

Yoğun Bakımda Geri Dönüşsüz Beyin Hasarı

Doğa GÜRKANLAR*, İ. Semih KESKİL**

* Başkent Üniversitesi, Alanya Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, ANTALYA

** Bayındır Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, ANKARA

Irreversible Brain Damage in the Intensive Care Unit

Key Words: Irreversible brain damage, Cerebral ischemia, Cerebral perfusion.

Anahtar Kelimeler: Geri dönüşsüz beyin hasarı, Serebral iskemi, Serebral perfüzyon.

Beyinde enerji esas olarak oksijen ve glikozdan %95 oranında oksidatif metabolizma ile elde edilir^[1-3]. Elde edilen enerjinin %50'si nöronlar arası iletişim ve sinaptik aktivite için, %25'i iyonların hücre membranından geçişi için, %25'i de moleküler transport ve biyosentez için kullanılır^[4,5].

Nöbet ve ateşte metabolik ihtiyaç artarken, derin komada ve anestezide azalmaktadır^[6]. Ayrıca beyin, serebral kan akımı (SKA)'nı, bölgesel metabolik ihtiyaçlara göre ayarlama yeteneğine de sahiptir^[6].

Bu nedenle geri dönüşsüz beyin hasarının önlenmesi için beynin ana ihtiyaçları olan oksijen ve glikozun, uygun kan akımı ile sürekli olarak sağlanması gerekmektedir.

Herşeye rağmen ağır beyin hasarı gelişen hastaların durumlarının iyi değerlendirilmesi ve uygun tedavi modellerinin uygulanması için beynin patofizyolojisinin doğru anlaşılması son derece önemlidir.

SEREBRAL PATOFİZYOLOJİ

Hipoksi

Oksijen beyindeki ATP üretimi için anahtar substrattır ve glikoz oksidasyonu beyindeki ATP üretiminin %99'undan sorumludur^[1-3].

Oksijenin serebral kapillerlerden taşınması hemogloblin konsantrasyonu, pH ve vücut ısısı ile yakından alakalıdır^[3]. Bu nedenle oksijenin serebral metabolize edilme oranı (SMRO₂) serebral metabolizmanın hassas bir ölçütüdür. SKA ile metabolizma arasındaki ilişki "Fick

Yazışma Adresi: Yrd. Doç. Dr. Doğa GÜRKANLAR

Başkent Üniversitesi, Alanya Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, Alanya-ANTALYA
e-mail: dgurkanlar@hotmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 13.06.2007

Makalenin Kabul Tarihi: 19.06.2007

Denklemleri ile gösterilmiştir ki bu da "metabolik otoregülasyon" olarak bilinmektedir.^[6]

$SMRO_2 = SKA \times \text{arteryovenöz oksijen farkı (AVDO}_2\text{)}$

Hipoksik ve iskemik durumlarda beynin metabolik ihtiyaçlarının karşılanması için anaerobik glikoliz devreye girer. Ancak buradan elde edilen ATP metabolik ihtiyaçların karşılanmasında yetersiz kalırken, anaerobik glikoliz devam ettiği taktirde laktik asidoz gelişir.^[1,2]

Kafa travmasını takip eden 12 saat içinde beyin omurilik sıvısı (BOS) laktatı normal limitlere döndüğünden BOS laktik asidozunun en sık sebebi halen iskemi olarak kabul edilmektedir.^[7] Beynin iskemik olaylara oranla kafa travması sonrası gelişen iskemiyeye daha hassas olduğu da gösterilmiştir.^[8]

Serebral perfüzyon basıncı (SPB)'ndeki değişiklikler, damar çapındaki regülasyonlar olmadıkça SKA'daki değişiklikleri takip edecektir (basınç otoregülasyonu).

