodegeneration after traumatic brain injury. *Exp Neurol.* 2007;205(1):154-65.
67. Hong SJ, Dawson TM, Dawson VL. Trends Nuclear and mitochondrial conversations in cell death: PARP-1 and AIF signaling. *Pharmacol Sci.* 2004;25(5):25964.
68. Mammis A, McIntosh TK, Maniker AH. Erythropoietin as a neuroprotective agent in traumatic brain injury Review. *Surg Neurol.* 2009May;71(5):52731.

69. Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, et al. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature*. 2008;451(7182):1069-75.
70. Maiuri MC, Zalckvar E, Kimchi A, et al. Self-eating and self-killing: crosstalk between autophagy and apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8(9):741-52.
71. Diskin T, Tal-Or P, Erlich S, et al. Closed head injury induces upregulation of Beclin 1 at the cortical site of injury. *Neurotrauma*. 2005 Jul;22(7):750-62.
72. Sakai K, Fukuda T, Iwadate K. Immunohistochemical analysis of the ubiquitin proteasome system and autophagy lysosome system induced after traumatic intracranial injury: association with time between the injury and death. *Am J Forensic Med Pathol*. 2014;35(1):384-4.
73. Au AK, Aneja RK, Bayır H, et al. Autophagy Biomarkers Beclin 1 and p62 are Increased in Cerebrospinal Fluid after Traumatic Brain Injury. *Neurocrit Care*. 2017 Jun;26(3):348-355.
74. Erlich S, Alexandrovich A, Shohami E, et al. Rapamycin is a neuroprotective treatment for traumatic brain injury. *Neurobiol Dis*. 2007;26(1):86-93.
75. Hang YB, Li SX, Chen XP, et al. Autophagy is activated and might protect neurons from degeneration after traumatic brain injury. *Neurosci Bull*. 2008;24(3):143-9.
76. Gao Y, Zhuang Z, Gao S, et al. Tetrahydrocurcumin reduces oxidative stress-induced apoptosis via the mitochondrial apoptotic pathway by modulating autophagy in rats after traumatic brain injury. *Am J Transl Res*. 2017;9(3):887-899.
77. Zhang L, Wang H, Fan Y, et al. Fucoxanthin provides neuroprotection in models of traumatic brain injury via the Nrf2-ARE and Nrf2-autophagy pathways. *Sci Rep*. 2017;7:46763.
78. Sarkar C, Zhao Z, Aungst S, et al. Impaired autophagy flux is associated with neuronal cell death after traumatic brain injury. *Autophagy*. 2014;10(12):2208-22.
79. Nadler V, Mechoulam R, Sokolovsky M. The non-psychotropic cannabinoid (+)-(3S,4S)-7-hydroxy-delta 6- tetrahydrocannabinol 1,1-dimethylheptyl (HU-211) attenuates N-methyl-D-aspartate receptor-mediated neurotoxicity in primary cultures of rat forebrain. *Neurosci Lett*. 1993;162(1-2):43-5.
80. Nadler V, Biegon A, Beit-Yannai E, et al. Ca accumulation in rat brain after closed head injury; attenuation by the novel neuroprotective agent HU-211. *Brain Res*. 1995;685(1-2):1-11.
81. Eshhar N, Striem S, Kohen R, et al. Neuroprotective and antioxidant activities of HU-211, a novel NMDA receptor antagonist. *Eur J Pharmacol*. 1995;283(1-3):19-29.

82. Shohami E, Gallily R, Mechoulam R, et al. Cytokine production in the brain following closed head injury: dexanabinol (HU-211) is a novel TNF- $\alpha$  inhibitor and an effective neuroprotectant. *Neuroimmunol.* 1997;72(2):169-77.
83. Makoto Goda, Mitsuo Isono, Minoru Fujiki, et al. Both MK801 and NBQX reduce the neuronal damage after impact-acceleration brain injury. *J Neurotrauma.* 2002;19(11):1445-56.
84. Imer M, Omay B, Uzunkol A, et al. Effect of magnesium, MK-801 and combination of magnesium and MK-801 on blood-brain barrier permeability and brain edema after experimental traumatic diffuse brain injury. *Neurol Res.* 2009;31(9):977-81.
85. Follett PL, Rosenberg PA, Volpe JJ, et al. NBQX attenuates excitotoxic injury in developing white matter. *Neurosci.* 2000;20(24):9235-41.
86. Makoto Goda, Mitsuo Isono, Minoru Fujiki, et al. Both MK801 and NBQX reduce the neuronal damage after impact-acceleration brain injury. *J Neurotrauma.* 2002;19(11):1445-56.
87. Maas AI, Roozenbeek B, Manley GT. Clinical trials in traumatic brain injury: past experience and current developments. *Neurotherapeutics.* 2010 Jan;7(1):115-26.
88. Jain KK. Neuroprotection in traumatic brain injury. *Drug Discov Today.* 2008;13(23-24):1082-9.
89. Hardingham GE, Fukunaga Y, Bading H. Extrasynaptic NMDARs oppose synaptic NMDARs by triggering CREB shut-off and cell death pathways. *Nat Neurosci.* 2002;5(5):405-14.
90. Hardingham GE. Biochem Coupling of the NMDA receptor to neuroprotective and neurodestructive events. *Soc Trans.* 2009;37(Pt 6):1147-60.
91. Liu Y, Wong TP, Aarts M, et al. NMDA receptor subunits have differential roles in mediating excitotoxic neuronal death both in vitro and in vivo. *J Neurosci.* 2007;27(11):2846-57.
92. Kawamura M, Nakajima W, Ishida A, et al. Calpain inhibitor MDL 28170 protects hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats by inhibition of both apoptosis and necrosis. *G. Brain Res.* 2005;1037(1-2):59-69.
93. Thompson CK, Brenowitz EA. Neuroprotective effects of testosterone in a naturally occurring model of neurodegeneration in the adult avian song control system. *J Comp Neurol.* 2010;518(23):4760-70.

94. Kulbe JR, Singh IN, Wang JA, et al. Continuous Infusion of Phenyelzine, Cyclosporine A, or Their Combination: Evaluation of Mitochondrial Bioenergetics, Oxidative Damage, and Cytoskeletal Degradation following Severe Controlled Cortical Impact Traumatic Brain Injury in Rats. *J Neurotrauma*. 2018;35(11):1280-1293.
95. Sullivan PG, Rabchevsky AG, Waldmeier PC, et al. Mitochondrial permeability transition in CNS trauma: cause or effect of neuronal cell death? *J Neurosci Res*. 2005;79(1-2):231-9.
96. Turkoglu OF, Eroglu H, Gurcan O, et al. Local administration of chitosan microspheres after traumatic brain injury in rats: a new challenge for cyclosporine--a delivery. *Br J Neurosurg*. 2010 Oct;24(5):578-83.
97. Mazzeo AT, Brophy GM, Gilman CB, et al. Safety and tolerability of cyclosporin a in severe traumatic brain injury patients: results from a prospective randomized trial. *J Neurotrauma*. 2009;26(12):2195-206.
98. Thompson H, Bakshi A. Methylprednisolone was associated with an increase in death after head injury. *Evid Based Nurs*. 2005;8(2):51.
99. 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(6):1393-9.
100. Bye N, Habgood MD, Callaway JK, et al. Transient neuroprotection by minocycline following traumatic brain injury is associated with attenuated microglial activation but no changes in cell apoptosis or neutrophil infiltration. *Exp Neurol*. 2007;204(1):220-33.
101. Choi Y, Kim HS, Shin KY, et al. Minocycline attenuates neuronal cell death and improves cognitive impairment in Alzheimer's disease models. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(11):2393-404.
102. Parachikova A, Vasilevko V, Cribbs DH, et al. Reductions in amyloid-beta-derived neuroinflammation, with minocycline, restore cognition but do not significantly affect tau hyperphosphorylation. *J Alzheimers Dis*. 2010;21(2):527-42.
103. Garrido-Mesa N, Zarzuelo A, Gálvez J. Minocycline: far beyond an antibiotic. *Br J Pharmacol*. 2013;169(2):337-52.
104. Homsí S, Federico F, Croci N, et al. Minocycline effects on cerebral edema: relations with inflammatory and oxidative stress markers following traumatic brain injury in mice. *Brain Res*. 2009;1291:122-32.

105. 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(6):1393-9;
106. Kovesdi E, Kamnaksh A, Wingo D, et al. Acute minocycline treatment mitigates the symptoms of mild blast-induced traumatic brain injury. *Front Neurol*. 2012 ;3111.
107. Brines ML, Ghezzi P, Keenan S, et al. Erythropoietin crosses the blood-brain barrier to protect against experimental brain injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(19):10526-31.
108. Fujitani Y, Hibi M, Fukada T, et al. An alternative pathway for STAT activation that is mediated by the direct interaction between JAK and STAT. *Oncogene*. 1997;14(7):751-61.
109. Mammis A, McIntosh TK, Maniker AH. Erythropoietin as a neuroprotective agent in traumatic brain injury. *Surg Neurol*. 2009;71(5):527-31.
110. I Yatsiv, N Grigoriadis, C Simeonidou, et al. Erythropoietin is neuroprotective, improves functional recovery, and reduces neuronal apoptosis and inflammation in a rodent model of experimental closed head injury. *FASEB J*. 2005;19(12):1701-3.
111. Xiong Y, Mahmood A, Qu C, et al. Erythropoietin improves histological and functional outcomes after traumatic brain injury in mice in the absence of the neural erythropoietin receptor. *J Neurotrauma*. 2010;27(1):205-15.
112. Nichol A, French C, Little L, et al. EPO-KEK Investigators; ANZICS Clinical Trials Group. Erythropoietin in traumatic brain injury (EPO-TBI): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10012):2499-506.
113. Hongtao Wu, Dunyue Lu, Hao Jiang, et al. Simvastatin-mediated upregulation of VEGF and BDNF, activation of the PI3K/Akt pathway, and increase of neurogenesis are associated with therapeutic improvement after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2008;25(2):130-9.
114. Sun C, Hu Y, Chu Z, et al. The effect of brain-derived neurotrophic factor on angiogenesis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2009;29(2):139-43..
115. Burke MA, Mobley WC, Cho J, et al. Loss of developing cholinergic basal forebrain neurons following excitotoxic lesions of the hippocampus: rescue by neurotrophins. *Exp Neurol*. 1994;130(2):178-95.
116. W R Schäbitz, S Schwab, M Spranger, et al. Intraventricular brain-derived neurotrophic factor reduces infarct size after focal cerebral ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1997;17(5):500-6.



