



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ**

**ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΥΠΟΘΕΡΜΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΥΞΗΜΕΝΗ  
ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑ ΠΙΕΣΗ ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΗ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΟΛΓΑ Θ. ΥΓΡΟΠΟΥΛΟΥ**

**ΙΑΤΡΟΣ – ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΟΣ ΕΝΤΑΤΙΚΟΛΟΓΟΣ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2023**



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ**

**ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΥΠΟΘΕΡΜΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΥΞΗΜΕΝΗ  
ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑ ΠΙΕΣΗ ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΗ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΟΛΓΑ Θ. ΥΓΡΟΠΟΥΛΟΥ**

**ΙΑΤΡΟΣ – ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΟΣ ΕΝΤΑΤΙΚΟΛΟΓΟΣ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2023**

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

Ημερομηνία αίτησης της κ. Υγροπούλου Όλγας: 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: 22-03-2010

«Ο ρόλος της υποθερμίας σε ασθενείς με αυξημένη ενδοκράνια πίεση»

Ημερομηνία τροποποίησης τίτλου θέματος: Γ.Σ.αριθμ. 796<sup>α</sup>/29-03-2017

«Ο ρόλος της υποθερμίας σε ασθενείς με αυξημένη ενδοκράνια πίεση και μελέτη προγνωστικών παραγόντων

**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



«Ἐν μόνον ἀγαθόνεῖναι, τήνεπίστημην, καί᾽ ἐν μόνον κακόν, τήναμάθειαν.»  
Σωκράτης, 469-399 π.Χ., Φιλόσοφος



## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ .....	1
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	2
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	4
1. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ .....	4
1.1. Το νευρικό σύστημα .....	4
1.2. Ο Εγκέφαλος.....	4
1.2.1. Ο εγκεφαλικός φλοιός .....	5
1.2.2. Τα εγκεφαλικά ημισφαίρια .....	6
1.2.3. Το εγκεφαλικό στέλεχος.....	7
1.2.4. Οι μήνιγγες του εγκεφάλου .....	9
1.2.5. Το κοιλιακό σύστημα του εγκεφάλου .....	10
1.2.6. Η παρεγκεφαλίδα .....	12
1.3. Η αιμάτωση του εγκεφάλου .....	12
2. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ.....	14
2.1. Εγκεφαλική αιματική ροή (Cerebral Blood Flow).....	14
2.2. Εγκεφαλικός ρυθμός μεταβολισμού (Cerebral Metabolic Rate) .....	15
2.3. Αυτορρύθμιση του εγκεφάλου .....	17
2.4. Το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ΕΝΥ) .....	18
3. ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑ ΠΙΕΣΗ ΚΑΙ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ .....	21
3.1. Ορισμός και εκτίμηση της ενδοκράνιας πίεσης.....	21
3.2. Ενδοκράνια υπέρταση .....	25
3.2.1. Ορισμός .....	25
3.2.2. Αίτια και ταξινόμηση της ενδοκρανιακής υπέρτασης.....	25
3.2.3. Παθοφυσιολογία της ενδοκράνιας υπέρτασης .....	26
4. ΥΠΟΘΕΡΜΙΑ.....	29
4.1. Ιστορικά στοιχεία .....	29
4.2. Ορισμός και ταξινόμηση .....	30
4.3. Η νευροπροστατευτική δράση της υποθερμίας.....	31
4.3.1. Οξεία φάση .....	31
4.3.2. Υποξεία φάση .....	34
4.3.3. Χρόνια Φάση.....	35
4.4. Η υποθερμία σε οξεία κλινικά συμβάντα .....	35

4.4.1.Υποθερμία στην καρδιακή ανακοπή .....	35
4.4.2.Υποθερμία στο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο .....	36
4.4.3.Υποθερμία στην ενδοεγκεφαλική Αιμορραγία .....	36
4.4.4.Υποθερμία στην υπαραχνοειδή αιμορραγία .....	37
4.4.5.Υποθερμία στην τραυματική εγκεφαλική βλάβη .....	38
4.4.6.Υποθερμία στον τραυματισμό του νωτιαίου μυελού .....	39
4.5.Οι επιδράσεις της υποθερμίας στα συστήματα του οργανισμού .....	39
4.6.Εφαρμογή της στοχευμένης διαχείρισης της θερμοκρασίας .....	40
4.6.1.Τεχνικές Ψύξης.....	41
4.6.2.Φαρμακολογική επαγωγή της υποθερμίας.....	42
4.6.3.Διάρκεια Επαναθέρμανσης .....	42
4.6.4.Μέτρηση της θερμοκρασίας.....	42
4.7.Υποστηρικτική κλινική φροντίδα των ασθενών που υποβάλλονται σε στοχευμένη διαχείριση της θερμοκρασίας.....	43
5.Προγνωστικοί δείκτες.....	46
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....</b>	<b>49</b>
<b>1.ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ.....</b>	<b>49</b>
1.1.Εισαγωγή.....	49
1.2.Σκοπός της έρευνας και ερευνητικά ερωτήματα .....	50
1.3.Τύπος της μελέτης και ερευνητική μεθοδολογία .....	50
1.4.Δείγμα .....	50
1.5.Μεθοδολογικός σχεδιασμός.....	50
1.6..Στατιστική ανάλυση .....	51
<b>2.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....</b>	<b>52</b>
2.1.Πρωτεύουσα έκβαση .....	52
2.2.Ο ρόλος της υποθερμίας .....	68
2.3.Εξέλιξη των τιμών στο χρόνο .....	82
<b>3.Συζήτηση .....</b>	<b>92</b>
Συμπεράσματα .....	99
Περίληψη .....	100
Abstract.....	101
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ .....</b>	<b>102</b>

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΚΝΣ: Κεντρικό Νευρικό Σύστημα  
CBF: Cerebral Blood Flow  
CPP: Cerebral perfusion pressure  
ICP: Intracranial Pressure  
MAP: Mean Arterial Pressure  
CMR: Cerebral metabolic rate  
CMRO<sub>2</sub>: Cerebral metabolic rate oxygen consumption  
AVDO<sub>2</sub>: Arterio-jugular differences of oxygen  
ATP: Adenosine triphosphate  
NO: nitric oxide  
EDCF: Endothelium-Derived Constrictor Factor  
PaO<sub>2</sub>: Partial Pressure Of Oxygen  
PaCO<sub>2</sub>: Partial Pressure Of Carbon Dioxide  
ENY: Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό  
GCS: Glasgow Coma Scale  
ΚΕΚ: Κρανιοεγκεφαλική Κάκωση  
ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος  
jSvO<sub>2</sub>: jugular (vein) Mixed Venous Oxygen Saturation  
NMDA: N-methyl-D-aspartate Receptor  
ROS: Reactive Oxygen Species  
TNF- $\alpha$ : Tumor Necrosis Factor Alpha  
IL-: Interleukin-  
TGF-beta: Transforming Growth Factor-Beta  
TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment  
ANP: Atrial Natriuretic Peptide  
ARDS: Acute respiratory distress syndrome  
FiO<sub>2</sub>: Fraction Of Inspired Oxygen  
APTT: Activated Partial Thromboplastin Time  
TRPV1: Transient Receptor Potential Vanilloid 1



## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Από τη θέση αυτή θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον κ. Σπύρο Βούλγαρη, Καθηγητή Νευροχειρουργικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για την έμπνευση της διδακτορικής διατριβής, την εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπο μου με την ανάθεση της, όπως και για την διδασκαλία του στην κατανόηση ενός τόσο δύσκολου αντικειμένου στην ιατρική επιστήμη όπως είναι ο εγκέφαλος.

Ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ επίσης στον αναπληρωτή καθηγητή Νευροχειρουργικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, τον κ. Γιώργο Αλεξίου για την καθοδήγηση, τις χρήσιμες υποδείξεις, τη συνεχή επίβλεψη της μελέτης, και τέλος τη διόρθωση του κειμένου.

Από τα βάθη της καρδιάς μου ένα μεγάλο ευχαριστώ στους αγαπημένους φίλους και συναδέλφους Δημήτρη Ρίζο, Σταύρο Μαντζούκη, Χριστίνα Τσίτου. Χωρίς την έμπρακτη υποστήριξη των οποίων το έργο αυτό δεν θα είχε πραγματοποιηθεί.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η φυσιολογική νευρική λειτουργία είναι συνυφασμένη με την ουσία της ανθρώπινης ύπαρξης. Έτσι, η πρόληψη της απώλειας οποιουδήποτε νευρικού στοιχείου είναι κύριος στόχος της νευροχειρουργικής και της διαχείρισης του ασθενούς στο περιβάλλον της εντατικής θεραπείας. Η ενδοκρανιακή υπέρταση ως επιπλοκή της δευτερογενούς εγκεφαλικής βλάβης, έχει συσχετιστεί με υψηλή θνησιμότητα και κακή νευρολογική έκβαση. Με αυτό το σκεπτικό η παρακολούθηση και ο έλεγχος της ενδοκρανιακής πίεσης έχουν αποκτήσει πρωτεύουσα σημασία στη διαχείριση της νευρο-εντατικής φροντίδας των ασθενών με εγκεφαλική βλάβη, ήδη από τα μέσα του 20ου αιώνα(1).

Μεταξύ άλλων, στο περιβάλλον της νευροπροστασίας και της νευροπροφύλαξης, έχει προταθεί η εφαρμογή της θεραπευτικής υποθερμίας. Ο εγκέφαλος είναι το πιο ευαίσθητο όργανο στην υποξία και την ισχαιμία. Τα νευροπροστατευτικά αποτελέσματα της θεραπευτικής υποθερμίας έχουν αποδοθεί στη μείωση του μεταβολικού ρυθμού του νευρικού ιστού που προκαλείται από τη μειωμένη θερμοκρασία με την επακόλουθη μείωση των απαιτήσεων σε O<sub>2</sub> και στη διατήρηση ενός ισορροπημένου μεταβολικού και ενεργειακού περιβάλλοντος, που με τη σειρά του προάγει την κυτταρική ομοιόσταση (2).

Κλινικά και πειραματικά αποτελέσματα έχουν αποδείξει τις προστατευτικές επιδράσεις της υποθερμίας κατά τη διάρκεια και μετά από ισχαιμικές καταστάσεις, αναστέλλοντας τη βιοσύνθεση, την απελευθέρωση και την πρόσληψη αρκετών κατεχολαμινών και άλλων διεγερτοτοξικών νευροδιαβιβαστών, ιδιαίτερα το γλουταμικό και τη ντοπαμίνη, αποτρέποντας έτσι παραπέρα βλάβη του νευρικού ιστού (3).

Άλλες ευεργετικές επιδράσεις της υποθερμίας περιλαμβάνουν τη διατήρηση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, την αποκατάσταση της μεταισχαιμικής εγκεφαλικής μικροκυκλοφορίας και πιθανώς τη μειωμένη ενδοκρανιακή πίεση. Εκτός από τη μείωση του μεταβολικού ρυθμού και της κατανάλωσης O<sub>2</sub>, οι νευροπροστατευτικές επιδράσεις της θεραπευτικής υποθερμίας κατά τη διάρκεια καθώς και μετά την ισχαιμία/επαναιμάτωση αποδίδονται στη μειωμένη παραγωγή αντιδραστικών ειδών

οξυγόνου (ROS), στη μειωμένη παραγωγή φλεγμονωδών μεσολαβητών και στην αναστολή της απόπτωσης κατά την επαναιμάτωση του εγκεφάλου (4).

Εν τέλει, ο νευροπροστατευτικός ρόλος της υποθερμίας έχει αποδειχθεί επαρκώς σε πειραματικό επίπεδο και σε επιζώντες ασθενείς μετά από καρδιακή ανακοπή (5). Ωστόσο ο νευροπροστατευτικός ρόλος της υποθερμίας σε ασθενείς με πρωτογενείς και δευτερογενείς βλάβες του κεντρικού νευρικού συστήματος συνιστά ακόμα και στη σύγχρονη εποχή ένα ζήτημα προς διερεύνηση και διευκρίνηση.

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **1. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ**

#### **1.1. Το νευρικό σύστημα**

Το νευρικό σύστημα είναι από τα πιο πολύπλοκα συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού. Αποτελεί το κέντρο ελέγχου και της επικοινωνίας του ανθρώπου και είναι υπεύθυνο για την αλληλεπίδραση του οργανισμού με το εξωτερικό περιβάλλον. Ορίζει τη διατήρηση της ομοιόστασης στο εσωτερικό περιβάλλον του σώματος και συνεργάζεται άμεσα με το ενδοκρινικό σύστημα, ελέγχοντας τον κύριο ενδοκρινικό αδένα (υπόφυση)(6).

Το νευρικό σύστημα ταξινομείται στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στο περιφερικό νευρικό σύστημα. Το κεντρικό νευρικό σύστημα αποτελείται από τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό, ενώ το περιφερικό νευρικό σύστημα αποτελείται από τα περιφερικά νεύρα. Ο εγκέφαλος είναι το όργανο ελέγχου του νευρικού ιστού, που είναι υπεύθυνος για τις αντιδράσεις, την αίσθηση, την κίνηση, τα συναισθήματα, την επικοινωνία, την επεξεργασία της σκέψης και τη μνήμη. Ο νωτιαίος μυελός είναι μια ζωτική πτυχή του ΚΝΣ που βρίσκεται μέσα στη σπονδυλική στήλη. Ο σκοπός του νωτιαίου μυελού είναι να στέλνει κινητικές εντολές από τον εγκέφαλο προς το περιφερικό νευρικό σύστημα καθώς και να μεταδίδει αισθητηριακές πληροφορίες από τα αισθητήρια όργανα προς τον εγκέφαλο. Η προστασία του νωτιαίου μυελού γίνεται από τα οστά, τις μήνιγγες και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό, όπως ορίζουν τη σπονδυλική στήλη(6).

#### **1.2. Ο Εγκέφαλος**

Ο εγκέφαλος είναι το κέντρο ελέγχου του νευρικού συστήματος που παράγει τις σκέψεις, τα συναισθήματα και το λόγο. Έχοντας βάρος κατά μέσο όρο 1,4 με 1,8kg, ο εγκέφαλος περιβάλλεται από το κρανίο, μια οστέινη κατασκευή που του παρέχει στήριξη και προστασία. Ο εγκέφαλος αποτελείται από 4 κύριες περιοχές: τα εγκεφαλικά ημισφαίρια, το διεγκέφαλο (θάλαμος, υποθάλαμος), το εγκεφαλικό στέλεχος (προμήκης, γέφυρα και μεσεγκέφαλος) και την παρεγκεφαλίδα (7).

### 1.2.1. Ο εγκεφαλικός φλοιός

Το κεντρικό νευρικό σύστημα αποτελείται από φαιά ουσία και λευκή ουσία. Η φαιά ουσία έχει τον πιο σημαντικό ρόλο και ορίζει την νευρική λειτουργία του ανθρώπινου είδους. Η φαιά ουσία αποτελεί το πιο εξωτερικό στρώμα του εγκεφάλου. Η φαιά ουσία παίρνει τον γκριζό τόνο της από την υψηλή συγκέντρωση νευρωνικών κυττάρων. Οι ραβδώσεις και οι αυλακώσεις που εντοπίζονται στον εγκέφαλο, έχουν σαν σκοπό να αυξήσουν τη συνολική επιφάνεια του εγκεφάλου. Αυτή η αυξημένη επιφάνεια είναι ζωτικής σημασίας για την αποτελεσματική νευρική λειτουργία. Εκτός από αυτήν την ομάδα νευρωνικών κυττάρων, οι νευρικοί άξονες της φαιάς ουσίας είναι αμύελοι, σε αντίθεση με τη λευκή ουσία, η οποία περιέχει υψηλή συγκέντρωση μυελίνης(8).

Η φαιά ουσία εκτείνεται επίσης από τον εγκέφαλο στον νωτιαίο μυελό. Η φαιά ουσία καλύπτει όλο το εσωτερικό του νωτιαίου μυελού, ενώ η λευκή ουσία αποτελεί τα περιβάλλοντα τμήματα του νωτιαίου μυελού. Η φαιά ουσία επεκτείνεται στον νωτιαίο μυελό για να κάνει τη σηματοδότηση πιο αποτελεσματική. Σε αντίθεση με τη δομή του νωτιαίου μυελού, η φαιά ουσία στον εγκέφαλο υπάρχει στο πιο εξωτερικό στρώμα. Η φαιά ουσία που περιβάλλει τον εγκέφαλο είναι γνωστή ως φλοιός του εγκεφάλου. Περιγράφονται επίσης περιοχές φαιάς ουσίας στα εσωτερικά τμήματα του εγκεφάλου. Αυτές οι περιοχές ονομάζονται πυρήνες. Η φαιά ουσία έχει μεγάλο αριθμό νευρώνων, γεγονός που επιτρέπει την επεξεργασία των πληροφοριών και την αντίστοιχη νευρωνική σηματοδότηση, τον έλεγχο της κίνησης, τη μνήμη και τα συναισθήματα(9).

Ο φλοιός χωρίζεται σε τέσσερις λοβούς. Ο μετωπιαίος λοβός, που βρίσκεται μπροστά από την κεντρική αύλακα, είναι υπεύθυνος για την εκούσια κινητική λειτουργία, την επίλυση προβλημάτων, την προσοχή, τη μνήμη και τη γλώσσα. Στον μετωπιαίο λοβό βρίσκονται ο κινητικός φλοιός και η περιοχή του Broca. Ο κινητικός φλοιός επιτρέπει τις ακριβείς εκούσιες κινήσεις των σκελετικών μυών, ενώ η περιοχή του Broca ελέγχει τις κινητικές λειτουργίες που είναι υπεύθυνες για την παραγωγή του λόγου. Ο βρεγματικός λοβός διαχωρίζεται από τον ινιακό λοβό από τη βρεγματική-ινιακή αύλακα και βρίσκεται πίσω από την κεντρική αύλακα. Είναι υπεύθυνος για την επεξεργασία των αισθητηριακών πληροφοριών και περιέχει τον σωματοαισθητικό φλοιό. Οι νευρώνες στον βρεγματικό λοβό λαμβάνουν πληροφορίες από

αισθητηριακούς και ιδιούποδοχείς σε όλο το σώμα. Ο ινιακός λοβός, γνωστός και ως το κέντρο της οπτικής επεξεργασίας, περιέχει τον οπτικό φλοιό. Παρόμοια με τον βρεγματικό λοβό, ο ινιακός λοβός λαμβάνει πληροφορίες από τον αμφιβληστροειδή και στη συνέχεια χρησιμοποιεί προηγούμενες οπτικές εμπειρίες για να ερμηνεύσει και να αναγνωρίσει τα ερεθίσματα. Τέλος, ο κροταφικός λοβός επεξεργάζεται τα ακουστικά ερεθίσματα μέσω του ακουστικού φλοιού. Οι μηχανοϋποδοχείς που βρίσκονται στα τριχωτά κύτταρα, που καλύπτουν τον κοχλία, ενεργοποιούνται από την ηχητική ενέργεια, η οποία με τη σειρά της στέλνει ώσεις στον ακουστικό φλοιό. Η παρόρμηση επεξεργάζεται και αποθηκεύεται με βάση προηγούμενες εμπειρίες. Η περιοχή του Wernicke βρίσκεται στον κροταφικό λοβό και λειτουργεί στην κατανόηση της ομιλίας. Ο κροταφικός λοβός επεξεργάζεται τα ακουστικά ερεθίσματα μέσω του ακουστικού φλοιού. Η παρόρμηση επεξεργάζεται και αποθηκεύεται με βάση προηγούμενες εμπειρίες(10).

### *1.2.2. Τα εγκεφαλικά ημισφαίρια*

Τα ημισφαίρια συνδέονται μεταξύ τους με μια παχιά ταινία νευρικών ινών που καλείται μεσολόβιο, το οποίο εξασφαλίζει την επικοινωνία μεταξύ των ημισφαιρίων. Κάθε ημισφαίριο δέχεται αισθητικές και κινητικές ώσεις από το αντίθετο ημιμόριο του σώματος. Συνήθως ένα από τα δύο ημισφαίρια είναι πιο αναπτυγμένο από το άλλο. Οι περισσότεροι άνθρωποι έχουν περισσότερο αναπτυγμένο το αριστερό ημισφαίριο, το οποίο είναι υπεύθυνο για τον έλεγχο του λόγου. Το δεξιό ημισφαίριο ασκεί μεγαλύτερο έλεγχο σε μη λεκτικές αντιληπτικές λειτουργίες. Ο εγκεφαλικός φλοιός αποτελεί την εξωτερική επιφάνεια των ημισφαιρίων. Αποτελείται από τα κυτταρικά σώματα των νευρώνων, αμύελες ίνες, νευρογλοία και αιμοφόρα αγγεία. Ο διεγκέφαλος εντοπίζεται κάτω από τα ημισφαίρια και πάνω από το εγκεφαλικό στέλεχος. Αποτελείται από το θάλαμο, τον υποθάλαμο και τον επιθάλαμο. Στο θάλαμο αρχίζει η επεξεργασία των αισθητικών ερεθισμάτων προτού αυτά ανέβουν στον εγκεφαλικό φλοιό. Λειτουργεί δηλαδή ως σταθμός διαλογής, επεξεργασίας και προώθησης των εισερχόμενων ώσεων προς τη φλοιώδη περιοχή. Ο υποθάλαμος, τοποθετημένος κάτω από τον θάλαμο, ρυθμίζει τη θερμοκρασία του σώματος, το μεταβολισμό του ύδατος, την όρεξη, τις συναισθηματικές εκφράσεις, μέρος του κύκλου ύπνου-εγρήγορσης και τη δίψα. Ο επιθάλαμος σχηματίζει το ραχιαίο τμήμα

του διεγκεφάλου και περιλαμβάνει το κωνάριο (επίφυση), που είναι μέρος του ενδοκρινικού συστήματος και επηρεάζει την ανάπτυξη και την εξέλιξη (11).

Μια προεξέχουσα ρωγμή, η διαμήκης σχισμή (longitudinal fissure) διαχωρίζει ατελώς τον εγκέφαλο σε δεξί και αριστερό ημισφαίριο, τα οποία συνδέονται στο βάθος από μια γέφυρα νευρικών ινών γνωστή ως μεσολόβιο (corpus callosum). Οι έλικες και αύλακες, χωρίζουν το κάθε ημισφαίριο σε πέντε επιμέρους λοβούς (το μετωπιαίο λοβό, το βρεγματικό λοβό, τον κροταφικό λοβό, τον ινιακό λοβό και τον κεντρικό λοβό ή νήσο του Reil). Οι λοβοί των εγκεφαλικών ημισφαιρίων παίρνουν το όνομά τους από τα οστά του κρανίου που βρίσκονται πάνω τους (6).

Εντός της λευκής ουσίας της βάσης του κάθε εγκεφαλικού ημισφαιρίου εντοπίζονται μάζες φαιάς ουσίας, που ονομάζονται βασικά γάγγλια και αποτελούν τους πυρήνες του τελικού εγκεφάλου. Περιλαμβάνουν: α) το ραβδωτό σώμα, β) τον ταινιοειδή πυρήνα και γ) την αμυγδαλή. Το ραβδωτό σώμα είναι ο μεγαλύτερος πυρήνας. Έχει σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της στάσης και της κίνησης και αποτελείται επίσης από τρία μέρη: τον κερκοφόρο πυρήνα, το κέλυφος και την ωχρά σφαίρα (12).

Τα βασικά γάγγλια συνδέονται μεταξύ τους, αλλά και με το εγκεφαλικό στέλεχος, το θάλαμο, τον υποθάλαμο και τον εγκεφαλικό φλοιό μέσω ενός πολύπλοκου συστήματος. Οι πολύπλοκες αυτές συνδέσεις επιτρέπουν τον προγραμματισμό των κινητικών προτύπων. Η βασική δραστηριότητα των βασικών γαγγλίων είναι ότι δρουν σαν κεντρικό συντονιστικό όργανο, ρυθμίζοντας τις αδρές και στροφικές κινήσεις των αντίθετων άκρων του σώματος. Στις περιπτώσεις βλάβης των βασικών γαγγλίων παρατηρούνται συμπτώματα στο αντίθετο ημιμόριο του σώματος. Οι συνηθέστερες ασθένειες που προκύπτουν από εκφύλιση των βασικών γαγγλίων είναι η Νόσος του Parkinson, η Χορεία του Huntington και η Παραμορφωτική Μυϊκή Δυστονία, με την καθεμιά να παρουσιάζει χαρακτηριστική συμπτωματολογία και κλινική εικόνα (13).

### *1.2.3. Το εγκεφαλικό στέλεχος*

Το εγκεφαλικό στέλεχος είναι η δομή που συνδέει τον εγκέφαλο με τον νωτιαίο μυελό και την παρεγκεφαλίδα. Αποτελείται από τρία τμήματα με φθίνουσα σειρά: τον μεσεγκέφαλο, τη γέφυρα και τον προμήκη μυελό. Είναι υπεύθυνο για πολλές ζωτικές



λειτουργίες της ζωής, όπως η αναπνοή, η συνείδηση, η αρτηριακή πίεση, ο καρδιακός ρυθμός και ο ύπνος. Το εγκεφαλικό στέλεχος περιέχει πολλές κρίσιμες συλλογές λευκής και φαιάς ουσίας. Η φαιά ουσία εντός του εγκεφαλικού στελέχους σχηματίζει τους πυρήνες του εγκεφαλικού στελέχους. Οι οδοί της λευκής ουσίας του εγκεφαλικού στελέχους περιλαμβάνουν νευράξονες που διασχίζουν την πορεία τους σε διαφορετικές δομές. Αυτές οι δομές ταξινομούνται σε προσαγωγές (σωματοαισθητηριακές οδοί) και απαγωγές (φλοιονωτιαίες οδοί). Δέκα από τα δώδεκα κρανιακά νεύρα προέρχονται από τους πυρήνες των κρανιακών νεύρων τους στο εγκεφαλικό στέλεχος (14).

Ο μεσεγκέφαλος εκτείνεται από τη γέφυρα μέχρι το διεγκέφαλο και έχει μήκος περίπου 2,5 cm. Στο εσωτερικό του μέσου εγκεφάλου υπάρχει ένας στενός σωλήνας ο υδραγωγός του Sylvius, που συνδέει την τρίτη με την τέταρτη κοιλία. Όπως και η γέφυρα και ο προμήκης, έτσι και ο μεσεγκέφαλος περιέχει πολλές οδούς και πυρήνες. Το πρόσθιο τμήμα του, αποτελείται από τα σκέλη του εγκέφαλου από τα οποία κατέρχονται σημαντικές κινητικές οδοί όπως πχ. η φλοιονωτιαία οδός, η φλοιοπυρηνική οδός οι μετωπογεφυρικές και κροταφογεφυρικές οδοί, οι οποίες μεταφέρουν νευρικά ερεθίσματα από περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού στο νωτιαίο μυελό, στη γέφυρα και στον προμήκη, αντίστοιχα (15).

Η γέφυρα είναι το μεσαίο τμήμα του στελέχους του εγκεφάλου. Συνδέει τον προμήκη με το μεσεγκέφαλο. Βρίσκεται μπροστά από την παρεγκεφαλίδα και έχει μήκος περίπου 2,5 εκατοστά. Η πρόσθια επιφάνεια της γέφυρας είναι κυρτή και στη μέση έχει μια αβαθή αύλακα, τη βασική αύλακα, μέσα στην οποία πορεύεται η βασική αρτηρία του εγκέφαλου. Η οπίσθια επιφάνεια της γέφυρας μαζί με την οπίσθια επιφάνεια του προμήκη αποτελούν το έδαφος της 4ης κοιλίας. Όπως υποδηλώνει το όνομά της, είναι η γέφυρα που συνδέει διάφορα μέρη του εγκεφάλου μεταξύ τους. Όπως και ο προμήκης, έτσι και η γέφυρα αποτελείται από πυρήνες, αισθητικές και κινητικές οδούς. Οι κύριες καθοδικές οδοί είναι η φλοιονωτιαία οδός, οι φλοιοπρομηκικές οδοί η ερυθρονωτιαία και τετραδυμονωτιαία οδός. Μια σημαντική οδός που διέρχεται από τη γέφυρα είναι αυτή που συνδέει τον εγκεφαλικό φλοιό με τη παρεγκεφαλίδα. Οι κύριες ανοδικές οδοί είναι ο έσω, ο έξω λημνίσκος και ο νωτιαίος λημνίσκος. Τέλος η γέφυρα περιέχει επίσης πυρήνες τεσσάρων

εγκεφαλικών συζυγιών, του τριδύμου (V), του απαγωγού (VI), του προσωπικού (VII) και του στατικοακουστικού (VIII) (15).

Ο προμήκης μυελός βρίσκεται στον οπίσθιο κρανιακό βόθρο και αποτελεί το ανώτερο τμήμα του νωτιαίου μυελού και το κατώτερο τμήμα του στελέχους. Ξεκινά από το ύψος του ινιακού τρήματος (foramen magnum) και εκτείνεται μέχρι τα κατώτερα όρια της γέφυρας, σε απόσταση περίπου 3 cm. Η λευκή ουσία του προμήκη περιέχει όλες τις κεντρομόλες (αισθητηριακές) και φυγόκεντρες (φθίνουσες κινητικές) διαδρομές που εκτείνονται μεταξύ του νωτιαίου μυελού και του εγκεφάλου. Στην πρόσθια επιφάνεια του, η λευκή ουσία παρουσιάζει προεξοχές οι οποίες ονομάζονται πυραμίδες. Πρόκειται για ίνες της πυραμιδικής νευρικής οδού, οι οποίες περνούν από τον εγκεφάλου στο νωτιαίο μυελό και είναι υπεύθυνες για τις εκούσιες κινήσεις των ακρών και του κορμού. Πιο πάνω οι νευρικές αυτές ίνες χιάζονται με αποτέλεσμα να καταλήγουν στο αντίθετο ημισφαίριο και το γεγονός αυτό εξηγεί γιατί κάθε πλευρά του εγκεφάλου ελέγχει τις εκούσιες κινήσεις στην αντίθετη πλευρά του σώματος. Ο προμήκης περιέχει επίσης αρκετούς πυρήνες (άθροισμα νευρωνικών κυτταρικών σωμάτων εντός του ΚΝΣ). Μερικοί από αυτούς τους πυρήνες ελέγχουν ζωτικές λειτουργίες του σώματος. Το καρδιαγγειακό κέντρο ρυθμίζει την ταχύτητα και τη δύναμη του καρδιακού παλμού, καθώς και τη διάμετρο των αιμοφόρων αγγείων, το αναπνευστικό κέντρο ρυθμίζει τον βασικό ρυθμό αναπνοής. Επίσης εντοπίζονται κέντρα που ελέγχουν τα αντανακλαστικά του έμετου της κατάποσης, του φταρνίσματος, του βήχα και του χασμουρητού, καθώς και άλλα κέντρα που σχετίζονται με τις αισθήσεις της αφής, της πίεσης, των κραδασμών, της ιδιοδεκτικότητας. Τέλος, ο προμήκης περιέχει τους πυρήνες πέντε εγκεφαλικών συζυγιών: το στατικοακουστικό (VIII), το γλωσσοφαρυγγικό (IX) το πνευμονογαστρικό (X), παραπληρωματικό (XI) (κρανιακό τμήμα) καθώς και το υπογλώσσιο (XII) νεύρο (16).

#### *1.2.4. Οι μήνιγγες του εγκεφάλου*

Ο εγκέφαλος για να προστατεύεται, περιβάλλεται από τρία μεμβρανώδη περιβλήματα που ονομάζονται μήνιγγες του εγκεφάλου (χοριοειδής, αραχνοειδής, και η σκληρά). Εσωτερικά η χοριοειδής μήνιγγα βρίσκεται σε άμεση επαφή με τον εγκέφαλο, ακολουθεί όλες τις ανάγλυφες δομές και τις αύλακες του και περιέχει τις αρτηρίες που παρέχουν θρεπτικά συστατικά και οξυγόνο στον εγκέφαλο. Παρουσιάζει

προσεκβολές με αγγεία, που εισχωρούν μέσα στις κοιλίες του εγκεφάλου και λέγονται χοριοειδή πλέγματα, από όπου παράγεται το εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Η αραχνοειδής μήνιγγα περιβάλλει τον εγκέφαλο, αμέσως μετά, χωρίς να ακολουθεί τις ανάγλυφες δομές (έλικες και αύλακες) του εγκεφάλου. Έτσι ανάμεσα στη χοριοειδή και την αραχνοειδή μήνιγγα σχηματίζεται ένας χώρος, ο οποίος ονομάζεται υπαραχνοειδής χώρος. Ο χώρος αυτός περιέχει το εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Ο εγκέφαλος, περιβαλλόμενος από εγκεφαλονωτιαίο υγρό, προστατεύεται (τα υγρά δεν είναι συμπίεστα) από κακώσεις, λόγω των απότομων μεταβολών της κινήσεως του κεφαλιού. Τέλος προς το έξω μέρος της αραχνοειδούς, και σε απόλυτη επαφή με την εσωτερική επιφάνεια του κρανίου βρίσκεται η σκληρά μήνιγγα. Σε ορισμένες περιοχές της σκληράς μήνιγγας σχηματίζονται σωληνωτές διαμορφώσεις, που λέγονται φλεβώδεις κόλποι της σκληράς μήνιγγας. Οι φλεβώδεις κόλποι, επικοινωνούν μεταξύ τους και καταλήγουν στην έσω σφαγίτιδα φλέβα, όπου γίνεται η αποχέτευση του φλεβικού αίματος του εγκεφάλου. Μεταξύ της σκληράς και της αραχνοειδούς μήνιγγας δημιουργείται άλλος ένας σχισμοειδής χώρος, που ονομάζεται υποσκληρίδιος χώρος (περιέχει λεμφικό υγρό). Μεταξύ της σκληράς μήνιγγας και της εσωτερικής επιφάνειας του κρανίου βρίσκεται ο επισκληρίδιος χώρος, (περιέχει αρτηρίες που αιματώνουν τη σκληρά μήνιγγα, σε περιπτώσεις κατάγματος κρανίου και τρώσεως των αγγείων αυτών μπορεί να προκληθεί επισκληρίδιο αιμάτωμα) (17).

Η σκληρά μήνιγγα δημιουργεί προσεκβολές, που χωρίζουν τα διάφορα μέρη του εγκεφάλου μεταξύ τους. Οι προσεκβολές περιγράφονται ως εξής:

- Το δρέπανο του εγκεφάλου, (μέσα στην επιμήκη σχισμή, χωρίζει τα δύο ημισφαίρια του εγκεφάλου μεταξύ τους).
- Το σκηνίδιο της παρεγκεφαλίδας, (χωρίζει την παρεγκεφαλίδα από τα ημισφαίρια του εγκεφάλου).
- Το δρέπανο της παρεγκεφαλίδας, (χωρίζει τα δύο ημισφαίρια της παρεγκεφαλίδας μεταξύ τους).
- Το διάφραγμα της υποφύσεως, (καλύπτει από πάνω τον βόθρο του τουρκικού επιπίου μέσα στο οποίο βρίσκεται η υπόφυση).

Οι μήνιγγες του εγκεφάλου και οι χώροι μεταξύ των μηνίγγων συνεχίζονται στο σπονδυλικό σωλήνα και περιβάλλουν το νωτιαίο μυελό (18).

#### *1.2.5. Το κοιλιακό σύστημα του εγκεφάλου*

Το κοιλιακό σύστημα του εγκεφάλου περιγράφεται ως μια αλληλοσυνδεόμενη σειρά από κοιλότητες, που πληρώνονται από εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY), με απώτερο σκοπό την προστασία του εγκεφάλου. Αν και η παρουσία των εγκεφαλικών κοιλιών ήταν γνωστή από την αρχαιότητα, η λειτουργία τους προφανώς δεν ήταν κατανοητή. Οι πρώτοι ερευνητές πίστευαν ότι οι κοιλίες ήταν η έδρα της σκέψης, των συναισθημάτων, των συλλογισμών και της μνήμης. Ο Λεονάρντο ντα Βίντσι, ως ανατόμος, πραγματοποίησε την πρώτη κοιλιογραφία στον εγκέφαλο ενός βοδιού. Ωστόσο, τον 17ο αιώνα, ο Domenico Felice Antonio Cotugno περιέγραψε πρώτος τη σύνδεση μεταξύ των εγκεφαλικών κοιλιών και του υπαραχνοειδή χώρου, γεγονός που επιβεβαιώθηκε αργότερα από τον Francis Jean Magendie. Τα τεκμηριωμένα ανατομικά δεδομένα περιγράφουν ότι το εγκεφαλικό κοιλιακό σύστημα αποτελείται από 4 κοιλίες, που ταξινομούνται σε 2 πλάγιες κοιλίες (1 σε κάθε εγκεφαλικό ημισφαίριο), την τρίτη κοιλία στον διεγέφαλο και την τέταρτη κοιλία στον οπίσθιο εγκέφαλο. Το υγρό μέσα στο κοιλιακό σύστημα και τον υπαραχνοειδή χώρο ονομάζεται εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY). Το ENY παράγεται από εξειδικευμένα επενδυματικά κύτταρα του χοριοειδούς πλέγματος εντός του κοιλιακού συστήματος(19).

Οι πλάγιες κοιλίες τοποθετούνται η κάθε μια σε κάθε εγκεφαλικό ημισφαίριο. Η χωρητικότητα τους υπολογίζεται σε 7-10 ml. Οι 2 πλάγιες κοιλίες χωρίζονται η μία από την άλλη από ένα λεπτό κατακόρυφο πλέγμα νευρικού ιστού, που ονομάζεται διάφραγμα. Επικοινωνούν με την τρίτη κοιλία μέσω του μεσοκοιλιακού τρήματος του Monro. Κάθε μία από τις πλάγιες κοιλίες αποτελείται από ένα κεντρικό μέρος (σώμα) και 3 κέρατα, (πρόσθιο, οπίσθιο και κάτω κέρας). Συνήθως παρατηρείται ανατομική ασυμμετρία μεταξύ των πλάγιων κοιλιών. Αυτό αποδίδεται στο μέγεθος και στην ανάπτυξη του εγκεφάλου, σε πιθανές πρώιμες εγκεφαλικές βλάβες, ή ακόμα σε πιεστικά φαινόμενο κατά την ενδομήτρια ή τη μεταγεννητική ζωή(20).

Η τρίτη κοιλία περιγράφεται ως μια κοιλότητα του εγκεφάλου σε σχήμα χοάνης. Βρίσκεται στη μέση γραμμή, που περιλαμβάνει το κεντρικό τμήμα του κοιλιακού συστήματος του εγκεφάλου. Ως εκ τούτου, η τρίτη κοιλία επικοινωνεί απευθείας με κάθε πλάγια κοιλία μέσω του τρήματος του Monro και με την τέταρτη κοιλία μέσω του υδραγωγού του Sylvius. Παρόμοια με τις άλλες κοιλίες του εγκεφάλου, η κύρια λειτουργία της τρίτης κοιλίας είναι να παράγει, να εκκρίνει και να μεταφέρει

εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Η επιφάνεια της τρίτης κοιλίας καλύπτεται από επένδυμα και διασχίζεται από μια μάζα φαιάς ουσίας που ονομάζεται διαθλαμική πρόσφυση ή *Massa intermedia*, που βρίσκεται πίσω από το τρήμα του Μονroe. Αυτή η ανατομική δομή ενδέχεται να απουσιάζει στο 30% των ατόμων(21).

Η τέταρτη κοιλία είναι μια ευρεία κοιλότητα του οπίσθιου εγκεφάλου που μοιάζει με σκηνή, γεμάτη με ΕΝΥ. Οριοθετείται προς τα εμπρός από τη γέφυρα και το κρνιακό μισό του μυελού και οπισθίως από την παρεγκεφαλίδα. Υψηλότερα φαίνεται σε συνέχεια με τον υδραγωγό του Sylvius, ενώ κατώτερα φαίνεται σε συνέχεια με το κεντρικό κανάλι του νωτιαίου μυελού(21).

#### *1.2.6. Η παρεγκεφαλίδα*

Η παρεγκεφαλίδα είναι μια δομή του οπίσθιου εγκεφάλου, που υπολογίζεται σε βάρος από 136 έως 169 g και αντιπροσωπεύει περίπου το 11% του βάρους του εγκεφάλου στους ενήλικες ανθρώπους και το 5-6% στα νεογνά(22). Παρά το μικρό της μέγεθος, περιέχει σχεδόν το 80% των εγκεφαλικών νευρώνων και εμπλέκεται νευρωνικά στις αισθητικοκινητικές, γνωστικές και συναισθηματικές λειτουργίες. Η παρεγκεφαλίδα βρίσκεται στον οπίσθιο κρνιακό βόθρο. Παρουσιάζει συνολικά δύο όψεις: η ανώτερη είναι κυρτή, διασταυρώνεται από το ανώτερο άκρο και δείχνει, πλευρικά, τις άνω επιφάνειες των δύο παρεγκεφαλιδικών ημισφαιρίων. Η κατώτερη κατανέμεται στον οπίσθιο κρνιακό βόθρο και τοποθετείται στον κατώτερο κρνιακό βόθρο. Η επιφάνεια της παρεγκεφαλίδας αποτελείται παγκοσμίως από πολλές παράλληλες υποδιαιρέσεις που μοιάζουν με φύλλα, που ονομάζονται *folia*, δίνοντάς της μια όψη σαν κρεμμύδι(23)

#### **1.3. Η αιμάτωση του εγκεφάλου**

Επειδή ο εγκέφαλος έχει μια σταθερή υψηλή μεταβολική ζήτηση και δεν έχει δική του παροχή ενέργειας, απαιτεί σημαντική παροχή αίματος, καταναλώνοντας το 15% της συνολικής καρδιακής παροχής και οποιαδήποτε απόφραξη της ροής του αίματος οδηγεί σε σοβαρή βλάβη και πλήθος νευρολογικών παθολογιών(24).

