

Μεταβολικές Διαταραχές- Ανάγκες των Νευροχειρουργικών Αρρώστων

M. ΜΠΙΤΖΑΝΗ

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Τις τελευταίες δεκαετίες η πρόοδος που παρατηρήθηκε στη μελέτη του μεταβολισμού και της τεχνητής θρεπτικής υποστήριξης έδωσε σαφείς πληροφορίες όσον αφορά τις μεταβολικές διαταραχές και τις θρεπτικές ανάγκες διαφόρων ομάδων αρρώστων. Για τους νευροχειρουργικούς αρρώστους λίγα είναι γνωστά. Η επίδραση των κακώσεων του κεντρικού νευρικού συστήματος στο μεταβολισμό και οι θρεπτικές ανάγκες των νευροχειρουργικών αρρώστων άρχισαν να μελετώνται εκτενέστερα τα τελευταία χρόνια. Η καθυστέρηση αυτή οφείλεται κυρίως στην πολυπλοκότητα των κακώσεων του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ).

Το ΚΝΣ κατέχει από άποψη σπουδαιότητας την πρώτη θέση όσον αφορά τον μηχανισμό έναρξης της ορμονικής απάντησης που χαρακτηρίζει το stress. Από την περιοχή του τραύματος άγονται στον εγκέφαλο ερεθίσματα προκαλούμενα από διαταραχές του όγκου αίματος, του pH και της ωσμωτικότητας, την υποξία, τον πόνο ή τη σήψη. Μετά από επεξεργασία που υφίστανται στον υποθάλαμο απελευθερώνεται το CRF υπεύθυνο για την υπερέκκριση των κορτικοειδών και των κατεχολαμινών, που προωθούν στη συνέχεια την έκκριση του γλουκαγόну, της ινσουλίνης και της αυξητικής ορμόνης.

Σύμφωνα με τους διάφορους ερευνητές οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις προκαλούν τις ίδιες ορμονικές και μεταβολικές διαταραχές που συνοδεύουν άλλες καταστάσεις stress όπως είναι οι κακώσεις, οι βαριές χειρουργικές επεμβάσεις, οι σηπτικές καταστάσεις και τα εγκαύματα. Μετά από μια κάκωση του κεντρικού νευρικού συστήματος η λειτουργία του άξονα

υποθαλάμου-υπόφυσης και συμπαθητικού συστήματος-επινεφριδίων διαταράσσεται. Έτσι ενώ τα επίπεδα πλάσματος της κορτιζόλης, του γλουκαγόну και της ινσουλίνης καθώς και τα επίπεδα των κατεχολαμινών στα ούρα βρίσκονται ηξημένα κατά 50-600% (Chiolero και συν.), συμβαδίζοντας με αυτά που παρατηρούνται σε άλλες κακώσεις με ή χωρίς συμμετοχή κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης, υπάρχει ελαττωμένη απάντηση της υπόφυσης στην TSH, στην PRL, στην LH και στην FSH (Rudman και συν.). Έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα των κατεχολαμινών στα ούρα είναι αντιστρόφως ανάλογα της κλίμακας Γλασκόβης (GCS) του αρρώστου.

Αυξημένα βρίσκονται επίσης τα επίπεδα στο πλάσμα διαφόρων ιστικών μεσολαβητών όπως είναι το TNF, η L-1, η IL-6 και η IL-8 (Goodman και συν.).

Η ορμονική κατάσταση που διαμορφώνεται μετά μια κρανιοεγκεφαλική κάκωση είναι κατά μεγάλο μέρος υπεύθυνη για τις μεταβολικές διαταραχές που παρατηρούνται. Τέτοιες διαταραχές είναι η υπεργλυκαιμία, η απάντηση οξείας φάσης, οι διαταραχές του ανοσολογικού συστήματος, οι γαστρεντερικές διαταραχές, αλλά κυρίως, ο υπερμεταβολισμός και ο υπερκαταβολισμός.

Η **υπεργλυκαιμία** χαρακτηριστικό εύρημα μετά από κάθε κατάσταση stress είναι αρκετά συχνό εύρημα μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση. Θεωρείται ότι οφείλεται στις κατεχολαμίνες που προωθούν την γλυκογονόλυση που θα καλύψει τις θερμοδικές ανάγκες του τραύματος του εγκεφάλου. Σημαντικό ρόλο παίζουν οι ανταγωνιστικές προς την ινσουλίνη ορμόνες αλλά και η θεραπευτική παρέμβαση (κορτικοειδή).

Η υπεργλυκαιμία θεωρείται ότι επιβαρύνει την προϋπάρχουσα ισχαιμία του εγκεφάλου και αποκτά

ιδιαίτερη σημασία στους αρρώστους με ΚΕΚ. Έχει βρεθεί ότι αυξημένα επίπεδα γλυκόζης αίματος κατά το πρώτο 24h, έχουν αρνητική συσχέτιση με την έκβαση των αρρώστων. Επίσης οι Lam και συν. απέδειξαν ότι η τιμή της γλυκόζης είναι αντιστρόφως ανάλογη της βαρύτητας της κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης και συγκεκριμένα της κλίμακας Γλασκόβης.

Πιθανότερος μηχανισμός βλάβης θεωρείται ότι είναι ο αναερόβιος μεταβολισμός που υφίσταται η γλυκόζη σε περιοχές του εγκεφάλου που δεν αιματώνονται επαρκώς, με συνέπεια, την αυξημένη παραγωγή γαλακτικού οξέος και την πτώση του pH.

Η τακτική που ακολουθείται για την αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας σε αρρώστους με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις συνίσταται στην χορήγηση ινσουλίνης για επίπεδα γλυκόζης >200mg%. Αξίζει να σημειωθεί ότι η δράση της ινσουλίνης στον μεταβολισμό του εγκεφάλου δεν έχει διερευνηθεί.

Η **απάντηση οξείας φάσης** συνίσταται στην εμφάνιση πυρετού και λευκοκυττάρωσης, απουσία λοίμωξης, στην αυξημένη συγκέντρωση των πρωτεϊνών οξείας φάσης και στην ελάττωση της συγκέντρωσης της λευκωματίνης. Συνυπάρχουν διαταραχές συγκεντρώσεων διαφόρων ιχνοστοιχείων όπως είναι η ταχεία πτώση των επιπέδων του Zn και του Fe και η άνοδος των επιπέδων του Cu.