117. Namiki J, Kojima A, Tator C. Effect of brain-derived neurotrophic factor, nerve growth factor, and neurotrophin-3 on functional recovery and regeneration after spinal cord injury in adult rats. *J Neurotrauma*. 2000;17(12):1219-31.
118. Chiaretti A, Barone G, Riccardi R, et al. NGF, DCX, and NSE upregulation correlates with severity and outcome of head trauma in children. *Neurology*. 2009;72(7):609-16.
119. Nagamoto-Combs K, McNeal DW, Morecraft RJ, et al. Prolonged microgliosis in the rhesus monkey central nervous system after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2007;24(11):1719-42.
120. Aktories K, Just I. Clostridial Rho-inhibiting protein toxins. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2005;291:113-45.
121. Huelsenbeck SC, Rohrbeck A, Handreck A, et al. C3 peptide promotes axonal regeneration and functional motor recovery after peripheral nerve injury. *Neurotherapeutics*. 2012;9(1):185-98.
122. Boato F, Hendrix S, Huelsenbeck SC, et al. C3 peptide enhances recovery from spinal cord injury by improved regenerative growth of descending fiber tracts. *J Cell Sci*. 2010;123(Pt 10):1652-62.
123. Lord-Fontaine S, Yang F, Diep Q, et al. Local inhibition of Rho signaling by cell-permeable recombinant protein BA-210 prevents secondary damage and promotes functional recovery following acute spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2008;25(11):1309-22.
124. Catherine I Dubreuil, Matthew J Winton, Lisa McKerracher. Rho activation patterns after spinal cord injury and the role of activated Rho in apoptosis in the central nervous system. *J Cell Biol*. 2003;162(2):233-43.
125. McKerracher L, Guertin P. Rho as a target to promote repair: translation to clinical studies with cethrin. *Curr Pharm Des*. 2013;19(24):4400-10.
126. Zhu HY, Guo HF, Hou HL, et al. Increased expression of the Nogo receptor in the hippocampus and its relation to the neuropathology in Alzheimer's disease. *Hum Pathol*. 2007;38(3):426-34.
127. Yu P, Huang L, Zou J, et al. DNA vaccine against NgR promotes functional recovery after spinal cord injury in adult rats. *Brain Res*. 2007;1147:66-76.
128. Fawcett JW. Novel strategies for protection and repair of the central nervous system. *Clin Med (Lond)*. 2006;6(6):598-603.

129. Lin R, Kwok JC, Crespo D, et al. Chondroitinase ABC has a long-lasting effect on chondroitin sulphate glycosaminoglycan content in the injured rat brain. *J Neurochem.* 2008;104(2):400-8.
130. Yick LW, Cheung PT, So KF, et al. Axonal regeneration of Clarke's neurons beyond the spinal cord injury scar after treatment with chondroitinase ABC. *Exp Neurol.* 2003;182(1):160-8.
131. Barritt AW, Davies M, Marchand F, et al. Chondroitinase ABC promotes sprouting of intact and injured spinal systems after spinal cord injury. *J Neurosci.* 2006;26(42):10856-67.
132. Sanchez-Ramos J, Song S, Cardozo-Pelaez F, et al. Adult bone marrow stromal cells differentiate into neural cells in vitro. *Exp Neurol.* 2000;164(2):247-56.
133. Asim Mahmood, Dunyue Lu, Michael Chopp. Marrow stromal cell transplantation after traumatic brain injury promotes cellular proliferation within the brain. *Neurosurgery.* 2004;55(5):1185-93.
134. Galindo LT, Filippo TR, Semedo P, et al. Mesenchymal stem cell therapy modulates the inflammatory response in experimental traumatic brain injury. *Neurol Res Int.* 2011;2011:564089.
135. Kim SU, de Vellis J. Stem cell-based cell therapy in neurological diseases: a review. *J Neurosci Res.* 2009;87(10):2183-200.
136. Peter Riess, Chen Zhang, Kathryn E Saatman, et al. Transplanted neural stem cells survive, differentiate, and improve neurological motor function after experimental traumatic brain injury. *Neurosurgery.* 2002;51(4):1043-52.
137. Skardelly M, Gaber K, Burdack S, et al. Long-term benefit of human fetal neuronal progenitor cell transplantation in a clinically adapted model after traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2011;28(3):401-14.
- 138 Cox, Jr., Charles S. (Ed.) *Progenitor Cell Therapy for Neurological Injury*
- 139 Tian C, Wang X, Wang L, et al. Autologous bone marrow mesenchymal stem cell therapy in the subacute stage of traumatic brain injury by lumbar puncture. *Exp Clin Transplant.* 2013;11(2):176-81.
- 140 Das M, Mayilsamy K, Mohapatra SS, et al. Mesenchymal stem cell therapy for the treatment of traumatic brain injury: progress and prospects. *Rev Neurosci.* 2019 Nov 26;30(8):839-855. doi: 10.1515/revneuro-2019-0002.
- 141 Chen JL, Guo ZK, Xu C, et al. Mesenchymal stem cells suppress allogeneic T cell responses by secretion of TGF-beta1. 2002 Aug;10(4):285-8. PMID: 12513758 Chinese.

- 142 Zhang Y, Chopp M, Meng Y, et al. Effect of exosomes derived from multipotent mesenchymal stromal cells on functional recovery and neurovascular plasticity in rats after traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2015 Apr;122(4):856-67. doi: 10.3171/2014.11.JNS14770.
- 143 Kim N, Cho SG. Overcoming immunoregulatory plasticity of mesenchymal stem cells for accelerated clinical applications. *Int J Hematol.* 2016 Feb;103(2):129-37. doi: 10.1007/s12185-015-1918-6
- 144 Schneider A, Simons M. Exosomes: vesicular carriers for intercellular communication in neurodegenerative disorders. *Cell Tissue Res.* 2013 Apr;352(1):33-47. doi: 10.1007/s00441-012-1428-2.
- 145 Taylor DD, Gercel-Taylor C. Exosome platform for diagnosis and monitoring of traumatic brain injury. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2014 Sep 26;369(1652):20130503. doi: 10.1098/rstb.2013.0503.
- 146 Simeoli R, Montague K, Jones HR, et al. Exosomal cargo including microRNA regulates sensory neuron to macrophage communication after nerve trauma. *Nat Commun.* 2017 Nov 24;8(1):1778. doi: 10.1038/s41467-017-01841-5.
- 147 Li D, Huang S, Zhu J, et al. Exosomes from MiR-21-5p-Increased Neurons Play a Role in Neuroprotection by Suppressing Rab11a-Mediated Neuronal Autophagy In Vitro After Traumatic Brain Injury. *Med Sci Monit.* 2019;25:1871-1885. Published 2019 Mar 12. doi:10.12659/MSM.915727
- 148 Xin H, Katakowski M, Wang F, et al. MicroRNA cluster miR-17-92 Cluster in Exosomes Enhance Neuroplasticity and Functional Recovery After Stroke in Rats. *Stroke.* 2017 Mar;48(3):747-753. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015204.
- 149 Xu B, Zhang Y, Du XF, et al. Neurons secrete miR-132-containing exosomes to regulate brain vascular integrity. *Cell Res.* 2017 Jul;27(7):882-897. doi: 10.1038/cr.2017.62. Epub 2017 Apr 21
- 150 Jha RM, Kochanek PM. A Precision Medicine Approach to Cerebral Edema and Intracranial Hypertension after Severe Traumatic Brain Injury: Quo Vadis? *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018 Nov 7;18(12):105. doi: 10.1007/s11910-018-0912-9.
- 151 Simard JM, Kent TA, Chen M, et al. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neurol.* 2007 Mar;6(3):258-68. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70055-8.

- 152 Winkler EA, Minter D, Yue JK, et al. Cerebral Edema in Traumatic Brain Injury: Pathophysiology and Prospective Therapeutic Targets. *Neurosurg Clin N Am*. 2016 Oct;27(4):473-88. doi: 10.1016/j.nec.2016.05.008.
- 153 Stocchetti N, Maas AI. Traumatic intracranial hypertension. *N Engl J Med*. 2014 Sep 4;371(10):972. doi: 10.1056/NEJMc1407775.
- 154 Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *J Neurosurgery*. 2017 Jan 1;80(1):6-15. doi: 10.1227/NEU.0000000000001432.
- 155 Narayan RK, Kishore PR, Becker DP, et al. Intracranial pressure: to monitor or not to monitor? A review of our experience with severe head injury. *J Neurosurg*. 1982 May;56(5):650-9. doi:10.3171/jns.1982.56.5.0650.
- 156 Vik A, Nag T, Fredriksli OA, et al. Relationship of "dose" of intracranial hypertension to outcome in severe traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2008 Oct;109(4):678-84. doi:10.3171/JNS/2008/109/10/0678.
- 157 Stiver SI. Complications of decompressive craniectomy for traumatic brain injury. *Neurosurg Focus*. 2009 Jun;26(6): E7. doi: 10.3171/2009.4.FOCUS 0965.
- 158 Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, et al. DECRA Trial Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2011 Apr 21;364(16):1493-502. doi: 10.1056/NEJMoa1102077. Epub 2011 Mar 25.
- 159 Hutchinson PJ, Kolias AG, Timofeev IS, et al. RESCUE icp Trial Collaborators. Trial of Decompressive Craniectomy for Traumatic Intracranial Hypertension. *N Engl J Med*. 2016 Sep 22;375(12):1119-30. doi: 10.1056/NEJMoa1605215.
- 160 Andrews PJ, Sinclair HL, Rodriguez A, et al. Eurotherm3235 Trial Collaborators. Hypothermia for Intracranial Hypertension after Traumatic Brain Injury. *N Engl J Med*. 2015 Dec 17;373(25):2403-12. doi: 10.1056/NEJMoa1507581.
- 161 Gottlieb M, Bailitz J. Does Mannitol Reduce Mortality From Traumatic Brain Injury? *Ann Emerg Med*. 2016 Jan;67(1):83-5. doi: 10.1016/j.annemergmed.2015.06.027.
- 162 Jha RM, Kochanek PM. A Precision Medicine Approach to Cerebral Edema and Intracranial Hypertension after Severe Traumatic Brain Injury: Quo Vadis? *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018 Nov 7;18(12):105. doi: 10.1007/s11910-018-0912-9.
- 163 Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *J Neurosurgery*. 2017 Jan 1;80(1):6-15. doi: 10.1227/NEU.0000000000001432.