Κάθε εγκεφαλικό ημισφαίριο τροφοδοτείται με αίμα από την πρόσθια και μέση εγκεφαλική αρτηρία. Και οι δύο αυτές αρτηρίες είναι κλάδοι της έσω καρωτίδας. Το εγκεφαλικό στέλεχος και η παρεγκεφαλίδα δέχονται αίμα από τη βασική αρτηρία. Το

οπίσθιο τμήμα των ημισφαιρίων δέχεται αίμα από τις οπίσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες. Αυτές οι μεγάλες αρτηρίες συνδέονται μέσω μικρότερων αρτηριών, την πρόσθια και τις οπίσθιες αναστομωτικές αρτηρίες, και σχηματίζουν ένα δακτύλιο συνδεδεμένων αρτηριών που λέγεται κύκλος (ή εξάγωνο) του Willis. Αυτός ο κύκλος λειτουργεί ως προστατευτικός μηχανισμός, καθώς παρέχει παράπλευρες οδούς αιμάτωσης των εγκεφαλικών ιστών. Ο εγκέφαλος λαμβάνει περίπου 750 ml αίματος κάθε λεπτό και χρησιμοποιεί το 20% της συνολικής πρόσληψης οξυγόνου του οργανισμού. Η μεγάλη αυτή ποσότητα οξυγόνου είναι απαραίτητη για τον μεταβολισμό της γλυκόζης, που είναι η μοναδική πηγή ενέργειας του εγκεφάλου (25).

Το πρόσθιο τμήμα του αρτηριακού κύκλου αποτελείται από το καρωτιδικό σύστημα, ενώ το οπίσθιο από το σπονδυλοβασικό. Από τα μεγάλα αιματώνουν τα ημισφαίρια, το στέλεχος και την παρεγκεφαλίδα. προχωρούν προς τον εγκέφαλο μέσα απ' τις σχισμές και τις αύλακες και στην επιφάνεια των ημισφαιρίων και δίνουν πιο μικρούς διακλαδισμένους κλάδους. Οι διακλαδισμένες ή διεγκεφαλικές αρτηρίες εισέρχονται μέσα στο παρέγχυμα, διακλαδίζονται, σε τριχοειδή αγγεία κι αυτά με τη σειρά τους σε μικρότερα που τελικά αγγειώνουν τον εγκέφαλο(26).

Το φλεβικό σύστημα του εγκεφάλου αποτελείται από τους φλεβώδεις κόλπους και τις εγκεφαλικές φλέβες. Ειδικά το εγκεφαλικό φλεβικό σύστημα παρουσιάζει μια σειρά από μοναδικά χαρακτηριστικά, όπως η απουσία βαλβίδων, η αναντιστοιχία του αρτηριακού δικτύου άρδευσης και του φλεβικού δικτύου και η δυνατότητα αμφίδρομης ροής του αίματος εντός του φλεβικού δικτύου. Οι φλεβώδεις κόλποι σχηματίζουν ένα πολύπλοκο δίκτυο φλεβικών καναλιών που παροχετεύει το αίμα από τον εγκέφαλο και τα οστά του θόλου του κρανίου. Διαιρούνται σε δύο ομάδες μία πρόσθια κατώτερη και μία οπίσθια ανώτερη ομάδα. Οι εγκεφαλικές φλέβες διακρίνονται στις επιφανειακές εγκεφαλικές φλέβες, στις εν τω βάθει εγκεφαλικές φλέβες, καθώς και στις φλέβες του στελέχους και του οπίσθιου κρανιακού βόθρου(27).

## **2.ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ**

Ο εγκέφαλος είναι ένα πολύ περίπλοκο όργανο που χρειάζεται συνεχή παροχή οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών. Έτσι για να διατηρηθεί η συνείδηση, είναι απαραίτητη η συνεχής και επαρκής παροχή οξυγόνου και γλυκόζης καθώς ο εγκέφαλος δεν έχει σχεδόν καθόλου αποθέματα. Η απώλεια συνείδησης επέρχεται μέσα σε δευτερόλεπτα μετά από διακοπή παροχής αίματος, ενώ μόνιμη βλάβη εγκαθίσταται μετά από 3 με 8 λεπτά. Ο κύριος όγκος αίματος σε ολόκληρο τον εγκέφαλο περιέχεται κυρίως στο φλεβικό δίκτυο. Η φαιά ουσία του εγκέφαλου απαιτεί μεγαλύτερη αναλογία της παροχής αίματος σε σχέση με τη λευκή ουσία (στη λευκή ουσία ανέρχεται σε 20 ml/ 100 gr/min, στη φαιά κυμαίνεται μεταξύ 50 και 140 ml /100 gr/min) (28).

### **2.1.Εγκεφαλική αιματική ροή (Cerebral Blood Flow)**

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος είναι ένα όργανο με υψηλές ενεργειακές απαιτήσεις, που υπολογίζονται στο 2% της συνολικής μάζας σώματος (ή ~1.4 kg), αλλά αντιπροσωπεύει περίπου το 20% της συνολικής κατανάλωσης ενέργειας ενός κανονικού ενήλικα σε κατάσταση ηρεμίας (ή ~20 W). Η κυκλοφορία του αίματος είναι υπεύθυνη για την παροχή οξυγόνου, το οποίο είναι απαραίτητο για τον νευρωνικό οξειδωτικό μεταβολισμό των ενεργειακών υποστρωμάτων. Λόγω της περιορισμένης ικανότητας των νευρώνων για αναερόβιο μεταβολισμό (σε ηρεμία, έως και το 92% της τριφωσφορικής αδενοσίνης στον εγκέφαλο προκύπτει από τον οξειδωτικό μεταβολισμό της γλυκόζης), η εγκεφαλική ροή αίματος (CBF) είναι κρίσιμης σημασίας για τη λειτουργία και τη βιωσιμότητα του εγκεφάλου. Ειδικότερα η εγκεφαλική ροή αίματος εξασφαλίζει την παροχή οξυγόνου και την κάλυψη των ενεργειακών αναγκών και ταυτόχρονα εξασφαλίζει την απομάκρυνση των άχρηστων προϊόντων του μεταβολισμού. Τόσο η υποαιμάτωση (ανεπαρκής CBF), όσο και η υπερδιάχυση (υπερβολική CBF) μπορούν να προκαλέσουν εγκεφαλική βλάβη, με μια



σειρά από μηχανισμούς που εμπλέκονται στην ισχαιμική βλάβη, στη διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, ή δευτερευόντως σε καταστάσεις, όπως οι επιληπτικές κρίσεις, η εγκεφαλοπάθεια και οι ισχαιμικές και αιμορραγικές βλάβες(29).

Η εγκεφαλική ροή του αίματος ορίζεται ως ο όγκος αίματος που ρέει ανά μονάδα μάζας ανά μονάδα χρόνου στον εγκεφαλικό ιστό και τυπικά εκφράζεται σε ml αίματος/ 100 γραμμάρια εγκεφαλικού ιστού/ min). Η φυσιολογική μέση εγκεφαλική ροή αίματος στους ενήλικες ανθρώπους ορίζεται περίπου στα 50 ml/100 g/ min, με χαμηλότερες τιμές στη λευκή ουσία (~20 ml/100 g/ min)) και μεγαλύτερες τιμές στη φαιά ουσία (~80 ml/100 g min)(30).

Σύμφωνα με το πνεύμα του νόμου του Ohm ή του νόμου του Darcy, η ροή αίματος μέσω ενός αγγείου μπορεί να εκφραστεί ως ο λόγος μεταξύ της διαφοράς πίεσης σε αυτό το τμήμα και της αγγειακής αντίστασης (R). Σύμφωνα με το νόμο του Poiseuille, η ροή του αίματος (BF, σε μονάδες όγκου αίματος ανά μονάδα χρόνου) μέσω ενός αγγειακού τμήματος μήκους L, με ακτίνα r, λόγω διαφοράς πίεσης  $\Delta P$ , δίνεται από τον τύπο

$$BF = \frac{\Delta P}{R} = \frac{\Delta P \pi r^4}{8 \eta L}.$$

Στην περίπτωση της CBF, η κινητήρια πίεση είναι η λεγόμενη εγκεφαλική πίεση αιμάτωσης (CPP). Η CPP ορίζεται ως η διαφορά μεταξύ της μέσης αρτηριακής πίεσης (MAP), που είναι ο σταθμισμένος μέσος όρος της συστολικής και της διαστολικής πίεσης, και της ενδοκρανιακής πίεσης (ICP), η οποία είναι η πίεση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) στον υπαραχνοειδή χώρο. Το φυσιολογικό εύρος για την MAP ηρεμίας είναι 70 έως 100 mmHg και για την ICP είναι 5 έως 15 mmHg. Αυτός ο ομοιοστατικός μηχανισμός διασφαλίζει ότι καθώς αυξάνεται η MAP ή η CPP, αυξάνεται η αντίσταση (αγγειοσυστολή) στις μικρές εγκεφαλικές αρτηρίες. Αντίθετα, αυτή η διαδικασία διατηρεί σταθερή τη CBF, μειώνοντας την εγκεφαλοαγγειακή αντίσταση ή αγγειοδιαστολή όταν μειώνεται η MAP ή η CPP (31).

## **2.2.Εγκεφαλικός ρυθμός μεταβολισμού (Cerebral Metabolic Rate)**

Ο εγκέφαλος είναι μεταβολικά ένα από τα πιο ενεργά όργανα του σώματος. Η εγκεφαλική κατανάλωση  $O_2$  σε φυσιολογικούς, εν συνείδηση, νεαρούς άνδρες υπολογίζεται περίπου σε 3,5 ml/100 g εγκεφάλου/λεπτό και ανάλογα ποσά υπολογίζονται για νεαρές γυναίκες. Ο ρυθμός κατανάλωσης  $O_2$  από έναν εγκέφαλο μέσου βάρους (1.400 g) υπολογίζεται περίπου σε 49 ml  $O_2$  /min. Το μέγεθος αυτού του ρυθμού μπορεί να εκτιμηθεί πληρέστερα όταν συγκριθεί με το μεταβολικό ρυθμό ολόκληρου του σώματος. Ένας μέσος άνδρας ζυγίζει 70 κιλά καταναλώνει περίπου 250 ml  $O_2$ /min σε κατάσταση ηρεμίας. Επομένως, ο εγκέφαλος, ο οποίος αντιπροσωπεύει μόνο το 2% περίπου του συνολικού σωματικού βάρους, αντιπροσωπεύει το 20% της συνολικής κατανάλωσης  $O_2$  του σώματος σε ηρεμία. Στα παιδιά, ο εγκέφαλος καταλαμβάνει ένα ακόμη μεγαλύτερο κλάσμα, έως και 50% κατά την πρώτη δεκαετία της ζωής (32).

Το  $O_2$  χρησιμοποιείται στον εγκέφαλο σχεδόν εξ ολοκλήρου από την οξειδωση των υδατανθράκων. Το ενεργειακό ισοδύναμο του συνολικού εγκεφαλικού μεταβολικού ρυθμού υπολογίζεται σε 20 W, ή 0,25 kcal/min. Εάν υποθεθεί ότι αυτή η ενέργεια χρησιμοποιείται κυρίως για τη σύνθεση φωσφορικών δεσμών υψηλής ενέργειας, ότι η απόδοση της εξοικονόμησης ενέργειας είναι περίπου 20% και ότι η ελεύθερη ενέργεια υδρόλυσης του τερματικού φωσφορικού του ATP είναι περίπου 7 kcal / mol, τότε αυτή η ενεργειακή δαπάνη μπορεί να εκτιμηθεί ότι υποστηρίζει τον σταθερό κύκλο εργασιών κοντά στα 7 mmol, ή περίπου  $4 \times 10^{21}$  μόρια, ATP ανά λεπτό σε ολόκληρο τον ανθρώπινο εγκέφαλο. Φυσιολογικά ο εγκέφαλος δεν παρουσιάζει μείωση των αναγκών αυτής της τεράστιας ζήτησης ενέργειας, ακόμα και κατά τη διάρκεια της ηρεμίας του νυχτερινού ύπνου (33).

Η εγκεφαλική ροή αίματος αποσκοπεί να διατηρήσει τις ανάγκες του εγκεφάλου για  $O_2$ . Ο μέσος ρυθμός ροής αίματος στον ανθρώπινο εγκέφαλο συνολικά είναι περίπου 57 ml/100 g ιστού/λεπτό. Για έναν ολόκληρο εγκέφαλο αυτό ανέρχεται σε σχεδόν 800 ml/min, ή περίπου στο 15% της συνολικής βασικής καρδιακής παροχής. Αυτό πρέπει να διατηρείται εντός σχετικά στενών ορίων, γιατί ο εγκέφαλος δεν μπορεί να ανεχθεί καμία σημαντική πτώση στην αιμάτωση του. Μια πτώση της εγκεφαλικής ροής αίματος στο μισό της κανονικής της ταχύτητας είναι αρκετή για να προκαλέσει απώλεια συνείδησης σε φυσιολογικούς, υγιείς, νεαρούς άνδρες. Για τις περιπτώσεις αυτές περιγράφονται μια σειρά από αντιρροπιστικοί μηχανισμοί, που αποσκοπούν

στη διατήρηση επαρκών επιπέδων αρτηριακής πίεσης στο επίπεδο του εγκεφάλου, όπως τα αντανακλαστικά των βαροϋποδοχέων και οι διαδικασίες αυτορρύθμισης (34).

Ο εγκεφαλικός μεταβολικός ρυθμός κατανάλωσης οξυγόνου ( $CMRO_2$ ) είναι ένας μετρήσιμος δείκτης κατανάλωσης του οξυγόνου στον εγκέφαλο. Ορίζεται ως η ποσότητα οξυγόνου που καταναλώνεται ανά μονάδα μάζας ιστού και ανά μονάδα χρόνου και αντανακλά τη ζήτηση οξυγόνου στον εγκέφαλο. Η ρύθμιση του μεταβολισμού του οξυγόνου είναι ζωτικής σημασίας για τη φυσιολογική νευρωνική λειτουργία. Ο  $CMRO_2$  αναφέρεται στο ρυθμό που ο εγκέφαλος χρησιμοποιεί μεταβολικά υποστρώματα [π.χ. οξυγόνο ( $CMRO_2$ ), γλυκόζη ( $CMR_{glu}$ ) ή παράγει υποπροϊόντα, π.χ. γαλακτικό ( $CMR_{lact}$ )]. Υπολογίζεται από τον τύπο:

$$CMRO_2 = CBF \times AVDO_2$$

όπου το  $AVDO_2$  αντιστοιχεί στην αρτηριοφλεβώδη διαφορά σε  $O_2$  (35).

Ο εγκέφαλος έχει πολύ περιορισμένη ικανότητα αναερόβιου μεταβολισμού και κάτω από αναερόβιες συνθήκες, ένα μόριο γλυκόζης που υποβάλλεται σε γλυκόλυση παράγει μόνο δύο μόρια ATP. Το γαλακτικό οξύ που παράγεται αναερόβια χρησιμοποιείται για την εκτέλεση των βασικών διαδικασιών που είναι απαραίτητα για τη διατήρηση της κυτταρικής δομής. Ο αερόβιος μεταβολισμός αποκαθίσταται εάν η αιμάτωση αποκατασταθεί αμέσως, διαφορετικά ακολουθεί ο θάνατος του κυττάρου (28).

### **2.3. Αυτορρύθμιση του εγκεφάλου**

Η αυτορρύθμιση της εγκεφαλικής αγγειακής πίεσης προστατεύει τον εγκέφαλο από μεταβολές στην εγκεφαλική πίεση αιμάτωσης (CPP), προσαρμόζοντας τις αγγειακές αντιστάσεις, για να εξασφαλίσει μια σταθερή εγκεφαλική ροή αίματος (CBF). Ο ρόλος της εξασθενημένης αυτορρύθμισης της εγκεφαλικής ροής εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης, του εγκεφαλικού επεισοδίου, της υπαραχνοειδούς και της ενδοκρανιακής αιμορραγίας που σχετίζεται με την προωρότητα, αλλά και στην εγκεφαλική δυσλειτουργία που σχετίζεται με τη σήψη (36).

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η εγκεφαλική αυτορρύθμιση είναι μια πολύπλοκη διαδικασία στην οποία εμπλέκονται τουλάχιστον τέσσερις μηχανισμοί: μυογενείς, νευρογενείς, μεταβολικοί και ενδοθηλιακοί. Το μυογονικό συστατικό αφορά την ικανότητα των λείων μυών των αγγείων να επιτυγχάνουν συστολή ή διαστολή, ως απόκριση στις μεταβολές της διατοιχωματικής αγγειακής πίεσης(37).

Η μεταβολική ρύθμιση ασκεί τη δράση της στα μικρότερου μεγέθους αγγεία, ενώ ενεργοποιείται από διάφορους ενδοθηλιακούς παράγοντες αγγειοδιασταλτικούς (όπως το νιτρικό οξείδιο -nitric oxide- NO, την προστακυκλίνη (prostacyclin, PGI<sub>2</sub>) και αγγειοσυσπαστικούς (endothelin, ET-1) και τον ενδοθηλιακό αγγειοσυσπαστικό παράγοντα (endothelium-derived constrictor factor, EDCF). Χαρακτηριστικά το διοξείδιο του άνθρακα μεταβάλλει απροκάλυπτα τις αγγειοκινητικές αποκρίσεις. Κάθε αύξηση του PaCO<sub>2</sub> κατά 1 mmHg αντιστοιχεί σε αύξηση περίπου 4% στην εγκεφαλική ροή αίματος. Το αντίθετο παρατηρείται εμφανίζεται στο πλαίσιο της υπερδιάχυσης με επακόλουθη μείωση του PaCO<sub>2</sub> και αγγειοσυστολή (38).

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 νευρογενής ρύθμιση της εγκεφαλικής αγγειοδραστικότητας περιλαμβάνει τον έλεγχο της διαμέτρου των αγγείων μικρού και μεσαίου μεγέθους. Οι νευρώνες και άλλοι τύποι κυττάρων όπως τα αστροκύτταρα και τα μικρογλοία εκκρίνουν μια ποικιλία νευροδιαβιβαστών με αγγειοδραστικές ιδιότητες. Ενδεικτικά η ακετυλοχολίνη και το μονοξείδιο του αζώτου είναι σχετικά ισχυρά αγγειοδιασταλτικά, ενώ η σεροτονίνη και το νευροπεπτίδιο Υ διεγείρουν την αγγειοσύσπαση(39).

#### **2.4.Το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY)**

Το ENY προστατεύει το νευρικό σύστημα μέσω υδρομηχανικών μηχανισμών. Το ENY έχει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του εγκεφαλικού διάμεσου υγρού και του νευρωνικού περιβάλλοντος, μέσω της διευθέτησης της κυκλοφορίας των ενεργών μορίων, της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών και της αποβολής των καταβολιτών(40).Μέσω του ENY, τα προϊόντα της έκκρισης του χοριοειδούς

πλέγματος μεταφέρονται στις θέσεις δράσης τους. Η δραστηριότητα ορισμένων περιοχών του εγκεφάλου ρυθμίζεται μέσω αυτών των μηχανισμών(41).

Ο φυσιολογικός ρυθμός παραγωγής του ENY υπολογίζεται περίπου σε 0,35 ml/min για τους ενήλικες και υπολογίζεται σε 400-600 ml/24ωρο. Το ENY ανανεώνεται περίπου τέσσερις φορές κατά τη διάρκεια ενός 24ωρου. Η παραγωγή ENY υπολογίζεται αυξημένη κατά τη διάρκεια της νύχτας και αυτό οφείλεται στις μεταβολές του εγκεφαλικού μεταβολισμού κατά τη διάρκεια του ύπνου. Η παραγωγή του ENY επηρεάζεται σε καταστάσεις ασθένειας. Τα χοριοειδή πλέγματα των πλάγιων κοιλιών και το χοριοειδές πλέγμα της τρίτης και τέταρτης κοιλίας είναι οι πηγές παραγωγής της μεγαλύτερης ποσότητας του ENY (60-70%). Η υπόλοιπη ποσότητα του ENY παράγεται από το διάμεσο υγρό, το επένδυμα και τα τριχοειδή αγγεία (42).

Σε μοριακό επίπεδο, ένας ασύμμετρα τοποθετημένος μεταφορέας ιόντων στις μεμβράνες που στρέφονται προς το αίμα και το ENY, μεσολαβεί στην έκκριση του ENY στις κοιλίες. Το επιθήλιο του χοριοειδούς πλέγματος λειτουργεί παρόμοια με το εγγύς σωληνάριο του νεφρού και μεταφέρει σημαντικό όγκο του ENY. Η καθαρή μεταφορά νατρίου ( $\text{Na}^+$ ) και χλωρίου ( $\text{Cl}^-$ ) από το αίμα προς τις κοιλίες καθορίζει την παραγωγή του ENY (43).

Η ροή του ENY παρουσιάζει μια μονόδρομη πορεία προς τις κοιλίες και μια πολλαπλή ροή του ENY προς τον υπαραχνοειδή χώρο από τις θέσεις έκκρισης στις θέσεις απορρόφησης. Η ροή του ENY επηρεάζεται κυρίως από το συστολικό παλμικό κύμα στις χοριοειδείς αρτηρίες. Στις πλάγιες κοιλίες, μέσω των μεσοκοιλιακών τρημάτων, το ENY εισέρχεται στην τρίτη κοιλία και μέσω του υδραγωγού του Sylvius εισέρχεται στην τέταρτη κοιλία. Στη συνέχεια, μέσω του τρήματος του Magendie, το ENY μετακινείται στους υπαραχνοειδείς χώρους και ειδικότερα στον υπαραχνοειδή χώρο της σπονδυλικής στήλης και στον κρανιακό υπαραχνοειδή χώρο. Οι αραχνοειδείς λάχνες της σπονδυλικής στήλης απορροφούν εν μέρει το ENY και το ENY κυκλοφορεί δρομικά στον κρανιακό υπαραχνοειδή χώρο. Η κλίση πίεσης μεταξύ του φλεβικού κόλπου και του υπαραχνοειδούς διαστήματος είναι απαραίτητη για να διασφαλιστεί ότι η παροχέτευση του ENY παραμένει σε τιμές πίεσης 3 - 5 mmHg. Ειδικά κατά τη διάρκεια της σωματικής άσκησης, οι αραχνοειδείς λάχνες της

σπονδυλικής στήλης και το επισκληρίδιο φλεβικό πλέγμα προσφέρουν μια εναλλακτική οδό για την απορρόφηση του ΕΝΥ (44).

Το κοιλιακό σύστημα του εγκεφάλου είναι ένα σύστημα δυναμικής πίεσης. Η πίεση του ΕΝΥ ορίζεται ως η ενδοκρανιακή πίεση (ICP). Αυτή η πίεση ορίζεται ως το αποτέλεσμα μιας δυναμικής ισορροπίας μεταξύ της έκκρισης, της αντίστασης στη ροή και της απορρόφησης του ΕΝΥ. Η πίεση του ΕΝΥ καθορίζει την ενδοκρανιακή πίεση με φυσιολογικές τιμές στη βρεφική ηλικία να κυμαίνονται μεταξύ 3 και 4 mmHg και στους ενήλικες οι φυσιολογικές τιμές ορίζονται μεταξύ 10 ως 15 mmHg. Οι υψηλότερες τιμές υποδηλώνουν ενδοκρανιακή υπέρταση. Τα αναπνευστικά κύματα, η σφαγίτιδα φλεβική πίεση, η κατάσταση διέγερσης, η κοιλιακή πίεση, η στάση του ατόμου και η σωματική προσπάθεια ρυθμίζουν επίσης τη δυναμική και την πίεση της ροής του ΕΝΥ (41).

### **3. ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑ ΠΙΕΣΗ ΚΑΙ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ**

#### **3.1.Ορισμός και εκτίμηση της ενδοκράνιας πίεσης**

Το κρανίο, με το τέλος της ανάπτυξης, καθίσταται μια άκαμπτη δομή, που δεν επιτρέπει περαιτέρω επέκταση. Επομένως ο όγκος του θα παραμείνει σταθερός ανεξάρτητα από το περιεχόμενό του. Το δόγμα Monro-Kelie αποτελεί θεμελιώδη αρχή της νευροφυσιολογίας για περισσότερο από 200 χρόνια. Η υπόθεσή του βασίζεται στον εξής απλό συλλογισμό: εντός μιας άκαμπτης δομής, ο συνολικός όγκος του εγκεφάλου, του ΕΝΥ και του αίματος παραμένει σταθερός (εγκεφαλικό παρέγχυμα 80%, εγκεφαλονωτιαίο υγρό 10% και αίμα 10%). Οποιαδήποτε αλλαγή σε ένα από αυτά τα στοιχεία έχει ως αποτέλεσμα μια αντίθετη αντισταθμιστική απόκριση από τα άλλα 2 στοιχεία. Τα αποτελέσματα αυτού του δόγματος αποτελούν βασικά συστατικά της νευροαπεικόνισης του εγκεφάλου (45).

Υπό κανονικές συνθήκες, αυτές οι διακυμάνσεις αντισταθμίζονται αμέσως με μετατόπιση του ΕΝΥ προς τη νωτιαία δεξαμενή. Με αυτό το μηχανισμό η εγκεφαλική ροή του αίματος (CBF) μειώνεται. Ωστόσο, όταν αυτοί οι ρυθμιστικοί μηχανισμοί αποτυγχάνουν, μια αύξηση της ICP μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της παροχής αίματος και στη συνέχεια να προκαλέσει μείωση της εγκεφαλικής πίεσης αιμάτωσης (CPP). Αυτή η πτώση της πίεσης αυξάνει την πιθανότητα ισχαιμικών βλαβών αφού η CPP εξαρτάται από δύο παράγοντες: τη μέση αρτηριακή πίεση (MAP) και την ενδοκράνια πίεση (ICP) (46).



Σε αυτή την αλληλεπίδραση, μπορούμε να διακρίνουμε 3 στάδια. Στο πρώτο στάδιο, ο αυξημένος ενδοκρανιακός όγκος δεν επηρεάζει την ενδοκράνια πίεση, αφού το ENY και το εγκεφαλικό αίμα μετατοπίζονται προκειμένου να αντισταθμιστεί η μεταβολή του όγκου. Στο δεύτερο στάδιο, αυτό το ρυθμιστικό σύστημα είναι υπερφορτωμένο και δεν μπορεί πλέον να αντισταθμίσει την αύξηση της πίεσης λόγω της αύξησης του όγκου. Στο τρίτο στάδιο, το σύστημα αυτορρύθμισης παύει να λειτουργεί και ακόμη και μικρές αλλαγές στον όγκο μπορεί να οδηγήσουν σε πολύ έντονη αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης(47).

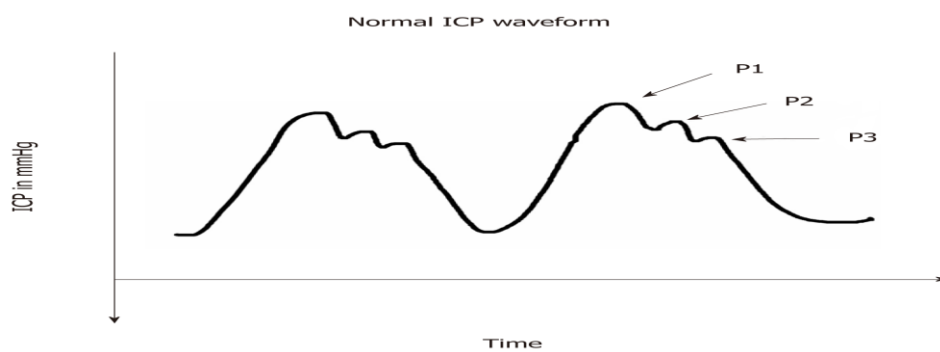
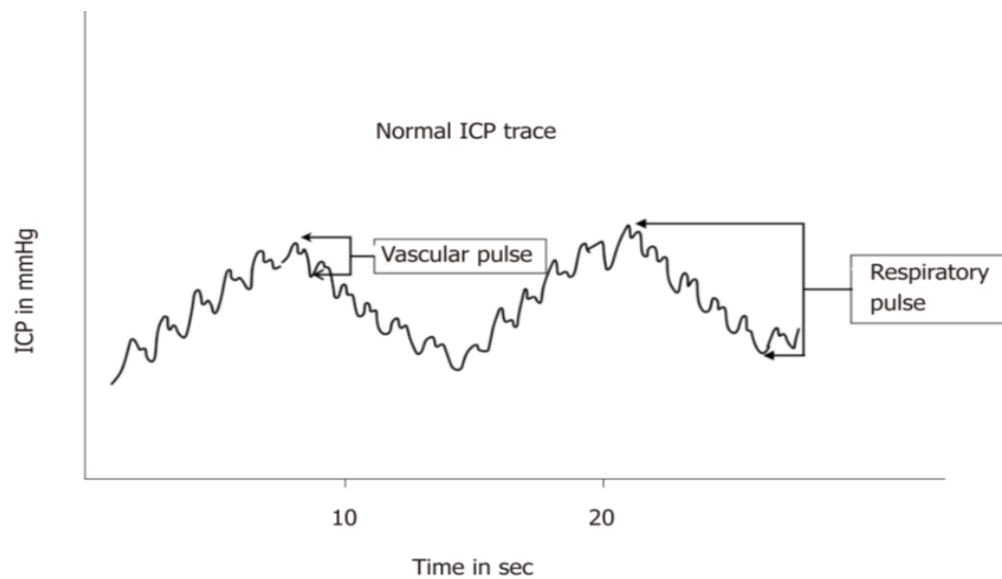
Ως ενδοκράνια πίεση ορίζεται η πίεση του ENY, όπως εκτιμάται μέσω ενός καθετήρα στο κοιλιακό σύστημα. Παριστά την πίεση ισορροπίας στην οποία έχουμε παραγωγή ENY ίση με την απορρόφηση του και είναι φυσιολογικά 0-10 mm Hg με ανοχή ακόμα και στα 15 mm Hg. Εξαιρέση αποτελούν τα πολύ μικρά παιδιά στα οποία η ανώτατη τιμή ορίζεται ως 5 mm Hg(48). Σύμφωνα με το δόγμα Monro – Kellie τα συστατικά που συγκροτούν την ενδοκρανιακή κοιλότητα (εγκέφαλος, αίμα, ENY) μπορούν να υποστούν μεταβολές αλλά ο συνολικός τους όγκος θα παραμείνει σταθερός, από τη στιγμή που βρίσκονται μέσα σε μια ανένδοτη κοιλότητα(49).

Η σχέση μεταξύ ενδοκράνιου όγκου και πίεσης ορίζονται σε μια καμπύλη  $(j-sape)$ . Αυτή η καμπύλη παριστά τις μεταβολές της πίεσης για συγκεκριμένο όγκο και ονομάζεται ελαστικότητα (elastans). Μικρές αυξήσεις στον όγκο επιφέρουν μικρές αυξήσεις στην πίεση (χαμηλή ελαστικότητα) λόγω επάρκειας των αντιρροπιστικών μηχανισμών. Όταν όμως οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί εξαντληθούν, ακόμα και μικρές αυξήσεις του όγκου θα επιφέρουν μεγάλες αυξήσεις της πίεσης (υψηλή ελαστικότητα). Η μεταβολή του όγκου που σχετίζεται με συγκεκριμένη μεταβολή της πίεσης ονομάζεται ευενδοτότητα και είναι το αντίθετο της ελαστικότητας (compliance). π.χ. μετά από αγγειοδιαστολή (αύξηση του οιδήματος), η ευενδοτότητα ελαττώνεται, και μικρές αυξήσεις όγκου επιφέρουν μεγάλη άνοδο της ICP. Αντίθετα, όταν οι ιστοί γίνονται πιο χαλαροί π. χ. μετά από αγγειοσύσπαση (ελάττωση του οιδήματος), η ευενδοτότητα αυξάνεται(50).

Η παρακολούθηση της ICP ως καινοτομία εισήχθηκε στην ιατρική κοινότητα από τους Guillaume και Janny το 1951. Ωστόσο, η διάδοση της παρακολούθησης της ICP αναφέρεται στους Lundberg και συνεργάτες, που συστηματοποίησαν και καθιέρωσαν το πρωτόκολλο για τη μέτρηση της ενδοκράνιας πίεσης περί το

1960. Για τις τρεις επόμενες δεκαετίες η παρακολούθηση της ICP ήταν περισσότερο ένα ερευνητικό εργαλείο, έως ότου η χρήση της στη θεραπεία των εγκεφαλικών κακώσεων καθιερώθηκε ως πρακτική ρουτίνας(51).

Οι φυσιολογικές τιμές της ενδοκράνιας πίεσης για τους ενήλικες αναφέρονται στο εύρος τιμών 5-15 mmHg, για τα παιδιά στο εύρος τιμών 3-7 mmHg, ενώ για τα βρέφη στο εύρος τιμών 1,5-6mmHg. Η κυματομορφή της ενδοκράνιας πίεσης είναι παλμική και συσχετίζεται με τον αναπνευστικό και καρδιακό κύκλο. Το πλάτος των αναπνευστικών κυμάτων ποικίλλει μεταξύ 2 έως 10 mmHg(52).



Εικόνα 1. Ανάλυση της κυματομορφής της ενδοκράνιας πίεσης(53)

Εκτός από τη λήψη της απόλυτης τιμής της ICP, παρέχεται η δυνατότητα να αναλυθεί η κυματική της μορφολογία και οι σχετικές μεταβολές, που είναι ενδεικτικές ενός αυτορυθμιστικού ελαττώματος. Σε αυτή τη βάση, μπορεί να σχεδιαστεί ανάλογα η διαχείριση της ενδοκράνιας πίεσης, πριν εμφανιστούν μη αναστρέψιμες βλάβες. Στην ανάλυση της κυματομορφής της ενδοκράνιας πίεσης, το P1 κύμα (Percussionwave-κύμα κρούσης) αντανακλά τους αρτηριακούς παλμούς του καρωτιδικού πλέγματος στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Αντίστοιχα το κύμα P2 (Tidalwave-κύμα παλινδρόμησης) αντανακλά τη μετάδοση των αρτηριακών παλμών στο εγκεφαλικό παρέγχυμα. Τέλος το κύμα P3 (Dicroticnotch-δίκροτο κύμα) αντανακλά το κλείσιμο της αορτικής βαλβίδας (53).

Η παρακολούθηση της ICP δοκιμάστηκε ποικιλοτρόπως, ως διαγνωστική και θεραπευτική μέθοδος, σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις (κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, ενδοπαρεγχυματικές και υπαραχνοειδείς αιμορραγίες, εγκεφαλικό οίδημα, εγκεφαλικό απόστημα, υδροκέφαλος, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, εγκεφαλική ισχαιμία). Σύμφωνα με την American Brain Trauma Foundation, η παρακολούθηση της ICP ενδείκνυται σε όλες τις περιπτώσεις τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης με βαθμολογία της Κλίμακας Κώματος της Γλασκώβης (GCS) μεταξύ 3-8 και μη φυσιολογικής αξονικής τομογραφίας. Ασθενείς με GCS 3-8, αλλά κανονική αξονική τομογραφία θα πρέπει να παρακολουθούνται εάν υπάρχουν δύο ή περισσότερες από τις ακόλουθες καταστάσεις: ηλικία άνω των 40 ετών, μονόπλευρη ή αμφίπλευρη κινητική στάση ή συστολική αρτηριακή πίεση κάτω από 90 mmHg (54).

Η μέτρηση της ενδοκράνιας πίεσης επιτυγχάνεται με ειδικούς καθετήρες, που εισέρχονται στον ενδοκοιλιακό, στον ενδοπαρεγχυματικό, στον επισκληρίδιο, στον υποσκληρίδιο ή στον υπαραχνοειδή χώρο. Η τυπική μέθοδος για την παρακολούθηση της ενδοκράνιας πίεσης συνίσταται στην τοποθέτηση ενός καθετήρα εντός του κοιλιακού συστήματος του εγκεφάλου. Αυτή η επεμβατική πράξη επιτρέπει επίσης τη θεραπεία της υψηλής ενδοκράνιας πίεσης με παροχέτευση του ENY. Επί του παρόντος είναι διαθέσιμες πολλαπλές συσκευές, με διαφορετικές ενδοκρανιακές θέσεις και με χρήση διαφορετικών άκρων μορφοτροπέα (καθετήρες συζευγμένοι με υγρό ή μη συζευγμένοι καθετήρες, συμπεριλαμβανομένων των καθετήρων οπτικών ινών) (55).

Ειδικότερα η τοποθέτηση ενός ενδοκοιλιακού καθετήρα θεωρείται ο χρυσός κανόνας, καθώς επιτρέπει τη θεραπεία της ενδοκράνιας υπέρτασης, είναι μια λύση σχετική απλή στην εφαρμογή της και οικονομική. Η ενδοκοιλιακή συσκευή τοποθετείται ιδανικά στο ημισφαίριο με τις περισσότερες βλάβες ορατές σε απεικονιστικές μελέτες, καθώς μπορεί να υπάρχει διαβάθμιση της μεσοημισφαιρικής πίεσης. Η κύρια επιπλοκή είναι η λοίμωξη, ειδικά για καθετήρες που παραμένουν τοποθετημένοι για περισσότερο από 5 ημέρες. Συνιστάται η σηραγγοποίηση του καθετήρα όσο το δυνατόν πιο μακριά από το σημείο της τομής για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος της λοίμωξης. Η αντιβιοτική προφύλαξη δεν συνιστάται επί του παρόντος, ωστόσο απαιτούνται αυστηρές άσηπτες συνθήκες κατά τη διάρκεια της διαδικασίας. Άλλα προβλήματα που προκύπτουν από αυτή την τεχνική είναι οι αιμορραγίες και η απόφραξη, ειδικά εάν υπάρχει σχετική ενδοκοιλιακή αιμορραγία και δημιουργούνται πύγματα αίματος(56).

### **3.2. Ενδοκράνια υπέρταση**

#### *3.2.1.Ορισμός*

Ως οξεία ενδοκρανιακή (ή ενδοκράνια) υπέρταση θεωρείται η τιμή ICP > 20 mmHg, για περισσότερο από 5-10 λεπτά, απουσία εξωγενούς ερεθίσματος. Στους ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση (ΚΕΚ), τιμή ICP> 22 mmHg θεωρείται παθολογική, καθώς σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα, και απαιτεί άμεση αντιμετώπιση(57)(58).

#### *3.2.2.Αίτια και ταξινόμηση της ενδοκρανιακής υπέρτασης*

Η ενδοκρανιακή υπέρταση, είναι η αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης λόγω της διαταραχής των αυτορυθμιστικών μηχανισμών. Προκαλείται από αλλαγές που προκύπτουν στον όγκο του εγκεφαλικού παρεγχύματος, στον όγκο του εγκεφαλονωτιαίου υγρού και του όγκου αίματος. Ενώ αυτά τα παθοφυσιολογικά υποσύνολα παρέχουν ένα εννοιολογικό πλαίσιο για την προσέγγιση της ενδοκρανιακής υπέρτασης, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι οι υποκείμενοι μηχανισμοί σπάνια προκύπτουν μεμονωμένα, αλλά συνήθως αναπτύσσονται συνδυαστικά(59).

#### **Ταξινόμηση της Ενδοκρανιακής Υπέρτασης(59).**

Αυξημένος	Εγκεφαλική	Αυτορυθμιζόμενη Ενεργητική
-----------	------------	----------------------------

όγκος αίματος	Αρτηριακή Υπερβολαιμία	Αγγειοδιαστολή Δυσρυθμισμένη Παθητική Αγγειοδιαστολή
	Εγκεφαλική Φλεβική Υπερβολαιμία	Απόφραξη εκροής αντίστασης Starling Απόφραξη φλεβικού κόλπου Πολύ υψηλή εξωκρανιακή φλεβική πίεση
Μάζες και οίδημα	Οίδημα εγκεφαλικού ιστού →ολιγαϊμία	Αγγειογενές οίδημα Κυτταροτοξικό οίδημα
	Μάζες →ολιγαϊμία	Ενδοκρανιακή νεοπλασία Αιμάτωμα
Αυξημένος όγκος ENY	Υδροκέφαλος	Με επικοινωνία Χωρίς επικοινωνία

### 3.2.3. Παθοφυσιολογία της ενδοκράνιας υπέρτασης

Η αύξηση της πίεσης πάνω από το φυσιολογικό επίπεδο εντός της κρανιακής κοιλότητας υποδηλώνεται ως αυξημένη ενδοκράνια πίεση. Ο εγκεφαλικός ιστός περιέχει μιας σειρά από αντιρροπιστικούς μηχανισμούς. Αυτοί οι μηχανισμοί έχουν σαν σκοπό τη διατήρηση της ενδοκράνιας πίεσης εντός των φυσιολογικών ορίων. Η διαχείριση της ενδοκρανιακής πίεσης στην ουσία επιτυγχάνεται μέσω της ρύθμισης του μεταβολισμού και της παραγωγής του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY). Δεδομένου ότι το ENY είναι το μόνο υγρό που καταλαμβάνει τον όγκο μεταξύ του κρανίου και του εγκεφάλου, δεν υπάρχει κανένας άλλος ρυθμιστικός παράγοντας που μπορεί να διατηρήσει το σώμα. Σε περίπτωση που η ενδοκρανιακή πίεση ανέλθει στα όρια του φυσιολογικού και υγιούς εύρους, είναι απαραίτητη η άμεση αποκατάσταση. Έτσι οι τιμές της ενδοκράνιας πίεσης άνωθεν των 22 mmHg, απαιτούν άμεση ανακούφιση της πίεσης για την αποφυγή βλάβης σε περιοχές του εγκεφάλου(60).

Η πιο κοινή αιτία αυξημένης ενδοκρανιακής πίεσης, είναι η τραυματική βλάβη του εγκεφάλου. Η νευρολογική επιπλοκή που συνοδεύεται από μια τραυματική εγκεφαλική βλάβη είναι η απώλεια παθοφυσιολογικών ρυθμιστών του εγκεφάλου που οδηγεί σε απορρύθμιση της διαχείρισης της ενδοκρανιακής πίεσης. Ο όγκος του μέσου κρανίου ενός ενήλικα είναι περίπου 1500 mL, στο οποίο πάνω από το 85% καταλαμβάνεται από τον εγκέφαλο, το 10% από το αρτηριακό αίμα και το 5% από το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (61).