Πρωτεΐνες οξείας φάσης είναι η α1-αντιθρυψίνη, η α2-μακροσφαιρίνη, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, το ινωδογόνο, η α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη κ.α. Η αύξηση των συγκεντρώσεων των πρωτεϊνών αυτών παίζει σπουδαίο ρόλο στην επιβίωση του αρρώστου αφού πολλές από αυτές ασκούν προστατευτική δράση. Το ινωδογόνο είναι απαραίτητο για την παραγωγή πημάτων στην περιοχή του τραύματος, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη υπεισέρχεται στο ανοσολογικό σύστημα και η α1-αντιθρυψίνη μαζί με την α2-μακροσφαιρίνη είναι αναστολείς των πρωτεϊνολυτικών που απελευθερώνονται από τα κατεστραμμένα κύτταρα.

Αντίθετα από τις πρωτεΐνες οξείας φάσης η συγκέντρωση της λευκωματίνης μειώνεται. Η συγκέντρωση της λευκωματίνης είναι αρκετά σημαντική, αφού τιμή μικρότερη από 2,5 mg% θεωρείται κακό προγνωστικό σημείο. Η διαφορά συγκέντρωσης που παρατηρείται ανάμεσα στις πρωτεΐνες οξείας φάσης και τη λευκωματίνη αποδίδεται στη δράση των ιντερλευκινών 1 και 6. Η ιντερλευκίνη-1 προκαλεί αυξημένη διαπερατότητα του ενδοθηλίου για την λευκωματίνη και επο-

μένως απώλειά της στον τρίτο χώρο, ενώ μαζί με την ιντερλευκίνη-6 προμηδοτούν την παραγωγή των πρωτεϊνών οξείας φάσης εις βάρος της λευκωματίνης.

Αρκετά σημαντική είναι η μείωση των επιπέδων στο αίμα των διαφόρων ιχνοστοιχείων και κυρίως του Zn που είναι συστατικό ενζύμων απαραίτητων για την άμυνα του οργανισμού και την επούλωση των τραυμάτων. Ο υπεύθυνος μηχανισμός δεν είναι γνωστός. θεωρείται ότι εν μέρει οφείλεται στον καταβολισμό των μυικών πρωτεϊνών και τη σύνδεση του Zn με πρωτεΐνες χαμηλού μοριακού βάρους και αμινοξέα.

Ανοσολογικό σύστημα. Το 50-70% των αρρώστων με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις εμφανίζει λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του οι οποίες πολύ συχνά είναι και το αίτιο της κακής του έκβασης. Όπως έχει αποδειχθεί οι άρρωστοι με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις παρουσιάζουν διαταραχές της κυτταρικής ανοσίας ταχύτατα.

Η κυτταρική ανοσία εκτός από τη δράση της έναντι των ιογενών και μυκητιασικών λοιμώξεων θεωρείται σημαντική και για την προστασία από βακτηριακές λοιμώξεις και κυρίως έναντι των Gram-εντεροβακτηριοειδών και του Staph. aureus.

Οι Quattrochi και συν. έδειξαν ότι η in vitro παραγωγή IL-1 και INF-γ από τα περιφερικά λεμφοκύτταρα των αρρώστων με ΚΕΚ, είναι κατεσταλμένη ήδη από το πρώτο 24h, ενώ παρουσιάζει σχετική βελτίωση εντός 21 ημερών. In vivo αποδείχθηκε ότι δεν είναι τόσο η καταστολή της παραγωγής των μεσολαβητών αυτών, όσο η αναστολή της δράσης τους, που επηρεάζει την κυτταρική ανοσία. Ως ανασταλτικοί παράγοντες πιθανολογούνται η ελαττωμένη παραγωγή υποδοχέων της IL-1 και ανασταλτικοί μεσολαβητές ή λεμφοκύτταρα καταστολείς.

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος. Η δράση του ΚΝΣ στην κινητικότητα του γαστρεντερικού συστήματος είναι γνωστή. Από υποδοχείς του στομάχου (τασεοϋποδοχείς, γημειοϋποδοχείς) ξεκινούν ερεθίσματα που υφίστανται επεξεργασία στον εγκέφαλο και στη συνέχεια μέσω του αυτόνομου νευρικού συστήματος ρυθμίζουν την κινητικότητα του στομάχου.

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι το 50% των ΚΕΚ αρρώστων δεν ανέχεται καλά την εντερική διατροφή για τουλάχιστον 15 ημέρες μετατραυματικά. Ως δυσανεξία θεωρείται η κοιλιακή διάταση, ο παρα-

τεταμένος ειλεός, η διάρροια, ο εμετός αλλά κυρίως το μεγάλο γαστρικό υπόλειμμα.

Η δυσανεξία της εντερικής διατροφής είναι πολυ- παραγοντική. Είναι πιθανό η άμβλυση ή η κατα- στροφή κέντρων του ανώτερου κεντρικού νευρικού συστήματος να επηρεάζει τη δράση του ΚΝΣ στην κινητικότητα του στομάχου.

Επίσης έχει αποδειχθεί πειραματικά ότι η αύξηση της ενδοκρανίου πίεσεως (ICP) προκαλεί ταχύτατα ελάττωση της γαστρικής κινητικότητας (Garrick et al).

Οι Norton και συν έδειξαν με τις μελέτες τους ότι υπάρχει σαφής συσχέτιση ανάμεσα στη βαρύτητα της κάκωσης (GCS) και της τιμής της ICP, με τη διάρκεια δυσανεξίας της εντερικής διατροφής. Έτσι άρρωστοι με χαμηλή κλίμακα Γλασκόβης ή αυξημένη ICP παρουσιάζουν παρατεταμένη αδυναμία εντερικής σίτισης. Επίσης υπάρχει αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στην τιμή της ICP και του τόνου του οισοφαγικού σφιγκτήρος (αυξημένος κίνδυνος αναγωγής-εισρόφησης).

Ως υπεύθυνες έχουν ενοχοποιηθεί και κυτοκίνες, αφού έγχυση εντός του κοιλιακού συστήματος πειρα- ματοζώων IL-1, οδήγησε ταχύτατα σε ελάττωση της γαστρικής κένωσης. Αντίστοιχα σε αρρώστους με ΚΕΚ έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα IL-1 στο ΕΝΥ.

Ερευνάται επίσης η πιθανή συμμετοχή του CRF.

