

## Επίδραση συστηματικών παραγόντων σε ασθενείς με οξεία εγκεφαλική βλάβη

Σχιζοδήμος Θ<sup>1α</sup>, Σουλούντσι Β<sup>1β\*</sup>, Ιασωνίδου Χ<sup>1α</sup>

<sup>1</sup>MD, Εντατικολογία

<sup>α</sup>Β Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γ.Ν.Θ «Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ»

<sup>β</sup>Α Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γ.Ν.Θ «Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ»

\*Υπεύθυνη Επικοινωνίας: Paranikolaou Hospital, Exohi 570 10, Thessaloniki, Greece, e-mail: vsoulou@yahoo.g



This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>)

### ABSTRACT

**Effect of systemic factors in patients with acute brain injury.**

**Schizodimos Th, Soulountsi V, Iasonidou Ch.**

Acute brain injury (ABI) is a common clinical problem that requires immediate and urgent treatment. In addition to the treatment of primary brain injury, the main focus of management is the prevention of secondary brain injury (SBI), i.e. any physiological event after the initial injury that can lead to further

damage to nervous tissue. Several systemic factors have been found to contribute to SBI, which can compromise the balance between brain oxygen supply and consumption, leading to brain tissue hypoxia. They include arterial hypotension, low cardiac output, hypercapnia, hypocapnia, systemic hypoxia, anemia, hyperthermia, and blood glucose abnormalities. In patients with impaired autoregulation, arterial hypotension leads to cerebral ischemia due to cerebral perfusion pressure reduction and possibly through the development of cortical spreading depression. Low cardiac output, mainly due to volume depletion, can lead to decreased cerebral blood flow (CBF) and brain tissue hypoxia, which can also be caused by other systemic factors that affect oxygen delivery, such as hypoxemia and anemia. Carbon dioxide variations may have a significant effect on CBF, with hypocapnia causing vasoconstriction of cerebral arterioles and a decrease in CBF. Finally, hyperthermia occurs in at least 70% of patients after ABI, and hyperglycemia has been identified for years as an important risk factor for poor outcome.

**Λέξεις κλειδιά:** οξεία εγκεφαλική βλάβη, επίδραση, συστηματικοί παράγοντες

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οξεία εγκεφαλική βλάβη (acute brain injury, ABI) αποτελεί συχνό κλινικό πρόβλημα, που απαιτεί άμεση και επείγουσα αντιμετώπιση. Περιλαμβάνει οποιαδήποτε πάθηση επηρεάζει οξέως το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), [π.χ. τραυματική εγκεφαλική βλάβη (traumatic brain injury, TBI)] και έχει δύο συστατικά, την πρωτογενή (primary brain injury, PBI) και τη δευτερογενή εγκεφαλική βλάβη (secondary brain injury, SBI)<sup>1</sup>. Η PBI είναι η ανατομική βλάβη που προκαλείται τη στιγμή της προσβολής και δεν μπορεί να αναστραφεί. Παράλληλα δημιουργεί ευάλωτα κύτταρα που κινδυνεύουν περαιτέρω από SBI. Η SBI ορίζεται ως οποιοδήποτε φυσιολογικό συμβάν που μπορεί να συμβεί μέσα σε λίγα λεπτά, ώρες ή ημέρες μετά την αρχική βλάβη και να οδηγήσει σε περαιτέρω βλάβη του νευρικού ιστού<sup>1</sup>. Αυτή συμβαίνει σε κυτταρικό επίπεδο και προκύπτει από έναν πολύπλοκο βιοχημικό καταρράκτη, που περιλαμβάνει την τοξικότητα από υπερδιέγερση, το οξειδωτικό στρες, τη φλεγμονή, την απόπτωση και τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία. Αποτελεί μείζονα παράγοντα καθορισμού της έκβασης του ασθενούς με ABI. Διάφοροι συστηματικοί παράγοντες έχει βρεθεί ότι συντελούν στην πρόκληση SBI<sup>2,3</sup>. Πράγματι, οι παράγοντες αυτοί μπορούν να θέσουν σε κίνδυνο την ισορροπία μεταξύ παροχής και κατανάλωσης οξυγόνου (O<sub>2</sub>) στον εγκέφαλο, οδηγώντας σε υποξία του εγκεφαλικού ιστού. Περιλαμβάνουν την

αρτηριακή υπόταση, τη χαμηλή καρδιακή παροχή (cardiac output, CO), την υπερκαπνία, την υποκαπνία, τη συστηματική υποξία, την αναιμία, την υπερθερμία και τις διαταραχές της γλυκόζης του αίματος (blood glucose, BG). Αυτή η συστηματική ανασκόπηση έχει ως στόχο να συνοψίσει τις νευρολογικές επιπτώσεις αυτών των συστηματικών παραγόντων στον βεβλαμένο εγκέφαλο.

## ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΟΤΑΣΗ

Η χαμηλή αρτηριακή πίεση (ΑΠ) μπορεί να έχει καταστροφικές επιπτώσεις στον βεβλαμένο εγκέφαλο, οι οποίες καθορίζονται από την κατάσταση της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με ακέραια αυτορρύθμιση, η υπόταση προκαλεί αντανεκρωτική 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 εγκεφαλικής πίεσης άρδευσης (cerebral pressure perfusion, CPP)<sup>1</sup>. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με σοβαρή TBI εμφανίζουν υπόταση, ακόμη και σε απουσία αιμορραγίας, ως επακόλουθο τόσο της χορηγούμενης καταστολής / αναλγησίας όσο και του σοβαρού συνδρόμου συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης (systemic inflammatory response syndrome, SIRS), που επάγεται από το τραύμα. Το SIRS αυξάνει την ενδοθηλιακή διαπερατότητα, ευνοώντας ταυτόχρονα τη

μετακίνηση και απώλεια όγκου στον «τρίτο χώρο»<sup>4</sup>. Η υποογκαιμία αυτή μπορεί να οδηγήσει σε ανεπαρκή CPP, αυξημένη ενδοκράνια πίεση (intracranial pressure, ICP) και επακόλουθη SBI<sup>5</sup>.

Σύμφωνα με μεγάλη αναδρομική μελέτη 15733 ασθενών με μεμονωμένη μέτρια ή σοβαρή TBI, υποτασικοί θα πρέπει να θεωρούνται οι ασθενείς με συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) < 110 mmHg<sup>6</sup>. Οι κατευθυντήριες οδηγίες του Ιδρύματος Εγκεφαλικού Τραύματος (Brain Trauma Foundation, BTF)<sup>7</sup> 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.

Η αρτηριακή υπόταση έχει βρεθεί ότι αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για κακή έκβαση στους ασθενείς με ABI<sup>8</sup>. Πράγματι, σε 717 ασθενείς με σοβαρή TBI, ΣΑΠ < 90 mmHg έλαβε χώρα στο 34,6% των ασθενών και αποτέλεσε έναν καθοριστικό παράγοντα της έκβασης<sup>2</sup>. Το ποσοστό θνητότητας διπλασιάστηκε από τα υποτασικά επεισόδια εντός και εκτός νοσοκομείου μετά από TBI. Σε μεταγενέστερη ανάλυση βρέθηκε μια σχέση σχήματος U μεταξύ έκβασης και ΣΑΠ ή μέσης αρτηριακής πίεσης (ΜΑΠ), με καλύτερα αποτελέσματα να παρατηρούνται σε ΣΑΠ 135 mmHg ή ΜΑΠ 90 mmHg<sup>9</sup>. Αυτή η σχέση σχήματος U μεταξύ ΑΠ και ποσοστού θνητότητας βρέθηκε επίσης σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ή αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ)<sup>10,11</sup>. Μια

μεγάλη διακύμανση στις τιμές ΑΠ είναι επίσης επιβλαβής για τον εγκέφαλο.