İnsanlarda basınç otoregülasyonu sınırı 40-150 mmHg'lık perfüzyon basıncıdır. Bu sınırlar haricinde damar kalibrasyonu akımı pasif olarak izler. Düşük basınçta kollabe olurken, artmış basınçta zorlanmış dilatasyon (pressure breakthrough) görülür.^[6]

Artmış kan viskozitesi serebral vasküler direnci (SVR) da artırır (viskozite otoregülasyonu).

$$SVR = SPB / SKA$$

İlımlı (kısa süreli) hipoksida ($PaO_2 = 40-50$ mmHg) kognitif fonksiyon bozukluğu, enerji ihtiyacının karşılanması için glikolizdeki progresif artış sonucu açığa çıkan artmış laktat seviyesi ile açıklanabilmektedir.^[9] Bu nedenle ATP seviyelerindeki veya $SMRO_2$ 'deki düşüşten önce görülür.^[10,11] Artmış ve uzun süreli hipoksida ($PaO_2 = 20-30$ mmHg) SKA'nın otoregülatuar yanıtı en yüksektir ve $SMRO_2$ düşer. Klinik semptomlar koma ile sonlanabilir.

Sistemik Dolaşım ve Serebral Perfüzyon

Beyin tüm vücut ağırlığının %2'sini oluşturmasına rağmen, istirahat halinde vücudun enerji kaynağının erişkinlerde %20, çocuklarda %50'sini tüketir. Her gün dolaşımdaki kanın %15-20'sini kullanır.^[1]

Kafa içi kan akımının uygun olması için SPB'nin 50 mmHg'nun üzerinde olması gereklidir. Ancak hasarlanmış bir beyin normal perfüzyon için 90 mmHg'ya ihtiyaç duyabilir.^[12] Yoğun bakımda takip edilen hastalarda SPB'nin 60-70 mmHg'nun üzerinde tutulması önerilmektedir.^[13] SPB, ortalama arteryel basınç (OAB) ile kafa içi basıncın (KİB) farkına eşit olduğundan ($SPB = OAB - KİB$), bu ikisi eşitlenince kan akımı azalır ve iskemi başlar.^[14]

Kalp tepe atımı santral sinir sistemi hakkında önemli bilgiler verebilir. Taşikardi sempatik deşarjı gösterir. Yüksek kan basıncının eşlik ettiği bradikardi artmış KİB'yi gösterebilir (Cushing refleksi).^[15]

SKA azaldığında anaerobik glikoliz artar ve laktat üretimi ile sonuçlanır. Laktat üretimini hücrel asidoz, ödem ve yapısal hasarlanma izler.^[16] Tüm bunların sonucunda nöronal disfonksiyon gelişir. Önce sinaptik fonksiyonlar bozulur (beynin enerjisinin %50'sini kullanır). Daha da düşerse Na-K pompası durur, hücre şişmesi ve disfonksiyon gelişir, sonucunda da hücre ölümü gerçekleşir. İskemi modeli ile yapılan deneysel çalışmalarda eşik SKA 18 mL/100 g/dakika olarak belirlenmiştir.^[17]

SKA'yı azaltan önemli sebeplerden biri de vazospazmdır. Progresif arteryel daralma serebral infarkta ve kalıcı nörolojik defektlere sebep olabilir. Vazospazmdan, subaraknoid mesafedeki kan yıkım ürünlerinin metabolizasyonu sonucu ortaya çıkan ve PGI_2 (vazodilatör) seviyelerini düşürüp PGE_2 seviyesini arttıran ökazanoidler sorumlu tutulmuştur.^[18,19] Subaraknoid kanamalı (SAK) hastaların BOS ve plazmalarında yüksek miktarlarda endotelin (potent vazokonstriktör) bulunmuştur.^[18,19]

İskemik, disfonksiyonel ve geri dönüşsüz beyin hasarı SKA, $AVDO_2$ ve $SMRO_2$ ile açıklanmıştır ve bu üç parametrenin de düşük olması gerekmektedir.