Δεν πρέπει να παραβλέπεται η δράση της μορφίνης και διαφόρων άλλων οπιοειδών στην κινητικότητα των οργάνων του γαστρεντερικού συστήματος.

Ανεξάρτητα του αιτίου, η διαταραχή της κένωσης του στομάχου είναι διφασική (ταχεία αρχικά, επιβρα- δυνόμενη στη συνέχεια) και όμοια με αυτή που παρα- τηρείται στους αρρώστους που έχουν υποστεί βαγο- τομή και πλωροπλαστική. Έτσι θεωρείται ότι η δια- ταραχή της σχέσης εγκεφάλου-στομάχου οφείλεται σε μια παροδική παράλυση του πνευμονογαστρικού νεύρου (Ott και συν.).

Υπερμεταβολισμός. Σε καταστάσεις κρανιοεγκε- φαλικών κακώσεων έχει αποδειχθεί ότι η καταναλι- σκόμενη ενέργεια του αρρώστου αυξάνεται σημαντι- κά σε σχέση με αυτή που έχει το άτομο εν ηρεμία. Σύμφωνα με τους Clifton και συν. πλησιάζει την ενέρ- γεια που καταναλώνουν άτομα με εγκαύματα 20-40% επιφάνειας σώματος.

Η αύξηση αυτή του μεταβολισμού αποδίδεται σε διάφορους παράγοντες. Θεωρείται ότι κατά κύριο λόγο οφείλεται σε ορμονικά αίτια και συγκεκριμένα στις κατεχολαμίνες. Πράγματι τα επίπεδα της αδρε-

ναλίνης και της νοραδρεναλίνης στα ούρα και το πλά- σμα είναι αυξημένα ενώ συνυπάρχουν στοιχεία υπερ- δραστηριότητας του αυτόνομου νευρικού συστήμα- τος, όπως ταχυκαρδία και υπέρταση. Τελευταίες μελέτες αποδεικνύουν ότι πρόκειται για μια υπερδυ- ναμική κατάσταση με αυξημένο καρδιακό δείκτη και μειωμένες περιφερικές αντιστάσεις που συνοδεύο- νται από αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών στο αίμα (Clifton και συν.).

Σημαντικό ρόλο φαίνεται ότι παίζει η μυική δρα- στηριότητα, υπό τη μορφή της έντονης ανησυχίας, των επιληπτικών κρίσεων και των κρίσεων απεγκεφαλι- σμού (Fruin και συν.).

Σε μικρό βαθμό συμμετέχουν ο πυρετός, ο πόνος και το άγχος.

Μεγάλη σημασία έχει η χρονική διάρκεια της υπερ- δυναμικής και υπερμεταβολικής αυτής κατάστασης.

Ο Cerra και οι συνεργάτες του μελέτησαν αρρώ- στους στους οποίους δεν εχορηγούντο κορτικοστερο- ειδή ή βαρβιτουρικά και παρατήρησαν ότι αρχικά παρουσίαζαν αύξηση του καρδιακού δείκτη (CI), της κατανάλωσης O_2 (VO_2), και της αρτηριοφλεβώδους διαφοράς ($DAVO_2$), ενώ οι περιφερικές αντιστάσεις (SVR) ήταν φυσιολογικές ή ελαττωμένες. Συγκρίνο- ντας τις τιμές αυτές με τις αντίστοιχες ομάδων χει- ρουργικών πολυτραυματιών και υποσιτιζομένων αρρώστων, βρήκαν ότι ήταν αυξημένες εκτός από την τιμή των SVR που βρέθηκε μειωμένη. Γεγονός που επιβεβαίωνε την ύπαρξη υπερδυναμικής κατάστασης. Παρακολουθώντας την εξέλιξη των τιμών αυτών στο χρόνο παρατήρησαν ότι η μέγιστη τιμή για το CI και η ελάχιστη για τις SVR ήταν την 3η ημέρα και ακολου- θούσε τάση ομαλοποίησης ενώ μετά την 1η ημέρα ακολουθούσε πτωτική πορεία και η τιμή της $DAVO_2$. Η τιμή του VO_2 παρουσίαζε μια μικρή πτώση μετά την 3η ημέρα αλλά γενικά παρέμενε αυξημένη. Οι διακυμάνσεις αυτές ερμηνεύτηκαν ως υποχώρηση της κατάστασης stress.

Εξ άλλου οι τιμές της γλυκόζης των κρανιοεγκεφα- λικών αρρώστων ήταν αρχικά συγκρίσιμες με αυτές των αρρώστων σε stress, ενώ περί την 6η ημέρα παρουσίαζαν ομοιότητα με τις τιμές των υποσιτιζόμε- νων αρρώστων. Το πλέον αξιόπιστο στοιχείο υποχώ- ρησης της κατάστασης stress είναι το "profile" των αμινοξέων στο αίμα. Αρχικά παρατήρησαν πτώση του επιπέδου των αμινοξέων και κυρίως των βραχεί- ας αλύσου (BCAA), στο αίμα ενώ περί την 7η ημέρα

οι τιμές τους παρουσιάζαν σημαντική αύξηση, ένδειξη και αυτό υποχώρησης της υπερμεταβολικής κατάστασης.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης η υπερμεταβολική κατάσταση διαρκεί περίπου μια εβδομάδα. Η παραμονή μιας μέτριας υπερδυναμικής κυκλοφορίας θεωρείται απαραίτητη για την αποκατάσταση των βλαβών του εγκεφάλου κατά τη φάση της ανάρρωσης.

Είναι δύσκολο να καθορισθούν με ακρίβεια οι θερμοιδικές ανάγκες των νευροχειρουργικών αρρώστων επειδή εξαρτώνται τόσο από τη θέση της βλάβης, τη νευρολογική κατάσταση του αρρώστου και τη φυσική δραστηριότητα που αυτή συνεπάγεται (κρίσεις απεγκεφαλισμού, κρίσεις E), όσο και από άλλους παράγοντες, όπως η χορήγηση βαρβιτουρικών, μυοχαλαρωτικών και β-αναστολέων.

Ακριβέστερος τρόπος εκτίμησης των θερμοιδικών αναγκών ενός νευροχειρουργικού αρρώστου θεωρείται η μέτρηση του REE με τη μέθοδο της έμμεσης θερμοδομετρίας είτε με τη χρήση ενός μεταβολικού υπολογιστή (metabolic computer) είτε αιμοδυναμικά με τη μέθοδο της θερμοαραιώσεως του Fick.