Σε πειραματικά μοντέλα η υπόταση έχει αρνητική επίδραση στην εγκεφαλική αιματική ροή (cerebral blood flow, CBF) και τον εγκεφαλικό ρυθμό μεταβολισμού του οξυγόνου (cerebral metabolic rate of oxygen, CMRO<sub>2</sub>). Πράγματι, έχει φανεί ότι η TBI μειώνει τη CBF σε περίπου 60% από την τιμή αναφοράς. Η μετατραυματική υπόταση μειώνει περαιτέρω τη CBF με αποτέλεσμα την αύξηση των θλαστικών περιοχών και της φλοιικής νευρωνικής βλάβης<sup>12</sup>. Σε μοντέλα ΑΕΕ, η επέκταση της εγκεφαλικής βλάβης συνδέεται στενά με την εμφάνιση αρτηριακής υπότασης. Αντίθετα, η ήπια επαγόμενη υπέρταση (30% πάνω από τις τιμές αναφοράς) αυξάνει τη CBF και τον CMRO<sub>2</sub> στην ισχαιμική περιοχή του πυρήνα, καθώς και στην «λυκοφωτική» περιοχή (penumbra), με αποτέλεσμα τη μείωση του όγκου του εμφράκτου κατά 50%. Ο μεταβολισμός του εγκεφάλου μετά από TBI χαρακτηρίζεται από μειωμένη CMRO<sub>2</sub> στο 45% των φυσιολογικών τιμών και από μειωμένη εγκεφαλική αρτηριοφλεβική διαφορά για το O<sub>2</sub> και τη γλυκόζη<sup>13</sup>. Αυτό επιδεινώνεται από την αρτηριακή υπόταση ή τη χαμηλή CPP, που οδηγεί σε υποξία του εγκεφαλικού ιστού. Η αρτηριακή υπόταση μπορεί επίσης να επιδεινώσει τον εγκεφαλική βλάβη, καταστέλλοντας την έκφραση νευροπροστατευτικών γονιδίων, π.χ. του εγκεφαλικού νευροτροφικού παράγοντα (Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF), της υπεροξειδάσης της γλυουτα-

θειόνης 1 (Glutathione Peroxidase 1, GPX-1) και της οξυγενάσης της αίμης-1 (heme oxygenase-1, HO-1)<sup>14</sup>.

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει ένα αυξανόμενο ενδιαφέρον για τη φλοιϊκή εξαπλούμενη καταστολή (cortical spreading depression, CSD) και την πιθανή σχέση της με την αρτηριακή υπόταση. Η CSD είναι ένα βραδύ εξαπλούμενο κύμα αποπόλωσης νευρώνων και νευρογλοίας που αναπτύσσεται μετά από τραύμα, ΑΕΕ και υπαραχνοειδή αιμορραγία (subarachnoid hemorrhage, SAH). Η εξαπλούμενη αποπόλωση χαρακτηρίζεται από διάσπαση των κλίσεων ιόντων κυττάρων (αύξηση εξωκυττάριας συγκέντρωσης K<sup>+</sup>, μείωση εξωκυττάριας συγκέντρωσης Ca<sup>++</sup> και Cl<sup>-</sup>, μείωση pH) και νευρωνικό οίδημα μετά από παρατεταμένη αποπόλωση των νευρώνων<sup>15,16</sup>. Η αποκατάσταση των κλίσεων ιόντων μετά τη CSD είναι ενεργειακά απαιτητική. Η φυσιολογική αιμοδυναμική απόκριση στην εξαπλούμενη αποπόλωση είναι μια αυξημένη CBF για την κάλυψη της μεταβολικών απαιτήσεων (διατηρημένη νευροαγγειακή σύζευξη). Ωστόσο, επαναλαμβανόμενα επεισόδια CSD μπορεί να οδηγήσουν σε ανεπαρκή χρόνο για την ανάκτηση των κυττάρων. Αυτό επάγει μια αντίστροφη αιμοδυναμική απόκριση με σύσπαση των αρτηριολίων και στη συνέχεια μια παρατεταμένη υποάρδευση (αντίστροφη νευροαγγειακή σύζευξη). Ως εκ τούτου, η CSD οδηγεί σε εξάπλωση της ισχαιμίας. Αυτός ο μηχανισμός έχει προταθεί ότι παίζει κρίσιμο

ρόλο στην ανάπτυξη όψιμης ισχαιμίας μετά από SAH<sup>17</sup>.

Η CSD μπορεί να σχετίζεται με την αποπόλωση γύρω το έμφρακτο στις οριακές ζώνες της εγκεφαλικής ισχαιμίας, που συμβάλλει στην επέκταση του εμφράκτου, και να επιδεινώσει την έκβαση. Σε αυτό το πλαίσιο, η αρτηριακή υπόταση θα πρέπει να συντελεί στην επιδείνωση της εγκεφαλικής ισχαιμίας μέσω της ανάπτυξης CSD. Πράγματι, σε μελέτη η αρτηριακή υπόταση αύξησε τη διάρκεια CSD και καθυστέρησε την αποκατάσταση των ιοντικών μετατοπίσεων που σχετίζονται με την CSD<sup>18</sup>. Η υπεροξία απέτυχε να αναστρέψει την επίδραση της υπότασης, ενώ η αρτηριακή υπέρταση επιτάχυνε την ανάρρωση του εγκεφάλου μετά την CSD. Επομένως, η αρτηριακή υπόταση θα μπορούσε επίσης να επηρεάσει τη νευρολογική έκβαση ασθενών με ABI, διευκολύνοντας την ανάπτυξη CSD.

#### **ΧΑΜΗΛΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΠΑΡΟΧΗ**

Η αιμάτωση του εγκεφάλου, όπως και των υπολοίπων οργάνων, εξαρτάται από την επαρκή CO. Αν και παλαιότερα αμφισβητήθηκε η συσχέτιση μεταξύ CBF και CO<sup>19</sup>, μεταγενέστερες μελέτες με εθελοντές κατά τη διάρκεια δυναμικής άσκησης ανέδειξαν το σημαντικό ρόλο της CO στην εγκεφαλική αιμάτωση. Κατ'αρχήν, σε μελέτη, όπου μετρήθηκε η ταχύτητα ροής του αίματος στη μέση εγκεφαλική αρτηρία με διακρανικό Doppler για την εκτίμηση της CBF, η επαγόμενη από την άσκηση αυξημένη CO σχετίστηκε με παράλληλη αύξηση της CBF, ανε-

ξάρτητα από την μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα ( $\text{PaCO}_2$ )<sup>20</sup>. Ακολούθως, η σχέση μεταξύ των αλλαγών στην ταχύτητα της CBF και στην CO σε ηρεμία και κατά την άσκηση βρέθηκε ότι είναι γραμμική, ακόμη και στο πλατό της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης<sup>21</sup>. Τα παραπάνω αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η CO είναι ένας από τους βασικότερους παράγοντες στη ρύθμιση της ταχύτητας της CBF σε εθελοντές.

Με βάση αυτά τα ευρήματα, οι ερευνητές προσπάθησαν να αποδείξουν σε ασθενείς με ABI κατά πόσο η αύξηση της CO θα μπορούσε να οδηγήσει σε βελτιωμένη αιμάτωση του εγκεφάλου. Οι Nicholls και συν. κατά την πρώιμη αιμοδυναμική παρακολούθηση σε ασθενείς με TBI έδειξαν ότι αυτοί είχαν σημεία αυξημένης ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, δηλαδή αυξημένο καρδιακό δείκτη, ήπια ταχυκαρδία και υπέρταση και υψηλές συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις με ταυτόχρονη μειωμένη ιστική αιμάτωση και οξυγόνωση κατά τις πρώτες 24 ώρες μετά την κάκωση<sup>22</sup>. Επιπλέον, σε άλλη μελέτη σε ασθενείς με αυξημένη ICP βρέθηκαν υψηλές πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις ως αντανάκλαση της καρδιακής ανεπάρκειας<sup>23</sup>. Πάντως, είναι ενδιαφέρον ότι οι μη επιζώντες είχαν αρχικά χαμηλότερο καρδιακό δείκτη και χαμηλότερες τιμές παροχής  $\text{O}_2$  στους ιστούς, καθώς και μεγαλύτερη περιφερική αγγειοσύσπαση σε σύγκριση με τους επιζώντες<sup>22</sup>. Συνεπώς, η πρώιμη αιμοδυναμική θεραπεία που κατευθύνεται προς τη

βελτίωση της CO και της άρδευσης των ιστών μπορεί να αποτελεί μια χρήσιμη προσέγγιση για την πρόληψη περαιτέρω νευρολογικής επιδείνωσης. Σε συμφωνία με αυτή την υπόθεση βρίσκονται μελέτες που διερευνούν τη χρήση ινóτροπων παραγόντων σε ασθενείς με ABI. Πράγματι, σε ασθενείς με συμπτωματικό αγγειόσπασμο μετά από SAH επιτεύχθηκε βελτίωση της CBF και αναστροφή του αγγειοσπασμού με δοβουταμίνη με ταυτόχρονη αύξηση της CO και χωρίς αλλαγές στην ΑΠ<sup>24</sup>. Αυτή η πρώιμη στοχευμένη αιμοδυναμική διαχείριση σχετίστηκε με καλύτερη κλινική πορεία και λιγότερες καρδιοπνευμονικές επιπλοκές σε σύγκριση με τις συμβατικές μεθόδους, σύμφωνα με μεταγενέστερη μελέτη<sup>25</sup>.