Η εγκεφαλική πίεση αιμάτωσης (CPP) εξαρτάται από δύο παράγοντες: τη μέση συστηματική αρτηριακή πίεση (MAP) και την ενδοκράνια πίεση (ICP). Η μέση συστηματική αρτηριακή πίεση (MAP) και η ενδοκράνια πίεση (ICP) σχετίζονται με την εγκεφαλική πίεση αιμάτωσης (CPP) με βάση τη σχέση:  $CPP = MAP - ICP$ . Σύμφωνα με την υπόθεση Monro-Kelie, μια αύξηση στην ενδοκράνια πίεση (ICP) αποκαθίσταται φυσιολογικά με μια μείωση της εγκεφαλικής πίεσης αιμάτωσης (CPP). Ενώ η μείωση της CPP ρυθμίζει την ICP, είναι επίσης ζωτικής σημασίας να διατηρείται μια ελάχιστη CPP έτσι ώστε ο εγκέφαλος να μπορεί να λάβει επαρκείς ποσότητες αίματος. Η φυσιολογική CPP κυμαίνεται μεταξύ 50 και 165 mmHg και σε περίπτωση που η CPP μειωθεί κάτω από 50 mmHg, ο εγκέφαλος δεν θα λάβει επαρκείς ποσότητες αίματος, δημιουργώντας έτσι περαιτέρω επιπλοκές με τη διατήρηση της φυσιολογικής εγκεφαλικής ροής αίματος(62). Όταν ο εγκέφαλος βιώνει μια τραυματική βλάβη, οι φυσιολογικές ομοιοστατικές λειτουργίες του εγκεφάλου μπορεί να απορυθμιστούν ή να μην λειτουργούν καθόλου. Σε περίπτωση που η ενδοκρανιακή πίεση υπερβεί τα 16 mmHg, τα αιμοφόρα αγγεία εντός του εγκεφάλου αρχίζουν συστέλλονται για να μειώσουν τη ροή του αίματος προς το κρανίο, μειώνοντας παράλληλα την ενδοκρανιακή πίεση. Έτσι, όταν συμβαίνει μια τραυματική εγκεφαλική βλάβη, στο βαθμό που χάνονται οι ομοιοστατικές λειτουργίες του εγκεφάλου, η ενδοκράνια πίεση (ICP) αυξάνεται και οι φυσιολογικές ρυθμιστικές λειτουργίες καθίστανται μη λειτουργικές(63).

Σε μια διαφορετική προσέγγιση, το διάχυτο εγκεφαλικό οίδημα θεωρείται μια σημαντική αιτία της ενδοκρανιακής υπέρτασης και είναι συνήθως συνυφασμένη με άλλες αιτίες αυξημένης ICP. Το εγκεφαλικό οίδημα ορίζεται ως μια ανώμαλη συσσώρευση υγρού μέσα στο παρέγχυμα του εγκεφάλου και υποδιαιρείται σε δύο μεγάλες κατηγορίες - αγγειογενές και κυτταροτοξικό οίδημα. Αξίζει να σημειωθεί ότι και οι δύο τύποι οιδήματος μπορεί να εμφανιστούν ταυτόχρονα(64).

Το αγγειογενές οίδημα περιλαμβάνει καταστάσεις που σχετίζονται με τη μετακίνηση των ενδοαγγειακών πρωτεϊνών, των διαλυμένων ουσιών και του ύδατος μέσω των κατεστραμμένων μικροαγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων στον εξωκυτταρικό χώρο. Οι αιτιολογίες του αγγειογενούς οιδήματος είναι πολυάριθμες και περιλαμβάνουν την τραυματική εγκεφαλική βλάβη, όγκους, οξεία απομυελίνωση, δυσρυθμισμένη υπεραιμία, φλεβική απόφραξη και φλεγμονώδεις/μολυσματικές διεργασίες. Όταν το

οίδημα του εγκεφάλου ξεπεράσει τους αντισταθμιστικούς μηχανισμούς, η ICP, μετά από μια εκθετική αύξηση του όγκου ενός ενδοκρανιακού διαμερίσματος, μπορεί να αυξηθεί δραματικά με αποτέλεσμα τον συμβιβασμό της CBF με εκτεταμένη ισχαιμία ή σε εγκεφαλική κήλη (65).

Το κυτταροτοξικό οίδημα συσχετίζεται με υποξική-ισχαιμική εγκεφαλική βλάβη, τραυματική εγκεφαλική βλάβη, λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος, υπερδοσολογία φαρμάκων, νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια, και με διαταραχές της ωσμωτικότητας, όπως αυτές αναπτύσσονται σε καταστάσεις υπεργλυκαιμίας και υπονατρίαιμίας. Σε τέτοιες προσβολές, προκύπτουν διεργασίες που προκαλούν μετατόπιση του ενδοκυτταρικού υγρού. Στην περίπτωση της υποξίας-ισχαιμίας, μια πρωτογενής προσβολή οδηγεί σε αστοχία των εξαρτώμενων από το ATP αντλίες νατρίου-καλίου και ασβεστίου με αποτέλεσμα ενδοκυτταρική συσσώρευση νατρίου (ή άλλου μεταβολίτη), ωσμωτική απορρύθμιση, μετατόπιση ύδατος από τα εξωκυττάρια στα ενδοκυτταρικά διαμερίσματα και τελικά κυτταρική οίδημα(66).

## **4.ΥΠΟΘΕΡΜΙΑ**

### **4.1.Ιστορικά στοιχεία**

Οι άνθρωποι είναι ομοιοθερμικοί. Η θερμοκρασία του πυρήνα ρυθμίζεται αυστηρά με ελάχιστες ημερήσιες διακυμάνσεις στους  $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$  περίπου. Η κεντρική (υποθαλαμική) και η περιφερική θερμορύθμιση (περιφερική αγγειοσυστολή και διαστολή, ρίγος και εφίδρωση) ρυθμίζουν τη θερμοκρασία του πυρήνα αυτόνομα. Συμπεριφορικά οι άνθρωποι μπορεί να επέμβουν συνειδητά στον έλεγχο της θερμοκρασίας(67).

Η εφαρμογή της θεραπευτικής υποθερμίας δεν είναι μια νέα έννοια. Η πρώτη εφαρμογή της αναφέρεται στην αρχαία Αίγυπτο, όπως αποτυπώνεται στο Edwin Smith Papyrus. Η ιδέα ότι η ψύξη ενός ατόμου μπορεί να επιβραδύνει τις βιολογικές διεργασίες και στη συνέχεια τον θάνατο περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Ιπποκράτη (περίπου το 450 π.Χ.), ο οποίος συνέστησε την τοποθέτηση των τραυματισμένων στρατιωτών στο κρύο χιόνι. Στις αρχές του 1800, κατά τη διάρκεια της γαλλικής εισβολής στη Ρωσία, ο γιατρός του Ναπολέοντα Baron de Larrey παρατήρησε ότι οι τραυματισμένοι στρατιώτες που ήταν πιο κοντά σε θερμαντικές πηγές πέθαιναν νωρίτερα από εκείνους που τοποθετούνταν σε πιο κρύες περιοχές. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, η κρυοαναλγησία εφαρμόστηκε για ακρωτηριασμούς, με την παρατήρηση ότι η υποθερμία λειτουργεί αναλγητικά και αγγειοσυσπαστικά. Το κλινικό ενδιαφέρον για την εφαρμογή της θεραπευτικής



υποθερμίας ξεκίνησε τη δεκαετία του 1930 με αναφορές περιπτώσεων σε θύματα πνιγμού που αναζωογονήθηκαν επιτυχώς παρά την παρατεταμένη ασφυξία(68).

Το 1943, ο Temple Fay δημοσίευσε μια από τις πρώτες επιστημονικές εργασίες σχετικά με τη θεραπευτική υποθερμία. Ο Fay παρατήρησε βελτιωμένα αποτελέσματα μετά από τραυματική εγκεφαλική βλάβη σε ασθενείς που εκτέθηκαν σε θερμοκρασίες 32,7 °C. Στις δεκαετίες του 1950 και του 1960, ξεκίνησαν κλινικές δοκιμές με πολύ βαθιά υποθερμία, αλλά εγκαταλείφθηκαν αμέσως μετά λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Στη δεκαετία του 1990, εφαρμόστηκε ήπια υποθερμία σε τρεις περιπτώσεις καρδιακής ανακοπής μετά από επιτυχή αναζωογόνηση, χωρίς υπολειπόμενη νευρολογική βλάβη(69). Η θεραπευτική υποθερμία άρχισε να προσελκύει σοβαρή προσοχή αφού δύο προοπτικές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που δημοσιεύθηκαν στο *NewEngland Journal of Medicine* το 2002 βρήκαν σημαντικές βελτιώσεις στη βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη επιβίωση, καθώς και στα νευρολογικά αποτελέσματα (70).

#### **4.2.Ορισμός και ταξινόμηση**

Η υποθερμία ορίζεται ως η ακούσια πτώση της θερμοκρασίας του σώματος κάτω από τους 35 °C. Η σοβαρότητα ορίζεται με βάση τη θερμοκρασία του πυρήνα ως ήπια (32 έως 35 C), μέτρια (28 έως 32 °C) και σοβαρή (κάτω από 28 °C). Σε ορισμένες περιπτώσεις η υποθερμία ορίζεται ως βαθιά, σε θερμοκρασίες μικρότερες από 24 °C(71).

Η απώλεια θερμοκρασίας μπορεί να ταξινομηθεί είτε σύμφωνα με την αιτιολογία, είτε σύμφωνα με τον τρόπο πρόκλησης της. Έτσι η υποθερμία μπορεί να είναι τυχαία (spontaneous-accidental) πχ. λόγω έκθεσης σε ψυχρό περιβάλλον (πρωτοπαθής), ή δευτεροπαθής, που μπορεί να σχετίζεται με τραύμα (trauma induced hypothermia) ή μπορεί να είναι θεραπευτική (therapeutic hypothermia), προοριζόμενη για ιατρικούς σκοπούς(72).

Είναι σημαντικό να γίνεται κλινική διάκριση μεταξύ μεμονωμένης τυχαίας/αυθόρμητης υποθερμίας και αυτής της συνδεδεμένης με το τραύμα, καθώς η τυχαία υποθερμία έχει πολύ καλύτερη έκβαση, και ο ασθενής θα πρέπει να υποβληθεί σε παρατεταμένη αναζωογόνηση έως ότου επιτευχθεί η φυσιολογική θερμοκρασία του πυρήνα του σώματος. Επιζώντες έχουν περιγραφεί σε ακραίες θερμοκρασίες των

20°C, με τη χαμηλότερη θερμοκρασία του πυρήνα του σώματος που καταγράφηκε στους 13,7°C(73).

Οι άνθρωποι αντιδρούν στην ήπια υποθερμία (35–32°C) με ταχύπνοια, περιφερική αγγειοσύσπαση και αυξημένη τάση για κολπική μαρμαρυγή. Ο κίνδυνος αρρυθμίας αυξάνεται καθώς η θερμοκρασία πέφτει περαιτέρω. Η σοβαρή υποθερμία (κάτω από 28°C) σχετίζεται με πτώση του αναπνευστικού ρυθμού, αυξημένους αναπνευστικούς όγκους, μειωμένη κατανάλωση οξυγόνου και αυξημένους κινδύνους σοβαρότερων καρδιακών δυσρυθμιών (κολποκοιλιακός αποκλεισμός, κοιλιακή μαρμαρυγή, ασυστολία ή άσφυγη ηλεκτρική δραστηριότητα). Το εκτιμώμενο ποσοστό θνησιμότητας μετά από τυχαία υποθερμία κυμαίνεται μεταξύ 30 και 80%. Σε βαθιά υποθερμία (κάτω από 20°C), σχεδόν όλοι οι ασθενείς παρουσιάζουν ασυστολία (73).

Σε ένα υγιές άτομο, η υποθερμία μπορεί να είναι το αποτέλεσμα υπερβολικής μεταφοράς ενέργειας στο ψυχρό περιβάλλον, μέσω της αγωγιμότητας, της μεταφοράς, της εξάτμισης ή της ακτινοβολίας (πρωτοπαθής υποθερμία). Η υποθερμία μπορεί επίσης να προκληθεί από καταστάσεις που επηρεάζουν τη θερμογένεση ή τη θερμορύθμιση. Τα παιδιά και οι μικροί ενήλικες με χαμηλούς δείκτες μάζας σώματος (ΔΜΣ) είναι πιο ευαίσθητοι στην υποθερμία, λόγω της μεγάλης αναλογίας επιφάνειας σώματος προς το βάρος. Αυτή η σχέση επιτρέπει μεγαλύτερη απώλεια θερμότητας σε σύγκριση με μεγαλύτερα άτομα με φυσιολογικό ή υψηλό ΔΜΣ(74).

Η υποθερμία προκαλεί μεταβολές των ζωτικών σημείων και μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή ανακοπή. Σε νεαρούς, υγιείς ενήλικες, η καρδιακή ανακοπή που προκαλείται όταν η υποθερμία εγκαθίσταται κάτω από τους 30 °C. Σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε εκείνους με συννοσηρότητες, το μυοκάρδιο μπορεί να γίνει πιο ευερέθιστο και η επαγόμενη από υποθερμία καρδιακή ανακοπή μπορεί να πυροδοτηθεί κάτω από τους 32 °C(75).

Σήμερα, ο όρος στοχευμένη διαχείριση θερμοκρασίας χρησιμοποιείται αντί για θεραπευτική υποθερμία. Η στοχευμένη διαχείριση θερμοκρασίας μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη του πυρετού, τη διατήρηση της νορμοθερμίας ή την πρόκληση της υποθερμίας(76).

#### **4.3.Η νευροπροστατευτική δράση της υποθερμίας**

Η θεραπευτική υποθερμία είναι μια πολλά υποσχόμενη νευροπροστατευτική παρέμβαση που έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τα αποτελέσματα σε άτομα με τραυματικές και μη τραυματικές βλάβες του ΚΝΣ. Ο νευροπροστατευτικός ρόλος της υποθερμίας αποδίδεται στη μείωση του μεταβολικού ρυθμού, στη μείωση της παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου, στη βελτίωση της φλεγμονής, στην αναστολή της διεγερτικής τοξικότητας και στην απόπτωση(77).

#### *4.3.1.Οξεία φάση*

Ο εγκεφαλικός μεταβολικός ρυθμός είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας της εγκεφαλικής αιμάτωσης, ενώ αντίθετα η ισχαιμία ορίζεται ως μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από ανεπάρκεια σε οξυγόνο, σε τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP) και σε γλυκόζη(78). Ενδεικτικά ο εγκεφαλικός μεταβολικός ρυθμός μειώνεται κατά 6% - 7% για κάθε πτώση της θερμοκρασίας κατά 1°C. Αυτό συνεπάγεται μείωση στη ζήτηση των αναγκών σε οξυγόνο, διατηρώντας τις φωσφορικές ενώσεις και τα αποθέματα ενέργειας και εμποδίζοντας την παραγωγή γαλακτικού και την ανάπτυξη οξέωσης(79).

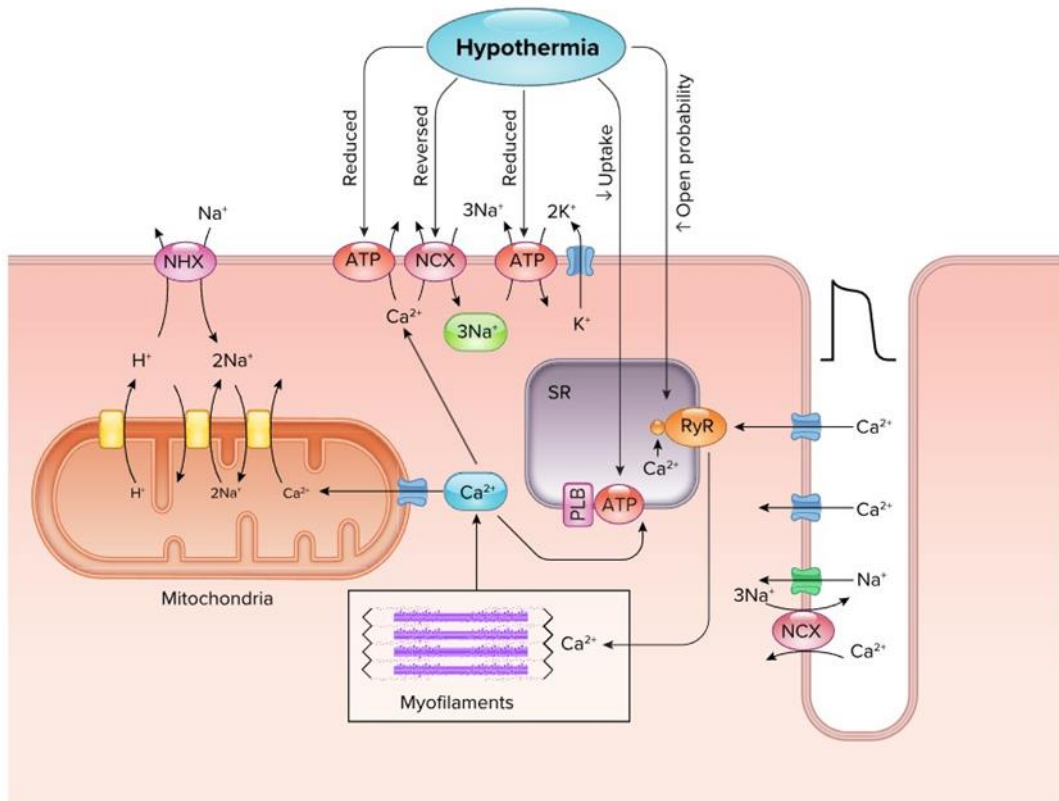
Ειδικότερα, η υποθερμία επιτυγχάνει τη μείωση της κατανάλωσης οξυγόνου μέσω μειωμένου μεταβολισμού, με αποτέλεσμα την αυξημένη οξυγόνωση του εγκεφαλικού ιστού. Η οξυγόνωση του εγκεφαλικού ιστού αντανακλά το καθαρό αποτέλεσμα της παροχής, της διάχυσης και της κατανάλωσης οξυγόνου. Η θεραπευτική υποθερμία κάτω των 35°C μπορεί να επηρεάσει την οξυγόνωση του εγκεφαλικού ιστού μέσω μιας μετατόπισης προς τα αριστερά της καμπύλης διάστασης οξυγόνου, ενισχύοντας επομένως τη συγγένεια του οξυγόνου με την αιμοσφαιρίνη ή μειώνοντας την παροχή οξυγόνου στον εγκέφαλο. Ο κορεσμός οξυγόνου του σφαγιτιδικού βολβού ( $jSvO_2$ ) είναι μια συνολική μέτρηση της εξαγωγής οξυγόνου του εγκεφάλου και αυξάνεται κατά τη διάρκεια ήπιας υποθερμίας, αντανακλώντας μια μείωση στον εγκεφαλικό μεταβολικό ρυθμό του οξυγόνου(80).

Σε αυτή την οξεία φάση, η εγκεφαλική ισχαιμία και η εγκεφαλική βλάβη προκαλούν απελευθέρωση διεγερτικών αμινοξέων και γλουταμικού, προκαλώντας έτσι διεγερτική τοξικότητα. Επιπλέον, το έλλειμμα ATP στην ισχαιμία έχει ως αποτέλεσμα τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και αποπόλωση των νευρωνικών κυτταρικών μεμβρανών, προκαλώντας την απελευθέρωση γλουταμικού στον

εξωκυτταρικό χώρο. Η παρατεταμένη έκθεση σε γλουταμικό οδηγεί σε μόνιμη κατάσταση νευρωνικής υπερδιέγερσης ακολουθούμενη από νευρωνική βλάβη και θάνατο(81).

Η έκταση της συγκέντρωσης γλουταμικού εξαρτάται από τη σοβαρότητα του τραύματος. Η έκθεση των νευρώνων σε υψηλά επίπεδα διεγερτικών αμινοξέων οδηγεί επακολούθως στη διέγερση υποδοχέων γλουταμινικού υποτύπου μη N-μεθυλ-D-ασπαρτικού οξέος (NMDA), με αποτέλεσμα το τοξικό επίπεδο εξωκυτταρικής οξέωσης. Η περίσσεια γλουταμικού οδηγεί επίσης σε οξέωση επιπλέον της αυξημένης ενδοκυτταρικής ενεργοποίησης του ασβεστίου, του καλίου, της πρωτεάσης και της σύνθεσης μονοξειδίου του αζώτου (NO) και ενεργών ειδών οξυγόνου (ROS)(82). Σε αυτό το επίπεδο φαίνεται ότι η υποθερμία συμβάλλει στη μείωση της απελευθέρωσης των διεγερτικών αμινοξέων και επιπλέον αποτρέπει την επαγόμενη από το γλουταμικό αύξηση στη σύνθεση NO και καταστέλλει τη φωσφορυλίωση του υποδοχέα NMDA(83).

Οι μεταβολικές αλλαγές που σχετίζονται με την υποθερμία περιλαμβάνουν τη διατήρηση της ευγλυκαιμίας, την αναστολή της παραγωγής γαλακτικού οξέος, τα αυξημένα επίπεδα γλυκερίνης και λιπαρών οξέων στο πλάσμα. Αυτές οι μεταβολικές αλλαγές που προκαλούνται από την υποθερμία είναι ευεργετικές για τη διατήρηση του φυσιολογικού pH και της παραγωγής ATP των ιστών και των κυττάρων, με αποτέλεσμα την προαγωγή της ομοιόστασης(84).



Εικόνα 2. Οι επιδράσεις της υποθερμίας σε κυτταρικό επίπεδο (85).

Υπάρχουν δύο τύποι κυτταρικού θανάτου: ο νεκρωτικός κυτταρικός θάνατος και ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος, επίσης γνωστός ως απόπτωση. Η νέκρωση είναι μια μορφή κυτταρικού θανάτου όπου εμφανίζεται οίδημα και κυτταρική φλεγμονώδης απόκριση, οδηγώντας σε αιφνίδιο θάνατο. Η απόπτωση προκαλείται από μια σύνδεση μεταξύ των ενδοκυτταρικών ενζυμικών οδών. Είναι μια προγραμματισμένη ενδοκυτταρική διαδικασία που οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο (86). Η υποθερμία αναστέλλει τον αποπτωτικό νευρωνικό θάνατο, επειδή μειώνει τα επίπεδα της πρωτεΐνης p53 στον εγκέφαλο, έναν παράγοντα κυτταρικής μεταγραφής που ενεργοποιεί τα γονίδια απόπτωσης και τις προ-αποπτωτικές πρωτεΐνες (87).

#### 4.3.2. Υποξεία φάση

Η φλεγμονή μετά από εγκεφαλική βλάβη είναι μια φυσιολογική απόκριση με στόχο την αποκατάσταση του κατεστραμμένου ιστού. Τεκμηριωμένα αυτή η απόκριση έχει τόσο ευεργετικές όσο και επιβλαβείς επιδράσεις, με υπεροχή των τελευταίων, ιδιαίτερα σε καταστάσεις υποξείας (Wang et al., 2007). Συνολικά, η φλεγμονή επιδεινώνει την οξεία εγκεφαλική βλάβη με την απελευθέρωση προφλεγμονωδών

κυτοκινών όπως οι ιντερλευκίνες (IL1, IL-6, IL-18) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Σε αυτό το περιβάλλον η υποθερμία έχει αποδειχθεί ότι μετριάζει τη φλεγμονώδη απόκριση μειώνοντας την ενεργοποίηση αστροκυττάρων και μικρογλοίων και μειώνοντας την έκφραση των φλεγμονωδών κυτοκινών, των ενδοθηλιακών μορίων και των ουδετερόφιλων καθώς και της διήθησης των μονοκυττάρων(88). Ωστόσο, η επίδραση της υποθερμίας στη φλεγμονή είναι πιο περίπλοκη και φαίνεται να περιλαμβάνει την αναστολή, όχι μόνο προφλεγμονωδών, αλλά και των αντιφλεγμονωδών παραγόντων, όπως έχει αποδειχθεί από τα μειωμένα επίπεδα της IL-10 και τον αυξητικό παράγοντα μετασχηματισμού  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)(89).

Ίσως ένα από τα πιο σημαντικά αποτελέσματα της υποθερμίας είναι η διατήρηση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού μετά τις διαταραχές της ισχαιμίας-επαναιμάτωσης, τραυματισμού ή ακόμα και χορήγησης μαννιτόλης. Η υποθερμία αποτρέπει πρωτίστως την ενεργοποίηση μεταλλοπρωτεϊνών που αποικοδομούν την εξωκυτταρική μήτρα και αυξάνει την έκφραση των ενδογενών αναστολέων μεταλλοπρωτεϊνάσης(90). Επιπρόσθετα, η αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων του εγκεφάλου που συμβαίνει μέσω της απελευθέρωσης NO εξασθενεί επίσης από την υποθερμία, η οποία μειώνει τη συγκέντρωση νευρωνικής συνθάσης NO και καταστέλλει την έκφραση της ακουαπορίνης. Επομένως, η υποθερμία δρα μέσω πολλών μηχανισμών που έχουν προστατευτική δράση έναντι του οιδήματος του εγκεφάλου λόγω της απώλειας της ακεραιότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, περιορίζοντας έτσι την αύξηση της ICP(91).

#### *4.3.3.Χρόνια Φάση*

Οι μελέτες που διερευνούν τη μακροπρόθεσμη επίδραση της υποθερμίας περιλαμβάνουν παρατηρήσεις μετά τη διακοπή της ψύξης. Οι σχετικές μελέτες εξετάζουν τους τους μηχανισμούς αποκατάστασης, ιδιαίτερα σε μοντέλα εστιακής εγκεφαλικής ισχαιμίας και τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης. Αν και η έρευνα δεν έχει ακόμη καταλήξει σε συναίνεση για το θέμα, οι μελέτες, κυρίως σε εργαστηριακό και πειραματικό επίπεδο έχουν εντοπίσει συσχετίσεις μεταξύ της θεραπευτικής υποθερμίας και της αναγεννητικής ικανότητας του τραυματισμένου εγκεφάλου, της

επιδιόρθωσης της νευρωνικής συναπτικής συνδεσιμότητας και της νευρογένεσης καθώς και της γλοιογένεσης και της αγγειογένεσης(92).

#### **4.4.Η υποθερμία σε οξέα κλινικά συμβάντα**

##### *4.4.1.Υποθερμία στην καρδιακή ανακοπή*

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας ορίζουν ως σύσταση Κατηγορίας I τη στοχευμένη διαχείριση της θερμοκρασίας (θερμοκρασία πυρήνα σώματος μεταξύ 32 και 36 °C για τουλάχιστον 24 ώρες για ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται μετά από καρδιακή ανακοπή εκτός νοσοκομείου και καρδιακή ανακοπή εντός νοσοκομείου) (93). Το Ευρωπαϊκό Συμβούλιο Αναζωογόνησης συνιστά επίσης τη στοχευμένη διαχείριση της θερμοκρασίας με θερμοκρασία στόχο μεταξύ 32 και 36 °C για τουλάχιστον 24 ώρες για ενήλικες που παραμένουν σε κώμα ή δεν ανταποκρίνονται μετά την επιστροφή της αυτόματης κυκλοφορίας (σε ενδοноσοκομειακή και εξωνοσοκομειακή ανακοπή) (94).

Ωστόσο, η πρόσφατα δημοσιευθείσα μελέτη TTM2 (Υποθερμία έναντι Νορμοθερμίας μετά από Εξωνοσοκομειακή Καρδιακή Ανακοπή) δεν έδειξε μείωση της θνησιμότητας στους 6 μήνες και έδειξε υψηλότερο κίνδυνο καρδιακής αρρυθμίας στην ομάδα στοχευόμενης υποθερμίας σε σύγκριση με μια ομάδα νορμοθερμίας. Το συγκριτικό όφελος από χαμηλότερες (32-34 °C) έναντι υψηλότερων (36 °C) θερμοκρασιών παραμένει ασαφές (95).

##### *4.4.2.Υποθερμία στο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο*

Το εγκεφαλικό επεισόδιο, ορίζεται ως ένα εγκεφαλοαγγειακό συμβάν, που συνδέεται με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Τα εγκεφαλικά επεισόδια μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως ισχαιμικά, αιμορραγικά ή υπαραχνοειδή. Μεταξύ των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων, η ταξινόμηση (TOAST) χρησιμοποιείται για την υποδιαίρεση αυτών σε καρδιοεμβολικά, μικρών αγγείων, αθηροσκληρωτικά και επεισόδια απροσδιόριστης αιτιολογίας(96).

Η αιτιολογία του ισχαιμικού εγκεφαλικού οφείλεται είτε σε θρομβωτικό είτε σε εμβολικό συμβάν, που προκαλεί μείωση της ροής του αίματος στον εγκέφαλο. Σε ένα θρομβωτικό επεισόδιο, η ροή του αίματος στον εγκέφαλο παρεμποδίζεται εντός του αιμοφόρου αγγείου λόγω δυσλειτουργίας εντός του ίδιου του αγγείου, συνήθως δευτεροπαθώς σε αθηροσκληρωτική νόσο, αρτηριακό διαχωρισμό, ινομυϊκή δυσπλασία ή φλεγμονώδη κατάσταση. Σε ένα εμβολικό συμβάν, τα υπολείμματα ενός θρόμβου, από άλλη πηγή του οργανισμού, εμποδίζουν τη ροή του αίματος στο προσβεβλημένο αγγείο. Η αιτιολογία του εγκεφαλικού επεισοδίου επηρεάζει τόσο την πρόγνωση όσο και τα αποτελέσματα(97)(98).

Σε πολλές μελέτες πειραματικού πεδίου εγκεφαλικού επεισοδίου, η ήπια ή η μέτρια υποθερμία έχει αποδειχθεί ότι είναι νευροπροστατευτική και βελτιώνει τη νευρολογική λειτουργία, όταν η ψύξη ξεκίνησε μέσα σε λίγες ώρες από την έναρξη της ισχαιμίας. Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η υποθερμία μειώνει τον όγκο του εμφράκτου και βελτιώνει τη νευρολογική λειτουργία στην περιοχή από 24°C έως 33°C μετά την έναρξη σε μοντέλα ισχαιμικού εγκεφαλικού (99).

#### *4.4.3. Υποθερμία στην Ενδοεγκεφαλική Αιμορραγία*

Η αυτόματη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία αναφέρεται στη μη τραυματική αιμορραγία στο παρέγχυμα του εγκεφάλου και είναι η πιο θανατηφόρα μορφή εγκεφαλικού επεισοδίου. Συνεπάγεται κακή μακροπρόθεσμη έκβαση και υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα(100).

Το αυτόματη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία δεν είναι μια ενιαία οντότητα. Το 85% των περιπτώσεων οφείλεται σε νόσο των μικρών εγκεφαλικών αγγείων, κυρίως σε εν τω βάθει αρτηριοπάθεια (υπερτασική αρτηριοπάθεια ή αρτηριοσκλήρωση), ενώ τα υπόλοιπα είναι αποτέλεσμα μακροαγγειακής δυσπλασίας. Οι αγγειακές δυσπλασίες είναι η πιο κοινή αιτία σε νεαρούς ενήλικες, αντιπροσωπεύοντας έως και το ένα τρίτο των περιπτώσεων. Οι εν τω βάθει αιμορραγίες αντιπροσωπεύουν περίπου τα δύο τρίτα των περιπτώσεων, εντοπίζονται στα βασικά γάγγλια ή στο εγκεφαλικό στέλεχος. Περίπου το 5-10% των περιπτώσεων εντοπίζεται στην παρεγκεφαλίδα και οι υπόλοιπες περιπτώσεις αφορούν κυρίως λοβιακή αιμορραγία που εντοπίζεται σε φλοιο-υποφλοιώδεις περιοχές(101).



Σε κλινικό επίπεδο, η εφαρμογή της θεραπευτικής υποθερμίας σε αυτή την ομάδα ασθενών παραμένει αμφιλεγόμενη. Η υποθερμία μπορεί να μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης καθυστερημένης εγκεφαλικής ισχαιμίας, χωρίς ωστόσο σημαντικές διαφορές στη θνησιμότητα και κακή έκβαση(102).

#### *4.4.4.Υποθερμία στην υπαραχνοειδή αιμορραγία*

Η υπαραχνοειδής αιμορραγία ορίζεται ως η συσσώρευση αίματος στον υπαραχνοειδή χώρο. Η αιτιολογία μπορεί να είναι τραυματική ή μη τραυματική. Οι περισσότερες μη τραυματικές αιτίες της κατάστασης αυτής (~ 85%) προκαλούνται από τη ρήξη ενός ενδοκρανιακού ανευρύσματος. Το υπόλοιπο 15-20% των ασθενών που παρουσιάζουν υπαραχνοειδή αιμορραγία δεν έχουν αγγειακή βλάβη στην αρχική εκτίμηση. Ανεξάρτητα από την αιτία, η υπαραχνοειδής αιμορραγία είναι συχνά ένα καταστροφικό κλινικό συμβάν με σημαντική θνησιμότητα και υψηλή νοσηρότητα μεταξύ των επιζώντων. Η κλασική παρουσίαση είναι συχνά ένας αιφνίδιος, σοβαρός πονοκέφαλος που συνήθως περιγράφεται ως ο «χειρότερος πονοκέφαλος της ζωής μου». Η πορεία της ασθένειας περιπλέκεται από διάφορους παράγοντες που συσχετίζονται με επιληπτικές κρίσεις, αγγειόσπασμο, υδροκεφαλία και καθυστερημένη εγκεφαλική ισχαιμία(103).

Σε κλινικό επίπεδο η κλινική αποτελεσματικότητα της υποθερμίας παραμένει ασαφής. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε πολλούς παράγοντες, όπως ο πυρετός, ο αγγειόσπασμος, η χειρουργική τεχνική και η υπερβολική αποσυμπίεση με αφαίρεση κρανίου. Η παρατεταμένη συστηματική υποθερμία μπορεί να θεωρηθεί ως έσχατη επιλογή για μια προσεκτικά επιλεγμένη ομάδα νεότερων ασθενών με υπαραχνοειδή αιμορραγίας, με ανθεκτική ενδοκρανιακή υπέρταση ή εγκεφαλικό αγγειοσπασμό(104).

#### *4.4.5.Υποθερμία στην τραυματική εγκεφαλική βλάβη*

Η τραυματική εγκεφαλική βλάβη μπορεί να ταξινομηθεί σε πρωτοπαθής και δευτεροπαθής. Ο πρωταρχικός τραυματισμός είναι η συνέπεια μηχανικής βλάβης του εγκεφαλικού ιστού ως αποτέλεσμα ενός πρωτογενούς τραύματος, όπως κάταγμα κρανίου, εγκεφαλική θλάση, επισκληρίδιο ή υποσκληρίδιο αιματώματα ή τραυματική υπαραχνοειδής αιμορραγία(105). Η επακόλουθη δευτερογενής εγκεφαλική βλάβη

είναι η συνέπεια του οξειδωτικού στρες, της υποξικής/ισχαιμικής βλάβης, της φλεγμονής και του οιδήματος του εγκεφαλικού ιστού, παράγοντες που όλα μπορεί να οδηγήσουν σε περαιτέρω νευρολογική βλάβη (106).

Η διαχείριση της τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης αποτελείται από νευροεντατική θεραπεία που στοχεύει στη θεραπεία και την πρόληψη της δευτερογενούς εγκεφαλικής βλάβης. Οι νευροχειρουργικές διαδικασίες που στοχεύουν στη διατήρηση της ενδοεγκεφαλικής πίεσης εντός των φυσιολογικών ορίων για την εξασφάλιση βελτιωμένης εγκεφαλικής οξυγόνωσης και της εγκεφαλικής ροής αίματος είναι κεντρικά στοιχεία (107).

Με την πάροδο των ετών, τα πειραματικά μοντέλα έχουν τεκμηριώσει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα με τη χρήση επαγόμενης υποθερμίας για τον μετριασμό της δευτερογενούς εγκεφαλικής βλάβης μειώνοντας τις εγκεφαλικές μεταβολικές απαιτήσεις, τη φλεγμονή, την διεγερτική τοξικότητα, την υπεροξείδωση των λιπιδίων και τον κυτταρικό θάνατο (108).

Αν και η αποτελεσματικότητα της υποθερμίας στην τραυματική εγκεφαλική βλάβη εξακολουθεί να είναι αμφιλεγόμενη, έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές κλινικές δοκιμές. Η European Study of Therapeutic Hypothermia Trial, μια διεθνής πολυκεντρική τυχαιοποιημένη δοκιμή ελέγχου εξέτασε την επίδραση της τιτλοδοτημένης θεραπευτικής υποθερμίας στην ενδοκρανιακή πίεση και τη νευρολογική έκβαση. Η μελέτη κατέληξε ότι η υποθερμία, μειώνει επιτυχώς την ενδοκρανιακή πίεση, ωστόσο δεν βελτιώνει τελικά τη λειτουργική αποκατάσταση(109). Συλλογικά, τα αποτελέσματα τόσο από προκλινικές όσο και από κλινικές μελέτες συνεχίζουν να εξελίσσονται και ένας αριθμός παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της επιλογής ασθενών και του χρόνου της θεραπείας, φαίνεται να είναι κρίσιμοι για τον επιτυχημένο σχεδιασμό της δοκιμής(110).

#### *4.4.6. Υποθερμία στον τραυματισμό του νωτιαίου μυελού*

Όπως και άλλες οξείες νευρολογικές ασθένειες, η βλάβη του νωτιαίου μυελού μπορεί επίσης να ωφεληθεί από την υποθερμία. Με βάση πολυάριθμες πειραματικές αναφορές, έχει αναφερθεί ένα ευρύ φάσμα ιστολογικών, βιοχημικών και παθοφυσιολογικών ευεργετικών επιδράσεων που αποδίδονται στην υποθερμία(111).

Ωστόσο, σε κλινικές συνθήκες, το όφελος της υποθερμίας σε αυτές τις βλάβες παραμένει επίσης αμφιλεγόμενο (112).

#### **4.5.Οι επιδράσεις της υποθερμίας στα συστήματα του οργανισμού**

Κατά τη διάρκεια της υποθερμίας στους 32°C παρατηρείται καρδιακή συχνότητα από 40 έως 45 παλμούς/λεπτό. Σε επίπεδο φυσιολογίας, αυτός ο μειωμένος καρδιακός ρυθμός ενισχύει την πλήρωση της αριστερής κοιλίας και έτσι αντισταθμίζει τη μείωση της καρδιακής συσταλτικότητας και της καρδιακής παροχής που σχετίζεται με την υποθερμία. Η καρδιακή παροχή μειώνεται κατά ~7% για κάθε πτώση 1°C στη θερμοκρασία του πυρήνα. 25 Επομένως, δεν συνιστάται η αύξηση του καρδιακού ρυθμού κατά τη διάρκεια της υποθερμίας, καθώς θα αυξήσει την καρδιακή κατανάλωση οξυγόνου και την αρρυθμία καθώς και θα βλάψει τη συσταλτικότητα. Οι ενήλικες μπορεί να εμφανίσουν κολπική μαρμαρυγή σε θερμοκρασίες <32°C και κοιλιακή μαρμαρυγή σε θερμοκρασίες <30°C(113).

Επιπλέον η μέση αρτηριακή πίεση (MAP) αυξάνεται κατά τη διάρκεια της υποθερμίας λόγω της αυξημένης περιφερειακής αγγειακής αντίστασης από την επαγόμενη από την υποθερμία περιφερική αγγειοσυστολή. Η αύξηση της φλεβικής επιστροφής από την περιφερική αγγειοσύσπαση οδηγεί σε ενεργοποίηση του νατριουρητικού πεπτιδίου (ANP) και μειώνει την έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης και, ως εκ τούτου, την ψυχρή διούρηση. Με την παρατεταμένη υποθερμία, μπορεί να προκύψει μείωση του ενδαγγειακού όγκου από την ψυχρή διούρηση και τις μετατοπίσεις του ύδατος, που μπορεί να οδηγήσουν σε υπόταση και αιμοσυμπύκνωση (114).

Σε σχέση με το αναπνευστικό σύστημα, παρατηρείται μειωμένη επίπτωση του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων (ARDS) σε σχεδόν 50% των ασθενών, με νευρολογικές κακώσεις που υποβάλλονται σε θεραπεία με υποθερμία σε σύγκριση με τους νορμοθερμικούς ασθενείς. Αυτή η ευεργετική δράση της υποθερμίας πιθανότατα οφείλεται στη μείωση του μεταβολικού ρυθμού και κατά συνέπεια στη μείωση της κατανάλωσης οξυγόνου και παραγωγής του διοξειδίου του άνθρακα κατά τη διάρκεια της υποθερμίας. Επιπλέον, η μείωση του PaCO<sub>2</sub> εξακολουθεί να είναι παρούσα μετά την επαναθέρμανση, όπως και η αύξηση της αναλογίας PaO<sub>2</sub> - FiO<sub>2</sub> (κλάσμα του εισπνεόμενου οξυγόνου)(115).

Ωστόσο η υποθερμία μπορεί να προκαλέσει ήπιες διαταραχές της πήξης. Στους 33°C, η λειτουργία και ο αριθμός των αιμοπεταλίων καθώς και η σύνθεση και η κινητική των παραγόντων πήξης μειώνονται. Επιπλέον, υπάρχει σημαντική παράταση του χρόνου ενεργοποιημένης θρομβοπλαστίνης (aPTT) σε χαμηλότερες θερμοκρασίες. Η υποθερμία σχετίζεται με μείωση της δραστηριότητας του ινωδολυτικού συστήματος, η οποία θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο σχηματισμού θρόμβου(116).

