

Αντιμετώπιση ενδοκράνιας υπέρτασης

Σχιζοδήμος Θ¹ MD, Ιασωνίδου Χ¹ MD, Σουλούντση Β² MD, Καπραβέλος Ν² MD.

ABSTRACT

Management of intracranial hypertension

Schizodimos Th, Iasonidou Ch, Soulountsi V, Kapravelos N

Intracranial hypertension (IH) is currently managed in the intensive care unit with a combined medical – surgical approach. Progress in monitoring and in understanding pathophysiological mechanisms of IH could change current management in the intensive care unit, enabling targeted interventions that could ultimately improve outcomes. The prevention of secondary brain damage from raised intracranial pressure (ICP) is the central focus of neurologic intensive care. The primary goal of ICP management is to maintain ICP below 22 mmHg and cerebral pressure perfusion (CPP) above 60 mmHg. Optimization of oxygenation and cerebral blood flow (systolic blood pressure greater than 110 mm Hg) are essential. The use of positive end-expiratory pressure (PEEP) can increase intrathoracic pressure, thereby potentially increasing ICP by impeding venous drainage. Maintenance of euvolemia and strict monitoring of fluid balance are necessary. Several commonly described measures may be effective in reducing raised ICP such as keeping the patient's head neutral and elevated at 15 to 30° as these optimize venous drainage. Proper muscle relaxation, adequate analgesia and sedation depth could further minimize elevation of ICP by reducing metabolic demand, ventilator asynchrony, venous congestion, and the sympathetic responses of hypertension and tachycardia. Fever increases brain metabolism and should be treated aggressively. Prophylactic antiepileptic medications should be considered only for traumatic brain injury. Dexamethasone and other steroids should not be used for treatment of IH, except in tumor patients. Hyperventilation should be limited to emergency management of life-threatening raised ICP until other methods of managing IH are available as it can acutely and reliably lower ICP and PaCO₂. Hyperosmolar therapy is the principal medical management strategy for elevated ICP. Therapeutic strategies involve

¹Β' Μ.Ε.Θ Γ.Π.Ν «Γ.ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ»,
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ
²Α' Μ.Ε.Θ Γ.Π.Ν «Γ.ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ»,
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ.

the use of mannitol or hypertonic saline. Mannitol is often considered the gold-standard therapy for medical management of IH but the preponderance of

current evidence suggests that hypertonic saline could be. Failure of other conservative measures to control ICP should prompt consideration of the initiation of pentobarbital infusion. Aggressive strategies, like surgical decompression or hypothermia, carefully tested, have controversial effects on outcome. Decompressive craniectomy is indicated for massive ischemic stroke as it improved the survival rate and Glasgow outcome scale. Placement of an external ventricular drain should be considered in patients with moderately sized ventricles and signs and symptoms of raised ICP.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ενδοκράνια υπέρταση (Intracranial Hypertension, IH) αποτελεί συχνό κλινικό πρόβλημα στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (Μ.Ε.Θ.), που απαιτεί άμεση και επείγουσα αντιμετώπιση. Η πρόοδος στην παρακολούθηση και την κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της IH επιτρέπει την εφαρμογή στοχευμένων παρεμβάσεων, με σκοπό τη βελτίωση της έκβασης αυτών των ασθενών. Αν και η αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς αιτίας της IH συνιστά τη βασική αρχική προσέγγιση, στη Μ.Ε.Θ. όλες οι προσπάθειες θα πρέπει να εστιάζονται στην πρόληψη της δευτερογενούς βλάβης του εγκεφάλου.

Η πρόληψη, η ανίχνευση και η αντιμετώπιση της δευτερογενούς βλάβης του εγκεφάλου αποτελούν προτεραιότητες υψίστης σημασίας για την κλινική έκβαση των ασθενών. Στη δευτερογενή εγκεφαλική βλάβη ενεργοποιούνται πολλαπλές μοριακές και κυτταρικές οδοί^{1,2}. Έτσι, μεταβολές στη διαπερατότητα των ιόντων, η απελευθέρωση διεγερτικών νευροδιαβιβαστών και η αυξημένη συσσώρευση ελευθέρων ριζών προκαλούν μιτοχονδριακή δυσλειτουργία.

Η αυξημένη ενδοκράνια πίεση ενεργοποιεί περαιτέρω ενεργειακά ελλείμματα και διαδικασίες νέκρωσης και απόπτωσης. Αυτές οι μοριακές και κυτταρικές αλλαγές θα μπορούσαν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη κυτταροτοξικού ή αγγειογενούς εγκεφαλικού οιδήματος και διαταραχή της αυτορρύθμισης, με αποτέλεσμα αύξηση του όγκου των ενδοκράνιων συστατικών λόγω αγγειοδιαστολής ή συσσώρευσης ύδατος ή και των δύο³. Η δευτερογενής εγκεφαλική βλάβη είναι προβλέψιμη και αντιμετωπίσιμη και μπορεί να είναι απόρροια εξωκρανιακών (π.χ. υποξία, υπερκαπνία, αρτηριακή υπόταση, πυρετός) ή ενδοκρανιακών (π.χ. αιματώματα, θλάσεις, επιληπτικές κρίσεις) παραγόντων. Πράγματι, η υποξία και η αρτηριακή υπόταση ενεργοποιούν το σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS), το οποίο μπορεί να επιδεινώσει περαιτέρω την ανάπτυξη δευτερογενούς βλάβης⁴. Το τραύμα επηρεάζει άμεσα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (ΑΕΦ), με αύξηση της διαπερατότητάς του, ευνοώντας το σχηματισμό αγγειογενούς οιδήματος και την ενεργοποίηση

μιας προφλεγμονώδους κατάστασης⁵. Οι επιληπτικές κρίσεις μπορούν να επιδεινώσουν την ανισορροπία μεταξύ κατανάλωσης και παροχής ενέργειας⁶. Ο έλεγχος όλων αυτών των μεταβλητών έχει φανεί ότι βελτιώνει τόσο τη νευρολογική όσο και τη λειτουργική έκβαση των ασθενών⁷.

Παθοφυσιολογικά, η αντιμετώπιση της αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης (Intracranial Pressure, ICP) εστιάζεται σε τέσσερις βασικούς άξονες:

- τον έλεγχο και τη διαχείριση της αγγειοδραστικότητας, της εγκεφαλικής αιματικής ροής (Cerebral Blood Flow, CBF) και της σύζευξης ροής - μεταβολισμού (flow-metabolism coupling)
- την αντιμετώπιση της ωσμωτικής κλίσης αίματος / εγκεφάλου
- τη μείωση του μεταβολικού ρυθμού κατανάλωσης οξυγόνου στον εγκεφαλικό ιστό
- τις φυσικές/χειρουργικές διαδικασίες που επηρεάζουν την ενδοκράνια ενδοτικότητα

Με βάση τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες για την κρανιοεγκεφαλική κάκωση (ΚΕΚ)⁸, πρωταρχικός στόχος της αντιμετώπισης της ενδοκράνιας υπέρτασης είναι η διατήρηση της ICP κάτω από 22 mmHg και της εγκεφαλικής πίεσης άρδευσης (Cerebral Pressure Perfusion, CPP) πάνω από 60 mmHg. Η επίτευξη αυτών

των στόχων μπορεί να αποδειχθεί σωτήρια για τη βιωσιμότητα του εγκεφάλου. Τα θεραπευτικά μέτρα για την ΙΗ διακρίνονται στα γενικά προφυλακτικά μέτρα και σε αυτά που εφαρμόζονται στην οξεία φάση, με στόχο την επείγουσα μείωση της ICP και τη βελτιστοποίηση της CPP.

ΓΕΝΙΚΑ ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ

Σημαντικό κομμάτι της θεραπευτικής προσέγγισης της ΙΗ αποτελούν τα γενικά προφυλακτικά μέτρα, που στοχεύουν στη βελτιστοποίηση διαφόρων παραμέτρων⁹ και αναγράφονται στον Πίνακα 1.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Αντιμετώπιση ενδοκράνιας υπέρτασης - Γενικά προφυλακτικά μέτρα

Γενικά προφυλακτικά μέτρα
<u>Διασωλήνωση και μηχανικός αερισμός, αποφυγή υποξίας και υπερκαπνίας</u>
<u>Βελτιστοποίηση αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) - εγκεφαλικής πίεσης άρδευσης (CPP)</u>
<u>Ερεισίνωτο κλίνης στις 30°, κεφαλή ασθενούς σε μέση θέση</u>
<u>Έλεγχος πυρετού</u>
<u>Γλυκαιμικός έλεγχος</u>
<u>Προφύλαξη από επιληπτικές κρίσεις</u>

Διασωλήνωση και μηχανικός αερισμός

Έγκαιρη και ταχεία διασωλήνωση και μηχανικός αερισμός θα πρέπει να εφαρμόζονται σε κωματώδεις ασθενείς με ΙΗ. Αυτό θα βοηθήσει και στον έλεγχο παραγόντων που μπορεί να επιδεινώσουν την ICP, όπως οι επιληπτικές κρίσεις και η διέγερση. Κατά τη διάρκεια της διασωλήνωσης θα πρέπει να επιτυγχάνεται ικανοποιητικό βάθος καταστολής και κατάργηση αντανακλαστικών, όπως ο βήχας και ο έμετος.