Οι πιθανοί λόγοι για τη δυσλειτουργία του μυοκαρδίου μετά από ABI είναι πολυάριθμοι. Οι υψηλές πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις πιθανώς αντανακλούν την πνευμονική αγγειοσύσπαση που μεσολαβείται κεντρικά από την εγκεφαλική βλάβη. Η απόκριση Cushing στην αυξημένη ICP με συστηματική υπέρταση και φλεβοκομβική βραδυκαρδία μπορεί επίσης να παίζει κάποιο ρόλο. Οι σχετιζόμενες εξωκρανικές βλάβες μπορούν να μεταβάλουν την καρδιακή λειτουργία μέσω της ανάπτυξης υποογκαιμίας ή άμεσων βλαβών του μυοκαρδίου. Επιπλέον, σε αυτούς τους ασθενείς χορηγούνται μεγάλες δόσεις κατασταλτικών ως μέρος της αντιμετώπισης της ενδοκράνιας υπέρτασης, που απαιτεί περισσότερους αγγειοδραστικούς



παράγοντες για να ξεπεραστούν οι κατασταλτικές επιδράσεις στην καρδιά<sup>26</sup>.

Συνολικά, αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι ο βεβλαμένος εγκέφαλος βρίσκεται σε κίνδυνο ισχαιμίας από μειωμένη CBF και όχι μόνο από αυξημένη ICP, αλλά επίσης και από μειωμένο καρδιακό δείκτη. Θα πρέπει να δοθεί μεγαλύτερη προσοχή στη διερεύνηση και δυναμικά στην αποκατάσταση της φυσιολογικής καρδιακής λειτουργίας σε ασθενείς με σοβαρή ABI.

### ΥΠΟΚΑΠΝΙΑ ΚΑΙ ΥΠΕΡΚΑΠΝΙΑ

Οι αυξομειώσεις του διοξειδίου του άνθρακα μπορεί να έχουν σημαντική επίδραση στη CBF. Η PaCO<sub>2</sub> και η CBF σχετίζονται γραμμικά για μια ευρεία διακύμανση τιμών PaCO<sub>2</sub> (20-80 mmHg). Εντός αυτών των ορίων, η CBF αλλάζει γραμμικά κατά 3-4% για κάθε μεταβολή της PaCO<sub>2</sub> κατά 1 mmHg<sup>27</sup>. Σε ασθενείς με χαμηλή ενδοκράνια ενδοτικότητα, η αύξηση της PaCO<sub>2</sub> οδηγεί σε αγγειοδιαστολή των εγκεφαλικών αρτηριολίων και αύξηση της CBF και του CBV με τελικό αποτέλεσμα την εγκεφαλική υπεραϊμία και κατ' επέκταση την αύξηση της ICP. Οι αλλαγές στον CBV που επάγονται από την PaCO<sub>2</sub> είναι μικρότερου εύρους από τις αλλαγές στη CBF. Αντίθετα, η μείωση της PaCO<sub>2</sub> οδηγεί σε αγγειοσύσπαση των εγκεφαλικών αρτηριολίων και μείωση της CBF, με αποτέλεσμα τον αυξημένο κίνδυνο ισχαιμίας και υποξίας του εγκεφαλικού ιστού.

Σε ασθενείς με TBI έχει βρεθεί ότι η υποκαπνία, εκτός από τη μείωση της CBF, αυξάνει ελαφρώς και τον CMRO<sub>2</sub>, αντιπροσωπεύοντας μια

επιβλαβή πρόκληση για τον τραυματισμένο εγκέφαλο<sup>28</sup>. Σε παρατεταμένη περίοδο υποκαπνίας, όπως κατά τη διενέργεια υπεραερισμού ως θεραπευτικού μέτρου για τη μείωση της αυξημένης ICP, η επίδραση της χαμηλής PaCO<sub>2</sub> σε CBF και CBV δεν μπορεί να διατηρηθεί, επειδή λαμβάνει χώρα μια προοδευτική ρύθμιση της περιαγγειακής αλκάλωσης. Η επαναφορά στη νορμοκαπνία μετά από παρατεταμένη υποκαπνία προκαλεί το φαινόμενο εξ αναπήδησης (rebound) της εγκεφαλικής υπεραϊμίας, αύξηση της ICP ή εγκεφαλική αιμορραγία, οπότε ο υπεραερισμός δεν θα πρέπει να διακόπτεται απότομα, αλλά να αποκλιμακώνεται εντός 4-6 ωρών<sup>29</sup>. Ο κίνδυνος εγκεφαλικής ισχαιμίας, ιδιαίτερα τις πρώτες 24 ως 48 ώρες<sup>30,31</sup>, οδήγησε το BTF να συστήνει τον υπεραερισμό ως παροδικό μέτρο αντιμετώπισης της ενδοκράνιας υπέρτασης<sup>7</sup>. Παράλληλα, συνιστώνται μετρήσεις του κορεσμού O<sub>2</sub> στη έσω σφαγίτιδα φλέβα (jugular venous oxygen saturation, SjvO<sub>2</sub>) ή της μερικής πίεσης O<sub>2</sub> του εγκεφαλικού ιστού (brain tissue O<sub>2</sub> partial pressure, PbtO<sub>2</sub>) για την παρακολούθηση του μεταφερόμενου O<sub>2</sub> (oxygen delivery, DO<sub>2</sub>). Τόσο η υποκαπνία όσο και η υπερκαπνία έχουν συσχετιστεί με φτωχή κλινική έκβαση μετά από TBI<sup>32-34</sup>. Συνεπώς, η PaCO<sub>2</sub> θα πρέπει να διατηρείται εντός φυσιολογικών ορίων και συγκεκριμένα σε τιμές μεταξύ 35 και 40 mmHg σε ασθενείς με ABI.

### ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΥΠΟΞΑΙΜΙΑ / ΥΠΟΞΙΑ

Αντίθετα με την PaCO<sub>2</sub>, οι μεταβολές στην PaO<sub>2</sub> δεν επηρεάζουν σημαντικά τη CBF, εντός

των φυσιολογικών ορίων. Ωστόσο, σε συνθήκες υποξίας ( $\text{PaO}_2 < 50\text{-}60 \text{ mmHg}$ ), η CBF μεταβάλλεται αντιστρόφως ανάλογα σε σχέση με την  $\text{PaO}_2$ , με αποτέλεσμα να αυξάνεται δραματικά<sup>35</sup>. Ως εγκεφαλική ιστική υποξία ορίζεται μια τιμή  $\text{PbtO}_2 < 20 \text{ mmHg}$ <sup>36</sup>, που μετράται μέσω ενός μικροκαθετήρα που εισάγεται στη λευκή ουσία. Αυτή σχετίζεται με φτωχή λειτουργική έκβαση<sup>37</sup>, ενώ, αντίθετα, διατήρηση των τιμών  $\text{PbtO}_2 > 20 \text{ mmHg}$  μπορεί να σχετίζεται με βελτιωμένη έκβαση του ασθενούς<sup>38</sup>.

Σε φυσιολογικά άτομα, έχει βρεθεί ότι η ταχύτητα ροής της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας αυξάνεται κατά 13% ως απόκριση σε μια μείωση κατά 10% στον κορεσμό του αρτηριακού  $\text{O}_2$ . Ωστόσο, η απόκριση της CBF στη συστηματική υποξία δεν είναι ομοιόμορφη σε ολόκληρο τον εγκέφαλο: η πιο εμφανής απόκριση της CBF παρατηρείται στους πυρήνες των βασικών γαγγλίων και στο εγκεφαλικό στέλεχος, ενώ η χαμηλότερη αύξηση στην απόκριση της CBF που επάγεται από υποξία εντοπίζεται στις φλοιικές περιοχές<sup>39</sup>. Η απόκριση της CBF στην ήπια συστηματική υποξία ποικίλλει επίσης μεταξύ των ατόμων. Αυτό εξηγεί γιατί ο εγκεφαλικός φλοιός είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος στη συστηματική υποξία και γιατί το εύρος της επαγόμενης από υποξία ιστικής βλάβης μπορεί να ποικίλλει μεταξύ των ασθενών. Η συστηματική υποξία όχι μόνο μειώνει τη διαθεσιμότητα  $\text{O}_2$  για αερόβιο μεταβολισμό, αλλά αυξάνει επίσης τη νευρο-φλεγμονώδη απόκριση σε TBI, μειώνει τις ανασταλτικές πρωτεΐνες της απόπτωσης

και ενεργοποιεί τις κασπάσες, γεγονός που με τη σειρά του αυξάνει το μέγεθος των θλάσεων και τον κυτταρικό θάνατο<sup>40</sup>. Τέλος, ο συνδυασμός συστηματικής υποξίας και αρτηριακής υπότασης είναι ιδιαίτερα επιβλαβής: η θνητότητα μετά από TBI αυξήθηκε από 22,9% σε 54,6% και από 36,6% σε 75% σε ασθενείς και με τις δύο προσβολές<sup>2,41-43</sup>.