Σε επίπεδο ηλεκτρολυτών η υποθερμία προκαλεί υπομαγνησιαιμία και υποκαλιαιμία. Ειδικότερα η μείωση των επιπέδων μαγνησίου μπορεί συσχετιστεί με επιδείνωση της τη νευρολογική βλάβη. Η υποθερμία προκαλεί υπεργλυκαιμία μέσω της αύξησης της αντίστασης στην ινσουλίνη, της γλυκονεογένεσης και της γλυκογονόλυσης. Αξίζει να σημειωθεί ότι η υπεργλυκαιμία έχει συσχετιστεί με χειρότερα νευρολογικά αποτελέσματα, αυξημένα ποσοστά λοιμώξεων και υψηλότερη συχνότητα νεφρικής ανεπάρκειας. Ως εκ τούτου, είναι πολύ σημαντικό να παρακολουθείται και να διορθώνεται η υπεργλυκαιμία αποφεύγοντας παράλληλα την υπογλυκαιμία, η οποία έχει επίσης σοβαρές δυσμενείς επιπτώσεις στον τραυματισμένο εγκέφαλο(117).

Σε σχέση με το γαστρεντερικό σύστημα, η υποθερμία μπορεί να προκαλέσει ειλεό και καθυστερημένη γαστρική κένωση. Επιπλέον, η υποθερμία μειώνει την κάθαρση των φαρμάκων που συνήθως χορηγούνται σε βαρέως πάσχοντες, όπως τα οπιοειδή, τα ηρεμιστικά, τα πτητικά αναισθητικά, τα αγγειοσυσπαστικά και οι νευρομυϊκοί αποκλειστές. Επομένως, πρέπει να δίνεται προσοχή στη χορήγηση αυτών των φαρμάκων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με υποθερμία (118).

#### **4.6.Εφαρμογή της στοχευμένης διαχείρισης της θερμοκρασίας**

Η στοχευμένη διαδικασία διαχείρισης της θερμοκρασίας μπορεί να χωριστεί σε τρεις φάσεις: τη φάση επαγωγής, τη φάση συντήρησης και τη φάση επαναθέρμανσης. Ο στόχος είναι να επιτευχθεί μια θερμοκρασία πυρήνα 32 έως 34°C, να διατηρηθεί αυτή η θερμοκρασία για 12 έως 24 ώρες και στη συνέχεια ο ασθενής να επαναθερμανθεί με ελεγχόμενο ρυθμό 0,15–0,25 °C/ώρα(119).

##### *4.6.1.Τεχνικές Ψύξης*

Οι επί του παρόντος διαθέσιμες τεχνικές ψύξης ταξινομούνται στις εξής μεθοδολογίες: συμβατικές τεχνικές ψύξης, συστήματα ψύξης επιφάνειας και παρεμβάσεις ενδοαγγειακής ψύξης.

Στις συμβατικές τεχνικές ψύξης εφαρμόζονται απλές πηγές ψύξης (ψυχρός ορός, παγοκύστες και θρυμματισμένος πάγος) με σκοπό την επίτευξη της υποθερμίας. Αυτές οι τεχνικές αποδεικνύονται αποτελεσματικές στην πρόκληση υποθερμίας, ωστόσο έχουν το μειονέκτημα ότι δεν ελέγχεται απόλυτα η διατήρηση της θερμοκρασίας στόχου (120). Σε μια διαφορετική προσέγγιση προτείνεται η έγχυση κρύου φυσιολογικού ορού. Αυτή η προσέγγιση έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική στην πρόκληση υποθερμίας, αλλά δεν επιτρέπει τη διατήρηση της θερμοκρασίας στόχου. Τα κύρια πλεονεκτήματα της έγχυσης του ψυχρών ενδοφλέβιων υγρών είναι η εύκολη διαθεσιμότητα και το χαμηλό κόστος. Οι συμβατικές μέθοδοι ψύξης είναι οικονομικά αποδοτικές και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως πρόσθετα σε άλλες πιο προηγμένες συσκευές ψύξης. Ωστόσο απαιτούν ένταση εργασίας και επιπλέον, η ακούσια ψύξη κάτω από τη θερμοκρασία στόχο είναι συχνή και μπορεί να έχει επιβλαβή αποτελέσματα (121).

Τα συστήματα επιφανειακής ψύξης βασίζουν τη λειτουργία τους σε επιφάνειες που περιέχουν κρύο υγρού ή κρύο αέρα (εν είδη κουβέρτας) ή ψυκτικά επιθέματα που εφαρμόζονται εξωτερικά στον ασθενή. Τα πλεονεκτήματα της χρήσης επιφανειακών συστημάτων είναι η ευκολία εφαρμογής και η γρήγορη έναρξη της θεραπείας. Οι περισσότερες από τις συσκευές διαθέτουν μηχανισμούς αυτόματης ανάδρασης μέσω υπολογιστή που επιτρέπουν στο χρήστη να ρυθμίσει τη θερμοκρασία στόχο και το σύστημα τροποποιεί τη θερμοκρασία του νερού χρησιμοποιώντας την ανάδραση από το δέρμα του ασθενούς και τους αισθητήρες θερμοκρασίας πυρήνα. Τα μειονεκτήματα αυτών των συστημάτων είναι ο κίνδυνος δερματικών εγκαυμάτων και ερεθισμού του δέρματος. Η διατήρηση της θερμοκρασίας μπορεί επίσης να είναι δύσκολη. Το ρίγος παρατηρείται συχνότερα με συστήματα επιφάνειας παρά με άλλα συστήματα γεγονός που μπορεί να απαιτήσει τη χρήση μυοχαλαρωτικών(122).

Οι τεχνικές ενδοαγγειακής ψύξης περιλαμβάνουν την τοποθέτηση ενός κεντρικού φλεβικού καθετήρα σε μια κεντρική φλέβα (έσω σφαγίτιδα, υποκλείδια ή μηριαία φλέβα). Η θερμοκρασία διατηρείται με την κυκλοφορία ψυχρού φυσιολογικού ορού μέσω ενός κλειστού βρόχου του μπαλονιού του καθετήρα. Οι ενδοαγγειακές συσκευές

προσφέρουν αρκετά πλεονεκτήματα σε σχέση με άλλες μεθόδους, συμπεριλαμβανομένου του καλύτερου ελέγχου της θερμοκρασίας κατά τη διάρκεια της επαναθέρμανσης. Ωστόσο η τοποθέτηση του ενδοαγγειακού καθετήρα ενέχει επίσης τον κίνδυνο λοιμώξεων και θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καθετήρα με τον καθετήρα(123).

#### *4.6.2. Φαρμακολογική επαγωγή της υποθερμίας*

Σε διάφορες μελέτες επιχειρείται η διερεύνηση της υποθερμίας που προκαλείται από φάρμακα ως θεραπευτική επιλογή για οξείες εγκεφαλικές κακώσεις. Αυτή η προσέγγιση έχει προταθεί με στόχο τη μεγιστοποίηση της ευεργετικής επίδρασης της υποθερμίας σε κλινικά περιβάλλοντα με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Επί του παρόντος, μελετώνται μια σειρά από φαρμακολογικοί παράγοντες που έχουν σαν στόχο την πρόκληση υποθερμίας, συμπεριλαμβανομένων των κανναβινοειδών, των οπιοειδών, του βανιλλοειδούς δυναμικού παροδικού υποδοχέα 1 (TRPV1), της νευροτενσίνης, των παραγώγων θυροξίνης και των παραγώγων αδενσίνης. Είναι ενδιαφέρον ότι ορισμένα από αυτά τα φάρμακα, όπως αυτά της ομάδας των κανναβινοειδών, παρέχουν νευροπροστασία μέσω της επαγωγής υποθερμίας, επιπλέον παρέχουν νευροπροστασία και μέσω άλλων μηχανισμών (124).

#### *4.6.3. Διάρκεια Επαναθέρμανσης*

Η επαναθέρμανση θα πρέπει να είναι αργή, με ρυθμό 0,15–0,25 °C/h που ελέγχεται από συσκευές επαναθέρμανσης, καθώς η αυθόρμητη επαναθέρμανση είναι απρόβλεπτη και προσθέτει τον κίνδυνο υπερθερμίας. Είναι σημαντικό να ελέγχεται η θερμοκρασία του σώματος και να προλαμβάνεται ο πυρετός μετά το τέλος της ελεγχόμενης υποθερμίας, ειδικά τις πρώτες 48 ώρες μετά την επαναθέρμανση, καθώς ο πυρετός και η υψηλή θερμοκρασία συνδέονται με επιζήμια κλινικά αποτελέσματα (125).

#### *4.6.4. Μέτρηση της θερμοκρασίας*

Η εφαρμογή της θεραπευτικής υποθερμίας απαιτεί συνεχή παρακολούθηση της θερμοκρασίας του πυρήνα του σώματος. Αυτό είναι ζωτικής σημασίας για την επίτευξη της θερμοκρασίας στόχου, την πρόληψη της υπερψύξης, την αξιολόγηση των διακυμάνσεων της θερμοκρασίας κατά τη φάση συντήρησης και τη διασφάλιση

μιας σταθερής, ελεγχόμενης αύξησης της θερμοκρασίας κατά τη φάση της επαναθέρμανσης. Το τρέχον πρότυπο αναφέρεται στη μέτρηση της θερμοκρασίας του πυρήνα με τη χρήση καθετήρα πνευμονικής αρτηρίας. Εναλλακτικά οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες θέσεις παρακολούθησης της θερμοκρασίας (κύστη, ορθό, οισοφάγος και τυμπανικός υμένας) παρουσιάζουν μια χρονική υστέρηση μεταξύ της καταγεγραμμένης θερμοκρασίας και της μετρούμενης θερμοκρασίας του πυρήνα, ειδικά κατά τη φάση επαγωγής στην οποία υπάρχουν μεγάλες αλλαγές θερμοκρασίας σε σύντομο χρονικό διάστημα(126).

#### **4.7.Υποστηρικτική κλινική φροντίδα των ασθενών που υποβάλλονται σε στοχευμένη διαχείριση της θερμοκρασίας**

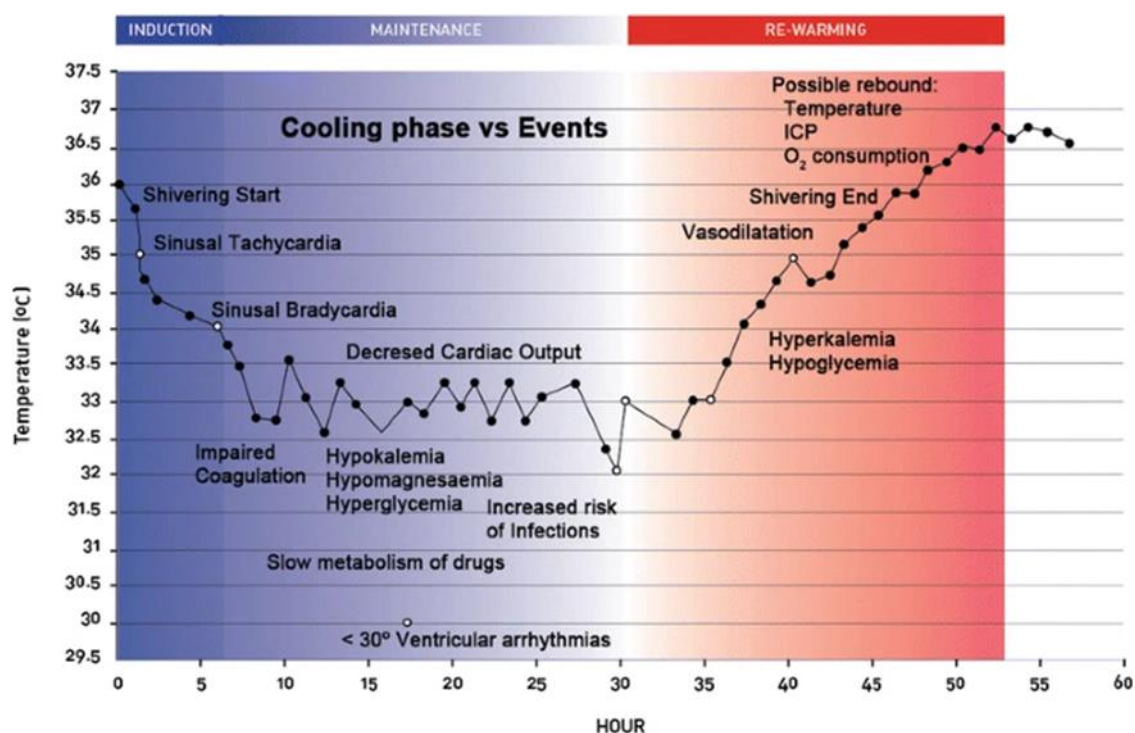
Όλοι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε υποθερμία θα πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλη καταστολή και αναλγησία.Προτείνεται η χρήση φαρμακευτικών παραγόντων βραχείας δράσης όπως η προποφόλη και η ρεμιφεντανίλη, με το σκεπτικό της αποφυγής της συσσώρευσης των φαρμάκων και των μεταβολιτών τους, που μπορεί να καθυστερήσουν την αφύπνιση και την επαναθέρμανση του ασθενούς (127). Το ρίγος συναντάται συνήθως ως φυσιολογική απόκριση στην ψύξη. Μπορεί να οδηγήσει σε παραγωγή θερμότητας που μπορεί να οδηγήσει σε καθυστέρηση στην επίτευξη της θερμοκρασίας στόχου, στις διακυμάνσεις της θερμοκρασίας κατά τη φάση συντήρησης και στην ταχύτερη επαναθέρμανση. Για τους λόγους αυτούς πρέπει να αντιμετωπίζεται επιθετικά. Το ρίγος μπορεί να αντιμετωπιστεί με αντιπυρετικά, χαμηλής δόσης κατασταλτικά και  $\alpha_2$  - αγωνιστές όπως η δεξμεντομιδίνη. Εάν αυτά τα μέτρα δεν είναι αποτελεσματικά, πρέπει να ληφθούν υπόψη οι νευρομυϊκοί αποκλειστές (128). Ωστόσο παραμένουν αμφιβολίες απόψεις σχετικά με το ρόλο των νευρομυϊκών αποκλειστώνστη βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων. Ενδεικτικά περιγράφεται ότι οι νευρομυϊκοί αποκλειστές μεταβάλλουν τις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αποκρίσεις σε χαμηλότερες θερμοκρασίες του σώματος και η παρακολούθηση μπορεί να είναι αναξιόπιστη(129).

Ο μηχανικός αερισμός θα πρέπει να στοχεύει στη διατήρηση της ευκαπνίας, με τιμές  $PCO_2$  35-45 mmHg, καθώς η υποκαπνία έχει συσχετιστεί με μειωμένη εγκεφαλική αιμάτωση και χειρότερα κλινικά αποτελέσματα. Η οξυγόνωση πρέπει να στοχεύει στην αποφυγή υποξίας ( $PO_2 < 60$  mmHg) ή υπεροξίας ( $PO_2 > 300$  mmHg).

Οι τρέχουσες συστάσεις προτείνουν την τιτλοδότηση του  $\text{FiO}_2$  για την επίτευξη κορεσμού του οξυγόνου  $< 94\%$  (130).

Ο βέλτιστος γλυκαιμικός έλεγχος κατά τη διάρκεια της υποθερμίας παραμένει υπό συζήτηση. Ο στόχος είναι η πρόληψη της υπογλυκαιμίας, καθώς μπορεί να επιδεινώσει τη νευρολογική βλάβη. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν ότι η υποθερμία μειώνει την παγκρεατική έκκριση ινσουλίνης και αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, με αποτέλεσμα την υπεργλυκαιμία (131).

Η υποκαλιαιμία εμφανίζεται συνήθως κατά τη φάση ψύξης του ασθενούς, ως αποτέλεσμα της ενδοκυτταρικής μετατόπισης του καλίου και της καλλιούρησης. Οι ηλεκτρολύτες θα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 4–6 ώρες και θα πρέπει να αναπληρώνονται κατάλληλα. Η αναπλήρωση του καλίου θα πρέπει να διατηρείται 4 ώρες πριν από την επαναθέρμανση, επειδή η αναστροφή της κυτταρικής μετατόπισης μπορεί να οδηγήσει σε υπερκαλιαιμία (132).



Εικόνα 3. Συμβάντα που μπορεί να εκδηλωθούν κατά τη διάρκεια της στοχευμένης διαχείρισης της θερμοκρασίας (105).

Η στοχευμένη διαχείριση της θερμοκρασίας σχετίζεται με διαταραχές της αγωγιμότητας και η φλεβοκομβική βραδυκαρδία είναι η πιο συχνή αρρυθμία. Η



παράταση του διαστήματος PR παρατηρείται περιστασιακά κατά τη φάση ψύξης. Η υποθερμία μπορεί επίσης να παρατείνει το QTc αν και δεν έχει αναφερθεί συσχέτιση με μια κατάσταση torsades de pointes. Τα κύματα Osborn ή J μπορεί να υπάρχουν σε έως και 20% των ασθενών με τρόπο που εξαρτάται από τη θερμοκρασία. Δεν απαιτείται ειδική παρέμβαση για τις διαταραχές της αγωγιμότητας, καθώς οι περισσότερες διαταραχές θα υποχωρήσουν μετά την επαναθέρμανση(133).

Η ήπια υποθερμία (35°C) μπορεί να προκαλέσει ήπιες μόνο διαταραχές ηλεκτρικής δραστηριότητας. Σε θερμοκρασίες κάτω από των 35°C μπορεί να παρατηρηθεί δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων, ενώ σε θερμοκρασίες κάτω των 33°C παρατηρείται μείωση του αριθμού τους αλλά και μειωμένη σύνθεση και κινητική των ενζύμων που παίρνουν μέρος στη διαδικασία της πήξης, όπως και των αναστολέων ενεργοποίησης του πλασμινογόνου(134).

Οι κλινικές παρατηρήσεις δείχνουν ότι ο κίνδυνος σοβαρής αιμορραγίας που να σχετίζεται με τη θεραπευτική υποθερμία είναι σχετικά μικρός, και καμία από τις μελέτες σε ασθενείς με καρδιακή ανακοπή, η σοβαρή κρανιοεγκεφαλική κάκωση, εγκεφαλικό επεισόδιο δεν ανέφεραν σημαντικά προβλήματα αιμορραγίας. Δεν ισχύει όμως το ίδιο και για τους πολυτραυματίες ασθενείς με ενεργό αιμορραγία. Σε αυτές τις περιπτώσεις η αιμορραγία θα πρέπει να ελεγχθεί πριν ξεκινήσει η θεραπευτική υποθερμία(134).

Πολύ ήπια υποθερμία (35 ° C) δεν επηρεάζει τον μηχανισμό πήξης, και μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια ακόμη και αν ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι υψηλός. Θερμοκρασίες 33 ° C έως 35 ° C επηρεάζουν μόνο τη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Εάν πραγματοποιούνται χειρουργικές επεμβάσεις υπό υποθερμικές καταστάσεις, μπορεί να εξεταστεί η μετάγγιση αιμοπεταλίων (135).

## 5. Προγνωστικοί δείκτες

Πολλές κλινικές μεταβλητές έχουν μελετηθεί για να προσδιοριστεί εάν μπορεί να διαδραματίσουν κάποιο ρόλο πρόβλεψη της έκβασης, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, της βαθμολογίας της κλίμακας κώματος Γλασκόβης της αντιδραστικότητας των κορών, των ευρημάτων αξονικής ή μαγνητικής τομογραφίας(136).

Επίσης διάφορες κλίμακες βαρύτητας, όπως η κλίμακα βαρύτητας τραύματος ( Injury Severity Score (ISS)), η κλίμακα Abbreviated Injury Scale (AIS), η κλίμακα έκτασης εγκεφαλικής βλάβης κατά Marshall [Computed Tomography scan grade (CTscan grade)] χρησιμοποιούνται συχνά σε πολυπαραγοντικά μοντέλα πρόβλεψης έκβασης (137).

Υπάρχει μια πολύ δυνατή συσχέτιση μεταξύ της ταξινόμησης κατά Marshall, και της θνησιμότητας. Η παρουσία μικτής πυκνότητας βλάβης που ξεπερνά τα 25 cm<sup>3</sup> καθώς και μετατόπισης μέσης γραμμής > 5mm στην αρχική αξονική τομογραφία εγκεφάλου έχουν συσχετιστεί με πρώιμο θάνατο. Ο συνδυασμός GCS και ο AIS / ISS συσχετίζεται με την έκβαση καλύτερα από ό,τι το κάθε ένα ξεχωριστά. Η κατάταξη αυτή αξιολογεί τα ευρήματα της πρώτης αξονικής τομογραφίας του εγκεφάλου μετά το συμβάν και τα αξιοποιεί ως προγνωστικό δείκτη της κλινικής πορείας των ασθενών, επιτυγχάνοντας την πρώιμη αναγνώριση των ασθενών που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ενδοκρανιακής υπέρτασης με απώτερο στόχο την βέλτιστη αντιμετώπισή τους. Επιπρόσθετα, συμβάλλει στην διάκριση των ασθενών (κατά την οξεία φάση της ΚΕΚ) σε ομάδες χαμηλού και υψηλού κινδύνου, ενώ παράλληλα, καθιστά εφικτή την έγκαιρη νευροχειρουργική παρέμβαση(137).

Προγνωστική αξία επίσης έχουν διάφοροι αιματολογικοί και βιοχημικοί δείκτες. Οι τιμές της αιμοσφαιρίνης, της γλυκόζης καθώς και διαφόρων παραγόντων πήξης αποδείχθηκε ότι συμβάλλουν στην πρόγνωση αν και τα αποτελέσματά τους είναι λιγότερο σημαντικά από άλλους παράγοντες όπως πχ. η ηλικία. Έτσι πχ. χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης κατά την εισαγωγή ασθενών με κρανιοεγκεφαλική κάκωση, αυξημένα επίπεδα γλυκόζης, καθώς και διαταραχές πήκτικότητας σχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα και νοσηρότητα (138). Επίσης τόσο η υπερνατριαιμία όσο και η υπονατριαιμία ( πιο σπάνιο εύρημα κατά την εισαγωγή των ασθενών μετά από ΚΕΚ) σχετίζονται με χειρότερη έκβαση (139). Οι τιμές της ουρίας επίσης φάνηκε επίσης να είναι σημαντικά υψηλότερες σε ασθενείς με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις με κακή έκβαση. Το γεγονός αυτό μπορεί να οφείλεται σε καταστάσεις

προνεφρικής αζωθαιμίας αλλά και σε μια υποκείμενη οξεία σωληναριακής νέκρωσης λόγω ισχαιμίας, υπότασης(140). Σε ένα άλλο πεδίο, οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις όπως και τα ΑΕΕ προκαλούν δομικές και μεταβολικές αλλαγές στο εγκεφαλικό παρέγχυμα όπως διεγερτική τοξικότητα, νευροφλεγμονή καθώς και κυτταρικό θάνατο (141).

Για την παρακολούθηση αυτών των διεργασιών, αλλά και την εκτίμηση των κακώσεων έχουν μελετηθεί κατά καιρούς πολλοί βιοδείκτες. Ωστόσο, προς το παρόν είναι περιορισμένες οι διαθέσιμες κλινικές οδηγίες σχετικά με τη χρήση τους τόσο στη διάγνωση όσο και στην έκβαση των κακώσεων. Οι βιοδείκτες στις ΚΕΚ έχουν τη δυνατότητα να παρέχουν αντικειμενικές και ποσοτικές πληροφορίες σχετικά με τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που διέπουν τα παρατηρούμενα νευρολογικά ελλείμματα. Αυτές οι πληροφορίες μπορεί να είναι καταλληλότερες για να καθοδηγήσουν τη διαχείριση από την αρχική κιάλας εκτίμηση. Από την υπάρχουσα βιβλιογραφία η χρήση των βιοδεικτών επικεντρώνεται κυρίως σε υποψία διάσεισης, ήπια ΚΕΚ (mTBI), ή σοβαρή ΚΕΚ (sTBI). Για παράδειγμα, οι βιοδείκτες μπορούν να βοηθήσουν στην απόφαση του κλινικού για το αν ένας ασθενής με μια μέτρια κρανιοεγκεφαλική κάκωση(mTBI) θα υποβληθεί σε αξονική τομογραφία CT για τον εντοπισμό την ενδοκράνιας παθολογίας. Ο καναδικός κανόνας CT εγκεφάλου- The Canadian CT Head Rule έχει υψηλή ευαισθησία στην πρόβλεψη ανάγκης διενέργειας αξονικής τομογραφίας , με χαμηλή ωστόσο ειδικότητα(30-50%)(141).

Η προσθήκη ενός βιοδείκτη αίματος στην κλινική αξιολόγηση μπορεί να είναι χρήσιμη να βελτιώσει την ειδικότητα χωρίς να θυσιάζει την ευαισθησία, όπως πρόσφατα προτείνεται. Οι βιοδείκτες προσφέρουν δυνητικά πολύτιμες αντικειμενικές πληροφορίες που μπορεί να αυξήσουν αλλά όχι να αντικαταστήσουν τα ήδη υπάρχοντα εργαλεία για κλινική αξιολόγηση. Οι βιοδείκτες: GFAP, UCH-L1 ( τα χαμηλά επίπεδα των οποίων μειώνουν τις περιττές αξονικές τομογραφιών μετά από μια ήπια TBI), οι SNTF, tau A, ghrelin, NFL, S100B,(στην πρόβλεψη καθυστερημένης ανάνηψης μετά από ήπια ΚΕΚ) καθώς και D-Dimer, thrombospondin-1, SCUBE1 (στην πρόβλεψη δυσμενών αποτελεσμάτων μετά από σοβαρή ΚΕΚ) χρειάζονται περαιτέρω έρευνες για να μπορέσουν να συμπεριληφθούν στη διαγνωστική προσέγγιση(142).

Όπως στις ΚΕΚ έτσι και στα ισχαιμικά εγκεφαλικά η ηλικία και η σοβαρότητα του εγκεφαλικού είναι προγνωστικοί παράγοντες κακής έκβασης. Σε αυτούς έρχονται να προστεθούν η ισχαιμική καρδιακή νόσος, η καρδιακή ανεπάρκεια η κολπική μαρμαρυγή. Επίσης έχει φανεί ότι και η άνοια προ εγκεφαλικού επεισοδίου, έχει δυσμενή επίδραση στην πρόγνωση. Φαίνεται ότι η αποτελεσματική θεραπεία των καρδιακών παθήσεων, ιδιαίτερα της κολπικής μαρμαρυγής και της καρδιακής ανεπάρκειας, πριν και μετά από ένα εγκεφαλικό μπορεί να βελτιώσει την έκβαση. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να επιβεβαιωθεί ο αντίκτυπος της άνοιας στην έκβαση του εγκεφαλικού επεισοδίου(143).

Επίσης επειδή η φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση του ισχαιμικού εγκεφαλικού, (καθώς η ίσχαιμη περιοχή βρίθκει από φλεγμονώδεις κυτοκίνες, ουδετερόφιλα και λεμφοκύτταρα), και ο δείκτης NLR μπορεί να προβλέψει τη βραχυπρόθεσμη έκβαση στο ισχαιμικό εγκεφαλικό(144).

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **1.ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ**

#### **1.1.Εισαγωγή**

Η πρόληψη της απώλειας οποιουδήποτε νευρικού στοιχείου είναι κύριος στόχος της νευροχειρουργικής και της διαχείρισης του ασθενούς στο περιβάλλον της εντατικής θεραπείας. Η ενδοκρανιακή υπέρταση ως επιπλοκή της δευτερογενούς εγκεφαλικής βλάβης, έχει συσχετιστεί με υψηλή θνησιμότητα και κακή νευρολογική έκβαση. Με αυτό το σκεπτικό η παρακολούθηση και ο έλεγχος της ενδοκράνιας πίεσης έχουν αποκτήσει πρωτεύουσα σημασία στη διαχείριση της νευρο-εντατικής φροντίδας των ασθενών με εγκεφαλική βλάβη(145).

Μεταξύ άλλων, στο περιβάλλον της νευροπροστασίας και της νευροπροφύλαξης, έχει προταθεί η εφαρμογή της θεραπευτικής υποθερμίας. Ο εγκέφαλος είναι το πιο ευαίσθητο όργανο στην υποξία και την ισχαιμία. Τα νευροπροστατευτικά αποτελέσματα της θεραπευτικής υποθερμίας έχουν αποδοθεί στη μείωση του μεταβολικού ρυθμού του νευρικού ιστού που προκαλείται από τη μειωμένη θερμοκρασία με την επακόλουθη μείωση των απαιτήσεων σε O<sub>2</sub> και στη διατήρηση ενός ισορροπημένου μεταβολικού και ενεργειακού περιβάλλοντος, που με τη σειρά του προάγει την κυτταρική ομοιόσταση.Άλλες ευεργετικές επιδράσεις της υποθερμίας περιλαμβάνουν τη διατήρηση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, την αποκατάσταση της μεταισχαιμικής εγκεφαλικής μικροκυκλοφορίας και πιθανώς τη μειωμένη ενδοκρανιακή πίεση (146).

Εν τέλει, ο νευροπροστατευτικός ρόλος της υποθερμίας έχει αποδειχθεί επαρκώς σε πειραματικό επίπεδο και σε επιζώντες ασθενείς μετά από καρδιακή ανακοπή. Ωστόσο ο νευροπροστατευτικός ρόλος της υποθερμίας σε ασθενείς με πρωτογενείς και δευτερογενείς βλάβες του κεντρικού νευρικού συστήματος συνιστά ακόμα και στη σύγχρονη εποχή ένα ζήτημα προς διερεύνηση και διευκρίνηση(147).

## **1.2.Σκοπός της έρευνας και ερευνητικά ερωτήματα**

Ο κύριος σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνήσει το ρόλο της υποθερμίας σε σχέση με την έκβαση των ασθενών, που εισήχθησαν στη ΜΕΘ με βλάβες του ΚΝΣ. Ως επιμέρους στόχοι τέθηκαν η διερεύνηση της σχέσης της υποθερμίας με εξειδικευμένους κλινικούς, εργαστηριακούς και απεικονιστικούς δείκτες και η συσχέτιση αυτών των δεικτών με την έκβαση των ασθενών.

## **1.3.Τύπος της μελέτης και ερευνητική μεθοδολογία**

Η παρούσα μελέτη ορίζεται ως αναδρομική μελέτη παρατήρησης.

## **1.4.Δείγμα**

Στη μελέτη εντάχθηκαν συνολικά 79 ασθενείς με ενδοκράνια παθολογία, που εισήχθησαν στη ΜΕΘ του ΓΝ Ιωαννίνων «Γ. Χατζηκώστα».

## **1.5.Μεθοδολογικός σχεδιασμός**

Για τις ανάγκες της έρευνας δημιουργήθηκε ένα πεδίο καταγραφής και αποτύπωσης των δεδομένων. Τα δεδομένα που καταγράφηκαν ήταν τα εξής:

- Δημογραφικά στοιχεία: ηλικία, φύλο.
- Κλινικά δεδομένα: θερμοκρασία, αντιδραστικότητα των κορών στο φως, κλίμακα κόματος Γλασκώβης, κλίμακα Marshall,
- Εργαστηριακά δεδομένα: λευκοκύτταρα, ο λόγος ουδετερόφιλα προς λεμφοκύτταρα (NEUTR:LYMPH ratio), αιματοκρίτης (Ht), αιμοπετάλια (PLT), γλυκόζη (Glc), ουρία (Ure), κρεατινίνη (Cre), ηλεκτρολύτες (Na), αμυλάση (AML), C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), χρόνοι πήξης χρόνος προθρομβίνης (PT), χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (APTT), International Normalized Ratio (INR), ινωδογόνο (FIB), d-διμερή.
- Απεικονιστικά δεδομένα: παρεγχυματική αιμορραγία, ενδοκοιλιακή αιμορραγία, υπαραχνοειδής αιμορραγία, θλάσεις, υπο-επισκληρίδια αιματώματα, εγκεφαλικό οίδημα, μετατόπιση μέσης γραμμής, εγκολεασμός, με τη χρήση αξονικού η και μαγνητικού τομογράφου.

## 1.6..Στατιστική ανάλυση

Για την περιγραφή των δεδομένων σε συνεχή κλίμακα όπως η κλίμακα GSC και το NLR χρησιμοποιήθηκαν μέσες τιμές και τυπικές αποκλίσεις ενώ για τις κατηγορικές παραμέτρους όπως ο θάνατος και η υποθερμία χρησιμοποιήθηκαν πλήθη και ποσοστά. Πραγματοποιήθηκαν έλεγχοι MannWhitney για δύο ανεξάρτητα δείγματα για την διαφοροποίηση των εκβάσεων ανάλογα με την θνητότητα και την υποθερμία. Για την εξέταση των σχέσεων μεταξύ κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος ανεξαρτησίας Pearson Chi Square αλλά και ο έλεγχος Fisher's Exact σε περιπτώσεις μη πλήρωσης των προϋποθέσεων του πρώτου. Οι αλλαγές τους στην πάροδο του χρόνου καθώς και μεταξύ ομάδων, υπολογίστηκαν με χρήση γενικών γραμμικών μοντέλων για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις και με posthoc tests, τα οποία ερμηνεύτηκαν με βάση το κριτήριο Bonferroni για πολλαπλές συγκρίσεις. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό SPSS v26.0 και το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε ίσο με 0,05 σε όλες τις περιπτώσεις.

## 2.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη καταγράφηκαν συνολικά 56 άνδρες και 23 γυναίκες με διαφορετικές διαγνώσεις που περιγράφονται αναλυτικά στον πίνακα 1. Υποθερμία καταγράφηκε σε 52 από τους ασθενείς ενώ κατέληξαν συνολικά 37

		Count	Column N %
Φύλο	A	56	70,89
	Θ	23	29,11
ΔΙΑΓΝΩΣΗ	Αιμορραγικό ΑΕΕ	35	44,30
	Ισχαιμικό ΑΕΕ	8	10,13
	ΚΕΚ	24	30,38
	Όγκος εγκεφάλου	5	6,33
	Πολυτραυματίας	7	8,86
υποθερμία <sup>36</sup>	όχι	27	34,18
	ναι	52	65,82
Θάνατος	Όχι	40	51,95
	Ναι	37	48,05

Πίνακας 1



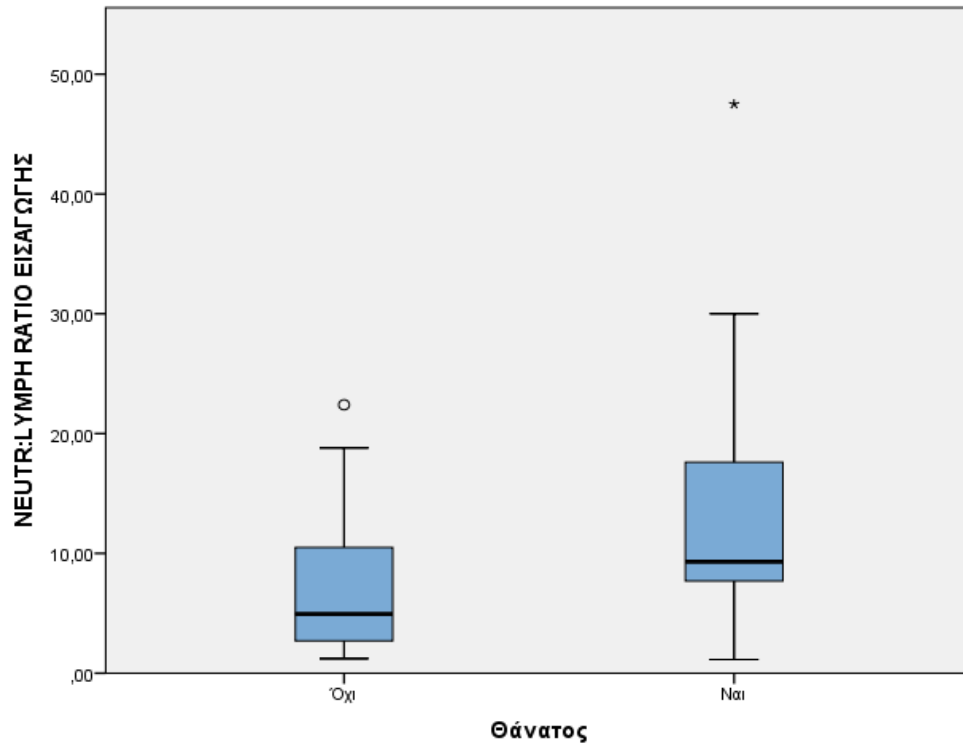
## 2.1.Πρωτεύουσα έκβαση

Από την πρωτογενή ανάλυση φαίνεται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά των τιμών στους κύριους δείκτες έκβασης ανάλογα με το θάνατο, όπως φαίνεται από το πίνακα 2 που ακολουθεί.

