

MULTIMODALINIO NEUROMONITORINGO IR KITŲ VEIKSNIŲ PRITAIKYMAS GALVOS SMEGENŲ TRAUMOS BAIGTIMS PROGNOZUOTI

Andrius Macas¹, Diana Bilskienė¹, Alina Vilkė^{1,2}, Martynas Gedminas³

¹Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Anesteziologijos klinika,

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Neuromokslų institutas,

³Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija

Raktažodžiai: galvos smegenų trauma, intensyvioji terapija, prognostiniai modeliai, multimodalinis monitoringas, smegenų oksimetrija.

Santrauka

Straipsnio tikslas - apžvelgti galvos smegenų traumos patogenezės, diagnostikos, monitoravimo ir baigčių prognozavimo aspektus.

Galvos smegenų trauma yra pagrindinė jaunų žmonių mirštamumo ir neįgalumo priežastis, sukelianti didelių socialinių ir ekonominių nuostolių. Pagrindinis šiuolaikinio trauminių smegenų pažeidimų patyrusių ligonių gydymo tikslas yra užtikrinti palankią gyjimui aplinką ir užkirsti kelią antriniam pažeidimams. Šių siekių įgyvendinimas yra neatsiejamas nuo išsamaus multimodalinio monitoringo taikymo įprastiniuose tokių ligonių gydymo algoritmuose.

Dėl galvos smegenų traumą patyrusių pacientų klinikinių išraiškų ir galimų baigčių heterogeniškumo būtina nustatyti atskirų klinikinėje praktikoje tiriamų veiksmų potencialią predikcinę vertę. Prognostinių veiksmų išaiškinimas padėtų patobulinti galvos smegenų traumos gydymo rekomendacijas ir leistų optimizuoti bei individualizuoti terapijos procesą. Prognostinių modelių suformavimas padėtų priimant sprendimus įvairiose klinikinėse situacijose, įgalintų standartizuotai vertinti sveikatos paslaugų kokybę bei paklotų pamatus tolimesniems moksliniams tyrimams.

Įvadas

Galvos smegenų trauma (GST)- tai daugialypė patologinė būklė, apimanti platų įvairių klinikinių sutrikimų

spektrą. GST ilgą laiką išlieka pirmaujanti jaunų žmonių mirštamumo ir neįgalumo priežastimi. Europos šalyse GST dažnis siekia 500/100000 gyventojų, o stacionarizavimo-viršija 200/100000 hospitalizacijų [1].

GST patogenezėje išskiriami pirminis ir antrinis galvos smegenų pažeidimas. Pirminis pažeidimas – tai funkciniai ir morfologiniai sutrikimai, sukelti tiesioginio kinetinės energijos poveikio į smegenų audinį. Tuo tarpu antrinis pažeidimas tiksliausiai apibūdinamas kaip neurocheminių patofiziologinių procesų kaskada, pasireiškianti kaip atsakas į pirminį žalojantį veiksnį. Antrinio pažeidimo sąvoka apima uždegimą, sutrikusią autoreguliaciją, metabolinį disbalansą, mitochondrijų disfunkciją ir kitus patologinius intrakranijinius procesus, dėl kurių vystosi smegenų edema bei intrakranijinė hipertenzija (IKH), savo ruožtu dar labiau didinanti smegenų pažeidimo apimtį [2-5]. Anksčiau manyta, kad pirminis pažeidimas įvyksta iš karto po kontakto su žalojančiu fizikiniu veiksniu. Tačiau vis daugėja duomenų, jog nemaža dalis nervinių ląstelių dėl minėtos priežasties žūva kelių valandų laikotarpiu, todėl šis procesas yra iš dalies grįžtamas [6].

Literatūroje antrinio pažeidimo sąvokai kartais priskiriamos ir tokios sisteminės patologinės būklės kaip hipotenzija, hipoksemija, hipertermija, šarmų-rūgščių bei gliukozės koncentracijos kraujyje pusiausvyros sutrikimai. Vis dėlto teisingiau šiuos procesus vadinti pakartotiniais pažeidimais, kadangi jie nesivysto kaip tiesioginis atsakas į pirminį pažeidimą, nors ir yra susiję su GST. Izoliuotos šios būklės nėra tokios pavojingos, tačiau jų neigiami poveikiai sumuojasi su pirmine smegenų trauma bei po jos sekančiu antriniu pažeidimu [7,8]. Įrodyta, jog eksperimentiškai į vieną modelį sujungus tokius veiksmus, kurie atskirai nekelia didelio pavojaus (hipotenzija, hipoksemija ir kt.), gaunami labai sunkūs liekamieji padariniai [9]. Literatūros

šaltinių teigimu, pakartotiniai pažeidimai pasireiškia iki 91 proc. intensyvios terapijos skyriuose (ITS) gydomų GST pacientų [10], o didžiausia rizika jiems išsivystyti yra ligonių transportavimo metu [11].

Nepaisant daug žadančių eksperimentinių modelių su gyvūnais, nėra atsitiktinių imčių tyrimų, kurie įrodytų neuroprotekcinę medžiagų (gliutamato antagonistų, steroidų, antioksidacinių medžiagų, bradikinino antagonistų ir kt.) naudą klinikinėje praktikoje [12]. Todėl visų šiuolaikinių GST gydymo algoritmų pagrindiniai tikslai yra [2,13]:

1) nutraukti antrinio smegenų pažeidimo procesų kaskadą, įvairiom priemonėmis koreguojant IKH;

2) sumažinti pakartotinių pažeidimų apimtį, užtikrinant adekvačią oksigenoterapiją, smegenų perfuziją ir kt.;

3) sukurti palankią aplinką gyjimui, optimizuojant makroorganizmo regeneracinius procesus.