- 164 Hudak AM, Peng L, Marquez de la Plata C, et al. Cytotoxic and vasogenic cerebral oedema in traumatic brain injury: assessment with FLAIR and DWI imaging. *Brain Inj.* 2014;28(12):1602-9. doi: 10.3109/02699052.2014.936039.
- 165 Ito J, Marmarou A, Barzó P, et al. Characterization of edema by diffusion-weighted imaging in experimental traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 1996 Jan;84(1):97-103. doi: 10.3171/jns.1996.84.1.0097.
- 166 Stokum JA, Gerzanich V, Simard JM. Molecular pathophysiology of cerebral edema. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016 Mar;36(3):513-38. doi: 10.1177/0271678X15617172.
- 167 Simard JM, Kent TA, Chen M, et al. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neurol.* 2007 Mar;6(3):258-68. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70055-8.
- 168 Zhang J, Pu H, Zhang H, et al. Inhibition of Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> cotransporter attenuates blood-brain-barrier disruption in a mouse model of traumatic brain injury. *Neurochem Int.* 2017 Dec;111:23-31. doi: 10.1016/j.neuint.2017.05.020.
- 169 Jayakumar AR, Panickar KS, Curtis KM, et al. Na-K-Cl cotransporter-1 in the mechanism of cell swelling in cultured astrocytes after fluid percussion injury. *J Neurochem.* 2011 May;117(3):437-48. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07211.x.
- 170 Lu KT, Huang TC, Tsai YH, et al. Transient receptor potential vanilloid type 4 channels mediate Na-K-Cl-co-transporter-induced brain edema after traumatic brain injury. *J Neurochem.* 2017 Mar;140(5):718-727. doi: 10.1111/jnc.13920.
- 171 Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin water channels in the nervous system. *Nat Rev Neurosci.* 2013 Apr;14(4):265-77. doi: 10.1038/nrn3468.
- 172 Filippidis AS, Carozza RB, ReKate HL. Aquaporins in Brain Edema and Neuropathological Conditions. *Int J Mol Sci.* 2016 Dec 28;18(1):55. doi: 10.3390/ijms18010055.
- 173 Hubbard JA, Szu JI, Binder DK. The role of aquaporin-4 in synaptic plasticity, memory and disease. *Brain Res Bull.* 2018 Jan; 136:118-129. doi: 10.1016/j.brainresbull.2017.02.011.
- 174 Iliff JJ, Chen MJ, Plog BA, et al. Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury. *J Neurosci.* 2014 Dec 3;34(49):16180-93. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3020-14.2014.
- 175 Cartagena CM, Phillips KL, Tortella FC, et al. Molecular and temporal alterations in aquaporin and transcription factor HIF1 $\alpha$  expression following penetrating ballistic-like brain injury (PBBi). *Cell Neurosci.* 2014 May;60:81-7. doi: 10.1016/j.mcn.2014.04.005.

- 176 Ke C, Poon WS, Ng HK, Pang JC, et al. Heterogeneous responses of aquaporin-4 in oedema formation in a replicated severe traumatic brain injury model in rats. *Neurosci Lett*. 2001 Mar 23;301(1):21-4. doi: 10.1016/s0304-3940(01)01589-0.
- 177 Kiening KL, van Landeghem FK, Schreiber S, et al. Decreased hemispheric Aquaporin-4 is linked to evolving brain edema following controlled cortical impact injury in rats. *Neurosci Lett*. 2002 May 17;324(2):105-8. doi: 10.1016/s0304-3940(02)00180-5.
- 178 Zhang C, Chen J, Lu H. Expression of aquaporin-4 and pathological characteristics of brain injury in a rat model of traumatic brain injury. *Mol Med Rep*. 2015 Nov;12(5):7351-7. doi: 10.3892/mmr.2015.4372.
- 179 Lopez-Rodriguez AB, Acáz-Fonseca E, Viveros MP, et al. Changes in cannabinoid receptors, aquaporin 4 and vimentin expression after traumatic brain injury in adolescent male mice. Association with edema and neurological deficit. *PLoS One*. 2015 Jun 3;10(6):e0128782. doi: 10.1371/journal.pone.0128782. eCollection 2015.
- 180 Ren Z, Iliff JJ, Yang L, et al. 'Hit & Run' model of closed-skull traumatic brain injury (TBI) reveals complex patterns of post-traumatic AQP4 dysregulation. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013 Jun;33(6):834-45. doi: 10.1038/jcbfm.2013.30.
- 181 Patel AD, Gerzanich V, Geng Z, et al. Glibenclamide reduces hippocampal injury and preserves rapid spatial learning in a model of traumatic brain injury. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2010 Dec;69(12):1177-90. doi: 10.1097/NEN.0b013e3181fbf6d6.
- 182 Simard JM, Chen M, Tarasov KV, et al. Newly expressed SUR1-regulated NC(Ca-ATP) channel mediates cerebral edema after ischemic stroke. *Nat Med*. 2006 Apr;12(4):433-40. doi: 10.1038/nm1390. Epub 2006 Mar 19.
- 183 Simard JM, Woo SK, Schwartzbauer GT, et al. Sulfonylurea receptor 1 in central nervous system injury: a focused review. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012 Sep;32(9):1699-717. doi: 10.1038/jcbfm.2012.91. Epub 2012 Jun 20.
- 184 Stokum JA, Gerzanich V, Simard JM. Molecular pathophysiology of cerebral edema. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016 Mar;36(3):513-38. doi: 10.1177/0271678X15617172.
- 185 Simard JM, Kent TA, Chen M, et al. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neurol*. 2007 Mar;6(3):258-68. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70055-8.
- 186 Jha RM, Puccio AM, Okonkwo DO, et al. ABCC8 Single Nucleotide Polymorphisms are Associated with Cerebral Edema in Severe TBI. *Neurocrit Care*. 2017 Apr;26(2):213-224. doi: 10.1007/s12028-016-0309-z.

- 187 Martínez-Valverde T, Vidal-Jorge M, Martínez-Saez E, et al. Sulfonylurea Receptor 1 in Humans with Post-Traumatic Brain Contusions. *J Neurotrauma*. 2015 Oct 1;32(19):1478-87. doi: 10.1089/neu.2014.3706.
- 188 Gu L, Liu X, Yang Y, et al. ASICs aggravate acidosis-induced injuries during ischemic reperfusion. *Neurosci Lett*. 2010 Jul 19;479(1):63-8. doi: 10.1016/j.neulet.2010.05.029.
- 189 Yermolaieva O, Leonard AS, Schnizler MK, et al. Extracellular acidosis increases neuronal cell calcium by activating acid-sensing ion channel 1a. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Apr 27;101(17):6752-7. doi: 10.1073/pnas.0308636100.
- 190 Li M, Kratzer E, Inoue K, et al. Developmental change in the electrophysiological and pharmacological properties of acid-sensing ion channels in CNS neurons. *J Physiol*. 2010 Oct 15;588(Pt 20):3883-900. doi: 10.1113/jphysiol.2010.192922.
- 191 Chodobski A, Zink BJ, Szmydynger-Chodobska J. Blood-brain barrier pathophysiology in traumatic brain injury. *Transl Stroke Res*. 2011 Dec;2(4):492-516. doi: 10.1007/s12975-011-0125-x.
- 192 Collard CD, Park KA, Montalto MC, et al. Neutrophil-derived glutamate regulates vascular endothelial barrier function. *J Biol Chem*. 2002 Apr 26;277(17):14801-11. doi: 10.1074/jbc.M110557200. Epub 2002 Feb 14.
- 193 Domoki F, Kis B, Gáspár T, et al. Cerebrovascular endothelial cells are resistant to L-glutamate. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008 Oct;295(4):R1099-108. doi: 10.1152/ajpregu.90430.2008.
- 194 Parfenova H, Basuroy S, Bhattacharya S, et al. Glutamate induces oxidative stress and apoptosis in cerebral vascular endothelial cells: contributions of HO-1 and HO-2 to cytoprotection. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2006 May;290(5):C1399-410. doi: 10.1152/ajpcell.00386.2005.
- 195 Krieg SM, Trabold R, Plesnila N. Time-Dependent Effects of Arginine-Vasopressin V1 Receptor Inhibition on Secondary Brain Damage after Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2017 Apr 1;34(7):1329-1336. doi: 10.1089/neu.2016.4514.
- 196 Marmarou CR, Liang X, Abidi NH, et al. Selective vasopressin-1a receptor antagonist prevents brain edema, reduces astrocytic cell swelling and GFAP, V1aR and AQP4 expression after focal traumatic brain injury. *Brain Res*. 2014 Sep 18;1581:89-102. doi: 10.1016/j.brainres.2014.06.005.
- 197 Kleindienst A, Dunbar JG, Glisson R, et al. The role of vasopressin V1A receptors in cytotoxic brain edema formation following brain injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013 Jan;155(1):151-64. doi: 10.1007/s00701-012-1558-z.