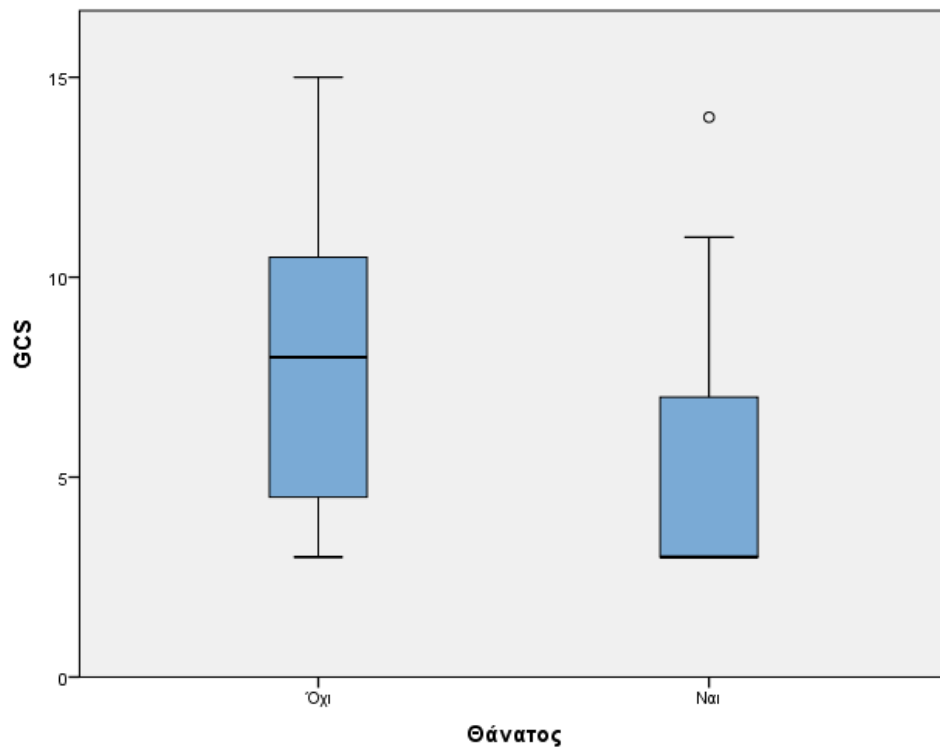
	Θάνατος	N	Mean	Std. Deviation	p-value
NEUTR:LYMPH RATIO	Όχι	26	7,08	5,96	<b>0,007</b>
ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	Ναι	33	12,79	9,48	
GCS	Όχι	40	8,13	4,21	<b>0,002</b>
	Ναι	37	5,35	2,90	
Glc	Όχι	40	167,95	65,41	0,112
	Ναι	37	195,11	77,23	
INR	Όχι	38	1,186	,187	0,942
	Ναι	34	1,273	,480	
Marshall	Όχι	40	4.25	1.66	<b>0,020</b>
	Ναι	37	5.08	1.14	
FIB	Όχι	35	339,7	167,5	0,070
	Ναι	28	417,5	214,12	

Πίνακας 2

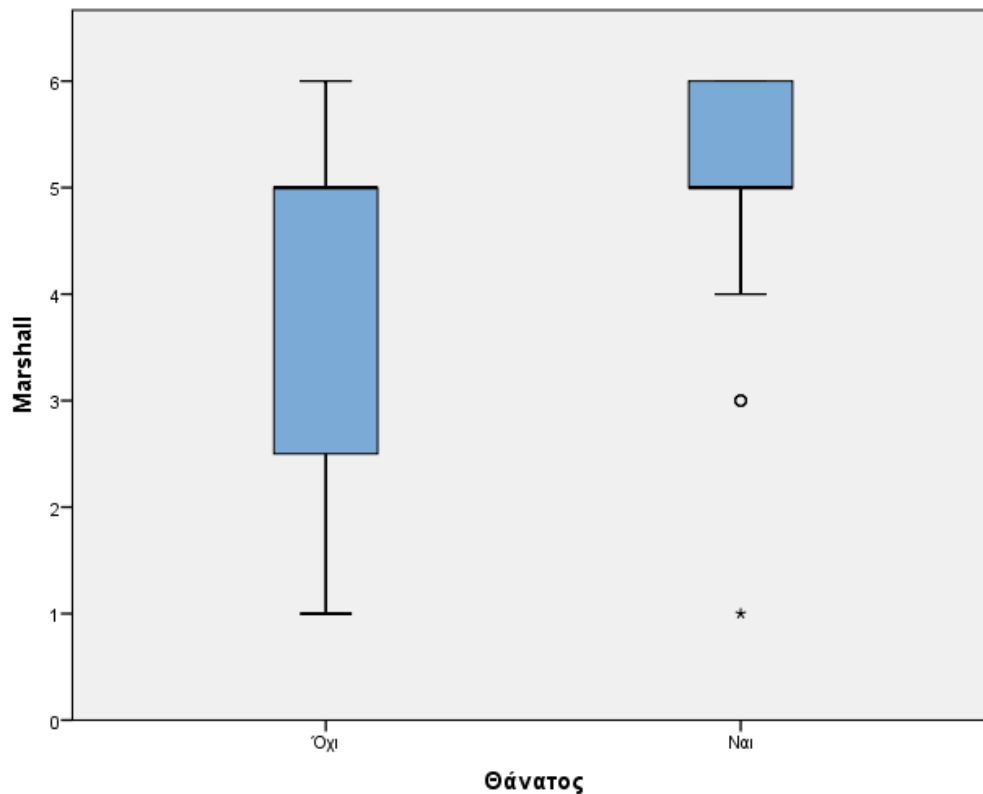
Συγκεκριμένα προκύπτει ότι ο δείκτης NLR (λόγος ουδετεροφύλων προς λεμφοκύτταρα) καταγράφηκε σημαντικά υψηλότερος για τους ασθενείς που απεβίωσαν ( $12,78 \pm 9,48$ ) συγκριτικά με τους ασθενείς που επέζησαν ( $7,08 \pm 5,96$ ) ( $p=0.007$ ). Παράλληλα οι τιμές της κλίμακας Γλασκώβης GCS καταγράφηκαν σημαντικά χαμηλότερες για τους ασθενείς που απεβίωσαν ( $5,35 \pm 2,90$ ) συγκριτικά με τους ασθενείς που επέζησαν ( $8,13 \pm 4,21$ ) ( $p=0.002$ ). Τέλος στατιστικά σημαντικές διαφορές εντοπίστηκαν και για το δείκτη Marshall όπου καταγράφηκαν σημαντικά υψηλότερες τιμές για τους ασθενείς που απεβίωσαν ( $5,08 \pm 1,14$ ) συγκριτικά με τους ασθενείς που επέζησαν ( $4,25 \pm 1,66$ ) ( $p=0.020$ ). Για τις υπόλοιπες εκβάσεις δεν καταγράφηκαν στατιστικά σημαντικές διαφοροποιήσεις. Οι διαφορές αποδίδονται από τα γραφήματα 1-3



**Γράφημα 1**

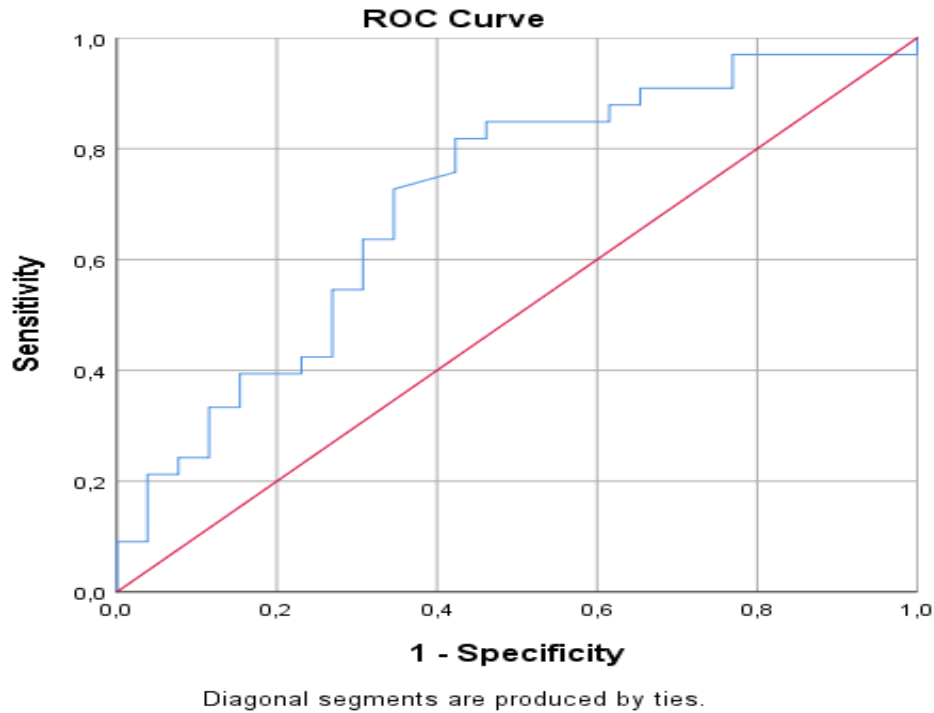


**Γράφημα 2**



*Γράφημα 3*

Για τον προσδιορισμό της διαχωριστικής ικανότητας του NLR σχετικά με την έκβαση «Θάνατος» εκτιμήθηκε η καμπύλη ROC. Από την ανάλυση προέκυψε ότι το p- value για την καμπύλη είναι ίσο με 0,007 και συνεπώς οι τιμές του NLR μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να προβλέψουν την έκβαση. Συγκεκριμένα το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC) εκτιμήθηκε ίσο με 0,707 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (0,572 – 0,843). Η ευαισθησία και η ειδικότητα του NLR για την έκβαση με cutoff την τιμή 6 εκτιμήθηκαν ίσες με 81,8% και 57,7% αντίστοιχα. Οι αντίστοιχες τιμές για cutoff την τιμή 8 εκτιμήθηκαν ίσες με 72,7% και 65,4%

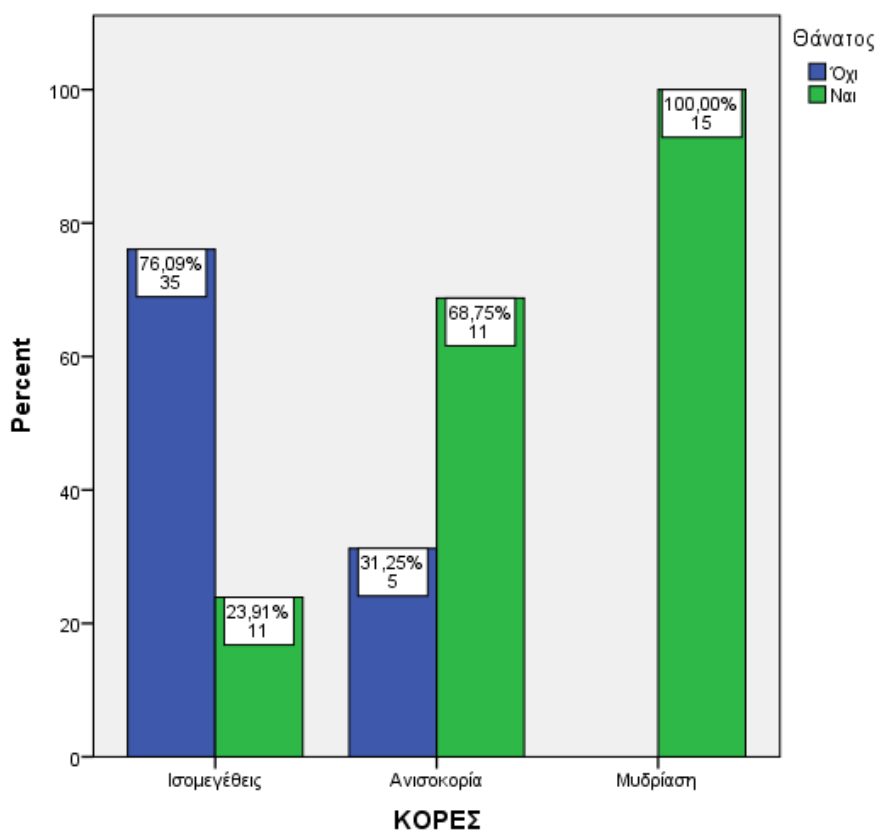


Σχετικά με τις διαταραχές πήξης δε καταγράφηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην αναλογία των θανάτων ( $p=0,588$ ). Καταγράφηκε όμως διαφορά ανάλογα με την κατάσταση των κορών όπως φαίνεται και από τον πίνακα 3

		Θάνατος				p- value
		Όχι		Ναι		
		N	%	N	%	
Διαταραχές	όχι	23	54,76	19	45,24	0,588
πήξης	ναι	17	48,57	18	51,43	
ΚΟΡΕΣ	Ισομεγέθεις	35	76,09	11	23,91	<0,001
	Ανισοκορία	5	31,25	11	68,75	
	Μυδρίαση	0	,00	15	100,00	

Πίνακας 3

Συγκεκριμένα και όπως προκύπτει από το γράφημα 4 το ποσοστό θανάτου είναι σημαντική υψηλότερο στους ασθενείς με ανισοκορία (68,75%) συγκριτικά με τους ασθενείς που είχαν ισομεγέθεις κόρες (23,91%), ενώ οι 15 ασθενείς με μυδρίαση απεβίωσαν όλοι (100%). Οι διαφορές αυτές αποδίδονται από το συγκριτικό ραβδόγραμμα που ακολουθεί.

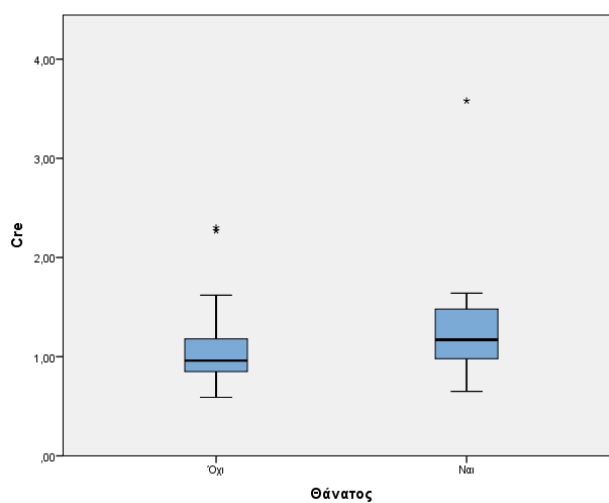
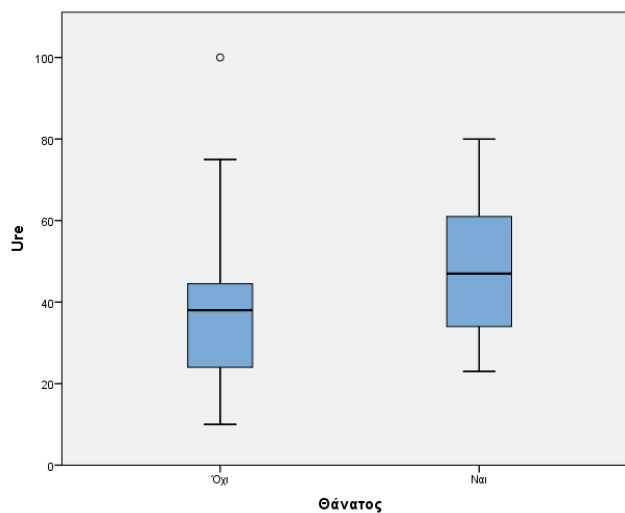


*Γράφημα 4*

Από το υπόλοιπο σύνολο των παραμέτρων που εξετάστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές καταγράφονται για την Ure και Cre . Συγκεκριμένα φαίνεται ότι τόσο για τις τιμές της Cre όσο για την Urea οι τιμές των θανόντων είναι σημαντικά υψηλότερες από αυτούς που επέζησαν με  $p=0,005$  και  $p=0,004$  αντίστοιχα. Οι διαφορές αποδίδονται από τα συγκριτικά θηκογράμματα 5 και 6 που παρατίθενται στη συνέχεια.

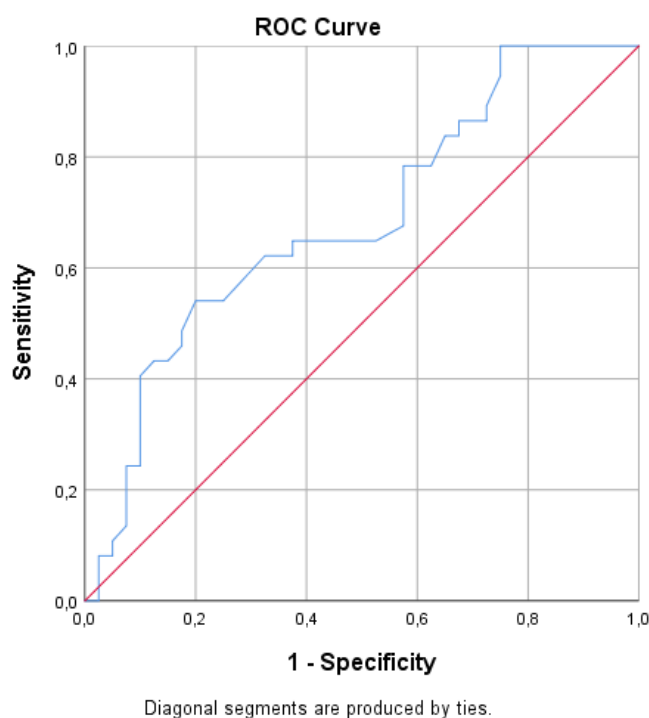
	Θάνατος						p-value
	Όχι			Ναι			
	Mean	Standard Deviation	N	Mean	Standard Deviation	N	
Ht	36,53	7,11	40	36,60	7,62	37	0,668
Na	139,80	5,07	40	140,97	4,61	37	0,287
U.A.	6,63	3,77	8	3,45	3,62	11	0,062
Ure	37,70	17,82	40	48,68	16,82	37	<b>0,005</b>
Cre	1,06	0,37	40	1,26	0,48	37	<b>0,004</b>
AMS	101,97	176,16	38	116,62	206,11	37	0,626
CRP	4,65	7,98	39	4,68	8,57	34	0,821
PLT	204,80	92,90	40	210,86	102,69	37	0,646
PT	13,50	2,21	40	14,70	5,55	37	0,886
APTT	31,34	7,95	40	40,38	30,63	36	0,077

Πίνακας 4



Γράφημα 5

Για τον προσδιορισμό της διαχωριστικής ικανότητας της Ουρίας σχετικά με την έκβαση «Θάνατος» εκτιμήθηκε η καμπύλη ROC. Από την ανάλυση προέκυψε ότι το p- value για την καμπύλη είναι ίσο με 0,005 και συνεπώς οι τιμές της ουρίας μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να προβλέψουν την έκβαση. Συγκεκριμένα το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC) εκτιμήθηκε ίσο με 0,685 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (0,566 – 0,804). Η ευαισθησία και η ειδικότητα της ουρίας για την έκβαση με cutoff την τιμή 46 εκτιμήθηκαν ίσες με 54,1% και 80% αντίστοιχα.



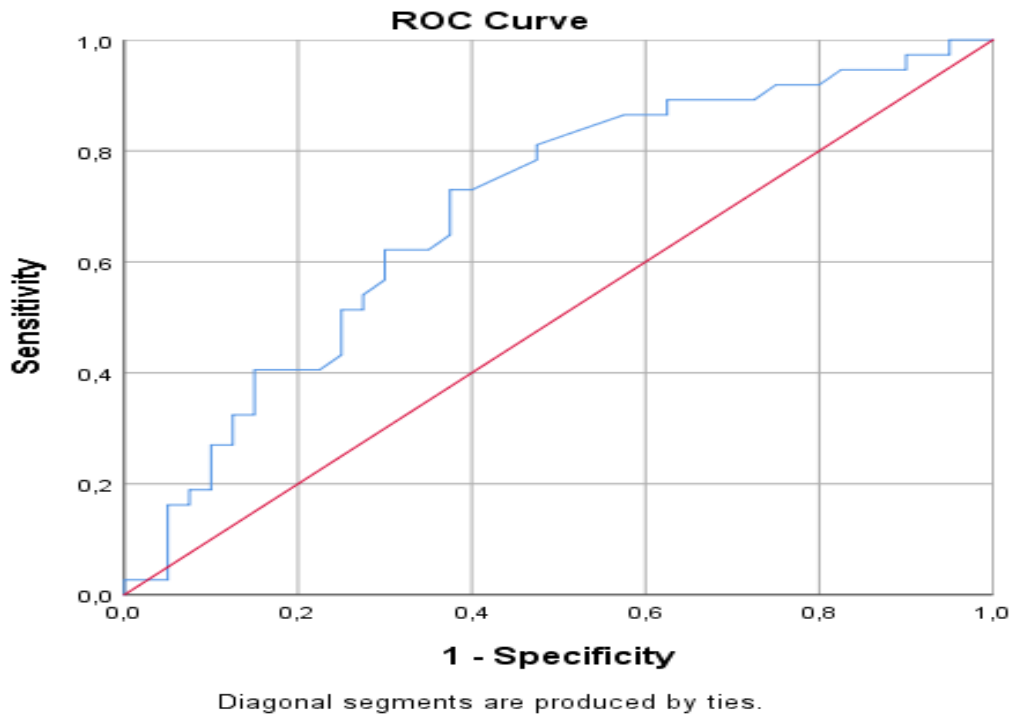
#### AreaUnder the Curve

Test Result Variable(s): Ure

Area	Std. Error <sup>a</sup>	AsymptoticSig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% ConfidenceInterval	
			LowerBound	UpperBound
,685	,061	,005	,566	,804

Για τον προσδιορισμό της διαχωριστικής ικανότητας της Κρεατινίνης σχετικά με την έκβαση «Θάνατος» εκτιμήθηκε η καμπύλη ROC. Από την ανάλυση προέκυψε ότι το p- value για την καμπύλη είναι ίσο με 0,004 και συνεπώς οι τιμές της κρεατινίνης

μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να προβλέψουν την έκβαση. Συγκεκριμένα το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC) εκτιμήθηκε ίσο με 0,692 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (0,573 – 0,811). Η ευαισθησία και η ειδικότητα της κρεατινίνης για την έκβαση με cutoff την τιμή 1 εκτιμήθηκαν ίσες με 73,0% και 62,5% αντίστοιχα.



#### AreaUnder the Curve

Test Result Variable(s): Cre

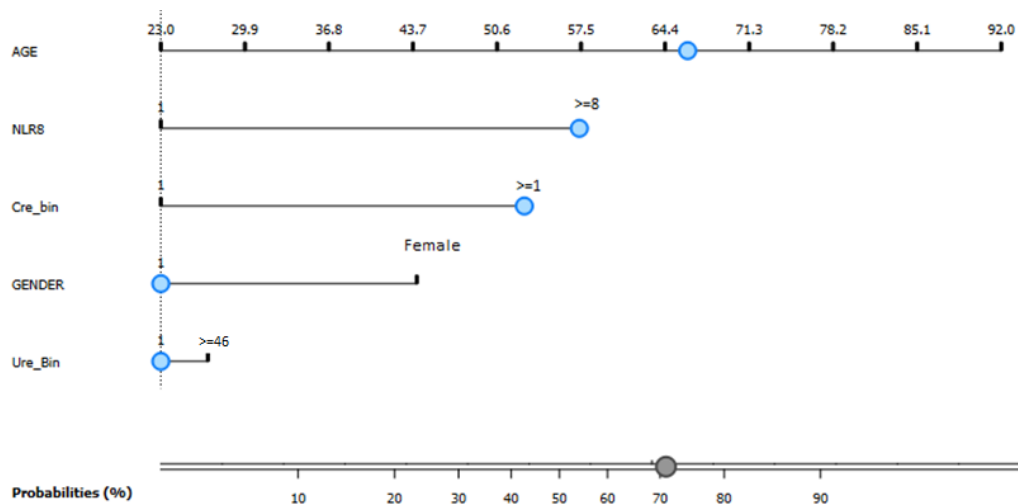
Area	Std. Error <sup>a</sup>	AsymptoticSig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% ConfidenceInterval	
			LowerBound	UpperBound
,692	,061	,004	,573	,811

Για την αποτύπωση της αύξησης του κινδύνου για αρνητική έκβαση δημιουργήθηκε ένα νομόγραμμα το οποίο αποδίδει την πιθανότητα αρνητικής έκβασης ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του ασθενούς. Οι παράμετροι που χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία του νομογράμματος είναι αυτοί που προέκυψε ότι είναι στατιστικά



σημαντικοί από την ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης αλλά και η ηλικία και το φύλο των ασθενών για τη δυνατότητα της γενίκευσης.

Έτσι, από την ανάλυση προκύπτει ότι ο κίνδυνος για ένα άρρεν ασθενή 65 ετών με  $NLR \geq 8$ , κρεατινίνη  $\geq 1$  και ουρία μικρότερη από 46 εκτιμάται ίση με 71%, ενώ για ασθενή ίδιας ηλικίας και φύλου χωρίς τους δύο παράγοντες κινδύνου, έχει κίνδυνο ίσο με 26%. Οι αντίστοιχες τιμές για μία γυναίκα ίδια ηλικίας είναι 82% και 40% αντίστοιχα. Εκτός λοιπόν από την ηλικία που προφανώς επηρεάζει σημαντικά τον κίνδυνο μίας αρνητικής έκβασης, σημαντικό ρόλο έχει το NLR όταν είναι μεγαλύτερο ή ίσο με 8 όπως επίσης και οι τιμές κρεατινίνης όταν ξεπερνούν την τιμή 1.



Γράφημα 6

Όσον αφορά τις παραμέτρους μερική πίεση οξυγόνου στο αίμα ( $PO_2$ ), γαλακτικό οξύ και pH αλλά και τη νορμοκαπνία και την οξέωση δε παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές. Τα p-values παρουσιάζονται αναλυτικά στους πίνακες 5 και 6 που ακολουθούν.

	Θάνατος							p-value
	Όχι			Ναι				
	Mean	Standard Deviation	N	Mean	Standard Deviation	N		
PO2	216,45	130,02	40	206,69	110,34	37	0,725	
ΓΑΛΑΚΤΙΚΟ ΟΞΥ	3,30	2,80	17	5,11	7,72	18	0,368	
pH	7,43	,08	40	7,40	,10	37	0,127	

Πίνακας 5

		Θάνατος				p-value
		Όχι		Ναι		
		N	%	N	%	
ΝΟΡΜΟΚΑΠΝΙΑ	Όχι	28	52,8%	25	47,2%	0,818
	Ναι	12	50,0%	12	50,0%	
ΟΞΕΩΣΗ	Όχι	38	53,5%	33	46,5%	0,419
	Ναι	2	33,3%	4	66,7%	

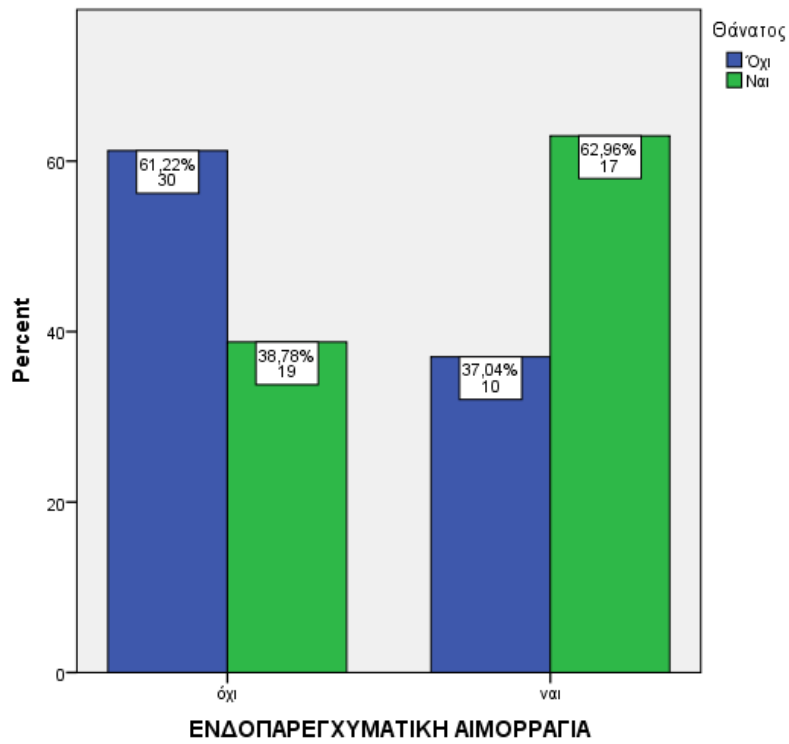
Πίνακας 6

Από τα απεικονιστικά ευρήματα που συγκεντρώθηκαν, τα σημαντικότερα για αρνητική έκβαση είναι με τη σειρά που ακολουθούν: η ενδοκοιλιακή αιμορραγία, το διάχυτο οίδημα, ο εγκολεασμός, η μετατόπιση μέσης γραμμής, το περιεστιάκo οίδημα, η υπαραχνοειδής και τέλος η ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία.

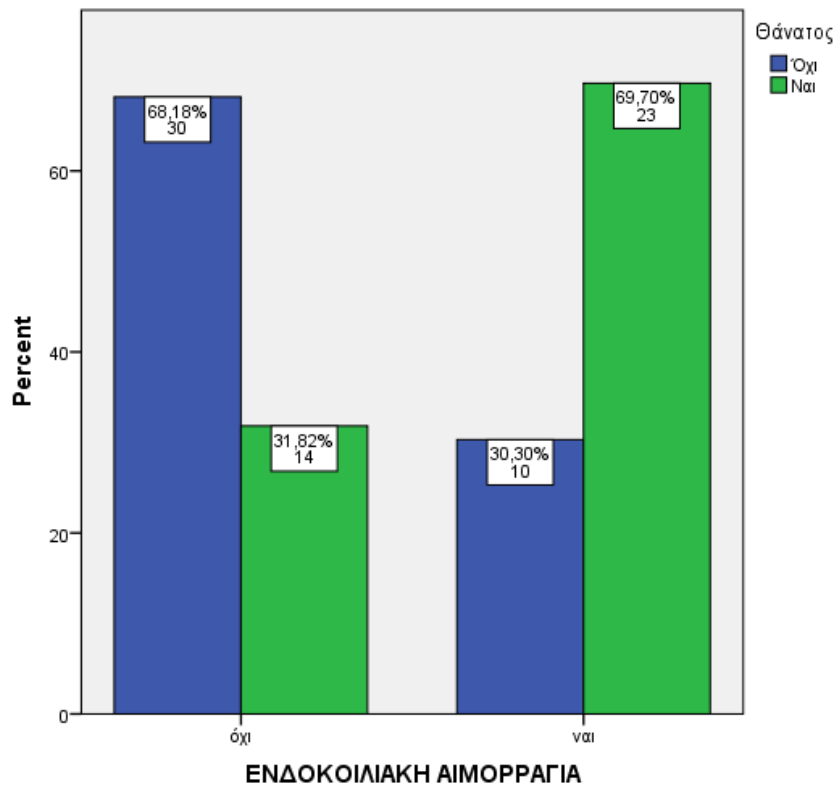
		Θάνατος				P
		Όχι		Ναι		
		N	%	N	%	
ΕΝΔΟΠΑΡΕΓΧΥΜΑΤΙΚΗ	όχι	30	61,22	19	38,78	<b>0,043</b>
ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ	ναι	10	37,04	17	62,96	
ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΗ	όχι	30	68,18	14	31,82	<b>0,001</b>
ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ	ναι	10	30,30	23	69,70	
ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΗΣ	όχι	22	66,67	11	33,33	<b>0,025</b>
ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ	ναι	18	40,91	26	59,09	
ΥΠΟΣΚΛΗΡΙΔΙΟ ΑΙΜΑΤΩΜΑ	όχι	24	52,17	22	47,83	0,961
	ναι	16	51,61	15	48,39	
ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟ ΑΙΜΑΤΩΜΑ	όχι	35	54,69	29	45,31	0,286
	ναι	5	38,46	8	61,54	
ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΕΣ ΘΛΑΣΕΙΣ	όχι	28	50,00	28	50,00	0,442
	ναι	12	60,00	8	40,00	
ΠΕΡΙΕΣΤΙΑΚΟ ΟΙΔΗΜΑ	όχι	20	66,67	10	33,33	<b>0,039</b>
	ναι	20	42,55	27	57,45	
ΔΙΑΧΥΤΟ ΟΙΔΗΜΑ	όχι	21	77,78	6	22,22	<b>0,001</b>
	ναι	19	38,00	31	62,00	
ΜΕΤΑΤΟΠΙΣΗ ΜΕΣΗΣ	όχι	26	68,42	12	31,58	<b>0,004</b>
ΓΡΑΜΜΗΣ	ναι	14	35,90	25	64,10	
ΕΓΚΟΛΕΑΣΜΟΣ	όχι	40	57,97	29	42,03	<b>0,002</b>
	ναι	0	,00	8	100,00	
ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ	όχι	29	47,54	32	52,46	0,131
ΚΡΑΝΙΟ	ναι	11	68,75	5	31,25	
ΚΡΑΝΙΕΚΤΟΜΙΑ	όχι	29	50,00	29	50,00	0,550
	ναι	11	57,89	8	42,11	
ΚΡΑΝΙΟΑΝΑΤΡΗΣΗ & ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ CAMINO	όχι	32	51,61	30	48,38	0,905
	ναι	8	53,33	7	46,67	

Πίνακας 7

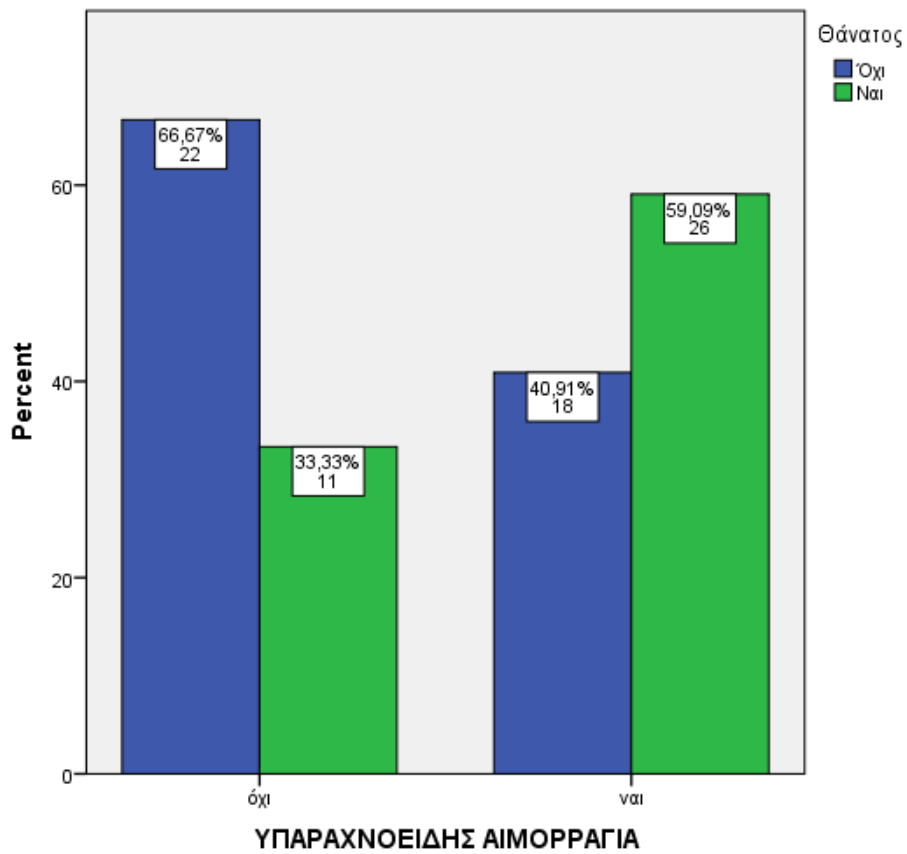
Οι συγκεκριμένες διαφορές που είναι στατιστικά σημαντικές σε όλες τις περιπτώσεις αποδίδονται από τα συγκριτικά ραβδογράμματα 7 έως 13



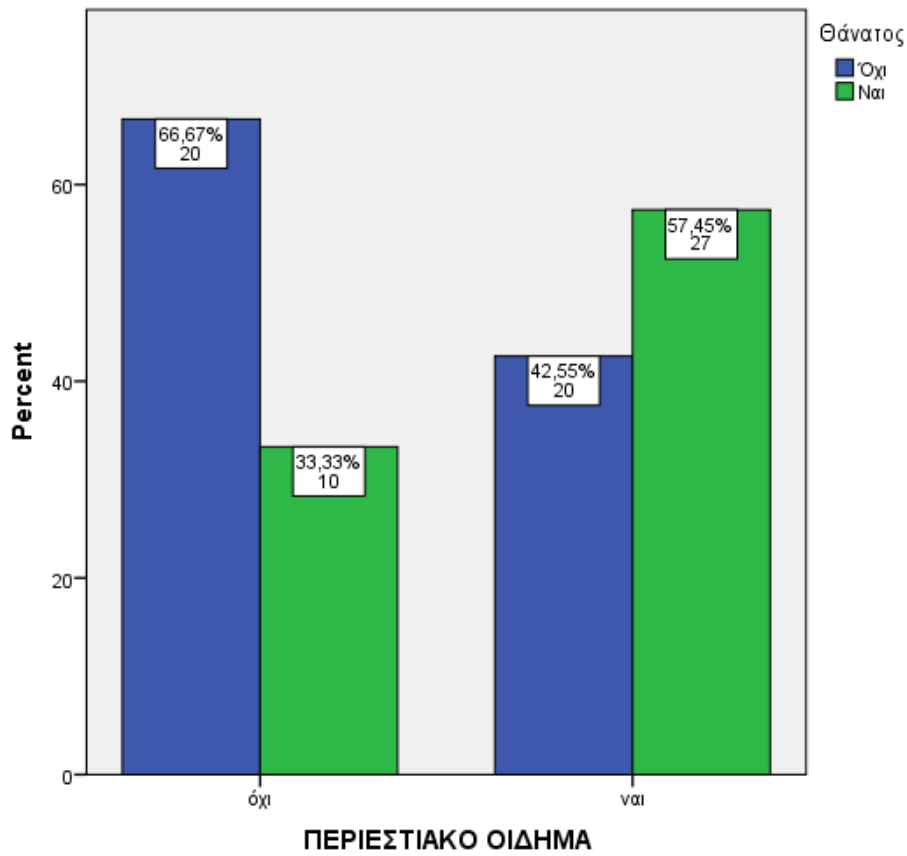
Γράφημα 7



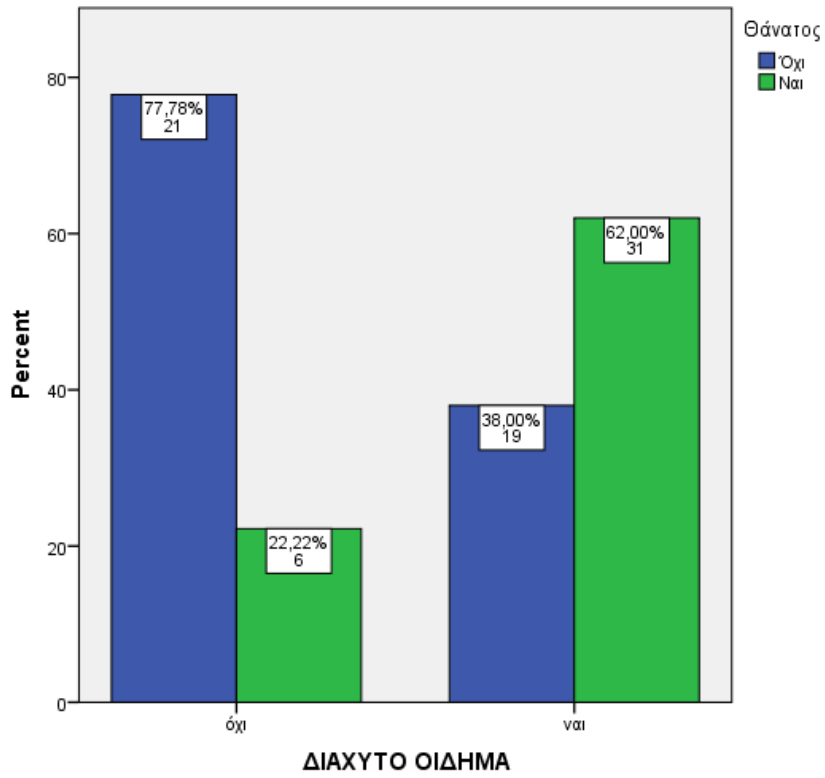
Γράφημα 8



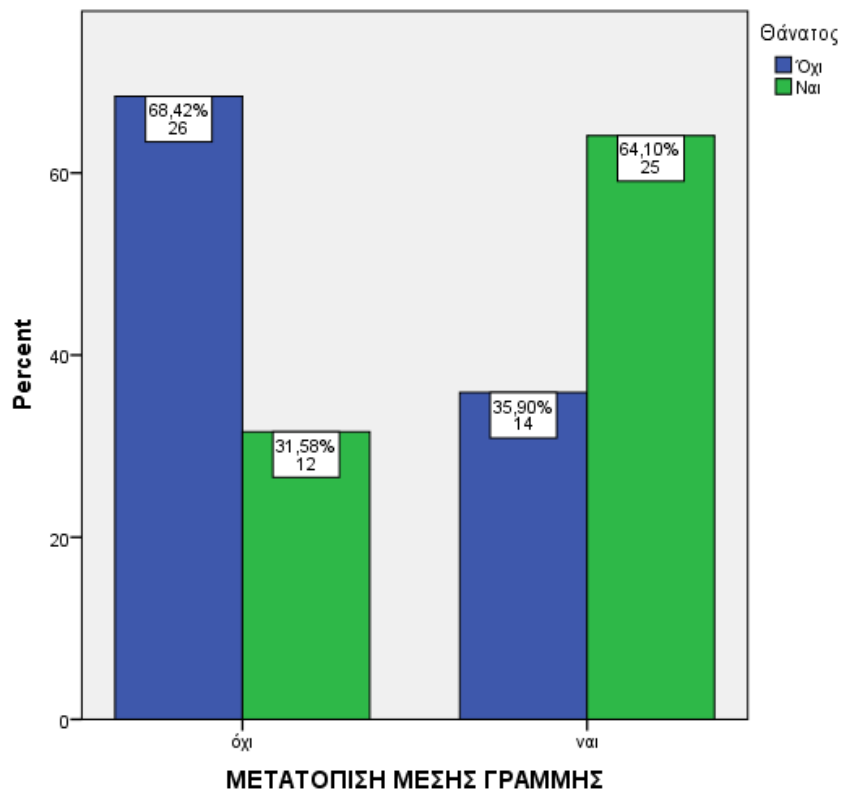
Γράφημα 9



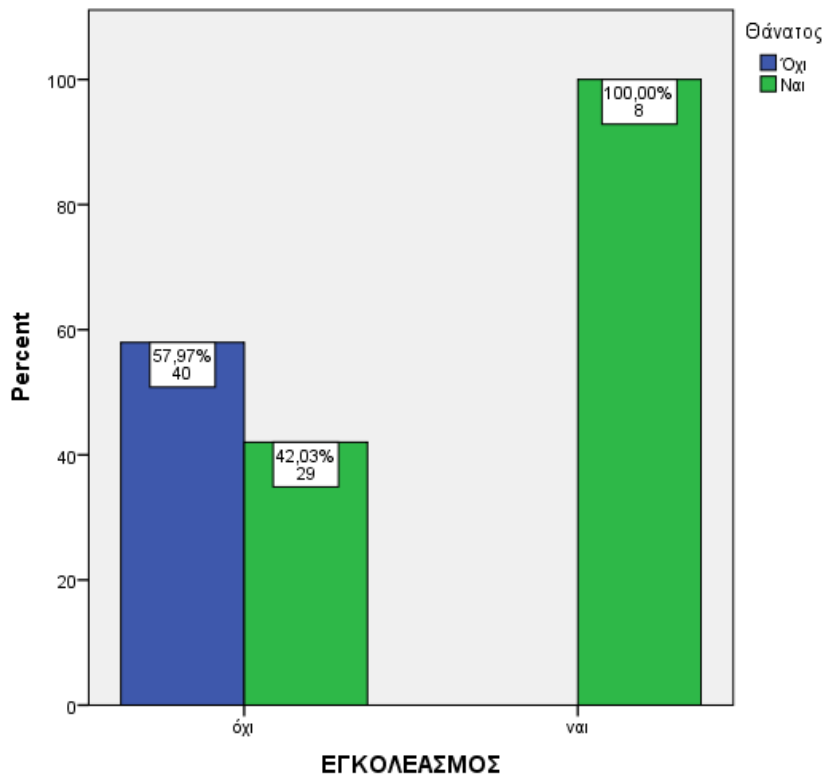
Γράφημα 10



Γράφημα 11



Γράφημα 12



Γράφημα 13

## 2.2.Ο ρόλος της υποθερμίας

Για όλες τις σχέσεις οι οποίες προέκυψαν να είναι στατιστικά σημαντικές εξετάζεται αν ισχύουν όταν εξετάζεται ξεχωριστά στους ασθενείς που είχαν υποθερμία ή όχι.