Norint įgyvendinti šiuos tikslus, būtina nuolatos sekti daugelį paciento parametrų. Tokias sistemines patologines būkles kaip hipotenzija, hipertermija ar hipoksemija nėra sunku laiku atpažinti ir koreguoti, tačiau kitų žalingų veiksnių diagnostikai reikalingos sudėtingesnės priemonės ir metodai. Dėl minėtų priežasčių multimodalinis monitoringas (MM) tampa neatsiejama GST terapijos proceso dalimi. Taip pat dėl GST būklių heterogeniškumo būtina išaiškinti ir įvairių kitų veiksnių daromą įtaką pacientų prognozei. Atskirų predikcinių veiksnių nustatymas ir konkrečių prognostinių modelių sudarymas pasitarnautų priimant praktinius kliniskus sprendimus, vertinant sveikatos apsaugos paslaugų kokybę bei vystant tolimesnius mokslinius tyrinėjimus [14]. Prognozavimą galima vadinti kertiniu klinikinės medicinos akmeniu, kadangi visomis diagnostinėmis ir gydomosiomis intervencijomis siekiama pagerinti pacientų prognozę.

Šiame straipsnyje aprašomi skirtingi MM metodai, jų svarba, privalumai ir trūkumai klinikinėje praktikoje bei apžvelgiama predikcinių veiksnių atpažinimo bei prognostinių modelių sudarymo reikšmė gydant GST patyrusius pacientus.

Tyrimo objektas ir metodas

Ruošiant šį straipsnį buvo apžvelgtos PubMed, Medline, Cochrane, Lippincott Williams & Wilkins duomenų bazės ir jose esantys straipsniai apie GST epidemiologiją, diagnostiką ir gydymo metodus, šiuolaikines prognozavimo galimybes bei MM pritaikymo galimybes. Šios srities epidemiologiniai tyrimai, apžvelgiantys paplitimą ir ryšį su kitomis patologijomis, Lietuvoje nebuvo atlikti, todėl remiamasi tik užsienio literatūros šaltiniais.

Prognozavimo pagrindai. Siekiant nustatyti įvairių veiksnių įtaką paciento prognozei, pirmiausia reikia atski-

rai įvertinti jų ryšį su prognozuojama baigtimi. Kaip tiriamos pacientų baigtys gali būti: išgyvenamumas, liekamoji funkcinė būklė, atsakas į tam tikrą gydymą, diagnostinių procedūrų poreikis ir kt. [14]. GST atvejais įprastai tiriama tam tikrų rodiklių įtaka pacientų išgyvenamumui ir liekamajai funkcinėi būklei. Nustačius atskirų veiksnių koreliaciją su tiriamą baigtimi, toliau taikoma jų multifaktorinė analizė, tiesinė bei logistinė regresinės analizės. Šie statistiniai metodai įvertina atskirų veiksnių tarpusavio sąveiką ir pateikia prognostinius modelius, kuriuose nurodomos tiriamų rodiklių predikcinės vertės. Prieš taikant prognostinį modelį klinikinėje praktikoje, būtinas jo išorinis patvirtinimas, t.y. modelio pasiūlyti teiginiai turi atitikti kitų tyrimų, atliktų skirtingose klinikinėse erdvėse, duomenis. Siekiant kuo didesnio tikslumo, į modelio sudarymą turėtų būti įtraukta kuo daugiau įvairių potencialių predikcinių veiksnių.

Toliau bus apžvelgiami svarbiausi GST predikciniai veiksniai.

Multimodalinis monitoringas. Dėl antrinių bei pakartotinių smegenų pažeidimų prigimties, optimalus MM turi apimti tiek sisteminį, tiek cerebrinį komponentus [13]. Tiesa, dar nėra tiksliai žinoma, kokių parametrų dinamiką reikia stebėti ir kada būtent taikyti atitinkamas intervencijas, nes dar ne visiškai suprasta trauminio smegenų pažeidimo patofiziologija [2]. Todėl reikalingas išplėstinis MM taikymas ir išsamus jo duomenų analizavimas, kuris padėtų suprasti GST patogenezės mechanizmus bei atitinkamų veiksnių įtaką galutinei paciento prognozei. Tokie sisteminę paciento būklę atspindintys tyrimai kaip elektrokardiografija, arterinė oksigenacija, arterinis kraujo spaudimas (AKS), centrinis veninis spaudimas ir kt. jau yra įtraukti į intensyviosios terapijos ligonių sekimo protokolus, tad plačiau bus apžvelgtas multimodalinis neuromonitoringas, t.y. metodai, naudojami būtent smegenų būklės monitoravimui.

Invaziniai smegenų MM metodai

Intrakranijinio spaudimo (IKS) matavimas- vienas seniausių smegenų būklės monitoravimo metodų, daug kur integruotas į ūmių smegenų pažeidimų gydymo algoritmą. Patikimai įrodyta, jog padidėjęs IKS koreliuoja su nepageidaujama pacientų prognoze [15]. IKS duomenų interpretavimas leidžia perspėti besivystančią IKH ir laiku imtis priemonių adekvačiai smegenų perfuzijai užtikrinti. Šaltinių teigimu, pacientų rezultatai labiau priklauso nuo IKS kintamumo ar atsako į gydymą negu nuo nuokrypio nuo absoliučių normų [16,17]. Vis dėlto, IKS matavimas ne visais atvejais yra įmanomas, o duomenys apie jo naudingumą nėra vienareikšmiai [18].

Egzistuoja du invaziniai IKS monitoravimo būdai. Aukšiniu standartu laikoma technika, kuomet į šoninį smegenų skilvelį yra įleidžiamas kateteris, sujungtas su išorine membrana. Šio metodo privalumai yra išorinės kalibracijos bei cerebrospinalinio skysčio (CSS) drenažo galimybė, tačiau jį taikant ženkliai padidėja infekcinio ventrikulito bei su juo susijusių komplikacijų rizika [19].

Kita metodika remiasi kateterio, kurio distaliniame gale yra spaudimo jutiklis, įleidimu į smegenų parenchimą ar subdurinį tarpą. Jos privalumai - ženkliai mažesnė infekcinių ir kitų komplikacijų rizika. Tačiau dėl spaudimo gradientų, išmatuotas IKS gali neatitikti tikrojo CSS slėgio [20], o monitoravimo eigoje išsivystančių tikslumo nuokrypių neįmanoma eliminuoti prietaisą kalibruojant [21].

