

Relazione

Argomento:

Monitoraggio multimodale: valore predittivo e significato prognostico
- PIC & microdialisi**□ Pressione intracranica e microdialisi cerebrale**

L. BALESTRA, C. BERTINO, M. EGIDI*, M. LATTUADA, S. LEONCINO, F. ROTTOLI, N. STOCCHETTI

*Terapia Intensiva Neuroscienze, Ospedale Maggiore Policlinico, IRCCS, Milano*** Clinica di Neurochirurgia, Ospedale Maggiore Policlinico, IRCCS, Milano*

RIASSUNTO: Cambiamenti della neurochimica possono precedere o seguire il verificarsi di alcuni importanti segni clinici nelle patologie neurologiche. Una precoce identificazione di queste alterazioni potrebbe offrirci l'opportunità di evitarne o trattarne le complicazioni. In modelli sperimentali di ischemia e trauma cranico i livelli extracellulari di lattato e glutammato possono essere monitorati attraverso la microdialisi cerebrale in-vivo. Dati sulla liberazione di glutammato e lattato in condizioni di ischemia, nell'uomo, sono ancora limitati. Riportiamo la nostra esperienza sull'impatto neurochimico associato ad aumenti della pressione intracranica (PIC), in particolare per quanto riguarda i livelli di lattato, piruvato e glutammato extracellulari misurati tramite microdialisi cerebrale in 10 nostri pazienti selezionati, affetti da trauma cranico o emorragia subaracnoidea, per un periodo variabile tra 3 e 7 giorni in ciascun paziente. In totale abbiamo ottenuto 2710 determinazioni chimiche da microdialisi per complessive 1011 ore di monitoraggio. Abbiamo misurato il lattato cerebrale in 10 pazienti ed il piruvato in 7 e da questi abbiamo ricavato il rapporto lattato-piruvato. Inoltre abbiamo potuto dosare il glutammato in 5 pazienti. Tali dati sono stati correlati ad eventi clinici, in questo caso ad aumenti significativi (≥ 20 mmHg per > 5 minuti) della PIC.

Il presente studio mostra che le fluttuazioni di queste sostanze correlate al metabolismo energetico durante ipertensione endocranica corrispondono probabilmente a momenti di ischemia a loro volta strettamente connessi ad outcome negativo. La microdialisi cerebrale offre la possibilità di monitorare la neurochimica con minimo discomfort, rischi e complicanze e potrebbe contribuire alla diagnosi precoce ed allo sviluppo di strategie terapeutiche volte a minimizzare risposte chimiche indesiderate.

PAROLE CHIAVE: Pressione intracranica, Microdialisi cerebrale, Glutammato, Lattato.

□ Intracranial pressure and cerebral microdialysis

SUMMARY: Neurochemical changes may precede or follow the development of clinical signs in neurological pathologies. Early identification of such changes may offer an opportunity to avoid or treat complications. In experimental models of cerebral ischemia or head trauma, extracellular levels of lactate or glutamate can be monitored by in-vivo microdialysis. Data on the release of lactate or glutamate under ischemic conditions in humans are limited. We report our experience with 10 selected patients suffering from traumatic head injury or subarachnoid hemorrhage. During a period of 3 to 7 days for each patient, we monitored the neurochemical impact of extracellular lactate, pyruvate and glutamate associated with intracranial pressure (ICP) increases by in-vivo microdialysis. A total of 2710 chemical analyses were carried out during 1011 monitoring hours. Concentrations of the energy-related metabolite lactate were measured in 10 patients and pyruvate in 7 patients and so the lactate-pyruvate ratio was calculated. In addition the amino acid glutamate was measured in 5 patients. The microdialysis data were matched with clinical events, in this case significant increases of ICP (≥ 20 mmHg lasting > 5 minutes).

Corrispondenza: Dott.ssa Laura Balestra, Terapia Intensiva Neuroscienze, Ospedale Maggiore Policlinico, IRCCS, via F. Sforza 35, 20122 Milano, tel. 02-550355535 e 55035517, fax 02-59902239, e-mail: balestra@usa.net.

Rivista Medica 1999; 5 (1-2): 35-41.

Comunicazione esposta al Convegno Nazionale "Gestione del traumatizzato cranico per prevenire e limitare i disturbi cognitivi acquisiti", 17 aprile 1999, Rovereto, Italia. Copyright © 1999 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica.