### ANAIMIA

Για την πρόληψη της ισχαιμικής και υποξικής εγκεφαλικής βλάβης απαιτείται επαρκής παροχή  $\text{O}_2$ , που, εκτός από την κατάλληλη CO, επιτυγχάνεται με ικανοποιητικά επίπεδα αιμοσφαιρίνης (Hb). Συνεπώς, η παρουσία αναιμίας αποτελεί σημαντικό επιβαρυντικό παράγοντα σε ασθενείς με ABI. Ωστόσο, η βέλτιστη τιμή Hb σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών παραμένει ασαφής. Σε εθελοντές που υποβλήθηκαν σε οξεία ισοογκαιμική αιμοαραίωση, δεν ανιχνεύθηκε καμία επίδραση στον εγκέφαλο με μείωση της Hb στα 7 g/dl, αλλά η περαιτέρω μείωση στα 6 και 5 g/dl προκάλεσε διαταραχή της γνωστικής λειτουργίας και της μνήμης<sup>44</sup>. Αυτή η επιβλαβής επίδραση της αναιμίας αυξάνεται με την ηλικία. Σε μια μεγάλη μελέτη κοόρτης 10.949 ασθενών που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, η χαμηλή τιμή αιματοκρίτη κατά τη διάρκεια της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο περιεγχειρητικού AEE<sup>45</sup>. Μετά από πρόκληση TBI σε ποντίκια, βρέθηκε ότι η οξεία αιμοαραιωτική αναιμία με στόχο συγκεντρώσεις Hb 5 ως 7 g/dl αύξησε την εγκεφαλική βλάβη<sup>46</sup>. Σε

ασθενείς με μέτρια ως σοβαρή TBI, η διατήρηση της συγκέντρωσης Hb μεταξύ 7 και 9 g/dl δεν σχετίστηκε με υψηλότερο ποσοστό θνητότητας σε σύγκριση με μια πιο ελεύθερη στρατηγική, δηλαδή συγκέντρωση Hb μεταξύ 10 και 12 g/dl<sup>47</sup>. Αυτά τα αποτελέσματα μπορεί να σχετίζονται με ορισμένους μηχανισμούς απόκρισης του εγκεφάλου στην οξεία αναιμία.

Η οξεία μείωση του περιεχόμενου O<sub>2</sub> στο αρτηριακό αίμα αυξάνει την CO για να διατηρηθεί η παροχή O<sub>2</sub> στους ιστούς. Η αντίστοιχη αύξηση στη CBF συνοδεύεται από αυξημένη απόληψη O<sub>2</sub> στον εγκεφαλικό ιστό, που μπορεί να φτάσει το μέγιστο στο 75%, πριν εμφανιστεί εγκεφαλική υποξία. Η αυξημένη CBF είναι επακόλουθο τόσο της εγκεφαλικής αγγειοδιαστολής όσο και του χαμηλότερου ιξώδους του αίματος. Η αγγειοδιαστολή του εγκεφάλου είναι κυρίως αποτέλεσμα της ενισχυμένης παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου (NO) από τους περιαγγειακούς νευρώνες και τους λείους μύες των αγγείων. Η επαγόμενη από αναιμία αγγειοδιαστολή αμβλύθηκε από την 7-νιτροϊνδαζόλη, έναν αναστολέα της συνθάσης NO, και ανιχνεύθηκε αύξηση της έκφρασης του γονιδίου της νευρωνικής συνθάσης NO (NOS) στον εγκεφαλικό φλοιό των αναιμικών αρουραίων<sup>48</sup>. Μια προς τα άνω ρύθμιση (up-regulation) των ενδοθηλιακών και επαγωγικών μορφών της NOS βρέθηκε κατά τη διάρκεια της αναιμίας. Επιπλέον, η ίδια η Hb παίζει ρόλο στη ρύθμιση της εγκεφαλικής παροχής O<sub>2</sub>. Σε κανονικές συνθήκες, το NO συνδέεται με την

αίμη για να σχηματίσει τη S-νιτροζοαιμοσφαιρίνη (SNO-Hb) που βρίσκεται στο κέντρο του μορίου. Αν εκφορτωθεί το O<sub>2</sub>, η δομή της αίμης τροποποιείται επιτρέποντας την έκθεση της SNO-Hb και την απελευθέρωση NO, επιτρέποντας την αντιστοίχιση της ροής του αίματος στη μικροκυκλοφορία με τις απαιτήσεις σε O<sub>2</sub><sup>49</sup>.

Η οξεία αναιμία ενεργοποιεί επίσης ενδοκυττάρια μονοπάτια στον εγκέφαλο, οι οποίες μπορεί να είναι είτε προστατευτικά είτε επιβλαβή<sup>50</sup>. Ο επαγόμενος από την υποξία παράγοντας (HIF) αποτελεί μια πρωτεΐνη κλειδί της κυτταρικής απόκρισης στην υποξία. Εκφρασμένη σε νευρώνες, αστροκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα, η παραγωγή HIF αυξάνεται επίσης κατά τη διάρκεια της αναιμίας για να λειτουργεί ως μεταγραφικός παράγοντας και να προωθεί τη σύνθεση διαφόρων μορίων, συμπεριλαμβανομένης της ερυθροποιητίνης και του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF)<sup>51</sup>. Η ερυθροποιητίνη έχει πολυάριθμες προστατευτικές επιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της προς τα κάτω ρύθμισης των αποπτωτικών μεσολαβητών, τη διέγερση του πολλαπλασιασμού των νευρικών προγονικών κυττάρων και τον περιορισμό της διαπερατότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού<sup>52</sup>. Ο VEGF προάγει την αγγειογένεση και τη νευρογένεση. Αυτές οι επιδράσεις, ωστόσο, αντισταθμίζονται από την επαγόμενη από την αναιμία παραγωγή δραστικών μορφών O<sub>2</sub> και την ενεργοποίηση της νευρωνικής απόπτωσης. Η αυξημένη φλοιική επα-



γώγιμη μορφή NOS είναι υπεύθυνη για την ενισχυμένη έκφραση του μορίου προσκόλλησης και την προσκόλληση των λευκοκυττάρων, αντανακλώντας τη φλεγμονή του εγκεφάλου.

Σε ό,τι αφορά την ενεργή διόρθωση της οξείας αναιμίας σε ασθενείς με ABI, οι μελέτες δεν έχουν ακόμα καταλήξει σε σαφές συμπέρασμα. Σε μια αναδρομική μελέτη, η φτωχότερη έκβαση σε ασθενείς με TBI συσχετίστηκε πιθανότερα με μετάγγιση αίματος παρά με αναιμία<sup>53</sup>. Σε ασθενείς με SAH χωρίς αγγειόσπασμο, η μετάγγιση αίματος σχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο ανεπιθύμητης έκβασης<sup>54</sup>. Αντίθετα, η μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων μείωσε το κλάσμα απόληξης O<sub>2</sub> (oxygen extraction ratio, O<sub>2</sub>ER) στον εγκεφαλικό ιστό σε ευάλωτες περιοχές του εγκεφάλου αναιμικών ασθενών με SAH<sup>55</sup>. Συνεπώς, χρειάζονται περαιτέρω προοπτικές μελέτες για να εκτιμήσουν τις επιπτώσεις της αναιμίας σε ασθενείς με ABI, καθώς και για να επιβεβαιώσουν το όφελος της μετάγγισης αίματος στην εγκεφαλική ισχαιμία με εξισορρόπηση των συστηματικών και εγκεφαλικών κινδύνων της μετάγγισης<sup>56,57</sup>.