Egzistuoja kelios invazinės smegenų oksigenacijos monitoravimo metodikos. Viena jų - deguonies įsotinimo jungo venoje ($SjvO_2$) matavimas, kurio interpretavimas leidžia spręsti apie smegenų deguonies poreikį ir jo utilizavimo galimybes [2]. Siekiant, kad $SjvO_2$ tiksliai atspindėtų bendrą smegenų oksigenacijos būklę, kateterį būtina įleisti į dominantinės vidinės jungo venos stormenį [22]. Dominantinė jungo vena dažniausiai būna dešinėje, bet tiksliai ją galima nustatyti ultragarsu (UG) arba galvos srities kompiuterine tomografija (KT). $SjvO_2$ reikšmės žemesnės nei 55 proc. rodo, jog smegenų perfuzija (SP) nėra adekvati poreikiams. GST atvejais dažniausia to priežastis yra padidėjęs IKS ar hiperventiliacijos sąlygota vazokonstrikcija. Aukštos $SjvO_2$ reikšmės taip pat ne visada yra geras prognostinis rodiklis, nes tai gali būti susiję su mitochondrijų disfunkcija ar neuronų žūtimi. Šaltinių teigimu, desaturacijos epizodai ($SjvO_2$ reikšmėms nukritus žemiau 50proc.), ypač daugkartiniai ir trunkantys ilgiau nei 5 minutes, ženkliai blogina pacientų prognozę [23,24]. Yra įrodymų, jog tikslinė terapija, siekiant išlaikyti $SjvO_2$ daugiau nei 55 proc., gali pagerinti pacientų po GST gydymo rezultatus [25]. Vis dėlto $SjvO_2$ duomenys gali būti iškraipomi galvos padėties pokyčių ir kitų veiksmų, todėl pripažinta, jog vienas šis monitoravimo būdas naudojamas atskirai nėra pakankamai patikimas [13].

Kadangi $SjvO_2$ nepakankamai tiksliai atspindi židinius smegenų išeminius pokyčius [26], praktikoje naudojami ir invaziniai zondai, kurie matuoja smegenų audinyje ištirpusio deguonies parcialinį slėgį ($pSmgO_2$) [27]. Tai kiek naujesnė technologija, kurios metu, įleidus daviklį į pasirinktą smegenų parenchimos gilį, galima matuoti santykį tarp deguonies tiekimo ir sąnaudų pažeistoje srityje. Fiziologinės $pSmgO_2$ reikšmės yra tarp 35 – 50mmHg [28]. Nėra nustatytos slenksinės šio rodiklio ribos, tačiau epizodiniai $pSmgO_2$ nukritimai žemiau 15mmHg koreliuoja su nepalankiomis pacientų baigtimis [29]. Literatūros šaltinių

teigimu, į $pSmgO_2$ orientuotas gydymas gali pagerinti GST patyrusių pacientų išgyvenamumą [30]. Šis monitoravimo metodas taip pat nėra optimalus: jis leidžia įvertinti tik sritinės smegenų oksigenacijos būklę, be to, dar nėra tikslių rekomendacijų kiek daviklių naudoti, ir kur tiksliai jie turi būti įleidžiami.

Kita labai informatyvi invazinė regioninės smegenų būklės monitoravimo metodika yra smegenų mikrodializė (SMD). SMD metu, įleidus mikrodializinį kateterį į pažeistą smegenų sritį, galima monitoruoti tokių biocheminių rodiklių kaip gliukozė, laktatas, piruvatas, glicerolis bei gliutamatas dinamiką ekstraląsteliniam skystyje [31]. Vienas jautriausių regioninę smegenų hipoksiją atspindinčių rodiklių yra laktato-piruvato santykis [32], kurio ženklus padidėjimas (daugiau nei 20-25) koreliuoja su neigiamomis baigtimis po GST. Smegenų audinio pažeidimai gilėjant, dėl sutrikusio ląstelinio metabolizmo, suardomi membranų fosfolipidai, ir laisvas glicerolis patenka į ekstraląstelinį skystį. Todėl glicerolio koncentracija bene jautriausiai atspindi pažeidimo apimtį po GST [33]. Pirmas 24 val. po GST ekstraląstelinio glicerolio koncentracija būna pakilusi dėl pirminio smegenų pažeidimo, o vėlesni šio rodiklio padidėjimai yra susiję su antrine pažeida [34]. Kiti SMD rodikliai, kaip gliukozės ar gliutamato koncentracija, taip pat yra vertingi predikciniai veiksniai [35,36].

Lyginant AKS ir smegenų MM duomenų dinamiką, galima įvertinti smegenų kraujotakos autoreguliacijos (SKA) būklę. SKA dažnai sutrinka po GST [37], o metodikos, ją vertinančios pagal koreliaciją tarp AKS ir IKS ar $pSmgO_2$, turi prognostinę vertę [38].

Neinvaziniai smegenų MM metodai

Transkranijinė ultragarsinė doplerografija (TKUD) - tai neinvazinė smegenų monitoravimo metodika, kurios metu, naudojant 2MHz dažnio daviklį, galima nenutrūkstamai vertinti pamatinės smegenų arterijos kraujotaką. Remiantis TKUD duomenimis, galima nustatyti kraujo tėkmės greičio pokyčius ir įtarti įvairius smegenų perfuzijos sutrikimus [39]. Taip pat ši metodika leidžia įvertinti SKA [40], diagnozuoti smegenų vazospazmą [41] bei apytiksliai apskaičiuoti IKS.