Ο μηχανικός αερισμός που εφαρμόζεται θα πρέπει να στοχεύει στην αποφυγή της υποξαιμίας, της υπερκαπνίας και της υποκαπνίας. Η υποξαιμία και η υπερκαπνία θα πρέπει να αποφεύγονται λόγω της γραμμικής αύξησης της CBF και, κατά συνέπεια, της ICP. Αντίθετα, η υποκαπνία, λόγω πρόκλησης εγκεφαλικής αγγειοσύσπασης, οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο ισχαιμίας. Συνεπώς, η PCO₂ θα πρέπει να διατηρείται σε τιμές μεταξύ 35 και 40 mmHg.

Η χρήση θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (Positive End-Expiratory Pressure, PEEP) κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού σε ασθενείς με εγκεφαλική βλάβη ενέχει τον κίνδυνο αύξησης της ICP και μείωσης της CPP¹⁰, λόγω αύξησης της ενδοθωρακικής πίεσης και μείωσης της εγκεφαλικής φλεβικής παροχέτευσης από την άνω κοίλη φλέβα. Ωστόσο, σε κλινικές μελέτες, οι επιδράσεις αυτές εμφανίστηκαν μόνο κατά την εφαρμογή PEEP > 15 cmH₂O σε υπογκαιμικούς ασθενείς^{11,12}. Οι Caricato et al.¹³

συμπέραναν ότι το επίπεδο της εφαρμοζόμενης PEEP δεν είχε καμία επίδραση στο ενδοκράνιο σύστημα σε ασθενείς με χαμηλή ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος. Επίσης, υπάρχουν δεδομένα^{14,15} που υποστηρίζουν ότι η επίδραση της PEEP στην ICP εξαρτάται από το αν αυτή προκαλεί κυψελιδική υπερδιάταση ή επιστράτευση. Συγκεκριμένα, αν η PEEP δεν επιτυγχάνει αποτελεσματική κυψελιδική επιστράτευση, αλλά προκαλεί υπερδιάταση, επιφέρει σημαντική αύξηση της ICP, λόγω παρεμπόδισης της εγκεφαλικής φλεβικής επιστροφής¹⁵.

Βελτιστοποίηση αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) - εγκεφαλικής πίεσης άρδευσης (CPP)

Κατά την παρακολούθηση της ΑΠ θα πρέπει να αποφεύγεται η υπόταση, διότι αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για κακή έκβαση στους ασθενείς με εγκεφαλική βλάβη¹⁶. Οι επιπτώσεις της χαμηλής ΑΠ καθορίζονται από την κατάσταση αυτορρύθμισης του εγκεφάλου. Σε ασθενείς με ακέραια αυτορρύθμιση, η υπόταση προκαλεί εγκεφαλική αγγειοδιαστολή και αύξηση του εγκεφαλικού όγκου αίματος (Cerebral Blood Volume, CBV). Αντίθετα, σε ασθενείς με διαταραχή της αυτορρύθμισης, η υπόταση οδηγεί σε εγκεφαλική ισχαιμία λόγω μείωσης της CPP. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με σοβαρή ΚΕΚ εμφανίζουν υπόταση, ακόμη και σε απουσία αιμορραγίας. Αυτό θεωρείται επακόλουθο τόσο της χορηγούμενης καταστολής / αναλγησίας όσο και του σοβαρού SIRS. Το

SIRS επάγεται από το τραύμα και αυξάνει την ενδοθηλιακή διαπερατότητα, ευνοώντας ταυτόχρονα τη μετακίνηση και απώλεια όγκου στον «τρίτο χώρο»¹⁷. Η υποογκαιμία αυτή μπορεί να οδηγήσει σε ανεπαρκή CPP και επακόλουθη αύξηση της ICP¹⁸.

Σύμφωνα με μεγάλη αναδρομική μελέτη 15733 ασθενών με μεμονωμένη μέτρια ή σοβαρή ΚΕΚ, υποτασικοί θα πρέπει να θεωρούνται οι ασθενείς με συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) < 110 mmHg¹⁹. Οι κατευθυντήριες οδηγίες του Ιδρύματος Εγκεφαλικού Τραύματος (Brain Trauma Foundation, BTF)⁸ προτείνουν τη διατήρηση ΣΑΠ \geq 100 mmHg σε ασθενείς 50 ως 69 ετών ή \geq 110 mmHg σε ασθενείς 15 ως 49 ή > 70 ετών, για μείωση της θνητότητας και βελτίωση της έκβασης.

Για την πρόληψη της υποογκαιμίας – υπότασης είναι απαραίτητη η αυστηρή παρακολούθηση του ισοζυγίου υγρών. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο ισότονα υγρά και να αποφεύγονται αυστηρά τα υπότονα, όπως D/W5% ή N/S0.45%. Θα πρέπει, επίσης, να αντιστρέφεται επιθετικά η συστηματική υποοσμωτικότητα (< 280 mOsm/L)²⁰. Όσον αφορά τον τύπο των υγρών (κρυσταλλοειδή vs κολλοειδή), η βέλτιστη επιλογή παραμένει αμφιλεγόμενη. Ωστόσο, η μελέτη SAFE²¹ που αφορούσε 460 ασθενείς με ΚΕΚ και συνέκρινε την αλβουμίνη με τον φυσιολογικό ορό, ως υγρά ανάνηψης, κατέληξε ότι η πρώτη μπορεί να είναι επιβλαβής και θα

πρέπει να αποφεύγεται, καθώς σχετίστηκε με υψηλότερη θνητότητα.

Σε αυξημένη μέση ΑΠ (ΜΑΠ > 110 mmHg) και ICP > 20 mmHg, χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στη μείωση της ΜΑΠ έτσι, ώστε να μην ελαττωθεί σημαντικά η CPP. Γι' αυτό, προτείνεται η χρήση βραχείας δράσης τιλοποιούμενων παραγόντων, όπως η λαβεταλόλη και η νικαρδιπίνη²². Στην αυτόματη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (Intracerebral hemorrhage, ICH), με βάση τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες²³, συνιστάται η χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων, αν η ΣΑΠ είναι > 150 mmHg, καθώς έχει συσχετιστεί με βελτίωση της λειτουργικής έκβασης.

Αντικείμενο διχογνωμίας αποτελεί η ιδανική τιμή - στόχος για τη CPP. Η ελάχιστη τιμή CPP, που απαιτείται για την πρόληψη εγκεφαλικής ισχαιμίας, είναι γενικά αποδεκτή στα 50-60 mmHg²⁴. Ωστόσο, υπάρχουν δύο διαφορετικές προσεγγίσεις για το κατά πόσον η CPP θα πρέπει να διατηρείται σε υψηλότερο ή χαμηλότερο επίπεδο. Η θεωρία του Rosner (Rosner concept)²⁵ υποστηρίζει μια αυξημένη ΜΑΠ, με στόχο μια υψηλότερη τιμή CPP για τη διατήρηση επαρκούς CBF. Σε αντιδιαστολή, η θεωρία του Lund (Lund concept)²⁶ υποστηρίζει την ελάττωση των αντιστάσεων και της ενδαγγειακής υδροστατικής πίεσης και τη μείωση του CBV, αυξάνοντας έτσι τη CBF και καθιστώντας αποδεκτή μια χαμηλότερη CPP. Σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες για

την ΚΕΚ⁸, συνιστάται διατήρηση της CPP μεταξύ 60 και 70 mmHg, δεδομένου ότι έχει συσχετιστεί με βελτιωμένη επιβίωση και έκβαση. Ωστόσο, ερωτηματικά φαίνεται να υπάρχουν σχετικά με το ελάχιστο όριο βέλτιστης CPP, καθώς αυτό μπορεί να εξαρτάται από την κατάσταση αυτορρύθμισης του ασθενούς. Παράλληλα, επιθετικές προσπάθειες για διατήρηση της CPP > 70 mmHg με υγρά και αγγειοσπαστικά θα πρέπει να αποφεύγονται, λόγω του κινδύνου εμφάνισης συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS). Εξάλλου, η υπέρμετρη αύξηση της CPP αυξάνει την υδροστατική πίεση των τριχοειδών κατά μήκος του ΑΕΦ και ευνοεί το σχηματισμό οιδήματος²⁷. Αξίζει, λοιπόν, να σημειωθεί ότι η ιδανική CPP εξαρτάται από τις ιδιαιτερότητες του κάθε ασθενούς και θα πρέπει να εξατομικεύεται, με βάση την πολυπαραγοντική νευροπαρακολούθηση. Προηγμένες τεχνικές παρακολούθησης, όπως η παρακολούθηση οξυγόνου του εγκεφαλικού ιστού, η οξυμετρία του σφαγιτιδικού βολβού, το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (HEΓ) και η μικροδιάλυση, μπορούν τελικά να επιτρέψουν στους κλινικούς ιατρούς να ρυθμίσουν με ακρίβεια τη CPP, με βάση τις ειδικές φυσιολογικές συνθήκες σε έναν συγκεκριμένο ασθενή σε μια δεδομένη χρονική στιγμή.