## ΥΠΕΡΘΕΡΜΙΑ

Ο πυρετός αυτός καθεαυτός έχει επιβλαβείς επιδράσεις στον φυσιολογικό εγκέφαλο. Οι πυρετικοί σπασμοί είναι κλασική επιπλοκή που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή εγκεφαλοπάθεια σε ορισμένους ασθενείς. Η επαγόμενη από πυρετό ανθεκτική επιληπτική εγκεφαλοπάθεια σε παιδιά σχολικής ηλικίας (FIRES), το ιδιοπαθές σύνδρομο ημισπασμωδικής ημιπληγίας (IHHS)

στη βρεφική ηλικία και η νεοεμφανιζόμενη ανθεκτική επιληπτική κατάσταση (NORSE) σε ενήλικες είναι σοβαρές καταστάσεις που πυροδοτούνται από πυρετό<sup>58</sup>. Στην αιτιολογία αυτών των καταστάσεων θα μπορούσε να εμπλέκεται η φλεγμονή του εγκεφάλου, ιδιαίτερα οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες. Έχει βρεθεί ότι η ιντερλευκίνη-1β (IL-1β) επηρεάζει τη νευρωνική διεγερσιμότητα, αναστέλλοντας την αστροκυτταρική επαναπρόσληψη γλουταμικού οξέος. Επειδή το γλουταμικό οξύ απελευθερώνεται μαζικά από βεβλαμμένα αστροκύτταρα και νευρώνες σε TBI, αυτή η απελευθέρωση θα επιδεινωθεί με την υπερθερμία. Επιπλέον, η IL-1β αναστέλλει τον υποδοχέα γ-αμινοβουτυρικού οξέος τύπου A (GABAA), που αυξάνει τη νευρωνική διεγερσιμότητα. Τέλος, οι επιληπτικές κρίσεις προκαλούν προφλεγμονώδεις αντιδράσεις, οι οποίες επιδεινώνουν τη σοβαρότητα των κρίσεων.

Το εγκεφαλικό τραύμα επάγει την απελευθέρωση προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένων της IL-1, της IL-6 και του παράγοντα νέκρωσης όγκων α (TNFα). Τα επίπεδα κυτοκινών φτάνουν στο μέγιστο σε 4-8 ώρες μετά την προσβολή. Τα επίπεδα TNFα επιστρέφουν στην αρχική τιμή εντός 24 ωρών, ενώ η IL-1 παραμένει αυξημένη. Αυτό μπορεί να εξηγήσει την πρόωμη εμπύρετη απόκριση μετά από TBI απουσία λοίμωξης. Ωστόσο, ο ακριβής ρόλος των κυτοκινών σε αυτό το πλαίσιο είναι ακόμη ασαφής. Ποντίκια με έλλειψη TNFα είχαν βελτιώσει τις γνωστικές λειτουργίες 7 ημέ-

ρες μετά την TBI σε σύγκριση με ζώα άγριου τύπου, αλλά αυτή η επίδραση εξαφανίστηκε 2-3 εβδομάδες μετά τον τραυματισμό<sup>59</sup>. Επιπλέον, η υπερθερμία ρυθμίζει προς τα πάνω την επαγωγική μορφή της NOS. Αυτό μπορεί να αυξήσει τη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και να συμβάλει στην ανάπτυξη αγγειογενετικού οιδήματος μετά από TBI<sup>60</sup>.

Η υπερθερμία εμφανίζεται σε τουλάχιστον 70% των ασθενών μετά από AEE, SAH ή TBI και θα πρέπει να θεωρείται ως SBI. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ πυρετού και φτωχής έκβασης, αλλά η σχέση αιτίου-αποτελέσματος δεν έχει ακόμη αποδειχθεί. Πράγματι, η υπερθερμία υποδηλώνει διάφορες φυσιολογικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της εγκεφαλικής φλεγμονής, της άμεσης υποθαλαμικής βλάβης ή/και της δευτερογενούς λοίμωξης. Όποιος κι αν είναι ο μηχανισμός, η υπερθερμία σχετίζεται στενά με αυξημένη ICP και φτωχή έκβαση σε ασθενείς με ABI<sup>61,62</sup>. Η αύξηση της θερμοκρασίας επηρεάζει την ICP, μέσω αύξησης των μεταβολικών απαιτήσεων του εγκεφάλου και της CBF<sup>61</sup>. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για το όριο θερμοκρασίας που πρέπει να στοχεύουμε στους ασθενείς με ABI. Έχει φανεί ότι οι ασθενείς με αυτόματη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (Intracerebral hemorrhage, ICH), που αναπτύσσουν θερμοκρασία σώματος μεγαλύτερη από 37,5 °C εντός των πρώτων 72 ωρών, παρουσιάζουν σημαντικά χειρότερη έκβαση<sup>63</sup>. Επιπλέον, οι Stocchetti και συν. σε μεταγενέστερη μελέτη

110 ασθενών με TBI έδειξαν ότι πυρετός μέσα στην πρώτη εβδομάδα σχετίστηκε με αυξημένη ICP, σημαντική νευρολογική βλάβη και παρατεταμένη παραμονή στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ)<sup>64</sup>. Λόγω της επιβλαβούς δράσης της θερμοκρασίας στο εγκεφαλικό παρέγχυμα, συνιστάται αυτή να μην υπερβαίνει τους 37°C. Έτσι, μολονότι μπορεί να είναι αναποτελεσματικά, στον ασθενή με ABI 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. Στη μελέτη PAIS η παρακεταμόλη βελτίωσε την έκβαση σε ασθενείς με AEE ή ICH και αρχική θερμοκρασία σώματος 37-39 °C<sup>65</sup>. 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 θνητότητα<sup>66</sup>.

Ο αυξημένος μεταβολισμός του εγκεφάλου συνοδεύεται από παραγωγή θερμότητας που διατηρεί τον εγκεφαλικό ιστό θερμότερο από τον πυρήνα του σώματος. Ωστόσο, η θερμοκρασία πυρήνα δεν είναι αξιόπιστο υποκατάστατο της θερμοκρασίας του εγκεφάλου, επειδή η διαφορά μεταξύ των θέσεων κυμαίνεται ανάλογα με τη θερμοκρασία πυρήνα<sup>61</sup>. Επιπλέον, η αύξηση της θερμοκρασίας εγκεφάλου δεν είναι ομοιόμορφη διαμέσου των εγκεφαλικών δομών: έχει

περιγραφεί μια ραχιαιο-κοιλιακή διαβάθμιση θερμοκρασίας με ψυχρότερη θερμοκρασία στις ραχιαία τοποθετημένες δομές<sup>67</sup>. Μετά από ABI, η υπερθερμία σχετίζεται με επέκταση της νευρωνικής βλάβης. Σε μοντέλα ΑΕΕ, η θέρμανση του εγκεφάλου τη στιγμή ή μετά την ισχαιμία σχετίστηκε με υψηλότερο ποσοστό θνητότητας και αύξηση του όγκου του εμφράκτου, με τα βασικά γάγγλια να είναι η πιο ευάλωτη περιοχή. Σε ασθενείς με TBI, μετρούμενη θερμοκρασία εγκεφάλου μεταξύ 36,5°C και 38°C σχετίστηκε με χαμηλότερη πιθανότητα θανάτου<sup>68</sup>. Σε σύγκριση με την αρτηριακή υπόταση, μια καμπύλη σχήματος U θα μπορούσε να περιγράψει τη σχέση μεταξύ θερμοκρασίας εγκεφάλου και έκβασης.

Στη βιβλιογραφία ως πρωταρχική νευροπροστατευτική στρατηγική έχει περιγραφεί και η πρώιμη επαγωγή υποθερμίας σε ασθενείς με σοβαρή TBI. Ωστόσο, δύο πρόσφατες τυχαιοποιημένες, πολυκεντρικές κλινικές δοκιμές δεν επιβεβαίωσαν τη χρησιμότητά της, καθώς η προφυλακτική υποθερμία σχετίστηκε με πτωχή έκβαση (καμία διαφορά στην κλίμακα GOS στους 6 μήνες)<sup>69,70</sup>. Έτσι, οι κατευθυντήριες οδηγίες για την TBI δεν 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<sup>7</sup>.

#### ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ

Η υπεργλυκαιμία έχει αναγνωριστεί εδώ και χρόνια ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου για

πτωχή νευρολογική έκβαση και θνητότητα στη ΜΕΘ, καθώς και στην περιεγχειρητική περίοδο, σε ασθενείς με ABI<sup>71-74</sup>. Σε μοντέλα ΑΕΕ, τα ζώα με υπεργλυκαιμία είχαν φτωχότερη έκβαση, πιθανότατα λόγω μεγαλύτερης ενδοκυττάριας οξέωσης και συσσώρευσης γαλακτικού και γλουταμικού οξέος στους ιστούς, υψηλότερης παραγωγής ελεύθερων ριζών O<sub>2</sub> και ενδοκυττάριας υπερφόρτωσης ασβεστίου<sup>75</sup>. Βρέθηκε επίσης χαμηλότερο ποσοστό διάσωσης της ισχαιμικής περιοχής penumbra. Σε ένα μοντέλο τρωκτικών ICH, η υπεργλυκαιμία προήγαγε την επέκταση του αιματώματος μέσω της αναστολής της αλληλεπίδρασης αιμοπεταλίων - αγγειακού τοιχώματος που μεσολαβείται από την καλικρεΐνη του πλάσματος<sup>76</sup>. Σε ασθενείς που πέθαναν από σηπτικό σοκ, η υπεργλυκαιμία σχετίστηκε με μικρογλοιακή απόπτωση<sup>77</sup>. Όλα αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η υπεργλυκαιμία είναι επιβλαβής για τον βεβλαμένο εγκέφαλο, αν και οι ακριβείς μηχανισμοί για αυτή την επίδραση δεν είναι πλήρως κατανοητοί.

Παρά την πραγματοποίηση κλινικών μελετών σχετικά με το ποιες είναι οι βέλτιστες τιμές BG για τη βελτίωση της έκβασης των ασθενών με ABI, η απάντηση εξακολουθεί να παραμένει ασαφής. Αρχικά, οι van den Berghe και συν. 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<sup>78</sup>. Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτά δεν επι-

βεβαιώθηκαν σε μεταγενέστερες μελέτες, εγείροντας αμφιβολίες σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του αυστηρού γλυκαιμικού ελέγχου. Συγκεκριμένα, 5 χρόνια αργότερα η ομάδα της van den Berghe έδειξε ότι η εντατική θεραπεία με ινσουλίνη μπορεί να μείωσε σημαντικά τη νοσηρότητα, αλλά όχι και τη θνητότητα των ασθενών σε παθολογική ΜΕΘ<sup>79</sup>. Επιπλέον, σε μεταγενέστερη μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη, η εντατική θεραπεία με ινσουλίνη αύξησε τη θνητότητα μεταξύ βαρέως πασχόντων ασθενών, η οποία σχετιζόταν εν μέρει με υψηλότερη επίπτωση σοβαρής υπογλυκαιμίας, δηλαδή επίπεδο BG 40 mg/dl στην ομάδα παρέμβασης<sup>80</sup>. Στον πληθυσμό ασθενών με ABI, μελέτες στις οποίες οι συγκεντρώσεις BG μειώθηκαν πρώιμα μετά την έναρξη της εγκεφαλικής προσβολής απέτυχαν σταθερά να δείξουν νευρολογική βελτίωση. Η θεραπεία με εγχύσεις γλυκόζης-καλίου-ινσουλίνης για τη διατήρηση της BG στα 72-126 mg/dL δεν μείωσε την επίπτωση θανάτου 90 ημέρες μετά το οξύ ΑΕΕ<sup>81</sup>. Τέλος, δεν βρέθηκε κανένα όφελος στην έκβαση των ασθενών, όταν η εντατική θεραπεία με ινσουλίνη κατανεμήθηκε τυχαία σε ασθενείς με βαριά TBI, ενώ η επίπτωση της υπογλυκαιμίας αυξήθηκε σημαντικά σε αυτήν την ομάδα<sup>82</sup>.

Μελέτες με εγκεφαλική μικροδιάλυση δεν βρήκαν συσχέτιση μεταξύ υπεργλυκαιμίας και εγκεφαλικού μεταβολισμού της γλυκόζης. Σε ασθενείς με TBI, ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος αύξησε ακόμη και την επίπτωση δει-

κτών μεταβολικής δυσχέρειας της εγκεφαλικής μικροδιάλυσης, δηλαδή αυξημένο γλουταμικό οξύ, αυξημένος λόγος γαλακτικού / πυροσταφυλικού οξέος και χαμηλά επίπεδα γλυκόζης μικροδιάλυσης (< 0,2 mmol/l), μαζί με αυξημένο O<sub>2</sub>ER<sup>83</sup>. Με άλλα λόγια, ο τραυματισμένος εγκέφαλος συμπεριφέρθηκε σαν να ήταν ισχαιμικός, ακόμη και χωρίς μείωση της CBF. Η μειωμένη εξωκυττάρια εγκεφαλική γλυκόζη, που μετράται με εγκεφαλική μικροδιάλυση, αντικατοπτρίζει στην πραγματικότητα μια αύξηση στη χρήση της γλυκόζης του εγκεφάλου για τον εφοδιασμό μονοπατιών αποκατάστασης στον τραυματισμένο εγκέφαλο, ιδιαίτερα ιοντικές αντλίες και νευροχημικούς καταρράκτες. Αυτή η εγκεφαλική υπεργλυκόλυση θεωρήθηκε ως μια παθοφυσιολογική απόκριση στην προσβολή του εγκεφάλου σε πολυάριθμες μελέτες σε ζώα. Στους ανθρώπους διαπιστώθηκε περιοχική και σφαιρική εγκεφαλική υπεργλυκόλυση εντός της πρώτης εβδομάδας μετά από βαριά TBI χρησιμοποιώντας τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων με [18F]-φθόριο-δεσοξυ-γλυκόζη (FDG-PET)<sup>84</sup>. Επειδή δεν υπήρχαν στοιχεία ταυτόχρονης μείωσης της CBF, η εγκεφαλική υπεργλυκόλυση θεωρήθηκε ότι αντανάκλα τις υπερβολικές μεταβολικές απαιτήσεις (εγκεφαλική ενεργειακή κρίση), π.χ. ηλεκτροεγκεφαλογραφικές επιληπτικές κρίσεις ή/και επεισόδια CSD. Χρησιμοποιώντας ταχεία εξωκυττάρια δειγματοληψία γλυκόζης σε πειραματικό ΑΕΕ, μια σταδιακή εξάντληση της εξωκυττάριας γλυκόζης βρέθηκε να αναπτύσσεται στην ι-

σχαιμική penumbra μαζί με τη διάδοση αποπό-  
λωσης γύρω από το έμφρακτο<sup>85</sup>. Επιπλέον, η  
μειωμένη BG συνέβαλε στην αύξηση της συ-  
χνότητας αποπόλωσης. Συνολικά, αυτά τα ευ-  
ρήματα υποδηλώνουν ότι εξάντληση της γλυ-  
κόζης μπορεί να συμβεί στον τραυματισμένο  
εγκέφαλο λόγω υπερβολικών μεταβολικών α-  
παιτήσεων, ακόμη και σε μη ισχαιμικές κατα-  
στάσεις. Δεδομένου ότι τα χαμηλά επίπεδα  
γλυκόζης μικροδιάλυσης σχετίζονται με φτωχή  
νευρολογική έκβαση, τα πλεονεκτήματα της  
περαιτέρω μείωσης παροχής BG στον βεβλα-  
μένο εγκέφαλο εύλογα αμφισβητούνται.