- 198 Rauen K, Trabold R, Brem C, et al. Arginine vasopressin V1a receptor-deficient mice have reduced brain edema and secondary brain damage following traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2013 Aug 15;30(16):1442-8. doi: 10.1089/neu.2012.2807.
- 199 Filippidis AS, Liang X, Wang W, et al. Real-time monitoring of changes in brain extracellular sodium and potassium concentrations and intracranial pressure after selective vasopressin-1a receptor inhibition following focal traumatic brain injury in rats. *J Neurotrauma*. 2014 Jul 15;31(14):1258-67. doi: 10.1089/neu.2013.3063.
- 200 Allen CJ, Subhawong TK, Hanna MM, et al. Does Vasopressin Exacerbate Cerebral Edema in Patients with Severe Traumatic Brain Injury? *Am Surg*. 2018 Jan 1;84(1):43-50.
- 201 Katayama Y, Kawamata T. Edema fluid accumulation within necrotic brain tissue as a cause of the mass effect of cerebral contusion in head trauma patients. *Acta Neurochir Suppl*. 2003;86:323-7. doi: 10.1007/978-3-7091-0651-8\_69.
- 202 Readnower RD, Chavko M, Adeeb S, et al. Increase in blood-brain barrier permeability, oxidative stress, and activated microglia in a rat model of blast-induced traumatic brain injury. *J Neurosci Res*. 2010 Dec;88(16):3530-9. doi: 10.1002/jnr.22510.
- 203 Shetty AK, Mishra V, Kodali M, et al. Blood brain barrier dysfunction and delayed neurological deficits in mild traumatic brain injury induced by blast shock waves. *Front Cell Neurosci*. 2014 Aug 13;8:232. doi: 10.3389/fncel.2014.00232. eCollection 2014.
- 204 Yeoh S, Bell ED, Monson KL. Distribution of blood-brain barrier disruption in primary blast injury. *Ann Biomed Eng*. 2013 Oct;41(10):2206-14. doi: 10.1007/s10439-013-0805-7.
- 205 Jassam YN, Izzy S, Whalen M, et al. J. Neuroimmunology of Traumatic Brain Injury: Time for a Paradigm Shift. *Neuron*. 2017 Sep 13;95(6):1246-1265. doi: 10.1016/j.neuron.2017.07.010.
- 206 Simon DW, McGeachy MJ, Bayır H, et al. The far-reaching scope of neuroinflammation after traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol*. 2017 Mar;13(3):171-191. doi: 10.1038/nrneurol.2017.13.
- 207 Alluri H, Wilson RL, Anasooya Shaji C, et al. Melatonin Preserves Blood-Brain Barrier Integrity and Permeability via Matrix Metalloproteinase-9 Inhibition. *PLoS One*. 2016 May 6;11(5):e0154427. doi: 10.1371/journal.pone.0154427. eCollection 2016.
- 208 Guilfoyle MR, Carpenter KL, Helmy A, et al. Matrix Metalloproteinase Expression in Contusional Traumatic Brain Injury: A Paired Microdialysis Study. *J Neurotrauma*. 2015 Oct 15;32(20):1553-9. doi: 10.1089/neu.2014.3764.



- 209 Hadass O, Tomlinson BN, Gooyit M, et al. Selective inhibition of matrix metalloproteinase-9 attenuates secondary damage resulting from severe traumatic brain injury. *PLoS One*. 2013 Oct 23;8(10):e76904. doi: 10.1371/journal.pone.0076904. eCollection 2013.
- 210 Rosenberg GA, Yang Y. Vasogenic edema due to tight junction disruption by matrix metalloproteinases in cerebral ischemia. *Neurosurg Focus*. 2007 May 15;22(5):E4. doi:10.3171/foc.2007.22.5.5.
- 211 Laird MD, Shields JS, Sukumari-Ramesh S, et al. High mobility group box protein-1 promotes cerebral edema after traumatic brain injury via activation of toll-like receptor 4. *Glia*. 2014 Jan;62(1):26-38. doi: 10.1002/glia.22581.
- 212 Morganti-Kossmann MC, Hans VH, Lenzlinger PM, et al. TGF-beta is elevated in the CSF of patients with severe traumatic brain injuries and parallels blood-brain barrier function. *Neurotrauma*. 1999 Jul;16(7):617-28. doi: 10.1089/neu.1999.16.617.
- 213 Buttram SD, Wisniewski SR, Jackson EK, et al. Multiplex assessment of cytokine and chemokine levels in cerebrospinal fluid following severe pediatric traumatic brain injury: effects of moderate hypothermia. *J Neurotrauma*. 2007 Nov;24(11):1707-17. doi: 10.1089/neu.2007.0349.
- 214 Helmy A, Carpenter KL, Menon DK, et al. The cytokine response to human traumatic brain injury: temporal profiles and evidence for cerebral parenchymal production. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011 Feb;31(2):658-70. doi: 10.1038/jcbfm.2010.142.
- 215 Woodcock TM, Frugier T, Nguyen TT, et al. The scavenging chemokine receptor ACKR2 has a significant impact on acute mortality rate and early lesion development after traumatic brain injury. *PLoS One*. 2017 Nov 27;12(11):e0188305. doi: 10.1371/journal.pone.0188305. eCollection 2017.
- 216 Corrigan F, Mander KA, Leonard AV, et al. Neurogenic inflammation after traumatic brain injury and its potentiation of classical inflammation. *J Neuroinflammation*. 2016 Oct 11;13(1):264. doi: 10.1186/s12974-016-0738-9.
- 217 Semple BD, Trivedi A, Gimlin K, et al. Neutrophil elastase mediates acute pathogenesis and is a determinant of long-term behavioral recovery after traumatic injury to the immature brain. *Neurobiol Dis*. 2015 Feb;74:263-80. doi: 10.1016/j.nbd.2014.12.003. Epub 2014 Dec 9.
- 218 da Fonseca AC, Matias D, Garcia C, et al. The impact of microglial activation on blood-brain barrier in brain diseases. *Front Cell Neurosci*. 2014 Nov 3;8:362. doi: 10.3389/fncel.2014.00362. eCollection 2014.

- 219 Chodobski A, Chung I, Koźniewska E, et al. Early neutrophilic expression of vascular endothelial growth factor after traumatic brain injury. *Neuroscience*. 2003;122(4):853-67. doi:10.1016/j.neuroscience.2003.08.055.
- 220 Suzuki R, Fukai N, Nagashijma G, et al. Very early expression of vascular endothelial growth factor in brain oedema tissue associated with brain contusion. *Acta Neurochir Suppl*. 2003;86:277-9. doi: 10.1007/978-3-7091-0651-8\_60.
- 221 Argaw AT, Gurfein BT, Zhang Y, et al. VEGF-mediated disruption of endothelial CLN-5 promotes blood-brain barrier breakdown. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Feb 10;106(6):1977-82. doi: 10.1073/pnas.0808698106.
- 222 Murakami T, Felinski EA, Antonetti DA. Occludin phosphorylation and ubiquitination regulate tight junction trafficking and vascular endothelial growth factor-induced permeability. *J Biol Chem*. 2009 Jul 31;284(31):21036-46. doi: 10.1074/jbc.M109.016766.
- 223 Wang W, Dentler WL, Borchardt RT. VEGF increases BMEC monolayer permeability by affecting occludin expression and tight junction assembly. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001 Jan;280(1):H434-40. doi: 10.1152/ajpheart.2001.280.1.H434.
- 224 Thau-Zuchman O, Shohami E, Alexandrovich AG, et al. Vascular endothelial growth factor increases neurogenesis after traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010 May;30(5):1008-16. doi:10.1038/jcbfm.2009.271.
- 225 Zhao BQ, Wang S, Kim HY, et al. Role of matrix metalloproteinases in delayed cortical responses after stroke. *Nat Med*. 2006 Apr;12(4):441-5. doi: 10.1038/nm1387. Epub 2006 Mar 26.
- 226 Roberts DJ, Jenne CN, Léger C, et al. Association between the cerebral inflammatory and matrix metalloproteinase responses after severe traumatic brain injury in humans. *J Neurotrauma*. 2013 Oct 15;30(20):1727-36. doi: 10.1089/neu.2012.2842.
- 227 Sharma R, Rosenberg A, Bennett ER, et al. A blood-based biomarker panel to risk-stratify mild traumatic brain injury. *PLoS One*. 2017 Mar 29;12(3):e0173798. doi: 10.1371/journal.pone.0173798. eCollection 2017.
- 228 Zhang S, Kojic L, Tsang M, et al. Distinct roles for metalloproteinases during traumatic brain injury. *Neurochem Int*. 2016 Jun;96:46-55. doi: 10.1016/j.neuint.2016.02.013.
- 229 Guilfoyle MR, Carpenter KL, Helmy A, et al. Matrix Metalloproteinase Expression in Contusional Traumatic Brain Injury: A Paired Microdialysis Study. *J Neurotrauma*. 2015 Oct 15;32(20):1553-9. doi: 10.1089/neu.2014.3764.

- 230 Vajtr D, Benada O, Kukacka J, et al. Correlation of ultrastructural changes of endothelial cells and astrocytes occurring during blood brain barrier damage after traumatic brain injury with biochemical markers of BBB leakage and inflammatory response. *Physiol Res.* 2009;58(2):263-268. doi: 10.33549/physiolres.931253
- 231 Nwachuku EL, Puccio AM, Adeboye A, et al. Time course of cerebrospinal fluid inflammatory biomarkers and relationship to 6-month neurologic outcome in adult severe traumatic brain injury. *Clin Neurol Neurosurg.* 2016 Oct;149:1-5. doi:10.1016/j.clineuro.2016.06.009
- 232 Jha R, Battey W, Pham L, et al. Fluid-attenuated inversion recovery hyperintensity correlates with matrix metalloproteinase-9 level and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2014 Apr;45(4):1040-5. doi: 0.1161/STROKEAHA.113.004627.
- 233 Kimberly WT, Battey TW, Pham L, et al. Glyburide is associated with attenuated vasogenic edema in stroke patients. *Neurocrit Care.* 2014 Apr;20(2):193-201. doi: 10.1007/s12028-013-9917-z.
- 234 Sheth KN, Elm JJ, Molyneaux BJ, et al. Safety and efficacy of intravenous glyburide on brain swelling after large hemispheric infarction (GAMES-RP): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial.
- 235 Donkin JJ, Nimmo AJ, Cernak I, et al. Substance P is associated with the development of brain edema and functional deficits after traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009 Aug;29(8):1388-98. doi: 10.1038/jcbfm.2009.63.
- 236 Zacest AC, Vink R, Manavis J, et al. Substance P immunoreactivity increases following human traumatic brain injury. *Acta Neurochir Suppl.* 2010;106:211-6. doi: 10.1007/978-3-211-98811-4\_39.
- 237 Lorente L, Martín MM, Almeida T, et al. Serum substance P levels are associated with severity and mortality in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care.* 2015 Apr 27;19(1):192. doi: 10.1186/s13054-015-0911-z.
- 238 Panickar KS, Jayakumar AR, Norenberg MD. Differential response of neural cells to trauma-induced free radical production in vitro. *Neurochem Res.* 2002 Feb;27(1-2):161-6. doi: 10.1023/a:1014875210852.
- 239 Lu KT, Huang TC, Tsai YH, et al. Transient receptor potential vanilloid type 4 channels mediate Na-K-Cl-co-transporter-induced brain edema after traumatic brain injury. *J Neurochem.* 2017 Mar;140(5):718-727. doi: 10.1111/jnc.13920.