Η εκτίμηση του REE γίνεται έμμεσα από τον υπολογισμό της κατανάλωσης οξυγόνου (VO_2) και της παραγωγής διοξειδίου (VCO_2) και της εφαρμογής στη συνέχεια μιας εκ των κάτωθι εξισώσεων:

$$REE = 3.14VO_2 + 1.106VCO_2$$

$$REE = 4.84VO_2 \times 1.44$$

Η μέτρηση των θερμοιδικών αναγκών αρρώστων με βαριές κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, έδειξε μια αύξηση του REE κατά 135-165% σε σχέση με το βασικό τους μεταβολισμό (Clifton et al., Young et al., Gadisseux et al., Μπιτζάνη και συν.).

Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε ότι η μέγιστη αύξηση παρατηρείται τις πρώτες ημέρες (1η έως 3η) ενώ στη συνέχεια παρουσιάζεται σταδιακή ελάττωση. Έτσι ενώ αρχικά οι θερμοιδικές ανάγκες υπολογίζονται σε 35Kcal/Kg, μετά περίπου 3 εβδομάδες διαμορφώνονται σε 29Kcal/Kg.

Σύμφωνα με τους Fruin και συν. το REE των αρρώστων είναι ανάλογο της κινητικότητας δραστηριότητας.

Αρρωστοί διεγερτικοί, με κρίσεις απεγκεφαλισμού ή κρίσεις E παρουσιάζουν μέση τιμή του REE αυξημένη κατά 191% σε σχέση με το βασικό τους μεταβολισμό. Κατά τη διάρκεια κρίσεων απεγκεφαλισμού το

REE βρέθηκε αυξημένο κατά 260-300% του βασικού μεταβολισμού των συγκεκριμένων αρρώστων ενώ στα μεσοδιαστήματα των κρίσεων ήταν ίσο με το 140% περίπου.

Αντίθετα η χορήγηση κατασταλτικών, μυοχαλαρωτικών ή βαρβιτουρικών φαρμάκων φαίνεται να μειώνει τις θερμοιδικές ανάγκες των αρρώστων, κυρίως μειώνοντας την κινητικότητά τους δραστηριότητα.

Σύμφωνα με τους Clifton και συν. και Gadisseux και συν. η χορήγηση πεντοθάλης μειώνει τις θερμοιδικές ανάγκες των αρρώστων με βαριές κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις κατά 40%. Εκτός από την πεντοθάλη και η χορήγηση άλλων κατασταλτικών ή μυοχαλαρωτικών φαρμάκων επηρεάζει το REE των αρρώστων που σε διάφορες μελέτες βρέθηκε ίσο με το $89 \pm 0.3\%$ του βασικού τους μεταβολισμού.

Η χορήγηση β-αναστολέων και ειδικά προπρανολόλης σε αρρώστους με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις προκαλεί μια ελάττωση του REE κατά 6%, λόγω της ελάττωσης του καρδιακού ρυθμού (Evans).

Η χορήγηση κορτικοστεροειδών δεν φαίνεται να αυξάνει τις θερμοιδικές ανάγκες των αρρώστων παρά μόνον με τον καταβολισμό (Clifton).

Τις θερμοιδικές ανάγκες φαίνεται να επηρεάζει και το είδος της βλάβης. Αρρωστοί με εγκεφαλικό θάνατο χαρακτηρίζονται από μια έντονα υπομεταβολική κατάσταση. Η νευρολογική επειδείνωση του αρρώστου, πριν την εγκατάσταση όλων των σημείων του εγκεφαλικού θανάτου, συνοδεύεται από αιφνίδια πτώση των ενεργειακών του αναγκών, πράγμα που μπορεί να θεωρηθεί πρόδρομο σημείο εγκατάστασης εγκεφαλικού θανάτου. Μετά την εγκατάσταση του εγκεφαλικού θανάτου το REE αντιστοιχεί στο 50-81% του βασικού μεταβολισμού αποδίδεται στη μείωση των ενεργειακών αναγκών του εγκεφάλου αλλά κυρίως στην υποθερμία που συνυπάρχει.

Προγραμματισμένες νευροχειρουργικές επεμβάσεις προκαλούν μια μικρή και βραχείας διάρκειας αύξηση του μεταβολισμού και του καταβολισμού, όπως και οι ήπιες κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις. Οι βλάβες στην περιοχή του στελέχους φαίνεται να συνοδεύονται από μια επίταση των μεταβολικών διαταραχών (Gadisseux et al.).

Οι ενεργειακές ανάγκες των αρρώστων με αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και αυτόματες εγκεφαλικές αιμορραγίες δεν έχουν μελετηθεί εκτεταμένα. Σύμφωνα με τους Young και συν. οι άρρωστοι αυτοί

έχουν ενεργειακές ανάγκες ίσες με αυτές του βασικού τους μεταβολισμού. Αντίθετα μελέτη που έγινε στην κλινική μας έδειξε ότι οι άρρωστοι αυτοί είναι υπερμεταβολικοί με μια μέση τιμή του REE ίση με το 175.63% του βασικού μεταβολισμού (Μπιτζάνη και συν.).

Όπως καταφαίνεται η ακριβής εκτίμηση των θερμιδικών αναγκών ενός συγκεκριμένου ασθενή απαιτεί μέτρηση αφού το τελικό αποτέλεσμα μπορεί να είναι η συνισταμένη της επίδρασης διαφόρων παραγόντων.

Υπερκαταβολισμός. Οι άρρωστοι με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις παρουσιάζουν χαρακτηριστικά μεγάλες απώλειες N στα ούρα. Η μέση αποβολή N είναι ίση με 21.4gr/ημ, με μέγιστη τιμή που μπορεί να υπερβεί τα 35 gr/ημ, ενώ στους υγιείς η ημερήσια αποβολή N είναι ίση με περίπου 12gr/ημ. Οι μεγάλες αυτές απώλειες N αντιστοιχούν σε πρωτεϊνικό καταβολισμό ίσο με 1.6-2.7 gr/kg (Ott και συν., Clifton και συν.). Η αυξημένη αποβολή N διαρκεί περίπου 3 εβδομάδες. Το αίτιο που την προκαλεί είναι ακόμη υπό έρευνα. Υποστηρίζεται ότι οφείλεται στην ακινητοποίηση, τη χρήση κορτικοστεροειδών και την θρεπτική υποστήριξη.