This study shows that fluctuations of the measured ECF energy-related substances during intracranial hypertension probably correspond to ischemic events that are strictly related to negative outcome.

Cerebral microdialysis offers an opportunity to monitor the neurochemistry in our critically ill patients with minimal discomfort, risks or complications and it may contribute to the development of therapeutic intervention strategies that minimize undesired chemical responses.

KEY WORDS: Intracranial Pressure, Cerebral microdialysis, Glutamate, Lactate.

□ INTRODUZIONE

Il monitoraggio utilizzato in Terapia Intensiva è una raccolta sistematica e ripetuta nel tempo di dati fisiologici.

Le alterazioni della Pressione Endocranica (PIC) e della Pressione di Perfusione Cerebrale (CPP) hanno dimostrato di avere importanti correlazioni con la prognosi e di fornire informazioni utili alla terapia del paziente con danno cerebrale grave⁽³⁾. Queste tecniche convenzionali, rappresentando “misure globali”, non consentono di risalire alle condizioni neurochimiche e/o metaboliche dell’encefalo che “soffre”. Informazioni di questo tipo, soprattutto se disponibili al letto del paziente, sarebbero indubbiamente di estrema utilità nella diagnosi e, potenzialmente, nel trattamento del danno cerebrale.

Nel corso degli ultimi 10 anni, sono stati identificati in studi sperimentali, importanti meccanismi responsabili del danno cerebrale secondario conseguenti all’ischemia ed al trauma⁽¹⁾.

Alcuni esempi di tali meccanismi sono rappresentati dall’acidosi lattica da insufficiente aerobiosi, dall’aumento di produzione dei radicali dell’Ossigeno e dalla neurotossicità degli Amino Acidi Eccitatori^(1,3). Pochi studi su questi meccanismi di danno secondario sono stati condotti su pazienti, principalmente a causa di una limitata disponibilità di metodiche adeguate.

Sulla base dell’esperienze tratte da studi sul danno cerebrale ischemico e traumatico nel ratto⁽¹⁾, nel 1989 Hillered e Persson hanno formulato l’ipotesi che la Microdialisi potesse rappresentare una valida metodica di monitoraggio del metabolismo cerebrale e di analisi neurochimica del danno ischemico cerebrale nell’uomo⁽²⁾. Da allora si è assistito

ad una progressiva diffusione dell’impiego di questa tecnica nei centri di ricerca neurochirurgici per poter ottenere informazioni utili alla comprensione dei processi pato-fisiologici, che, una volta identificati, indirizzassero verso strategie e decisioni terapeutiche volte al miglioramento dell’outcome del paziente.

Nel nostro centro di Neuroranimazione abbiamo iniziato ad utilizzare la Microdialisi cerebrale dallo scorso maggio; abbiamo correlato i dati della microdialisi ed i trends delle curve da essi ricavate a vari eventi clinici.

In questo studio essi sono stati correlati all’andamento della PIC.

□ MATERIALI E METODI

La Microdialisi è una nuova tecnica attraverso la quale alcune sostanze chimiche possono essere prelevate dal liquido extracellulare (ECF) dell’encefalo mediante l’inserzione nel tessuto cerebrale di un

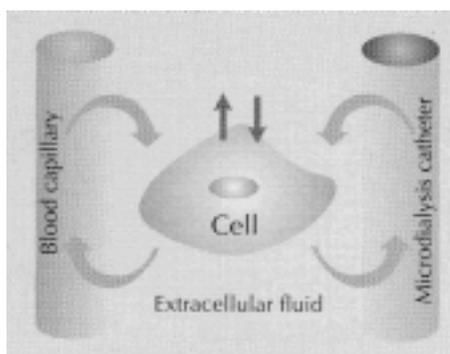


Figura 1. Il principio della microdialisi è quello di introdurre un catetere che si comporti nell’interstizio tissutale come un capillare.

Figure 1. The principle of microdialysis is to insert a catheter into the interstitial tissue to act as a capillary.



Figura 2. Il catetere da microdialisi.

Figure 2. The microdialysis catheter.

catetere permeabile a molecole come il lattato, il piruvato, il glucosio, le ipoxantine (correlate al metabolismo energetico) e gli aminoacidi neuroattivi (glutammato ed aspartato).

Le fluttuazioni nell'ECF di queste sostanze rifletterebbero le alterazioni metaboliche intracellulari prodotte dall'ischemia^(4,6), risultato di meccanismi primari e secondari di danno cerebrale che si manifesterebbero attraverso "pathways" comuni.

