

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm não cấp là tình trạng nặng và đe dọa tính mạng bệnh nhân. Đây là bệnh lý có tỷ lệ tử vong cao, đặc biệt ở nhóm trẻ viêm não nhập khoa Hồi sức cấp cứu với điểm hôn mê Glasgow (GCS) < 8 điểm. Nguy cơ tử vong của nhóm này cao gấp 4,32 lần so với nhóm có GCS \geq 8 điểm, tỷ lệ tử vong từ 44,11% đến 57,89%. Đối với bệnh viêm não do virus, phần lớn chưa có thuốc điều trị đặc hiệu, trừ viêm não do Herpes simplex (cũng phải điều trị sớm trước khi bệnh nhân hôn mê), nên điều trị viêm não chủ yếu là điều trị triệu chứng và điều trị tăng áp lực nội sọ (ICP). Điều trị tăng ICP gồm hai mục tiêu là giảm và phòng tăng ICP, tăng tưới máu và oxy hóa vùng não bị tổn thương. Do vậy phải giám sát và duy trì ICP và áp lực tưới máu não (CPP) trong một giới hạn nhất định, nhằm đảm bảo khả năng tưới máu não, hạn chế tổn thương não thứ phát sau tổn thương ban đầu, cũng như phòng thoát vị não. Bởi vì ICP tăng, CPP giảm đến một ngưỡng nào đó, không còn dòng máu não, không còn tưới máu não và kết quả là dẫn đến chết não.

ICP là một yếu tố quyết định đến áp lực tưới máu não và thường tăng ở bệnh nhân viêm não. Tăng ICP gặp 69% bệnh nhân viêm não do virus, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân hôn mê với điểm GCS < 8 điểm. Đây là nguyên nhân của chèn ép thân não, suy giảm tuần hoàn não, là một nguyên nhân quan trọng gây nên di chứng não và tử vong ở bệnh nhân viêm não cấp nặng.

Theo dõi ICP và CPP cho phép các bác sỹ điều trị theo đích nhằm giảm ICP và hỗ trợ tưới máu não ở bệnh nhân tăng ICP. Các nghiên cứu chỉ ra rằng theo dõi ICP và CPP có thể giảm tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân tăng ICP. Tuy nhiên, ngưỡng cần duy trì ICP và CPP cũng chưa được thống nhất, hầu hết các nghiên cứu trên đều ở nhóm trẻ bị chấn thương sọ não, rất ít các nghiên cứu được tiến hành ở trẻ viêm não cấp, đặc biệt ở nhóm trẻ viêm não hôn mê với điểm GCS < 8 điểm.

Tại khoa Hồi sức cấp cứu - bệnh viện Nhi Trung ương, tỷ lệ bệnh lý thần kinh chiếm 17% tổng số bệnh nhân nhập và chủ yếu là viêm não. Đây là nhóm bệnh có tỷ lệ tử vong cao đứng hàng thứ 3 ở khoa Hồi sức cấp cứu (chiếm 18,2% tổng số bệnh nhân tử vong) và tỷ lệ tử vong của nhóm này là 40%. Do vậy để xác định giá trị của ICP và CPP trong theo dõi và điều trị bệnh nhân viêm não nặng, chúng tôi thực hiện đề tài: ***“Xác định ngưỡng giá trị của áp lực nội sọ và áp lực tưới máu não trong tiên lượng kết quả điều trị tăng áp lực nội sọ trong viêm não cấp nặng ở trẻ em”***, nhằm các mục tiêu sau:

- *Xác định tỷ lệ thành công của đích điều trị ICP <20 mmHg, CPP \geq 40 mmHg và MAP \geq 60 mmHg đối với bệnh nhân viêm não cấp nặng ở trẻ em.*
- *Xác định ngưỡng giá trị của ICP đối với tiên lượng kết quả điều trị bệnh nhân tăng áp lực nội sọ do viêm não cấp nặng ở trẻ em.*
- *Xác định ngưỡng giá trị của CPP đối với tiên lượng kết quả điều trị bệnh nhân tăng áp lực nội sọ do viêm não cấp nặng ở trẻ em.*
- *Tim hiểu một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị bệnh nhân tăng áp lực nội sọ do viêm não cấp nặng ở trẻ em.*

Ý nghĩa khoa học và thực tiễn

Tăng áp lực nội trong bệnh lý viêm não là tình trạng nặng, với tỷ lệ tử vong và di chứng cao. Mục tiêu điều trị ngoài hồi sức chung, điều trị nguyên nhân thì việc kiểm soát áp lực nội sọ và áp lực tưới máu não trong một giới hạn nhất định là vấn đề cốt lõi.

Tại Việt Nam từ trước tới nay gặp khó khăn trong việc đo áp lực sọ và áp lực tưới máu não ở trẻ em và giám sát các chỉ số này một cách có hệ thống nhằm điều chỉnh đúng và kịp thời để giảm được tỷ lệ tử vong và di chứng

Đích kiểm soát áp lực nội sọ hiện vẫn đang còn tranh cãi đặc biệt đối tượng trẻ em

Phải nhanh chóng đảm bảo được đích điều trị trong điều trị tăng áp lực nội sọ. Cần áp dụng đầy đủ các biện pháp điều trị và cân nhắc chiến lược điều trị dựa trên CPP.

Cần tích cực điều trị để duy trì ICP dưới 20 mmHg, giám sát chặt chẽ để ICP không vượt quá 32 mmHg trong quá trình điều trị. Nếu ICP trên 32 mmHg, sau khi đã áp dụng tất cả các bước điều trị thì nên cân nhắc triển khai kỹ thuật mở sọ.

Cần phải duy trì CPP trên 53,1 mmHg trong quá trình điều trị. Cần sử dụng thuốc vận mạch để đảm bảo CPP như mong muốn.

Kiểm soát chặt chẽ PaCO₂ trong quá trình điều trị, không để PaCO₂ vượt quá 45 mmHg, sẽ làm tăng nguy cơ tử vong

Cấu trúc luận án

Luận án gồm 132 trang, đặt vấn đề 2 trang, tổng quan 43 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 16 trang, kết quả nghiên cứu 34 trang, bàn luận 35 trang, kết luận 1 trang, kiến nghị 1 trang, có 35 bảng, 20 hình, 12 biểu đồ, 149 tài liệu tham khảo trong đó 9 tài liệu tiếng Việt, 140 tài liệu tiếng Anh.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

1.1. Viêm não

Viêm não cấp do virus là tình trạng viêm nhiễm cấp tính của nhu mô não, có thể lan tỏa hay khu trú, thường gặp ở trẻ em trên 1 tuổi và người trẻ tuổi.

1.1.1. Nguyên nhân viêm não virus

Nguyên nhân viêm não rất phong phú và tần suất gây bệnh cũng khác nhau. Các nguyên nhân thường gặp như: viêm não Nhật Bản, *HSV1*, *EBV*, *Influenza A*, *Adenovirus*, *Poliovirus*, *Coxsackievirus*, *Echovirus*, *West nile virus*, *Enterovirus 71*, virus thủy đậu, *St Louis virus*. Theo Lê Văn Tân, Phạm Nhật An, các nguyên nhân viêm não hay gặp tại Việt Nam là: viêm não Nhật Bản, *Herpes simplex virus*, *Enterovirus*, *Dengue virus*.

1.1.2. Tỷ lệ tăng áp lực nội sọ trong viêm não

Tăng ICP chiếm tỷ lệ 69% ở nhóm bệnh nhân hôn mê với điểm GCS < 8 điểm.

Tăng ICP gặp tỷ lệ 43% bệnh nhân viêm não Nhật Bản có triệu chứng co giật.

1.1.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến tử vong ở viêm não

Tỷ lệ tử vong: tỷ lệ tử vong phụ thuộc vào nguyên nhân gây bệnh, với virus dại thì 100% tử vong, với bệnh viêm não *Herpes* không điều trị thì tỷ lệ tử vong khoảng 70%.

Mặt khác, tử vong trong viêm não bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như mức độ hôn mê, dấu hiệu thần kinh của tăng áp lực nội sọ, thoát vị não, co giật sau nhập viện 48 giờ, co giật kéo dài hoặc co giật cục bộ, giảm phản xạ, giảm trương lực cơ, giảm cơ lực, điểm Glasgow thấp, rối loạn nhịp thở, hạ thân nhiệt, hạ huyết áp.

1.2. Sinh lý của áp lực nội sọ

ICP là tổng thành của 3 yếu tố: nhu mô não, máu và dịch não tủy. ICP đóng vai trò quan trọng đối với sự thay đổi của CPP và CBF.

Theo Paul, ICP ở trẻ sơ sinh đủ tháng là 1,5 – 6 mmHg, trẻ nhỏ 3 – 7 mmHg, trước tuổi dậy thì ICP < 12 mmHg, thanh niên thì ICP < 18 mmHg.

1.2.1. Học thuyết Monro - Kellie

a. Các thành phần tạo nên áp lực nội sọ

Não chiếm 80%, máu 10% và dịch não tủy (CSF) là 10%.

b. Cơ chế duy trì ổn định áp lực nội sọ

Do ICP không đổi, nên để giữ ICP trong giới hạn bình thường, các thành phần tạo nên thể tích hộp sọ phải có sự điều chỉnh, nhằm duy trì ICP trong giới hạn bình thường.

❖ Sự điều chỉnh của dịch não tủy

Sự điều chỉnh của dịch não tủy dựa trên ba cơ chế sau:

- Tăng sự dịch chuyển của dịch não tủy vào bao tủy sống;
- Giảm khả năng sản xuất dịch não tủy từ đám rối mạch mạc;
- Tăng khả năng hấp thu: dịch não tủy được hấp thu chủ yếu qua nút nhện.

❖ Điều chỉnh thể tích máu

Máu tĩnh mạch bù trừ bởi sự dịch chuyển thông qua các xoang tĩnh mạch màng cứng.

1.2.2. Ảnh hưởng của tăng áp lực nội sọ

Khi ICP tăng, CPP sẽ giảm đến một ngưỡng nào đó, không còn CBF, dẫn đến không còn tưới máu não mà hậu quả cuối cùng là chết não. Trước khi xảy ra điều đó cấu trúc não bắt đầu thoát vị (tụt kẹt). Cơ chế bù trừ sinh lý này xảy ra, để cố gắng duy trì CBF.

1.3. Sinh lý bệnh của tăng áp lực nội sọ do viêm não

Phù não là yếu tố quyết định tăng ICP. Phù não có thể chia thành 5 loại, mỗi loại đều do cơ chế bệnh lý khác nhau tạo nên và các cơ chế này thường phối hợp với nhau. Trong viêm não, tăng ICP do cơ chế độc tế bào xuất hiện ở giai đoạn sớm, còn ở giai đoạn muộn là cơ chế phù não do mạch và áp lực thẩm thấu.

1.4. Điều trị tăng áp lực nội sọ trong viêm não dựa trên đo ICP

Mục tiêu điều trị là đảm bảo CPP tối thiểu, cần thiết để duy trì cung cấp oxy và các chất dinh dưỡng tối thiểu cho não.

- Duy trì áp lực nội sọ dưới 20 mmHg;
- Duy trì áp lực tưới máu não > 40 mmHg.

CPP ở ngưỡng 40 mmHg là áp lực tối thiểu đối với bệnh nhi chấn thương sọ não, mức ngưỡng 40-50mmHg là ngưỡng cần được xem xét, đặc biệt cần chú ý đến lứa tuổi của người bệnh trong điều trị. Trong nghiên cứu của Shetty về tăng ICP ở nhóm trẻ nhiễm khuẩn thần kinh trung ương, CPP được khuyến nghị duy trì > 50 mmHg.

1.5. Các nghiên cứu về giá trị của CPP và ICP đối với tiên lượng kết quả điều trị bệnh nhân tăng áp lực nội sọ

1.5.1. Các ngưỡng giá trị của áp lực tưới máu não

Cho đến nay vai trò của CPP trong tiên lượng điều trị ở bệnh nhân trẻ em vẫn còn chưa sáng tỏ. Khi nghiên cứu về CPP, các tác giả nhận đều nhận thấy nếu CPP giảm dưới ngưỡng điều chỉnh tự động (autoregulation) khoảng 40 đến 60 mmHg, thì quá trình tách oxy sẽ tăng lên. Nếu CPP tiếp tục giảm hơn nữa thì mạch máu sẽ giãn tối đa để tăng CBF, tuy nhiên quá trình này cũng không đáp ứng được nhu cầu chuyển hóa của cơ thể, kết quả là quá trình thiếu máu não sẽ xảy ra. Khi giá trị CPP giảm < 30 mmHg thì mạch máu não sẽ xẹp, dẫn tới thiếu máu não nặng nề và không hồi phục.