Από πολλούς ερευνητές θεωρείται ότι κατά ένα μεγάλο μέρος υπεύθυνη για τον αυξημένο μυϊκό καταβολισμό που παρατηρείται είναι η ακινητοποίηση που επιβάλλεται στους αρρώστους αυτούς, πολλές φορές με τη χρήση βαρβιτουρικών, άλλων κατασταλτικών ή μυοχαλαρωτικών φαρμάκων. Θεωρείται δε ότι αυτό είναι ένας προσαρμοστικός μηχανισμός του μυϊκού συστήματος στις μειωμένες ανάγκες του οργανισμού (Deutschman et al.). Η θεωρία αυτή δεν μπορεί να εξηγήσει την άμεση αύξηση του αποβαλούμενου N, αφού όπως έχει βρεθεί σε υγιείς εθελοντές η ακινητοποίηση αυξάνει την αποβολή N εντός 5-6 ημ., θα μπορούσε όμως να εξηγήσει την παράταση της αυξημένης αποβολής.

Έχει βρεθεί ότι η χορήγηση κορτικοστεροειδών παρατείνει και επιτείνει τον πρωτεϊνικό καταβολισμό. Η χορήγηση δεξαμεθαζόνης σε δοσολογία 24 mg/24h συνοδεύεται από 15% αύξηση της αποβολής N (Greenblatt et al.). Το ίδιο φαίνεται να προκαλεί και η χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης. Η αύξηση παρατηρείται κυρίως όταν οι άρρωστοι δεν σιτίζονται ενώ όταν αρχίζει η θρεπτική τους υποστήριξη δεν φαίνεται να υπάρχει διαφορά στην αποβολή N ανάμεσα σε αρρώστους υπό και χωρίς κορτικοπάθεια

(Clifton et al.).

Η αποβολή N επηρεάζεται και από την θρεπτική υποστήριξη. Χορήγηση υπερθερμιδικής διαίτας προκαλεί αύξηση στην αποβολή N. Κατά τους Clifton και συν. χορήγηση θρεπτικής υποστήριξης ίσης με το 140% της προβλεπόμενης προκαλεί κατά 50% αύξηση της αποβολής N. Εξ άλλου και η κακή θρέψη προκαλεί αύξηση του πρωτεϊνικού καταβολισμού σε μια προσπάθεια του οργανισμού να καλύψει τις θερμιδικές του ανάγκες. Όπως έχει αποδειχθεί (Clifton et al.) η συμμετοχή των πρωτεϊνών στην κάλυψη των θερμιδικών αναγκών είναι ιδιαίτερα αυξημένη στους αρρώστους με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις. Καλύπτουν περίπου το 23.9±6.7% του συνολικού ποσού θερμίδων ενώ στους υγιείς μόνο 10-15% και στους αρρώστους με μέτριες κακώσεις το 20%.

Αξίζει να σημειωθεί ότι στους αρρώστους αυτούς ο αυξημένος καταβολισμός εξακολουθεί να παρατηρείται και επί απουσίας ακινητοποίησης, λήψης κορτικοστεροειδών και μη εξισορροπημένης θρεπτικής υποστήριξης.

Χαρακτηριστικό των αρρώστων με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις είναι η αδυναμία επίτευξης θετικού ισοζυγίου N κατά τη θρεπτική υποστήριξη. Το ισοζύγιο N των αρρώστων παραμένει αρνητικό για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά το τραύμα ακόμα και όταν έχει επιτευχθεί θετικό θερμιδικό ισοζύγιο με υπερθερμιδική διαίτα. Επί θετικού θερμιδικού ισοζυγίου οι άρρωστοι παρουσιάζουν απώλεια βάρους 2.5 kg/εβδ., η οποία θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι αντιστοιχεί στο συνολικό έλλειμμα N.

Υποστηρίζεται ότι μετά την πρώτη μετατραυματική εβδομάδα το ισοζύγιο N δεν είναι αξιόπιστος δείκτης της μεταβολικής κατάστασης του αρρώστου αφού όπως εξηγήθηκε ανωτέρω η αυξημένη αποβολή N δεν είναι απαραίτητα δείκτης αυξημένου καταβολισμού.

Το ισοζύγιο N μπορεί να βελτιωθεί, αυξάνοντας την πρόσληψη N. Χορήγηση πρωτεϊνών 1.5-2 gr/Kg και κατά άλλους 2.5 gr/kg βελτιώνει σημαντικά το ισοζύγιο N, χωρίς βέβαια να το θετικοποιεί. Θετικό ισοζύγιο επιτεύχθηκε με τη χορήγηση 1.5-2 gr/kg πρωτεϊνών και θερμιδική υποστήριξη τουλάχιστον ίση με το 143% των μετρηθέντων θερμιδικών αναγκών του αρρώστου (Young et al.). Η χορήγηση όμως τόσο μεγάλης ποσότητας θερμίδων και πρωτεϊνών απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή και παρακολούθηση λόγω των επι-

πλοκών που μπορεί να εμφανισθούν όπως είναι η υπεργλυκαιμία, η υπερωσμωτικότητα, η υπερκαπνία και η υπερφόρτωση με υγρά.

ΘΡΕΠΤΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΤΩΝ ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ

Οι έντονες μεταβολικές διαταραχές που ακολουθούν μια κρανιοεγκεφαλική κάκωση κάνουν επιτακτική την ανάγκη της έγκαιρης και σωστής θρεπτικής υποστήριξης. Η σωστή θρεπτική υποστήριξη, όπως έχει αποδειχθεί από μελέτες, μειώνει τις επιπλοκές, κυρίως τις λοιμώξεις, και βοηθά τη νευρολογική εξέλιξη.

Οι στόχοι της θρεπτικής υποστήριξης είναι δυο: η πρώιμη θερμοδική και πρωτεϊνική αποκατάσταση και η βελτίωση του αρνητικού ισοζυγίου N.