- 240 Zhang J, Pu H, Zhang H, et al. Inhibition of Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> cotransporter attenuates blood-brain-barrier disruption in a mouse model of traumatic brain injury. *Neurochem Int.* 2017 Dec;111:2331. doi:10.1016/j.neuint.2017.05.020.
- 241 Chen JQ, Zhang CC, Jiang SN, et al. Effects of Aquaporin 4 Knockdown on Brain Edema of the Uninjured Side After Traumatic Brain Injury in Rats. *Med Sci Monit.* 2016 Dec 8;22:4809-4819. doi: 10.12659/msm.898190.
- 242 Fukuda AM, Adami A, Pop V, et al. Posttraumatic reduction of edema with aquaporin-4 RNA interference improves acute and chronic functional recovery. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013 Oct;33(10):1621-32. doi: 10.1038/jcbfm.2013.118.
- 243 Higashida T, Kreipke CW, Rafols JA, et al. The role of hypoxia-inducible factor-1alpha, aquaporin-4, and matrix metalloproteinase-9 in blood-brain barrier disruption and brain edema after traumatic brain injury. *Neurosurg.* 2011 Jan;114(1):92-101. doi: 10.3171/2010.6.JNS10207.
- 244 Yao X, Uchida K, Papadopoulos MC, et al. Mildly Reduced Brain Swelling and Improved Neurological Outcome in Aquaporin-4 Knockout Mice following Controlled Cortical Impact Brain Injury. *J Neurotrauma.* 2015 Oct 1;32(19):1458-64. doi: 10.1089/neu.2014.3675.
- 245 Wallisch JS, Janesko-Feldman K, Alexander H, et al. The aquaporin-4 inhibitor AER-271 blocks acute cerebral edema and improves early outcome in a pediatric model of asphyxial cardiac arrest. *Pediatr Res.* 2019 Mar;85(4):511-517. doi: 10.1038/s41390-018-0215-5.
- 246 Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin water channels in the nervous system. *Nat Rev Neurosci.* 2013 Apr;14(4):265-77. doi: 10.1038/nrn3468.
- 247 Chen M, Dong Y, Simard JM. Functional coupling between sulfonyleurea receptor type 1 and a nonselective cation channel in reactive astrocytes from adult rat brain. *J Neurosci.* 2003 Sep 17;23(24):8568-77. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-24-08568.2003.
- 248 Simard JM, Sheth KN, Kimberly WT, et al. Glibenclamide in cerebral ischemia and stroke. *Neurocrit Care.* 2014 Apr;20(2):319-33. doi: 10.1007/s12028-013-9923-1. PMID: 24132564
- 249 Xu ZM, Yuan F, Liu YL, et al. Glibenclamide Attenuates Blood-Brain Barrier Disruption in Adult Mice after Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* 2017 Feb 15;34(4):925-933. doi: 10.1089/neu.2016.4491.

- 250 Zweckberger K, Hackenberg K, Jung CS, et al. Glibenclamide reduces secondary brain damage after experimental traumatic brain injury. *Neuroscience*. 2014 Jul 11;272:199-206. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.04.040.
- 251 Zafardoost P, Ghasemi AA, Salehpour F, et al. Evaluation of the Effect of Glibenclamide in Patients With Diffuse Axonal Injury Due to Moderate to Severe Head Trauma. *Trauma Mon*. 2016 Apr 24;21(5):e25113. doi: 10.5812/traumamon.25113. eCollection 2016 Nov.
- 252 Khalili H, Derakhshan N, Niakan A, et al. Effects of Oral Glibenclamide on Brain Contusion Volume and Functional Outcome of Patients with Moderate and Severe Traumatic Brain Injuries: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *World Neurosurg*. 2017 May;101:130-136. doi: 10.1016/j.wneu.2017.01.103.
- 253 Arun T, Tomassini V, Sbardella E, et al. Targeting ASIC1 in primary progressive multiple sclerosis: evidence of neuroprotection with amiloride. *Brain*. 2013 Jan;136(Pt 1):106-15. doi: 10.1093/brain/aws325.
- 254 Durham-Lee JC, Mokkapati VU, Johnson KM, et al. Amiloride improves locomotor recovery after spinal cord injury. *Neurotrauma*. 2011 Jul;28(7):1319-26. doi: 10.1089/neu.2011.1921
- 255 Stankowska DL, Mueller BH, Oku H, et al. Neuroprotective effects of inhibitors of Acid-Sensing ion channels (ASICs) in optic nerve crush model in rodents. *Curr Eye Res*. 2018 Jan;43(1):84-95. doi: 10.1080/02713683.2017.1383442.
- 256 Tai KK, Truong DD. Amiloride but not memantine reduces neurodegeneration, seizures and myoclonic jerks in rats with cardiac arrest-induced global cerebral hypoxia and reperfusion. *PLoS One*. 2013 Apr 8;8(4):e60309. doi: 10.1371/journal.pone.0060309. Print 2013.
- 257 Vaz R, Sarmiento A, Borges N, et al. Effect of mechanogated membrane ion channel blockers on experimental traumatic brain oedema. *Acta Neurochir (Wien)*. 1998;140(4):371-4; discussion 375. doi: 10.1007/s007010050111.
- 258 Kleindienst A, Dunbar JG, Glisson R, et al. The role of vasopressin V1A receptors in cytotoxic brain edema formation following brain injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013 Jan;155(1):151-64. doi: 10.1007/s00701-012-1558-z. Epub 2012 Nov 28.
- 259 Krieg SM, Trabold R, Plesnila N. Time-Dependent Effects of Arginine-Vasopressin V1 Receptor Inhibition on Secondary Brain Damage after Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2017 Apr 1;34(7):1329-1336. doi: 10.1089/neu.2016.4514.

- 260 Rauen K, Trabold R, Brem C, et al. Arginine vasopressin V1a receptor-deficient mice have reduced brain edema and secondary brain damage following traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2013 Aug 15;30(16):1442-8. doi: 10.1089/neu.2012.2807.
- 261 Galton C, Deem S, Yanez ND, et al. Open-label randomized trial of the safety and efficacy of a single dose conivaptan to raise serum sodium in patients with traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2011 Jun;14(3):354-60. doi: 10.1007/s12028-011-9525-8.
- 262 Allen CJ, Subhawong TK, Hanna MM, et al. Does Vasopressin Exacerbate Cerebral Edema in Patients with Severe Traumatic Brain Injury? *Am Surg*. 2018 Jan 1;84(1):43-50.
- 263 Van Haren RM, Thorson CM, Ogilvie MP, et al. Vasopressin for cerebral perfusion pressure management in patients with severe traumatic brain injury: preliminary results of a randomized controlled trial. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013 Dec;75(6):1024-30; discussion 1030. doi: 10.1097/TA.0b013e3182a99d48.
- 264 Rigor RR, Shen Q, Pivetti CD, et al. Myosin light chain kinase signaling in endothelial barrier dysfunction. *Med Res Rev*. 2013 Sep;33(5):911-33. doi: 10.1002/med.21270.
- 265 Luh C, Kuhlmann CR, Ackermann B, et al. Inhibition of myosin light chain kinase reduces brain edema formation after traumatic brain injury. *J Neurochem*. 2010 Feb;112(4):1015-25. doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.06514.x.
- 266 Rossi JL, Todd T, Bazan NG, et al. Inhibition of Myosin light-chain kinase attenuates cerebral edema after traumatic brain injury in postnatal mice. *J Neurotrauma*. 2013 Oct 1;30(19):1672-9. doi: 10.1089/neu.2013.2898.
- 267 Jha RM, Kochanek PM, Simard JM. Pathophysiology and treatment of cerebral edema in traumatic brain injury. *Neuropharmacology*. 2019 Feb;145(Pt B):230-246. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.08.004.
- 268 Thal SC, Neuhaus W. The blood-brain barrier as a target in traumatic brain injury treatment. *Arch Med Res*. 2014 Nov;45(8):698-710. doi: 10.1016/j.arcmed.2014.11.006.
- 269 Besson VC, Chen XR, Plotkine M, et al. Fenofibrate, a peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist, exerts neuroprotective effects in traumatic brain injury. *Neurosci Lett*. 2005 Nov 4;388(1):7-12. doi: 10.1016/j.neulet.2005.06.019.
- 270 Chen XR, Besson VC, Palmier B, et al. Neurological recovery-promoting, anti-inflammatory, and anti-oxidative effects afforded by fenofibrate, a PPAR alpha agonist, in traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2007 Jul;24(7):1119-31. doi: 10.1089/neu.2006.0216. PMID: 17610352