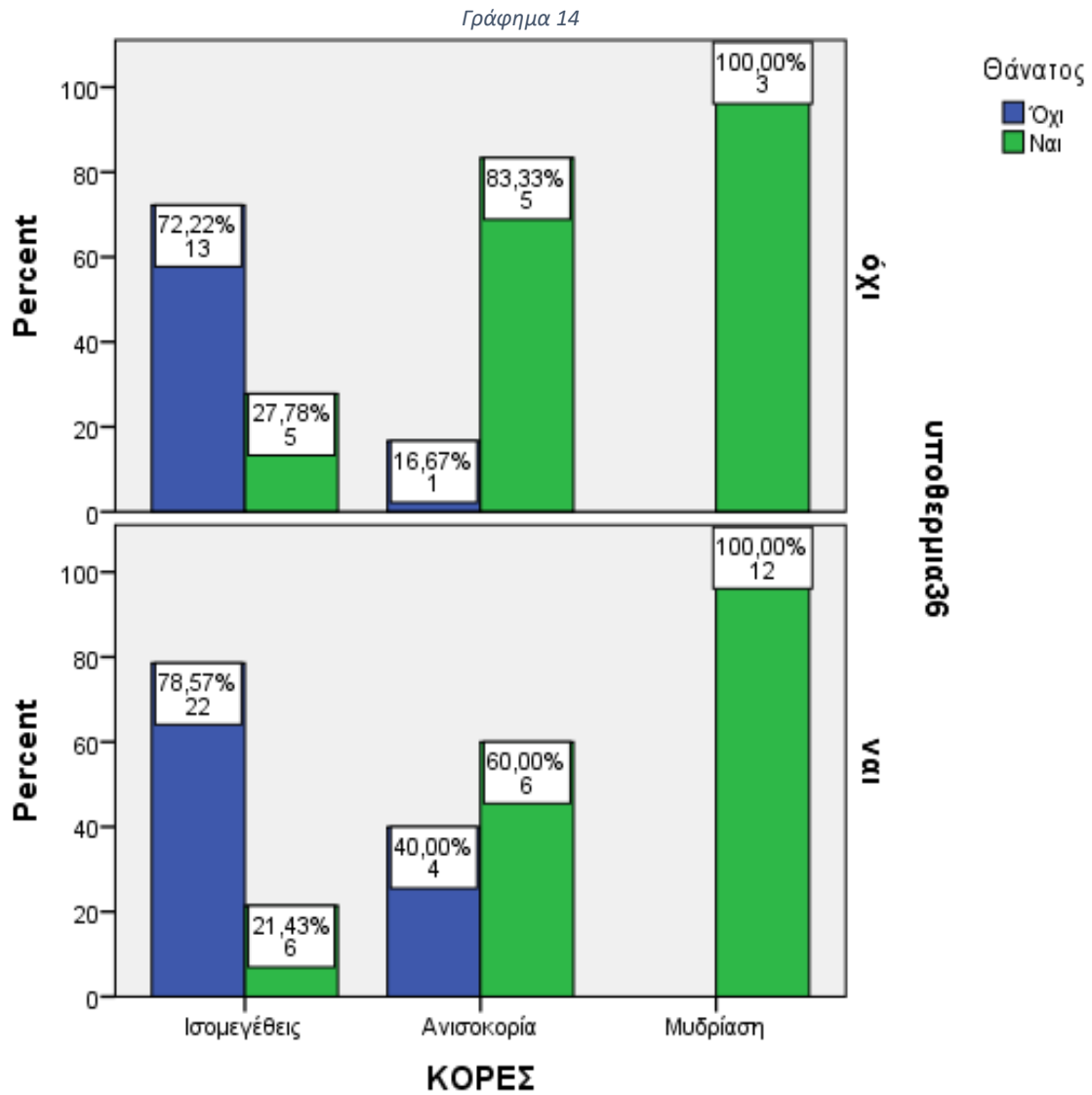
Στο πλαίσιο αυτό παρατηρείται ότι ανεξάρτητα από την ύπαρξη της υποθερμίας η διαφορά στη θνητότητα ανάλογα με την κατάσταση των κορών είναι στατιστικά σημαντική με  $p=0,010$  και  $p<0,001$

				Θάνατος			P
υποθερμία36				Όχι	Ναι	Σύνολο	
Όχι	ΚΟΡΕΣ	Ισομεγέθεις	N	13	5	18	0,010
			%	72,2%	27,8%	100,0%	
	Ανισοκορία	N	1	5	6		
		%	16,7%	83,3%	100,0%		
	Μυδρίαση	N	0	3	3		
		%	0,0%	100,0%	100,0%		
Σύνολο	N	14	13	27			
	%	51,9%	48,1%	100,0%			
Ναι	ΚΟΡΕΣ	Ισομεγέθεις	N	22	6	28	<0,001
			%	78,6%	21,4%	100,0%	
	Ανισοκορία	N	4	6	10		
		%	40,0%	60,0%	100,0%		
	Μυδρίαση	N	0	12	12		
		%	0,0%	100,0%	100,0%		
Σύνολο	N	26	24	50			
	%	52,0%	48,0%	100,0%			

Πίνακας 8

Τα ποσοστά όπως διαμορφώνονται σε κάθε περίπτωση αποδίδονται και από το συγκριτικό ραβδόγραμμα που ακολουθεί.

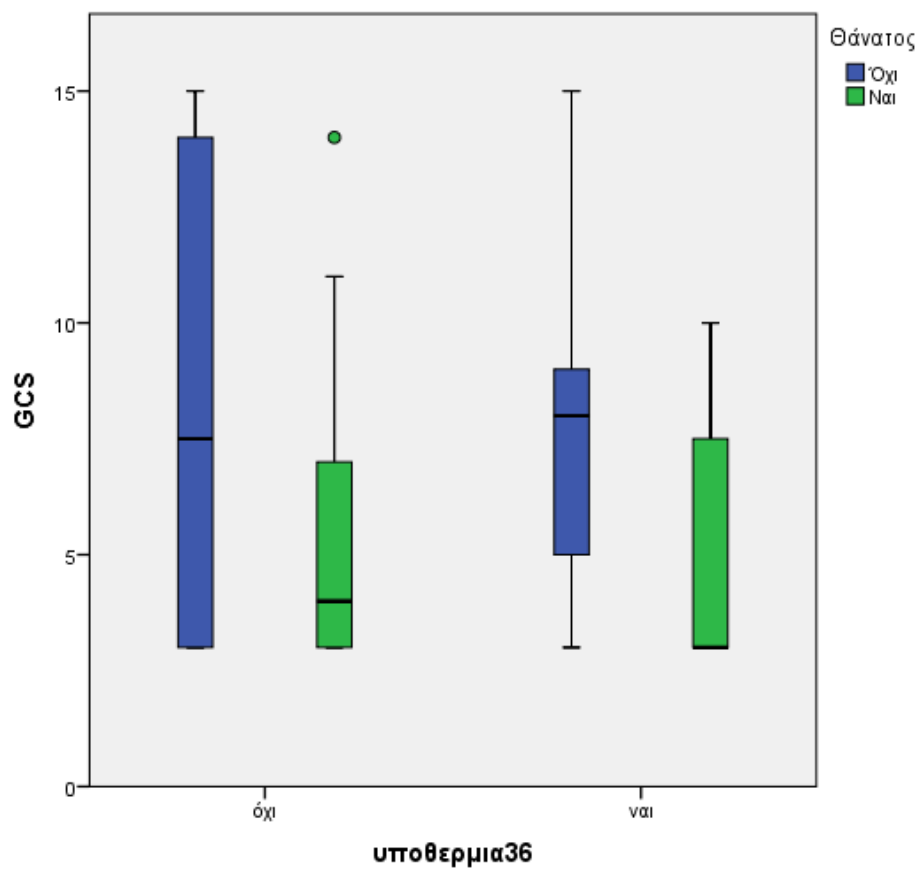




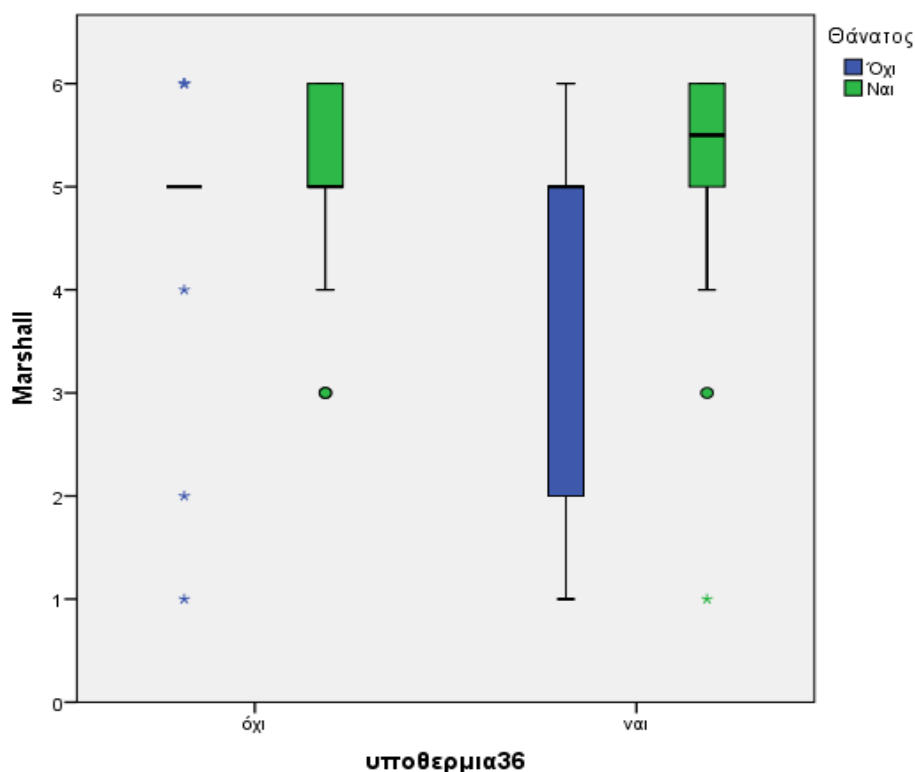
Σχετικά με την επίδραση της σχέσης που έχει το NLR, η GCS και η κλίμακα Marshall, φαίνεται ότι αφορά περισσότερο τους ασθενείς που έκαναν υποθερμία. Συγκεκριμένα το NLR αλλά κυρίως οι κλίμακες GCS και Marshall φαίνεται να σχετίζονται σαφώς με την έκβαση των ασθενών με υποθερμία (συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς υποθερμία) με  $p=0,009$  και  $0,016$  για την GCS και την Marshall αντίστοιχα. Οι συγκρίσεις και για τις δύο ομάδες και για τις δύο παραμέτρους αποδίδονται από τα συγκριτικά θηκογράμματα 15 και 16.

υποθερμία36		Θάνατος	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	p-value
όχι	NEUTR:LYMPH RATIO	Όχι	6	7,41	5,99	2,45	0,067 <sup>MW</sup>
	ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	Ναι	12	14,84	12,06	3,48	
	GCS	Όχι	14	8,36	4,78	1,28	0,128 <sup>MW</sup>
		Ναι	13	5,62	3,53	,98	
Marshall	Όχι	14	4,64	1,45	,39	0,720 <sup>MW</sup>	
	Ναι	13	4,92	1,04	,29		
ναι	NEUTR:LYMPH RATIO	Όχι	20	6,98	6,11	1,37	0,050 <sup>MW</sup>
	ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	Ναι	21	11,61	7,73	1,69	
	GCS	Όχι	26	8,00	3,970	,779	0,009 <sup>MW</sup>
		Ναι	24	5,21	2,570	,525	
Marshall	Όχι	26	4,04	1,755	,344	0,016 <sup>MW</sup>	
	Ναι	24	5,17	1,204	,246		

Πίνακας 9



Γράφημα 15

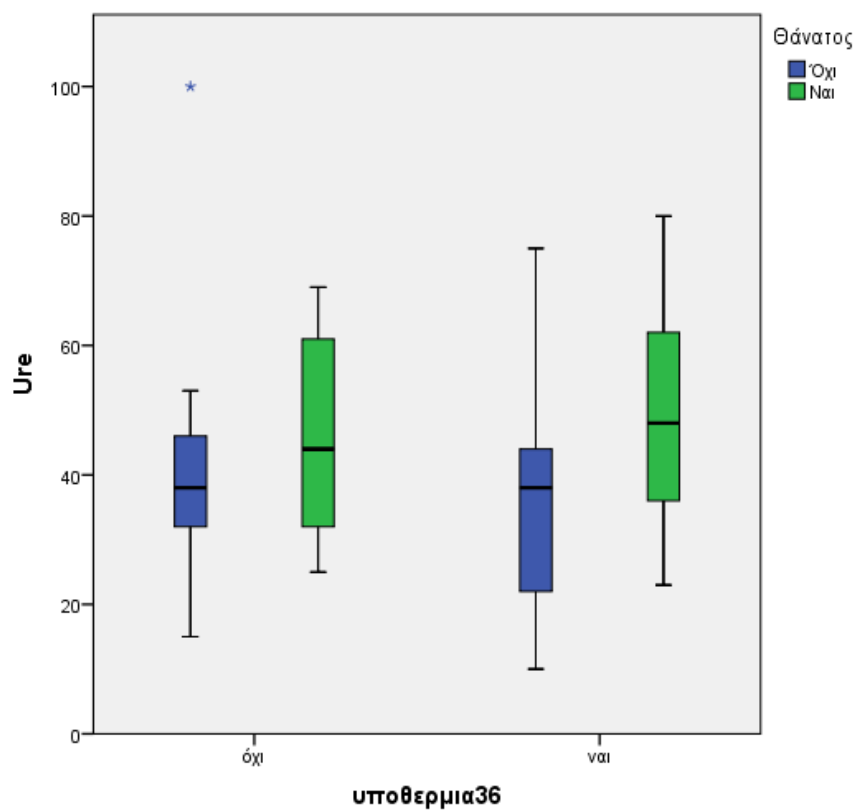


Γράφημα 16

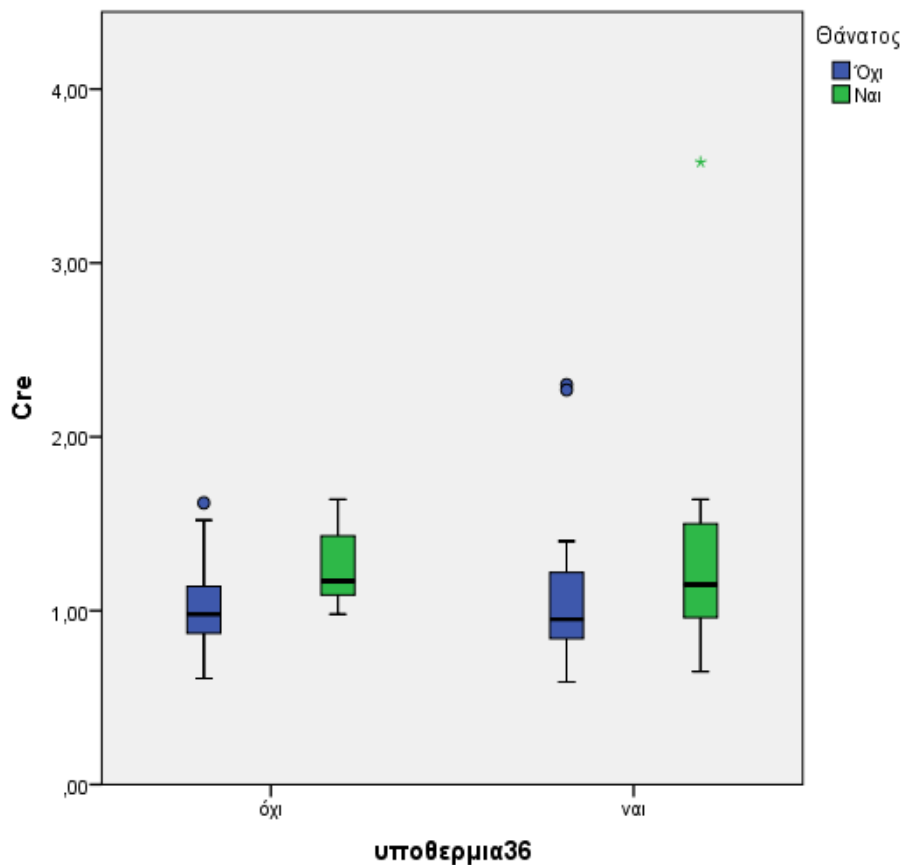
Διαφοροποίηση καταγράφηκε επίσης στις τιμές της Urea όπου η διαφορά είναι στατιστικά σημαντική μόνο για την ομάδα της υποθερμίας με  $p=0,009$  με τους επιζώντες να έχουν αρχικά σημαντικά χαμηλότερες τιμές. Στην ομάδα χωρίς υποθερμία καταγράφηκαν υψηλότερες τιμές Urea που δε διαφέρουν σημαντικά μεταξύ θανόντων και μη. Οι διαφορές αποδίδονται από τα γραφήματα 17 και 18 που ακολουθούν.

GroupStatistics							
Υποθερμία36	Θάνατος	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	p-value	
όχι	Ure	Όχι	14	40,21	21,119	5,644	0,325
		Ναι	13	46,69	15,413	4,275	
	Cre	Όχι	14	1,0671	,28992	,07748	<b>0,038</b>
		Ναι	13	1,2400	,22431	,06221	
ναι	Ure	Όχι	26	36,35	16,060	3,150	<b>0,009</b>
		Ναι	24	49,75	17,762	3,626	
	Cre	Όχι	26	1,0546	,41438	,08127	<b>0,029</b>
		Ναι	24	1,2767	,58071	,11854	

Πίνακας 10



Γράφημα 17

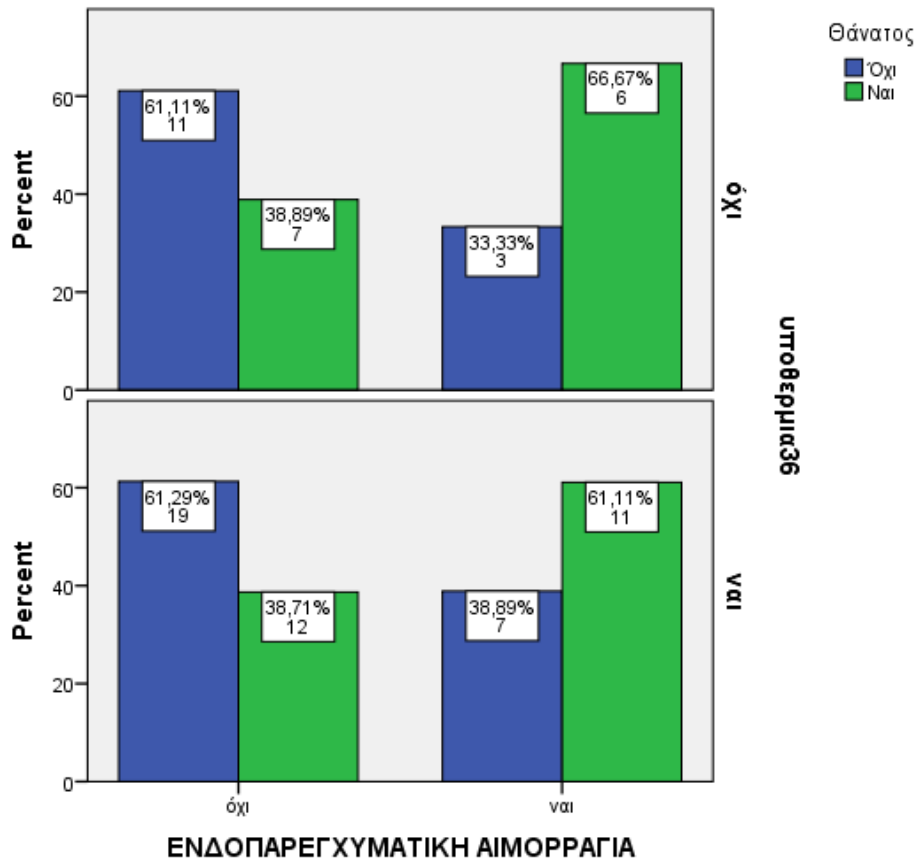


Γράφημα 18

Σχετικά με την ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία, ο διαχωρισμός ανάλογα με την υποθερμία δείχνει ότι η σχέση δεν είναι στατιστικά σημαντική για καμία από τις δύο υποομάδες με  $p=0.173$  και  $0.151$

υποθερμία36				Θάνατος		P
				Όχι	Ναι	
όχι	ΕΝΔΟΠΑΡΕΓΧΥΜΑΤΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ	όχι	N	11	7	0,173
			%	61,1%	38,9%	
	ναι	N	3	6		
		%	33,3%	66,7%		
Σύνολο			N	14	13	
			%	51,9%	48,1%	
ναι	ΕΝΔΟΠΑΡΕΓΧΥΜΑΤΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ	όχι	N	19	12	0,151
			%	61,3%	38,7%	
	ναι	N	7	11		
		%	38,9%	61,1%		
Σύνολο			N	26	23	
			%	53,1%	46,9%	

Πίνακας 11

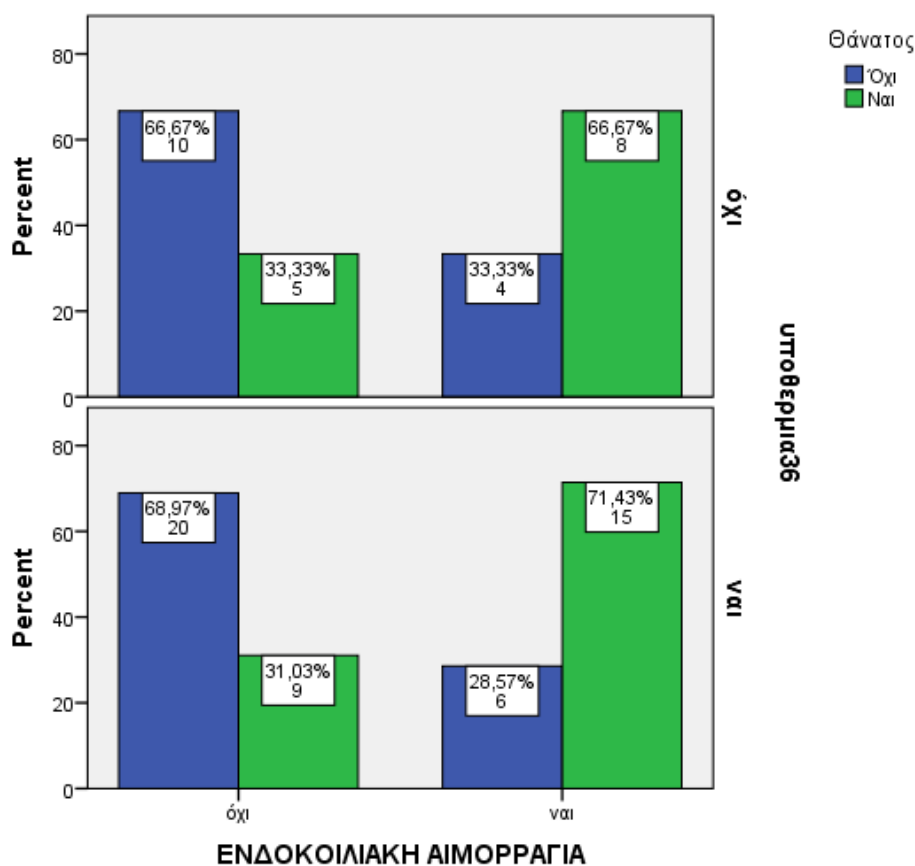


Γράφημα 19

Σχετικά με την ενδοκοιλιακή αιμορραγία, ο διαχωρισμός ανάλογα με την υποθερμία δείχνει ότι η σχέση δεν είναι στατιστικά σημαντική για την υποομάδα χωρίς υποθερμία με  $p=0.085$  ενώ για την ομάδα με υποθερμία υπάρχουν σημαντικά περισσότεροι θάνατοι όταν υπάρχει ενδοκοιλιακή αιμορραγία με  $p=0,005$

υποθερμία <sup>36</sup>				Θάνατος		p
				Όχι	Ναι	
όχι	ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ	όχι	N	10	5	0,085
			%	66,7%	33,3%	
	ναι	N	4	8		
		%	33,3%	66,7%		
Σύνολο			N	14	13	
			%	51,9%	48,1%	
ναι	ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ	όχι	N	20	9	0,005
			%	69,0%	31,0%	
	ναι	N	6	15		
		%	28,6%	71,4%		
Σύνολο			N	26	24	
			%	52,0%	48,0%	

Πίνακας 12



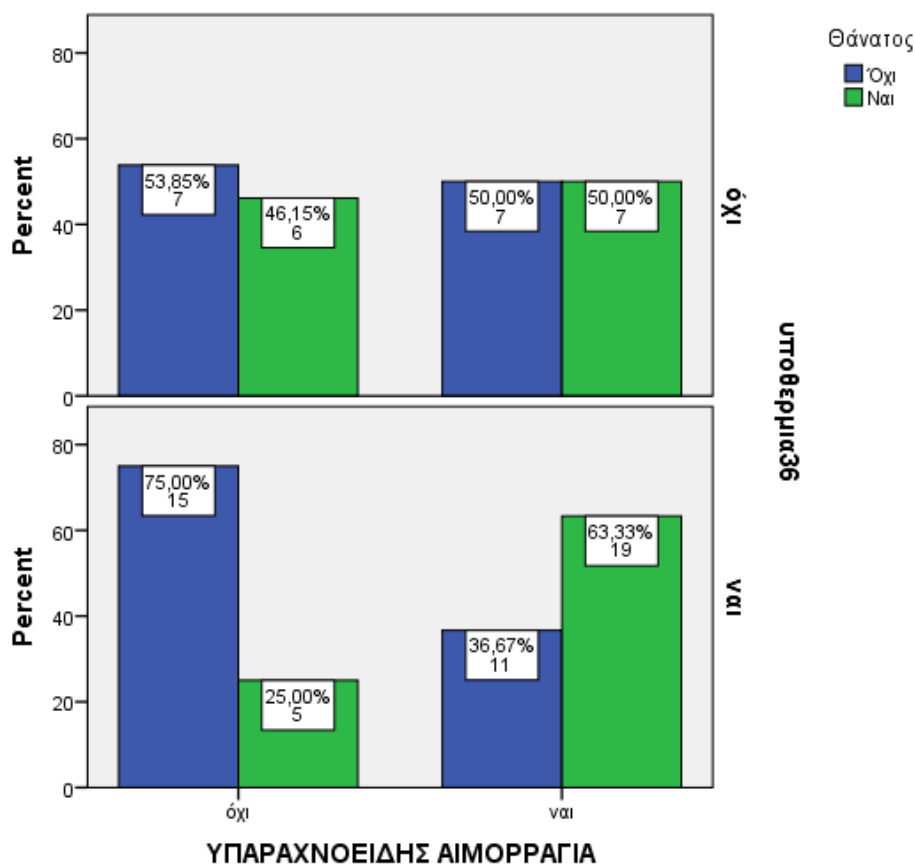
Γράφημα 20

Παρόμοια, σχετικά με την υπαραχνοειδή αιμορραγία, ο διαχωρισμός ανάλογα με την υποθερμία δείχνει ότι η σχέση δεν είναι στατιστικά σημαντική για την υποομάδα χωρίς υποθερμία με  $p=0.842$  ενώ για την ομάδα με υποθερμία υπάρχουν σημαντικά περισσότεροι θάνατοι όταν υπάρχει υπαραχνοειδής αιμορραγία με  $p=0,008$

υποθερμία36				Θάνατος		p
				Όχι	Ναι	
οχι	ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ	οχι	N	7	6	0,842
			%	53,8%	46,2%	
		ναι	N	7	7	
			%	50,0%	50,0%	
Σύνολο		N	14	13		
		%	51,9%	48,1%		
ναι	ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ	οχι	N	15	5	0,008
			%	75,0%	25,0%	
		ναι	N	11	19	
			%	36,7%	63,3%	
Σύνολο		N	26	24		
		%	52,0%	48,0%		

Πίνακας 13



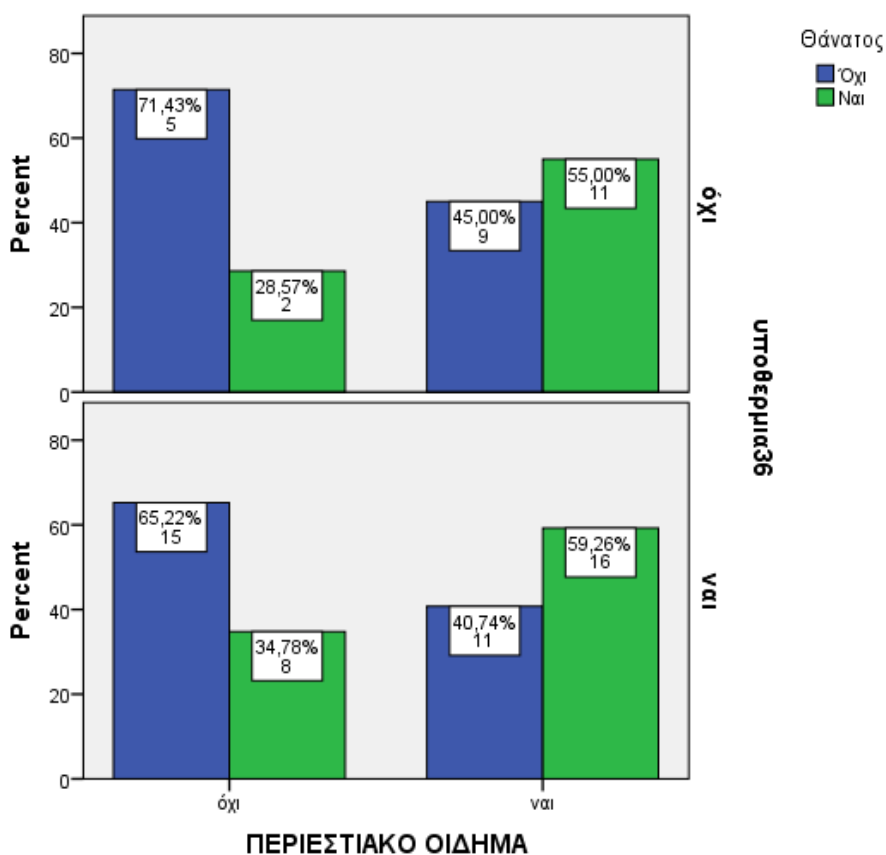


Γράφημα 21

Σχετικά με το περιεστιάκο οίδημα, ο διαχωρισμός ανάλογα με την υποθερμία δείχνει ότι η σχέση δεν είναι στατιστικά σημαντική για καμία από τις δύο υποομάδες με  $p=0.228$  και  $0.098$

υποθερμια36		ΠΕΡΙΕΣΤΙΑΚΟ ΟΙΔΗΜΑ		Θάνατος		p
				Όχι	Ναι	
όχι	όχι	N	5	2	0,228	
		%	71,4%	28,6%		
	ναι	N	9	11		
		%	45,0%	55,0%		
Σύνολο		N	14	13		
		%	51,9%	48,1%		
ναι	όχι	N	15	8	0,098	
		%	65,2%	34,8%		
	ναι	N	11	16		
		%	40,7%	59,3%		
Σύνολο		N	26	24		

Πίνακας 14

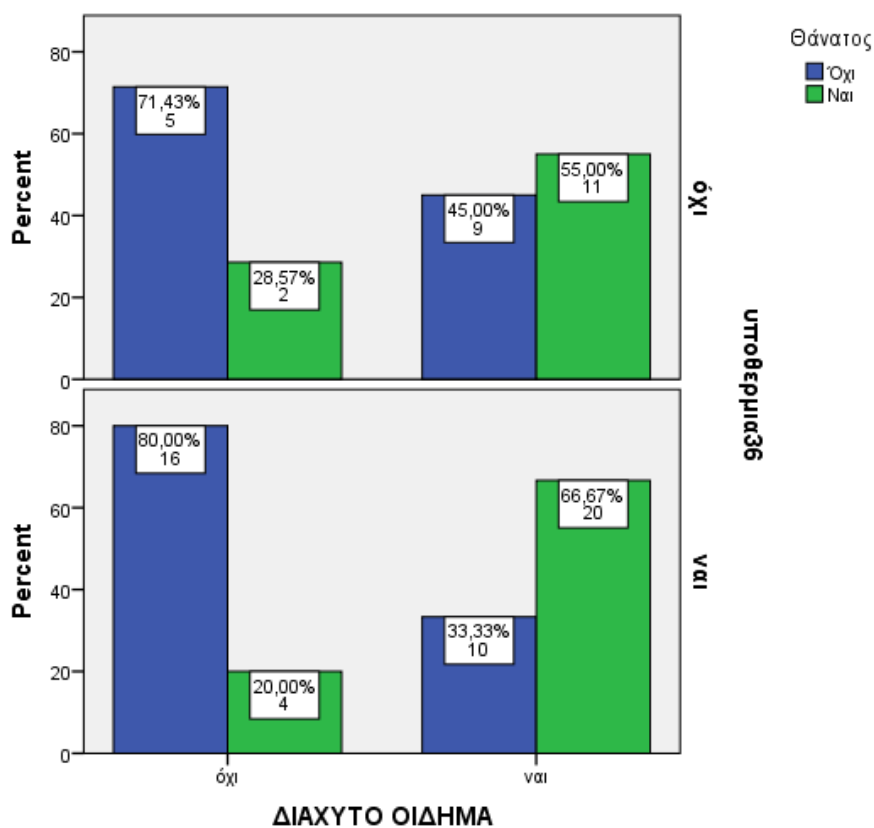


Γράφημα 22

Παρόμοια, σχετικά με το διάχυτο οίδημα, ο διαχωρισμός ανάλογα με την υποθερμία δείχνει ότι η σχέση δεν είναι στατιστικά σημαντική για την υποομάδα χωρίς υποθερμία με  $p=0.228$  ενώ για την ομάδα με υποθερμία υπάρχουν σημαντικά περισσότεροι θάνατοι όταν υπάρχει διάχυτο οίδημα με  $p=0,002$

υποθερμία36				Θάνατος		ρ
				Όχι	Ναι	
όχι	ΔΙΑΧΥΤΟ ΟΙΔΗΜΑ	όχι	N	5	2	0,228
			%	71,4%	28,6%	
	ναι	N	9	11		
		%	45,0%	55,0%		
Σύνολο		N	14	13		
		%	51,9%	48,1%		
ναι	ΔΙΑΧΥΤΟ ΟΙΔΗΜΑ	όχι	N	16	4	<b>0,002</b>
			%	80,0%	20,0%	
	ναι	N	10	20		
		%	33,3%	66,7%		
Σύνολο		N	26	24		
		%	52,0%	48,0%		

Πίνακας 15

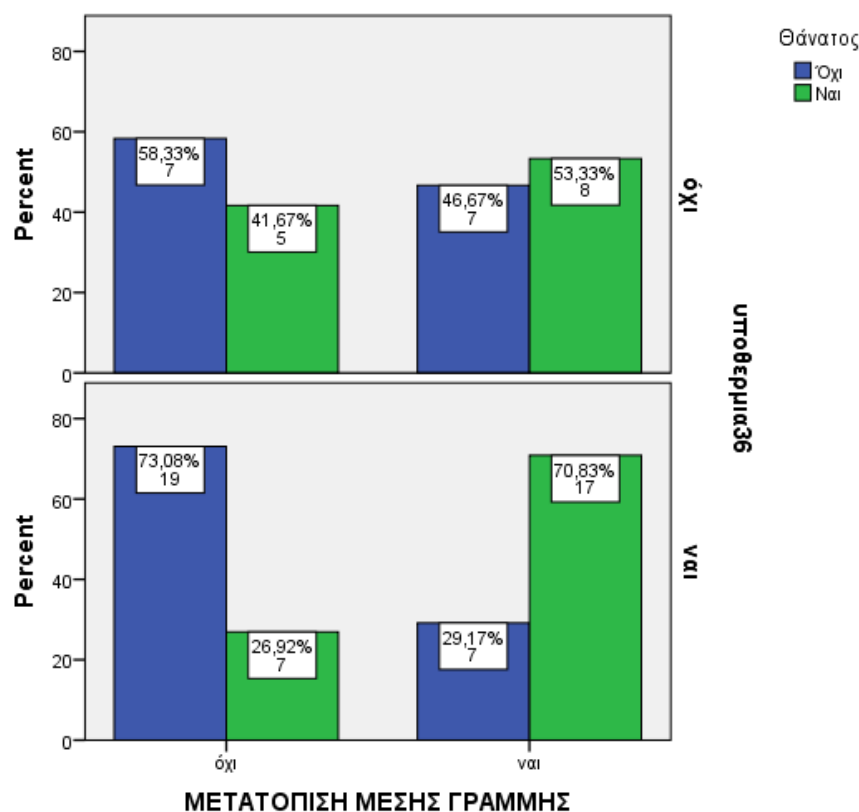


Γράφημα 23

Σχετικά με τη μετατόπιση μέσης γραμμής, ο διαχωρισμός ανάλογα με την υποθερμία δείχνει ότι η σχέση δεν είναι στατιστικά σημαντική για την υποομάδα χωρίς υποθερμία με  $p=0.547$  ενώ για την ομάδα με υποθερμία υπάρχουν σημαντικά περισσότεροι θάνατοι όταν υπάρχει μετατόπιση μέσης γραμμής με  $p=0,002$

υποθερμία36				Θάνατος		p
				Όχι	Ναι	
όχι	ΜΕΤΑΤΟΠΙΣΗ ΜΕΣΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ	όχι	N	7	5	0,547
			%	58,3%	41,7%	
	ναι	N	7	8		
		%	46,7%	53,3%		
Σύνολο			N	14	13	
			%	51,9%	48,1%	
ναι	ΜΕΤΑΤΟΠΙΣΗ ΜΕΣΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ	όχι	N	19	7	0,002
			%	73,1%	26,9%	
	ναι	N	7	17		
		%	29,2%	70,8%		
Σύνολο			N	26	24	
			%	52,0%	48,0%	

Πίνακας 16

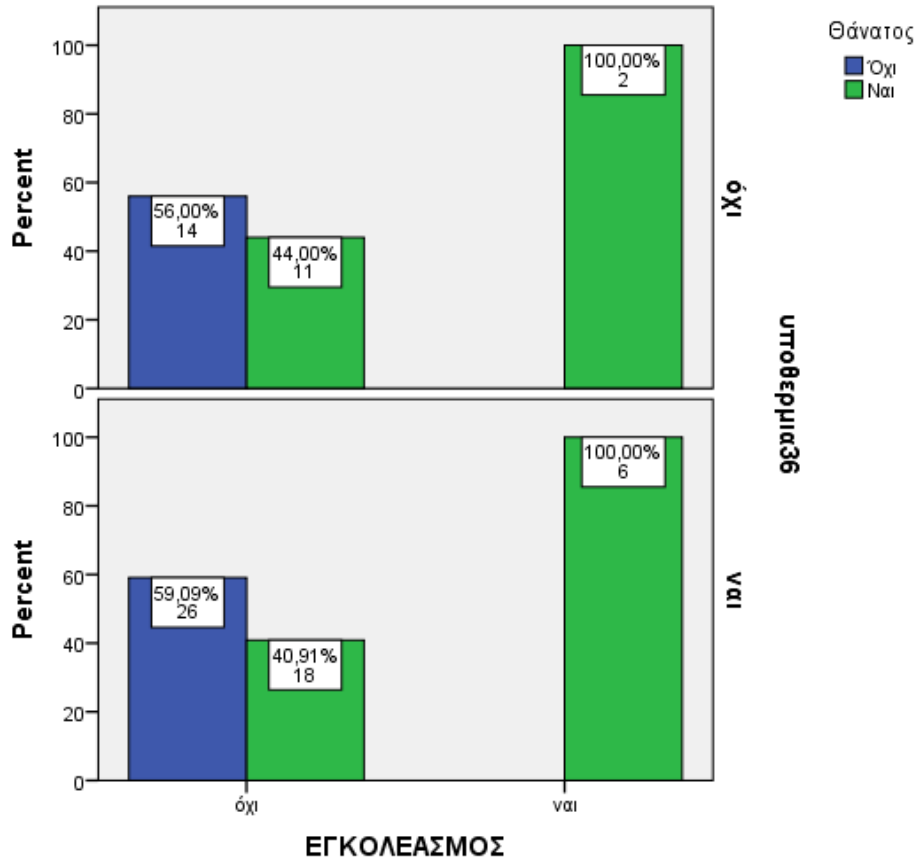


Γράφημα 24

Τέλος και με τον εγκολεασμό, ο διαχωρισμός ανάλογα με την υποθερμία δείχνει ότι η σχέση δεν είναι στατιστικά σημαντική για την υποομάδα χωρίς υποθερμία με  $p=0.127$  ενώ για την ομάδα με υποθερμία υπάρχουν σημαντικά περισσότεροι θάνατοι όταν υπάρχει εγκολεασμός με  $p=0,008$ .