Θέση σώματος

Το ερεισίνωτο της κλίνης θα πρέπει να διατηρείται στις 30° και η κεφαλή του ασθενούς να

παραμένει σε μέση θέση, ώστε να μη συμπιέζεται η έσω σφαγίτιδα και να διευκολύνεται η εγκεφαλική φλεβική παροχέτευση. Η ανύψωση της κεφαλής μπορεί να μειώσει την ICP, χωρίς δυσμενείς επιπτώσεις είτε στη CBF είτε στη CPP²⁸. Ωστόσο, ανύψωση της κεφαλής μεγαλύτερη από 45° θα πρέπει γενικά να αποφεύγεται, αφού μπορεί να εμφανιστούν παράδοξες αυξήσεις στην ICP, ως απάντηση στην υπερβολική μείωση της CPP²⁹. Σημαντικοί χειρισμοί, που προφυλάσσουν από την αύξηση της ICP, περιλαμβάνουν τη μείωση της υπερβολικής κάμψης ή περιστροφής του τραχήλου, την αποφυγή άσκησης πίεσης στον τράχηλο από συσκευές και την ελαχιστοποίηση των ερεθισμάτων που θα μπορούσαν να προκαλέσουν αντιδράσεις βήχα και Valsalva, όπως η ενδοτραχειακή αναρρόφηση²⁰.

Έλεγχος θερμοκρασίας

Στη δέσμη των προφυλακτικών μέτρων για την αντιμετώπιση της ΙΗ συμπεριλαμβάνεται ο έλεγχος του πυρετού. Ως γνωστόν, η αύξηση της θερμοκρασίας επηρεάζει την ICP, μέσω αύξησης των μεταβολικών απαιτήσεων του εγκεφάλου και της CBF³⁰. Έχει φανεί ότι οι ασθενείς με ICH, που αναπτύσσουν θερμοκρασία σώματος μεγαλύτερη από 37,5 °C εντός των πρώτων 72 ωρών, παρουσιάζουν σημαντικά χειρότερη έκβαση³¹. Επιπλέον, οι Stocchetti et al σε μεταγενέστερη μελέτη 110 ασθενών με ΚΕΚ έδειξαν ότι πυρετός μέσα στην πρώτη εβδομάδα

σχετίστηκε με αυξημένη ICP, σημαντική νευρολογική βλάβη και παρατεταμένη παραμονή στη ΜΕΘ³². Λόγω της επιβλαβούς δράσης της θερμοκρασίας στο εγκεφαλικό παρέγχυμα, συνιστάται αυτή να μην υπερβαίνει τους 37°C. Για το σκοπό αυτό, στον ασθενή με εγκεφαλική βλάβη θα πρέπει να εφαρμόζονται πρώιμα επιθετικά μέτρα για τον έλεγχο της θερμοκρασίας. Σ' αυτά συμπεριλαμβάνονται τα ενδοφλέβια και από του στόματος αντιπυρετικά φάρμακα, ο έλεγχος της θερμοκρασίας δωματίου και οι ψυκτικές κουβέρτες ή επιθέματα. Σε γαλλική μελέτη, που αφορούσε ασθενείς με σηπτικό σοκ, βρέθηκε ότι ο έλεγχος του πυρετού μέσω εξωτερικής ψύξης ήταν ασφαλής και μείωσε τόσο τις ανάγκες σε αγγειοσυσπαστικά φάρμακα όσο και την πρώιμη θνητότητα³³. Όσον αφορά την πρώιμη επαγωγή υποθερμίας ως πρωταρχική νευροπροστατευτική στρατηγική σε ασθενείς με σοβαρή ΚΕΚ, πρόσφατη τυχαίοποιημένη, πολυκεντρική κλινική μελέτη³⁴ δεν επιβεβαίωσε τη χρησιμότητά της. Έτσι, οι κατευθυντήριες οδηγίες για την ΚΕΚ⁸ δε συνιστούν την πρώιμη (εντός 2,5 ωρών), μικρής διάρκειας (48 ώρες μετά τον τραυματισμό), προφυλακτική υποθερμία για τη βελτίωση της έκβασης σε ασθενείς με διάχυτη εγκεφαλική βλάβη.

Γλυκαιμικός έλεγχος

Η υπεργλυκαιμία σχετίζεται με φτωχή έκβαση στους ασθενείς με εγκεφαλική βλάβη^{35,36}. Ωστόσο, εξακολουθεί να παραμένει ασαφές ποιες

είναι οι βέλτιστες τιμές γλυκόζης αίματος (Blood Glucose, BG). Αρχικά, οι van den Berghe et al³⁷ έδειξαν ότι φυσιολογικά επίπεδα BG μεταξύ 80 και 110 mg/dL σχετίστηκαν με μειωμένη νοσηρότητα και θνητότητα, μείωση της νοσηλείας και της σχέσης κόστους - αποτελεσματικότητας. Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν σε μεταγενέστερες μελέτες³⁸⁻⁴⁰. Έτσι, οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς⁴¹ προτείνουν να αποφεύγονται τιμές BG < 100 mg/dL κατά τη διάρκεια της έγχυσης ινσουλίνης στους ασθενείς με εγκεφαλική βλάβη. Επιπλέον, στους περισσότερους ασθενείς με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία, ανευρυσματική υπαραχνοειδή αιμορραγία ή ΚΕΚ προτείνουν την έναρξη θεραπείας με ινσουλίνη σε BG ≥ 150 mg/dL, τιλοποιούμενης, με απόλυτο στόχο τιμές BG < 180 mg/dL⁴¹.

Προφύλαξη από επιληπτικές κρίσεις

Οι επιληπτικές κρίσεις μπορούν να επιδεινώσουν την ΙΗ, μέσω αύξησης του εγκεφαλικού ρυθμού μεταβολισμού του οξυγόνου (Cerebral Metabolic Rate of Oxygen, CMRO₂) και της CBF. Οι ασθενείς με οξεία εγκεφαλική βλάβη εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο επιληπτικών κρίσεων, λόγω μείωσης της ουδού των επιληπτικών εκφορτίσεων από τις υποκείμενες δομικές και λειτουργικές βλάβες. Αντικείμενο μελέ-

της αποτέλεσε για τους ερευνητές η χορήγηση προφυλακτικής αντιεπιληπτικής αγωγής για την πρόληψη της δευτερογενούς εγκεφαλικής βλάβης. Οι Temkin et al⁴² σε τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη εξέτασαν το ρόλο της φαινυτοΐνης στην πρόληψη των πρώιμων και όψιμων μετατραυματικών επιληπτικών κρίσεων (Post-Traumatic Seizures, PTS). Τα αποτελέσματα έδειξαν μια στατιστικά σημαντική διαφορά στο ποσοστό των πρώιμων PTS στην ομάδα της φαινυτοΐνης, σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (3,6 vs 14,2%, $p < 0,001$). Αντίθετα, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες στο ποσοστό των PTS από την 8η ημέρα μέχρι το τέλος της παρακολούθησης. Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες του BTF⁸ συμφωνούν με αυτά τα αποτελέσματα και δε συστήνουν την προφυλακτική χρήση φαινυτοΐνης ή βαλπροϊκού για την πρόληψη των όψιμων PTS. Η φαινυτοΐνη συνιστάται για τη μείωση της επίπτωσης των πρώιμων PTS (εντός 7 ημερών από την κάκωση), όταν θεωρείται ότι το συνολικό όφελος υπερτερεί των επιπλοκών που σχετίζονται με μια τέτοια θεραπεία. Η προφυλακτική αντιεπιληπτική θεραπεία σε άλλες, πλην της ΚΕΚ, οξείες νευρολογικές καταστάσεις [π.χ. αυτόματη ICH²³, ισχαιμικό ΑΕΕ⁴³] δεν ενδείκνυται.

ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΟΞΕΙΑ ΦΑΣΗ

Οι παρεμβάσεις, που πραγματοποιούνται στην οξεία φάση, με σκοπό τη μείωση της ICP, δια-

κρίνονται σε συντηρητικές και χειρουργικές (Πίνακας 2).

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Αντιμετώπιση ενδοκράνιας υπέρτασης - Παρεμβάσεις στην οξεία φάση

<u>Συντηρητικές</u>
<u>Υπεραερισμός</u>
<u>Ωσμωτικοί παράγοντες</u>
<u>Καταστολή και αναλγησία</u>
<u>Βαρβιτουρικό κόμμα</u>
<u>Θεραπευτική υποθερμία</u>
<u>Χειρουργικές</u>
<u>Εκτομή χωροκατακτητικών βλαβών</u>
<u>Αποσυμπιεστική κρανιεκτομή</u>
<u>Παροχέτευση ΕΝΥ</u>

Υπεραερισμός

Ο υπεραερισμός αποτελεί μια αποτελεσματική και ταχεία μέθοδο αντιμετώπισης της ΙΗ. Η μείωση της PCO_2 προκαλεί αγγειοσύσπαση των εγκεφαλικών αρτηριολίων και μείωση της CBF, με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση της ICP. Το αποτέλεσμα είναι σχεδόν άμεσο, αλλά γενικά διαρκεί για λιγότερο από 24 ώρες, επειδή το pH του ΕΝΥ εξισορροπείται ταχέως στο νέο επίπεδο $PaCO_2$ ²⁴. Ωστόσο, ο παρατεταμένος, επιθετικός υπεραερισμός μπορεί να οδηγήσει σε κρίσιμη μείωση της τοπικής εγκεφαλικής αιμάτωσης και εγκεφαλική ισχαιμία, με δυνητικό αποτέλεσμα την επιδείνωση της νευρολογικής βλάβης, ιδιαίτερα τις πρώτες 24 ως 48 ώρες^{44,45}.