Πρώτη επιλογή για την εφαρμογή θρεπτικής υποστήριξης είναι η εντερική διατροφή. Ο βλεννογόνος του εντέρου, όταν δε χρησιμοποιείται στη θρέψη, ατροφεί και καθίσταται διαπερατός στα μικρόβια του εντερικού αυλού που μέσω των επιχωρίων λεμφαδένων εισέρχονται στην κυκλοφορία και προκαλούν σηπτικές επιπλοκές ακόμα και σε απομακρυσμένα όργανα (translocation). Η πρώιμη εντερική διατροφή, όπως έχει αποδειχθεί πειραματικά, ελαττώνει την ικανότητα των ενδοαυλικών μικροβίων να διαπερνούν τον εντερικό βλεννογόνο. Πειραματικές και κλινικές μελέτες εξ άλλου κατέληξαν, ότι η πρώιμη εντερική διατροφή ελαττώνει τον υπερμεταβολισμό, πιθανώς, προκαλώντας αύξηση στην έκκριση ινσουλίνης και ελάττωση στην έκκριση γλουκαγόνου.

Η **ενδογαστρική χορήγηση** με είσοδο του καθετήρα από τη μύτη ή το στόμα είναι ο πλέον διαδεδομένος τρόπος χορήγησης διατροφής. Όπως όμως αναφέρθηκε ανωτέρω οι κρανιοεγκεφαλικοί άρρωστοι παρουσιάζουν σε μεγάλο ποσοστό, παρατεταμένες διαταραχές στην κένωση του στομάχου πράγμα που καθιστά αδύνατη τη χορήγηση τροφής ενδογαστρικά.

Η **ολική παρεντερική διατροφή (TPN)** ήταν η πλέον διαδεδομένη μέθοδος σίτισης των κρανιοεγκεφαλικών αρρώστων για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά το τραύμα σε πολλά μεγάλα κέντρα κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων. Η TPN παρουσίαζε πλεονεκτήματα, όπως η δυνατότητα πρώιμης χορήγησης και η καλή ανοχή, αλλά συνοδεύονταν και από ορισμένους κινδύνους, όπως οι επιπλοκές που ακολουθούν την

τοποθέτηση του κεντρικού φλεβικού καθετήρα, η υπεργλυκαιμία και η υπερωσμωτικότητα. Επίσης δεν υπήρχαν ενδείξεις ότι η TPN υπερτερεί σε θερμοδική αξία της εντερικής διατροφής.

Εναλλακτική λύση είναι η **χορήγηση τροφής πέραν του πλωρού** μέσω ρινονησιτιδικού ή στοματονησιτιδικού καθετήρα ή μέσω νησιδοστομίας.

Η χορήγηση τροφής στη νήσιδα διευκολύνει την πρώιμη σίτιση των αρρώστων, ενώ επιτρέπει την πλήρη κάλυψη των θερμοδικών τους αναγκών σε βραχύτερο χρονικό διάστημα, σε σχέση με την ενδογαστρική χορήγηση τροφής και δεν συνοδεύεται από τις επιπλοκές της TPN. Η έναρξη χορήγησης τροφής μπορεί να γίνει 36h μετά το τραύμα. Οι Grahm και συν., υποστηρίζουν ότι οι κρανιοεγκεφαλικοί άρρωστοι δέχονται χωρίς προβλήματα τη χορήγηση τροφής στη νήσιδα, ακόμα και όταν δεν ακροώνται εντερικοί ήχοι. Κατά την ίδια μελέτη, ενδονησιτιδική χορήγηση, συνοδεύονταν από καλύτερο ισοζύγιο N σε σχέση με την ενδογαστρική πιθανόν λόγω της δυνατότητας πρωιμότερης έναρξης της σίτισης και ταχύτερης κάλυψης των θερμοδικών αναγκών.

Η ενδονησιτιδική χορήγηση φαίνεται να πλεονεκτεί στον τομέα των λοιμώξεων. Σύμφωνα με τους Young και συν. οι άρρωστοι που σιτίζονταν εντερικά στη νήσιδα παρουσίαζαν σημαντικά μικρότερο ποσοστό λοιμώξεων σε σχέση με τους αρρώστους που σιτίζονταν ενδογαστρικά ή με παρεντερική διατροφή. Πιθανότερα αίτια είναι η απουσία 1) εισροφήσεων που εμφανίζεται σε ποσοστό 22% των κρανιοεγκεφαλικών αρρώστων που σιτίζονται εντερικά και 2) των σηπτικών επιπλοκών της TPN.

Η τοποθέτηση ρινοεντερικού καθετήρα σίτισης συναντά ορισμένες δυσκολίες. Η αυτόματη τοποθέτηση είναι αδύνατος επειδή σπάνια οι κρανιοεγκεφαλικοί άρρωστοι επιτρέπεται να τοποθετηθούν στην αναγκαία θέση εμβρύου τουλάχιστον άμεσα μετατραυματικά. Συνήθως προτιμάται η τοποθέτηση υπό ακτινοσκοπικό έλεγχο ή με τη βοήθεια γαστροσκοπίου. Επίσης είναι συχνή η αφαίρεση ή μετακίνηση του καθετήρα από αρρώστους διεγερτικούς. Για τους λόγους αυτούς τα τελευταία χρόνια συνιστάται η τοποθέτηση νησιδοστομίας διεγχειρητικά ή διαδερματικά μέσω ενδοσκοπικής γαστροστομίας σε όλους τους κρανιοεγκεφαλικούς αρρώστους που παρουσιάζουν διαταραχές στην κένωση του στομάχου (Kirby et al). Η χρήση ρινογαστρικού καθετήρα σίτισης ή

νησιδοστομίας συνοδεύεται απαραίτητα από την τοποθέτηση ρινογαστρικού καθετήρα για την αποσυμφόρηση του στομάχου.

Σύμφωνα με τα ανωτέρω συμπεραίνεται ότι:

- Η θρεπτική υποστήριξη στους αρρώστους με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις είναι πρώιμη (εντός 24-48 ωρών).
- Μέθοδος πρώτης επιλογής είναι η εντερική διατροφή με τη χρήση στοματογαστρικού καθετήρα σίτισης (feeding tube).
- Επί αδυναμίας χρησιμοποίησης του στομάχου χορηγείται εντερική διατροφή στη νήσιδα ή χρησιμοποιείται παρεντερική διατροφή.

