

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Chấn thương sọ não (CTSN) là nguyên nhân gây tử vong chính ở những người trẻ tuổi. Trong thực tế, tình trạng thiếu oxy tổ chức não đã được quan sát thấy trong hơn 90% bệnh nhân (BN) tử vong do CTSN. Các tổn thương thứ phát này thường kết hợp với tình trạng suy giảm chuyển hóa gây ra hậu quả rất phức tạp, có thể không hồi phục được. Mối tương quan giữa kết cục xấu trong điều trị BN, đặc biệt là tỷ lệ tử vong với tăng ALNS đã được chứng minh rõ ràng. Phác đồ hướng dẫn điều trị hiện tại của Tổ chức kiểm soát CTSN nặng nhấn mạnh vai trò của theo dõi áp lực nội sọ (ALNS) trong hướng dẫn điều trị CTSN nặng, cho thấy sử dụng theo dõi ALNS trong hướng dẫn điều trị BN CTSN nặng có liên quan đến kết cục tốt hơn. Tuy nhiên, tổn thương não thứ phát không phải luôn liên quan với những thay đổi bệnh lý trong ALNS hoặc áp lực tưới máu não (ALTMN) mà còn có những cơ chế khác có thể là nguyên nhân của tình trạng thiếu oxy tổ chức não như cơ chế thiếu máu cục bộ, tắc vi mạch, phù nề do gây độc tế bào, hoặc rối loạn chức năng ty thể. Phương pháp theo dõi trực tiếp chuyển hóa oxy não như là theo dõi áp lực oxy tổ chức não (Pressure brain tissue oxygenation – PbtO₂) cho phép đánh giá khả năng oxy hóa của mô não cũng như phát hiện sớm tình trạng thiếu oxy tổ chức não sau chấn thương. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy mối tương quan chặt chẽ giữa giá trị PbtO₂ thấp với kết cục xấu cũng như tỉ lệ tử vong của BN và biện pháp điều trị dựa trên hướng dẫn của PbtO₂ có thể cải thiện kết quả điều trị của BN sau CTSN.

Ở Việt Nam, phương pháp theo dõi chuyển hóa oxy não trước đây vẫn chỉ dừng lại ở mức đánh giá một cách gián tiếp thông qua theo dõi bão hòa oxy tĩnh mạch cảnh trong (Saturation jugular venous oxygenation – SjO_2). Phương pháp theo dõi trực tiếp áp lực oxy tổ chức não trong CTSN vẫn còn là một vấn đề mới, chưa được áp dụng trong lâm sàng cũng như vẫn chưa có một nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả của nó. Do đó, chúng tôi thực hiện đề tài nghiên cứu: **"Nghiên cứu vai trò của theo dõi liên tục áp lực oxy tổ chức não trong hướng dẫn hồi sức bệnh nhân chấn thương sọ não nặng"** với các mục tiêu:

1. Xác định mối tương quan giữa $PbtO_2$ với ALNS, ALTMN và kết cục điều trị trong CTSN nặng.
2. Đánh giá giá trị tiên lượng của $PbtO_2$ trong CTSN nặng.
3. Đánh giá kết quả điều trị theo phác đồ dựa vào $PbtO_2$ và ALNS.

2. Tính thời sự của luận án

CTSN là một vấn đề lớn của y tế và xã hội vì tỉ lệ di chứng nặng và tử vong rất cao. Cấp cứu và hồi sức CTSN đóng vai trò quan trọng thậm chí là quyết định đối với tiên lượng CTSN. Trong nhiều thập kỷ qua, các phương tiện theo dõi thần kinh để hướng dẫn cho việc điều trị đã lần lượt ra đời như là theo dõi ALNS, Doppler xuyên sọ, theo dõi độ bão hòa oxy tĩnh mạch cảnh trong, theo dõi áp lực oxy tổ chức não ($PbtO_2$)... Theo dõi $PbtO_2$ đã được nghiên cứu và áp dụng trong những năm gần đây được coi là đã góp phần đánh giá đầy đủ hơn về chuyển hóa tại não trong điều kiện chấn thương, giúp cho việc chẩn đoán và tiên lượng chính xác hơn tình trạng thiếu oxy tại não. Đây là vấn đề còn mới, tại Việt Nam chưa có đề tài nghiên cứu về vấn đề

này. Chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu góp phần trả lời câu hỏi về vai trò của PbtO₂ trong tiên lượng cũng như dẫn dắt hồi sức bệnh nhân CTSN nặng.