- 271 Sauerbeck A, Gao J, Readnower R, et al. Pioglitazone attenuates mitochondrial dysfunction, cognitive impairment, cortical tissue loss, and inflammation following traumatic brain injury. *Exp Neurol.* 2011 Jan;227(1):128-35. doi: 10.1016/j.expneurol.2010.10.003.
- 272 Muradashvili N, Benton RL, Saatman KE, et al. Ablation of matrix metalloproteinase-9 gene decreases cerebrovascular permeability and fibrinogen deposition post traumatic brain injury in mice. *Metab Brain Dis.* 2015 Apr;30(2):411-26. doi: 10.1007/s11011-014-9550-3.
- 273 Wang X, Jung J, Asahi M, et al. Effects of matrix metalloproteinase-9 gene knock-out on morphological and motor outcomes after traumatic brain injury. *J Neurosci.* 2000 Sep 15;20(18):7037-42. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-18-07037.2000.
- 274 Cui J, Chen S, Zhang C, et al. Inhibition of MMP-9 by a selective gelatinase inhibitor protects neurovasculature from embolic focal cerebral ischemia. *Mol Neurodegener.* 2012 May 15;7:21. doi: 10.1186/1750-1326-7-21.
- 275 Hadass O, Tomlinson BN, Gooyit M, et al. Selective inhibition of matrix metalloproteinase-9 attenuates secondary damage resulting from severe traumatic brain injury. *PLoS One.* 2013 Oct 23;8(10):e76904. doi: 10.1371/journal.pone.0076904. eCollection 2013
- 276 Jia F, Yin YH, Gao GY, et al. MMP-9 inhibitor SB-3CT attenuates behavioral impairments and hippocampal loss after traumatic brain injury in rat. *J Neurotrauma.* 2014 Jul 1;31(13):1225-34. doi: 10.1089/neu.2013.3230. Epub 2014 Jun 3.
- 277 Kimberly WT, Battey TW, Pham L, et al. Glyburide is associated with attenuated vasogenic edema in stroke patients. *Neurocrit Care.* 2014 Apr;20(2):193-201. doi: 10.1007/s12028-013-9917-z.
- 278 Gao W, Zhao Z, Yu G, et al. VEGI attenuates the inflammatory injury and disruption of blood-brain barrier partly by suppressing the TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway in experimental traumatic brain injury. *J. Brain Res.* 2015 Oct 5;1622:230-9. doi:10.1016/j.brainres.2015.04.035.79
- 279 Lee C, Agoston DV. Vascular endothelial growth factor is involved in mediating increased de novo hippocampal neurogenesis in response to traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2010 Mar;27(3):541-53. doi: 10.1089/neu.2009.0905.
- 280 Sköld MK, Risling M, Holmin S. Inhibition of vascular endothelial growth factor receptor 2 activity in experimental brain contusions aggravates injury outcome and leads

to early increased neuronal and glial degeneration. *Eur J Neurosci.* 2006 Jan;23(1):21-34. doi: 10.1111/j.1460-9568.2005.04527.x.

- 281 Thau-Zuchman O, Shohami E, Alexandrovich AG, et al. Vascular endothelial growth factor increases neurogenesis after traumatic brain injury...*J Cereb Blood Flow Metab.* 2010 May;30(5):1008-16. doi: 10.1038/jcbfm.2009.271.
- 282 Khasraw M, Ameratunga M, Grommes C. Bevacizumab for the treatment of high-grade glioma: an update after phase III trials. *Expert Opin Biol Ther.* 2014 May;14(5):729-40. doi: 10.1517/14712598.2014.898060.
- 283 Qureshi M, Al-Suhaimi EA, Wahid F, et al. Therapeutic potential of curcumin for multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2018 Feb;39(2):207-214. doi: 10.1007/s10072-017-3149-5
- 284 Reddy PH, Manczak M, Yin X, et al. Protective Effects of Indian Spice Curcumin Against Amyloid-beta in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2018;61(3):843-866. doi: 10.3233/JAD-170512
- 285 Rodriguez GA, Shah AH, Gersey ZC, et al. Investigating the therapeutic role and molecular biology of curcumin as a treatment for glioblastoma. *Ther Adv Med Oncol.* 2016 Jul;8(4):248-60. doi:10.1177/1758834016643518.
- 286 Wang YF, Gu YT, Qin GH, et al. Curcumin ameliorates the permeability of the blood-brain barrier during hypoxia by upregulating heme oxygenase-1 expression in brain microvascular endothelial cells. *J Mol Neurosci.* 2013 Oct;51(2):344-51. doi: 10.1007/s12031-013-9989-4.
- 287 Yu L, Yi J, Ye G, et al. Effects of curcumin on levels of nitric oxide synthase and AQP-4 in a rat model of hypoxia-ischemic brain damage. *Brain Res.* 2012 Sep 26;1475:88-95. doi: 10.1016/j.brainres.2012.07.055
- 288 Yuan J, Liu W, Zhu H, et al. Curcumin attenuates blood-brain barrier disruption after subarachnoid hemorrhage in mice. *J Surg Res.* 2017 Jan;207:85-91. doi: 10.1016/j.jss.2016.08.090.
- 289 Zhang ZY, Jiang M, Fang J, et al. Enhanced Therapeutic Potential of Nano-Curcumin Against Subarachnoid Hemorrhage-Induced Blood-Brain Barrier Disruption Through Inhibition of Inflammatory Response and Oxidative Stress. *Mol Neurobiol.* 2017 Jan;54(1):1-14. doi: 10.1007/s12035-015-9635-y.
- 290 Ashbaugh A, McGrew C. The Role of Nutritional Supplements in Sports Concussion Treatment. *Curr Sports Med Rep.* 2016 Jan-Feb;15(1):16-9. doi: 10.1249/JSR.0000000000000219.



- 291 Samini F, Samarghandian S, Borji A, et al. Curcumin pretreatment attenuates brain lesion size and improves neurological function following traumatic brain injury in the rat. *Pharmacol Biochem Behav.* 2013 Sep;110:238-44. doi: 10.1016/j.pbb.2013.07.019.
- 292 Wu A, Ying Z, Schubert D, et al. Brain and spinal cord interaction: a dietary curcumin derivative counteracts locomotor and cognitive deficits after brain trauma. *Neurorehabil Neural Repair.* 2011 May;25(4):332-42. doi: 10.1177/1545968310397706.
- 293 Zhu HT, Bian C, Yuan JC, et al. Curcumin attenuates acute inflammatory injury by inhibiting the TLR4/MyD88/NF-kappaB signaling pathway in experimental traumatic brain injury. *J Neuroinflammation.* 2014 Mar 27;11:59. doi: 10.1186/1742-2094-11-59.
- 294 Vink R, Gabrielian L, Thornton E. The Role of Substance P in Secondary Pathophysiology after Traumatic Brain Injury. *Front Neurol.* 2017 Jun 28;8:304. doi: 10.3389/fneur.2017.00304. eCollection 2017.
- 295 Corrigan F, Leonard A, Ghabriel M, et al. CNS A substance P antagonist improves outcome in female Sprague Dawley rats following diffuse traumatic brain injury. *Neurosci Ther.* 2012 Jun;18(6):513-5. doi: 10.1111/j.1755-5949.2012.00332.x.
- 296 Gabrielian L, Helps SC, Thornton E, Turner et al. Substance P antagonists as a novel intervention for brain edema and raised intracranial pressure. *Acta Neurochir Suppl.* 2013;118:201-4. doi: 10.1007/978-3-7091-1434-6\_37..
- 297 Cheng F, Yuan Q, Yang J, et al. The Prognostic Value of Serum Neuron-Specific Enolase in Traumatic Brain Injury: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 9(9):2014 e106680. doi:10.1371/journal.pone.0106680
- 298 Brenner M. Role of GFAP in CNS injuries. *Neurosci Lett.* 2014;565:7-13. doi:10.1016/j.neulet.2014.01.055
- 299 Matuszczak E, Tylicka M, Komarowska MD, et al. Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 - physiology and pathology. *Cell Biochem Funct.* 2020 Jul;38(5):533-540. doi: 10.1002/cbf.3527. Epub 2020 Mar 24. PMID: 32207552.
- 300 Tiedt S, Duering M, Barro C, et al. Serum neurofilament light: A biomarker of neuroaxonal injury after ischemic stroke. *Neurology.* 2018 Oct 2;91(14):e1338-e1347. doi: 10.1212/WNL.0000000000006282. Epub 2018 Sep 14. PMID: 30217937.

- 301 Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol.* 2001 Jul;33(7):637-68. doi: 10.1016/s1357-2725(01)00046-2.
- 302 Donato R, Sorci G, Riuzzi F, et al. S100B's double life: intracellular regulator and extracellular signal. *Biochim Biophys Acta.* 2009 Jun;1793(6):1008-22. doi: 10.1016/j.bbamcr.2008.11.009.
- 303 Donato R, Cannon BR, Sorci G, et al. Functions of S100 proteins. *Curr Mol Med.* 2013 Jan;13(1):24-57.
- 304 Kleindienst A, Hesse F, Bullock MR et al. The neurotrophic protein S100B: value as a marker of brain damage and possible therapeutic implications. *Prog Brain Res.* 2007;161:317-25. doi: 10.1016/S0079-6123(06)61022-4.
- 305 Papa L, Robinson G, Oli M, et al. Use of biomarkers for diagnosis and management of traumatic brain injury patients. *Expert Opin Med Diagn.* 2008 Aug;2(8):937-45. doi: 10.1517/17530059.2.8.937.
- 306 Thelin EP, Nelson DW, Bellander BM. A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien).* 2017 Feb;159(2):209-225. doi: 10.1007/s00701-016-3046-3.
- 307 Ostendorp T, Leclerc E, Galichet A, et al. Structural and functional insights into RAGE activation by multimeric S100B. *EMBO J.* 2007 Aug 22;26(16):3868-78. doi: 10.1038/sj.emboj.7601805.
- 308 Astrand R, Undén J. Clinical Use of the Calcium-Binding S100B Protein, a Biomarker for Head Injury. *Methods Mol Biol.* 2019;1929:679-690. doi: 10.1007/978-1-4939-9030-6\_42.
- 309 Heizmann CW, Fritz G, Schäfer BW. S100 proteins: structure, functions and pathology. *Front Biosci.* 2002 May 1;7:d1356-68.
- 310 Schäfer BW, Heizmann CW. The S100 family of EF-hand calcium-binding proteins: functions and pathology. *Trends Biochem Sci.* 1996 Apr;21(4):134-40. doi: 10.1016/s0968-0004(96)80167-8.
- 311 Brewton LS, Haddad L, Azmitia EC. Colchicine-induced cytoskeletal collapse and apoptosis in N-18 neuroblastoma cultures is rapidly reversed by applied S-100beta. *Brain Res.* 2001 Aug 31;912(1):9-16. doi: 10.1016/s0006-8993(01)02519-7.
- 312 Ahlemeyer B, Beier H, Semkova I, et al. S-100beta protects cultured neurons against glutamate- and staurosporine-induced damage and is involved in the antiapoptotic action