1.5.2. Các ngưỡng giá trị của áp lực nội sọ

1.5.2.1. Ngưỡng ICP dưới 20 mmHg và tiên lượng khả năng sống của bệnh nhân

Theo nghiên cứu của Espaza trên 56 bệnh nhân bị chấn thương sọ não, điểm hôn mê Glasgow từ 6 đến 8 điểm, các liệu pháp điều trị can thiệp khi ICP > 20 mmHg, tác giả nhận thấy 29 bệnh nhân duy trì ICP < 20 mmHg đều sống. Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của Pfenninger, ICP được duy trì < 20 mmHg ở 4 bệnh nhân và cả 4 bệnh nhân sống. Theo nghiên cứu của Michaud, cho thấy 94% trẻ tăng ICP sống có ICP < 20 mmHg.

1.5.2.2. Ngưỡng ICP trên 40 mmHg và tiên lượng tử vong

Pfenninger và cộng sự đã nghiên cứu hồi cứu trên 24 trẻ bị chấn thương sọ não, với mục tiêu điều trị là duy trì ICP < 20 mmHg, tác giả chỉ ra, nếu ICP > 40 mmHg thì liên quan chặt chẽ với tiên lượng tử vong ($p < 0,001$). Theo Espara, 100% bệnh nhân tử vong khi ICP > 40 mmHg.

1.5.2.3. Áp lực nội sọ trong khoảng 20 đến 40 mmHg và khả năng tiên lượng

Nghiên cứu của Cho và cộng sự trên 23 trẻ nhỏ tuổi trung bình 5,8 tháng, tác giả nhận thấy kết quả điều trị xấu hơn ở nhóm có ICP > 30 mmHg, so với nhóm có ICP < 20 mmHg hoặc nhóm có ICP > 30 mmHg, nhưng được tiến hành mở sọ để làm giảm ICP. Tác giả cũng

đưa ra khuyến cáo nếu ICP < 30 mmHg, có thể điều trị thành công với phương pháp nội khoa; ICP > 30 mmHg nên mở sọ trong điều trị.

Espara cho thấy tỷ lệ tử vong là 28% ở nhóm trẻ có ICP từ 30 đến 40 mmHg. Theo nghiên cứu của Michaud, 59% trẻ sống có ICP > 20mmHg. Chamber nhận thấy nếu ICP > 35 mmHg, kết quả tiên lượng điều trị xấu.

Trong nghiên cứu của mình, Pfenninger chấp nhận mục tiêu duy trì ICP từ 20 đến 25 mmHg. Tác giả nhận thấy ở nhóm bệnh nhân có ICP từ 20 đến 40 mmHg có tiên lượng kết quả trung bình: một bệnh nhân tử vong, 2 bệnh nhân di chứng nặng, 13 bệnh nhân có tiên lượng trung bình và tốt. Tác giả ủng hộ mục tiêu giữ ICP < 25 mmHg trong điều trị. Đối với trẻ bị viêm màng não mủ có tăng áp lực nội sọ, Peter Linwall đã chỉ ra rằng ICP trung bình của nhóm tử vong cao hơn nhóm sống sót, $46 \pm 8,6$ mmHg so với $20,3 \pm 4,6$ mmHg.

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả các bệnh nhân viêm não nặng hôn mê với điểm GCS < 8 điểm nhập khoa Hồi sức cấp cứu, bệnh viện Nhi Trung ương có chỉ định theo dõi ICP.

Thời gian nghiên cứu từ tháng 3 năm 2010 đến tháng 6 năm 2014.

2.1.2. Cơ mẫu

Mẫu thuận tiện, chọn theo phương pháp liên tiếp, không xác suất trong thời gian nghiên cứu.

2.1.2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Bệnh nhân tuổi từ 1 tháng đến 16 tuổi, thỏa mãn các điều kiện về chẩn đoán viêm não, hôn mê GCS < 8 điểm và tăng ICP.

a. Chẩn đoán viêm não

Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm não được bộ y tế ban hành 2003 và Phạm Nhật An năm 2015.

- Yếu tố dịch tễ học:
- Các triệu chứng và diễn biến lâm sàng
- Cận lâm sàng

- Loại trừ các bệnh có biểu hiện thần kinh nhưng không phải viêm não.
- b. Tăng áp lực nội sọ: ICP > 20 mmHg, kéo dài trên 5 phút
- Chỉ định đo áp lực nội sọ
- Điểm hôn mê Glasgow: trên 3 điểm và dưới 8 điểm.
 - Hình ảnh chẩn đoán vùng đầu cho hình ảnh của tăng ICP, như phù não, đường giữa bị đẩy lệch, chèn ép thân não.

2.1.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Tuổi: dưới 1 tháng và trên 16 tuổi.
- Có chống chỉ định đo áp lực nội sọ.
 - Bệnh nhân rối loạn đông máu.
 - Tiểu cầu dưới 10,000/ μ l.
 - Thời gian Prothrombin trên 13 giây.
 - INR trên 1,3.
- Không được sự đồng ý của gia đình bệnh nhân.
- Hôn mê sâu, điểm Glasgow < 3 điểm.
- Không theo dõi đầy đủ số liệu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả có phân tích, tiền cứu.

2.2.2. Nội dung nghiên cứu

2.2.2.1. Kỹ thuật đặt đầu dò và phương pháp đo áp lực nội sọ

Người thực hiện: Bác sỹ phẫu thuật thần kinh và bác sỹ hồi sức cấp cứu.

Monitor theo dõi ICP: monitor SPM-1 và MPM-1 của hãng Integra neurosciences theo dõi liên tục ICP.

Cảm biến đo ICP: cảm biến cáp quang của hãng Integra neurosciences.

Phương pháp đo ICP: đo liên tục và đo trong nhu mô não, dựa trên nguyên lý quang học (Fiberoptic), ICP được ghi nhận dựa trên các thay đổi số lượng ánh sáng từ màng cảm biến áp lực ở vị trí đầu mút của đầu cảm ứng.

2.2.2.2. Phương pháp đo áp lực tưới máu não

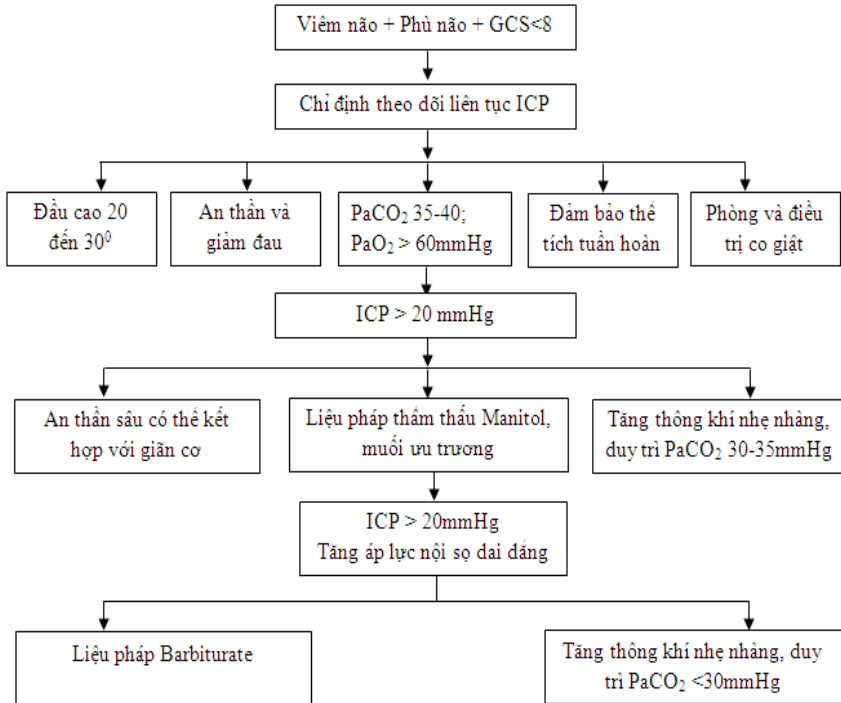
a. Cách tính CPP: $CPP = MAP - ICP$

b. Đo huyết áp động mạch xâm nhập

Người thực hiện thủ thuật đo: bác sỹ hồi sức cấp cứu.

Huyết áp động mạch được theo dõi liên tục bởi monitor Nihkoden.

2.2.2.3. Phương pháp điều trị tăng áp lực nội sọ



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ điều trị bệnh nhân tăng áp lực nội sọ

2.2.2.4. Nội dung và các biến nghiên cứu

a. Đặc điểm chung của nghiên cứu

- Tuổi, giới, nguyên nhân viêm não, điểm PRISM II, thời gian đo áp lực nội sọ, thời gian thở máy, thời gian điều trị tại khoa hồi sức cấp cứu, tỷ lệ tăng áp lực nội sọ dai dẳng, biến chứng đo áp lực nội sọ.

b. Các biến nghiên cứu cho mục tiêu 1

- Xác định tỷ lệ thành công của đích điều trị ICP < 20 mmHg, CPP ≥ 40 mmHg và MAP ≥ 60 mmHg.
 - Tỷ lệ thành công của đích điều trị
 - Tỷ lệ thất bại của đích điều trị
 - Kết quả điều trị: sống, tử vong.

- Tiêu chuẩn đích điều trị thành công và thất bại:
 - Đích điều trị thành công bao gồm: ICP sau điều trị dưới 20 mmHg, CPP thấp nhất trong quá trình điều trị ≥ 40 mmHg và MAP thấp nhất ≥ 60 mmHg.
 - Đích điều trị thất bại: khi tối thiểu một trong ba yếu tố trên không đạt được.
- c. Các biến nghiên cứu cho mục tiêu 2
 - ICP tại ngưỡng 40 mmHg
 - ICP tại ngưỡng 20 mmHg
 - ICP trung bình
 - ICP tại các thời điểm sau can thiệp điều trị: sau điều trị 4 giờ, 8 giờ
 - ICP cao nhất trong quá trình điều trị
 - Kết quả điều trị: sống, tử vong.
- d. Các biến cho mục tiêu 3
 - CPP tại ngưỡng 40 mmHg
 - CPP thấp nhất trong quá trình điều trị
 - CPP trung bình
 - Kết quả điều trị: sống, tử vong (bệnh nhân tử vong hoặc xin thôi điều trị).
- e. Các biến cho mục tiêu 4

Tìm hiểu một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị bệnh nhân tăng áp lực nội sọ do viêm não.

 - Các yếu tố liên quan đến dịch tễ học, căn nguyên viêm não, triệu chứng và xét nghiệm: Tuổi, nguyên nhân gây viêm não, áp lực thẩm thấu máu ước tính, co giật, sốt trong điều trị, tăng trương lực cơ, suy đa tạng và số tạng suy, chỉ số PRISM II và nguy cơ tử vong theo thang điểm PRISM II.
 - Các yếu tố liên quan đến điều trị: $\text{PaCO}_2 < 25$ mmHg, $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg, tăng áp lực nội sọ dai dẳng, hạ đường máu, tăng đường máu, huyết sắc tố, chỉ số vận mạch, quá tải dịch trên 10%
 - Các yếu tố biến chứng của điều trị và viêm não: Nhiễm khuẩn bệnh viện, SIADH, CSWS, hội chứng đái nhạt trung ương.

2.2.2.5. *Thu thập số liệu:* Số liệu về ICP, CPP, MAP sẽ được ghi lại và đánh giá sau mỗi 30 phút.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu sau khi thu thập sẽ được mã hóa theo mẫu, nhập và phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0 cho Window.

Các bước thực hiện phân tích

Mô tả và phân tích số liệu theo mục tiêu đề tài:

- Biến số rời: tính tỷ lệ phần trăm.
- Biến liên tục: tính trung bình và độ lệch chuẩn.

Test phi tham số Mann-Whitney: so sánh giá trị trung bình của 2 nhóm không phân bố chuẩn.

Khảo sát khả năng phân tách 2 nhóm kết quả điều trị quan tâm (sống và tử vong) thông qua đường cong và diện tích dưới đường cong ROC (receiver operating characteristic) cũng như xác định điểm phân tách (cut off). Các biến liên tục này có khả năng phân tách chấp nhận khi $ROC > 0,60$.

Phân tích đơn biến: để xác định rõ các yếu tố nguy cơ tử vong.

Biến số rời: tiến hành kiểm định mối liên hệ giữa các biến số rời với kết quả điều trị quan tâm (tử vong/ sống) bằng thử nghiệm χ bình phương, Fisher's exact test (mẫu nhỏ). Xác định tỷ suất chênh (Odd Ratio - OR) và khoảng tin cậy 95% (95% Confidence Interval - 95% CI).

Phân tích đa biến: các yếu tố nguy cơ tử vong được tìm thấy trong phân tích đơn biến tiếp tục đưa vào phân tích đa biến bằng cách từng bước tiếp cận (stepwise) để loại các yếu tố gây nhiễu, xác định yếu tố tiên lượng kết quả điều trị một cách độc lập với $p < 0,05$ là giới hạn chấp nhận.