Συνεπώς, οι κατευθυντήριες οδηγίες για την  
αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας στους βαρέ-  
ως πάσχοντες ασθενείς προτείνουν να αποφεύ-  
γονται τιμές BG < 100 mg/dL κατά τη διάρκεια  
της έγχυσης ινσουλίνης στους ασθενείς με  
ABI<sup>86</sup>. Επιπλέον, στους περισσότερους ασθε-  
νείς με ισχαιμικό AEE, ICH, SAH ή TBI προ-  
τείνουν την έναρξη θεραπείας με ινσουλίνη σε  
BG  $\geq$  150 mg/dL, τιτλοποιούμενης, με απόλυτο  
στόχο τιμές BG < 180 mg/dL<sup>86</sup>. Τέλος, αξίζει  
να σημειωθεί η σημασία των μεγάλων διακυ-  
μάνσεων της BG, δηλαδή της μέσης απόλυτης  
αλλαγής BG ανά ώρα, κατά τη διάρκεια παρα-  
μονής στη ΜΕΘ, καθώς σχετίζεται με χειρότε-  
ρη έκβαση, οπότε μπορεί να είναι πιο σημαντι-  
κή και από την υπεργλυκαιμία σε κλινικό επί-  
πεδο<sup>87</sup>.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Αρκετοί συστηματικοί παράγοντες μπορούν να  
συμβάλουν στην επιδείνωση της εγκεφαλικής

λειτουργίας και κατ' επέκταση της έκβασης σε  
ασθενείς με ABI. Τα βιοχημικά μονοπάτια που  
ευθύνονται για αυτή την επιδείνωση είναι πο-  
λύάριθμα, πολύπλοκα και όχι πλήρως κατανοη-  
τά, οπότε προέχει η περαιτέρω διερεύνηση των  
μηχανισμών πρόκλησης SBI. Επιπλέον, περισ-  
σότερες καλά σχεδιασμένες, τυχαιοποιημένες,  
ελεγχόμενες δοκιμές απαιτούνται για την πιο  
στοχευμένη πρόληψη και αντιμετώπιση των  
καταστάσεων, που σχετίζονται με υψηλό κίν-  
δυνο εγκεφαλικής υποξίας. Με δεδομένη την  
ετερογένεια των περιπτώσεων ABI, η έρευνα  
θα πρέπει να κατευθύνεται σε μια λογική εξα-  
τομικευμένης προσέγγισης, αφού κάθε ασθενής  
είναι μοναδικός, και με στόχο τη βελτίωση όχι  
μόνο της θνητότητας, αλλά και της νευρολογι-  
κής έκβασης.

---

**Additional materials:** No

---

**Acknowledgements:**

Not applicable

**Authors' contributions:** STh drafted the pa-  
per and is the lead author, SV contributed to  
planning and the critical revision of the paper,  
ICh contributed to planning and the critical  
revision of the paper.

**Funding:** Not applicable.

**Availability of supporting data:** The datasets  
used and/or analyzed during the current study  
are available from the corresponding author on  
reasonable request.



---

### **Ethical approval and consent to participate:**

No IRB approval required.

**Competing interests:** The authors declare that they have no competing interests.

Received: March 2023, Accepted: March 2023,

Published: March 2023.

### **REFERENCES**

1. Schizodimos T, Soulountsi V, Iasonidou C, et al. An overview of management of intracranial hypertension in the intensive care unit. *J Anesth.* 2020;34(5):741-757.
2. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, et al. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma.* 1993;34(2):216-22.
3. Jeremitsky E, Omert L, Dunham CM, et al. Harbingers of poor outcome the day after severe brain injury: hypothermia, hypoxia, and hypoperfusion. *J Trauma.* 2003;54(2):312-9.
4. Stover JF, Stocker R. Intensive care treatment options of elevated intracranial pressure following severe traumatic brain injury. In: Oestern HJ, Trentz O, Uranues S, editors. *Head, thoracic, abdominal, and vascular, injuries.* 1st ed. Berlin: Springer-Verlag; 2011. p. 93–152.
5. Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH. Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results. *J Neurosurg.* 1995;83(6):949-62.
6. Berry C, Ley EJ, Bukur M, Malinoski D, Margulies DR, Mirocha J, Salim A. Redefining hypotension in traumatic brain injury. *Injury.* 2012;43(11):1833–7.
7. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al. *Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition.* *Neurosurgery.* 2017;80(1):6–15.
8. Brain Trauma Foundation; American Association of Neurological Surgeons; Congress of Neurological Surgeons; Joint Section on Neurotrauma and Critical Care, AANS/CNS, Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. IX. Cerebral perfusion thresholds. *J Neurotrauma.* 2007;24 Suppl 1:S59–64.
9. Butcher I, Maas AI, Lu J, et al. Prognostic value of admission blood pressure in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma.* 2007;24(2):294-302.
10. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, et al. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke* 2002;33:1315–20.
11. Vemmos KN, Tsivgoulis G, Spengos K, et al. U-shaped relationship between mortality and admission blood pressure in patients with acute stroke. *J Intern Med* 2004;255:257–65.
12. Matsushita Y, Bramlett HM, Kuluz JW, et al. Delayed hemorrhagic hypotension

- exacerbates the hemodynamic and histopathologic consequences of traumatic brain injury in rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001;21(7):847-56.
13. Glenn TC, Kelly DF, Boscardin WJ, et al. Energy dysfunction as a predictor of outcome after moderate or severe head injury: indices of oxygen, glucose, and lactate metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2003;23(10):1239-50.
14. Hellmich HL, Garcia JM, Shimamura M, et al. Traumatic brain injury and hemorrhagic hypotension suppress neuroprotective gene expression in injured hippocampal neurons. *Anesthesiology.* 2005;102(4):806-14.
15. Dreier JP. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nat Med.* 2011;17(4):439-47.
16. Lauritzen M, Dreier JP, Fabricius M, et al. Clinical relevance of cortical spreading depression in neurological disorders: migraine, malignant stroke, subarachnoid and intracranial hemorrhage, and traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011;31(1):17-35.
17. Bosche B, Graf R, Ernestus RI, et al. Recurrent spreading depolarizations after subarachnoid hemorrhage decreases oxygen availability in human cerebral cortex. *Ann Neurol.* 2010;67(5):607-17.
18. Sukhotinsky I, Yaseen MA, Sakadzić S, et al. Perfusion pressure-dependent recovery of cortical spreading depression is independent of tissue oxygenation over a wide physiologic range. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010;30(6):1168-77.
19. Bouma GJ, Muizelaar JP. Relationship between cardiac output and cerebral blood flow in patients with intact and with impaired autoregulation. *J Neurosurg.* 1990;73(3):368-74.
20. Ide K, Pott F, Van Lieshout JJ, et al. Middle cerebral artery blood velocity depends on cardiac output during exercise with a large muscle mass. *Acta Physiol Scand.* 1998;162(1):13-20.
21. Ogoh S, Brothers RM, Barnes Q, et al. The effect of changes in cardiac output on middle cerebral artery mean blood velocity at rest and during exercise. *J Physiol.* 2005;569(Pt 2):697-704.
22. Nicholls TP, Shoemaker WC, Wo CC, et al. Survival, hemodynamics, and tissue oxygenation after head trauma. *J Am Coll Surg.* 2006;202(1):120-30.
23. Tamaki T, Isayama K, Yamamoto Y, et al. Cardiopulmonary haemodynamic changes after severe head injury. *Br J Neurosurg.* 2004;18(2):158-63.
24. Joseph M, Ziadi S, Nates J, et al. Increases in cardiac output can reverse flow deficits from vasospasm independent of blood pressure: a study using xenon computed

- tomographic measurement of cerebral blood flow. *Neurosurgery*. 2003;53(5):1044-51;discussion 1051-2.
25. Mutoh T, Kazumata K, Ishikawa T, et al. Performance of bedside transpulmonary thermodilution monitoring for goal-directed hemodynamic management after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2009;40(7):2368-74.
26. Payen JF, Chanques G, Mantz J, et al. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology*. 2007;106(4):687-95;quiz 891-2.
27. Joung KW, Yang KH, Shin WJ, et al. Anesthetic consideration for neurointerventional procedures. *Neurointervention*. 2014;9(2):72-7.
28. Coles JP, Fryer TD, Coleman MR, et al. Hyperventilation following head injury: effect on ischemic burden and cerebral oxidative metabolism. *Crit Care Med*. 2007;35(2):568-78.
29. Mayer SA, Chong JY. Critical care management of increased intracranial pressure. *J Intensive Care Med*. 2002;17:55-67.
30. Stocchetti N, Maas AI, Chiergato A, et al. Hyperventilation in head injury: a review. *Chest*. 2005;127(5):1812-27.
31. 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(5):731-9.
32. Davis DP, Idris AH, Sise MJ, et al. Early ventilation and outcome in patients with moderate to severe traumatic brain injury. *Crit Care Med*. 2006;34(4):1202-8.
33. Dumont TM, Visioni AJ, Rughani AI, et al. Inappropriate prehospital ventilation in severe traumatic brain injury increases in-hospital mortality. *J Neurotrauma*. 2010;27(7):1233-41.
34. Helm M, Hauke J, Lampl L. A prospective study of the quality of pre-hospital emergency ventilation in patients with severe head injury. *Br J Anaesth*. 2002;88(3):345-9.
35. Bershad EM, Humphreis WE 3rd, Suarez JI. Intracranial hypertension. *Semin Neurol*. 2008;28(5):690-702.
36. Le Roux P, Menon DK, Citerio G, et al. Consensus summary statement of the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring in Neurocritical Care: a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and the European Society of Intensive Care Medicine. *Neurocrit Care*. 2014;21 Suppl 2:S1-26.
37. Chang JJ, Youn TS, Benson D, et al. Physiologic and functional outcome correlates of brain tissue hypoxia in

- traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2009;37(1):283-90.
38. Spiotta AM, Stiefel MF, Gracias VH, et al. Brain tissue oxygen-directed management and outcome in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2010;113(3):571-80.
39. Binks AP, Cunningham VJ, Adams L, et al. Gray matter blood flow change is unevenly distributed during moderate isocapnic hypoxia in humans. *J Appl Physiol* (1985). 2008;104(1):212-7.
40. Goodman MD, Makley AT, Huber NL, et al. Hypobaric hypoxia exacerbates the neuroinflammatory response to traumatic brain injury. *J Surg Res.* 2011;165(1):30-7.
41. McHugh GS, Engel DC, Butcher I, et al. Prognostic value of secondary insults in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma.* 2007;24(2):287-93.
42. Chi JH, Knudson MM, Vassar MJ, et al. Prehospital hypoxia affects outcome in patients with traumatic brain injury: a prospective multicenter study. *J Trauma.* 2006;61(5):1134-41.
43. Stocchetti N, Furlan A, Volta F. Hypoxemia and arterial hypotension at the accident scene in head injury. *J Trauma.* 1996;40(5):764-7.
44. Weiskopf RB, Kramer JH, Viele M, et al. Acute severe isovolemic anemia impairs cognitive function and memory in humans. *Anesthesiology.* 2000;92(6):1646-52.
45. Karkouti K, Djaiani G, Borger MA, et al. Low hematocrit during cardiopulmonary bypass is associated with increased risk of perioperative stroke in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(4):1381-7.
46. Hare GM, Mazer CD, Hutchison JS, et al. Severe hemodilutional anemia increases cerebral tissue injury following acute neurotrauma. *J Appl Physiol* (1985). 2007;103(3):1021-9.
47. McIntyre LA, Fergusson DA, Hutchison JS, et al. Effect of a liberal versus restrictive transfusion strategy on mortality in patients with moderate to severe head injury. *Neurocrit Care.* 2006;5(1):4-9.
48. Hare GM, Mazer CD, Mak W, et al. Hemodilutional anemia is associated with increased cerebral neuronal nitric oxide synthase gene expression. *J Appl Physiol* (1985). 2003;94(5):2058-67.
49. Pawloski JR, Hess DT, Stamler JS. Export by red blood cells of nitric oxide bioactivity. *Nature.* 2001;409(6820):622-6.
50. Hare GM, Tsui AK, McLaren AT, et al. Anemia and cerebral outcomes: many questions, fewer answers. *Anesth Analg.* 2008;107(4):1356-70.

51. McLaren AT, Marsden PA, Mazer CD, et al. Increased expression of HIF-1alpha, nNOS, and VEGF in the cerebral cortex of anemic rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;292(1):R403-14.
52. Velly L, Pellegrini L, Guillet B, et al. Erythropoietin 2nd cerebral protection after acute injuries: a double-edged sword? *Pharmacol Ther.* 2010;128(3):445-59.
53. Carlson AP, Schermer CR, Lu SW. Retrospective evaluation of anemia and transfusion in traumatic brain injury. *J Trauma.* 2006;61(3):567-71.
54. Kramer AH, Gurka MJ, Nathan B, et al. Complications associated with anemia and blood transfusion in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med.* 2008;36(7):2070-5.
55. Dhar R, Zazulia AR, Videen TO, et al. Red blood cell transfusion increases cerebral oxygen delivery in anemic patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2009;40(9):3039-44.
56. Le Roux PD; Participants in the International Multi-disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage. Anemia and transfusion after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2011;15(2):342-53.
57. Utter GH, Shahlaie K, Zwienenberg-Lee M, et al. Anemia in the setting of traumatic brain injury: the arguments for and against liberal transfusion. *J Neurotrauma.* 2011;28(1):155-65.
58. Nabbout R, Vezzani A, Dulac O, et al. Acute encephalopathy with inflammation-mediated status epilepticus. *Lancet Neurol.* 2011;10(1):99-108.
59. Scherbel U, Raghupathi R, Nakamura M, et al. Differential acute and chronic responses of tumor necrosis factor-deficient mice to experimental brain injury. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(15):8721-6.
60. Thompson HJ, Tkacs NC, Saatman KE, et al. Hyperthermia following traumatic brain injury: a critical evaluation. *Neurobiol Dis.* 2003;12(3):163-73.
61. Rossi S, Zanier ER, Mauri I, et al. Brain temperature, body core temperature, and intracranial pressure in acute cerebral damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;71(4):448-54.
62. Greer DM, Funk SE, Reaven NL, et al. Impact of fever on outcome in patients with stroke and neurologic injury: a comprehensive meta-analysis. *Stroke.* 2008;39(11):3029-35.
63. Schwarz S, Häfner K, Aschoff A, et al. Incidence and prognostic significance of fever following intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2000;54(2):354-61.
64. Stocchetti N, Rossi S, Zanier ER, et al. Pyrexia in head-injured patients admitted



- to intensive care. *Intensive Care Med.* 2002;28(11):1555-62.
65. den Hertog HM, van der Worp HB, van Gemert HM, et al. The Paracetamol (Acetaminophen) In Stroke (PAIS) trial: a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet Neurol.* 2009;8(5):434-40.
66. Schortgen F, Clabault K, Katsahian S, et al. Fever control using external cooling in septic shock: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(10):1088-95.
67. Kiyatkin EA. Brain temperature homeostasis: physiological fluctuations and pathological shifts. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2010;15(1):73-92.
68. Sacho RH, Vail A, Rainey T, et al. The effect of spontaneous alterations in brain temperature on outcome: a prospective observational cohort study in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2010;27(12):2157-64.
69. 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):131-9.
70. Cooper DJ, Nichol AD, Bailey M, et al. Effect of Early Sustained Prophylactic Hypothermia on Neurologic Outcomes Among Patients With Severe Traumatic Brain Injury: The POLAR Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;320(21):2211-2220.
71. Rovlias A, Kotsou S. The influence of hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head injury. *Neurosurgery.* 2000;46(2):335-42; discussion 342-3.
72. Lipshutz AK, Gropper MA. Perioperative glycemic control: an evidence-based review. *Anesthesiology.* 2009;110(2):408-21.
73. Jeremitsky E, Omert LA, Dunham CM, et al. The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury. *J Trauma.* 2005;58(1):47-50.
74. Godoy DA, Piñero GR, Svampa S, et al. Hyperglycemia and short-term outcome in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2008;9(2):217-29.
75. Anderson RE, Tan WK, Martin HS, et al. Effects of glucose and PaO<sub>2</sub> modulation on cortical intracellular acidosis, NADH redox state, and infarction in the ischemic penumbra. *Stroke.* 1999;30(1):160-70.
76. Liu J, Gao BB, Clermont AC, et al. Hyperglycemia-induced cerebral hematoma expansion is mediated by plasma kallikrein. *Nat Med.* 2011;17(2):206-10.
77. Polito A, Brouland JP, Porcher R, et al. Hyperglycaemia and apoptosis of

- microglial cells in human septic shock. *Crit Care*. 2011;15(3):R131.
78. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359-67.
79. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006;354(5):449-61.
80. NICE-SUGAR Study Investigators; Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283-97.
81. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, et al. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol*. 2007;6(5):397-406.
82. 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):159-66.
83. Vespa P, Boonyaputthikul R, McArthur DL, et al. Intensive insulin therapy reduces microdialysis glucose values without altering glucose utilization or improving the lactate/pyruvate ratio after traumatic brain injury. *Crit Care Med*. 2006;34(3):850-6.
84. Bergsneider M, Hovda DA, Shalmon E, et al. Cerebral hyperglycolysis following severe traumatic brain injury in humans: a positron emission tomography study. *J Neurosurg*. 1997;86(2):241-51.
85. Hopwood SE, Parkin MC, Bezzina EL, et al. Transient changes in cortical glucose and lactate levels associated with peri-infarct depolarisations, studied with rapid-sampling microdialysis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2005;25(3):391-401.
86. Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, et al. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2012;40(12):3251-76.
87. Egi M, Finfer S, Bellomo R. Glycemic control in the ICU. *Chest*. 2011;140(1):212-220.

### Publisher's Note

The publisher remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

**Citation:** Schizodimos Th, Soulountsi V, Iasonidou Ch. Effect of systemic factors in patients with acute brain injury. *Greek e j Perioper Med.* 2023;22(a): 44-64.