Επομένως, ο υπεραερισμός συνιστάται ως παροδικό μέτρο για τη μείωση της αυξημένης ICP, όπως τονίζουν και οι κατευθυντήριες οδηγίες του BTF⁸. Παράλληλα, συνιστώνται μετρήσεις του κορεσμού O₂ στη έσω σφαγίτιδα φλέβα (jugular venous oxygen saturation, SjvO₂) ή της μερικής πίεσης O₂ του εγκεφαλικού ιστού (brain tissue O₂ partial pressure, BtpO₂) για την παρακολούθηση του μεταφερόμενου O₂ (oxygen delivery, DO₂). Αξίζει, τέλος, να σημειωθεί ότι ο υπεραερισμός δεν θα πρέπει να διακόπτεται απότομα, αλλά να αποκλιμακώνεται εντός 4-6 ωρών, προκειμένου να αποφευχθεί πιθανή αγγειοδιαστολή των εγκεφαλικών αρτηριολίων και αύξηση της ICP, ως φαινόμενο εξ αναπήδησης (rebound)⁴⁶.

Θεραπεία με ωσμωτικούς παράγοντες

Η θεραπεία με ωσμωτικούς παράγοντες αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της συντηρητικής αντιμετώπισης της οξείας ΙΗ. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται συνήθως είναι η μαννιτόλη και το υπέρτονο χλωρονατριούχο διάλυμα. Οι ωσμωτικοί παράγοντες μειώνουν τον όγκο του εγκεφαλικού ιστού. Αυτό επιτυγχάνεται με τη μετακίνηση ελεύθερου ύδατος από τον εγκεφαλικό ιστό εντός της συστηματικής κυκλοφορίας και την αποβολή του, στη συνέχεια, από τους νεφρούς⁴⁷. Η ευεργετική δράση της ωσμωτικής θεραπείας απαιτεί τη διατήρηση ενός ακέραιου ΑΕΦ. Σε αντίθετη περίπτωση, όπως σε τραυματική θλάση, η διάσπαση του

ΑΕΦ επιτρέπει την εξισορρόπηση των μορίων μεταξύ αίματος και διάμεσου υγρού του εγκεφάλου. Έτσι, οι ωσμωτικοί παράγοντες ασκούν την δράση τους, σε μεγάλο βαθμό, στον εναπομείναντα φυσιολογικό εγκεφαλικό ιστό⁴⁸.

Η μαννιτόλη δρα, αυξάνοντας την ωσμωτικότητα του ορού, με αποτέλεσμα τη δημιουργία μιας ωσμωτικής κλίσης από τον διάμεσο στον ενδαγγειακό χώρο, τη μείωση του εγκεφαλικού οιδήματος και, κατά συνέπεια, της ICP. Η ισχυρή της ωσμωτική δύναμη οφείλεται στον υψηλό συντελεστή ανάκλασης που διαθέτει ($\sigma = 0,9$). Η μαννιτόλη δρα και με άλλους τρόπους, όπως η αντανακλαστική αγγειοσύσπαση των εγκεφαλικών αρτηριολίων, η βελτίωση των παραμέτρων ροής του αίματος, η μείωση της παραγωγής ENY⁴⁹ και η απορρόφηση ελεύθερων δραστικών ριζών⁵⁰. Η δράση της είναι δόσοεξαρτώμενη⁴⁹, αφού έχει αποδειχθεί θετική συσχέτιση ανάμεσα στη δόση και το μέγεθος μείωσης της ICP. Η συνιστώμενη δόση της μαννιτόλης (συνήθως 20%) για μείωση της ICP είναι 0,25 ως 1 gr/kg κάθε 6 ώρες^{51,52}, αν και δόσεις < 0,5 gr/kg, συνήθως, θεωρούνται λιγότερο αποτελεσματικές. Η ωσμωτικότητα του ορού θα πρέπει να διατηρείται μεταξύ 310 και 320 mOsm/l, μολονότι ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι και υψηλότερα επίπεδα μπορεί να είναι ασφαλή με τη δέουσα προσοχή^{48,53}. Η μαννιτόλη αποβάλλεται εξ ολοκλήρου στα ούρα και υπάρχει ο κίνδυνος οξείας σωληναριακής νέκρωσης, αν η ωσμωτικότητα του ορού

υπερβεί τα συνιστώμενα επίπεδα. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες της μαννιτόλης περιλαμβάνουν την υπόταση, τις ηλεκτρολυτικές διαταραχές (υπερκαλιαιμία, υποκαλιαιμία, υπομαγνησισαιμία, υποφωσφαταιμία) και το εγκεφαλικό οίδημα εξ αναπήδησης (rebound) μετά από παρατεταμένη χρήση της. Η μαννιτόλη αντενδείκνυται στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια⁵⁴, λόγω του κινδύνου ωσμωτικής νέφρωσης⁵⁵, πιθανό πνευμονικό οίδημα και καρδιακή ανεπάρκεια.

Το υπέρτονο χλωρονατριούχο διάλυμα χρησιμοποιείται εναλλακτικά της μαννιτόλης. Σε σύγκριση με τη μαννιτόλη, διαθέτει καλύτερο συντελεστή ανάκλασης (1,0 vs 0,9, αντίστοιχα) και, ως εκ τούτου, είναι λιγότερο ικανό να διασχίσει τον ΑΕΦ και μπορεί να έχει ισχυρότερη ωσμωτική δράση. Έτσι, μειώνει την ICP, μέσω ελάττωσης του εγκεφαλικού οιδήματος, ενώ ταυτόχρονα αυξάνει τη CPP, μέσω βελτίωσης της ΜΑΠ. Άλλοι μηχανισμοί δράσης περιλαμβάνουν την αντανακλαστική αγγειοσύσπαση των εγκεφαλικών αρτηριολίων, τη βελτίωση της ικανότητας μεταβολής του σχήματος των ερυθροκυττάρων και την ενίσχυση της μικροκυκλοφορίας, μέσω αντιφλεγμονώδους δράσης^{56,57,58}. Στη βιβλιογραφία, οι συγκεντρώσεις υπέρτονου ορού, που χρησιμοποιήθηκαν για την αντιμετώπιση της ΙΗ, ήταν από 3% ως 23,4%. Χορηγούνται συνήθως bolus δόσεις, ως απάντηση σε αυξημένη ICP, και μπορεί να επαναληφθούν όσο χρειάζεται, μέχρι, είτε η ICP

να παραμένει σε αποδεκτά επίπεδα, είτε οι συγκεντρώσεις νατρίου του ορού να αυξηθούν πάνω από τα φυσιολογικά επίπεδα (> 145-155 mEq/L)⁵⁹. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες του υπέρτονου ορού περιλαμβάνουν το rebound εγκεφαλικό οίδημα, τις ηλεκτρολυτικές διαταραχές (υποκαλιαιμία), τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, τη νεφρική ανεπάρκεια, την υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση, τη φλεβίτιδα, την παροδική υπόταση, την αιμόλυση, την ωσμωτική απομυελίνωση, την υποσκληρίδια αιμορραγία, τις επιληπτικές κρίσεις και τη μυϊκή σύσπαση⁶⁰.

Με βάση κλινικά στοιχεία, τα όσο η μαννιτόλη όσο και το υπέρτονο χλωρονατριούχο διάλυμα έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά στην οξεία ΙΗ, που συνοδεύει την ΚΕΚ, την ΙCH, την υπαραχνοειδή αιμορραγία, το ισχαιμικό ΑΕΕ και το δευτεροπαθές οίδημα από εγκεφαλικό όγκο⁶¹. Οι Kamel et al⁶² πραγματοποίησαν μια μετα-ανάλυση 5 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών (Randomized Controlled Trials, RCT), όπου συνέκριναν τους δύο ωσμωτικούς παράγοντες στην αντιμετώπιση της ΙΗ στις παραπάνω καταστάσεις. Το υπέρτονο διάλυμα φάνηκε να έχει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση της αυξημένης ICP, αλλά δεν αξιολογήθηκε η επίδραση στην κλινική έκβαση. Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν και οι Mortazavi et al⁶³, τονίζοντας την απουσία ξεκάθαρου οφέλους στη νευρολογική έκβαση. Μια πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση⁶⁴, που συ-

μπεριέλαβε 7 RCT και 191 ασθενείς, ανέδειξε, επίσης, την ανωτερότητα του υπέρτονου διαλύματος σε σύγκριση με τη μαννιτόλη στην αντιμετώπιση της αυξημένης ICP. Όσον αφορά τη θνητότητα 6 μηνών, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά, ενώ αναφέρθηκαν περιορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες. Αντίθετα, η Cochrane ανάλυση⁶⁵ συμπέρανε ότι η θεραπεία με μαννιτόλη για την ΙΗ μπορεί να έχει δυσμενή επίδραση στη θνητότητα, σε σύγκριση με το υπέρτονο διάλυμα. Αξίζει να σημειωθεί ότι, σε μελέτη των Sakellaridis et al⁶⁶, δε φάνηκε σημαντική διαφορά στο βαθμό μείωσης της ICP ή τη διάρκεια δράσης ανάμεσα στα δύο φάρμακα. Επομένως, τα τελευταία χρόνια αρχίζει να αμφισβητείται ο χαρακτηρισμός της μαννιτόλης ως «gold standard» και να αναβαθμίζεται ο ρόλος του υπέρτονου διαλύματος στην αντιμετώπιση της ΙΗ⁶⁷. Παρ' όλα αυτά, οι νέες κατευθυντήριες οδηγίες για την ΚΕΚ⁸ εξακολουθούν να προτείνουν μόνο τη μαννιτόλη στην υπερωσμωτική θεραπεία για τον έλεγχο της αυξημένης ICP, με επίπεδο σύστασης II.