υποθερμία36				Θάνατος		p		
				Όχι	Ναι			
όχι	ΕΓΚΟΛΕΑΣΜΟΣ	όχι	N	14	11	0,127		
			%	56,0%	44,0%			
		ναι	N	0	2			
			%	0,0%	100,0%			
		Σύνολο			N		14	13
					%		51,9%	48,1%
ναι	ΕΓΚΟΛΕΑΣΜΟΣ	όχι	N	26	18	0,008		
			%	59,1%	40,9%			
		ναι	N	0	6			
			%	0,0%	100,0%			
		Σύνολο			N		26	24
					%		52,0%	48,0%

Πίνακας 17



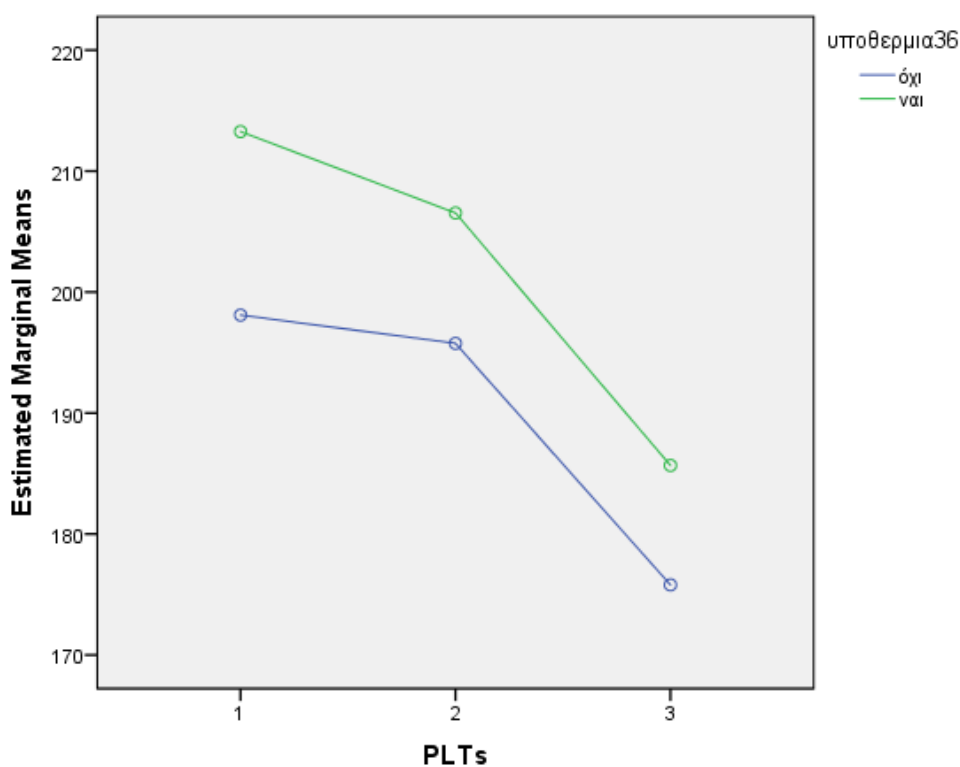
Γράφημα 25

### 2.3.Εξέλιξη των τιμών στο χρόνο

Στον πίνακα 18 που ακολουθεί εξετάζεται η εξέλιξη των τιμών PLT στην πάροδο του χρόνου ανάλογα με την υποθερμία των ασθενών. Από την ανάλυση φαίνεται ότι οι δύο ομάδες δε διαφέρουν στατιστικά σημαντικά σε καμία από τις τρεις χρονικές στιγμές με  $p=0.495$ ,  $0.623$  και  $0.631$  αντίστοιχα. Παράλληλα καταγράφεται σημαντική μείωση των τιμών κατά την τρίτη μέτρηση συγκριτικά με την πρώτη με  $p=0.017$  για την ομάδα χωρίς υποθερμία και  $p<0,001$  για τους ασθενείς που εμφάνισαν υποθερμία. Οι μεταβολές αυτές αποδίδονται σχηματικά από το διάγραμμα 26

			PLT	PLT 2	PLT 3
υποθερμια36	όχι	Mean	205,259	194,923	178,760
		Standard Deviation	69,917	75,734	59,765
		Valid N	27	26	25
	ναι	Mean	208,135	201,286	181,708
		Standard Deviation	107,616	103,852	99,855
		Valid N	52	49	48

Πίνακας 18



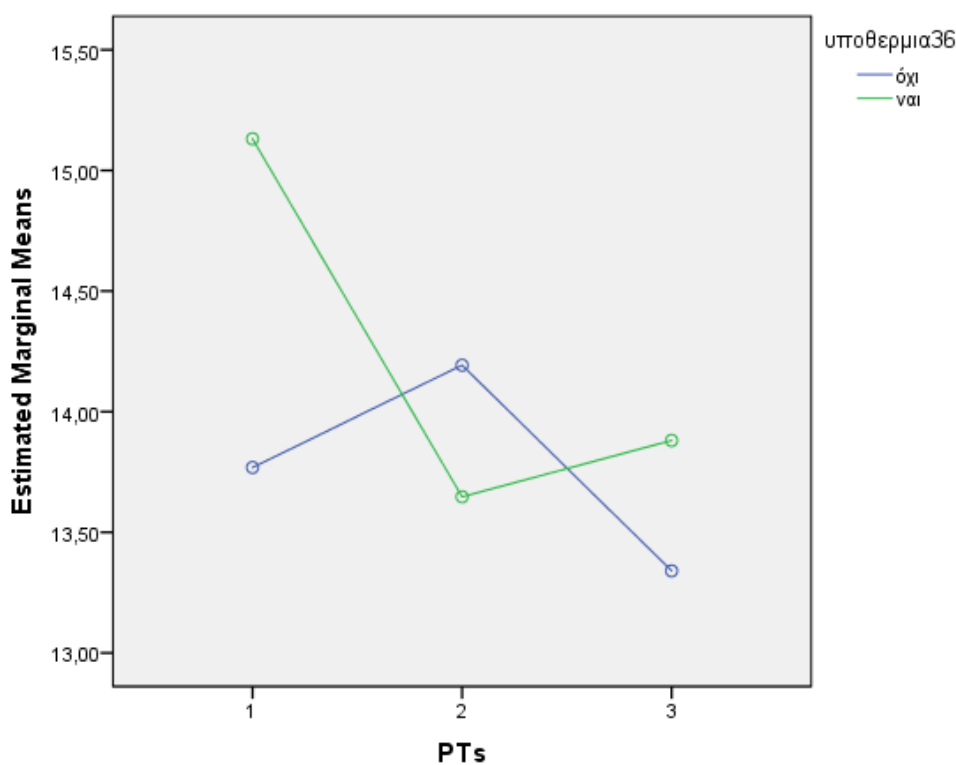
Covariates appearing in the model are evaluated at the following values: AGE = 63,49

Γράφημα 26

Στον πίνακα 19 που ακολουθεί εξετάζεται η εξέλιξη των τιμών PT στην πάροδο του χρόνου ανάλογα με την υποθερμία των ασθενών. Από την ανάλυση φαίνεται ότι οι δύο ομάδες δε διαφέρουν στατιστικά σημαντικά σε καμία από τις τρεις χρονικές στιγμές με  $p=0.155$ ,  $0.585$  και  $0.604$  αντίστοιχα. Παράλληλα καταγράφεται σημαντική μείωση των τιμών κατά τη δεύτερη και τρίτη μέτρηση συγκριτικά με την πρώτη με  $p= 0.037$  και  $0.003$  για την ομάδα με υποθερμία ενώ για τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν υποθερμία οι τιμές δε μεταβάλλονται σημαντικά. Οι διαφορές αυτές αποδίδονται σχηματικά από το διάγραμμα 27

			PT	PT 2	PT 3
υποθερμια36	όχι	Mean	12,820	13,848	12,525
		Standard Deviation	1,460	5,684	1,523
		Valid N	27	26	24
	ναι	Mean	14,693	13,510	13,536
		Standard Deviation	4,871	2,308	5,037
		Valid N	52	49	47

Πίνακας 19



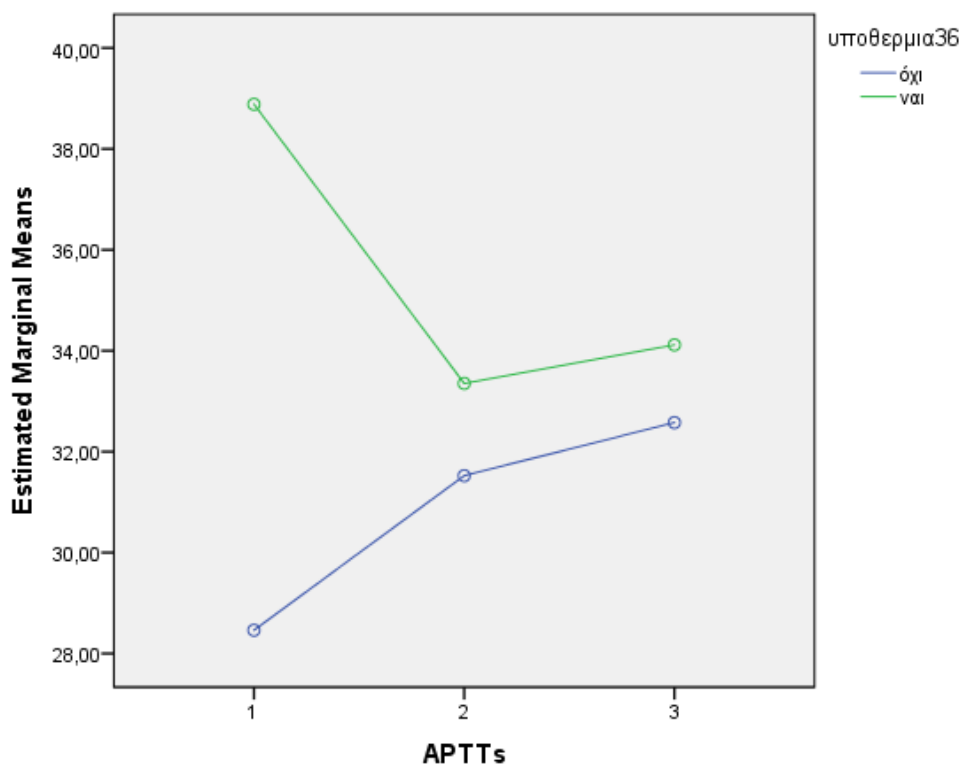
Covariates appearing in the model are evaluated at the following values: AGE = 63,52

Γράφημα 27

Στον πίνακα 20 που ακολουθεί εξετάζεται η εξέλιξη των τιμών ΑΡΤΤ στην πάροδο του χρόνου ανάλογα με την υποθερμία των ασθενών. Από την ανάλυση φαίνεται ότι οι δύο ομάδες δε διαφέρουν στατιστικά σημαντικά σε καμία από τις τρεις χρονικές στιγμές με  $p=0.073$ ,  $0.201$  και  $0.419$  αντίστοιχα. Παράλληλα δε καταγράφεται καμία στατιστικά σημαντική μείωση των τιμών στην πάροδο του χρόνου για καμία από τις δύο ομάδες. Οι διαφορές αποδίδονται σχηματικά από το διάγραμμα 28

			ΑΡΤΤ	ΑΡΤΤ 2	ΑΡΤΤ 3
υποθερμια36	όχι	Mean	29,820	31,617	31,733
		Standard Deviation	5,822	5,104	7,754
		Valid N	26	25	23
	ναι	Mean	38,208	33,541	33,644
		Standard Deviation	26,167	5,860	7,777
		Valid N	52	49	47

Πίνακας 20



Covariates appearing in the model are evaluated at the following values: AGE = 63,52

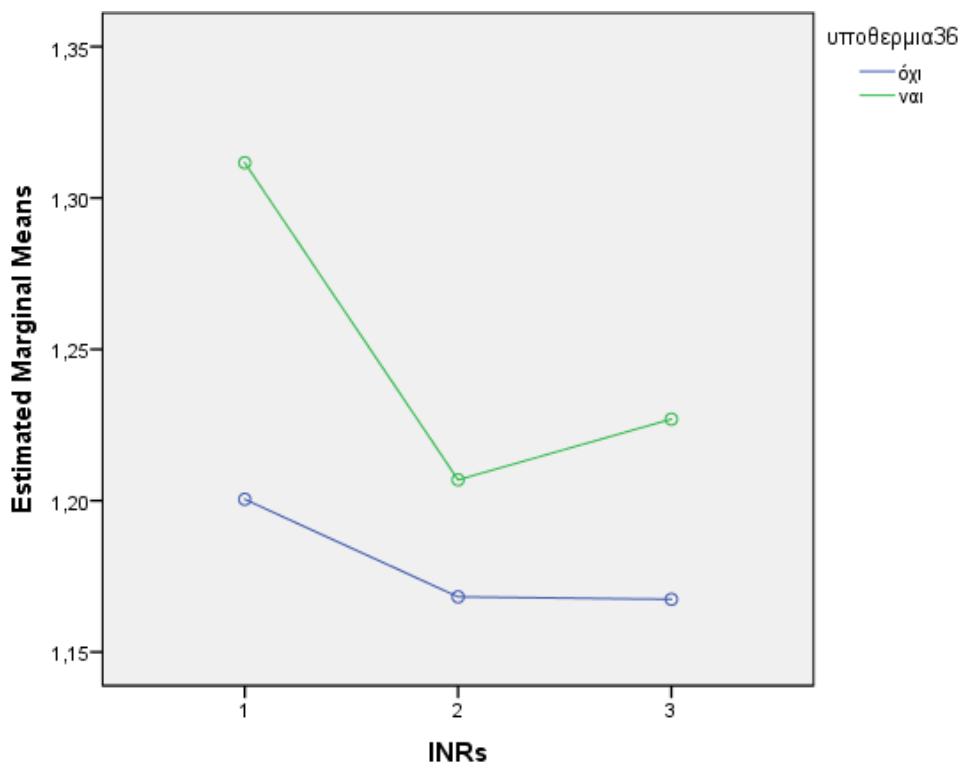
Γράφημα 28



Στον πίνακα 21 που ακολουθεί εξετάζεται η εξέλιξη των τιμών INR στην πάροδο του χρόνου ανάλογα με την υποθερμία των ασθενών. Από την ανάλυση φαίνεται ότι οι δύο ομάδες δε διαφέρουν στατιστικά σημαντικά σε καμία από τις τρεις χρονικές στιγμές με  $p=0.085$ ,  $0.052$  και  $0.095$  αντίστοιχα. Παράλληλα καταγράφεται σημαντική μείωση των τιμών κατά τη δεύτερη και τρίτη μέτρηση συγκριτικά με την πρώτη με  $p= 0.008$  και  $0.020$  για την ομάδα με υποθερμία ενώ για τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν υποθερμία οι τιμές δε μεταβάλλονται σημαντικά. Οι διαφορές αυτές αποδίδονται σχηματικά από το διάγραμμα 29

			INR	INR 2	INR 3
υποθερμια36	όχι	Mean	1,125	1,126	1,102
		Standard Deviation	,123	,122	,128
		Valid N	25	24	22
	ναι	Mean	1,277	1,202	1,194
		Standard Deviation	,416	,205	,439
		Valid N	49	49	47

Πίνακας 21



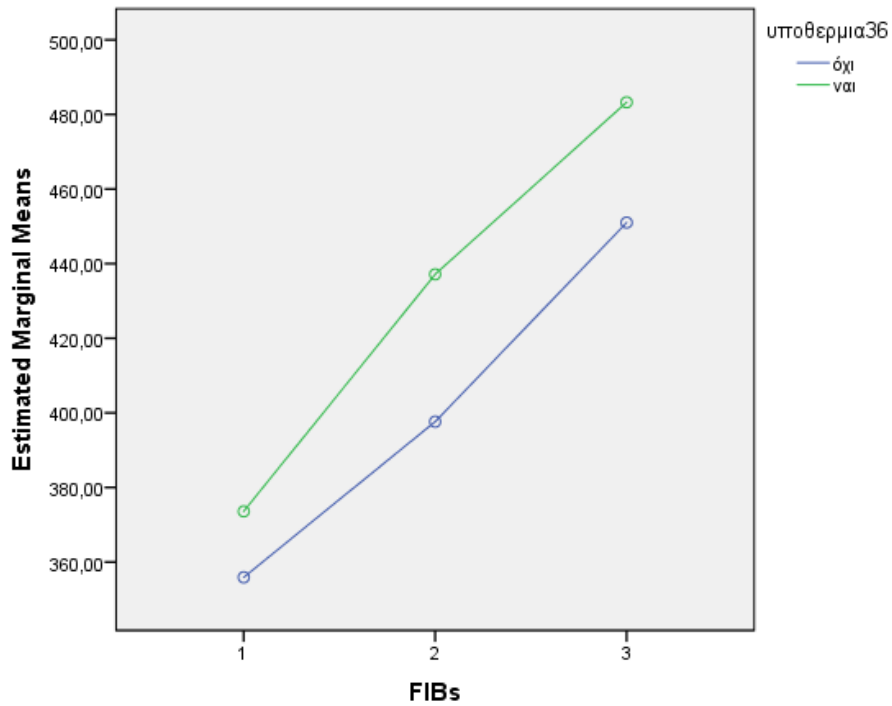
Covariates appearing in the model are evaluated at the following values: AGE = 62,66

Γράφημα 29

Στον πίνακα 22 που ακολουθεί εξετάζεται η εξέλιξη των τιμών FIB στην πάροδο του χρόνου ανάλογα με την υποθερμία των ασθενών. Από την ανάλυση φαίνεται ότι οι δύο ομάδες δε διαφέρουν στατιστικά σημαντικά σε καμία από τις τρεις χρονικές στιγμές με  $p=0.797$ ,  $0.546$  και  $0.619$  αντίστοιχα. Παράλληλα καταγράφεται σημαντική μείωση των τιμών κατά τη δεύτερη και τρίτη μέτρηση συγκριτικά με την πρώτη με  $p= 0.002$  και  $0.001$  για την ομάδα με υποθερμία ενώ για τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν υποθερμία οι τιμές αυξήθηκαν σημαντικά μόνο κατά την Τρίτη χρονική στιγμή σημαντικά. Οι διαφορές αυτές αποδίδονται σχηματικά από το διάγραμμα 30

			FIB	FIB 2	FIB 3
υποθερμια36	όχι	Mean	423,748	443,680	484,476
		Standard Deviation	158,451	122,433	134,594
		Valid N	23	20	17
	ναι	Mean	342,981	412,239	468,561
		Standard Deviation	200,957	196,241	184,524
		Valid N	42	33	33

Πίνακας 22



Covariates appearing in the model are evaluated at the following values: AGE = 60,25

Γράφημα 30

Στους πίνακες 23 και 24 που ακολουθούν παρουσιάζονται οι τιμές των DD και AIII για τις δύο πρώτες μόνο χρονικές στιγμές καθώς η καταγραφή αφορά λίγους μόνο ασθενείς και η συμπερασματολογία δεν μπορεί να είναι αξιόπιστη.

			D-D	D-D 2
υποθερμια36	όχι	Mean	10,469	19,430
		Standard Deviation	11,502	.
		Valid N	7	1
ναι	Mean	6,369	,810	
	Standard Deviation	10,274	.	
	Valid N	10	1	

Πίνακας 23

			AIII	AIII 2
υποθερμια36	όχι	Mean	77,281	79,560
		Standard Deviation	14,170	20,066

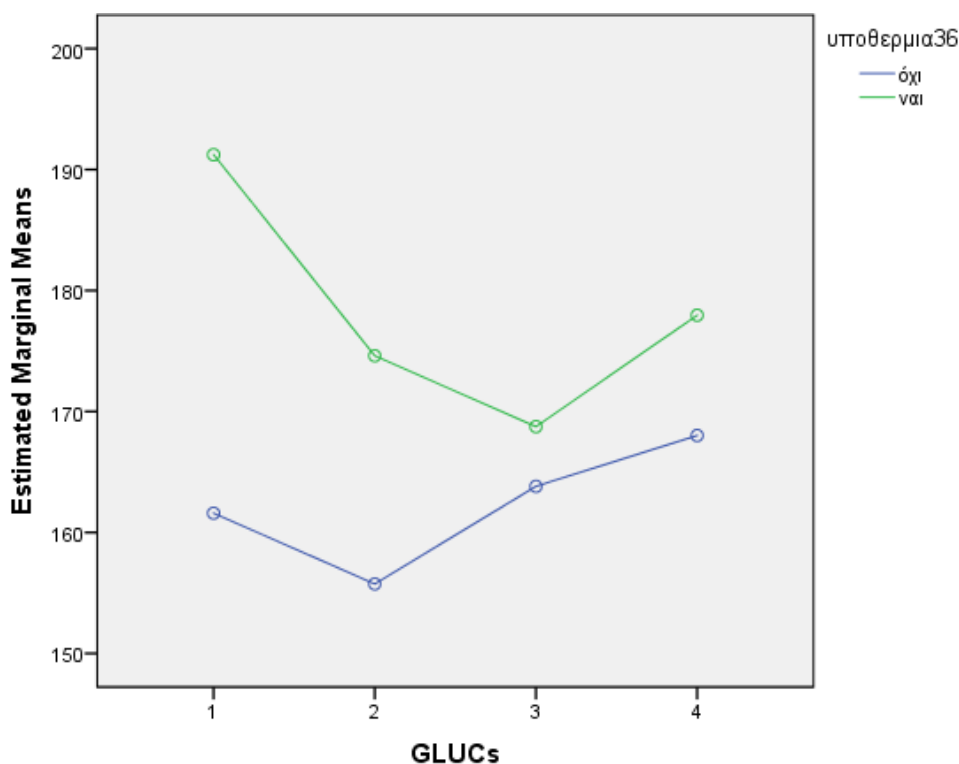
	Valid N	13	4
ναι	Mean	79,045	70,938
	Standard Deviation	17,073	13,285
	Valid N	23	4

*Πίνακας 24*

Στον πίνακα 25 που ακολουθεί εξετάζεται η εξέλιξη των τιμών GLUC στην πάροδο του χρόνου ανάλογα με την υποθερμία των ασθενών. Από την ανάλυση φαίνεται ότι οι δύο ομάδες δε διαφέρουν στατιστικά σημαντικά σε καμία από τις τέσσερις χρονικές στιγμές με  $p=0.109$ ,  $0.142$ ,  $0.720$  και  $0.530$  αντίστοιχα. Παράλληλα δε καταγράφεται καμία στατιστικά σημαντική μείωση των τιμών στην πάροδο του χρόνου για καμία από τις δύο ομάδες. Οι διαφορές αποδίδονται σχηματικά από το διάγραμμα 31

			GLUC	GLUC 2	GLUC 3	GLUC 4
υποθερμια36	όχι	Mean	169,815	154,423	165,000	165,154
		Standard Deviation	80,001	44,294	46,369	35,305
		Valid N	27	26	26	26
	ναι	Mean	186,500	172,420	169,667	175,326
		Standard Deviation	66,352	52,185	58,011	73,035
		Valid N	52	50	48	46

Πίνακας 25



Covariates appearing in the model are evaluated at the following values: AGE = 63,19

Γράφημα 31

Στους πίνακες που ακολουθούν παρουσιάζεται η σχέση των κατηγορικών εκβάσεων στις δύο χρονικές στιγμές που έγιναν οι καταγραφές. Σε όλες τις περιπτώσεις κατά τη δεύτερη χρονική στιγμή τα συμπτώματα εμφανίζονται σε περισσότερους ασθενείς από ότι κατά την εισαγωγή

**ΕΝΔΟΠΑΡΕΓΧΥΜΑΤΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ baseline \* ΕΝΔΟΠΑΡΕΓΧΥΜΑΤΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ**

		ΕΝΔΟΠΑΡΕΓΧΥΜΑΤΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ			
			όχι	ναι	Σύνολο
ΕΝΔΟΠΑΡΕΓΧΥΜΑΤΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ baseline	όχι	N	43	5	48
		%	89,6%	10,4%	100,0%
	ναι	N	0	27	27
		%	0,0%	100,0%	100,0%
Σύνολο		N	43	32	75
		%	57,3%	42,7%	100,0%

Πίνακας 26

**ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ baseline \* ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ**

	ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ	Σύνολο
--	-------------------------	--------

			όχι	ναι	
ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΗ	όχι	N	37	6	43
ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ baseline		%	86,0%	14,0%	100,0%
	ναι	N	1	31	32
		%	3,1%	96,9%	100,0%
Σύνολο		N	38	37	75
		%	50,7%	49,3%	100,0%

Πίνακας 27

#### ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ baseline \* ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ

			ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ		
			όχι	ναι	Σύνολο
ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΗΣ	όχι	N	19	13	32
ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ baseline		%	59,4%	40,6%	100,0%
	ναι	N	2	41	43
		%	4,7%	95,3%	100,0%
Σύνολο		N	21	54	75
		%	28,0%	72,0%	100,0%

Πίνακας 28

#### ΥΠΟΣΚΛΗΡΙΔΙΟ ΑΙΜΑΤΩΜΑ baseline \* ΥΠΟΣΚΛΗΡΙΔΙΟ ΑΙΜΑΤΩΜΑ

			ΥΠΟΣΚΛΗΡΙΔΙΟ ΑΙΜΑΤΩΜΑ		
			όχι	ναι	Σύνολο
ΥΠΟΣΚΛΗΡΙΔΙΟ ΑΙΜΑΤΩΜΑ	όχι	N	44	0	44
baseline		%	100,0%	0,0%	100,0%
	ναι	N	8	22	30
		%	26,7%	73,3%	100,0%
Σύνολο		N	52	22	74
		%	70,3%	29,7%	100,0%

Πίνακας 29

#### ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΕΣ ΘΛΑΣΕΙΣ baseline \* ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΕΣ ΘΛΑΣΕΙΣ

			ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΕΣ ΘΛΑΣΕΙΣ		
			όχι	ναι	Σύνολο
ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΕΣ ΘΛΑΣΕΙΣ	όχι	N	49	3	52
baseline		%	94,2%	5,8%	100,0%
	ναι	N	2	17	19
		%	10,5%	89,5%	100,0%

Σύνολο	N	51	20	71
	%	71,8%	28,2%	100,0%

Πίνακας 30

<b>ΠΕΡΙΕΣΤΙΑΚΟ ΟΙΔΗΜΑ baseline * ΠΕΡΙΕΣΤΙΑΚΟ ΟΙΔΗΜΑ</b>					
			<u>ΠΕΡΙΕΣΤΙΑΚΟ ΟΙΔΗΜΑ</u>		
			όχι	ναι	Σύνολο
ΠΕΡΙΕΣΤΙΑΚΟ ΟΙΔΗΜΑ baseline	όχι	N	27	3	30
		%	90,0%	10,0%	100,0%
	ναι	N	5	40	45
		%	11,1%	88,9%	100,0%
Σύνολο		N	32	43	75
		%	42,7%	57,3%	100,0%

Πίνακας 31

<b>ΔΙΑΧΥΤΟ ΟΙΔΗΜΑ baseline * ΔΙΑΧΥΤΟ ΟΙΔΗΜΑ</b>					
			<u>ΔΙΑΧΥΤΟ ΟΙΔΗΜΑ</u>		
			όχι	ναι	Σύνολο
ΔΙΑΧΥΤΟ ΟΙΔΗΜΑ baseline	όχι	N	22	6	28
		%	78,6%	21,4%	100,0%
	ναι	N	8	39	47
		%	17,0%	83,0%	100,0%
Σύνολο		N	30	45	75
		%	40,0%	60,0%	100,0%

Πίνακας 32

<b>ΜΕΤΑΤΟΠΙΣΗ ΜΕΣΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ baseline * ΜΕΤΑΤΟΠΙΣΗ ΜΕΣΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ</b>					
			<u>ΜΕΤΑΤΟΠΙΣΗ ΜΕΣΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ</u>		
			όχι	ναι	Σύνολο
ΜΕΤΑΤΟΠΙΣΗ ΜΕΣΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ baseline	όχι	N	39	0	39
		%	100,0%	0,0%	100,0%



	ναι	N	0	40	40
		%	0,0%	100,0%	100,0%
Σύνολο		N	39	40	79
		%	49,4%	50,6%	100,0%

Πίνακας 33

<b>ΕΓΚΟΛΕΑΣΜΟΣ baseline * ΕΓΚΟΛΕΑΣΜΟΣ</b>					
			<u>ΕΓΚΟΛΕΑΣΜΟΣ</u>		
			όχι	ναι	Σύνολο
ΕΓΚΟΛΕΑΣΜΟΣ baseline	όχι	N	69	0	69
		%	100,0%	0,0%	100,0%
	ναι	N	0	8	8
		%	0,0%	100,0%	100,0%
Σύνολο		N	69	8	77
		%	89,6%	10,4%	100,0%

Πίνακας 34

### 3.Συζήτηση

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης ο ρόλος της υποθερμίας εισαγωγής δεν φαίνεται να σχετίζεται άμεσα με την έκβαση των ασθενών του δείγματος. Ωστόσο η συσχέτιση της υποθερμίας με μια σειρά από δείκτες, που εκφράστηκαν με στατιστική σημαντικότητα, φαίνεται να προσδιορίζει την κακή έκβαση αυτής της ομάδας ασθενών.

Η σχετική βιβλιογραφία επιμένει ότι ο ρόλος της υποθερμίας σε ασθενείς με ΚΕΚ παραμένει αμφιλεγόμενος. Έτσι, ενώ ένας μεγάλος αριθμός μελετών υποστηρίζει ότι η θεραπευτική υποθερμία μειώνει τη θνητότητα των ασθενών και βελτιώνει τα λειτουργικά αποτελέσματα, τα τελευταία χρόνια ορισμένοι συγγραφείς θεωρούν ότι η θεραπευτική υποθερμία όχι μόνο δεν βελτιώνει το λειτουργικό αποτέλεσμα αλλά αυξάνει και τη θνητότητα. Αυτό πιθανά οφείλεται στο γεγονός ότι δεν υπάρχει ικανοποιητικός αριθμός ποιοτικών μελετών που να αποδεικνύει ξεκάθαρα το όφελος της υποθερμίας όπως συμβαίνει στις περιπτώσεις μετά από αναταχθείσα ανακοπή, νεογνική ασφυξία ή χειρουργική αφαίρεση αιματώματος μετά από κρανιεκτομή (148).

Η τυχαία υποθερμία (accidental hypothermia) είναι συχνό εύρημα σε ασθενείς με τραύμα. Έως και το 66% των ασθενών με σοβαρό τραυματισμό που εισάγονται στο τμήμα επειγόντων του νοσοκομείου αναφέρεται ότι εμφανίζουν υποθερμία. Η αιτιολογία εμφάνισης τυχαίας υποθερμίας είναι πολυπαραγοντική, και περιλαμβάνει: έκθεση του ασθενούς σε ψυχρό περιβάλλον, αιμορραγικό σοκ, χορήγηση μεγάλου όγκου διαλυμάτων για αναζωογόνηση και χρήση φαρμάκων που προκαλούν αγγειοδιαστολή όπως τα αναισθητικά και τα μυοχαλαρωτικά. Η τυχαία υποθερμία έχει περιγραφεί ως ένας προγνωστικός παράγοντας κακής έκβασης, περιλαμβάνοντας υψηλή θνησιμότητα, υψηλές απαιτήσεις μετάγγισης προϊόντων αίματος και περισσότερες ημέρες παραμονής στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) και στο νοσοκομείο, τόσο σε ασθενείς με τραύμα όσο και σε ασθενείς με τραυματική εγκεφαλική βλάβη. Σε βαριά τραυματισμένους ασθενείς, η θνησιμότητα αυξάνεται με το βαθμό της υποθερμίας(149).

Η θεραπευτική ή επαγόμενη υποθερμία έχει εκτεταμένα μελετηθεί σε ασθενείς με τραύμα και ειδικότερα σε κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις. Αντίθετα, για την τυχαία

υποθερμία ή την υποθερμία εισαγωγής δεν υπάρχουν πολλά βιβλιογραφικά δεδομένα (ανασκοπήσεις, μετα-αναλύσεις). Στην παρούσα μελέτη εντάχθηκαν συνολικά 79 ασθενείς με ενδοκράνια παθολογία (κρανιοεγκεφαλική κάκωση, αιμορραγικό, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο) ως προς την έκβαση τους καθώς και διάφορους παράγοντες που μπορεί να σχετίζονται με αυτή. Επίσης, μελετήθηκε ο ρόλος της υποθερμίας εισαγωγής τόσο ως ανεξάρτητος παράγοντας έκβασης όσο και συνδυαστικά με τους υπόλοιπους παράγοντες. Η υποθερμία ορίστηκε ως θερμοκρασία σώματος  $<36.0^{\circ}\text{C}$ , αφού το  $36.5^{\circ}\text{C}$  θεωρείται γενικά ως η χαμηλότερη τιμή νορμοθερμίας μεταξύ μελετών που διεξήχθησαν στη ΜΕΘ. Από το σύνολο των 79 ασθενών υποθερμία εισαγωγής καταγράφηκε σε 52 ασθενείς. Κατέληξαν συνολικά 37 ασθενείς.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι η τυχαία υποθερμία δεν είναι ανεξάρτητος παράγοντας κακής έκβασης. Το αποτέλεσμα αυτό συμφωνεί με τη μελέτη του Winkelman(149), σύμφωνα με την οποία προκύπτει ότι η υποθερμία εισαγωγής δεν αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη θνησιμότητας και σχετίζεται περισσότερο με τη βαρύτητα της κάκωσης και την παρουσία ή όχι αιμορραγίας. Ωστόσο, συγκρούεται με αρκετές άλλες μελέτες που όντως προσδιόρισαν την προ-νοσοκομειακή υποθερμία ως ανεξάρτητο παράγοντας κινδύνου θνησιμότητας(150)(151)(152).

Είναι όμως η υποθερμία εισαγωγής στους ασθενείς με πολλαπλές κακώσεις αιτιολογικός παράγοντας κακής έκβασης ή πρόκειται απλώς για δείκτη σοβαρότητας τραυματισμού;(153). Ο Glifton και οι συνεργάτες του στην μελέτη τους(154) για την υποθερμία κατά την εισαγωγή ασθενών με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με υποθερμία φέρουν περισσότερες ορθοπεδικές κακώσεις και κακώσεις προσώπου από τους νορμοθερμικούς ασθενείς, υψηλότερη συχνότητα προ-νοσοκομειακής υπότασης καθώς και χαμηλή GCS. Σε αυτούς λοιπόν τους ασθενείς η παρουσία υποθερμίας μπορεί να σχετίζεται με τον αυξημένο όγκο υγρών που τους χορηγείται για την αποκατάσταση της πίεσης, και δεν σχετίζεται απόλυτα με τη βαρύτητα της κάκωσης. Αντίθετα, ο Rubiano και οι συνεργάτες του στη μελέτη τους για τα αποτελέσματα της τυχαίας υποθερμίας σε ασθενείς με σοβαρές ΚΕΚ, καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η βαρύτητα της κάκωσης είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη τυχαίας υποθερμίας γεγονός που

οφείλεται τόσο στην αποτυχία των θερμοστατικών μηχανισμών όσο και στη μεγάλη απώλεια θερμότητας σώματος στο πιο σοβαρά τραυματισμένο άτομο. Έτσι, μάλλον η αυθόρμητη υποθερμία μπορεί στην πραγματικότητα να είναι ένα ανεξάρτητο επιφανόμενο της σοβαρότητας του τραυματισμού(155).

Και οι δύο μελέτες όμως συμφωνούν στο ότι η ταχεία επαναθέρμανση μετά από υποθερμία μπορεί να διαδραματίσει ίσο ή και μεγαλύτερο ρόλο, από την ίδια την υποθερμία, στην κακή έκβαση αυτών των ατόμων μετά από TBI. Η ταχεία επαναθέρμανση σχετίζεται με αιμοδυναμική αστάθεια και αυξημένη ενδοκράνια πίεση (φαινόμενο rebound) που είναι δύσκολο να ελεγχθούν. Ως εκ τούτου, η διαδικασία της επαναθέρμανση πρέπει να επιτευχθεί σταδιακά σε μια παρατεταμένη περίοδο 12-24 ωρών ή και περισσότερο(135).

Η κατανόησή μας ως προς το γιατί η υποθερμία εισαγωγής σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας σε σοβαρή ΚΕΚ είναι σχετικά ασαφής προς το παρόν. Μια εξήγηση μπορεί να είναι ότι το φτωχότερο αποτέλεσμα μπορεί να αποδοθεί στην εμφάνιση επιβλαβών επιπλοκών που σχετίζονται με την παρουσία υποθερμίας (78).

Στη μελέτη μας καταγράφηκαν τα ευρήματα αξονικών τομογραφιών, όπως ενδοπαρεγχυματική, ενδοκοιλιακή, υπαραχνοειδής αιμορραγία, οίδημα, παρεκτόπιση μέσης γραμμής, εγκεφαλικές θλάσεις. Κανένα από τα ευρήματα αυτά δεν αποτέλεσαν ανεξάρτητο παράγοντα κακής έκβασης. Ο συνδυασμός τους όμως με την υποθερμία είχε ως αποτέλεσμα κακή έκβαση. Επίσης διαπιστώσαμε ότι η υποθερμία δεν αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κακής έκβασης όπως προαναφέρθηκε, ο συνδυασμός της όμως με κακώσεις όπως υπαραχνοειδής, ενδοκοιλιακή αιμορραγία, διάχυτο εγκεφαλικό οίδημα θα επιδεινώσει την έκβαση.

Σημαντικό ρόλο στον καθορισμό της έκβασης διαδραματίζει και η κλίμακα κώματος της Γλασκόβης (GCS) που δημιουργήθηκε κυρίως για την αξιολόγηση του επιπέδου συνείδησης των ασθενών μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση. Μετρά τις καλύτερες οφθαλμικές, κινητικές και λεκτικές απαντήσεις του ασθενή με ΚΕΚ και είναι μια ευρέως χρησιμοποιούμενη και αποδεκτή προγνωστική κλίμακα τόσο για τραυματικές όσο και για μη τραυματικές διαταραχές συνείδησης. Επιπλέον, έχει αναγνωριστεί ως αξιόπιστο εργαλείο για την παρακολούθηση ασθενών με ΚΕΚ, καθώς και ως δείκτης σοβαρότητας τραυματισμού(138).

Η κλίμακα Γλασκώβης (GCS) κατά την εισαγωγή, η ηλικία και η αντίδραση των κορών στο φως είναι από τους πιο ισχυρούς προγνωστικούς παράγοντες. Η αύξηση ακόμα και ενός βαθμού GCS συσχετίζεται με σχεδόν δύο φορές καλύτερη πρόγνωση και ευνοϊκότερο αποτέλεσμα(156)(157). Στη μελέτη μας φάνηκε ότι ασθενείς με υποθερμία και χαμηλή βαθμολογία στην κλίμακα Γλασκώβης έχουν χειρότερη έκβαση ενώ κάτι ανάλογο συμβαίνει και με την κλίμακα Marshall. Επίσης ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή όχι υποθερμίας, η ανισοκορία αποτελεί ανεξάρτητο δυσμενή προγνωστικό παράγοντα.

Η υπόταση και η υποξία μετά από ΚΕΚ αλλά και ΑΕΕ, αναγνωρίζονται ως δευτερογενείς προσβολές που σχετίζονται με χειρότερο αποτέλεσμα. Μελέτες έχουν δείξει ότι η υποξία προκαλεί ταχεία καταστροφή του εγκεφαλικού ιστού και ως εκ τούτου, μια δυσμενή πρόγνωση. Η υπόταση (SBP <90 mm Hg) συσχετίστηκε με δυσμενή βραχυπρόθεσμα έκβαση στο 96 τοις εκατό των περιπτώσεων. Τα αποτελέσματα τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών έδειξαν ότι η αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (SBP) είναι ένας σημαντικός και ανεξάρτητος παράγοντας βελτίωσης της έκβασης σε ασθενείς με ΚΕΚ που παρουσιάζουν υπόταση(156).

Στη μελέτη μας η υποξία και η υπόταση εισαγωγής δεν φάνηκε να αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κακής έκβασης ίσως λόγω μικρού αριθμητικού δείγματος. Επίσης καταγράφηκαν διάφοροι αιματολογικοί παράμετροι κατά την εισαγωγή των ασθενών στη ΜΕΘ, όπως ο αιματοκρίτης, η ουρία, η κρεατινίνη, η αμυλάση, η C αντιδρώσα πρωτεΐνη, τα αιμοπετάλια, ο χρόνος θρομβίνης, ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης, το γαλακτικό οξύ, ηλεκτρολύτες όπως το νάτριο και το κάλιο, η μερική πίεση οξυγόνου στο αίμα, η μερική πίεση του διοξειδίου, το Ph κ.α. Στη μελέτη μας ένα πολύ μικρό ποσοστό ασθενών είχε χαμηλές τιμές αιματοκρίτη, και έτσι δεν αποτέλεσε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα. Κάτι που συμφωνεί και με τη μελέτη των Dolmans και συν. (158) οι οποίοι δεν μπόρεσαν να συσχετίσουν τις χαμηλές τιμές αιματοκρίτη με την έκβαση, παρά το υψηλό ποσοστό ασθενών με χαμηλό αιματοκρίτη που είχαν στη μελέτη τους. Παρόλα αυτά, η αναιμία εμφανίζεται συχνά σε ασθενείς με ΤΒΙ και σχετίζεται με χειρότερα αποτελέσματα (159)(160).

Διαφοροποίηση καταγράφηκε στις τιμές της ουρίας όπου η διαφορά είναι στατιστικά σημαντική μόνο για την ομάδα της υποθερμίας με  $p=0,009$  με τους επιζώντες να

έχουν αρχικά σημαντικά χαμηλότερες τιμές. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με τη μελέτη του Guikai των συνεργατών του,(161) όπου διαπιστώνουν σημαντικά υψηλότερες τιμές της ουρίας σε ασθενείς που απεβίωσαν μετά από σοβαρή κρανιοεγκεφαλική κάκωση. Το γεγονός αυτό μπορεί να οφείλεται σε καταστάσεις προνεφρικής αζωθαιμίας, οξείας σωληναριακής νέκρωσης ή να είναι μια αντανεκλαστική απάντηση του οργανισμού στο οξύ τραύμα σε μια προσπάθεια να μειώσει την αυξημένη ενδοκράνια πίεση. Εκτός από αυτούς τους παθολογικούς λόγους, είναι πιθανό υψηλά επίπεδα ουρίας να αναπτυχθούν σε ασθενείς με σοβαρούς τραυματισμούς ως αποτέλεσμα πολλαπλών κακώσεων ή πολλαπλών ανεπαρκειών.

Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές είναι συχνές σε τραυματική εγκεφαλική βλάβη. Οι διαφορετικοί τύποι ενδοφλέβιων υγρών που χρησιμοποιούνται στην ανάνηψη των ασθενών, τα ωσμωτικά διουρητικά, η μαζική απώλεια αίματος και ενδοκρανιακή παθολογία είναι παράγοντες που επιδεινώνουν τις διαταραχές των ηλεκτρολυτών σε αυτούς τους ασθενείς(162).

Η υπεργλυκαιμία είναι αιτία δευτερογενούς βλάβης για τους ασθενείς μετά από ΚΕΚ και σχετίζεται με ένα χειρότερο αποτέλεσμα . Η υπεργλυκαιμία του στρες είναι ένα συνηθισμένο εύρημα μετά τον τραυματισμό τοποθετείται μεταξύ των παραγόντων με την ισχυρότερη προγνωστική αξία σε σχέση με το αποτέλεσμα(163)(164).

Η αύξηση της γλυκόζης στο αίμα δεν προκαλεί έκπληξη όταν το σκεφτεί κανείς τον πρωταρχικό ρόλο που παίζουν οι ορμόνες του στρες σε πολλά τραύματα συμπεριλαμβανομένων οξέων σοβαρών εγκεφαλικών τραυμάτων. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για τις ορμόνες που εμπλέκονται στο μεταβολισμό της γλυκόζης, όπως η κορτιζόλη, η γλυκαγόνη και οι κατεχολαμίνες οι οποίες είναι αυξημένες λόγω της ενεργοποίησης του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων καθώς και του συμπαθητικού αυτόνομου νευρικού συστήματος. Η αύξηση αυτών των ορμονών στο αίμα οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα γλυκόζης, μέσω ενεργοποίησης μιας σειράς μεταβολικών οδών όπως λιπόλυση, πρωτεόλυση, γλυκογενόλυση και γλυκονεογένεση σε πολλούς ιστούς, αλλά ιδιαίτερα στο ήπαρ. Τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα εμφανίζονται σε απάντηση στις αυξημένες απαιτήσεις γλυκόζης των κατεστραμμένων κύτταρων του εγκεφαλικού ιστού και ως εκ τούτου μπορεί να αναμένεται αύξηση τους με αυξανόμενη σοβαρότητα της ζημιάς. Μια άλλη αιτία υπεργλυκαιμίας, θα μπορούσε είναι η φλεγμονώδης απάντηση του οργανισμού. Κατά

τη διάρκεια της ΚΕΚ, αρκετές προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως π.χ. ιντερλευκίνη 6 (IL-6) και παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF) άλφα, απελευθερώνονται και μπορούν να επηρεάσουν τη παραγωγή γλυκόζης (158).