- of the 5 HT(1A)-receptor agonist, Bay x 3702. *Brain Res.* 2000 Mar 6;858(1):121-8. doi: 10.1016/s0006-8993(99)02438-5.
- 313 Nishiyama H, Knopfel T, Endo S, et al. Glial protein S100B modulates long-term neuronal synaptic plasticity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Mar 19;99(6):4037-42. doi: 10.1073/pnas.052020999.
- 314 Kleindienst A, Grünbeck F, Buslei R, et al. Intraperitoneal treatment with S100B enhances hippocampal neurogenesis in juvenile mice and after experimental brain injury. *Acta Neurochir (Wien).* 2013 Jul;155(7):1351-60. doi: 10.1007/s00701-013-1720-2.
- 315 Rothermundt M, Peters M, Prehn JH, et al. S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microsc Res Tech.* 2003 Apr 15;60(6):614-32. doi: 10.1002/jemt.10303.
- 316 Koppal T, Lam AG, Guo L, et al. S100B proteins that lack one or both cysteine residues can induce inflammatory responses in astrocytes and microglia. *J. Neurochem Int.* 2001 Nov-Dec;39(5-6):401-7. doi: 10.1016/s0197-0186(01)00047-x.P
- 317 Willoughby KA, Kleindienst A, Müller C et al. S100B protein is released by in vitro trauma and reduces delayed neuronal injury. *J Neurochem.* 2004 Dec;91(6):1284-91. doi: 10.1111/j.1471-4159.2004.02812.x.
- 318 Petzold A, Jenkins R, Watt HC, et al. Cerebrospinal fluid S100B correlates with brain atrophy in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 2003 Jan 23;336(3):167-70. doi: 10.1016/s0304-3940(02)01257-0.
- 319 Marmarou A. Pathophysiology of traumatic brain edema: current concepts. *Acta Neurochir Suppl.* 2003;86:7-10. doi: 10.1007/978-3-7091-0651-8\_2.
- 320 Tibbling G, Link H, Ohman S. Principles of albumin and IgG analyses in neurological disorders. I. Establishment of reference values. *Scand J Clin Lab Invest.* 1977 Sep;37(5):385-90. doi: 10.1080/00365517709091496.
- 321 Kanner AA, Marchi N, Fazio V, et al. Serum S100beta: a noninvasive marker of blood-brain barrier function and brain lesions. *Cancer.* 2003 Jun 1;97(11):2806-13. doi: 10.1002/cncr.11409.
- 322 Blyth BJ, Farahvar A, He H, et al. Elevated serum ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 is associated with abnormal blood-brain barrier function after traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2011 Dec;28(12):2453-62. doi: 10.1089/neu.2010.1653. Epub 2011 Aug 8.

- 323 Bellander BM, Olafsson IH, Ghatan PH, et al. Secondary insults following traumatic brain injury enhance complement activation in the human brain and release of the tissue damage marker S100B. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011 Jan;153(1):90-100. doi: 10.1007/s00701-010-0737-z
- 324 Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid  $\beta$ . *Sci Transl Med*. 2012 Aug 15;4(147):147ra111. doi: 10.1126/scitranslmed.3003748.
- 325 Plog BA, Dashnaw ML, Hitomi E, et al. Biomarkers of traumatic injury are transported from brain to blood via the glymphatic system. *J Neurosci*. 2015 Jan 14;35(2):518-26. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3742-14.2015.
- 326 Molina R, Navarro J, Filella X, et al. S-100 protein serum levels in patients with benign and malignant diseases: false-positive results related to liver and renal function. *Tumour Biol*. 2002 Jan-Feb;23(1):39-44. doi: 10.1159/000048687.
- 327 Jönsson H, Johnsson P, Höglund P, et al. Elimination of S100B and renal function after cardiac surgery. *JJ Cardiothorac Vasc Anesth*. 2000 Dec;14(6):698-701. doi: 10.1053/jcan.2000.18444.
- 328 Astrand R, Undén J. Clinical Use of the Calcium-Binding S100B Protein, a Biomarker for Head Injury. *Methods Mol Biol*. 2019;1929:679-690. doi: 10.1007/978-1-4939-9030-6\_42
- 329 Kövesdi E, Lückl J, Bukovics P, et al. Update on protein biomarkers in traumatic brain injury with emphasis on clinical use in adults and pediatrics. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010 Jan;152(1):1-17. doi: 10.1007/s00701-009-0463-6.
- 330 Papa L, Robinson G, Oli M, et al. Use of biomarkers for diagnosis and management of traumatic brain injury patients. *Expert Opin Med Diagn*. 2008 Aug;2(8):937-45. doi: 10.1517/17530059.2.8.937.
- 331 Hergenroeder GW, Redell JB, Moore AN, et al. Biomarkers in the clinical diagnosis and management of traumatic brain injury. *Mol Diagn Ther*. 2008;12(6):345-58. doi: 10.1007/BF03256301.
- 332 Murray GD, Butcher I, McHugh GS, et al. Multivariable prognostic analysis in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma*. 2007 Feb;24(2):329-37. doi: 10.1089/neu.2006.0035.

- 333 Mercier E, Boutin A, Lauzier F, et al. Predictive value of S-100 $\beta$  protein for prognosis in patients with moderate and severe traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013 Apr 4;346:f1757. doi:10.1136/bmj.f1757.
- 334 Thelin EP, Johannesson L, Nelson D, et al. S100B is an important outcome predictor in traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2013 Apr 1;30(7):519-28. doi:10.1089/neu.2012.2553.
- 335 Thelin EP, Nelson DW, Bellander BM. A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017 Feb;159(2):209-225. doi: 10.1007/s00701-016-3046-3. Epub 2016 Dec 12. PMID: 27957604; PMCID: PMC5241347.
- 336 Shakeri M, Mahdkhah A, Panahi F. S100B Protein as a Post-traumatic Biomarker for Prediction of Brain Death in Association With Patient Outcomes. *Arch Trauma Res*. 2013 Aug;2(2):76-80. doi: 10.5812/at.8549. Epub 2013 Aug 1. PMID: 24396798
- 337 Undén J, Bellner J, Reinstrup P, et al. Serial S100B levels before, during and after cerebral herniation. *Br J Neurosurg*. 2004 Jun;18(3):277-80. doi:10.1080/02688690410001732742.
- 338 Kishimoto T. Factors affecting B-cell growth and differentiation. *Annu Rev Immunol*. 1985;3:133-5. doi:10.1146/annurev.iy.03.040185.001025
- 339 Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood*. 1989 Jul;74(1):1-10.
- 340 Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014 Sep 4;6(10):a016295. doi:10.1101/cshperspect.a016295.
- 341 Morganti-Kossmann MC, Rancan M, Stahel PF, et al. Inflammatory response in acute traumatic brain injury: a double-edged sword. *Curr Opin Crit Care*. 2002 Apr;8(2):101-5. doi: 10.1097/00075198-200204000-00002.
- 342 Erta M, Quintana A, Hidalgo J. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. *Int J Biol Sci*. 2012;8(9):1254-66. doi: 10.7150/ijbs.4679. Epub 2012 Oct 25.
- 343 Ley EJ, Clond MA, Singer MB, et al. IL6 deficiency affects function after traumatic brain injury. *J Surg Res*. 2011 Oct;170(2):253-6. doi: 10.1016/j.jss.2011.03.006. Epub 2011 Mar 29.
- 344 Winter CD, Pringle AK, Clough GF, et al. Raised parenchymal interleukin-6 levels correlate with improved outcome after traumatic brain injury. *Brain*. 2004 Feb;127(Pt 2):315-20. doi: 10.1093/brain/awh039.

- 345 Conroy SM, Nguyen V, Quina LA, et al. Interleukin-6 produces neuronal loss in developing cerebellar granule neuron cultures. *J Neuroimmunol*. 2004 Oct;155(1-2):43-54. doi: 10.1016/j.jneuroim.2004.06.014.
- 346 Yang SH, Gangidine M, Pritts TA, et al. Interleukin 6 mediates neuroinflammation and motor coordination deficits after mild traumatic brain injury and brief hypoxia in mice. *Shock*. 2013 Dec;40(6):471-5. doi:10.1097/SHK.0000000000000037.
- 347 Nakamura M, Okada S, Toyama Y, et al. Role of IL-6 in spinal cord injury in a mouse model. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2005 Jun;28(3):197-204. doi: 10.1385/CRIAI:28:3:197.
- 348 Crack PJ, Zhang M, Morganti-Kossmann MC, et al. Anti-lysophosphatidic acid antibodies improve traumatic brain injury outcomes. *J Neuroinflammation*. 2014 Feb 27;11:37. doi: 10.1186/1742-2094-11-37.
- 349 Suzuki M, Hashizume M, Yoshida H, et al. Anti-inflammatory mechanism of tocilizumab, a humanized anti-IL-6R antibody: effect on the expression of chemokine and adhesion molecule. *Rheumatol Int*. 2010 Jan;30(3):309-15. doi: 10.1007/s00296-009-0953-0.
- 350 Samsudin I, Vasikaran SD. Clinical Utility and Measurement of Procalcitonin. *Clin Biochem Rev*. 2017 Apr;38(2):59-68.
- 351 Shin H, Kim JG, Kim W, et al. Procalcitonin as a prognostic marker for outcomes in post-cardiac arrest patients: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2019 May;138:160-167. doi: 10.1016/j.resuscitation.2019.02.041.
- 352 Yan L, Wang S, Xu L, et al. Procalcitonin as a prognostic marker of patients with acute ischemic stroke. *J Clin Lab Anal*. 2020 Jul;34(7):e23301. doi: 10.1002/jcla.23301.
- 353 Carabias CS, Gomez PA, Panero I, et al. Neurotraumatology Group Collaborators. Chitinase-3-Like Protein 1, Serum Amyloid A1, C-Reactive Protein, and Procalcitonin Are Promising Biomarkers for Intracranial Severity Assessment of Traumatic Brain Injury: Relationship with Glasgow Coma Scale and Computed Tomography Volumetry. *Neurosurg*. 2020 Feb;134:e120-e143. doi: 10.1016/j.wneu.2019.09.143.
- 354P Fraunberger, M Pfeiffer, P Cremer, et al. Validation of an automated enzyme immunoassay for Interleukin-6 for routine clinical use. *Clin Chem Lab Med* 1998;36(10):797-801.
- 355 George A Alexiou, Georgios Lianos, George Fotakopoulos, et al. Admission glucose and coagulopathy occurrence in patients with traumatic brain injury *Brain Inj*. 2014;28(4):438-41