3. Những đóng góp khoa học trong luận án

- Áp lực oxy tổ chức não (PbtO₂) có tương quan chặt với ALTMN và ALNS ở nhóm bệnh nhân tử vong và có kết cục xấu.
- Chúng tôi cũng tìm được tình trạng thiếu oxy tổ chức não (mức độ và thời gian kéo dài giá trị PbtO₂ thấp) là những yếu tố nguy cơ độc lập với tử vong và kết cục xấu của bệnh nhân CTSN nặng.
- Phác đồ điều trị dựa vào hướng dẫn của PbtO₂ phối hợp với ALNS bước đầu góp phần cải thiện kết quả điều trị so với phác đồ thông thường dựa vào ALNS/ALTMN nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

4. Bố cục của luận án

Luận án có 118 trang chưa kể phụ lục và tài liệu tham khảo (đặt vấn đề: 2 trang; tổng quan tài liệu: 33 trang; đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 22 trang; kết quả nghiên cứu : 28 trang; bàn luận : 33 trang; kết luận : 1 trang).

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Cơ sở sinh lý bệnh thiếu oxy tổ chức não trong CTSN

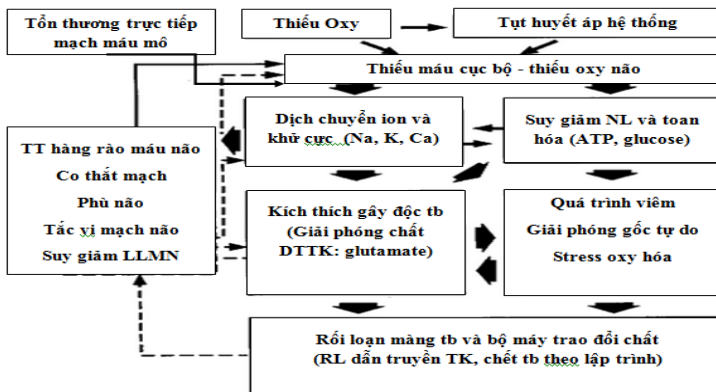
1.1.1. Chuyển hóa oxy não

Tế bào thần kinh không có dự trữ oxy và rất ít glucose cho nên phụ thuộc gần như hoàn toàn vào lưu lượng máu não (LLMN) và rất nhạy cảm với tình trạng thiếu oxy và thiếu máu. Lưu lượng máu não

(LLMN) được tính bằng công thức: $LLMN = \frac{ALTMN}{SCMN}$. Trong đó, ALTMN là áp lực chính trong tuần hoàn não được tính bằng: $ALTMN = HATB - ALNS$.

Mối tương quan giữa lưu lượng máu não và tiêu thụ oxy não biểu diễn theo phương trình Fick: $CMRO_2 = AVDO_2 \times LLMN$. Mối quan hệ chặt chẽ giữa LLMN và $CMRO_2$ còn được gọi là “sự gắn kết giữa LLMN - chuyển hóa”. Trong điều kiện sinh lý bình thường, phạm vi tự điều hòa ALTMN nằm trong khoảng giới hạn từ 50 - 150 mmHg.

1.1.2. Cơ chế bệnh sinh thiếu oxy tổ chức não sau CTSN:



Hình 1.2: Tóm tắt các cơ chế SLB gây thiếu oxy tổ chức não

1.2. Các phương pháp theo dõi chuyển hóa oxy não

1.2.1. Các phương pháp theo dõi gián tiếp

1.2.1.1. Đo bão hòa oxy tĩnh mạch cảnh trong (SjO_2): là một cách đo gián tiếp chuyển hóa oxy não bằng cách đưa ngược dòng một catheter quang học vào tĩnh mạch cảnh trong đi lên vào xoang tĩnh mạch. Ở những BN CTSN nặng, giá trị trên 50% được coi như là gần

bình thường. Khi SjO_2 giảm < 50% kéo dài hơn 15 phút cho thấy có thể có tình trạng thiếu máu cục bộ não. Theo dõi SjO_2 là một biện pháp theo dõi gián tiếp oxy toàn bộ não, có độ nhạy thấp nhưng độ đặc hiệu cao trong việc phát hiện tình trạng thiếu máu não.

1.2.1.2. Quang phổ cận hồng ngoại (NIRS): là một kỹ thuật không xâm lấn có thể được sử dụng để theo dõi liên tục oxy mô não trên nhiều khu vực của bề mặt não. Kỹ thuật này dựa trên việc truyền tải và hấp thụ bức xạ điện từ hồng ngoại gần (700 - 1.000 nm) ở các bước sóng khác nhau khi nó đi qua các mô. Kết quả của NIRS bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố đến sự hấp thụ của mô bao gồm độ dày hộp sọ, vỏ myelin, dịch não tủy, ánh sáng môi trường xung quanh và những thay đổi trong lưu lượng máu ngoài sọ.