Hiperventilasyon ve Mannitol

PaO_2 'nin hafif düştüğü durumlarda vazodilatasyon ve SKA'daki kompanse edici artışlar ile $SMRO_2$ normal sınırlarda tutulabilir. SKA'nın miktarı PaO_2 'deki azalmalarla ters orantılıdır.^[10] İnspire edilen oksijen fraksiyonu (FiO_2), OAB ve SPB ile birlikte beyin oksijenlenmesini doğrudan etkileyen bir parametredir.^[20]

Hiperventilasyon (HPV) KİB'nin düşürülmesinde yararlı olsa da iskemik hasarlanma riskini de beraberinde getirmektedir. Travmatik beyin hasarını takip eden ilk 24 saatteki profilaktik HPV'den ($\text{PaCO}_2 \leq 35$ mmHg), vazokonstrüksiyona ve serebral perfüzyonda kötüleşmeye neden olduğundan kaçınılmalıdır^[21,22]. KİB'nin yüksek olmadığı durumlarda uzamış kronik HPV'den ($\text{PaCO}_2 \leq 25$ mmHg) de kaçınılmalıdır^[21,23]. PaCO_2 'nin çok ufak düşüşlerinde bile beyin dokusunun oksijenlenmesinde azalma olur. Bu nedenle PaCO_2 'nin terapötik HPV ile daha da düşürülmeye çalışılması (< 30 mmHg) sekonder iskemik hasarlanma riskini artırır^[23].

HPV akut nörolojik gerilemenin olduğu durumlarda kısa süreli veya sedasyon, paraliz, BOS drenajı, ozmotik diüzeze dirençli KİB artışı durumlarında daha uzun süreler için kullanılabilir^[21].

HPV'nin aksine mannitol kullanımı ise serebral perfüzyonda belirgin iyileşmeye sebep olur^[22].

Mannitolün oksijen, glikoz ve laktat metabolizmaları üzerine etkisi yoktur^[22]. Mannitol ile sağlanan KİB azalması, artmış orta serebral arter akım hızı ve iyileşmiş kortikal mikrodolaşım ile birlikte^[24].

Mannitol kullanımı sırasında hipovolemiden kaçınılmalı, idrar sondası takılmalı ve serum osmolaritesi < 320 mosm olmalıdır^[25].

Kafa İçi Basıncı Artışı

BOS kompartmanı basıncı normalde 7-10 mmHg'dır^[26]. BOS basıncının 5 mmHg'nın altına düştüğü durumlarda absorpsiyon azalır, 5-18 mmHg arasındaki değerlerde ise artar^[26,27].

Nörolojik anormallikler sıklıkla KİB > 40 mmHg olduğunda, bazı hastalarda ise 25-30 mmHg'nın üzerinde görülür^[28]. Bu nedenle 20-25 mmHg'nın üzerindeki KİB'ler agresif olarak tedavi edilmelidir^[29]. Eğer KİB 60 mmHg'nın üzerinde ise ölümcüldür. KİB 20 mmHg'nın altına düştüğünde mortalite de %14'e düşer^[30,31]. Kafa travmalarında görülen ölümlerin %50'sinden fazlasının asıl sebebi intrakranial hipertansiyondur^[32].

KİB yükseldiğinde 40 mL'ye kadar BOS akut olarak dural kılıflara yer değiştirebilir, ayrıca 40 mL venöz kan kalvarium dışına yönlendirilir.

BOS drenajı intrakranial basıncı azaltmanın etkili bir yoludur ve Monro Kellie doktrini-ne dayanır^[33,34].

Hipotermi-Hipertemi

Sıcaklığın her 1° düşüşünde SMRO_2 de %5 oranında azalmaktadır. Bu nedenle ılımlı hipotermi beyin cerrahisiyle ilgili girişimlerde nöroprotektif olarak kullanılabilir^[35]. Noninvaziv selektif beyin soğutması ile terapötik hipotermi (33-35°C) uygulaması KİB'yi düşürür ve prognozu iyileştirebilir^[36]. 32.2°C'nin altı ve 42°C'nin üstünde koma görülme olasılığı yüksektir^[15]. Ağır hipotermi'nin asıl komplikasyonları laktik asidoz, dehidratasyon, kardiyak aritmiler ve koagülopatilerdir. Hipertermi ise deliryum ile birlikte ve eğer ağır ise (> 43°C) koma ile sonuçlanır. Kalıcı nörolojik hasar 42°C'nin üstünde görülür^[15].