Στη ΜΕΘ του νοσ. Γ. Παπανικολάου εφαρμόζεται η κατά το δυνατό ταχύτερη έναρξη χορήγησης εντερικής διατροφής ενδογαστρικά. Όταν υπάρχει γαστροπάρεση, (μεγάλο γαστρικό υπόλειμμα) προωθείται καθετήρας στη νησιδα με γαστροσκόπιο. Αυτό επιτρέπει την απρόσκοπτη εντερική σίτιση του αρρώστου, ενώ ενδογαστρικός καθετήρας επιτρέπει την παροχέτευση για τον έλεγχο των γαστρικών υγρών. Επεισόδιο αφαίρεσης του καθετήρα τυχαία από τον άρρωστο δεν είναι πολύ συχνό διότι τουλάχιστον στα πρώτα στάδια οι άρρωστοι παραμένουν κατεσταλμένοι. Επί αδυναμίας τοποθέτησης καθετήρα στη νησιδα χορηγείται TPN. Για πρακτικούς λόγους η χρήση νησιδοστομίας, εκτός από μεμονωμένα περιστατικά δεν έχει εφαρμοσθεί ευρέως.

Η ορθή ποσοτικά κάλυψη των θερμοδιδικών αναγκών των αρρώστων αυτών προϋποθέτει τη μέτρησή τους αφού όπως είδαμε αυτές είναι συνάρτηση διαφόρων παραγόντων που έχουν σχέση με την ίδια την πάθηση ή με τη θεραπευτική της αντιμετώπιση.

Επί αδυναμίας μέτρησης του REE συνιστάται:

- A. Σε αρρώστους με βαριές κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις θρεπτική υποστήριξη αρχικά ίση με 35 kcal/kg/ημ., μειούμενη σταδιακά σε 29 kcal/kg/ημ σε διάστημα 3 εβδομάδων (Young et al).
- B. Σε αρρώστους που βρίσκονται σε βαρβιτουρικό κώμα θρεπτική υποστήριξη ίση με το 89% του βασικού τους μεταβολισμού όπως αυτός υπολογίζεται από την εξίσωση των Harris-Benedict.

Για τους μετεγχειρητικούς νευροχειρουργικούς αρρώστους δεν υπάρχουν πολλά στοιχεία. Θεωρείται όμως ότι, εφ' όσον η πορεία τους δεν έχει επιπλακεί με σηπτικά επεισόδια ή νευρολογική επιδείνωση, είναι ικανοποιητική θρεπτική υποστήριξη ίση με το

110% του βασικού τους μεταβολισμού.

Οι χορηγούμενες δίαιτες συνιστάται να περιέχουν πρωτεΐνες σε δοσολογία 1,5-2 gr/kg/ημ.

Επισημαίνεται ότι στους αρρώστους με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, στους αρρώστους με αυτόματες εγκεφαλικές αιμορραγίες και γενικά στους αρρώστους που παραμένουν σε κωματώδη κατάσταση, η παραμονή αρνητικού ισοζυγίου N πιθανώς να μην αντανάκλα παράταση του πρωτεϊνικού καταβολισμού.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ ΜΕ ΚΑΚΩΣΕΙΣ ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΗΣ ΣΤΗΛΗΣ

Οι κακώσεις της σπονδυλικής στήλης, όπως και οι άλλες κακώσεις, προκαλούν άμεσα μετατραυματική αύξηση στις θερμοδιδικές ανάγκες των αρρώστων. Αυτό που χαρακτηρίζει τους αρρώστους με κακώσεις στη σπονδυλική στήλη, είναι η μεγάλη απώλεια N, που εμποδίζει την επίτευξη θετικού ισοζυγίου N για τουλάχιστον 2 μήνες μετατραυματικά, ακόμα και όταν οι άρρωστοι υπερσιτίζονται. Το αίτιο της παραμονής του αρνητικού ισοζυγίου παραμένει άγνωστο. Πιθανά αίτια θεωρούνται η μυϊκή καταστροφή λόγω της ακινησίας ή της πολυνευροπάθειας. Εξετάζεται επίσης το ενδεχόμενο της καταστολής της λειτουργίας του θυροειδούς που έχει περιγραφεί σε ορισμένες περιπτώσεις, αλλά και η συμμετοχή ορισμένων ιστικών μεσολαβητών όπως είναι η interleukin I και ο TNF.

Σύμφωνα με τους Rodriguez και συν. οι άρρωστοι αυτοί κατά την πρώιμη μετατραυματική φάση χρειάζονται χορήγηση ενέργειας ίση με το 1,2x1,6 του βασικού τους μεταβολισμού (1,2=παράγοντας δραστηριότητας, 1,6= παράγοντας stress), και πρωτεΐνης ίσης με 2gr/kg/ημ. Οι περαιτέρω αλλαγές των θερμοδιδικών τους αναγκών θα πρέπει να ελέγχονται με την έμμεση θερμοδομετρία. Θα πρέπει να αποφεύγονται επιθετικές προσπάθειες βελτίωσης του ισοζυγίου N γιατί οδηγούν σε υπερσιτισμό.

Συχνά οι άρρωστοι με κακώσεις στη σπονδυλική στήλη παρουσιάζουν παρατεταμένη γαστροπάρεση που εμποδίζει τη χορήγηση εντερικής διατροφής. Αυτό σε συνδυασμό με την αναγκαιότητα παραμονής των αρρώστων αυτών για μεγάλο χρονικό διάστημα σε οριζόντια θέση, που αυξάνει τον κίνδυνο αναγω-

γής και εισρόφησης καθιστούν μέθοδο πρώτης επιλογής για τη σίτισή τους την χορήγηση τροφής στη νήσιδα. Προτιμάται η διενέργεια νησιδοστομίας σε συνδυασμό με τη σύγχρονη αποσυμφόρηση του στομάχου μέσω ρινογαστρικού καθετήρα, και η σίτιση από το στόμα μόλις αυτό καταστεί δυνατό.

Οι χρόνιοι παραπληγικοί και τετραπληγικοί άρρωστοι χαρακτηρίζονται από μυϊκή ατροφία και παρουσιάζουν αλλαγές στη σύσταση του σώματος. Έχουν ελαττωμένη τόσο την κυτταρική μάζα του σώματος (BCM) όσο και την εξωκυττάρια μάζα σώματος

(ECM). Αυτό σε συνδυασμό με την ακινησία εξηγεί πιθανώς τη μείωση των θερμοδικών αναγκών που παρατηρείται στους αρρώστους αυτούς και που μπορεί να φθάσει το 87%.