Καταστολή και αναλγησία

Η καταστολή και αναλγησία αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι της φαρμακευτικής αντιμετώπισης της ΙΗ. Η διέγερση και η ασυνέργεια με τον αναπνευστήρα μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη ενδοθωρακική πίεση, με αποτέλεσμα τη μείωση της φλεβικής επιστροφής από την κεφαλή και την αύξηση της ICP. Επιπλέον, σε

ασθενείς με διαταραχή της αυτορρύθμισης η διέγερση αυξάνει τη συστηματική ΑΠ, προκαλώντας αύξηση της ICP²². Σ' αυτές τις συνθήκες, αυξάνεται ο CMRO₂ και οι ανάγκες του εγκεφαλικού ιστού σε οξυγόνο, οδηγώντας σε αγγειοδιαστολή και επακόλουθη αύξηση της CBF, της CBV και της ICP.

Στους ασθενείς με ΙΗη προποφόλη αποτελεί ένα από τα προτιμώμενα κατασταλτικά φάρμακα, παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχουν δεδομένα ότι βελτιώνει τη θνητότητα ή την 6μηνη έκβαση⁸. Διαθέτει άμεση έναρξη δράσης και ταχύ μεταβολισμό, προσφέροντας το πλεονέκτημα της συχνής νευρολογικής εκτίμησης με τη διακοπή του φαρμάκου. Πρόσθετα οφέλη αποτελούν η αύξηση της ουδού εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων και η καλύτερη ποιότητα καταστολής, σε σύγκριση με τη μιδαζολάμη⁶⁸. Ωστόσο, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στις αιμοδυναμικές της επιπτώσεις, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της ΜΑΠ και ανάγκη χορήγησης υγρών και αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων για τη διατήρηση της CPP.

Δεδομένου ότι ο πόνος συχνά συνεισφέρει στην αύξηση της ICP, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ΚΕΚ, η προσθήκη φαιτανύλης μπορεί να δράσει συνεργικά με την προποφόλη για την επίτευξη του στόχου καταστολής. Ωστόσο, μετά από bolus χορήγηση φαιτανύλης μπορεί να λάβει χώρα παράδοξη αύξηση της ICP, που οφείλεται στην παροδική μείωση της ΜΑΠ και την αντανά-

κλαστική εγκεφαλική αγγειοδιαστολή για διατήρηση της CBF²².

Βαρβιτουρικό κώμα

Η θεραπεία με βαρβιτουρικά (βαρβιτουρικό κώμα) υποστηρίζεται από τη βιβλιογραφία⁶⁹⁻⁷¹ επί αποτυχίας των υπόλοιπων συντηρητικών μέτρων αντιμετώπισης της ΙΗκαι περιλαμβάνει τη χρήση πεντοβαρβιτάλης ή θειοπεντάλης. Το βαρβιτουρικό κώμα επιβραδύνει τον εγκεφαλικό μεταβολισμό, μειώνει τη CBF και βελτιώνει την οξυγόνωση του εγκεφαλικού ιστού. Οι Marshall et al⁶⁹ σε μελέτη 55 ασθενών με σοβαρή ΚΕΚ και ανθεκτική ICP, που αντιμετωπίστηκαν με βαρβιτουρικό κώμα, έδειξαν ότι το 40% αυτών επιβίωσε και το 68% αυτών που επιβίωσαν είχε καλή λειτουργική έκβαση. Μεταγενέστερα, η Cochrane ανάλυση⁷² δεν κατέληξε στο ίδιο συμπέρασμα, σημειώνοντας ότι τα βαρβιτουρικά μπορεί να μειώνουν την ICP, αλλά δεν υπάρχει κανένα όφελος στην έκβαση, σε ασθενείς με οξεία ΚΕΚ. Σύμφωνα, πάντως, με τις κατευθυντήριες οδηγίες του BTF⁸, η χορήγηση υψηλής δόσης βαρβιτουρικών συνιστάται για να ελέγξει την αυξημένη ICP, που είναι ανθεκτική στη μέγιστη κλαστική φαρμακευτική και χειρουργική αντιμετώπιση. Τονίζουν, επίσης, ότι η αιμοδυναμική σταθερότητα είναι απαραίτητη πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Τα βαρβιτουρικά, λόγω της μακράς διάρκειας δράσης τους, περιορίζουν την ικανότητα συ-

χνής νευρολογικής εκτίμησης. Ο περιορισμός αυτός δικαιολογεί την ανάγκη συνεχούς παρακολούθησης με ΗΕΓ. Άλλες σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες των βαρβιτουρικών περιλαμβάνουν την υπόταση, τη μυοκαρδιακή καταστολή, την καταστολή της αναπνοής, τις λοιμώξεις, την ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία, τη θρομβοπενία, τη μεταβολική οξέωση και τη γαστρική στάση⁷³.

Θεραπευτική υποθερμία

Η υποθερμία επιβραδύνει τον εγκεφαλικό μεταβολισμό και μπορεί να μειώσει την CBF και την ICP. Ωστόσο, τα βιβλιογραφικά δεδομένα, μέχρι σήμερα, είναι ανεπαρκή για να υποστηρίξουν τη νευροπροστατευτική της δράση. Πράγματι, βελτίωση της νευρολογικής, λειτουργικής έκβασης με τη χρήση θεραπευτικής υποθερμίας έχει αποδειχθεί μόνο μετά από καρδιακή ανακοπή, συνεπεία κοιλιακής μαρμαρυγής ή άσφυγμης κοιλιακής ταχυκαρδίας^{74,75}. Πρόσφατα, διαφορετικά αποτελέσματα έδειξε η μελέτη των Nielsen et al⁷⁶, που αφορούσε ασθενείς με εξωνοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή. Συγκεκριμένα, δεφάνηκε διαφορά στη νευρολογική έκβαση ή την επιβίωση, σε στοχευμένη θερμοκρασία 33 °C έναντι 36 °C. Όσον αφορά την αντιμετώπιση ασθενών με ΚΕΚ, πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση⁷⁷ έδειξε ότι η θεραπευτική υποθερμία μπορεί να είναι επωφελής. Παραμένει, ωστόσο, η ανάγκη για καλύτερα σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες

μελέτες ελέγχου σ' αυτή την κατηγορία ασθενών. Τελευταία, οι Andrews et al⁷⁸ συνέκριναν τη θεραπευτική υποθερμία (32–35 °C) σε συνδυασμό με την κλασσική θεραπεία, με την κλασσική θεραπεία μόνο, σε 387 ασθενείς με ΚΕΚ και ICP > 20 mmHg. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η υποθερμία δε βελτιώνει τη μακροχρόνια έκβαση, αν και φαίνεται ότι μειώνει την ICP και τη BtpO₂⁷⁹.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με την υποθερμία, ιδιαίτερα σε παρατεταμένη χρήση. Έτσι, μπορεί να εμφανιστούν υποκαλιαιμία, κολπικές και κοιλιακές αρρυθμίες, υπόταση, διαταραχές πήξης, ενώ αυξάνεται ο κίνδυνος λοιμώξεων, ιδιαίτερα της πνευμονίας που σχετίζεται με τον αναπνευστήρα και της νοσοκομειακής πνευμονίας⁸⁰.

Κορτικοστεροειδή

Ο ρόλος των κορτικοστεροειδών στην αντιμετώπιση της αυξημένης ICP είναι περιορισμένος. Η μελέτη MRCCRASH⁸¹, που συμπεριέλαβε περίπου 10000 ασθενείς με ΚΕΚ, συνέκρινε την μεθυλπρεδνιζολόνη έναντι του εικονικού φαρμάκου. Οι ασθενείς, που έλαβαν κορτικοστεροειδή, σημείωσαν σε στατιστικά σημαντικά υψηλότερη θνητότητα, σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (25,7 vs 22,3%, P=0.0001). Πρόσφατα, οι κατευθυντήριες οδηγίες του BTF⁸ δε συνιστούν τη χρήση στεροειδών για τη βελτίωση της έκβασης ή τη μείωση της ICP. Παρομοίως, τα κορτικοστερο-

ειδή δε συνιστώνται για την αντιμετώπιση του εγκεφαλικού οιδήματος και της αυξημένης ICP που επιπλέκει τα ισχαιμικά ΑΕΕ, λόγω ελλοπύς τεκμηρίωσης της αποτελεσματικότητάς τους και του δυνητικά αυξημένου κινδύνου λοιμωδών επιπλοκών⁴³. Πλην των λοιμώξεων, τα κορτικοστεροειδή ενέχουν κι άλλους κινδύνους, όπως υπεργλυκαιμία, μειωμένη επούλωση τραυμάτων, μυϊκό καταβολισμό και ψύχωση. Τελικά, η χρήση στεροειδών ενδείκνυται μόνο για τη μείωση της ICP σε αποστήματα ή νεοπλάσματα, που σχετίζονται με αγγειογενές οίδημα²⁰.