Šaltinių teigimu, apie 20 proc. ITS gydomų GST patyrusių pacientų išsivysto traukuliai [42]. Ši patologinė būklė pasireiškia pirmomis dienomis po GST, priklauso nuo pažeidimo sunkumo ir yra susijusi su nepalankia prognoze. Traukuliai gali išsivystyti nepaisant profilaktinio gydymo fenitoinu ir dažniausiai yra nekonvulsinės prigimties, todėl jų klinikinė diagnostika nėra įmanoma. Dėl minėtų priežasčių svarbi šių pacientų MM dalis yra nuolatinė elektroencefalografija (nEEG). Dėl didžiulės pateikiamų duomenų

apimties, nEEG interpretavimui būtini susisteminti kompiuteriniai algoritmai. Viena iš tokių metodikų, vertinanti alfa bangų kintatumą, turi prognostinės vertės pacientams po GST [43]. Kitos metodikos pagalba, algoritmiškai vertinant nEEG duomenis, poūmiu periodu po GST galima diferencijuoti vegetacines ir minimaliai sąmoningas pacientų būkles [44]. Vis dėlto, nEEG jautrumą ir prognostines galimybes riboja tai, jog GST metu labiau pažeidžiamos aksoninės galinių smegenų skaidulos, o žievės neuronų, generuojančių elektrinius potencialus, funkcinė būklė pakinta mažiau [45].

Artima infraraudoniems spinduliams spektroskopija (AISS) leidžia neinvaziniu būdu nenutrūkstamai monitoruoti įvairius regioninius smegenų hemodinaminius ir metabolinius parametrus. Metodika remiasi skirtinga artimos infraraudonosiems spinduliams šviesos (700-1000 nm) absorbcija audiniuose. AISS ne tik leidžia pasirinktame regione išmatuoti oksigenuoto ir deoksihemoglobino koncentracijas, smegenų audinio aprūpinimą bei įsotinimą deguonimi (SmSO_2) [46,47], bet remiantis šiais duomenimis, ir anksti nustatyti hematomos formavimąsi [48]. Kol kas nenustatytos slenkstinės SmSO_2 reikšmės. Dabartinės tikslinės terapijos tikslai yra palaikyti SmSO_2 reikšmes aukščiau 55 proc. bei neleisti joms nukristi daugiau nei 20 proc. nuo bazinio paciento SmSO_2 lygmens. Kol kas duomenys apie regioninės smegenų AISS jautrumą ir specifiškumą yra nevienareikšmiai, o tikslios slenkstinės reikšmės gydant pacientus, patyrusius GST, dar nėra nustatytos.

Kiti prognostiniai veiksniai

Demografiniai rodikliai, iš kurių amžius turi stipriausią neigiamą prognostinę vertę [49,50]. Literatūros šaltinių teigimu, nuo 30 - 40 gyvenimo metų, amžiaus įtaka nepalankiai pacientų prognozei įgauna beveik tiesinę priklausomybę [51]. Lyginant tarpusavyje lytis, vyrai dažniau patiria GST, tačiau po šios būklės išgyvenusios moterys dažniau susiduria su prastesne gyvenimo kokybe [52]. Juodoji rasė taip pat yra susijusi su nepalankiais pacientų rezultatais po GST [53].

Klinikinė būklė. Neurologinių pažeidimų sunkumo įvertinimui naudojama Glazgo komų skalė (GKS). Maži GKS įverčiai koreliuoja su nepalankiais pacientų rezultatais. Individualaus paciento žemiausias GKS įvertis turi svarbiausią prognostinę vertę [14]. Sąmoningiems pacientams svarbesnis yra atsimerkimo ir verbalinės funkcijos įvertinimas, tačiau sunkių GST atvejais didžiausią predikcinę vertę turi GKS motorinis komponentas [55]. Dėl pašalinių veiksnių įtakos GKS įverčiui (sedacija ar paralyžius), ankstyvuoju potrauminio periodu vyzdžių reaktyvumo įvertinimas yra specifiškesnis prognostinis rodiklis [56].

Klinikinėje eigoje blogėjanti paciento neurologinė funkcija yra stipriai susijusi su nepalankiais gydymo rezultatais.

Sunkios ekstrakranijinės traumos taip pat neigiamai veikia pacientų baigčių rezultatus [54]. Tačiau tai priklauso ir nuo smegenų pažeidimo: didesnę įtaką nepalankiai paciento prognozei ekstrakranijiniai sužalojimai daro esant mažesnio laipsnio GST. Taip pat ekstrakranijinės traumos yra susijusios su ankstyvu GST patyrusių pacientų mirštumumu.

Radiologinių tyrimų duomenys. Daugelis po GST išsivystančių galvos kompiuterinės tomografijos (KT) patologinių radinių yra susiję su nepageidaujama pacientų rezultatais, iš jų - povoratinklinių kraujosruvų buvimas ir pamatinių cisternų užakimas turi stipriausią neigiamą prognostinę vertę [57]. Klinikinėje eigoje išryškėję prasčiausi KT rezultatai stipriausiai koreliuoja su GST baigtimi [58]. Sukurti vertinimo įrankiai, tokie kaip Roderdamo KT skalė, leidžia apibendrinti individualius KT radinius ir yra specifiški prognozuojant nepalankias pacientų baigtis [59].

Laboratoriniai rodikliai. Nustatyta, jog tokios rutiniškai tiriamų rodiklių reikšmės kaip hiperglikemija, anemija, trombocitopenija ir krešumo sutrikimai yra nepriklausomi blogų pacientų rezultatų prognostiniai veiksniai [60,61]. Vis dėlto, dar ne visiškai suprasti priežastiniai ryšiai, todėl neaišku, ar laboratorinių rodiklių koregavimas daro įtaką galutinei pacientų prognozei. Tyrimų duomenimis, nuolatinės hiperglikeminės būklės yra susijusios su prastesniais pacientų rezultatais [62]. Tačiau hiperglikemijos korekcija GST atvejais veda į gliukozės kiekio sumažėjimą smegenų ekstraląsteliniam skystyje, o tai sąlygoja jų metabolinę pažeidimą [63]. Literatūros šaltinių teigimu, krešumo sutrikimai sutinkami iki 33% GST atvejų [64].