- 356 Novkoski M, GvozdrenoviÊ A, KeleÊiÊ M, et al. Correlation between glasgow coma scale score and intracranial pressure in patients with severe head injury Acta clin Croat 2001;40:191-195
- 357 Leitgeb J, Mauritz W, Brazinova A, et al. Glasgow Coma Scale score at intensive care unit discharge predicts the 1-year outcome of patients with severe traumatic brain injury. Eur J Trauma Emerg Surg. 2013;39(3):285-92.
- 358 Knapik P, Knapik M, Partyka R, et al. Utility of serum concentration of protein S100at admission to the medical intensive care unit in prediction of permanent neurological injury
- 359 Shinozaki K, Oda S, Sadahiro T, et al. Serum S-100B is superior to neuron-specific enolase as an early prognostic biomarker for neurological outcome following cardiopulmonary resuscitation..Resuscitation. 2009;80(8):870-5.
- 360 Undén J, Romner B. A new objective method for CT triage after minor headinjury – serum S100B. Scand J Clin Lab Invest 2009;69:13-17.
- 361 Weiss N, Sanchez-Peña P, Roche S, et al. Prognosis value of plasma S100B protein levels after subarachnoid aneurysmal hemorrhage. Anesthesiology 2006;104: 658-666.
- 362 Yao B, Zhang LN, Ai YH, et al. Serum S100 $\beta$  is a better biomarker than neuron-specific enolase for sepsis-associated encephalopathy and determining its prognosis: a prospective and observational study. Neurochem Res 2014;39:1263-1269.
- 363 Cakir Z, Aslan S, Umudum Z, et al. S-100beta and neuron-specifi enolase levels in carbon monoxide-related brain injury. Am J Emerg Med 2010;28:61-67
- 364 Nguyen DN, Huyghens L, Wellens F, et al. Serum S100B protein could help to detect cerebral complications associated with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). Neurocrit Care 2014;20: 367-374.
- 365 Ghori KA, Harmon DC, Elashaal A, et al. Effect of midazolam versus propofol sedation on markers of neurological injury and outcome after isolated severe head injury: a pilot study. Crit Care Resusc 2007;9:166-171.
- 366 Pfeifer R, Börner A, Krack A, et al. Outcome after cardiac arrest: predictive values and limitations of the neuroproteins neuron-specifi enolase and protein S-100 and the Glasgow Coma Scale. Resuscitation 2005;65:49-55
- 367 Routsis C, Stamataki E, Nanas S, et al. Increased levels of serum S100B protein in critically ill patients without brain injury. Shock 2006;26:20-24.

- 368 Kövesdi E, Lückl J, Bukovics P, et al. Update on protein biomarkers in traumatic brain injury with emphasis on clinical use in adults and pediatrics. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010;152(1):1-17.
- 369 Hergenroeder GW, Redell JB, Moore AN, et al. Biomarkers in the clinical diagnosis and management of traumatic brain injury. *Mol Diagn Ther*. 2008;12(6):345-58.
- 370 Murray GD, Butcher I, McHugh GS, et al. Multivariable prognostic analysis in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *Neurotrauma*. 2007;24(2):329-37.
- 371 Thelin EP, Nelson DW, Bellander BM. A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017;159(2):209-225
- 372 Mercier E, Boutin A, Lauzier F, et al. Predictive value of S-100 $\beta$  protein for prognosis in patients with moderate and severe traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013 Apr 4;346:f1757. doi: 10.1136/bmj.f1757. PMID: 23558282.
- 373 Thelin EP, Nelson DW, Bellander BM. A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017;159(2):209-225
- 374 Thelin EP, Johannesson L, Nelson D, et al. S100B is an important outcome predictor in traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2013;30(7):519-28.
- 375 Thelin EP, Jeppsson E, Frostell A, et al. Utility of neuron-specific enolase in traumatic brain injury; relations to S100B levels, outcome, and extracranial injury severity. *Crit Care*. 2016;20:285.
- 376 Shakeri M, Mahdkhah A, Panahi F. S100B Protein as a Post-traumatic Biomarker for Prediction of Brain Death in Association With Patient Outcomes. *Arch Trauma Res*. 2013;2(2):76-80.
- 377 Undén J, Bellner J, Reinstrup P, et al. Serial S100B levels before, during and after cerebral herniation. *Br J Neurosurg*. 2004;18(3):277-80.
- 378 Erta M, Quintana A, Hidalgo J. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. *Int J Biol Sci*. 2012;8(9):1254-66.
- 379 Yamashita T, Sawamoto K, Suzuki S, et al. Blockade of interleukin-6 signaling aggravates ischemic cerebral damage in mice: possible involvement of Stat3 activation in the protection of neurons. *J Neurochem*. 2005; 94: 459-68.



- 380 Herrmann O, Tarabin V, Suzuki S, et al. Regulation of body temperature and neuroprotection by endogenous interleukin-6 in cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2003;23:406-15.
- 381 Gertz K, Kronenberg G, Kälin RE, et al. Essential role of interleukin-6 in post-stroke angiogenesis. *Brain.* 2012;135(Pt 6):1964-1980.
- 382 Benveniste EN. Cytokine actions in the central nervous system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1998 Sep-Dec;9(3-4):259-75.
- 383 Winter CD, Pringle AK, Clough GF, et al. Raised parenchymal interleukin-6 levels correlate with improved outcome after traumatic brain injury. *Brain.* 2004;127(Pt 2):315–20.
- 384 Chiaretti A, Antonelli A, Mastrangelo A, et al. Interleukin-6 and nerve growth factor upregulation correlates with improved outcome in children with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2008;25(3):225–34.
- 385 Casault, C., Al Sultan, A.S., Banoei, M. et al. Cytokine Responses in Severe Traumatic Brain Injury: Where There Is Smoke, Is There Fire?. *Neurocrit Care* 2019;30:22–32.
- 386 Aisiku IP, Yamal JM, Doshi P, et al. Plasma cytokines IL-6, IL-8, and IL-10 are associated with the development of acute respiratory distress syndrome in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care.* 2016;20:288..
- 387 Wagner N, Akbarpour A, Mörs K, et al. Alcohol Intoxication Reduces Systemic Interleukin-6 Levels and Leukocyte Counts After Severe KEK Compared With Not Intoxicated KEK Patients. *Shock.* 2016;46(3):261-9.
- 388 Hergenroeder GW, Moore AN, McCoy JP Jr, et al. Serum IL-6: a candidate biomarker for intracranial pressure elevation following isolated traumatic brain injury. *J Neuroinflammation.* 2010;7:19.
- 389 Sordillo PP, Sordillo LA, Helson L. Bifunctional role of pro-inflammatory cytokines after traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2016;30(9):1043-53.
- 390 Kossmann T, Hans V, Imhof HG, et al. Interleukin-6 released in human cerebrospinal fluid following traumatic brain injury may trigger nerve growth factor production in astrocytes. *Brain Research* 1996;713:143–152..
- 391 Ley EJ, Clond MA, Singer MB, et al. Il6 deficiency affects function after traumatic brain injury. *Journal of Surgcal Research* 2011;170:253–256
- 392 Winter CD, Pringle AK, Clough GF, et al. Raised parenchymal interleukin-6 levels correlate with improved outcome after traumatic brain injury. *Brain.* 2004;127(Pt 2):315–20.

- 393 Sordillo, P. P., Sordillo, L. A., & Helson, L. (2016). Bifunctional role of pro-inflammatory cytokines after traumatic brain injury. *Brain Injury*, 30(9), 1043–1053.
- 394 Conroy SM, Nguyen V, Quina LA, et al. Interleukin-6 produces neuronal loss in developing cerebellar granule neuron cultures. *Journal of Neuroimmunology* 2004;155:43–54
- 395 Kalueff AV, Lehtimaki KA, Ylinen A, et al. Intranasal administration of human IL-6 increases the severity of chemically induced seizures in rats. *Neuroscienc Letters* 2004;365:106–110.
- 396 Yang SH, Gangidine M, Pritts TA, et al. Interleukin 6 mediates neuroinflammation and motor coordination deficits after mild traumatic brain injury and brief hypoxia in mice. *Shock* 2013;40:471–475
- 397 Shin H, Kim JG, Kim W, et al. Procalcitonin as a prognostic marker for outcomes in post-cardiac arrest patients: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2019 May;138:160-167.
- 398 Da Tian, Shengwu Zhang, Xuwei He, et al. Serum procalcitonin as a diagnostic marker in acute ischemic stroke *Neuroreport*. 2015;26(1):33-7.
- 399 Yan L, Wang S, Xu L, et al. Procalcitonin as a prognostic marker of patients with acute ischemic stroke. *J Clin Lab Anal*. 2020 Mar 20;34(7):e23301.
- 400 Zhang Y, Liu G, Wang Y, et al. Procalcitonin as a Biomarker for Malignant Cerebral Edema in Massive Cerebral Infarction. *Sci Rep*. 2018 Jan 17;8(1):993.
- 401 Carabias CS, Gomez PA, Panero I, et al.. Chitinase-3-Like Protein 1, Serum Amyloid A1, C-Reactive Protein, and Procalcitonin Are Promising Biomarkers for Intracranial Severity Assessment of Traumatic Brain Injury: Relationship with Glasgow Coma Scale and Computed Tomography Volumetry. *i+12 Neurotraumatology Group Collaborators World Neurosurg*. 2020;134:e120-e143.
- 402 Albert V, Arulselvi S, Agrawal D, et al. Early posttraumatic changes in coagulation and fibrinolysis systems in isolated severe traumatic brain injury patients and its influence on immediate outcome. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2019;12(1):32-43.
- 403 Kramer AH, Roberts DJ, Zygun DA. Optimal glycemic control in neurocritical care patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2012;16(5):R203.
- 404 Hermanides J, Plummer MP, Finnis M, et al. Glycaemic control targets after traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2018;22(1):11.