Sembra infatti che il danno traumatico e l'ischemia condurrebbero entrambi ad un incremento della produzione di energia tramite metabolismo anaerobio, a rilascio di aminoacidi eccitatori e ad aumento di produzione di poliamine, meccanismi sinergicamente determinanti il danno tissutale^(2,5).

Un microcatetere flessibile (CMA 70, Svezia) viene inserito con tecnica sterile nella corteccia, in un'area di tessuto cerebrale potenzialmente vulnerabile evidenziato da aree ipodense alla TAC o ipoperfuse alla SPECT. La tecnica viene eseguita in camera operatoria durante il posizionamento di un catetere per il monitoraggio della PIC o al termine di un intervento neurochirurgico.

La parte attiva del catetere è una membrana di 10 mm, cut-off 20.000 Daltons, perfusa da una soluzione Ringer (Na 148 mM; Ca 1.2 mM; Mg 0.9 mM; K 2.7 mM; Cl 155 mM) alla velocità di 0.3 microlitri/min. Il corretto posizionamento del catetere viene controllato tramite esame TAC.

Un catetere apposito (CMA 60, Svezia; membrana lunga 30 mm) viene, inoltre, inserito nel tessuto sottocutaneo periumbelicale in modo tale da ottenere campioni anche da un tessuto sistemico (SC). Il confronto tra i livelli ottenuti dal ECF e dal SC, insieme ad altri valori ematici artero-giugulari, aiuterebbero a chiarire quando le modificazioni della neurochimica sono conseguenti o indipendenti da alterazioni sistemiche.

Il dialisato viene raccolto in microprovette ed analizzato ogni ora con tecnica enzimatica al letto del paziente per quanto riguarda il glucosio, il lattato, il piruvato ed il glutammato, utilizzando l'Analizzatore CMA 600. Successivamente le provette vengono conservate in frigorifero alla temperatura di -20°C per consentire eventuali dosaggi postumi di ulteriori

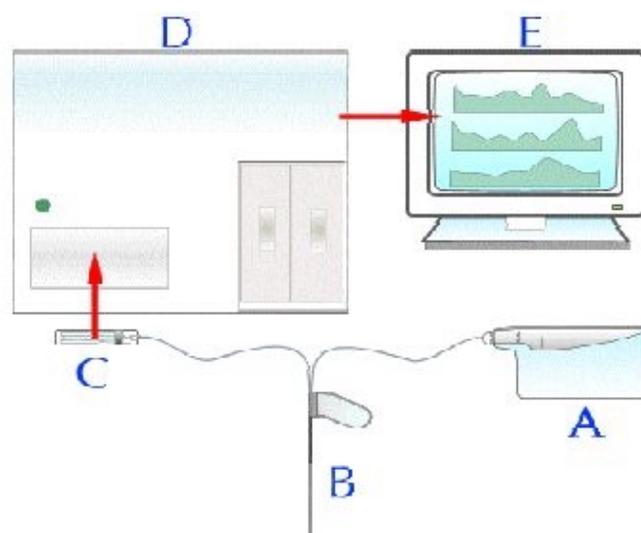


Figura 3. Il sistema della microdialisi: A – micropompa, B – catetere, C – microprovetta, D – analizzatore, E – schermo.

Figure 3. The microdialysis system: A – micropump, B – catheter, C – microtest-tube, D – analyser, E – screen.

sostanze.

I nostri pazienti vengono, inoltre, monitorati attraverso la registrazione continua della pressione intracranica, della pressione arteriosa media (PAM) e quindi della pressione di perfusione cerebrale (calcolata come PAM-PIC), dell'end-tidal CO₂ e della tensione tissutale cerebrale di Ossigeno (Licox GMS). I dati vengono registrati in continuo dal monitor del paziente attraverso un sistema analogico-digitale (MacLab, Word Precision Instruments).

Ogni misura è stata eseguita seguendo un protocollo standard al fine di ottenere dati affidabili ed uniformi. Nell'analisi non sono stati considerati i valori provenienti dai campioni ottenuti nelle prime 5 ore di microdialisi poiché potenzialmente influenzati dallo stress chirurgico.

Non si sono osservate complicanze emorragiche e/o infettive.