2.4. Vấn đề về y đức

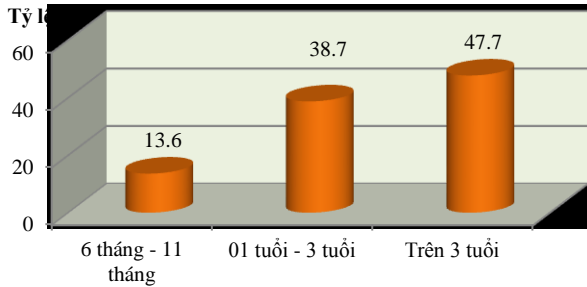
Nghiên cứu này đã được thông qua hội đồng y đức bệnh viện Nhi Trung ương.

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Trong thời gian từ tháng 3 năm 2010 đến tháng 6 năm 2014, có 44 bệnh nhân lấy vào nghiên cứu, có đặc điểm chung sau đây:

3.1.1. Đặc điểm phân bố theo tuổi



Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

3.1.2. Nguyên nhân gây viêm não: Trong nghiên cứu chỉ có 34% bệnh nhân tìm thấy căn nguyên, trong đó hàng đầu là viêm não Nhật Bản 16% (7/44), tiếp theo là viêm não do HSV1 chiếm 11,4% (5/44). Có tới 66% không tìm thấy căn nguyên.

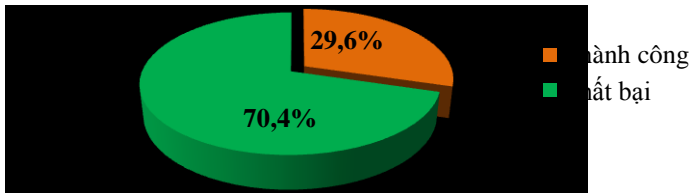
3.1.3. Kết quả điều trị tăng áp lực nội sọ do viêm não ở trẻ em

Bảng 3.1. Kết quả điều trị tăng áp lực nội sọ ở trẻ viêm não

Kết quả điều trị	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Sống	19	43,2
Tử vong	25	56,8
Tổng	44	100

3.2. Xác định tỷ lệ thành công và thất bại theo đích điều trị

3.2.1. Xác định tỷ lệ thành công và thất bại theo đích điều trị



Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ đạt mục tiêu điều trị thành công đối với trẻ bị tăng áp lực nội sọ

3.2.2. Xác định mối liên quan giữa đích điều trị thành công và thất bại đối với kết quả điều trị

100% bệnh nhân có đích điều trị thành công đều sống. Nhóm bệnh nhân có đích điều trị thành công với kết quả điều trị có sự khác biệt có ý nghĩa so với nhóm có đích điều trị thất bại ($p < 0,001$). Còn với đích điều trị thất bại thì có 80,6% bệnh nhân tử vong.

3.2.3. Nguyên nhân thất bại của đích điều trị

Nguyên nhân thất bại, kết quả cho thấy ICP \geq 20 mmHg có 27 bệnh nhân, CPP $<$ 40 mmHg có 26 bệnh nhân, MAP $<$ 60 mmHg có 20 bệnh nhân.

3.3. Xác định ngưỡng tiên lượng của ICP đối với kết quả điều trị tăng áp lực nội sọ

3.3.1. Mối liên quan giữa ICP đạt đích điều trị dưới 20 mmHg và kết quả sống, tử vong

Bảng 3.2. Mối liên quan ICP đạt đích điều trị dưới 20 mmHg và kết quả điều trị sống, tử vong

ICP (mmHg)	Kết quả điều trị				Tổng
	Tử vong		Sống		
	n	%	n	%	
ICP $<$ 20mmHg	3	17,6	14	82,4	17
ICP \geq 20mmHg	22	81,5	5	18,5	27
p	p<0,001				

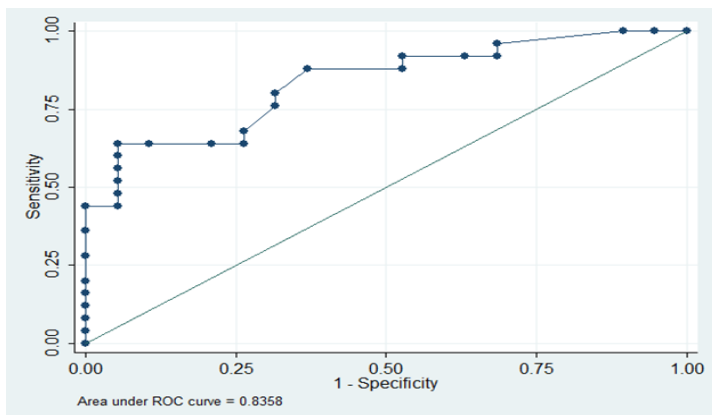
3.3.2. Mối liên quan giữa ngưỡng ICP 40 mmHg và kết quả điều trị

Bảng 3.3. Mối liên quan giữa ngưỡng ICP 40 mmHg và kết quả điều trị

ICP (mmHg)	Kết quả điều trị				Tổng
	Tử vong		Sống		
	n	%	n	%	
ICP $>$ 40 mmHg	16	94,1	1	5,9	17
ICP \leq 40 mmHg	9	33,3	18	66,7	27
p	p<0,001				

3.3.3. Xác định ngưỡng ICP đối với tiên lượng kết quả điều trị bệnh nhân tăng áp lực nội sọ

3.3.3.1. Xác định ngưỡng ICP cao nhất đối với tiên lượng kết quả điều trị bệnh nhân tăng áp lực nội sọ



Biểu đồ 3.3. Xác định ngưỡng ICP cao nhất đối với tiên lượng kết quả điều trị bệnh nhân tăng áp lực nội sọ

Nhận xét: Khi sử dụng đường cong ROC, chúng tôi nhận thấy diện tích dưới đường cong ROC là 0,8358 (95% CI: 0,72 - 0,95) ICP tối đa = 32 mmHg là điểm phân tách (cut off) đối với nhóm bệnh nhân sống và chết là với độ đặc hiệu là 68% và độ nhạy là 80%.

3.3.3.2. Xác định ngưỡng ICP trung bình, đo lần đầu, sau lần đầu 4 giờ, sau lần đầu 8 giờ đối với tiên lượng kết quả điều trị bệnh nhân tăng áp lực nội sọ

Bảng 3.4.

Thời gian	ROC	Ngưỡng ICP
Bắt đầu đo	0,6579 (95% CI: 0,49 - 0,82)	27 mmHg
Sau đo 4 giờ	0,7274 (95% CI: 0,57 - 0,88)	20 mmHg
Sau đo 8 giờ	0,765 (95% CI: 0,62 - 0,91)	19 mmHg
Trung bình	0,8853 (95% CI: 0,78 - 0,98)	17,6 mmHg

3.4. Xác định ngưỡng giá trị CPP đối với tiên lượng kết quả điều trị tăng áp lực nội sọ do viêm não

3.4.1. Giá trị CPP trung bình của nhóm tử vong và sống

Bảng 3.5. Mối liên quan giữa giá trị CPP trung bình và kết quả điều trị sống, tử vong

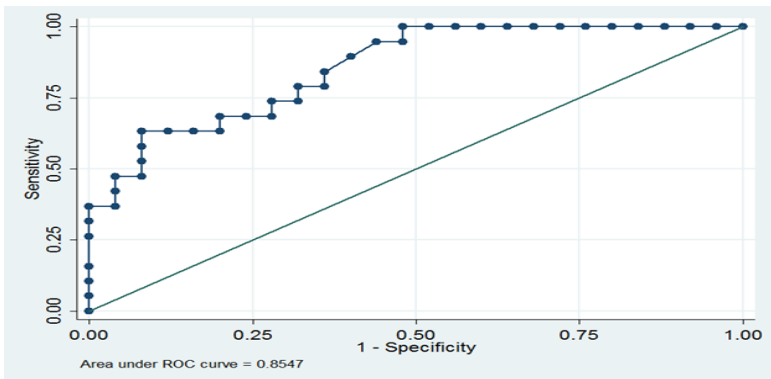
Kết quả	n	TB \pm SD (mmHg)	CPP thấp nhất	CPP cao nhất	p
Nhóm sống	19	62,3 \pm 9,1	48,6	77,5	= 0,0001
Nhóm tử vong	25	43,2 \pm 17,0	1,1	66,4	
Chung	44	51,4 \pm 17,2	1,1	77,5	

3.4.2. Mối liên quan giữa ngưỡng CPP 40 mmHg và kết quả điều trị bệnh nhân tăng áp lực nội sọ do viêm não

Bảng 3.6. Mối liên quan giữa ngưỡng CPP < 40 mmHg và kết quả điều trị bệnh nhân tăng áp lực nội sọ

CPP (mmHg)	Kết quả điều trị				Tổng
	Tử vong		Sống		
	n	%	n	%	
CPP < 40 mmHg	22	84,6	4	15,4	26
CPP \geq 40 mmHg	3	16,7	15	83,3	18
p	p < 0,001				

3.4.3. Xác định ngưỡng giá trị CPP đối với tiên lượng kết quả điều trị bệnh nhân tăng áp lực nội sọ do viêm não



Biểu đồ 3.4. Xác định ngưỡng CPP trung bình đối với tiên lượng kết quả điều trị bệnh nhân tăng áp lực nội sọ

Nhận xét: Diện tích của đường cong ROC là 0,8547 (95% CI: 0,75 - 0,96) là tốt trong phân tích kết quả điều trị giữa hai nhóm tử vong và sống. Với đường cong này, ngưỡng CPP trung bình là 53,1 mmHg tương ứng với độ nhạy 74,0% và độ đặc hiệu 72,0%.

3.5. Một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị

Phân tích đa biến để xác định một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị.

Bảng 3.7. Kết quả phân tích các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị sử dụng hồi quy logistic theo tuổi và một số yếu tố liên quan

Các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị		OR	95% CI	p
Tuổi	6 tháng - 11 tháng	1,00		
	01 tuổi - 3 tuổi	6,35	0,18 – 213,9	0,30
	Trên 3 tuổi	32,7	0,45 – 2354,7	0,11
Tình trạng đại nhậ	Không	1,00		
	Có	8,98	0,62 – 130,9	0,11
Chỉ số vận mạch	< 40	1,00		
	≥ 40	1,85	0,15 – 23,5	0,63
Chỉ số PCO ₂ >45	Không	1,00		
	Có	18,9	1,14 – 315,1	0,04
ICP dai dẳng	Không	1,00		
	Có	14,5	1,3 – 163,4	0,03
Suy đa tạng	Không	1,00		
	Có	15,2	0,79 – 291,8	0,07

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

4.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới

Trong 4 năm, từ năm 2010 đến năm 2014, có 44 bệnh nhi hôn mê với GCS < 8 điểm được chẩn đoán viêm não, đủ tiêu chuẩn lấy vào nhóm nghiên cứu của đề tài, chúng tôi thấy tuổi trung bình là $51,1 \pm 44,1$ tháng tuổi, trong đó lứa tuổi trên 3 tuổi, chiếm tới 47,7%. Theo nghiên cứu của Lê Văn Tấn, tuổi trung bình của nhóm trẻ bị viêm não là 3 tuổi, Beig FK chỉ ra tuổi trung bình trẻ bị viêm não tại Ấn Độ là 4.35 ± 3.32 tuổi.

4.1.2. Kết quả điều trị

Tỷ lệ tử vong phụ thuộc rất nhiều vào tác nhân gây bệnh viêm não. Mặt khác, tỷ lệ tử vong còn bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như: dấu hiệu thần kinh của tăng ICP, thoát vị não, co giật sau nhập viện 48 giờ, co giật kéo dài hoặc co giật cục bộ, giảm phản xạ, giảm trương lực cơ, giảm cơ lực, điểm Glasgow < 8 điểm, rối loạn nhịp thở, hạ thân nhiệt, hạ huyết áp. George BP còn nhận thấy tỷ lệ tử vong tăng 14,5% ở trẻ viêm não phải thở máy, 9,1% trẻ có thêm nhiễm khuẩn huyết, 4,5% trẻ bị thêm viêm phổi do hít. Tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi là 56,7%, đây là nhóm viêm não nặng với điểm glasgow < 8 điểm, cần phải thở máy, sử dụng thuốc vận mạch và có tới 26 bệnh nhân có CPP tối thiểu < 40 mmHg. Các nghiên cứu chứng minh rằng ở bệnh nhân viêm não, ngoài tổn thương ban đầu do căn nguyên gây ra, chúng ta còn thấy các tổn thương là hậu quả của giảm CPP và tăng ICP, khi CPP < 40 mmHg gây thiếu máu não. Trong nghiên cứu này 84,6% bệnh nhân có CPP < 40 mmHg thì tử vong, điều này phù hợp với các nghiên cứu khác là tất cả bệnh nhân có CPP < 40mmHg đều tử vong. Tỷ lệ này tương ứng trong các nghiên cứu của Bansal A, Shetty, Pankaj BM và Bokade CM.