Hipotalamik bir yaralanma ısı regülasyonunun bozulması ve ağır hipertermi ile sonuçlanırsa da, santral ateş ayırıcı tanıda yer almalıdır. Hipertermi KİB artışını alevlendirebilir, bu nedenle normotermiyi sağlamak için her türlü çaba gösterilmelidir.

Hiperglisemi

Azalmış SKA, hipoksi veya mitokondrial yetersizlikte oksidatif metabolizma ile ATP üretimi bozulur. Bu durumlarda ATP anaerobik glikolitik yolla glikozdan elde edilir. Anaerobik değişimin parametreleri laktat üretimi, artmış metabolik oran [glikozun serebral metabolize edilme oranı ($\text{SMRG}/\text{SMRO}_2$) ve hiperglikolizistir^[37-39].

Hasarlanmış hücrelerde anaerobik yolla metabolize edilerek laktat üretiminin artmasına sebep olur. Laktat ve asidoz ise sekonder hasarlanmada önemli rol oynar^[7,40].

Glikoz alan beyin hasarlılarda BOS laktat düzeylerinde artış bulunmuştur^[41].

Hipoglisemi

Bir günü geçmeyen açlıklarda glikoz beyinde halen tercih edilen enerji kaynağıdır, bu süre uzarsa SMRG düşer serebral performansın ve SMRO_2 'nin desteklenmesinde keton cisimciklerinin oksidasyonu giderek önem kazanır^[42].

Hipoglisemi ayrıca diyabetiklerde hiperinsülinemiye bağlı veya hepatik yetmezliklerde spontan olarak gelişebilir. Bunun sonuçları da

normal oksijenin sağlandığı durumlarda bile ağır olabilir. Sadece glikoz kan beyin bariyeri (KBB)'nden yeterli miktarda geçebilir ve insülin kaynaklı hipoglisemik komayı geri döndürebilir.

Hafif hipoglisemide (2.5 µmol/mL veya kan glikoz konsantrasyonunda %50'lik azalma) SMRO₂, SKA'daki artış ve SMRG'deki düşüşe bağlı olarak korunabilir^[43].

Beyinde endojen glikojen depoları ve glikoz ilk olarak metabolize edilir, bunun glikolitik ve trikarboksilik asit ara ürünleri takip eder. Ancak bunlar hipogliseminin ilk dakikalarında tüketilir ve ihtiyacı karşılayamaz hale gelirler. Sonucunda huzursuzluk, dezoryantasyon ve bazen de konvülziyonlar görülür.

Ağır hipoglisemide (1.0-1.5 µmol/mL) SMRO₂ ve ATP seviyeleri düşer, elektroensefalografi izoelektrik olur ve glikoz ihtiyacı karşılanamazsa hipoglisemik koma ölümle sonuçlanabilir.

KLİNİK TANIMLAMALAR

Beyin Ölümü

Beynin ve beyin sapının tüm fonksiyonlarını kaybetmesi ile meydana gelen bir durumdur^[44]. Sürekli koma halindeki bir hastada apne ile birlikte tüm beyin sapı reflekslerinin de kaybını gerektirir^[45]. Beyin sapı fonksiyonları geri dönüşsüz olarak kaybolmuştur^[46].

Serebral cevapsızlık, spontan motor aktivitenin olmayışı, pupiller, okülosefalik, okülovestibüler reflekslerin yokluğu trakeal aspirasyonla öğürme refleksinin olmayışı, intravenöz atropin sonrası kalp ritminde artış olmayışı, apne testinde solunum çabasının olmayışı (PaCO₂ > 60 mmHg) beyin ölümü lehine olan klinik bulgulardır^[47].