Le procedure seguite sono in accordo con la Dichiarazione di Helsinki del 1975 e con le relative aggiunte del 1983 e lo studio è stato approvato dal Comitato Etico del nostro Ospedale.

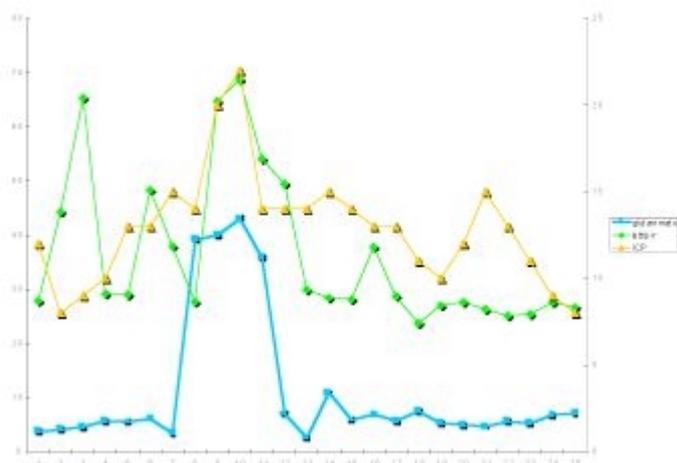


Figura 4. Presentiamo uno dei casi di microdialisi cerebrale in cui assumono particolare risalto i rialzi dei valori di glutammato e di lattato (qui espresso come rapporto lattato/piruvato) in seguito ad un episodio di aumento per circa 2 ore della PIC sopra 20 mmHg.

Figure 4. One of our cerebral microdialysis cases presenting marked rises in glutamate and lactate values (expressed as lactate/pyruvate ratio) following a 2 hours episode of raised ICP over 20 mmHg.

Nella Tabella 4 presentiamo accanto alla descrizione della gravità del paziente all'ingresso, il tipo di catetere con il quale si è monitorata la PIC, il numero degli episodi di ipertensione endocranica per ciascun paziente con le relative durate massime e minime (dati utili a descrivere meglio l'entità dell'evento) ed la Glasgow Coma Scale (GCS) per quanto riguarda la risposta motoria all'uscita dal nostro reparto insieme al Glasgow Outcome Score a 6 mesi dalla dimissione.

Per quanto riguarda il paziente n. 2 annotiamo che è stato sottoposto a terapia con barbiturico, evento determinante sull'andamento dei parametri clinici, sui dati di microdialisi e sull'outcome.

L'episodio della Figura 4, si riferisce al paziente n. 4. In questo caso i valori di glutammato hanno superato valori circa trenta volte superiori ai dati di riferimento, mentre il rapporto lattato/piruvato risulta triplicato rispetto alla norma. Nella Figura

□ **RISULTATI**

Da maggio ad ottobre 1998, 10 pazienti (5 maschi e 5 femmine, età media 43 ± 17 , 4 traumi e 6 emorragie subaracnoidi) sono stati sottoposti a microdialisi. Il monitoraggio neurochimico si è protratto per circa 5 giorni in ciascun paziente (minimo 3 - massimo 7 giorni). Le caratteristiche demografiche della popolazione studiata sono presentate nella Tabella 1.

Il nostro monitoraggio si è protratto per 1011 ore e complessivamente abbiamo ottenuto 2710 determinazioni cerebrali e 1238 sottocutanee.

Abbiamo rapportato i nostri dati ai valori basali di riferimento riportati in letteratura e presentati nella Tabella 2. La Tabella 3 presenta il quadro completo delle determinazioni ottenute nei nostri pazienti, per quanto riguarda il lattato, il piruvato ed il glutammato.

Quasi tutti i pazienti (9 su 10) hanno presentato almeno 3 episodi significativi (PIC maggiore o uguale a 20 mmHg per più di 5 minuti) di ipertensione endocranica; in 3 pazienti l'episodio si è protratto per più di un'ora, con notevole rilevanza sia clinica che "microdialitica".

5 un altro caso tipico.

Anche se un'analisi quantitativa dei nostri dati appare ancora precoce riportiamo nella Tabella 5 i valori medi del lattato e del glutammato, con le rispettive deviazioni standard e gli esiti per ciascun paziente studiato.