Pastaraisiais metais pradėti tyrinėti ir kiti, nervinio audinio pažeidimui specifiški, kraujo ar CSS žymenys. Vienas jų - astrocitų sekretuojamas baltymas S100B, kurio koncentracijos padidėjimas kraujyje ar CSS rodo kraujo-smegenų barjero pažeidimą. S100B pasižymi didele specifiškai neigiamą prognostinę vertę, todėl jo rutininis tyrimas padėtų išvengti nereikalingų diagnostinių manipuliacijų lengvų GST atvejais [65].

Prognostinių modelių reikšmė

Klinikinėje praktikoje sprendimai, susiję su gydymo metodo parinkimu, ribotų resursų paskirstymu ar bendravimu su pacientų artimaisiais, visada yra iš dalies veikiami individualių kiekvieno gydytojo prognostinių spėjimų. Visgi, net labai patyrusio specialisto nuomonė yra subjektyvi ir tikslumu nusileidžia tūkstantinėmis pacientų imtimis grįstų tyrimų išvadoms. Prognostiniai modeliai gali padėti visose anksčiau išvardytose situacijose. Pavyzdžiui,

CHIP modelis (*angl. CT in head-injured patient*) įvertina KT poreikį lengvos GST atvejais, ir tai leidžia atsisakyti nereikalingų ir pacientui žalingų diagnostinių procedūrų [66]. Tačiau statistinės tiesos parodo tik atitinkamos baigties procentinę tikimybę, todėl jų pritaikymas klinikinėje praktikoje turi apribojimų.

Kita sritis, kurioje galima pritaikyti prognostinius modelius, yra sveikatos apsaugos kokybės vertinimas. Remiantis modelių teiginiais, galima palyginti atitinkamos gydymo įstaigos ar šalies esamus gydymo rezultatus su numatytais bei sukonzentruoti dėmesį į aptiktas „spragas“. Tikėtina, jog tokie auditai turėtų gerinti sveikatos paslaugų kokybę. Vis dėlto, net išoriškai patvirtinto modelio teiginiai gali neatitikti konkrečioje klinikinėje erdvėje esančios situacijos dėl tuometinių ekonominių sąlygų ir kitų veiksnių.

Prognostiniai modeliai gali pasitarnauti ir ateities moksliniams tyrimams. Remiantis jais, prieš sudarant imties atrankos kriterijus, reikėtų atsižvelgti į veiksnius, kurie lemia labai gerą ar visiškai priešingą pacientų prognozę, nes tokiems ligoniams eksperimentiniai gydymo metodai bus ne tokie veiksmingi. GST atvejais, skirtingai nuo kitų kritinių būklių, yra skiriamas dėmesys ne tik išgyvenamumui, bet ir pacientų liekamajai funkciniai būklei. Todėl duomenų analizės stadijoje pacientų sugrupavimas pagal prognostinius veiksnius leidžia atitinkamai interpretuoti tyrimų duomenis: sunkių GST atvejais išgyvenamumas gali būti vertinamas kaip teigiamas rezultatas, tačiau esant kitoms situacijoms turi būti taikomi skirtingi vertinimo kriterijai.

Literatūroje galima rasti nemažai prognostinių GST modelių, tačiau tik maža jų dalis yra pritaikomi klinikinėje praktikoje. CRASH (*angl. Corticosteroid Randomisation After Significant Head injury*) ir IMPACT (*angl. International Mission for Prognosis and Clinical Trial design in TBI*) tyrimų grupių pateikiami prognostiniai modeliai yra patvirtinti išoriškai ir iki šios dienos yra patikimiausi įrankiai GST prognozei įvertinti. Abiejų tyrimų duomenimis, didžiausią prognostinę vertę turi paciento amžius, GKS, vyzdžių reaktyvumo įverčiai, KT radiniai bei hemoglobino ir gliukozės koncentracijos kraujyje reikšmės [67,68]. Visgi, minėti prognostiniai modeliai gali paaiškinti santykinai nedidelę pacientų baigčių priklausomybės dalį. Taip pat, sudarinėjant prognostinius modelius nebuvo analizuojami šiuolaikinio MM duomenys. Dėl šių priežasčių būtini tolesni tyrinėjimai, kurie nagrinėtų dabartinėje klinikinėje aplinkoje taikomų gydymo ir monitoravimo metodikų, specifinių laboratorinių žymenų ir kitų veiksnių įtaką GST patyrusių pacientų rezultatams.

Apibendrinimas

GST- tai daugialypė patologinė būklė, visame pasaulyje

sukelianti didelių socialinių ir ekonominių nuostolių. Jos patogenezėje dalyvauja pirminis, antrinis ir pakartotiniai smegenų pažeidimai. Šiuolaikinio GST terapinio proceso esminis tikslas yra užtikrinti palankią gijimui aplinką, atitinkamomis intervencijomis nutraukiant antrinių ar pakartotinių pažeidimų kaskadas. Siekiant šių tikslų, būtinas visapusiškas įvairių paciento klinikinių parametrų nuolatinis stebėjimas, todėl MM yra neatsiejama GST gydymo algoritmo dalis. Daugelis dabar naudojamų smegenų MM metodikų yra informatyvios, tačiau turi ir trūkumų. Invaiziniai monitoravimo būdai pasižymi didesniu komplikacijų dažniu, o jų teikiami duomenys leidžia spręsti tik apie riboto smegenų ploto būklę. Kitomis metodikomis galima įvertinti regioninę smegenų būklę, tačiau jos nėra tokios informatyvios vertinant židinius pakitimus. Tikėtina, jog didesnę prognostinę vertę turi ne atskirų MM duomenų analizavimas, o pacientui individualaus modelio sudarymas. Dėl minėtų priežasčių tik skirtingų monitoravimo sistemų integracija leidžia pilnai išnaudoti jų stipriąsias puses. Visapusiško smegenų MM duomenims, apdoroti būtinos kompiuterizuotos algoritminės sistemos, kurios padėtų gydytojui priimti kliniskus sprendimus bei sudaryti individualizuotą paciento gydymo planą.