4.1.3. Nguyên nhân gây viêm não

Căn nguyên gây viêm não rất phong phú và tần suất gây bệnh cũng khác nhau. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có tới 66% các trường hợp không tìm thấy căn nguyên, chỉ có 34% tìm thấy căn nguyên gây bệnh, trong đó gần một nửa (7/15) bệnh nhân có căn nguyên là viêm não Nhật Bản. Trong nghiên cứu của Phạm Nhật An, 46% tìm được nguyên nhân, trong đó viêm não Nhật Bản chiếm 41%, *HSV1* chiếm 24,3% và *Enterovirus* chiếm 17,6%. Trong một nghiên cứu về căn nguyên viêm não tại Mỹ trong 10 năm, George BP nhận thấy có tới 50% các ca bệnh không tìm được nguyên nhân, trong số các bệnh nhân tìm được nguyên nhân gây bệnh virus chiếm 48,2%, các virus hay gặp *HSV1*, *Toxoplasma*, *West nile*. Còn theo Flower A, tỷ lệ tìm thấy nguyên nhân viêm não là 52%.

4.2. Xác định tỷ lệ thành công và thất bại theo đích điều trị

Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có 29,6% bệnh nhân đạt được đích điều trị, có tới 70,4% thất bại với đích điều trị, trong đó thất bại với ICP kiểm soát < 20mmHg là 27 bệnh nhân, với CPP < 40mmHg là 26 bệnh nhân, còn thất bại với việc duy trì MAP > 60mmHg có 20 bệnh nhân. Kết quả cho thấy đối với nhóm có đích điều trị thành công, 100% bệnh nhân sống, còn với nhóm có đích điều trị thất bại thì có tới 80,6% bệnh nhân tử vong. ICP, CPP và huyết áp động mạch trung bình có mối liên quan mật thiết với nhau theo phương trình: $CPP = MAP - ICP$. Theo nghiên cứu của Marmarou A, huyết áp động mạch trung bình giảm là nguyên nhân thường gặp của giảm CPP, chiếm 56,5%. Còn MAP giảm đơn độc hoặc kết hợp với tăng ICP, chiếm 80% trường hợp giảm CPP. Tăng ICP đơn độc chỉ chiếm 20% trường hợp giảm CPP. Mặt khác, tác giả cũng thấy rằng tăng ICP chiếm tới 90% nguyên nhân gây ra ở bệnh nhân có CPP < 40 mmHg. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ thất bại của đích điều trị cao, có thể do trong phác đồ điều trị có hai biện pháp mở sọ và hạ thân nhiệt chưa được áp dụng và đây là hai biện pháp điều trị cho phép giảm ICP hiệu quả.

4.3. Ngưỡng giá trị của áp lực nội sọ đối với tiên lượng kết quả điều trị

4.3.1. Ngưỡng giá trị của áp lực nội sọ đối với tiên lượng sống

Nhằm xác định khả năng tiên lượng của ICP đối với kết quả điều trị bệnh nhân sống, chúng tôi tiến hành phân tích ICP trung bình trong quá trình điều trị, cũng như ICP tại các thời điểm bắt đầu đo, thời điểm sau khi theo dõi và điều trị 4 giờ, sau khi theo dõi và điều trị 8 giờ, chúng tôi nhận thấy đặc điểm chung là, ICP < 20 mmHg cho phép phân tách tốt giữa hai nhóm sống và tử vong. Mặt khác khi so sánh giữa hai nhóm bệnh nhân, một nhóm có ICP sau điều trị < 20 mmHg và một nhóm có ICP điều trị \geq 20 mmHg, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về kết quả điều trị giữa hai nhóm này. Chính vì vậy ngưỡng ICP < 20 mmHg cho phép tiên lượng kết quả điều trị sống đối với bệnh nhân tăng ICP. Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của Espaza, Pfenninger, Peter Linwall và Michaud.

Sharples và cộng sự chứng minh rằng khi ICP > 20mmHg, đồng nghĩa với CBF sẽ giảm. Điều này sẽ dẫn đến hiện tượng thiếu máu não và tăng tổn thương não thứ phát, khi không còn dòng máu não, không còn tưới máu não, kết quả là dẫn đến chết não, không có CBF dẫn đến không có oxy, quá trình chuyển hóa năng lượng của tế bào dừng lại, gây nên tổn thương tế bào không hồi phục.

Lý giải về mối quan hệ của ICP đối với tiên lượng kết quả điều trị dựa trên huyết động não, Sharples đã nghiên cứu trên 21 trẻ bị chấn thương sọ não nặng, có điểm Glasgow < 8 điểm, kết quả chỉ ra rằng có mối tương quan nghịch giữa ICP > 20 mmHg và CBF giảm trên 18 bệnh nhân ($p = 0,009$), chỉ có hai trường hợp ICP > 20 mmHg có CBF bằng hoặc trên giá trị bình thường. Trong 66 lần đo CBF ở bệnh nhân có ICP < 20 mmHg, CBF trung bình là 0,57 ml/gam/phút, trong khi đo 56 lần CBF ở trẻ có ICP > 20 mmHg, thì CBF trung bình là 0,47 ml/gam/phút ($p = 0,037$).

Còn nghiên cứu Shapiro và Marmarou về PVI (pressure – volume index) nhằm đánh giá khả năng đàn hồi của não trên 22 trẻ chấn thương sọ não, kết quả cho thấy ICP dưới 20 mmHg tương ứng với chỉ số PVI trên 80%. Nếu ICP từ 20 đến 40 mmHg tương quan với PVI từ 60 đến 80%, còn khi ICP trên 40 mmHg liên quan chặt chẽ với PVI dưới 60%. Nghiên cứu kết luận ICP trên 20 mmHg có mối liên quan nghịch đảo với PVI, điều đó chứng tỏ rằng tăng áp lực nội sọ có mối tương quan chặt chẽ với suy giảm độ đàn hồi của não.

4.3.2. Ngưỡng ICP tiên lượng tử vong

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 94,1% bệnh nhân có ICP trên 40 mmHg sau điều trị tử vong. Do vậy khả năng tiên lượng kết quả điều trị bệnh nhân sống hay tử vong dựa trên ICP cao nhất trong quá trình điều trị được chúng tôi xem xét. Dựa trên khả năng phân tách của đường cong ROC, chúng tôi nhận thấy với ICP cao nhất là 32 mmHg thì giá trị ROC là 0,8358, độ đặc hiệu là 68% và độ nhạy là 80%. Trong nghiên cứu Pfenninger, Espara, nếu bệnh nhân có ICP cao nhất trên 40mmHg, tiên lượng tử vong 100%. Theo Lundberg, khi ICP tăng lên gần giá trị 40 mmHg hoặc hơn và kéo dài 5 đến 20 phút, đây chính là cơ chế hình thành sóng A trong tăng ICP. Tình trạng này xảy ra ở bệnh nhân mất cơ chế điều chỉnh tự động hoặc giảm khả năng đàn hồi của não đây chính là giai đoạn mất bù trừ của não. Mặt khác ICP tăng, gây nên giảm CPP, cơ thể phản ứng bằng cách giãn mạch và tăng huyết áp, kết quả tăng thể tích máu não và gây nên tăng ICP và giảm CPP, điều này tạo nên vòng tròn bệnh lý.

Khi ICP tăng đến một ngưỡng nào đó, không còn CBF, dẫn đến không còn tưới máu não mà hậu quả cuối cùng chết não. Trước khi xảy ra điều đó, tổ chức nhu mô não bắt đầu thoát vị, đây chính cơ chế bù trừ sinh lý để cố gắng duy trì CBF. Nguyên nhân tử vong do tăng ICP là do chèn ép thân não dẫn tới thoát vị và thiếu máu toàn bộ não, mặt khác khi tăng ICP gây tăng chèn ép động mạch não do thoát vị não gây thiếu máu não.

4.4. Ngưỡng giá trị của áp lực tưới máu não đối với tiên lượng kết quả điều trị

4.4.1. Ngưỡng giá trị áp lực tưới máu não đối với tiên lượng tử vong

Khi lấy CPP = 40 mmHg để xác định nguy cơ tử vong giữa 2 nhóm, một nhóm có CPP \geq 40 mmHg và một nhóm có CPP < 40 mmHg, chúng tôi nhận thấy hầu hết bệnh nhân có CPP < 40 mmHg có kết cục tử vong.

Các nghiên cứu của Downald, Changaris, Elias- Jones và Marmarou A đều nhận khi CPP < 40 mmHg thì bệnh nhân có nguy cơ tử vong. Khi nghiên cứu về CPP, các tác giả nhận thấy nếu CPP giảm dưới ngưỡng điều chỉnh tự động (autoregulation) khoảng 40 đến 60 mmHg, thì quá trình tách oxy sẽ tăng lên. Nếu CPP tiếp tục giảm hơn nữa thì mạch máu sẽ giãn tối đa để tăng dòng máu não, tuy nhiên quá trình này cũng không đáp ứng được nhu cầu chuyển hóa của cơ thể, kết quả là quá trình thiếu máu não sẽ xảy ra. Khi giá trị CPP giảm < 30 mmHg thì mạch máu não sẽ xẹp, dẫn tới thiếu máu não, làm tổn thương não nặng nề và không hồi phục. Một khác tác giả cũng thấy rằng tăng ICP chiếm tới 90% nguyên nhân gây giảm CPP < 40 mmHg, dẫn tới tình trạng thiếu máu não. Các yếu tố này đều dẫn đến giảm CBF, thiếu oxy não. Nếu thiếu oxy nặng và kéo dài, giảm các hợp chất ATP (Adenosine triphosphate), PC (phospho creatinin) và RNA (RiboNucleic Acid) sẽ dẫn tới hiện tượng thiếu năng lượng cho tế bào thần kinh. Thường sau 3 đến 8 phút, không có CBF dẫn đến không có oxy, quá trình chuyển hóa năng lượng của tế bào dừng lại, gây nên tổn thương tế bào không hồi phục.

4.4.2. Ngưỡng giá trị áp lực tưới máu não đối với tiên lượng sống

Khi chúng tôi sử dụng mô hình ROC nhằm xác định ngưỡng giá trị CPP phân tách giữa hai nhóm sống và chết, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tại ngưỡng giá trị CPP = 53,1 mmHg thì diện tích của đường cong ROC là 0,8547 (95% CI: 0,75 - 0,96), độ nhạy 74,0% và độ đặc hiệu 72,0%. Vì vậy khi CPP > 53,1 mmHg thì tiên lượng bệnh nhân sống.

Mặt khác, khi so sánh giá trị trung bình của hai nhóm bệnh nhân sống và tử vong, chúng tôi nhận thấy có sự khác nhau về CPP trung bình giữa hai nhóm: $62,3 \pm 9,1$ mmHg ở nhóm sống, so với $43,2 \pm 17,0$ mmHg ở nhóm tử vong ($p = 0,0001$). Rất nhiều tác giả đã nghiên cứu mối tương quan giữa ngưỡng CPP cần được duy trì trong điều trị và tiên lượng sống của người bệnh, nhưng không có một ngưỡng CPP thống nhất giữa các nghiên cứu của Hackbarth, Grinkeviciūtė và Chamber. Mặt khác, các nghiên cứu chỉ ra các ngưỡng CPP tiên lượng khác nhau đối với từng nhóm tuổi trong điều trị ở bệnh nhân trẻ em. Shetty R khuyến cáo nên duy trì CPP trên 50 mmHg đối với bệnh nhân viêm màng não và viêm não màng não. Nghiên cứu của Catala cho thấy 60% bệnh nhân có CPP ban đầu <40 mmHg, có tiên lượng xấu, tỷ lệ kết quả điều trị xấu giảm 10% khi CPP ban đầu >60 mmHg, nhưng CPP ban đầu >70 mmHg không có sự khác biệt về kết quả điều trị so với CPP >60 mmHg. Năm 2014, Kumar S nhận thấy rằng việc duy trì CPP >60 mmHg trong điều trị tăng ICP ở nhóm viêm não và viêm màng não dựa trên CPP làm giảm tỷ lệ tử vong khi so với điều trị dựa trên ICP.

Đối với người lớn, khi CPP giảm <70 mmHg ở người lớn thì độ bão hòa oxy tĩnh mạch cảnh trong ($SjvO_2$) giảm, cùng với PI tăng trong siêu âm xuyên sọ, điều này có nghĩa là quá trình oxy hóa ở não giảm khi CPP <70 mmHg. Việc giảm $SjvO_2 <50\%$ liên quan đến việc thiếu máu não toàn bộ kích thích nhu cầu oxy của não dẫn đến tăng chênh lệch oxy chứa ở động mạch và tĩnh mạch. Đồng thời khi CPP <70 mmHg, làm tăng glutamate ngoài tế bào và đạt tới nồng độ độc tố hoạt động. Các nghiên cứu chứng minh tăng glutamate, dẫn đến thiếu máu não và suy giảm chuyển hóa noron thần kinh. Hơn nữa, ở người lớn, khi CPP >70 mmHg, chỉ có 10% $PtbO_2$ (phân áp oxy trong nhu mô não) nằm trong ranh giới thiếu oxy, và mức $PtbO_2$ trong ranh giới thiếu oxy sẽ tăng lên khi CPP giảm xuống, tương ứng với mức 25% và 50% $PtbO_2$ trong ranh giới thiếu oxy là ngưỡng CPP trong khoảng 60 – 70 mmHg và nhỏ hơn 60 mmHg.