1.2.2. Các phương pháp theo dõi oxy não trực tiếp

1.2.2.1. Đo áp lực oxy tổ chức não (PbtO₂): Áp lực O₂ nhu mô não cục bộ theo nguyên tắc Clark: $2H_2O + O_2 \leftrightarrow 2H_2O_2 \leftrightarrow 4OH^- + 4e^-$. Oxy từ khoang ngoại bào khuếch tán qua màng polyethylene đi vào buồng điện phân của điện cực. Trong buồng điện phân, O₂ chuyển thành OH⁻ tại cathode âm (vàng) tạo ra một giá trị đại diện cho số lượng O₂ đo được. Giá trị PbtO₂ được cung cấp bởi các điện cực nhỏ đại diện cho số lượng O₂ giải phóng trong dịch kẽ và tương ứng với lượng oxy có sẵn ở cấp độ tế bào. Trong lâm sàng, các điện cực nhỏ này thường được đưa vào thùy trán của não. Tốt hơn là chọn ở bên bán cầu bên phải, trừ khi có đụng đập lớn đã được nhìn thấy trên phim CT scan hoặc vỡ xương hộp sọ hay vết rách da không thể thực hiện đặt được thì thùy trán bên trái sẽ được lựa chọn. Các khu vực nhạy cảm O₂ là 29 đến 35 mm dưới bề mặt não, trong chất trắng. Theo dõi

PbtO₂ cho phép đo trực tiếp áp lực oxy của một vùng nhu mô não trong một khu vực cụ thể của não giúp cho việc đánh giá cung cấp và giải phóng oxy ở não, nó có giá trị trong việc phát hiện tổn thương não thứ phát do thiếu máu cục bộ hoặc suy giảm tưới máu của vi mạch. Ngày càng có nhiều bằng chứng mạnh mẽ cho thấy rằng mức độ thấp PbtO₂ có liên quan đến tình trạng thiếu oxy tổ chức não và kết cục xấu.

1.2.2.2. Microdialysis (vi lọc não): là một phương pháp theo dõi thần kinh sử dụng các kỹ thuật mao mạch để lấy mẫu các chất nội sinh trong dịch ngoại bào của tổ chức não. Thành phần các chất trong buồng vi lọc sẽ phản ánh môi trường của khoang ngoại bào, cung cấp những thông tin về tiến triển quá trình bệnh lý sau CTSN. Một hạn chế quan trọng của microdialysis là sự thay đổi của kết quả tùy thuộc vào vị trí của đầu dò (trong mô bị tổn thương, mô bình thường, hoặc khu vực tranh tối tranh sáng) dẫn đến vẫn còn tranh luận về vị trí lý tưởng của đầu dò.

1.3. Điều trị thiếu oxy tổ chức não trong CTSN:

1.3.1. Giảm đau, an thần và giãn cơ: Việc an thần đầy đủ giúp làm hạn chế được tình trạng tăng ALNS; giảm tiêu thụ O₂, tỉ lệ chuyển hóa oxy và sản xuất CO₂, giảm được nguy cơ thiếu oxy não.

1.3.2. Thông khí nhân tạo: Mục tiêu quan trọng là cần phải tránh tình trạng thiếu oxy máu, nhược thán xảy ra và đảm bảo SpO₂ > 95% hoặc PaO₂ > 90 mmHg. Để tránh được khả năng gây thiếu máu cục bộ nên giữ PaCO₂ ở mức 30-35 mmHg.

1.3.3. Điều trị huyết động:

* *Kiểm soát tăng áp lực nội sọ:* đích duy trì ALNS < 20 mmHg.

* *Duy trì áp lực tưới máu não*: Nhiều nghiên cứu đã cung cấp những bằng chứng về ALTMN như một tham số theo dõi có giá trị trong điều trị BN CTSN nặng và cần phải duy trì ALTMN 50-60 mmHg để tránh gây ra tình trạng thiếu oxy tổ chức não.

1.3.4. Thuốc lợi tiểu thẩm thấu: Cơ chế hoạt động chính là kéo nước từ khoảng gian bào vào lòng mạch làm tăng thể tích máu, giảm độ nhớt máu dẫn đến giảm SCMM và giảm ALNS.

1.3.5. Liệu pháp Barbituric: Barbituric làm giảm chuyển hóa oxy não (CMRO₂) và cùng với giảm LLMN. Kết quả dẫn đến làm giảm TTMN song song với giảm ALNS.

1.3.6. Hạ thân nhiệt chủ huy: Hạ thân nhiệt vừa phải (30 - 34°C) đã cho thấy có tác dụng bảo vệ tế bào sau tình trạng thiếu máu toàn bộ. Hạ thân nhiệt làm giảm ảnh hưởng của thiếu máu não toàn bộ, làm giảm sản xuất glutamate và ngăn ngừa sự suy giảm ATP.