Dėl būklių sudėtingumo neatsiejama GST klinikio proceso dalis yra ir baigčių prognozavimas. Prognostiniai modeliai itin svarbūs priimant kliniskus sprendimus, vystant mokslinius tyrimus ir vertinant sveikatos paslaugų kokybę. Dabartiniai prognostiniai modeliai paremti paciento amžiaus, GKS, vyzdžio reaktyvumo įverčiais bei KT rezultatais. Vis dėlto, didelė dalis klinikinių baigčių kintamumo dar nėra paaiškinta, todėl į ateities tyrimus reikia įtaukti MM ir kitų rodiklių analizę. Nežinoma, kodėl, atrodytų, vienodo sunkumo pažeidimai skirtingiems pacientams baigiasi labai įvairiai. Tam įtakos greičiausiai turi dar neištirti genetiniai veiksniai. Nustačius rodiklius, kurie lemia atitinkamą atsaką į gydymą, būtų galima sukurti individualizuoto GST gydymo gaires.

Taigi, GST diagnostikos ir gydymo metodų tobulėjimas yra neatsiejamas nuo prognozavimo proceso tobulinimo. Siekiant šių tikslų, artimiausios ateities iššūkis- pritaikyti patvirtintus prognostinius modelius klinikinėje praktikoje ir akademiniuose veiklose.

Literatūra

1. Styrke J, Stålnacke BM, Sojka P, Björnstig U. Traumatic brain injuries in a well-defined population: epidemiological aspects and severity. *J Neurotrauma*. 2007; 24:1425-36.
2. Adelson PD. Cerebral oximetry in the head-injured patient: is it time for widespread application? *Clin Neurosurg*. 2007;54:58-63.
3. Chesnut RM. Secondary brain insults after head injury: clinical

- perspectives. *New Horiz.* 1995;3:366-75.
4. Crompton M. The mitochondrial permeability transition pore and its role in cell death. *Biochem J.* 1999;341:233-49.
 5. Unterberg AW, Stover J, Kress B, Kiening KL. Edema and brain trauma. *Neuroscience.* 2004;129:1021-9.
 6. Reilly PL. Brain injury: the pathophysiology of the first hours. 'Talk and Die revisited'. *J Clin Neurosci.* 2001;8:398-403.
 7. Stocchetti N, Colombo A, Ortolano F, Videtta W, Marchesi R, Longhi L, Zanier ER. Time course of intracranial hypertension after traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2007;24:1339-46.
 8. McHugh GS, Engel DC, Butcher I, Steyerberg EW, Lu J, Mushkudiani N, Hernández AV, Marmarou A et al. Prognostic value of secondary insults in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma.* 2007;24:287-93.
 9. Gupta AK, Hutchinson PJ, Al-Rawi P, Gupta S, Swart M, Kirkpatrick PJ, Menon DK, Datta AK. Measuring brain tissue oxygenation compared with jugular venous oxygen saturation for monitoring cerebral oxygenation after traumatic brain injury. *Anaesth Analg.* 1999;88:549-53.
 10. Jones PA, Andrews PJ, Midgley S, Anderson SI, Piper IR, Tocher JL, Housley AM, Corrie JA et al. Measuring the burden of secondary insults in head-injured patients during intensive care. *J Neurosurg Anaesthesiol.* 1994;6:4-14.
 11. Gentleman D. Causes and effects of systemic complications among severely head injured patients transferred to a neurosurgical unit. *Int Surg.* 1992;77:297-302.
 12. Narayan RK, Michel ME, Ansell B, Baethmann A, Biegon A, Bracken MB, Bullock MR, Choi SC et al. Clinical trials in head injury. *J Neurotrauma.* 2002;19:503-57.
 13. Tisdall MM, Smith M. Multimodal monitoring in traumatic brain injury: current status and future directions. *Br J Anaesth.* 2007;99:61-7.
 14. Lingsma HF, Roozenbeek B, Steyerberg EW, Murray GD, Maas AI. Early prognosis in traumatic brain injury: from prophecies to predictions. *Lancet Neurol.* 2010;9:543-54.
 15. Vik A, Nag T, Fredrikli OA, Skandsen T, Moen KG, Schirmer-Mikalsen K, Manley GT. Relationship of „dose“ of intracranial hypertension to outcome in severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2008;109:678-84.
 16. Kirkness CJ, Burr RL, Mitchell PH. Intracranial pressure variability and long-term outcome following traumatic brain injury. *Acta Neurochir Suppl.* 2008;102:105-8.
 17. Treggiari MM, Schutz N, Yanez ND, Romand JA. Role of intracranial pressure values and patterns in predicting outcome in traumatic brain injury: a systematic review. *Neurocrit Care.* 2007;6:104-12.
 18. Bulger EM, Nathens AB, Rivara FP, Moore M, MacKenzie EJ, Jurkovich GJ; Brain Trauma Foundation. Management of severe head injury: institutional variations in care and effect on outcome. *Crit Care Med.* 2002;30:1870-6.
 19. Lozier AP, Sciacca RR, Romagnoli MF, Connolly ES Jr. Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. *Neurosurgery.* 2008;62:688-700.
 20. Sahuquillo J, Poca MA, Arribas M, Garnacho A, Rubio E. Interhemispheric supratentorial intracranial pressure gradients in head-injured patients: are they clinically important? *J Neurosurg.* 1999;90:16-26.
 21. Czosnyka M, Czosnyka Z, Pickard JD. Laboratory testing of three intracranial pressure microtransducers: technical report. *Neurosurgery.* 1996;38:219-24.
 22. Lam JM, Chan MS, Poon WS. Cerebral venous oxygen saturation monitoring: is dominant jugular bulb cannulation good enough? *Br J Neurosurg.* 1996;10:357-64.
 23. Robertson CS, Gopinath SP, Goodman JC, Contant CF, Valadka AB, Narayan RK. SjvO₂ monitoring in head-injured patients. *J Neurotrauma.* 1995;12:891-6.
 24. Razumovsky AY, Gugino LD, Owen JH. Advanced neurologic monitoring for cardiac surgery. *Curr Cardiol Re.* 2006;8:17-22.
 25. Cruz J. The first decade of continuous monitoring of jugular bulb oxyhemoglobinsaturation: management strategies and clinical outcome. *Crit Care Med.* 1998;26:344-51.
 26. Coles JP, Fryer TD, Smielewski P, Chatfield DA, Steiner LA, Johnston AJ, Downey SP, Williams GB et al. Incidence and mechanisms of cerebral ischemia in early clinical head injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2004;24:202-11.
 27. Nortje J, Gupta AK. The role of tissue oxygen monitoring in patients with acute brain injury. *Br J Anaesth.* 2006;97:95-106.
 28. Hoffman WE, Charbel FT, Edelman G. Brain tissue oxygen, carbon dioxide, and pH in neurosurgical patients at risk for ischemia. *Anaesth Analg.* 1996;82:582-6.
 29. Toliaas CM, Reinert M, Seiler R, Gilman C, Scharf A, Bullock MR. Normobaric hyperoxia--induced improvement in cerebral metabolism and reduction in intracranial pressure in patients with severe head injury: a prospective historical cohort-matched study. *J Neurosurg.* 2004;101:435-44.
 30. Stiefel MF, Spiotta A, Gracias VH, Garuffe AM, Guillaumondegui O, Maloney-Wilensky E, Bloom S, Grady MS et al. Reduced mortality rate in patients with severe traumatic brain injury treated with brain tissue oxygen monitoring. *J Neurosurg.* 2005;103:805-11.
 31. Reinstrup P, Ståhl N, Mellergård P, Uski T, Ungerstedt U, Nordström CH. Intracerebral microdialysis in clinical practice: baseline values for chemical markers during wakefulness, anaesthesia, and neurosurgery. *Neurosurgery.* 2000;47:701-9.
 32. Ståhl N, Mellergård P, Hallström A, Ungerstedt U, Nordström CH. Intracerebral microdialysis and bedside biochemical analysis in patients with fatal traumatic brain lesions. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45:977-85.
 33. Clausen T, Alves OL, Reinert M, Doppenberg E, Zauner A, Bullock R. Association between elevated brain tissue glycerol levels and poor outcome following severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2005;103:233-8.
 34. Vespa P, Martin NA, Nenov V, Glenn T, Bergsneider M, Kelly D, Becker DP, Hovda DA. Delayed increase in extracellular glycerol with post-traumatic electrographic epileptic activity:

- support for the theory that seizures induce secondary injury. *Acta Neurochir Suppl.* 2002;81:355-7.
35. Kett-White R, Hutchinson PJ, Al-Rawi PG, Gupta AK, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. Adverse cerebral events detected after subarachnoid hemorrhage using brain oxygen and microdialysis probes. *Neurosurgery.* 2002;50:1213-21.
 36. Vespa PM, McArthur D, O'Phelan K, Glenn T, Etchepare M, Kelly D, Bergsneider M, Martin NA. Persistently low extracellular glucose correlates with poor outcome 6 months after human traumatic brain injury despite a lack of increased lactate: a microdialysis study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2003;23:865-77.
 37. Czosnyka M, Smielewski P, Piechnik S, Steiner LA, Pickard JD. Cerebral autoregulation following head injury. *J Neurosurg.* 2001;95:756-63.
 38. Jaeger M, Schuhmann MU, Soehle M, Meixensberger J. Continuous assessment of cerebrovascular autoregulation after traumatic brain injury using brain tissue oxygen pressure reactivity. *Crit Care Med.* 2006;34:1783-8.
 39. Valdueza JM, Balzer JO, Villringer A, Vogl TJ, Kutter R, Einhüpfel KM. Changes in blood flow velocity and diameter of the middle cerebral artery during hyperventilation: assessment with MR and transcranial Doppler sonography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997;18:1929-34.
 40. Czosnyka M, Smielewski P, Czosnyka Z, Piechnik S, Steiner LA, Schmidt E, Gooskens I, Soehle M et al. Continuous assessment of cerebral autoregulation: clinical and laboratory experience. *Acta Neurochir Suppl.* 2003;86:581-5.
 41. Springborg JB, Frederiksen HJ, Eskesen V, Olsen NV. Trends in monitoring patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Br J Anaesth.* 2005;9:259-70.
 42. Vespa PM, Nuwer MR, Nenov V, Ronne-Engstrom E, Hovda DA, Bergsneider M, Kelly DF, Martin NA et al. Increased incidence and impact of nonconvulsive and convulsive seizures after traumatic brain injury as detected by continuous electroencephalographic monitoring. *J Neurosurg.* 1999;91:750-60.
 43. Vespa PM, Boscardin WJ, Hovda DA, McArthur DL, Nuwer MR, Martin NA, Nenov V, Glenn TC et al. Early and persistent impaired percent alpha variability on continuous electroencephalography monitoring as predictive of poor outcome after traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2002;97:84-92.
 44. Schnakers C, Ledoux D, Majerus S, Damas P, Damas F, Lambermont B, Lamy M, Boly M. Diagnostic and prognostic use of bispectral index in coma, vegetative state and related disorders. *Brain Inj.* 2008;22:926-31.
 45. Wang JT, Young GB, Connolly JF. Prognostic value of evoked responses and event-related brain potentials in coma. *Can J Neurol Sci.* 2004;31:438-50.
 46. Kurihara K, Kikukawa A, Kobayashi A, Nakadate T. Frontal cortical oxygenation changes during gravity-induced loss of consciousness in humans: a near-infrared spatially resolved spectroscopic study. *J Appl Physiol.* 2007;103:1326-31.
 47. Springett RJ, Wylezinska M, Cady EB, Hollis V, Cope M, Delpy DT. The oxygen dependency of cerebral oxidative metabolism in the newborn piglet studied with 31P NMRS and NIRS. *Adv Exp Med Biol.* 2003;530:555-63.
 48. Razumovsky AY, Gugino LD, Owen JH. Advanced neurologic monitoring for cardiac surgery. *Curr Cardiol Rep.* 2006;8:17-22.
 49. Mushkudiani NA, Engel DC, Steyerberg EW, Butcher I, Lu J, Marmarou A, Sliker F, McHugh GS et al. Prognostic value of demographic characteristics in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma.* 2007;24:259-69.
 50. Hukkelhoven CW, Steyerberg EW, Rampen AJ, Farace E, Habbema JD, Marshall LF, Murray GD, Maas AI. Patient age and outcome following severe traumatic brain injury: an analysis of 5600 patients. *J Neurosurg.* 2003;99:666-73.
 51. Tokutomi T, Miyagi T, Ogawa T, Ono J, Kawamata T, Sakamoto T, Shigemori M, Nakamura N. Age-associated increases in poor outcomes after traumatic brain injury: a report from the Japan Neurotrauma Data Bank. *J Neurotrauma.* 2008;25:1407-14.
 52. Farace E, Alves WM. Do women fare worse? A metaanalysis of gender differences in outcome after traumatic brain injury. *Neurosurg Focus.* 2000;8:e6.
 53. Shafi S, Marquez de la Plata C, Diaz-Arrastia R, Shipman K, Carlile M, Frankel H, Parks J, Gentilello LM. Racial disparities in long-term functional outcome after traumatic brain injury. *J Trauma.* 2007;63:1263-8.
 54. Gennarelli TA, Champion HR, Copes WS, Sacco WJ. Comparison of mortality, morbidity, and severity of 59,713 head injured patients with 114,447 patients with extracranial injuries. *J Trauma.* 1994;37:962-8.
 55. Stocchetti N, Pagan F, Calappi E, Canavesi K, Beretta L, Citerio G, Cormio M, Colombo A. Inaccurate early assessment of neurological severity in head injury. *J Neurotrauma.* 2004;21:1131-40.
 56. Balestreri M, Czosnyka M, Chatfield DA, Steiner LA, Schmidt EA, Smielewski P, Matta B, Pickard JD. Predictive value of Glasgow Coma Scale after brain trauma: change in trend over the past ten years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:161-2.
 57. Brain Trauma Foundation. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury (3rd edn). *J Neurotrauma* 2007;24 (suppl 1): S1-106.
 58. Servadei F, Murray GD, Penny K, Teasdale GM, Dearden M, Iannotti F, Lapierre F, Maas AJ et al. The value of the „worst“ computed tomographic scan in clinical studies of moderate and severe head injury. European Brain Injury Consortium. *Neurosurgery.* 2000;46:70-5.
 59. Maas AI, Hukkelhoven CW, Marshall LF, Steyerberg EW. Prediction of outcome in traumatic brain injury with computed tomographic characteristics: a comparison between the computed tomographic classification and combinations of computed tomographic predictors. *Neurosurgery.* 2005;57:1173-82.
 60. Van Beek JG, Mushkudiani NA, Steyerberg EW, Butcher I, McHugh GS, Lu J, Marmarou A, Murray GD et al. Prognostic value of admission laboratory parameters in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma.*