Λίγες αναφορές υπάρχουν στη βιβλιογραφία που αναφέρονται στους αιματολογικούς παράγοντες ως προγνωστικούς δείκτες σε ασθενείς με TBI. Ο In-SukBae και οι συνεργάτες του το 2019(165) στη μελέτη τους για τη διερεύνηση των αρχικών αιματολογικών δεικτών που μπορεί να σχετίζονται με την έκβαση, διαπίστωσαν ότι η χαμηλή βαθμολογία κλίμακας Γλασκόβης (GCS), η χαμηλή αιμοσφαιρίνη Hb, τα χαμηλά αιμοπετάλια PLT, ο υψηλός χρόνος θρομβίνης PT και υψηλή τιμή της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες που σχετίζονται με κακή έκβαση. Οι συγγραφείς ανέπτυξαν ένα ψηφιακό προγνωστικό μοντέλο για την πρόβλεψη της θνησιμότητας εντός του νοσοκομείου και δυσμενών αποτελεσμάτων και προτείνουν μια νέα κλίμακα για ασθενείς με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις που συνδυάζει τη βαθμολογία GCS και τους παράγοντες ορού, τους οποίους ονομάζουν τροποποιημένη βαθμολογία GCS (mGCS).

Έχει αποδειχθεί ότι η σχετιζόμενη με την υποθερμία διαταραχή πήκτικότητάς, διαταράσσει τη λειτουργία των αιμοπεταλίων, επηρεάζει την ενζυμική δραστηριότητα του καταρράκτη της πήξης και μειώνει τη σύνθεση του ινωδογόνου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη απώλεια αίματος καθώς και την αυξημένη ανάγκη μεταγγίσεων. Αυτό που δεν είναι γνωστό προς το παρόν, είναι το βάθος της υποθερμίας που απαιτείται για την πρόκληση αυτών των διαταραχών(166).

Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με οξείες διαταραχές πήκτικότητας μετά από κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις περιλαμβάνουν την αρτηριακή υπόταση, περίσσεια βάσης, υποθερμία, χαμηλή τιμή της GCS κατά την εισαγωγή καθώς και υποξία. Η αναγνώριση και η αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου είναι χρήσιμοι στην κλινική πράξη για την έγκαιρη αναγνώριση των διαταραχών πήκτικότητας, με αποτέλεσμα την έγκαιρη παροχή, στοχευμένων θεραπειών. Μένει να προσδιοριστεί αν οι διαταραχές πήκτικότητας είναι αποτέλεσμα της κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης ή ένας παράγοντας που επιδεινώνει την κρανιοεγκεφαλική κάκωση(167).

Ο επιπολασμός των διαταραχών πηκτικότητας σε ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση οι οποίοι βρίσκονται υπό θεραπεία με αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα είναι σημαντικά υψηλότερος από ό, τι σε ασθενείς χωρίς αντιπηκτική θεραπεία. Αντιπηκτικά και/ή αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα συνταγογραφούνται όλο και περισσότερο για αρκετές ενδείξεις σε ηλικιωμένους. Επιδημιολογικές μελέτες επιβεβαιώνουν ότι οι πτώσεις είναι ο συνηθέστερος μηχανισμός που οδηγεί ηλικιωμένους ασθενείς σε σοβαρούς τραυματισμούς στο κεφάλι (156).

Στη μελέτη μας οι διαταραχές πηκτικότητας δεν αποτέλεσαν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη κακής έκβασης, ούτε μπορέσαμε να αποδείξουμε κάποια συσχέτιση των διαταραχών αυτών με την υποθερμία που παρουσίαζαν οι ασθενείς. Επίσης δεν αποκλείσαμε τους ασθενείς που λάμβαναν αντιπηκτικά η/και αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα

Ένας άλλος προγνωστικός παράγοντας για την πρόβλεψη λειτουργικών αποτελεσμάτων και ποσοστών θνησιμότητας σε ασθενείς με TBI είναι και ο λόγος ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα (NLR). Είναι ένας αντικειμενικός, διαθέσιμος, χαμηλού κόστους δείκτης φλεγμονής. Είναι επίσης ένας δείκτης εκτεταμένης δευτερογενούς βλάβης. Κατά συνέπεια, το NLR προτείνεται ως πολύτιμος προγνωστικός παράγοντας έκβασης σε ασθενείς με TBI. Στοιχεία που προκύπτουν από πολλές μελέτες δείχνουν ότι οι υψηλότερες τιμές NLR είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για φτωχότερα λειτουργικά αποτελέσματα και υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας σε ασθενείς με σοβαρή TBI. Επιπλέον, υψηλότερες τιμές NLR συσχετίζονται με χαμηλότερη κλίμακα κώματος της Γλασκόβης (GCS). Έτσι, ο ρόλος του ως συμπληρωματικός δείκτης με άλλους παράγοντες όπως η κλίμακα GCS στην πρόβλεψη αποτελεσμάτων μετά από TBI είναι υπό διερεύνηση(168)(169).

Στη δική μας μελέτη προκύπτει ότι ο δείκτης NLR καταγράφηκε σημαντικά υψηλότερος για τους ασθενείς που απεβίωσαν ( $12,78 \pm 9,48$ ) συγκριτικά με τους ασθενείς που επέζησαν ( $7,08 \pm 5,96$ ) ( $p=0.007$ ). Παράλληλα για το GCS καταγράφηκε σημαντικά χαμηλότερος για τους ασθενείς που απεβίωσαν ( $5,35 \pm 2,90$ ) συγκριτικά με τους ασθενείς που επέζησαν ( $8,13 \pm 4,21$ ) ( $p=0.002$ ). Τέλος στατιστικά σημαντικές διαφορές εντοπίστηκαν και για το δείκτη Marshall όπου καταγράφηκαν σημαντικά υψηλότερες τιμές για τους ασθενείς που απεβίωσαν ( $5,08 \pm 1,14$ ) συγκριτικά με τους ασθενείς που επέζησαν ( $4,25 \pm 1,66$ ) ( $p=0.020$ )(170).



## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η υποθερμία των ασθενών όπως ορίζεται στο όριο των 36 βαθμών δεν αποτέλεσε στη μελέτη μας ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την κλινική έκβαση. Καταγράφηκε όμως η επίδραση της σε συνδυασμό με άλλους προγνωστικούς παράγοντες όπως προσδιορίζονται στη βιβλιογραφία. Έτσι για τους ασθενείς στους οποίους είχε ήδη εντοπιστεί υπαραχνοειδής αιμορραγία, διάχυτο οίδημα, μετατόπιση της μέσης γραμμής ή εγκολεασμός η παράλληλη καταγραφή υποθερμίας οδηγούσε σε αυξημένο κίνδυνο θανάτου σε σχέση με τους ασθενείς που είχαν τα ίδια συμπτώματα αλλά διατηρούταν σε θερμοκρασία άνω των 36. Παράλληλα επαληθεύτηκε ο επιβαρυντικός ρόλος της υποθερμίας και στην κλίμακα Marshall αλλά και στο GCS. Συγκριμένα οι ασθενείς με υποθερμία που κατέληξαν διαπιστώθηκε ότι είχαν σημαντικά επιδεινωμένες τιμές από τους ασθενείς που επιβίωσαν όταν είχαν παράλληλα και υποθερμία, ενώ στους ασθενείς χωρίς υποθερμία, οι διαφορές ήταν μικρότερες. Επίσης οι βιοχημικοί δείκτες ουρία, κρεατινίνη αλλά και ο λόγος ουδετεροφίλων προς λεμφοκύτταρα (NLR) φάνηκε ότι μπορούν να αποτελέσουν πολλάυποσχόμενους προγνωστικούς δείκτες σε ασθενείς με ενδοκράνια παθολογία.

Ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι υποθερμίας ως προγνωστικοί παράγοντες καταγράφηκαν η ανισοκορία και η μυδρίαση.

Η επίπτωση των κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων είναι ιδιαίτερα μεγάλη στις μέρες μας κυρίως λόγω του αυξημένου προσδόκιμου ζωής και της ενεργού καθημερινότητας και των ηλικιωμένων ατόμων. Η διαχείριση τόσο των κακώσεων αυτών καθ'αυτών όσο και των παραγόντων που σχετίζονται με την δευτερογενή εγκεφαλική βλάβη είναι ιδιαίτερα σημαντική. Χρειάζονται μεγαλύτερου μεγέθους μελέτες που να διερευνούν τόσο τον ρόλο της τυχαίας υποθερμίας όσο και άλλων παραγόντων που σχετίζονται με την δευτερογενή εγκεφαλική βλάβη. Οι μελέτες του μέλλοντος θα πρέπει να ασχοληθούν όχι μόνο με σκληρούς δείκτες όπως ο θάνατος αλλά και με δείκτες όπως η αναπηρία και ο περιορισμός των καθημερινών δραστηριοτήτων.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η διάσωση κάθε στοιχείου του νευρικού ιστού είναι κύριος στόχος της νευροχειρουργικής και της διαχείρισης του ασθενούς στο περιβάλλον της εντατικής θεραπείας. Σε αυτή την πρακτική η νευροπροστασία και η νευροπροφύλαξη, μεταξύ άλλων χρησιμοποιούν τη στοχευμένη διαχείριση της θερμοκρασίας. Ο βασικός στόχος είναι η μείωση του μεταβολικού ρυθμού του νευρικού ιστού που προκαλείται από τη μειωμένη θερμοκρασία, η επακόλουθη μείωση των απαιτήσεων σε O<sub>2</sub> και η διατήρηση ενός ισορροπημένου μεταβολικού και ενεργειακού περιβάλλοντος.

**Σκοπός:** Ο κύριος σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνήσει το ρόλο της υποθερμίας σε σχέση με την έκβαση των ασθενών, που εισήχθησαν στη ΜΕΘ με βλάβες του ΚΝΣ και τη διερεύνηση της σχέσης της υποθερμίας με εξειδικευμένους κλινικούς, εργαστηριακούς και απεικονιστικούς δείκτες.

**Υλικό μέθοδος:** Η παρούσα μελέτη ορίζεται ως αναδρομική μελέτη παρατήρησης. Στη μελέτη εντάχθηκαν συνολικά 79 ασθενείς με ενδοκράνια παθολογία, που εισήχθησαν στη ΜΕΘ του ΓΝ Ιωαννίνων «Γ. Χατζηκώστα».

**Αποτελέσματα:** Η υποθερμία των ασθενών δεν αποτέλεσε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την κλινική έκβαση. Επαληθεύτηκε όμως ο επιβαρυντικός της ρόλος σε σχέση με διάφορες ενδοκράνιες παθολογίες όπως (ενδοκοιλιακή, υπαραχνοειδής αιμορραγία, διάχυτο εγκεφαλικό οίδημα κ.α) καθώς και με τις υψηλές τιμές της κλίμακας έκτασης εγκεφαλικής βλάβης (Marshall) αλλά και τις χαμηλές τιμές της κλίμακας Γλασκώβης GCS. Η ουρία και η κρεατινίνη επίσης αποτέλεσαν στη μελέτη μας προγνωστικούς δείκτες έκβασης σε αντίθεση με τις διαταραχές πήκτικότητας. Ο λόγος ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα (NLR) προτείνεται ως πολύτιμος προγνωστικός δείκτης έκβασης σε ασθενείς με τραυματικές κακώσεις του εγκεφάλου. Η ανισοκορία και η μυδρίαση αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες κακής έκβασης.

**Συμπεράσματα:** Η πρωτογενής διαχείριση των συμβάντων του εγκεφάλου, αλλά και των δευτερογενών βλαβών είναι ιδιαίτερα σημαντική. Ωστόσο η έρευνα δεν έχει αποκαλύψει επαρκώς το ρόλο της υποθερμίας ή της στοχευμένης διαχείρισης της

θερμοκρασίας. Η έρευνα πρέπει να επικεντρωθεί τόσο στην έκβαση, όσο και στις μακροχρόνιες συνέπειες των συμβάντων του εγκεφάλου.

## **ABSTRACT**

**Background:** Salvaging every element of neural tissue is a major goal of neurosurgery and patient management in the intensive care setting. In this practice neuroprotection and neuroprophylaxis, among others, use targeted temperature management. The main goal is to reduce the metabolic rate of the nervous tissue caused by the reduced temperature, the consequent reduction in O<sub>2</sub> requirements and the maintenance of a balanced metabolic and energy environment.

**Aim:** The main purpose of the present study is to investigate the role of hypothermia in relation to the outcome of patients admitted to the ICU with CNS lesions and to investigate the relationship of hypothermia with specialized clinical, laboratory and imaging markers.

**Materials & methods:** The present study is defined as a retrospective observational study. A total of 79 patients with intracranial pathology, who were admitted to the ICU of the General Hospital of Ioannina "G. Hatzikosta".

**Results:** Patient hypothermia is not an independent predictor of clinical outcome. The aggravating role of hypothermia in relation to the Marshall scale and the severity of the GCS scale was verified. The poor outcome of patients with hypothermia was associated with significantly increased urea and creatinine values, anisocoria and also with increased urea values. Coagulation disorders were not an independent predictor of poor outcome, but the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is suggested as a valuable predictor of outcome in patients with traumatic brain injuries.

**Conclusions:** The primary management of brain events, but also of secondary lesions is particularly important. However, research has not adequately elucidated the role of hypothermia or targeted temperature management. Research should focus on both the outcome and the long-term consequences of brain events.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Miller JD, Becker DP, Ward JD, et al. Significance of intracranial hypertension in severe head injury. *J Neurosurg.* 1977;47: 503–16.
2. Arrich J, Holzer M, Havel C, et al. Hypothermia for neuroprotection in adults after car-diopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst.* 2016; Rev2: CD004128.
3. Ginsberg MD, Sternau LL, Globus MY, et al. Therapeutic modulation of brain temperature: relevance to ischemic brain injury. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* 1992;4(3):189-225.
4. Rout A, Singh S, Sarkar S, et al. Meta-Analysis of the Usefulness of Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest. *Am J Cardiol.* 2020;133:48-53.
5. Leng L. Hypothermia Therapy after Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis [published online ahead of print, 2017 Oct 29]. *Turk Neurosurg.* 2017;10.5137/1019-5149.JTN.19696-16.2.
6. Rizzo D. *Fundamentals of anatomy and physiology.* 2016. 400 p.
7. Angeles Fernández-Gil M, Palacios-Bote R, Leo-Barahona M, et al. Anatomy of the brainstem: a gaze into the stem of life. *Semin Ultrasound CT MR.* 2010;31(3):196-219.
8. Song J, Yang X, Zhou Y, et al. Dysregulation of neuron differentiation in an autistic savant with exceptional memory. *Mol Brain.* 2019;12(1):91.
9. Szczepanik JC, de Almeida GRL, Cunha MP, et al. Repeated Methylglyoxal Treatment Depletes Dopamine in the Prefrontal Cortex, and Causes Memory Impairment and Depressive-Like Behavior in Mice. *Neurochem Res.* 2020;45(2):354-370.
10. Shipp S. Structure and function of the cerebral cortex. *Curr Biol.* 2007;17(12):R443-R449.
11. Mai J, Assheuer J, Παξινός Γ. *Ατλας του εγκεφάλου του ανθρώπου.* Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης; 2008.67-69 p.
12. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.* 1989;12(10):366-375.

13. Lanciego JL, Luquin N, Obeso JA. Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(12):a009621.
14. Sciacca S, Lynch J, Davagnanam I, et al. Midbrain, Pons, and Medulla: Anatomy and Syndromes. *Radiographics.* 2019;39(4):1110-1125.
15. Tortora GJ, Derrickson B. *Principles of Anatomy & Physiology* 14th Edition. Wiley. 2014.
16. Mirza M, Das J. *Neuroanatomy, Area Postrema.* In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 8, 2022.
17. Adeeb N, Mortazavi MM, Tubbs RS, et al. The cranial dura mater: a review of its history, embryology, and anatomy. *Childs Nerv Syst.* 2012;28(6):827-837.
18. Uddin MA, Haq TU, Rafique MZ. Cerebral venous system anatomy. *J Pak Med Assoc.* 2006;56(11):516-519.
19. Schiller F. The cerebral ventricles. From soul to sink. *Arch Neurol.* 1997;54(9):1158-1162.
20. Grow W.A. Development of the Nervous System. In *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications* (Fifth Edition). Editor(s): Duane E. Haines, Gregory A. Mihailoff. Elsevier; 2018. p: 72-90.
21. Shenoy SS, Lui F. *Neuroanatomy, ventricular system.* Updated 2020 July 31. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
22. Solov'ev SV. The weight and linear dimensions of the human cerebellum. *NeurosciBehav Physiol.* 2006;36(5):479-481.
23. Roostaei T, Nazeri A, Sahraian MA, et al The human cerebellum: a review of physiologic neuroanatomy. *NeurolClin.* 2014;32(4):859-869.
24. Xing CY, Tarumi T, Liu J, et al. Distribution of cardiac output to the brain across the adult lifespan. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017;37(8):2848-2856.
25. Takakuwa T, Koike T, Muranaka T et al. Formation of the circle of Willis during human embryonic development. *CongenitAnom (Kyoto).* 2016 Sep;56(5):233-6.
26. Djulejić V, Marinković S, Georgievski B, et al. Clinical significance of blood supply to the internal capsule and basal ganglia. *J ClinNeurosci.* 2016;25:19-26.
27. Kiliç T, Akakin A. Anatomy of cerebral veins and sinuses. *Front NeurolNeurosci.* 2008;23:4-15.
28. Tameemm A, Krovvidi H. Cerebral physiology. *ContinEducAnaesthesia, Crit Care Pain.* 2013;13:113–8.

29. Tzeng YC, Ainslie PN. Blood pressure regulation IX: cerebral autoregulation under blood pressure challenges. *Eur J Appl Physiol*. 2014;114(3):545-559.
30. Vavilala MS, Lee LA, Lam AM. Cerebral blood flow and vascular physiology. *AnesthesiolClin North Am*. 2002;20(2):247-v.
31. Fantini S, Sassaroli A, Tgavalekos KT, et al. Cerebral blood flow and autoregulation: current measurement techniques and prospects for noninvasive optical methods. *Neurophotonics*. 2016;3(3):031411.
32. Kennedy C , Sokoloff L . An adaptation of the nitrous oxide method to the study of the cerebral circulation in children; normal values for cerebral blood flow and cerebral metabolic rate in childhood. *J. Clin. Invest*. 1957;36:1130–1137.
33. Sokoloff, L. The metabolism of the central nervous system in vivo. In J. Field, H. W. Magoun, and V. E. Hall (eds.), *Handbook of Physiology—Neurophysiology*. Washington, D.C.: American Physiological Society, 1960, Vol. 3, pp. 1843–1864.
34. Lu H, Xu F, Rodrigue KM, et al. Alterations in cerebral metabolic rate and blood supply across the adult lifespan. *Cereb Cortex*. 2011; 21:1426–34.
35. Peng SL, Dumas JA, Park DC, et al. Age-related increase of resting metabolic rate in the human brain. *Neuroimage* (2014) 98:176–83.
36. Klein SP, Depreitere B, Meyfroidt G. How I monitor cerebral autoregulation. *Crit Care*. 2019;23(1):160.
37. Armstead WM. Cerebral Blood Flow Autoregulation and Dysautoregulation. *AnesthesiolClin*. 2016;34(3):465-477.
38. Yoshihara M, Bando K, Marmarou A. Cerebrovascular carbon dioxide reactivity assessed by intracranial pressure dynamics in severely head injured patients. *J Neurosurg*. 1995 Mar;82(3):386-93.
39. Hamel E. Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. *J ApplPhysiol (1985)*. 2006 Mar;100(3):1059-64.
40. Czosnyka M, Brady K, Reinhard M, et al. Monitoring of cerebrovascular autoregulation: facts, myths, and missing links. *Neurocrit Care*. 2009;10(3):373-86.
41. Veening JG, Barendregt HP. The regulation of brain states by neuroactive substances distributed via the cerebrospinal fluid; a review. *Cerebrospinal Fluid Res*. 2010;7:1.

42. Sakka L, Coll G, Chazal J. Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*. 2011;128(6):309-316.
43. Spector R, Snodgrass SR, Johanson CE. A balanced view of the cerebrospinal fluid composition and functions: Focus on adult humans. *Experimental Neurology*. 2015;273:57-68.
44. Pollay M. The function and structure of the cerebrospinal fluid outflow system. *Cerebrospinal Fluid Research*. 2010;7:9.
45. Mokri B. The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology*. 2001;56:1746–48.
46. Wilson MH. Monro-Kellie 2.0: The dynamic vascular and venous pathophysiological components of intracranial pressure. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2016;36: 1338–1350.
47. Rodríguez-Boto G, Rivero-Garvía M, Gutiérrez-González R, et al. Basic concepts about brain pathophysiology and intracranial pressure monitoring. *Neurologia*. 2015;30(1):16-22.
48. Ζιώγας Ε. Παθοφυσιολογία της Κρανιοεγκεφαλικής Κάκωσης. 1995: 11:45-56.
49. Monro A. Observations on the structure and function of the nervous system. Creech & Johnson, Edinburgh, 1823; p 5.
50. ΣχιζοδήμοςΘ, ΙασωνίδουΧ, ΣουλούντσηΒ,etal. ΕνδοκράνιαΥπέρτασηΠαθοφυσιολογία – Κλινικήεικόνα - Παρακολούθηση. *The Greek E-Journal of Perioperative Medicine*. 2017; 16: 7-25.
51. Abdelmalik PA, Draghic N, Ling GSF. Management of moderate and severe traumatic brain injury. *Transfusion*. 2019;59:1529–38.
52. Zacchetti L, Magnoni S, Di Corte F, et al. Accuracy of intracranial pressure monitoring: systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2015 Dec 02;19:420.
53. Nag DS, Sahu S, Swain A, Kant S. Intracranial pressure monitoring: Gold standard and recent innovations. *World J Clin Cases*. 2019;7:1535–53.
54. Bratton SL, Chesnut RM, Ghajar J, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. VI. Indications for intracranial pressure monitoring. *Journal of Neurotrauma*. 2007;24(supplement 1):S37–S44.
55. Czosnyka M, Pickard JD. Monitoring and interpretation of intracranial pressure. *J NeurolNeurosurg Psychiatry*. 2004 Jun;75(6):813-21.

56. Raboel PH, Bartek J Jr, Andresen M, et al. Intracranial Pressure Monitoring: Invasive versus Non-Invasive Methods-A Review. *Crit Care Res Pract.* 2012;2012:950393.
57. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery.* 2017;80:6–15.
58. Sorrentino E, Diedler J, Kasprovicz M, et al. Critical thresholds for cerebrovascular reactivity after traumatic brain injury. *Neurocrit Care.* 2012;16:258–66.
59. Kofke WA, Rajagopalan S, Ayubcha D, et al. Defining a Taxonomy of Intracranial Hypertension: Is ICP More Than Just a Number?. *J NeurosurgAnesthesiol.* 2020;32(2):120-131.
60. Steiner LA, Andrews PJ. Monitoring the injured brain: ICP and CBF. *British Journal of Anaesthesia.* 2006;97(1):26-38.
61. Dawes AJ, Sacks GD, Cryer HG, et al. Intracranial pressure monitoring and inpatient mortality in severe traumatic brain injury: A propensity score-matched analysis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015;78(3):492-502.
62. Peterson EC, Wang Z, Britz G. Regulation of cerebral blood flow. *International Journal of Vascular Medicine.* 2011;2011:823525.
63. Nakagawa K, Smith WS. Evaluation and management of increased intracranial pressure. *Continuum (MinneapMinn).* 2011;17(5)1077-1093.
64. Unterberg AW, Stover J, Kress B, et al. Edema and brain trauma. *Neuroscience* 2004;129: 1021–1029.
65. Wilson MH. Monro-Kellie 2.0: The dynamic vascular and venous pathophysiological components of intracranial pressure. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016;36:1338–50.
66. Oreskovic D, Klarica M. The formation of cerebrospinal fluid: nearly a hundred years of interpretations and misinterpretations. *Brain Res Rev.* 2010;64: 241–62.
67. Paal P, Pasquier M, Darocha T, et al. Accidental Hypothermia: 2021 Update. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(1):501.
68. Vaity C, Al-Subaie N, Cecconi M. Cooling techniques for targeted temperature management post-cardiac arrest. *Crit Care.* 2015 Mar 16;19(1):103.
69. Yamashita C, Nakagiri K, Yamashita T, et al. Mild hypothermia for temporary brain ischemia during cardiopulmonary support systems: report of three cases. *Surg Today.* 1999;29(2):182-5.



70. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* 2002 Feb 21;346(8):557-63.
71. Petrone P, Asensio JA, Marini CP. In brief: Hypothermia. *CurrProbl Surg.* 2014 Oct;51(10):414-5.
72. Haverkamp FJC, Giesbrecht GG, Tan ECTH. The prehospital management of hypothermia - An up-to-date overview. *Injury.* 2018 Feb;49(2):149-164.
73. Søreide K. Clinical and translational aspects of hypothermia in major trauma patients: from pathophysiology to prevention, prognosis and potential preservation. *Injury.* 2014;45:647-54.
74. Zhang P, Wiens K, Wang R, et al. Cold Weather Conditions and Risk of Hypothermia Among People Experiencing Homelessness: Implications for Prevention Strategies. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(18):3259.
75. Lott C., Truhlar A., Alfonzo A., et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation.* 2021;161:152–219.
76. Haugk M, Testori C, Sterz F, et al. Relationship between time to target temperature and outcome in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care.* 2011;15(2):R101.
77. Sun YJ, Zhang ZY, Fan B, et al. Neuroprotection by Therapeutic Hypothermia. *Front Neurosci.* 2019;13:586.
78. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med.* 2009;37(SUPPL. 7).
79. Zhao QJ, Zhang XG, Wang LX. Mild hypothermia therapy reduces blood glucose and lactate and improves neurologic outcomes in patients with severe traumatic brain injury. *J Crit Care.* 2011;26(3):311–315.
80. Helbok R, Schiefecker A, Fischer M, et al. Hypothermia and advanced neuromonitoring. *Crit Care.* 2012;16(Suppl 2):A27.
81. Yenari MA, Han HS. Neuroprotective mechanisms of hypothermia in brain ischaemia. *Nat Rev Neurosci.* 2012;13(4):267–278.
82. Kuffler DP. Maximizing neuroprotection: where do we stand? *TherClin Risk Manag.* 2012;8:185–194.
83. Mueller Burke D, Koehler RC, Martin LJ. Rapid NMDA receptor phosphorylation and oxidative stress precede striatal neurodegeneration after hypoxic ischemia in

- newborn piglets and are attenuated with hypothermia. *Int J Dev Neurosci.* 2008;26(1):67–76.
84. Kuffler D. P. (2010). Neuroprotection by hypothermia plus alkalinization of dorsal root ganglia neurons through ischemia. *Ann. N. Y. Acad Sci.* 1199 158–163.
  85. Tveita T, Sieck GC. Physiological Impact of Hypothermia: The Good, the Bad, and the Ugly. *Physiology (Bethesda).* 2022;37(2):69-87.
  86. Mattson MP, Culmsee C, Yu ZF. Apoptotic and antiapoptotic mechanisms in stroke. *Cell Tissue Res.* 2000;301(1):173-187.
  87. Ji X, Luo Y, Ling F, et al. Mild hypothermia diminishes oxidative DNA damage and pro-death signaling events after cerebral ischemia: a mechanism for neuroprotection. *Front Biosci.* 2007;12:1737-1747.
  88. Lin Y, Wen L. Inflammatory response following diffuse axonal injury. *Int J Med Sci.* 2013;10(5):515–521.
  89. Matsui T, Kakeda T. IL-10 production is reduced by hypothermia but augmented by hyperthermia in rat microglia. *J Neurotrauma.* 2008;25(6):709-715.
  90. Yenari MA, Han HS. Neuroprotective mechanisms of hypothermia in brain ischaemia. *Nat Rev Neurosci.* 2012;13(4):267-278.
  91. González-Ibarra FP, Varon J, López-Meza EG. Therapeutic hypothermia: critical review of the molecular mechanisms of action. *Front Neurol.* 2011;2:4.
  92. Kernie SG, Parent JM: Forebrain neurogenesis after focal ischemic and traumatic brain injury. *Neurobiol Dis.* 2010;37:267–274.
  93. Panchal AR, Bartos JA, Cabañas JG, et al. Part 3: Adult basic and advanced life support: 2020 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation.* 2020;142(16\_suppl\_2):S366–468.
  94. Nolan JP, Sandroni C, Böttiger BW, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine guidelines 2021: post-resuscitation care. *Intensive Care Med.* 2021;47(4):369–421.
  95. Dankiewicz J, Cronberg T, Lilja G, et al. Hypothermia versus normothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2021;384(24):2283–94.
  96. 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.

97. Ntaios G. Embolic Stroke of Undetermined Source: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(3):333-340.
98. Pierik R, Algra A, van Dijk E, et al. Distribution of Cardioembolic Stroke: A Cohort Study. *Cerebrovasc Dis.* 2020;49(1):97-104.
99. Clark DL, Penner M, Orellana-Jordan IM, et al.: Comparison of 12, 24 and 48 h of systemic hypothermia on outcome after permanent focal ischemia in rat. *Exp Neurol.* 2008;212:386–392.
100. van Asch CJ , Luitse MJ , Rinkel GJ , et al. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2010;9:167–76.
101. McGurgan IJ, Ziai WC, Werring DJ, et al. Acute intracerebral haemorrhage: diagnosis and management. *Practical Neurology.* 2021;21:128-136.
102. Yao Z, You C, He M: Effect and feasibility of therapeutic hypothermia in patients with hemorrhagic stroke: A systematic review and meta-analysis. *World neurosurgery.* 2018;111:404–412 e402.
103. Gallas S, Tuilier T, Ebrahimi V, et al. Intracranial aneurysms in sickle cell disease: Aneurysms characteristics and modalities of endovascular approach to treat these patients. *J Neuroradiol.* 2020 May;47(3):221-226.
104. Seule MA, Muroi C, Mink S, et al.: Therapeutic hypothermia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage, refractory intracranial hypertension, or cerebral vasospasm. *Neurosurgery.* 2009;64:86–92; discussion 92–83.
105. Andresen, M., Gazmuri, J.T., Marín, A. et al. Therapeutic hypothermia for acute brain injuries. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2015;23:42.
106. Arrich J, Holzer M, Havel C, et al. Hypothermia for neuroprotection in adults after car-diopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst.* 2016; Rev2: CD004128.
107. Andrews PJD, Sinclair HL, Rodriguez A, et al. Hypothermia for intracranial hypertension after traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2015;373:2403–12.
108. Finkelstein RA, Alam HB. Induced hypothermia for trauma: current research and practice. *J Intensive Care Med.* 2010;25(4):205-226.
109. Flynn LM, Rhodes J, Andrews PJ. Therapeutic hypothermia reduces intracranial pressure and partial brain oxygen tension in patients with severe

- traumatic brain injury: Preliminary data from the eurotherm3235 trial. *Therapeutic hypothermia and temperature management*. 2015;5:143–151.
110. Andrews PJ, Harris BA, Murray GD: Hypothermia for intracranial hypertension after traumatic brain injury. *The New England journal of medicine*. 2016;374:1385.
111. Martirosyan NL, Patel AA, Carotenuto A, et al. The role of therapeutic hypothermia in the management of acute spinal cord injury. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2017;154:79–88.
112. Ahmad FU, Wang MY, Levi AD. Hypothermia for acute spinal cord injury--a review. *World neurosurgery*. 2014;82:207–214.
113. Belur AD, Sedhai YR, Truesdell AG, et al. Targeted Temperature Management in Cardiac Arrest: An Updated Narrative Review. *CardiolTher*. 2023;12(1):65-84.
114. So HY. Therapeutic hypothermia. *Korean J Anesthesiol*. 2010;59(5):299-304.
115. Dhillon G, Gopal PB, Kamat AS, et al. Induced hypothermia for trauma-related ARDS. *Indian J Crit Care Med*. 2015;19(6):353-355.
116. Wallner B, Schenk B, Hermann M, et al. Hypothermia-Associated Coagulopathy: A Comparison of Viscoelastic Monitoring, Platelet Function, and Real Time Live Confocal Microscopy at Low Blood Temperatures, an in vitro Experimental Study. *Front Physiol*. 2020;11:843.
117. Kirkegaard H, Grejs AM, Gudbjerg S, et al. Electrolyte profiles with induced hypothermia: A sub study of a clinical trial evaluating the duration of hypothermia after cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2022;66(5):615-624.
118. Nunnally ME, Jaeschke R, Bellingan GJ, et al. Targeted temperature management in critical care: a report and recommendations from five professional societies. *Crit Care Med*. 2011;39(5):1113–1125.
119. Hunter BR, Ellender TJ. Targeted temperature management in emergency medicine: current perspectives. *Open Access Emerg Med*. 2015;7:69-77.
120. Merchant RM, Abella BS, Peberdy MA, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: unintentional overcooling is common using ice packs and conventional cooling blankets. *Crit Care Med*. 2006;34(12 Suppl):S490–S494.
121. Kliegel A, Janata A, Wandaller C, et al. Cold infusions alone are effective for induction of therapeutic hypothermia but do not keep patients cool after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2007;73:46–53.

122. Varon J, Acosta P, Wintz R, et al. Unusual side effect from hydrogel pads during therapeutic hypothermia. *Resuscitation*. 2008;78:248–9.
123. Lyden PD, Allgren RL, Ng K, et al. Intravascular cooling in the treatment of stroke (ICTuS): early clinical experience. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2005;14(3):107–114.
124. Liu K, Khan H, Geng X, et al: Pharmacological hypothermia: A potential for future stroke therapy? *Neurol Res*. 2016;38:478–490.
125. Bisht A, Gopinath A, Cheema AH, et al. Targeted Temperature Management After Cardiac Arrest: A Systematic Review. *Cureus*. 2022;14(9):e29016.
126. Hoedemaekers CW, Ezzahti M, Gerritsen A, et al. Comparison of cooling methods to induce and maintain normo- and hypothermia in intensive care unit patients: a prospective intervention study. *Crit Care*. 2007;11(4):R91.
127. Paul M, Bougouin W, Dumas F, et al. Comparison of two sedation regimens during targeted temperature management after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2018;07(128):204–210.
128. Choi HA, Ko SB, Presciutti M, et al. Prevention of shivering during therapeutic temperature modulation: the Columbia anti-shivering protocol. *Neurocrit Care*. 2011;14(3):389–394.
129. Lee BK, Cho IS, Oh JS, et al. Continuous neuromuscular blockade infusion for out-of-hospital cardiac arrest patients treated with targeted temperature management: a multicenter randomized controlled trial. *PLoS One*. 2018;13(12):e0209327.
130. Donnino MW, Andersen LW, Berg KM, et al. Temperature Management After Cardiac Arrest: An Advisory Statement by the Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation and the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee and the Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation. *Resuscitation*. 2016;98:97-104.
131. Silverman MG, Scirica BM. Cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(4):337–344.
132. Nayeri A, Gluck H, Farber-Eger E, et al. Temporal pattern and prognostic significance of hypokalemia in patients undergoing targeted temperature management following cardiac arrest. *Am J Cardiol*. 2017;120(7):1110–1113.

133. Salinas P, Lopez-de-Sa E, Pena-Conde L, et al. Electrocardiographic changes during induced therapeutic hypothermia in comatose survivors after cardiac arrest. *World J Cardiol.* 2015;7(7):423–430.
134. Polderman K, Ingeborg HF. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: Practical considerations, side effects, and cooling methods. *Critical Care Medicine.* 2009;37: 1101-1120.
135. Schefold JC, Storm C, Joerres A, et al. Mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest and the risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2009;132:387-91.
136. Zhu GW, Wang F, Liu WG. Classification and prediction of outcome in traumatic brain injury based on computed tomographic imaging. *J Int Med Res.* 2009 -;37:983-95.
137. Foreman BP, Caesar RR, Parks J, et al. Usefulness of the abbreviated injury score and the injury severity score in comparison to the Glasgow Coma Scale in predicting outcome after traumatic brain injury. *J Trauma.* 2007;62:946-50.
138. Alexiou GA, Lianos G, Fotakopoulos G, et al. Admission glucose and coagulopathy occurrence in patients with traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2014;28(4):438-41.
139. Van Beek JG, Mushkudiani NA, Steyerberg EW, et al. Prognostic value of admission laboratory parameters in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma.* 2007 Feb;24(2):315-28.
140. Gul HF, Dolanbay T, Simsek AT, et al. Evaluation of Blood Urea, Creatinine, and Glucose Levels as Biochemical Indicators of the Type and Severity of Traumatic Brain Injury. *Turk Neurosurg.* 2021;31(3):333-338.
141. Gan ZS, Stein SC, Swanson R, et al. Blood Biomarkers for Traumatic Brain Injury: A Quantitative Assessment of Diagnostic and Prognostic Accuracy. *Front Neurol.* 2019;10:446.
142. McMahon PJ, Panczykowski DM, Yue JK, et al. TRACK-TBI Investigators. Measurement of the glial fibrillary acidic protein and its breakdown products GFAP-BDP biomarker for the detection of traumatic brain injury compared to computed tomography and magnetic resonance imaging. *J Neurotrauma.* 2015;32:527-33.

143. Appelros P, Nydevik I, Viitanen M. Poor Outcome After First-Ever Stroke. Predictors for Death, Dependency, and Recurrent Stroke Within the First Year. *Stroke*. 2003;34:122–126.
144. Elsheikh, W.M., Alahmar, I.E., Salem, G.M. et al. New stroke prognostic factors. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg*. 2020;56:58.
145. Maas AI, Menon DK, Lingsma HF, et al. Re-orientation of clinical research in traumatic brain injury: report of an international workshop on comparative effectiveness research. *J Neurotrauma*. 2012;29(1):32-46.
146. Chiu AW, Hinson HE. Future directions for hypothermia following severe traumatic brain injury. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017;38:768–774.
147. Sun YJ, Zhang ZY, Fan B, et al. Neuroprotection by Therapeutic Hypothermia. *Front Neurosci*. 2019;13:586.
148. De Rosa S, De Cal M, Joannidis M, et al. The effect of whole-body cooling on renal function in post-cardiac arrest patients. *BMC Nephrol*. 2017;18:376.
149. Winkelmann M, Soechtig W, Macke C, et al. Accidental hypothermia as an independent risk factor of poor neurological outcome in older multiply injured patients with severe traumatic brain injury: a matched pair analysis. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2019;45:255-261.
150. Martin RS, Kilgo PD, Miller PR, et al. Injury-associated hypothermia: an analysis of the 2004 National Trauma Data Bank. *Shock*. 2005;24:114-8.
151. Ireland S, Endacott R, Cameron P, et al. The incidence and significance of accidental hypothermia in major trauma--a prospective observational study. *Resuscitation*. 2011;82:300-6.
152. Jurkovich GJ, Greiser WB, Luterman A, et al. Hypothermia in trauma victims: an ominous predictor of survival. *J Trauma*. 1987;27:1019-24.
153. Rossi S, Roncati Zanier E, Mauri I, et al. Brain temperature, body core temperature and intracranial pressure in acute cerebral damage. *JNeurolNeurosurgPsychiatry*. 2001;71:448-54.
154. Clifton GL, Valadka A, Zygun D, et al. Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia II): a randomised trial. *Lancet Neurol*. 2011;10(2):131-139.
155. Rubiano AM, Sanchez AI, Estebanez G, et al. The effect of admission spontaneous hypothermia on patients with severe traumatic brain injury. *Injury*. 2013;44(9):1219-1225.

156. Böhm JK, Güting H, Thorn S, et al. CENTER-TBI Participants and Investigators. Global Characterisation of Coagulopathy in Isolated Traumatic Brain Injury (iTBI): A CENTER-TBI Analysis. *Neurocrit Care*. 2021;35:184-196.
157. Sabouri E, Majdi A, Jangjui P, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Traumatic Brain Injury: A Review Study. *World Neurosurg*. 2020;140:142-147.
158. Dolmans RGF, Hulsbergen AFC, Gormley WB, et al. Routine Blood Tests for Severe Traumatic Brain Injury: Can They Predict Outcomes? *World Neurosurg*. 2020;136:e60-e67.
159. Lelubre C, Bouzat P, Crippa IA, et al. Anemia management after acute brain injury. *Crit Care*. 2016;20:152.
160. Sekhon MS, McLean N, Henderson WR, et al. Association of hemoglobin concentration and mortality in critically ill patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care*. 2012;16:R128.
161. Gul HF, Dolanbay T, Simsek AT, et al. Evaluation of Blood Urea, Creatinine, and Glucose Levels as Biochemical Indicators of the Type and Severity of Traumatic Brain Injury. *Turk Neurosurg*. 2021;31:333-338.
162. Pin-On P, Saringkarinkul A, Punjasawadwong Y, et al. Serum electrolyte imbalance and prognostic factors of postoperative death in adult traumatic brain injury patients: A prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e13081.
163. Zuhroidah I, DewiNastiti A, Huda N, et al. Correlation between respiratory frequency (rr) and outcome in head injury patients in emergency room of bangil hospital, pasuruan district. *Nurse Health J. Keperawatan*. 2018;7:148–151.
164. Chakraborty S, Skolnick B, Narayan RK. Neuroprotection trials in traumatic brain injury. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep*. 2016;16:29.
165. Bae IS, Chun HJ, Yi HJ, et al. Modified Glasgow Coma Scale Using Serum Factors as a Prognostic Model in Traumatic Brain Injury. *World Neurosurg*. 2019;126:e959-e964.
166. Böhm JK, Güting H, Thorn S, et al. CENTER-TBI Participants and Investigators. Global Characterisation of Coagulopathy in Isolated Traumatic Brain Injury (iTBI): A CENTER-TBI Analysis. *Neurocrit Care*. 2021;35:184-196.
167. Herbert JP, Guillotte AR, Hammer RD, et al. Coagulopathy in the setting of mild traumatic brain injury: truths and consequences. *Brain Sci*. 2017;7:E92,



168. Sabouri E, Majdi A, Jangjui P, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Traumatic Brain Injury: A Review Study. *World Neurosurg.* 2020;140:142-147.
169. Alexiou GA, Tzima A, Lianos GD, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in the prediction of coagulopathy in traumatic brain injury. *Biomark Med.* 2022;16:163-168.
170. Corbett JM, Ho KM, Honeybul S. Prognostic significance of abnormal hematological parameters in severe traumatic brain injury requiring decompressive craniectomy. *J Neurosurg.* 2019;132:545-551.