Εκτομή χωροκατακτητικών βλαβών

Η εκτομή χωροκατακτητικών βλαβών, με βάση συγκεκριμένες ενδείξεις και προϋποθέσεις, μπορεί να οδηγήσει σε άμεση μείωση της ICP. Η μεγάλη, διεθνής, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη STICHII⁸² συμπεριέλαβε 601 ασθενείς με επιπολήςλοβαία αυτόματη υπερσκηνίδια ICH, χωρίς ενδοκοιλιακή αιμορραγία ή υδροκέφαλο, αντιμετωπίζοντάς τους είτε με πρόωμη χειρουργική επέμβαση είτε συντηρητικά. Έδειξε ότι το πρώιμο χειρουργείο δεν αυξάνει το ποσοστό θανάτου ή αναπηρίας στους 6 μήνες και θα μπορούσε να έχει ένα μικρό πλεονέκτημα επιβίωσης στους ασθενείς με αυτόματη επιπολής ICH, χωρίς ενδοκοιλιακή αιμορραγία. Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες για την αυτόματη ICH²³ συνιστούν χειρουργική αντιμετώπιση το συντομότερο δυνατό σε ασθε-

νείς με παρεγκεφαλιδική αιμορραγία, οι οποίοι επιδεινώνονται νευρολογικά ή παρουσιάζουν συμπίεση του στελέχους ή/και υδροκέφαλο από απόφραξη κοιλιών (Σύσταση IB). Επιπλέον, τονίζουν ότι θεραπεία διάσωσης μπορεί να θεωρηθεί η εκκένωση υπερσκληνδιακού αιματώματος σε ασθενείς που επιδεινώνονται νευρολογικά²³. Η χειρουργική αποσυμπίεση ενδείκνυται και σε άλλες χωροκατακτητικές βλάβες, σαφώς περιγεγραμμένες, που επιδέχονται αφαίρεσης, όπως υποσκληρίδια ή επισκληρίδια αιματώματα, εγκεφαλικά αποστήματα και όγκους. Πρόσφατα, η RCTSTITCH (Trauma)⁸³ συνέκρινε την πρώιμη χειρουργική επέμβαση με την αρχική συντηρητική αντιμετώπιση σε 170 ασθενείς με τραυματική ICH. Κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το πρώιμο χειρουργείο σχετίστηκε με σημαντικά λιγότερους θανάτους τους πρώτους 6 μήνες, σε σύγκριση με τη συντηρητική αντιμετώπιση (15 vs 33%, P=0.006). Ωστόσο, περαιτέρω καλά σχεδιασμένες μελέτες απαιτούνται για να τεκμηριωθούν τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα του πρώιμου χειρουργείου στους ασθενείς με ΚΕΚ.

Αποσυμπιεστική κρानιεκτομή (Decompressive craniectomy, DC)

Η αποσυμπιεστική κρानιεκτομή, που συνίσταται στη δημιουργία ενός μεγάλου οστικού ελλείμματος, αποδίδει μεγαλύτερο χώρο στον οιδηματώδη εγκέφαλο, καταργώντας το δόγμα Monro-Kellie. Με τον τρόπο αυτό, η DC μειώ-

νει την ICP κατά 15% και με επιπλέον διάνοιξη της σκληράς μήνιγγας κατά 70%. Κύρια ένδειξη για DC αποτελεί το μαζικό ημισφαιρικό ισχαιμικό ΑΕΕ. Σε μετα-ανάλυση⁸⁴ 3 RCT (DECIMAL, HAMLET, DESTINY), φάνηκε ότι η πρώιμη DC σε μαζικά ισχαιμικά ΑΕΕ βελτίωσε σημαντικά την επιβίωση (78 vs 29%) και κατέληξε σε καλύτερη νευρολογική έκβαση, σε σύγκριση με τη συντηρητική θεραπεία. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για το ισχαιμικό ΑΕΕ⁴³ συνιστούν την αποσυμπιεστική χειρουργική επέμβαση σε κακόηθες οίδημα του εγκεφαλικού ημισφαιρίου, με επίπεδο σύστασης IB. Στους ασθενείς με αυτόματη ICH, η DC, με ή χωρίς εκκένωση του αιματώματος, μπορεί να μειώσει τη θνητότητα στους ασθενείς με υπερσκληνδιακή ICH, οι οποίοι βρίσκονται σε κώμα, έχουν μεγάλα αιματώματα με σημαντική μετατόπιση της μέσης γραμμής ή έχουν αυξημένη ICP ανθεκτική στη συντηρητική αντιμετώπιση (Σύσταση IIbC)²³. Όσον αφορά την ΚΕΚ, οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες του BTF⁸ δεν συνιστούν την αμφιμετωπιαία DC για βελτίωση της έκβασης, παρ' όλο που έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την ICP και τις ημέρες παραμονής στη ΜΕΘ⁸. Οι οδηγίες αυτές βασίστηκαν στη μελέτη DECRA⁸⁵, που αφορούσε 155 ασθενείς με σοβαρή διάχυτη ΚΕΚ και ανθεκτική ΙΗ. Στη μελέτη αυτή, η πρώιμη αμφιμετωπιαία DC μείωσε την ICP και τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ, αλλά σχετίστηκε με πιο δυσμενή έκβαση. Ωστόσο, η μελέτη

δέχτηκε έντονη κριτική και ορισμένοι ερευνητές ισχυρίστηκαν ότι δεν θα πρέπει να επηρεάζει την κλινική πρακτική. Μεταγενέστερα, η μελέτη RESCUE icp⁸⁶ έδειξε ότι η εφαρμογή DC είχε ευνοϊκότερα αποτελέσματα σχετικά με την έκβαση. Μελετήθηκαν 408 ασθενείς με ΚΕΚ και ανθεκτική ΙΗ(ICP> 25 mmHg), που υποβλήθηκαν σε DC ή αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά. Σε 6 μήνες, η DC είχε ως αποτέλεσμα χαμηλότερη θνητότητα (26,9 vs 48,9%), σε σύγκριση με τη συντηρητική αντιμετώπιση, αλλά υψηλότερα ποσοστά φυτικής κατάστασης και σοβαρής αναπηρίας. Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερες μελέτες, προκειμένου να καθοριστεί ποιοι ασθενείς θα ωφεληθούν από τη DC με μείωση της θνητότητας, αλλά και ελαχιστοποίηση του κινδύνου φυτικής κατάστασης και φτωχής λειτουργικής έκβασης⁸⁷.

Παροχέτευση ENY

Η παροχέτευση ENY, ακόμα και 5–10 ml, μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική ελάττωση της ICP, σε ασθενείς με μειωμένη ενδοκράνια ενδοτικότητα. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με μια εξωτερική κοιλιακή συσκευή παροχέτευσης (External Ventricular Drainage, EVD), οσφυνωτιαία παροχέτευση ή διαδοχικές οσφυνωτιαίες παρακεντήσεις. Η απομάκρυνση του ENY μέσω EVD προτιμάται σε σχέση με τη χρήση οσφυνωτιαίας παροχέτευσης, λόγω του κινδύνου διασκηνοειδούς εγκολεασμού. Η τοποθέτηση EVD, σε συνεχή παροχέτευση, για

την αντιμετώπιση οξέος υδροκεφάλου, υποστηρίζεται και από τις κατευθυντήριες οδηγίες για την ΚΕΚ⁸, την αυτόματη ICH²³ και το ισχαιμικό ΑΕΕ⁴³. Εκτός από τον αποφρακτικό υδροκέφαλο, άλλες ενδείξεις παροχέτευσης ENY περιλαμβάνουν το διάχυτο εγκεφαλικό οίδημα ή τα πιεστικά φαινόμενα λόγω χωροκατακτητικής εξεργασίας. Τέλος, πρέπει να τονιστεί ότι οι κύριοι κίνδυνοι της τοποθέτησης EVD περιλαμβάνουν τις λοιμώξεις (κοιλίτιδα, μηνιγγίτιδα) και την αιμορραγία⁸⁸.

Άλλες θεραπευτικές επιλογές

Υπό διερεύνηση βρίσκονται και άλλες επιλογές για την αντιμετώπιση της αυξημένης ICP, οι οποίες δεν έχουν ακόμα θέση στην κλινική πράξη. Η χρήση της θεραπείας με υπερβαρικό οξυγόνο στην ΚΕΚ έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την ICP, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο θανάτου και να βελτιώσει την τελική Κλίμακα Κώματος Γλασκώβης (Glasgow Coma Scale, GCS), αλλά υπάρχουν ελάχιστα στοιχεία ότι οι επιζώντες έχουν καλή λειτουργική έκβαση. Συνεπώς, η εφαρμογή της σε αυτούς τους ασθενείς δεν μπορεί να υποστηριχθεί⁸⁹.

Η προγεστερόνη έχει φανεί ότι έχει δυνητικά προστατευτικές ιδιότητες, αφού μπορεί να επιβραδύνει την ανάπτυξη κακοήθους εγκεφαλικού οιδήματος και αύξησης της ICP^{90,91}. Ωστόσο, δύο πρόσφατες μεγάλες RCT φάσης III [SYNAPSE⁹², PROTECT III⁹³] δεν επιβεβαίω-

σαν κανένα κλινικό όφελος από τη χρήση της προγεστερόνης στην αντιμετώπιση της ΚΕΚ.