EEG'de 30 dakika boyunca elektrik aktivitenin olmayışı, dört damar serebral anjiyografide akım izlenmemesi, transkraniyal Doppler (TCD)'de akım olmayışı, ICP dalgalarındaki pulsasyon kaybı, manyetik rezonans görüntülemesinde akım sinyalinin olmayışı, manyetik rezonans spektroskopide kortikal N-asetil aspartattaki belirgin düşme, beyin ölümünü düşündürmelidir^[48-53].

Çocuklarda beyin ölümünün saptanması esas itibarıyla erişkinlerden çok farklı değildir. Yedi gün-iki ay arası çocuklarda 48 saat arayla

iki EEG çekilmesi, iki ay-bir yaş arası çocuklarda 24 saat arayla iki nörolojik muayene ve EEG ve serebral arter görüntüsünün olmadığı radyonüklid anjiyografi önerilir. Bir yaşın üstünde olan geri dönüşsüz hasarlı, en az 24 saat gözlemlenmiş hastalarda beyin ölümü tanısı konulabilir^[54].

Koma

Uyanıklığın ve dolayısıyla da bilincin kaybı ile karakterizedir. Koma, hastanın gözlerinin kapalı olarak yattığı, uyandırılmadığı, kendisinden ve etrafından haberdar olmadığı bir durumdur. Uyarılma, vejetatif durumun aksine göz açma ve uyanıklık sağlamaz^[15]. Komanın senkop, konfüzyon veya diğer geçici bilinç kaybına neden olan durumlardan ayırt edilmesi için en azından bir saat devam etmesi gerekir. Genellikle komadaki bir hasta iki-dört hafta içinde kademeli olarak uyanmaya başlar. Bu iyileşme vejetatif durum veya minimal bilinç durumundan öteye geçemeyebileceği gibi tam uyanıklıkla da sonlanabilir^[55].

Vejetatif Durum

Hastalar uyanıktır ancak kendilerinin ve çevrelerinin farkında değildir^[56,57]. Düşünce ve his olmaksızın hastalar gelişmelerine devam edebilir^[56]. Akut travmatik veya travmatik olmayan beyin hasarını takiben bir ay boyunca devam eden durumlar "inatçı vejetatif durum" olarak adlandırılır ve geri dönüşsüz değildir^[58]. "Kalıcı vejetatif durum" ise geri dönüşsüzdür ve travmatik olmayan beyin hasarını takiben üç ay, travmatik beyin hasarını takiben 12 ay süren vejetatif durumlar için kullanılır. Bunlar difüz beyin hasarı olan veya postanoksik olaylardan etkilenen hastalar için çok daha geçerlidir^[59,60].

Herşeye rağmen kardiyak arrest olmaksızın gelişen ve üç aydan fazla vejetatif durumda kalan hastalarda kısmen de olsa bir iyileşmeye rastlanabilir^[55].

Minimal Bilinç Durumu

Bu hastalar vejetatif durum değildir ancak sürekli bir iletişim de kuramazlar. Bu durumdaki hastalar çok az da olsa kendilerinin ve çevrelerinin farkındadır. Basit emirleri yerine getirirler, refleks olmadan istemli hareketlerde bulunurlar ve basit cevaplar verebilirler^[55].

Bu durumdan çıkmak ise fonksiyonel olarak objeleri kullanabilmek ve iletişim kurabil-

mekle olur^[61]. Ancak bazı hastalar bu durumdan çıkamazlar. “Akinetik mutizm” de minimal bilinç durumunun alt kategorilerinden biri olarak tanımlanabilmektedir^[62].

Akinetik mutizm; konuşma, hareket ve düşünmenin, motor yolların ve uyanıklık seviyesi korunmuş olmakla birlikte, ileri derecede yetersiz olması halidir^[63]. Yapısal olarak akinetik mutizm, frontal korteks, limbik sistem, özellikle de septum ve anterior cingulum ve paramedian mezodiensefalik retiküler formasyonun ağır hasarlanması sonucudur^[64].