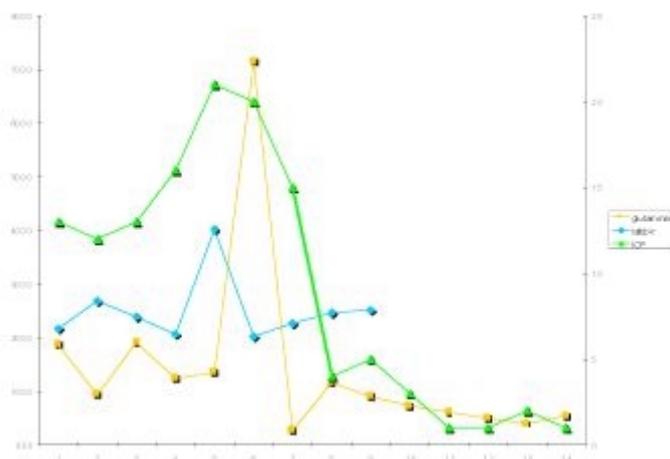


Figura 5. Un altro esempio in cui ad un aumento della PIC si accompagnano alterazioni neurochimiche. L'evento riguarda, in questo caso, il paziente n. 7.

Figure 5. Another case of raised ICP accompanied by neurochemical changes (patient n. 7).

Pt	Diagnosis	Age Yr	M	F	GCS	HH	Outcome	Microdialysis days	ICP days	SjO ₂ days	PtiO ₂ days	SPECT
1	trauma	23		x	5		not obeying	3	13	13	3	
2	trauma	23	x		11		obeying	5	8	8	5	
3	trauma	19	x		3		not obeying	7	13	13	7	
4	SAH	57		x	12	3	exitus	4	9	9	4	x
5	SAH	63		x	12	1	not obeying	7	9	9	7	x
6	SAH	58		x	12	3	obeying	7	9	9	7	
7	SAH	51	x		11	3	obeying	4	5	5	4	x
8	SAH	62		x	5	4	not obeying	5	7	7	5	x
9	SAH	38	x		9	3	obeying	5	11	11	5	
10	trauma	40	x		5		obeying	5	7	7	5	

Tabella 1.

Tabella 1.

Autori /anno	Sostanza	Specie	Regione	Valore
Nilsson et al. 1990	lattato	ratto	Cortex	120
Hillared et al. 1990	lattato	uomo	Cortex	200-400
Nilsson et al. 1990	lattato / piruvato	ratto	Cortex	15-20
Hillared et al. 1990	lattato / piruvato	uomo	Cortex	15
Nilsson et al. 1990	glutammato	ratto	Cortex	0,1-0,2
Hillared et al. 1990	glutammato	uomo	Cortex	1,5

Tabella 2. Livelli di lattato, lattato/piruvato ratio, glutammato pubblicati in letteratura.

Tabella 2. Lactate levels, lactate/pyruvate ratio and glutamate published in the literature.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

L'analisi, per ora solo qualitativa, delle informazioni ottenute dai dati della microdialisi ha confermato che alcuni tra i più importanti eventi clinici, in questo caso un aumento della PIC oltre i 20 mmHg per più di 5 minuti, si riflettono nell'andamento dei livelli e dei trends di alcune delle sostanze dializzate, (il lattato, il rapporto lattato/piruvato ed il glutammato), nella maniera "attesa".

Non sempre però siamo riusciti a trovare spiegazioni valide alle alterazioni neurochimiche riscontrate. Ciò è dovuto a limitazioni proprie della tecnica (catetere lontano dalla zona di penombra, campionamento orario troppo dilazionato per co-

Pt	Lattato c	Lattato sc	Lattato art	Lattato giug	Piruvato c	Piruvato sc	Lattato/Piruvato c	Glutammato c	Glutammato sc	ore minitoraggio
1	39		8	8						45
2	101		9	9						102
3	129		9	10						149
4	67		4	5	62		65	65		71
5	92		8	8	92		92			139
6	49		8	8	46		46			154
7	70	62	6	6	60	62	60	61	62	76
8	129	99	13	13	129	99	129	129	99	105
9	85	80	5	5	84	78	84	82	73	86
10	80	74	8	8	76	72	76	76	63	84
Tot.	676	161	65	67	389	161	549	255	161	1011

Tabella 3. Numero di determinazioni da microdialisi e plasma arterioso e giugulare.

Tabella 3. Number of determinations from microdialysis and arterial and jugular plasma.