Trong viêm não, tăng ICP do cơ chế độc tế bào xuất hiện ở giai đoạn sớm từ vài phút đến vài giờ, còn ở giai đoạn muộn, đó là cơ chế phù não do mạch và áp lực thẩm thấu. Sau vài phút đến vài giờ sau tổn thương não, nếu CBF giảm dưới ngưỡng, dẫn đến suy giảm bơm $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$, đây cũng là quá trình ảnh hưởng ở trong tế bào sao và các tế bào thần kinh. Hậu quả của quá trình thiếu máu làm tăng nhanh phản ứng hóa sinh, bao gồm làm tăng kali ở khu vực ngoại bào, tích lũy canxi ở khu vực nội bào. Quá trình này dẫn đến tổn thương tế bào, do suy giảm màng tế bào, là không thể thay đổi được.

4.5. Một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị

4.5.1. Ảnh hưởng của $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ đến kết quả điều trị bệnh nhân tăng ICP do viêm não

$\text{PCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ là yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Nguy cơ tử vong khi $\text{PCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ gấp 18,9 lần nhóm $\text{PCO}_2 \leq 45 \text{ mmHg}$. Có mối liên quan giữa $\text{PCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ với kết quả điều trị bệnh ($p=0,04$).

Payen JF nhận thấy, tăng CO_2 ở trẻ bị chấn thương sọ não thì có nguy cơ tử vong cao gấp 2 lần so với nhóm CO_2 bình thường. Dưới tác động của PaCO_2 thì trương lực thành mạch của động mạch có ảnh hưởng quan trọng đối với sự thay đổi của CBF, khi PaCO_2 tăng, gây giãn mạch dẫn tới tăng CBF, chính điều này làm tăng ICP, tăng nguy cơ thoát vị não. Dựa trên nghiên cứu về sinh lý học của huyết động não, khi $\text{PCO}_2 > 60 \text{ mmHg}$, khả năng điều chỉnh tự động của não bị suy giảm nặng nề. Đối với bệnh nhân chấn thương sọ não nặng, 43% bệnh nhân bị suy giảm cơ chế điều chỉnh tự động trong vòng 72 giờ đầu khi nhập khoa Hồi sức cấp cứu. Nếu huyết áp giảm mức trung bình, làm giảm sự đáp ứng của tuần hoàn não đối với sự thay đổi của PaCO_2 và nếu huyết áp giảm nặng thì phá hủy hoàn toàn quá trình điều chỉnh của tuần hoàn não đối với PaCO_2 . Trong điều kiện huyết áp bình thường, PaCO_2 và CBF có mối quan hệ tuyến tính với nhau. Khi PaCO_2 tăng, làm giãn mạch và làm tăng CBF, dẫn tới tăng ICP. Hơn nữa, tại các vùng não tổn thương, khả năng phản ứng với sự thay đổi của CO_2 không còn. Khi khả năng phản ứng của

mạch máu não đối với sự thay đổi của CO₂ suy giảm, các nghiên cứu chỉ ra rằng có liên quan chặt chẽ với kết quả điều trị xấu của bệnh nhân.

Mặt khác, tăng CO₂ máu sẽ làm tăng áp lực xuyên thành mao mạch, giảm sức cản của tiền mao mạch, dẫn đến tăng tốc độ cũng như mức độ hình thành phù não theo cơ chế mạch. Cơ chế phù do mạch thường xảy ra sau tổn thương não từ vài giờ đến vài ngày.

4.5.2. Ảnh hưởng của tăng áp lực nội sọ dai dẳng đến kết quả điều trị

Nguy cơ tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi ở nhóm có ICP tăng dai dẳng gấp 14,5 lần nhóm không tăng ICP dai dẳng ($p=0,03$). Khi ICP tăng dai dẳng tạo nên vòng xoắn bệnh lý, đầu tiên sẽ làm giảm CBF và giảm vận chuyển oxy tới tế bào thần kinh và tế bào thần kinh đệm, đồng thời chính hậu quả của quá trình này làm phù não gây tăng ICP hơn nữa. Theo Treggiari MM, ICP trong khoảng 20 – 40 mmHg, nguy cơ tử vong tăng 3,5 lần (95%CI: 1.7, 7.3), đối với ICP >40 mmHg, nguy cơ tử vong tăng 6,9 lần (95% CI: 3.9, 12.4). Tăng ICP có thể chiếm 43,2% tổng số bệnh nhân tăng ICP do tổn thương não. Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong ở nhóm tăng ICP dai dẳng thì khác nhau giữa các nghiên cứu, theo thống kê của Abadal-Centellas JM tỷ lệ tử vong từ 84 đến 100%. Đối với nghiên cứu của Stocchetti N, trong tổng số 78 bệnh nhân cần phải điều trị tăng áp lực nội sọ dai dẳng có 30 bệnh nhân tử vong. Kết quả tử vong ở bệnh nhân tăng ICP dai dẳng của Guerra SD là 51,3%.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu mô tả 44 bệnh nhi viêm não được theo dõi ICP tại khoa Hồi sức cấp cứu, bệnh viện Nhi Trung ương trong 4 năm từ 2010-2014, chủ yếu ở trẻ trên 3 tuổi (chiếm tỷ lệ 47,7%). Tỷ lệ nam/nữ là 1/1, điểm PRISM II trung bình khi nhập khoa là $17,5 \pm 5,07$, chỉ có 34% tìm thấy căn nguyên, trong đó 16% là viêm não Nhật Bản, tỷ lệ tử vong 56,8%. Nghiên cứu cho thấy kết quả sau:

1. Tỷ lệ thành công đối với đích điều trị là 29,6%, trong đó tỷ lệ thất bại đối với đích điều trị là 70,4%. 100% bệnh nhân có đích điều trị thành công có kết quả điều trị sống, ngược lại 80,6% bệnh nhân có đích điều trị thất bại có kết quả điều trị tử vong, tỷ lệ tử vong chung là 56,8%.
2. ICP sau điều trị dưới 20 mmHg, ICP sau 4 giờ điều trị dưới 20 mmHg, ICP sau 8 giờ điều trị dưới 19 mmHg thì tiên lượng kết quả điều trị sống. ICP tối đa trên 32 mmHg cho tiên lượng tử vong. Với ngưỡng ICP trên 40 mmHg hầu hết bệnh nhân tử vong.
3. CPP dưới 40 mmHg hầu hết bệnh nhân tử vong. CPP trên 53,1 mmHg tiên lượng bệnh nhân sống.
4. Tình trạng ICP dai dẳng làm tăng nguy cơ tử vong 14,5 lần và chỉ số $PCO_2 > 45$ làm tăng nguy cơ tử vong 18,9 lần.

KIẾN NGHỊ

Phải nhanh chóng đảm bảo được đích điều trị trong điều trị tăng áp lực nội sọ. Cần áp dụng đầy đủ các biện pháp điều trị và cân nhắc chiến lược điều trị dựa trên CPP.

Cần tích cực điều trị để duy trì ICP dưới 20 mmHg, giám sát chặt chẽ để ICP không vượt quá 32 mmHg trong quá trình điều trị. Nếu ICP trên 32 mmHg, sau khi đã áp dụng tất cả các bước điều trị thì nên cân nhắc triển khai kỹ thuật mở sọ.

Cần phải duy trì CPP trên 53,1 mmHg trong quá trình điều trị. Cần sử dụng thuốc vận mạch để đảm bảo CPP như mong muốn.

Kiểm soát chặt chẽ $PaCO_2$ trong quá trình điều trị, không để $PaCO_2$ vượt quá 45 mmHg, sẽ làm tăng nguy cơ tử vong.

INTRODUCTION

Encephalitis is a severe condition and life-threatening. This disease has high mortality rate, especially in children with the Glasgow coma score (GCS) of <8 points, the mortality rate is from 44.11% to 57.89%. The risk of death in this group is higher 4.32 times than the group with GCS of ≥ 8 points. For viral encephalitis has not specific treatment except herpes simplex encephalitis (also need early treatment before coma). Therefore encephalitis treatment focuses mainly on management of signs and intracranial pressure (ICP). This therapy has two main goals: to reduce and prevent the raised ICP, to improve perfusion and oxygenation around damaged brain. Therefore, it needs to monitor and maintain ICP and cerebral perfusion pressure (CPP) in a certain limit, to ensure the ability of cerebral perfusion, limiting secondary brain damage after the initial injury, as well as escape from brain herniation. Because if ICP increases, CPP decreases to a certain threshold, no cerebral blood flow and finally it is leading to brain death.

ICP is a decisive factor to cerebral perfusion pressure and often increases in patients with encephalitis. Raised ICP occurred in 69% of patients with viral encephalitis, especially in comatose patients with GCS of <8 points. This is the cause of brainstem compression, impaired cerebral circulation. This is an important reason of brain sequelae and mortality in patients with severe acute encephalitis.

ICP and CPP monitoring will allow physicians with target treatment to reduce ICP and improve cerebral perfusion in patients with increased ICP. The study indicated that ICP and CPP monitoring can reduce mortality in patients with increased ICP. However, the threshold needed to maintain ICP and CPP have not been unified, most of the studies were in children with traumatic brain injury, very little research conducted in children with acute encephalitis, particularly among comatose encephalitis with GCS <8 points.

In the PICU of National Hospital of Paediatrics, neurological diseases proportion accounted for 17% of all patients and mainly encephalitis. This is the disease group with high mortality rate ranking 3rd in the PICU (accounting for 18.2% of died patients) and the mortality rate of

this group was 40%. Therefore, in order to determine the value of ICP and CPP in monitoring and treating severe encephalitis patients, we implemented the thesis with the title: "***Predictive values of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure for outcome of children with raised ICP due to severe acute encephalitis***". The thesis will focus on the following objectives:

- *Determining the success rate of targeted treatment with ICP <20 mmHg, CPP \geq 40 mmHg and MAP \geq 60 mmHg with severe acute encephalitis in children.*

- *Determination of ICP value threshold for prediction the treatment outcomes of increased intracranial pressure patients due to severe acute encephalitis in children.*

- *Determination the value of CPP threshold to predict treatment outcome of increased intracranial pressure patients due to severe acute encephalitis in children.*

- *Finding some risk factors to the treatment outcomes of increased intracranial pressure patients due to severe acute encephalitis in children.*

The scientific and practical significances:

Increased intracranial pressure in the brain inflammatory disease is a severe condition with high mortality and high sequelae. Besides the objectives of general resuscitation and reason treatment, the control of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in a certain limit is the core issue.

In Viet Nam, up to now, it is very difficult in measuring the intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in children and how to monitor these indicators in a systematic way in order to properly and timely adjustments to reduce rates of mortality and sequelae.

It has still had the special controversial in the control of intracranial pressure in children.

It must quickly ensure the therapeutic target in the treatment of increased intracranial pressure. It is needed to apply adequate measures to treat and consider treatment strategies based on the CPP.

Need aggressive treatment to maintain ICP below 20 mmHg, close monitoring in order to ensure that ICP can not exceed 32 mmHg ICP during the treatment process. If ICP is over 32 mmHg, after applying all steps, we should consider the techniques of opening skull.

Need to sustain the CPP over 53.1 mmHg in the treatment process. Vasopressors should be used to ensure the CPP as desired.

Strict control of PaCO₂ during the treatment process, PaCO₂ can not exceed 45 mmHg. In case of this, it will increase the risk of death.

Thesis structure

The thesis consists of 132 pages of which 2 pages of raising question, 43 pages of general overview, 16 pages of objects and methods of the research, 34 pages of research results, 35 pages of discussion, 1 page of conclusion, 1 page of recommendations, with 35 tables, 20 graphics, 12 charts, 149 references of which 9 Vietnamese references and 140 English references.

CHAPTER 1 OVERVIEW

1.1. ENCEPHALITIS

Acute viral encephalitis is an acute inflammation of the brain parenchyma. It can possibly diffuse or focal and is a common disease in over 1 year old children and young people.

1.1.1. The etiology of viral encephalitis virus

There are many etiology of encephalitis and the frequency of various pathogens also differs from each other. The common causes such as Japanese encephalitis, HSV1, EBV, Influenza A, adenovirus, poliovirus, Cocksackievus, echovirus, West nile virus, Enterovirus 71, varicella virus, St Louis virus. According to Le Van Tan, Pham Nhat An, the most common causes of encephalitis in Viet Nam are: Japanese encephalitis, herpes simplex virus, enterovirus, Dengue virus.

1.1.2. The rate of intracranial hypertension in encephalitis

The increased ICP was present in 69% patients comatose encephalitis with GCS score <8 points.

Increased ICP occurs 43% of encephalitis patients having seizures.