Kilit (Locked-in) Sendromu

Kortikospinal ve kortikobulbar yolların bütünlüğünün bozulması sonucu gelişen kuadripleji ve anartri durumudur^[4]. Gözler açıktır, çevrelerinin farkındadırlar, afazi veya hipofazi, kuadriparezi veya kuadripleji ve vertikal veya lateral göz hareketleri veya üst göz kapağının hareketi (evet/hayır cevabı için) mevcuttur^[58]. Göz veya göz kapağının hareketleri iletişimin temel metodudur.

KAYNAKLAR

1. Astrup J, Sorenson PM, Sorenson HR. Oxygen and glucose consumption is related to Na⁺, K⁺ transport in canine brain. *Stroke* 1981;12:726-30.
2. Yu ACH, Hertz L. Uptake of glutamate, GABA, and glutamine into predominantly GABAergic and predominantly glutamatergic nerve cell population in culture. *J Neurosci Res* 1982;7:23-5.
3. Kassissia IG, Goresky CA, Rose CP, et al. Tracer oxygen distribution is barrier-limited in the cerebral microcirculation. *Circ Res* 1995;77:1202-11.
4. Astrup J. Energy-requiring cell functions in the ischemic brain: Their critical supply and possible inhibition in the protective therapy. *J Neurosurg* 1982;56:482-97.
5. Siesjö BK. Cerebral circulation and metabolism. *J Neurosurg* 1984;60:883-908.
6. Lansen N. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev* 1959;39:183-238.
7. De Salles AA, Muizelaar JP, Young HF. Hyperglycemia cerebrospinal fluid lactic acidosis, and cerebral blood flow in severely head-injured patients. *Neurosurgery* 1987;21:45-50.
8. Jenkins LW, Moszynski K, Lyeth BG, et al. Increased vulnerability of the mildly traumatized rat brain to cerebral ischemia: The use of controlled secondary ischemia as the research tool to identify common or different mechanisms contributing to mechanical and ischemic brain injury. *Brain Res* 1989;477:221-4.
9. Siesjö BK, Nilsson L. The influence of arterial hypoxemia upon labile phosphates and upon extracellular and intracellular lactate and pyruvate concentrations in the rat brain. *Scand J Clin Lab Invest* 1971;27:83-96.
10. Cohen PJ, Alexander SC, Smith TC, et al. Effects of hypoxia and hypocarbia on cerebral blood flow and metabolism in conscious men. *J Appl Physiol* 1967;23:183-9.
11. Kety SS, Schmidt CF. The effects of altered arterial tensions of CO₂ and O₂ consumption of normal young men. *J Clin Invest* 1948;27:484-92.
12. Miller JD. Physiology of trauma. *Clin Neurosurg* 1982;29:103-30.
13. The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care: Guidelines for Cerebral Perfusion Pressure. *J Neurotrauma* 2000;17:507-11.
14. Johnston IH, Rowan JO, Harper AM, et al. Raised intracranial pressure and cerebral blood flow. I. cisterna magna infusion in primates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1972;35:285-96.
15. Plum F, Posner JB. *The Diagnosis of Stupor and Coma*. 3rd ed. Philadelphia: FA Davis, 1983.
16. Yang MS, De Witt DS, Becker DP, Hayes RL. Regional brain metabolite levels following mild experimental head injury in the cat. *J Neurosurg* 1985;63:617-21.
17. Jones T. Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg* 1981;54:773-82.
18. Mayberg MR. Cerebral vasospasm. *Neurosurg Clin North Am* 1998;9:615-27.
19. McGrath BJ. Perioperative management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Part 2 postoperative management. *Anesth Analg* 1995;81:1295-302.
20. Rose JC, Neill TA, Hemphill III JC. Continuous monitoring of the microcirculation in neurocritical care: An update on brain tissue oxygenation. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:97-102.
21. Bullock R, Chesnut RM, Clifton G, et al. The use of Hyperventilation in the Acute Management of Severe Traumatic Brain Injury. In *Guidelines for the Management of Severe Head Injury*. The Brain Trauma Foundation (New York), The Association of Neurological Surgeons (Park Ridge, Illinois), and The Joint Section of Neurotrauma and Critical Care, 1995, chapter 9.
22. Soustiel JF, Mahamid E, Chistyakov A, Shik V, Benenson R, Zaaroor M. Comparison of moderate hyperventilation and mannitol for control of intracranial pressure control in patients with severe traumatic brain injury- A study of cerebral blood flow and metabolism. *Acta Neurochir (Wien)* 2006;148:845-51.
23. Suazo JAC, Maas AIR, van den Brink AW, et al. CO₂ reactivity and brain oxygen pressure monitoring in severe head injury. *Crit Care Med* 2000;28:3268-74.