Pt	GCS	H-H	tipo catetere	PIC >= 20	dur min	mur max	GCS all'uscita	GOS a 6 mesi
1	5		sottodurale	17	8	180	non esegue	moderata disabilità
2	11		sottodurale	27	5	350	esegue	buon recupero
3	3		DVE	77	6	60	non esegue	severa disabilità
4	12	3	sd-DVE	7	7	120	deceduto	deceduto
5	12	1	sottodurale	0	/	/	non esegue	moderata disabilità
6	12	3	DVE	9	6	35	esegue	buon recupero
7	11	3	DVE	3	6	10	esegue	buon recupero
8	5	4	DVE	84	8	70	non esegue	deceduto
9	9	3	sottodurale	16	6	60	non esegue	severa disabilità
10	5		sottodurale	3	6	120	esegue	buon recupero

Tabella 4. Per ogni paziente viene presentato il punteggio Glasgow all'ingresso e/o quello Hunt-Hess, il tipo di catetere posizionato, il numero degli episodi di ipertensione endocranica e durata in minuti degli episodi, il GCS all'uscita ed il GOS a 6 mesi.

Tabella 4. The Glasgow scale and/or Hunt-Hess grade on admission for each patient, the type of catheter positioned, the number of episodes of raised intracranial pressure and their duration in minutes, the GCS on discharge and the GOS at 6 months.

gliere fenomeni transitori), compresenza di altri fattori ed eventi clinici "confondenti" che influenzano le concentrazioni del lattato ed il rapporto lattato/piruvato (ad esempio la PO₂, il tasso plasmatico del glucosio, la temperatura corporea, la presenza di crisi).

Inoltre, correlando le modificazioni neurochimiche agli eventi clinici è importante inquadrarle nella complessità e nella fase del processo patologico di base durante la quale viene condotta la microdialisi. L'utilizzo della microdialisi nei pazienti con danno cerebrale acuto offre la possibilità di conoscere la fisiopatologia cerebrale e, quindi, l'intensità o l'assenza dell'impatto degli insulti sull'encefalo, insulti che, precocemente individuati, potrebbero portare ad

interventi terapeutici mirati e quindi ad un'efficace limitazione del danno cerebrale secondario.

□ BIBLIOGRAFIA

1. Hillered L., Persson L.: Microdialysis for metabolic monitoring in cerebral ischemia and trauma: experimental and clinical studies. In: Robinson T.E., Justice J.B. Jr, editors. Microdialysis in the Neurosciences (Vol. 7). Techniques in the Behavioral and Neural Sciences. Amsterdam: Elsevier, 1991: 389-405.
2. Hillered L., Valtysson J., Enblad P., et al.: Long term chemical monitoring in neurosurgical intensive care patients by intracerebral microdialysis. Uppsala J Med Sci 1993; 98 (suppl 52): 35 (Abstract).

Pt	GCS	H-H	lattato media mmoli/litro	glutammato media mmoli/litro	GCS all'uscita	GOS a 6 mesi
1	5		1,92 ± 0,4		non esegue	moderata disabilità
2	11		2,95 ± 0,8		esegue	buon recupero
3	3		6,2 ± 1,7		non esegue	severa disabilità
4	12	3	4,5 ± 1,4	17,5 ± 20	deceduto	deceduto
5	12	1	3,8 ± 0,8		non esegue	moderata disabilità
6	12	3	2,75 ± 0,7		esegue	buon recupero
7	11	3	4,3 ± 1,6	12,7 ± 17	esegue	buon recupero
8	5	4	9,3 ± 1,4	32,6 ± 29	non esegue	deceduto
9	9	3	10 ± 1,5	2,8 ± 1,8	non esegue	severa disabilità
10	5		7,5 ± 1,6	6,99 ± 9,4	esegue	buon recupero

Tabella 5. Numero di determinazioni da microdialisi e plasma arterioso e giugulare.

Tabella 5. Number of determinations by microdialysis and arterial and jugular plasma.

3. Jones P.A., Andrews P.J.D., Midgley S., et al.: Measuring the burden of secondary insult in head-injured patient during Intensive Care. *J Neurosurg Anesthesiol* 1994; 6: 4-14.
4. Lipton S.A., Rosenberg P.A.: Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med* 1994; 330: 613-622.
5. Persson L., Hillered L.: Chemical monitoring of the neurosurgical intensive care patients using intracerebral microdialysis. *J Neurosurg* 1992; 76: 72-80.
6. Siesjo B.K.: Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part I : Pathophysiology. *J Neurosurg* 1992; 77: 169-184.