- 2007;24:315-28.
61. Saggar V, Mittal RS, Vyas MC. Hemostatic abnormalities in patients with closed head injuries and their role in predicting early mortality. *J Neurotrauma*. 2009;26:1665-8.
 62. Salim A, Hadjizacharia P, Dubose J, Brown C, Inaba K, Chan LS, Margulies D. Persistent hyperglycemia in severe traumatic brain injury: an independent predictor of outcome. *Am Surg*. 2009;75:25-9.
 63. Bilotta F, Caramia R, Paoloni FP, Delfini R, Rosa G. Safety and efficacy of intensive insulin therapy in critical neurosurgical patients. *Anaesthesiology*. 2009;110:611-9.
 64. Harhangi BS, Kompanje EJ, Leebeek FW, Maas AI. Coagulation disorders after traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 2008;150:165-75.
 65. Schültke E, Sadanand V, Kelly ME, Griebel RW, Juurlink BH. Can admission S-100beta predict the extent of brain damage in head trauma patients? *Can J Neurol Sci*. 2009;36:612-6.
 66. Smits M, Dippel DW, Steyerberg EW, de Haan GG, Dekker HM, Vos PE, Kool DR, Nederkooij PJ et al. Predicting intracranial traumatic findings on computed tomography in patients with minor head injury: the CHIP prediction rule. *Ann Intern Med*. 2007 20;146:397-405.
 67. MRC CRASH Trial Collaborators, Perel P, Arango M, Clayton T, Edwards P, Komolafe E, Poccock S, Roberts I, Shakur H et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: practical prognostic models based on large cohort of international patients. *BMJ*. 2008 23;336:425-9.
 68. Steyerberg EW, Mushkudiani N, Perel P, Butcher I, Lu J, McHugh GS, Murray GD, Marmarou A et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. *PLoS Med*. 2008 5;5:e165.

**APPLICATION OF MULTIMODAL
NEUROMONITORING AND OTHER VARIABLES IN
THE PROGNOSTIC PROCESS OF TRAUMATIC
BRAIN INJURY**

A. Macas, D. Bilskienė, A. Vilkė, M. Gedminas

Key words: traumatic brain injury, intensive care, prognostic models, multimodality monitoring, cerebral oximetry.

Summary

The aim of this article is to review pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic and multimodality monitoring aspects of traumatic brain injury, as well as to point out the relevance of prognosing outcomes.

Traumatic brain injury is a major cause of death and disability, in young people particularly, thus contributing to immense socio-economic costs of this condition. The main purpose of today's treatment protocols of traumatic brain injury is to ensure an environment that bolsters regeneration by interrupting any secondary insults. This goal is impossible to achieve without the use of current multimodality neuromonitoring.

Due to the heterogenic nature of this condition, it is important to define the prognostic value of as many clinical variables located in the treatment process of traumatic brain injury. Once the predictors are identified, measures would be taken to come up with modern treatment recommendations and individual treatment patterns could be made. Developing precise prognostic models would help in clinical decision making, evaluating the quality of health care and would prove useful in future research.

Correspondence to: mart.gedminas@gmail.com

Gauta 2014-02-03