24. Coles JP, Minhas PS, Fryer TD, et al. Effect of hyperventilation on cerebral blood flow in traumatic head injury: Clinical relevance and monitoring correlates. *Crit Care Med* 2002;30:1950-9.
25. Bullock R, Chesnut RM, Clifton G, et al. The Use of Mannitol in Severe Head Injury. In *Guidelines of the Management of Severe Head Injury*. The Brain Trauma Foundation (New York), The American Association of Neurological Surgeons (Park Ridge, Illinois,) and The Joint Section of Neurotrauma and Critical Care, 1995, chapter 10.
26. Allen R. Intracranial pressure: A review of clinical problems, measurement techniques and monitoring methods. *J Med Eng Technol* 1986;10:299-320.
27. Cutler RW, Page L, Galicich J, et al. Formation and absorption of cerebrospinal fluid in men. *Brain* 1968;91:707-20.
28. Greenberg RP, Mayer DJ, Becker DP. Correlation in men on intracranial pressure and neuroelectric activity determined by multimodality evoked potentials. In: Beks JFW, Bosch DA, Brock M (eds). *Intracerebral Pressure*. Vol 3. Berlin: Springer-Verlag, 1976.
29. Bullock R, Chesnut RM, Clifton G, et al. Intracranial Pressure Treatment Threshold. In *Guidelines for the Management of the Severe head injury*. The Brain Trauma Foundation (New York), The American Association of Neurological Surgeons, Park Ridge (Illinois), and The Joint Section of Neurotrauma and Critical Care, 1995, chapter 6.
30. Miller JD. Disorders of cerebral blood flow and intracranial pressure after head injury. *Clin Neurosurg* 1982;29:162-73.
31. Miller JD, Butterworth JF, Gudeman SK, et al. Further experience in the management of severe head injury. *J Neurosurg* 1981;54:289-99.
32. Miller JD, Becker DP, Ward JD, et al. Significance of intracranial hypertension in severe head injury. *J Neurosurg* 1977;47:503-16.
33. Kellie G. On Death From Cold, and on Congestions of the Brain: An Account of the Appearances Observed in the Dissection of Two or Three Individuals Presumed to Have Perished in the Storm of 3rd November 1821; with Some Reflections on the Pathology of the Brain. *Trans Med Chir Soc Edinb* 84-169,1824.
34. Monro A. Observation on the structure and function of the nervous system. Edinburg: Creech and Johnson, 1823:5.
35. Spetzler RF, Hadley MN, Rigamonti D, et al. Aneurysms of the basilar artery treated with circulatory arrest, hypothermia and barbiturate cerebral protection. *J Neurosurg* 1988;68:868-79.
36. Qui W, Shen H, Zhang Y, et al. Noninvasive selective brain cooling by head and neck cooling is protective in severe traumatic brain injury. *J Clin Neuroscience* 2006;13:995-1000.
37. Bergsneider M, Hovda DA, Shalmon E, et al. Cerebral hyperglycolysis following severe traumatic brain injury in humans: a positron emission tomography study. *J Neurosurg* 1997;86:241-51.
38. Andersen B, Marmarou A. Isolated stimulation of glycolysis following traumatic brain injury. In: Hoff J, Betz A (eds). *Intracranial Pressure*. vol VIII. Berlin: Springer-Verlag, 1989:575-80.
39. Yoshino A, Hovda DA, Kawamata T, et al. Dynamic changes in local cerebral glucose utilization following cerebral contusion in rats: Evidence of a hyper-and subsequent hypometabolic state. *Brain Res* 1991;561:106-19.
40. Sieber FE, Traysman RJ. Special issues: Glucose and brain. *Crit Care Med* 1992;20:104-14.
41. Robertson CS, Goodman JC, Narayan RK, et al. The effect of glucose administration on carbohydrate metabolism after head injury. *J Neurosurg* 1991;74:43-50.
42. Owen OE, Morgan AP, Kemp HG, et al. Brain metabolism during fasting. *J Clin Invest* 1967;46:1589-95.
43. Della Porta P, Maiolo AT, Negri VU, et al. Cerebral blood flow and metabolism in therapeutic insulin coma. *Metabolism* 1964;13:131-40.
44. Bernat JL. The boundaries of the persistent vegetative state. *J Clin Ethics* 1992;3:176-80.
45. Medical consultants on the diagnosis of death. Guidelines for the determination of death to the president's commission for the study of ethical problems in medicine and biomedical and behavioral research. *JAMA* 1981;246:2184-6.
46. Wijdicks EF. The diagnosis of brain death. *N Engl J Med* 2001;344:1215-21.
47. Darby JMI, Stein K, Grenvik A, et al. Approach to management of the heartbeating "brain death" organ donor. *JAMA* 1989;261:2224.
48. Powner DJ. The diagnosis of the brain death in the adult patient. *J Intensive Care Med* 1987;2:184.
49. Powner DJ. Drug-associated isoelectric EEGs: A hazard brain-death certification. *JAMA* 1976;236:1123.
50. Ducrocq X, Braun M, Debrouverie M, et al. Brain death and transcranial doppler: Experience in 130 cases of brain death patients. *J Neurol Sci* 1998;160:41-6.
51. Wilkinson HA. Intracranial pressure monitoring: Techniques and pitfalls. In: Cooper PR (ed). *Head Injury*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1987: 220-2.
52. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical school to examine the definition of brain death. *JAMA* 1968;205:337.
53. Falini A, Barkovich AJ, Calabrese G, et al. Progressive brain failure after diffuse hypoxic ischemic brain injury: A serial MR and proton MR spectroscopic study. *AJNR* 1998;19:648-52.
54. Guidelines for the Determination of Brain Death in Children. *Ann Neurol* 1987;21:616.