1.1.3. Risk factors to the mortality rate in encephalitis

Mortality: mortality rate depends on the cause, with the rabies virus, the mortality rate is 100%, the mortality rate is about 70% with Herpes encephalitis without specific treatment.

On the other hand, mortality rate in encephalitis was affected by many factors such as the level of coma, signs of increased intracranial pressure, brain herniation, seizures after 48 hours of hospitalization, prolonged convulsions or local seizure, reduced reflexes, hypotonia, decreased muscle tone, lower GCS, dyspnea, hypothermia, hypotension.

1.2. PHYSIOLOGY OF INTRACRANIAL PRESSURE

ICP is the sum of the three factors: the brain parenchyma, blood volume and cerebrospinal fluid. ICP played an important role for the CPP and CBF changes.

According to Paul, ICP in full-term babies is 1.5 to 6 mmHg, children 3-7 mmHg, prepubertal ICP <12 mmHg, for the youth, the ICP <18 mmHg.

1.2.1. Monro- Kellie Theory

a. Components of intracranial pressure

Brain accounts for 80%, blood 10% and CSF 10%.

b. Mechanism for stable maintaining intracranial pressure

ICP is constant, it was necessary to keep ICP within the normal limit, the components that make up the skull volume must be adjusted in order to maintain the ICP in normal limit.

❖ The correction of CSF

The correction of the CSF is based on three mechanisms:

- Displacement of CSF from ventricles and the cerebral subarachnoid space to spinal subarachnoid space.

- Reducing the ability to produce CSF from circuit plexus;

- Increasing the absorption: CSF is absorbed mainly through the spider button.

❖ Adjustment of blood volume

Venous blood was adjusted by a shift through the dural venous sinuses.

1.2.2. Effects of intracranial pressure

When ICP increased, CPP decreased at a certain threshold, there is no CBF, leading to the consequences of no cerebral perfusion, eventually brain death. Prior to that brain structure begins herniated, this is physiological compensatory mechanisms to maintain CBF.

1.3. PATHOPHYSIOLOGY OF INCREASED INTRACRANIAL PRESSURE IN ENCEPPHALITIS

Cerebral edema is the deciding factor of increased ICP. Cerebral edema can be divided into five categories, each category was created by various pathological mechanism and these mechanisms often work together. In encephalitis, increased ICP by cytotoxic mechanism appeared at an early stage, in late-stage, it was due to the mechanism of cerebral edema caused by vasogenic and osmotic pressure.

1.4. TREATMENT IN INCREASED INTRACRANIAL PRESSURE IN ENCEPHALITIS BASED ON ICP MEASUREMENT

The goal of treatment is to ensure the minimum CPP, necessary to maintain the supply of oxygen and nutrients to the brain.

- Maintain the ICP less than 20 mmHg;
- Maintain cerebral perfusion pressure > 40 mm Hg.

CPP at 40 mmHg threshold is the minimum pressure for brain injury in pediatric patients, the threshold of 40-50mmHg should be considered, especially should pay great attention to the age of the patient during treatment. In the research of Shetty on the increased ICP in children who have CNS infection, it is recommended to maintain CPP > 50 mmHg.

1.5. STUDIES ON THE VALUES OF ICP AND CPP TREATMENT OUTCOMES AT INTRACRANIAL PRESSURE PATIENTS

1.5.1. The threshold values of cerebral perfusion pressure

So far the role of CPP in treatment prognosis in pediatric patients is still unclear. When studying CPP, the authors have found that if the CPP fell below the autoregulation threshold about 40 to 60 mmHg, the process of oxygen extraction increases. If the CPP continues to decline further, the blood vessels will stretch up to increased CBF, however, this process does not meet the metabolic demand of the body, ischemic process will occur. When the value of CPP decreases <30 mmHg, the brain vessels will collapse, leading to severe brain ischemia and irreversible.

1.5.2. Threshold values of intracranial pressure

1.5.2.1. ICP threshold below 20 mmHg and prognosis of alive in patients

According to a study of Espaza in 56 patients who have on head injuries, GCS of 6 to 8 points, the intervention therapy when ICP > 20 mmHg, the author found that 29 patients maintain ICP < 20 mmHg will alive. This result is also similar to the study of Pfenninger, ICP was maintained < 20 mmHg in 4 patients and 4 patients alive. According to Michaud's research, it showed that 94% of children with increased ICP alive with ICP < 20 mmHg.

1.5.2.2. ICP threshold over 40 mmHg and prognosis of death

Pfenninger et al studied on 24 children with brain injuries, with the goal of treatment is to maintain ICP < 20 mmHg, the author pointed out that if ICP > 40 mmHg, it is associated closely with mortality ($p < 0.001$). According to Espara, 100% of patients died when ICP > 40 mmHg.

1.5.2.3. Intracranial pressure from 20 to 40 mmHg and prognosis

Research by Cho on 23 children with the average age of 5.8 months, the author found that the worse outcomes in the group with ICP > 30 mmHg, compared with the group with ICP < 20 mmHg or the group with ICP > 30 mmHg, but were conducted by craniectomy to reduce ICP. The author also made recommendations that if ICP < 30 mmHg, it can be treated successfully with internal therapy; ICP > 30 mmHg should do craniectomy.

Espara showed that mortality rate was 28% in the young group of 30 to 40 mmHg ICP. According to Michaud's research, 59% of children live with ICP > 20 mm Hg. Chamber found if ICP > 35 mmHg, causing the poor prognosis.

In his study, Pfenninger accepted to maintain the target of 20 to 25 mmHg in ICP. The author also found that patients from 20 to 40 mmHg, they will have moderate result: one patient died, 2 patients with severe sequelae, 13 patients with mild and good prognosis. The author also supported the target of keeping ICP < 25 mmHg during treatment. For children with meningitis, they should have increased intracranial pressure. Peter Linwall showed that the mean ICP at the death group is higher than the survivor group, 46 ± 8.6 mmHg comparing with 20.3 ± 4.6 mmHg.

CHAPTER 2

SUBJECTS AND METHOD OF THE THESIS

2.1. SUBJECTS OF THE THESIS

2.1.1. *Subjects of the Thesis*

All patients were diagnosed severe acute encephalitis with GCS score <8 points, admit to the PICU of the National Hospital of Paediatrics whose have indicated of monitoring ICP. The study period is from March 2010 to June 2014.

2.1.2. *Size of samples*

Convenience sample size, selecting by continuously method, no probability during the research time.

2.1.2.1. *Criteria for conducting patients*

Age from 1 month to 16 years, diagnosis of acute encephalitis, GCS <8 points and increased ICP.

a. Encephalitis diagnosis

Criteria for acute encephalitis diagnosis was issued in 2003 by the Ministry of Health and Pham Nhat An in 2015.

- Epidemiological factors
- The symptoms and the clinical progress
- Investigation
- Exclusion of patients with neurological manifestations but not encephalitis

b. Increased intracranial pressure: ICP > 20 mmHg, lasting more than 5 minutes

Indication for intracranial pressure measurement

- GCS: over 3 point and below 8 point.
- Head imaging shows the increased ICP, such as cerebral edema, midline shift, compression of brain stem.

2.1.2.2. *Exclusion criteria*

- Age: below 1 month and above 16 years old.
- There are contraindications to measure intracranial pressure.
 - Patients with coagulopathy.
 - Platelet below 10,000/ μ l.
 - Prothrombin time over 13 seconds.
 - INR over 1.3.
- Not agreed by patients' families.
- Deep coma, Glasgow point < 3.
- Miss data.

2.2. RESEARCH METHOD

2.2.1. Research design

Analysis and prospective study.

2.2.2. Research contents

2.2.2.1. Techniques for putting probes and methods for intracranial pressure measurement

Implementor: Neurological surgeon and pediatric intensivist.

ICP Monitor: monitors SPM-1 and MPM-1 made by Integra neurosciences with continuously ICP monitoring.

ICP sensor: its fiber optic sensor made by Integra neurosciences.

ICP measurement method: continuously measurement in brain parenchyma, based on fiber optic, ICP is recognized based on the amount of light changes from membrane pressure sensor in the tip of sensing heads.

2.2.2.2. Method for measuring cerebral perfusion pressure

a. CPP measurement: $CPP = MAP - ICP$

b. Measurement of arterial blood pressure

- The implementors: Pediatric intensivist of PICU.

Arterial blood pressure was monitored continuously by Nihkoden monitor.

2.2.2.3. Treatment method for increased intracranial pressure

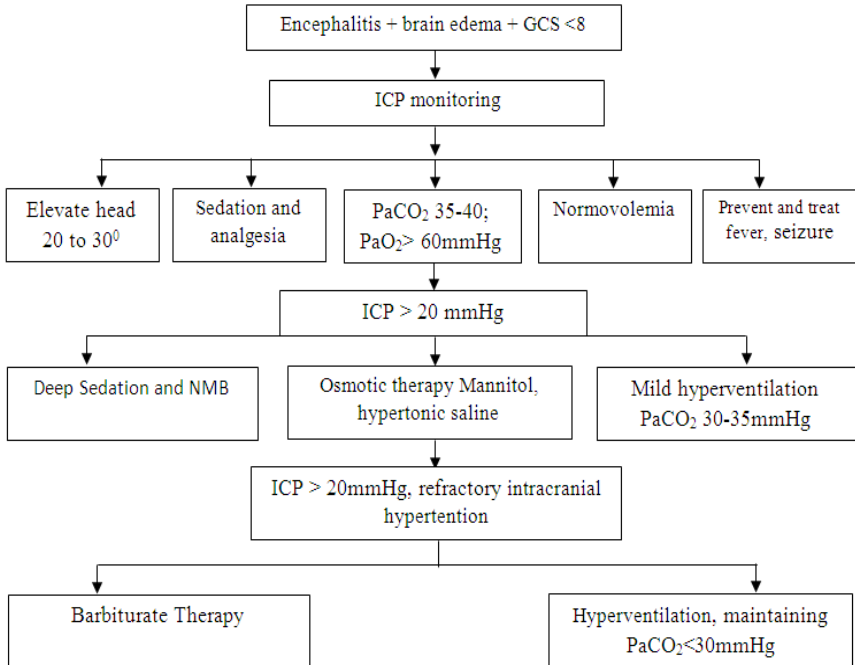


Chart 2.1. Chart for treatment of increased intracranial pressure

2.2.2.4. Contents and variable researches

a. Characteristics of the research

- Age, sex, encephalitis etiology, PRISM II, ICP length of monitoring, ventilation length of stay, PICU length of stay, refractory intracranial hypertension rates, ICP monitoring complication.

b. The variable research for the first objective

- Detemining the success rate of targeted treatment with ICP <20 mmHg, CPP \geq 40 mmHg and MAP \geq 60 mmHg.

- The success rate of targeted treatment
- The fail rate of targeted treatment

- Outcomes: survivor, death.

- Criteria of The success and fail rate of targeted treatment

- Successful targeted treatment: ICP <20 mmHg and CPP \geq 40 mmHg and MAP \geq 60 mmHg.

- Fail targeted treatment: at least one of improper ICP or CPP or MAP

c. The variable research for the second objective

- ICP at the threshold of 40 mmHg
- ICP at the threshold of 20 mmHg

Mean ICP

- ICP after treatment : after 4 and 8 hours of treatment
- Maximal ICP in the process of treatment
- Outcomes: survivor, death.

d. The variable research for the third objective

- Minimal CPP in the process of treatment
- Mean CPP
- Outcomes: survivor, death.

e. The variable research for the fourth objective

Finding some risk factors to the treatment outcomes of increased intracranial pressure patients due to severe acute encephalitis in children.

- Risk factor associated with epidemic, etiology, signs and investigation:

- Ages, etiology, estimate plasma osmotic pressure, seizure, fever in treatment, hypertonic, MODS, PRISM II.

- Risk factor associated with treatment:

- PaCO₂ < 25 mmHg, PaCO₂ > 45 mmHg, refractory intracranial hypertension, hypoglycemia, hyperglycemia, hemoglobin, inotropic score, overload fluid > 10%

- Risk factor associated complication:

- Nosocomia infection, SIADH, CSWS, CDI .

2.2.2.5. *Statistical collection*

ICP, CPP, MAP data will be recorded and reviewed after each 30 minutes.

2.3. DATA ANALYSIS

Data after collecting will be analysed by SPSS 16.0 for Windows.

Data are expressed as mean ± standard deviation (SD) or percentage as appropriate

Mann-Whitney tests were used for comparison of the means.

ROC curve (receiver operating characteristic) were drawn out to determine the threshold value of ICP and CPP for outcomes. ROC > 0,60 was accepted.

Univariate analysis examined clinical, demographic feature, investigation to determine whether there was a statistically significant relationship with outcomes.

Multivariate logistic regression examined the association between potential predictor and the like lihood of unfavorable outcome. Odd ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI) were used to quantify the strength of these association.

2.4. ISSUES OF MEDICAL ETHICS

This research has been approved by Medical Ethics Council of the National Pediatrics Hospital.