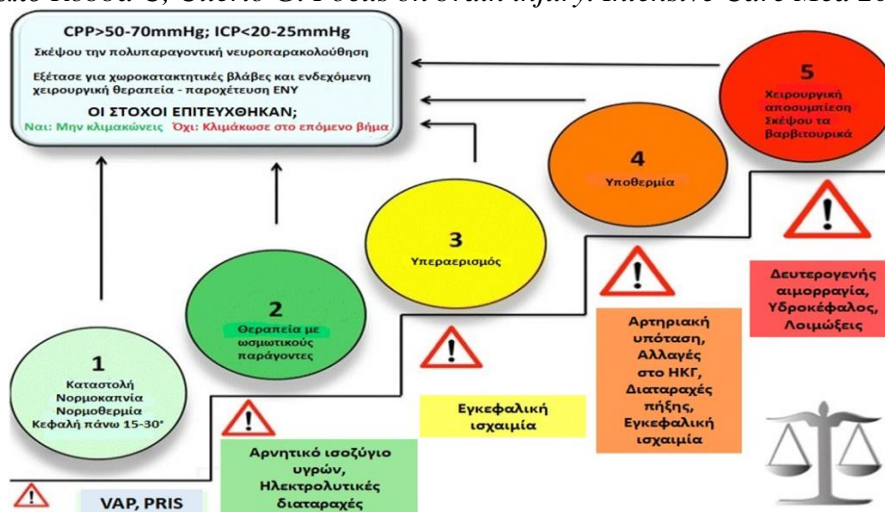
Η κεταμίνη έχει αναφερθεί παλαιότερα ότι προκαλεί αύξηση στην ICP. Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν δεδομένα ότι μπορεί να είναι ασφαλής σε αυξημένη ICP⁹⁴, η χρήση της δεν προτείνεται στη σύγχρονη βιβλιογραφία.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Παρά τα αντικρουόμενα στοιχεία, η παρακολούθηση της ενδοκράνιας πίεσης (ICP) εξακολουθεί να αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στη θεραπεία της ενδοκράνιας υπέρτασης (IH), συμβάλλοντας στη μείωση της θνητότητας^{95,96}. Τούτο υποστηρίζεται από νέες μελέτες παρατήρησης και μετα-αναλύσεις, παρόλο που φαίνεται ότι η ίδια η παρακολούθηση της ICP δεν επηρεάζει την έκβαση⁹⁷. Ο εντατικολόγος μπορεί να βελτιστοποιήσει τη θεραπεία της IH, τροποποιώντας παράγοντες, όπως η αγγειοδρα-

στικότητα και η εγκεφαλική αιματική ροή (CBF), η ωσμωτική κλίση αίματος/εγκεφάλου, ο εγκεφαλικός μεταβολικός ρυθμός (CMRO₂) και οι μεταβολές της ενδοκράνιας ενδοτικότητας. Μέχρι σήμερα πολλές παρεμβάσεις, όπως η χειρουργική αποσυμπίεση, η υποθερμία, τα βαρβιτουρικά και οι ωσμωτικοί παράγοντες, έχουν φανεί αποτελεσματικές στη μείωση της ICP, αλλά με αμφιλεγόμενες επιπτώσεις στην έκβαση⁹⁵. Οι κίνδυνοι και τα οφέλη κάθε φαρμακευτικής και χειρουργικής παρέμβασης πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά. Βέλτιστη θεραπευτική στρατηγική θεωρείται η βήμα προς βήμα κλιμάκωση των διαθέσιμων παρεμβάσεων, προσαρμοσμένων σε κάθε ασθενή. Τα προφυλακτικά μέτρα είναι κοινά για όλους σχεδόν τους ασθενείς με IH, ενώ οι παρεμβάσεις στην οξεία αύξηση της ICP θα πρέπει να εξατομικεύονται (Εικόνα 1)⁹⁸.

ΕΙΚΟΝΑ 1. Θεραπευτική προσέγγιση της ενδοκράνιας υπέρτασης (Τροποποίηση από Robba C, Citerio G. Focus on brain injury. Intensive Care Med 2017)



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kochanek PM, Jackson TC, Ferguson NM, et al. Emerging therapies in traumatic brain injury. *SeminNeurol* 2015;35:83–100.
2. Pearn ML, Niesman IR, Egawa J, et al. Pathophysiology associated with traumatic brain injury: current treatments and potential novel therapeutics. *Cell-MolNeurobiol* 2017;37(4):571-85.
3. Stocchetti N, Maas AI. Traumatic intracranial hypertension. *N Engl J Med* 2014;370:2121–30.
4. McDonald SJ, Sun M, Agoston DV, et al. The effect of concomitant peripheral injury on traumatic brain injury pathobiology and outcome. *J Neuroinflammation* 2016;13:90.
5. Corps KN, Roth TL, McGavern DB. Inflammation and neuroprotection in traumatic brain injury. *JAMA Neurol* 2015;72:355–62.
6. Vespa P, Tubi M, Claassen J, et al. Metabolic crisis occurs with seizures and periodic discharges after brain trauma. *AnnNeurol* 2016;79:579–90.
7. Patel HC, Bouamra O, Woodford M, et al. Trends in head injury outcome from 1989 to 2003 and the effect of neurosurgical care: An observational study. *Lancet* 2005;366:1538–44.
8. Carney N, Totten AM, O’Reilly C, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery* 2016;0:1-10.
9. Lee K and Mayer SA. Management of increased intracranial pressure. In: Kiwon L. *The NeuroICU Book*. 1st ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2012;213-25.
10. Lapinsky SE, Posadas-Colleja JG, McCullagh I. Clinical review: ventilatory strategies for obstetric, brain-injured and obese patients. *Critical Care* 2009;13(2):206.
11. Videtta W, Villarejo F, Cohen M, et al. Effects of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *ActaNeurochir Suppl.* 2002;81:93-7.
12. Huynh T, Messer M, Sing RF, et al. Positive end-expiratory pressure alters intracranial and cerebral perfusion pressure in severe traumatic brain injury. *J Trauma* 2002;53:488.
13. Caricato A, Conti G, Della Corte F, et al. Effects of PEEP on the intracranial system of patients with head injury and subarachnoid hemorrhage: the role of respiratory system compliance. *J Trauma* 2005;58(3):571–6.
14. Mascia L, Grasso S, Fiore T, et al. Cerebropulmonary interactions during

- the application of low levels of positive end-expiratory pressure. *Intensive Care Med* 2005;31(3):373–9.
15. Oddo M, Citerio G. ARDS in the brain-injured patient: what's different? *Intensive Care Med* 2016;42(5):790-3.
16. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, et al. Cerebral perfusion thresholds. *J Neurotrauma* 2007;24(Suppl 1):59-64.
17. Stover JF, Stocker R. Intensive care treatment options of elevated intracranial pressure following severe traumatic brain injury. *Head, Thoracic, Abdominal, and Vascular Injuries* 2010;2:93-152.
18. Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH. Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results. *J Neurosurg* 1995;83:949-62.
19. Berry C, Ley EJ, Bukur M, et al. Redefining hypotension in traumatic brain injury. *Injury* 2012;43(11):1833-7.
20. Sadoughi A, Rybinnik I, Cohen R. Measurement and Management of Increased Intracranial Pressure. *Open Crit Care Med J* 2013;6:56-65
21. SAFE Study Investigators, Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, Australian Red Cross Blood Service, et al. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2007;357:874.
22. Ragland J, Lee K. Critical Care Management and Monitoring of Intracranial Pressure. *J Neurocrit Care* 2016;9(2):105-112.
23. Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2015;46:2032-60.
24. Ropper AH. Management of intracranial hypertension and mass effect. In: Ropper AH. *Neurological and Neurosurgical Intensive Care*. 4th ed. Charlottesville, VA: Lippincott Williams & Wilkins, 2004;26-51.
25. Rosner MJ, Becker DP. Origin and evolution of plateau waves. Experimental observations and a theoretical model. *J Neurosurg* 1984;60:312-24.
26. Grande PO. The “Lund Concept” for the treatment of severe head trauma--physiological principles and clinical application. *Intensive Care Med* 2006;32:1475-84.
27. Nordstrom CH. Physiological and biochemical principles underlying volume-targeted therapy—the “Lund concept”. *Neurocrit Care* 2005;2(1):83–95.
28. Feldman Z, Kanter M, Robertson C, et al. Effect of head elevation on intracra-

- nial pressure, cerebral perfusion pressure, and cerebral blood flow in head injured patients. *J Neurosurg* 1992;76:207-11.
29. Moraine J, Berre J, Melot C. Is cerebral perfusion pressure a major determinant of cerebral blood flow during head elevation in comatose patients with severe intracranial lesions? *J Neurosurg* 2000;92:606-64.
30. Rossi S, Roncati Zanier E, Mauri I, et al. Brain temperature, body core temperature, and intracranial pressure in acute cerebral damage. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 2001;71:448-54.
31. Schwarz S, Hafner K, Aschoff A, et al. Incidence and prognostic significance of fever following intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2000;54:354-61.
32. Stocchetti N, Rossi S, Zanier ER, et al. Pyrexia in head injured patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med* 2002;28:1555-62.
33. Schortgen F, Clabault K, Katsahian S, et al. Fever control using external cooling in septic shock: a randomized controlled trial. *Am J RespirCrit Care Med* 2012;185:1088-95.
34. 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;10:131-9.
35. Jeremitsky E, Omert LA, Dunham CM, et al. The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury. *J Trauma* 2005;58:47-50.
36. Godoy DA, Pinero GR, Svampa S, et al. Hyperglycemia and short-term outcome in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2008;9:217-29.
37. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
38. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-61.
39. Van den Berghe G, Schoonheydt K, Bex P, et al. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 2005;64:1348-53.
40. Bilotta F, Caramia R, Cernak I, et al. Intensive insulin therapy after severe traumatic brain injury: a randomized clinical trial. *Neurocrit Care* 2008;9(2):159-166.
41. Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, et al. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hypergly-

- cemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 2012;40(12):3251-76.
42. Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, et al. A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. *N Engl J Med* 1990;323(8):497-502.
43. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:870-947.
44. Stocchetti N, Maas AI, Chierogato A, et al. Hyperventilation in head injury: a review. *Chest* 2005;127(5):1812-27.
45. Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD, et al. Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J Neurosurg* 1991;75:731-9.
46. Mayer SA, Chong JY. Critical care management of increased intracranial pressure. *J Intensive Care Med* 2002;17:55-67.
47. Paczynski RP. Osmotherapy; basic concepts and controversies. *Crit Care Clin* 1997;13(1):105-29.
48. Ropper AH. Hyperosmolar Therapy for raised intracranial pressure. *N Engl J Med* 2012;367:746-52.
49. Tan G, Zhou J, Yuan D, et al. Formula for use of mannitol in patients with intracerebral haemorrhage and high intracranial pressure. *Clin Drug Investig* 2008;28(2):81-7.
50. Rangel-Castillo L, Robertson CS. Management of intracranial hypertension. *Crit Care Clin* 2006;22(4):713-32.
51. Ahmed R, Bhardwaj A. Medical Management of Cerebral Edema. *Neurosurgical Focus* 2007;22(5):E12.
52. Sakowitz OW, Stover JF, Sarrafzadeh AS, et al. Effects of mannitol bolus administration on intracranial pressure, cerebral extracellular metabolites, and tissue oxygenation in severely head-injured patients. *J Trauma* 2007;62:292-8.
53. Marko N. Hyperosmolar therapy for intracranial hypertension: Time to dispel antiquated myths. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:467-8.
54. Better OS, Rubinstein I, Winaver JM, et al. Mannitol therapy revisited. *Kidney Int* 1997;52:886-94.
55. Visweswaran P, Massin EK and Dubose TD Jr. Mannitol-induced acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1028-33.
56. Qureshi AI, Suarez JJ. Use of hypertonic saline solutions in treatment of cerebral edema and intracranial hyperten-

- sion. *Crit Care Med* 2000;28(9):3301–13.
57. Qureshi AI, Suarez JI, Bhardwaj A, et al. Use of hypertonic (3%) saline/acetate infusion in the treatment of cerebral edema: Effect on intracranial pressure and lateral displacement of the brain. *Crit Care Med* 1998;26(3):440–6.
58. Suarez JI. Hypertonic saline for cerebral edema and elevated intracranial pressure. *Cleve Clin J Med* 2004;71(S1):S9–S13.
59. Ennis KM, Brophy GM. Management of intracranial hypertension: focus on pharmacologic strategies. *AACN AdvCrit Care* 2011;22(3):177-82.
60. Georgiadis AL, Suarez JI. Hypertonic saline for cerebral edema. *CurrNeurolNeurosci Rep* 2003;3:524-30.
61. Torre-Healy A, Marko NF, Weil RJ. Hyperosmolar therapy for intracranial hypertension. *Neurocrit Care* 2012;17:117-30.
62. Kamel H, Navi BB, Nakagawa K, et al. Hypertonic saline versus mannitol for the treatment of elevated intracranial pressure: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care Med* 2011;39:554–9.
63. Mortazavi MM, Romeo AK, Deep A, et al. Hypertonic saline for treating raised intracranial pressure: literature review with meta-analysis. *J Neurosurg* 2012;116(1):210-21.
64. Burgess S, Abu-Laban RB, Slavik RS, et al. A systematic review of randomized controlled trials comparing hypertonic sodium solutions and mannitol for traumatic brain injury: implications for emergency department management. *Ann Pharmacother* 2016;50(4):291–300.
65. Wakai A, McCabe A, Roberts I, et al. Mannitol for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD001049.
66. Sakellaridis N, Pavlou E, Karatzas S, et al. Comparison of mannitol and hypertonic saline in the treatment of severe brain injuries. *J Neurosurg* 2011;114:545–8.
67. Marko NF. Hypertonic saline, not mannitol, should be considered gold-standard medical therapy for intracranial hypertension. *Crit Care* 2012;16:113.
68. Changoor NR, Haider AH. Pharmacological and Surgical Treatment of Intracranial Hypertension. *Curr Trauma Rep* 2015;1:155.
69. Marshall GT, James RF, Landman MP, et al. Pentobarbital coma for refractory intracranial hypertension after severe traumatic brain injury: mortality predictions and one-year outcomes in 55 patients. *J Trauma* 2010;69(2):275–83.

70. Roberts DJ, Hall R, Kramer AH, et al. Sedation for critically ill adults with severe traumatic brain injury: a systematic review of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2011;39(12):2743–51.
71. Stocchetti N, Zanaboni C, Colombo A, et al. Refractory intracranial hypertension and “second-tier” therapies in traumatic brain injury. *Intensive Care Med* 2008;34(3):461–7.
72. Roberts I, Sydenham E. Barbiturates for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD000033.
73. Jeon SB, Koh Y, Choi HA, et al. Critical care for patients with massive ischemic stroke. *J Stroke* 2014;16(3):146–60.
74. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild Therapeutic Hypothermia to Improve the Neurologic Outcome after Cardiac Arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549–56.
75. Rittenberger JC, Polderman KH, Smith WS, et al. Emergency Neurological Life Support: Resuscitation Following Cardiac Arrest. *Neurocrit Care* 2012;17:S21–S28.
76. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2013;369:2197–206.
77. Crossley S, Reid J, McLatchie R, et al. A systematic review of therapeutic hypothermia for adult patients following traumatic brain injury. *Crit Care* 2014;18(2):R75.
78. Andrews PJ, Sinclair HL, Rodriguez A, et al. Hypothermia for intracranial hypertension after traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2015;373(25):2403–12.
79. 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. *Ther Hypothermia Temp Manag* 2015;5(3):143–51.
80. Broessner G, Fischer M, Lackner P, et al. Complications of hypothermia: infections. *Crit Care* 2012;16(Suppl 2):A19.
81. Edwards P, Arango M, Balica L, et al. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury-outcomes at 6 months. *Lancet* 2005;365(9475):1957–9.
82. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, et al; STICH II Investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas. *Lancet* 2005;365(9475):2061–72.

- matomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet* 2013;382:397-408.
83. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, et al; STITCH(Trauma) Investigators. Early Surgery versus Initial Conservative Treatment in Patients with Traumatic Intracerebral Hemorrhage (STITCH[Trauma]): The First Randomized Trial. *J Neurotrauma* 2015;32(17):1312–23.
84. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomized controlled trials. *Lancet Neurol* 2007;6:315-22.
85. Cooper DJ, Roseneld JV, Murray L, et al. Decompressive Craniectomy in Diffuse Traumatic Brain Injury. *N Engl J Med* 2011;364:1493-1502.
86. Hutchinson PJ, Kolias AG, Timofeev IS, et al. Trial of decompressive craniectomy for traumatic intracranial hypertension. *N Engl J Med* 2016;375(12):1119–30.
87. Wang JW, Li JP, Song YL, et al. Decompressive craniectomy in neurocritical care. *J Clin Neurosci* 2016;27:1–7.
88. Bershady EM, Humphreys WE 3rd, Suarez JJ. Intracranial hypertension. *Semin Neurol* 2008;28(5):690-702.
89. Bennett MH, Trytko B, Jonker B. Hyperbaric oxygen therapy for the adjunctive treatment of traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD004609.
90. Maghool F, Khaksari M, Siahposht-Khachki A. Differences in brain edema and intracranial pressure following traumatic brain injury across the estrous cycle: Involvement of female sex steroid hormones. *Brain Res* 2013;1497:61–72.
91. Shahrokhi N, Khaksari M, Soltani Z, et al. Effect of sex steroid hormones on brain edema, intracranial pressure, and neurologic outcomes after traumatic brain injury. *Can J Physiol Pharmacol* 2010;88:414–21.
92. Skolnick BE, Maas AI, Narayan RK, et al, SYNAPSE Trial Investigators. A clinical trial of progesterone for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2014;371:2467–76.
93. Wright DW, Yeatts SD, Silbergleit R, et al. Very early administration of progesterone for acute traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2014;371:2457–66.
94. Bourgoin A, Albanèse J, Léone M, et al. Effects of sufentanil or ketamine administered in target controlled infusion on the cerebral hemodynamics of severely

- brain-injured patients. Crit Care Med 2005;33:1109–13.
95. Stocchetti N, Zoerle T, Carbonara M. Intracranial pressure management in patients with traumatic brain injury: an update. Curr Opin Crit Care 2017;23(2):110-4.
96. Güiza F, Depreitere B, Piper I, et al. Visualizing the pressure and time burden of intracranial hypertension in adult and paediatric traumatic brain injury. Intensive Care Med 2015;41(6):1067–1076
97. Chesnut RM, Temkin N, Carney N et al. A trial of intracranial pressure monitoring in traumatic brain injury. N Engl J Med 2012;367(26):2471–81.
98. Robba C, Citerio G. Focus on brain injury. Intensive Care Med 2017.

Key words: Intracranial pressure, Intracranial hypertension, Cerebral perfusion pressure, Traumatic brain Injury, Osmotic agents

Author Disclosures:

Authors Schizodimos Th, Iasonidou Ch, Soulountsi V and Kapravelos N have no conflicts of interest or financial ties to disclose.

Corresponding author:

Soulountsi Vasiliki, MD,
G. Papanikolaou Hospital,
Exohi 570 10,
Thessaloniki, Greece
e-mail: vsoulou@yahoo.gr