55. Laureys S, Owen MA, Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol* 2004;3:537-46.
56. Jennett B, Plum F. Persistent vegetative state after brain damage: A syndrome in search of a name. *Lancet* 1972;1:734-7.
57. Jennett B. The vegetative state: Medical facts, ethical and legal dilemmas. Cambridge: Cambridge University Press, 2002.
58. The multi-society task force on persistent vegetative state. Medical aspects of the persistent vegetative state (1). *N Engl J Med* 1994;330:1499-508.
59. Menon DK, Owen AM, Williams EJ, et al. Cortical processing in persistent vegetative state. *Lancet* 1998;352:200.
60. Wilson BA, Gracey F, Bainbridge K. Cognitive recovery from "persistent vegetative state": Physiological and personal perspectives. *Brain Inj* 2001;15:1083-92.
61. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, et al. The minimally conscious state: Definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002;58:349-53.
62. American congress of rehabilitation medicine. Recommendation for use of uniform nomenclature pertinent to patients with severe alterations of consciousness. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76:205-9.
63. Cairnes H, Oldfield RC, Pennipacker JB, Whittenridge D. Akinetic mutism with an epidermoid cyst of the third ventricle. *Brain* 1941;64:273-90.
64. Nameth G, Heyedus K, Molnar L. Akinetic mutism and locked in syndrome: The functional anatomic basis for their differentiation. *Funct Neurol* 1986;1:128-39.