CHAPTER 3 RESEARCH RESULTS

3.1. COMMON CHARACTERISTICS OF RESEARCH SAMPLES

During from March 2010 to June 2014, 44 patients were conducted for the study with the common characteristics as follows:

3.1.1. *Characteristics of age*

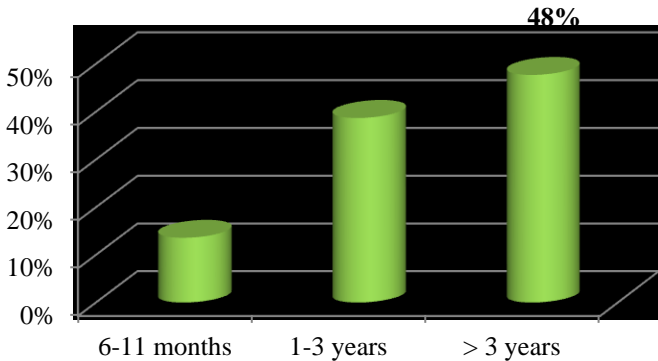


Chart 3.1. Patients' distribution as age

3.1.2. *Etiology of acute severe encephalitis*

In the study, there are only 34% of patients who can find the causes, which the first cause is Japanese encephalitis, accounting for 16% (7/44), followed by HSV1 encephalitis 5/44, accounted for 11.4%. 66% patients have not found the causes.

3.1.3. *Results of treatment in increased intracranial pressure due to acute severe encephalitis in children*

Table 3.1. Treatment outcomes of increased intracranial pressure due to severe encephalitis in children

Treatment result	n	Rate (%)
Alive	19	43,2
Death	25	56,8
Total	44	100

3.2. DETERMINATION OF RATE OF SUCCESS AND FAILURE AS TREATMENT GOALS

3.2.1. Determination of successful and failure rates according to treatment goals

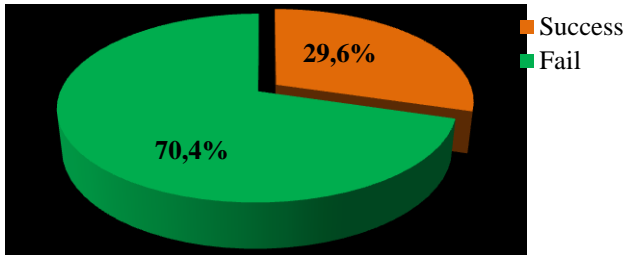


Chart 3.2. Successful and fail targeted treatment rates for children with increased intracranial pressure

3.2.2. Determination of the relationship between successful and failure treatment goals with outcomes

100% patients with successful treatment goal are alive. Patient group who has successful treatment goal with treatment outcome will have the significant differences with the group of failure treatment goal ($p < 0,001$). With failure treatment goal, 80,6% patients are died.

3.2.3. Failure results of the treatment goal

Failure results: the study showed that if ICP is ≥ 20 mmHg, there are 27 patients, if CPP is < 40 mmHg, there are 26 patients, if MAP is < 60 mmHg, there are 20 patients.

3.3. DETERMINATION PREDICTIVE THRESHOLD OF ICP FOR TREATMENT OUTCOMES OF INCREASED INTRACRANIAL PRESSURE

3.3.1. The relationship between ICP treatment below 20 mmHg and outcomes

Table 3.2. The relationship between ICP treatment below 20 mmHg and outcomes

ICP (mmHg)	Outcome				Total
	Death		Survivor		
	n	%	n	%	
ICP < 20mmHg	3	17,6	14	82,4	17
ICP ≥ 20mmHg	22	81,5	5	18,5	27
p	p<0,001				

3.3.2. The relationship between ICP 40 mmHg threshold and outcomes

Table 3.3. The relationship between ICP 40 mmHg threshold and outcomes

ICP (mmHg)	Outcome				Total
	Death		Survivor		
	n	%	n	%	
ICP > 40 mmHg	16	94,1	1	5,9	17
ICP ≤ 40 mmHg	9	33,3	18	66,7	27
p	p<0,001				

3.3.3. Determination of ICP threshold for outcome prognosis of increased intracranial pressure patients

3.3.3.1. Determining the highest level of ICP for prognosis of increased intracranial pressure patients

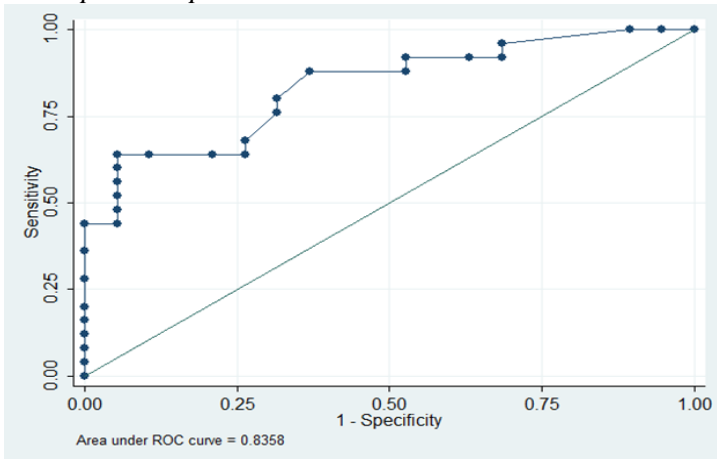


Chart 3.3. Determining the highest level of ICP results prognosis for increased intracranial pressure patients

Comments:

When using the ROC curve, we found that the area under the ROC curve was 0.8358 (95% CI: .72-.95) = 32 mmHg, maximum ICP is the cut off for survivor and dead patients with a specificity of 68% and sensitivity of 80%.

3.3.3.2. *Determine the mean ICP threshold, for initial measurement, after 4 hours of measurement, after 8 hours of measurement for the results prognosis for treatment of raised ICP patients*

Table 3.4.

Time	ROC	ICP threshold
Initial measurement	0,6579 (95% CI: 0,49 - 0,82)	27 mmHg
After 4 hours of measuring	0,7274 (95% CI: 0,57 - 0,88)	20 mmHg
After 8 hours of measuring	0,765 (95% CI: 0,62 - 0,91)	19 mmHg
Mean	0,8853 (95% CI: 0,78 - 0,98)	17,6 mmHg

3.4. DETERMINATION THE CPP THRESHOLD VALUE FOR PREDICTION OF THE RESULTS IN INCREASED INTRACRANIAL PRESSURE BY ENCEPHALITIS

3.4.1. Mean CPP of death and survivor group

Table 3.5. The relationship between mean CPP and outcomes

Outcome	n	Mean ± SD (mmHg)	Minimum CPP	Maximum CPP	p
Survivor group	19	62,3 ± 9,1	48,6	77,5	= 0,0001
Death group	25	43,2 ± 17,0	1,1	66,4	
	44	51,4 ± 17,2	1,1	77,5	

3.4.2. The relationship between the threshold CPP <40 mmHg and outcomes

Table 3.6. The relationship between the threshold CPP <40 mmHg with outcomes

CPP (mmHg)	Outcomes				Overall
	Death		Survivor		
	n	%	n	%	
CPP < 40 mmHg	22	84,6	4	15,4	26
CPP ≥ 40 mmHg	3	16,7	15	83,3	18
p	p <0,001				

3.4.3. Determining the threshold value CPP for the predict outcomes of patients with increased intracranial pressure due to encephalitis

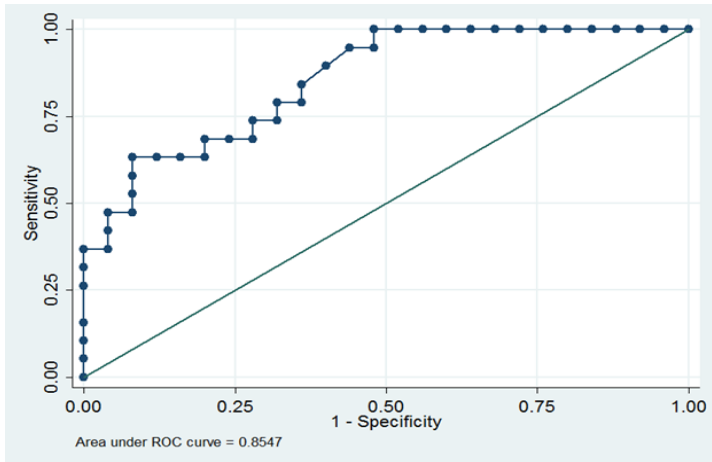


Chart 3.4. Determine the average CPP threshold to predict treatment outcome of patients by increased intracranial pressure

Comments:

The area of the ROC curve was 0.8547 (95% CI: .75-.96) is good in separation results in treatment between the two groups of death and survivor. With this curve, mean CPP threshold is 53.1 mmHg respectively with 74.0% sensitivity and 72.0% specificity.

3.5. RISK FACTORS RELATIONSHIP WITH OUTCOMES

Multivariate analysis to determine some risk factors related to outcomes.

Table 3.7. Results of analysis of risk factors related to outcomes

Risk factors		OR	95% CI	p
Age	6-11 months	1,00		
	01 year old - 3 years old	6,35	0,18 – 213,9	0,30
	Above 3 years old	32,7	0,45 – 2354,7	0,11
CDI	None	1,00		
	Yes	8,98	0,62 – 130,9	0,11
Inotropic score	< 40	1,00		
	≥ 40	1,85	0,15 – 23,5	0,63
PCO ₂ >45	None	1,00		
	Yes	18,9	1,14 – 315,1	0,04
Refractory raised ICP	None	1,00		
	Yes	14,5	1,3 – 163,4	0,03
Multi-organ failure	None	1,00		
	Yes	15,2	0,79 – 291,8	0,07

CHAPTER 4 DISCUSSION

4.1. GENERAL CHARACTERISTICS OF RESEARCH

4.1.1. Characteristics of age and gender

During 4 years, from 2010 to 2014, 44 patients with GCS <8 points who were diagnosed encephalitis, enough criteria to conduct study, we found that an average age was 51.1 ± 44.1 months, of which the age of 3 years old accounted for 47.7%. According to Le Van Tan's study, the average age of encephalitis group was 3 years old, Beig FK indicates that the average age of encephalitis in India was $4:35 \pm 3:32$ old.

4.1.2. Outcomes

The mortality rate depends much on the etiology of encephalitis. On the other hand, mortality rate are also affected by many factors such as signs of raised ICP, cerebral herniation, seizures after 48 hours of hospitalization, prolonged seizures or focal seizure, decreased reflexes, hypertonic, decreased muscle tone, GCS <8 points, dyspnea, hypothermia,

hypotension. George BP also found that mortality rates increased 14.5% among children encephalitis which have ventilation, 9.1% of children suffered from sepsis, 4.5% of children with pneumonia caused by inhalation. The mortality rate in our study was 56.7%, which is severe encephalitis with GCS <8 points, need mechanical ventilation, use of vasopressor drugs and up to 26 patients with a minimum CPP of <40 mmHg. Studies demonstrated that in patients with encephalitis, without the initial damage, we still have other damage that is the result of reducing CPP and increasing ICP, when CPP <40 mmHg causes cerebral ischemic. In this study, 84.6% of patients with CPP <40 mmHg died, which is consistent with other studies that all patients with CPP <40 mmHg were fatal. This percentage corresponds in the study of Bansal A, Shetty, Pankaj BM, Bokade CM.

4.1.3. The cause of encephalitis

Etiolog of encephalitis are very abundant and the frequency of pathogens also differs. In our study, up to 66% of the cases could not find the causes, only 34% could find the cause of encephalitis, of which nearly half (7/15) of patients had etiology as Japanese encephalitis. In the study of Pham Nhat An, 46% found the causes, of which Japanese encephalitis accounted for 41%, HSV1 accounted for 24.3% and Enterovirus accounted for 17.6%. In a study of the causes of encephalitis in the US in 10 years, George BP found that up to 50% of cases could not find the cause, in which the number of patients found the causes included by virus accounted for 48.2%, the common virus namely HSV1, Toxoplasma, West Nile. According Flower A, the identified causes of encephalitis was 52%.

4.2. DETERMINATION THE RATE OF SUCCESS AND FAILURE TO TAGETED TREATMENT

In our study, only 29.6% of patients achieved targeted goal, 70.4% had failed with the targeted treatment, of which the number of failing to control ICP <20 mm Hg is 27 patients, with CPP <40 mmHg is 26 patients, and failure to maintain MAP > 60mmHg is 20 patients. Results showed that the successful target group, 100% of patients survivor, with group have failed target, there were 80.6% of patients died. ICP, CPP and MAP is linked closely by the equation: $CPP = MAP - ICP$. According to research by

Marmarou A, the reduction of MAP is a common cause of reduced CPP, accounting for 56.5%. MAP also fell alone or in combination with the increase of ICP, accounting for 80% of CPP reduction. Increased ICP alone accounts for 20% of reduced CPP. On the other hand, the authors also found that 90% increased ICP cause in patients with CPP <40 mmHg. In our study, the rate of failed target is high, probably due to the treatment regimen. Because craniectomy and hypothermia therapy have not been applied and these are two efficiency treatments for reducing ICP.