Οι Cox και συν. συνιστούν θερμοδική κάλυψη στους μεν τετραπληγικούς αρρώστους ίση με 22,7 kcal/kg/ημ. στους δε παραπληγικούς 27,9 kcal/kg/ημ. Και άλλοι μελετητές όπως ο Kerns συνιστούν για τους τετραπληγικούς αρρώστους θερμοδική κάλυψη ίση με το 80% του βασικού τους μεταβολισμού.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Boop A., Andrassy J.R., Brwon E.W., Story L.J.: Excessive nitrogen losses in severe brain injury. (Abstract) Neurosurgery, 1985; 16:725
- Chiolero R., Schutz Y., Lemarchand Th., Felber J., Tribolet N., Freeman R., Jaquier E.: Hormonal and metabolic changes accompanying severe head injury or noncranial injury. JPEN, 1989 13:5-12
- Clifton G.L., Robertson C.S., Grossmar G.R., Hodge S., Foltz R., Garza G.: The metabolic response to severe head injury. J. Neurosurg, 1984; 60: 687-696.
- Clifton G., Robertson C., Choi S.: Assesment of nutritional requirements of head-injured patients. J Neurosurg, 1986; 64:895-901
- Cox S., Weiss S., Psuniak E.: Energy expenditure after spinal cord injury: an evaluation of stable rehabilitating patients. J. Trauma, 1985; 25:419-423
- Deutschman C.H., Konstantinides F., Raup S., Thienprasit P., Cerra F.: Physiological and metabolic response to isolated closed-head injury. Part 1: J Neurosurg, 1986; 64:89-98
- Deutschman C.H., Konstantinides F., Raup S., Thienprasit P., Cerra F.: Physiological and metabolic response to isolated closed-head injury. Part 2: J Neurosurg, 1986; 66:388--395
- Evans S., Compher C.: Nutrition and the neurosurgically impaired patient, in "Nutrition for the hospitalized patient" by M. Torosian, Dekker editors, NY 1995
- Fruin A., Taylor C., Pettis S.: Caloric requirements in patients with severe head injuries. Surg Neurol, 1986; 25: 25-28
- Gadisseux P., Ward J., Young H., Becker D.: Nutrition and the neurosurgical patient. J Neurosurg, 1984, 60: 219-232
- Garrick T., Mulvihill S., Buack M.: Intracerebroventricular pressure inhibits gastric antral and duodenal contractility but not acid secretion in conscious rabbits. Gastroenterology, 1988; 95:26-31
- Goodman J., Robertson C., Grossman R.: Elevation of tumor necrosis factor in head injury patient. J Neuroimmynol 1990; 30:21-217
- Grahm T., Zadrony D., Harrington T.: The benefits of early jejunal hyperalimentation in the head injured patient. Neurosurgery, 1989; 25:729--735
- Greenblatt S.H., Longg C.L., Blakemore W.S., Dennis R.W., Rayport M., Geiger G.W.: Catabolic effect of dexamethasone ion patients with major head injury. JPEN, 1989; 13:372-376
- Kirby D.F., Clifton G.L. Turner H., Marion D.W., Barret J., Gruemer H.D.: Early enteral nutrition after brain injury by percutaneous endoscopic gastrojejunostomy. JPEN, 1991; 15:298-302
- McClain C.L., Cohen D., Ott L.: Ventricular Fluid interleukin-1 activity in patients with head injury. J Lab Clin Med, 1987; 110:48-45
- Norton J., Ott L., McClain C., Adams I., Demsey R., Haack D., Tibbs p., Young B. Intolerance to

- ental feeding in the brain-injured patients. *J Neurosurg*, 1988; 68:62-66
18. Ott L., Young B., McClain C.: The metabolic response to brain injury. *JPEN*, 1987; 11(5): 488-493
19. Ott L., Young B: Neurosurgery in "Nutrition in Critical Care" by Gary Zaloga, Mosby ed. St. Louis, Missouri 1994; 691-706
20. Ott L., Young B., Phillips R., McClain C., Adams L., Demsey R., Tibbs P., Ryo U.: Altered gastric emptying in the head-injured patient: relationship to feeding intolerance. *J Neurosurg*, 1991; 74:738-742
21. Quattrochi K., Frank E., Miller C., Amin A., Issel B., Wagner F.: impairment of helper T-cell function and lymphokine-activated killer cytotoxicity following severe head injury. *J Neurosurg*, 1991; 75:766-773
22. Rodriguez D.J., Clevenger F.W., Osler T.M., Demarest G.B., Fry D.F.: Obligatory negative nitrogen balance following spinal cord injury. *JPEN*, 1991; 15:319-322
23. Rudman D., Fleischer A., Kuther M.: Suprahypophyseal hypogonadism and hypothyroidism during prolonged coma after head trauma. *J Clin Endocrinol Metab*, 1977; 45:747-754
24. Rodriguez D.J., Clevenger F.W., Osler T.M., Demarest G.B., Fry D.F.: Obligatory negative nitrogen balance following spinal cord injury. *JPEN*, 1991; 15:319-322
25. Turner W.: Nutritional considerations in the patients with disabling brain disease. *Neurosurgery*, 1985; 16:707-713
26. Young B., Ott L., Rapp R., Norton J.: The patient with critical neurological disease, in "Critical Care Clinics" by Charles Weissman, W.B. Saunders ed., Philadelphia 1987; 217-233
27. Young B., Ott L., Norton G., Tibbs F., Rapp R., McClain C., Demsey R.: Metabolic and nutritional sequence in the non-steroid treated head injury patient. *Neurosurgery*, 1985; 17:784-791
28. Young B, Ott L., Twyman D., Norton G., Rapp R., Tibbow P., Haack D., Brivins B., Dempsey R.: The effect of nutritional support on outcome from severe head injury. *J Neurosurg*, 1987; 67:668-676
29. Μ. Μπιτζάνη, Κ. Κολέτσος, Ν. Γζερογιάννη, Γ. Βάρδακας, Δ. Ρίγγος: Μεταβολικές ανάγκες των νευροχειρουργικών αρρώστων της ΜΕΘ. 15ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 1989
30. Μ. Μπιτζάνη, Κ. Κολέτσος, Δ. Ματάμης, Σ. Ραφαήλ, Δ. Ρίγγος: Διαταραχές του μεταβολισμού κατά τον εγκεφαλικό θάνατο. 1ο Συνέδριο Εντατικής και Αναισθησιολογίας, Θεσ/νίκη 1990