4.3. THRESHOLD VALUES OF INTRACRANIAL PRESSURE FOR PREDICTING TREATMENT RESULTS

4.3.1. The threshold value of intracranial pressure for predicting outcomes

To determine the prognostic capability of ICP for the treatment results of survivor, we analyzed the mean ICP in the treatment process, as well as ICP at the initial measurement, time after follow monitoring and treatment of 4 hours, after monitoring and treatment of 8 hours, we found common features, ICP <20 mmHg allowing good separation between the two groups alive and die. On the other hand, when comparing the two groups of patients, one group after treatment ICP <20 mmHg and a treatment group had ≥ 20 mmHg ICP, there are differences on significant statistically outcomes between the two groups. Therefore the threshold ICP <20 mmHg allows survivor outcome prognosis for raised ICP. This result is also similar to the study of Espaza, Pfenninger, Peter Linwall and Michaud. Sharples and his colleagues demonstrated that when the ICP > 20 mm Hg, it means that the CBF will decrease. This will cause brain ischemic and secondary brain damage, when there is no cerebral blood flow, no cerebral perfusion, the result is brain death, no CBF leads to the absence of oxygen, the process of energy metabolism of the cell will stop, causing the cell damage that could not be irreversible.

Explaining the relationship of ICP for the treatment outcome prognosis based on cerebral hemodynamic, Sharples studied on 21 children with severe traumatic brain injury, with GCS <8 points, the results indicate that there is a negative correlation between ICP > 20 mmHg and CBF reduction in 18 patients ($p = 0.009$), there are only two cases of ICP > 20 mmHg with CBF equal or above the normal values. CBF measurements in 66 patients

with ICP <20 mmHg, mean CBF of 0.57 ml / g / min, while the CBF measured 56 times in children with ICP > 20 mmHg, the mean CBF 0.47 ml / g / min ($p = 0.037$).

Shapiro and Marmarou's study on PVI (pressure - volume index) to assess the cerebral compliance of over 22 children with traumatic brain injury, the results showed that ICP is less than 20 mmHg respectively with PVI just over 80%. If ICP is from 20 to 40 mmHg ICP correlated with PVI between 60 and 80%, even when ICP is over 40 mmHg closely associated with PVI below 60%. The study concluded that ICP over 20 mmHg have inversed correlation with PVI, which indicates that increased intracranial pressure closely correlated with declining elasticity of the brain.

4.3.2. ICP threshold with mortality prognosis

In our study, 94.1% of patients has died with ICP over 40 mmHg after treatment. Therefore the predictability of outcomes based on the highest ICP during the treatment that we considered, based on the ability to analyze the ROC, we noticed with highest ICP 32 mmHg with the ROC 0.8358, a specificity of 68% and sensitivity of 80%. In the study of Pfenninger, Espara, if patients have the highest ICP 40 mmHg, prognosis will be 100% die.

According to Lundberg, when ICP increased nearly 40 mmHg or above and lasting 5 to 20 minutes, which is the formation of the mechanism of A wave in intracranial hypertension. This condition occurs in patients loss of autoregulation mechanism or decrease brain compliance. This is decompensation phase and ICP increases rapidly in this stage. On the other hand when ICP increases, the CPP will decrease, the body responds by vasodilatation and increased blood pressure. The results are increased cerebral blood volume and causing increased ICP and decreased CPP. This will cause the pathology cycle.

When ICP increases up to a certain threshold, no CBF. There is no cerebral perfusion and the final consequence is brain death. Prior to that brain structure begins herniated, this is physiological compensatory mechanisms to maintain CBF. The cause of death due to increased ICP is by compressing the brain stem, compressing cerebral artery, leading to cerebral ischemia.

4.4. THRESHOLD VALUES OF CEREBRAL PERFUSION PRESSURE RESULTS FOR TREATMENT RESULT

4.4.1. The threshold value for cerebral perfusion pressure with fatal prognosis

Taking CPP = 40 mmHg in order to determine the mortality risk between the two groups, one group had ≥ 40 mmHg CPP and one group had CPP <40 mmHg, we found that almost all patients with CPP <40 mmHg will die.

The studies of Downald, Changaris, Elias-Jones and Marmarou A have found that when the CPP is <40 mmHg, patients will be death. When study on CPP, the authors found that if the CPP falls below the threshold of autoregulation, about 40 to 60 mmHg, the process of separating oxygen will increase. If the CPP continues to decline further, the blood vessels will stretch maximum in order to increase the brain blood. However, this process does not meet the need of the body's metabolic, causing the brain ischemia.

When the value of CPP decreases <30 mmHg, the blood vessels in the brain will collapse, leading to cerebral ischemia, causing severe brain damage and irreversible. On the other hand, the author also found that increased ICP accounted for 90% of the reduction in CPP <40 mmHg, resulting in brain blood shortage. These factors have led to reduce CBF, cerebral hypoxia. If the severe and prolonged hypoxemia, ATP (adenosine triphosphate), PC (phosphor creatinine) and RNA (ribonucleic acid) will reduce, it will cause a shortage of energy for nerve cells. Usually after 3 to 8 minutes, if there is no CBF, it will lead to no oxygen, the energy metabolism of the cell will stop, causing irreversible cell damage.

4.4.2. The threshold value of cerebral perfusion pressure for alive prognosis

When we use the ROC model to determine the threshold value of CPP that separating the two groups of survivor and death, the results of our study show that, at the CPP threshold = 53.1 mmHg CPP, the area of the curve ROC is 0.8547 (95% CI: 0.75 to 0.96) and the sensitivity is 74.0%

and the specificity is 72.0%. So that when CPP is $> 53,1\text{mmHg}$, the prediction for patients will live.

On the other hand, when comparing the average values of the two groups of patients with life and death, we found that there are differences between the mean CPP of the two groups: 62.3 ± 9.1 mm Hg in survivor group, compared with 43.2 ± 17.0 mmHg in the group of death ($p = 0.0001$). Many authors have studied the correlation between the threshold of CPP that should be maintained in the treatment and prognosis of the alive patients, but there is no unified standard in studies Hackbarth, Grinkeviciute and Chamber. On the other hand, the studies pointed out the CPP thresholds difference from each age group in the treatment of pediatric patients. Shetty R recommended that we should maintain CPP above 50 mmHg for patients with meningitis and meningo encephalitis.

Research of Catala shows that 60% of patients with initial CPP <40 mmHg, with a poor prognosis, success treatment rate decreased to 10% with original CPP > 60 mmHg, but with the original CPP > 70 mmHg, there is no differences in treatment outcome compared with CPP > 60 mmHg. In 2014, Kumar S found that the maintenance of CPP > 60 mmHg in the treatment of increased ICP in encephalitis and meningitis based on CPP will reduce the mortality rate compared with treatment based on ICP.

For adults, when the CPP decreases <70 mmHg in adults, the oxygen saturation in the jugular vein (SjvO₂) will fall, along with increasing PI in transcranial ultrasound, this means that the oxidation in the brain will decrease with CPP <70 mmHg. Reducing SjvO₂ $<50\%$ related to the ischemic stimulus entire brain oxygen demand leading to increased disparities contained in arteries and veins. Also when CPP <70 mmHg, increase extracellular glutamate and reach toxic levels of activity. The study demonstrated increased glutamate, resulting in ischemic and metabolic decline neurons. Moreover, in adults, when CPP > 70 mmHg, only 10% PtbO₂ (distributed pressure of oxygen in the brain parenchyma) within the boundaries of a lack of oxygen, and the boundary PtbO₂ in hypoxia increases when CPP is reduced, respectively at 25% and 50% boundary PtbO₂ in CPP hypoxic threshold in the range 60-70 mmHg and less than 60 mmHg.

In encephalitis, increased ICP by cytotoxic mechanism appeared at an early stage period from several minutes to several hours, in late-stage, it was due to the mechanism of cerebral edema caused by vasogenic and osmotic pressure. After a few minutes to several hours after brain damage, if CBF fell below the threshold, it would lead to reduction of the pump $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$, which are also the influences in neurons. The consequences of the lack of blood accelerate biochemical reactions, including increased potassium in the extracellular region, accumulation of intracellular calcium in the region. This process leads to cell damage, mainly due to reduced cell membranes, can not be changed.

4.5. RISK FACTORS ASSOCIATED WITH THE OUTCOMES OF TREATMENT

4.5.1. Effects of $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ to outcomes

$\text{PCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ are risk factors affecting treatment outcomes. The risk of death will increase when $\text{PCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ higher than 18.9 times in the group $\text{PCO}_2 \leq 45 \text{ mmHg}$. There is a relationship between $\text{PCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ with the treatment outcome ($p = 0.04$).

Payen JF found that increased CO_2 in children with traumatic brain injury, there are two times higher of mortality risk compared with normal CO_2 . Under the impact of PaCO_2 , the arterial vessels have an important influence on the change of CBF, when increased PaCO_2 cause vasodilatation, therefore increased CBF and ICP, increasing the risk of brain herniation. Based on research on the physiology of the cerebral hemodynamic, when $\text{PCO}_2 > 60 \text{ mmHg}$, the ability of cerebral autoregulation severely impaired. For patients with severe traumatic brain injury, 43% of patients with impaired autoregulation mechanism within the first 72 hours of admission to the ICU. In case of moderate hypotension, it will reduce responses of the cerebral circulation for changing in PaCO_2 and if the severe hypotension, it will completely destroy the process of regulation of cerebral circulation for PaCO_2 . In terms of normal blood pressure, PaCO_2 and CBF have a linear relationship to each other. When PaCO_2 increases, it will make vasodilatation and increased CBF, resulting increased ICP. Furthermore, in the area of the brain damage, the ability to react to changes of CO_2 will no longer. When the possibility of cerebral

vascular response to changes in CO₂ decline, the study indicates that there is closely associated with poor treatment outcome of patients.

On the other hand, hypercapnia will make raising pressure through capillaries, reducing vascular resistance, resulting in increased speed and extent of cerebral edema followed by vasogenic mechanism. Vasogenic edema usually occurs after cerebral vascular damage from several hours to several days.

4.5.2. Effect of refractory intracranial hypertension to outcome

The risk of death in our study group suffered from refractory intracranial hypertension increased 14.5 fold compare with acute raised ICP group ($p = 0.03$). When ICP increases to make pathology cycle, the first will reduce CBF and decreased transport of oxygen to neurons and glial cells, and the consequences of this process cause brain swelling, increased ICP further. According Treggiari MM, ICP of about 20-40 mm Hg, the risk of death increased 3.5-fold (95% CI: 1.7, 7.3), for ICP > 40 mmHg, the risk of death by 6.9 times (95% CI: 3.9, 12.4). Increased ICP can account for 43.2% of all patients increased ICP due to brain damage. However, mortality in refractory intracranial hypertension group differences between the studies, according to the Abadal-Centellas JM mortality from 84 to 100%. For the study of Stocchetti N, in total 78 patients need treatment of increased intracranial pressure, there are 30 died patients. According to Guerra SD, the mortality result in increased ICP patients was 51.3%.

CONCLUSION

During the study period, 44 patients (22 boys and 22 girls) were enrolled and monitored ICP, mean age of patients was 15 ± 7.9 , mainly children are over 3 years (47.7%). The mean PRISM II was 17.5 ± 5.07 , only 34% cases could find the viral etiology of which 16% were due to Japanese encephalitis, mortality rate was 56,8%. The study showed the following results:

1. The success rate for treatment target was 29.6%, while the failure rate for treatment target was 70.4%. 100% of patients had success treatment target will have live, whereas 80.6% of patients had failed in treatment target would die, overall mortality rate was 56.8%.

2. ICP after treatment was below 20 mmHg, ICP after 4 hours of treatment was below 20 mmHg, ICP after 8 hours of treatment was under 19 mmHg, the predictive results would live. The peak ICP exceeding 32 mmHg would have the predictive results of death. With ICP threshold was over 40 mmHg, most patients died.

3. CPP was under 40 mmHg, most patients died. CPP of exceeding 53.1 mmHg CPP, the predictive results would live.

4. Refractory raised ICP and $PCO_2 > 45$ mmHg were risk factor for mortality by 14.5 times and 18.9 times.

RECOMMENDATIONS

Increased intracranial pressure must quickly ensure to be treated according target. Need to apply protocol to treat and consider treatment strategies based on the CPP.

Need aggressive treatment to maintain ICP below 20 mmHg, close monitoring to not exceed 32 mmHg. If ICP is over 32 mmHg, after applying all steps, we will consider craniectomy.

Need to sustain the CPP over 53.1 mmHg in the treatment process. Vasopressors should be used to ensure the CPP as desired.

Strict control $PaCO_2$ during treatment, not to exceed 45 mmHg for $PaCO_2$ or it will increase the risk of death.