1.3.7. Phẫu thuật mở xương sọ giải ép: mở xương sọ có thể cải thiện rõ rệt độ giãn nở của não và giúp kiểm soát ALNS dễ dàng hơn. Kết quả của phẫu thuật có tương quan tỉ lệ thuận với trạng thái thần kinh tại thời điểm phẫu thuật. Cần tránh chậm trễ không cần thiết trong việc phẫu thuật lấy bỏ khối choán chỗ.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân: Bệnh nhân CTSN có điểm Glasgow ≤ 8 sau chấn thương và tuổi 16 - 65.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

- * BN hôn mê sâu với điểm Glasgow 3 điểm, đồng tử 2 bên giãn hết.
- * Bệnh nhân có đa chấn thương nặng (điểm ISS) ≥ 25 .
- * Bệnh nhân có bệnh lý mãn tính kèm theo: COPD, bệnh tim mạch.
- * Không thể đặt được catheter đo PbtO₂: vỡ lún sọ rộng và phức tạp, mất da đầu, nhiễm trùng vùng da đầu định đặt.
- * Đang có rối loạn đông máu, tiền sử dùng thuốc chống đông trước đó.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu can thiệp lâm sàng tiến cứu, phân tích và có đối chứng được tiến hành tại phòng Hồi sức tích cực – khoa Gây mê hồi sức, bệnh viện Việt Đức trong thời gian từ 05/2013 – 2/2015.

2.2.1.2. Tính cỡ mẫu

* *Tính cỡ mẫu cho nghiên cứu tìm mối tương quan giữa 2 biến liên tục (mục tiêu 1 và 2):* Dùng bảng tính sẵn chọn lực mẫu (power) = 90% và sai lầm loại I (α) = 0,05 với $r = 0,50$ (tương quan chặt theo 1 NC trước đó) thì số lượng BN tối thiểu là $n = 37$. Trong 2 mục tiêu này, nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trên 41 BN CTSN.

* *Tính cỡ mẫu cho nghiên cứu can thiệp lâm sàng, so sánh và có đối chứng (đối với mục tiêu 3):* Theo kết quả tham chiếu một nghiên cứu can thiệp so sánh trước đó, cỡ mẫu tối thiểu để phát hiện sự khác biệt giữa 2 tỉ lệ được tính theo công thức:

$$n = \frac{[Z \alpha/2 \cdot \sqrt{2\bar{p}(1-\bar{p})} + Z \beta/2 \cdot \sqrt{p1(1-p1) + p2(1-p2)}]^2}{\Delta^2} = 38 \text{ bệnh nhân.}$$

Với mục tiêu này, nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành trên 76 BN, trong đó: có 38 BN ở nhóm theo dõi phối hợp PbtO₂ và ALNS và có 38 BN ở nhóm theo dõi ALNS.

2.2.1.2. Phương tiện nghiên cứu

* Theo dõi PbtO₂: catheter Licox cùng với máy theo dõi Integra™ Licox® Brain Tissue Oxygen Monitoring.

* Theo dõi ALNS: catheter máy theo dõi ALNS Camino Integra.

2.2.2. Các tiêu chí đánh giá chủ yếu trong nghiên cứu

* *Xác định mối tương quan của PbtO₂ với ALNS, ALTMN và kết cục điều trị:* Tìm tương quan (r) giữa giá trị trung bình chung của PbtO₂ với ALNS và ALTMN trong 24h đầu và suốt toàn bộ thời gian theo dõi sau khi đặt catheter đo PbtO₂; tương quan (r) giữa giá trị PbtO₂ với ALNS và ALTMN ở 2 nhóm: sống và tử vong; kết cục xấu và kết cục tốt; tương quan giữa PbtO₂ thấp ≤ 10 mmHg với kết cục điều trị.

* *Đánh giá vai trò tiên lượng của PbtO₂ trong CTSN nặng:*

- Tìm các yếu tố nguy cơ (OR) và yếu tố nguy cơ độc lập (OR hiệu chỉnh) của tử vong và kết cục xấu trong CTSN nặng: giá trị PbtO₂ thấp ở các ngưỡng khác nhau (< 5, 10 và 15 mmHg); thời gian PbtO₂ thấp kéo dài khác nhau (>30 phút, > 4h và > 12h); giá trị PbtO₂ thấp đơn thuần hoặc kết hợp với các mức ALNS và ALTMN khác nhau; chỉ số phản ứng với oxy của tổ chức não (TOR).

- Tìm các đặc tính tiên lượng tử vong (Sp, Sn, PPV, NPV, ROC) của giá trị PbtO₂ ở các ngưỡng giá trị thấp khác nhau.

* *Đánh giá kết quả điều trị của phác đồ dựa trên hướng dẫn của PbtO₂*: So sánh kết quả điều trị giữa nhóm BN CTSN nặng được điều trị theo phác đồ dựa trên hướng dẫn của PbtO₂ phối hợp với ALNS và nhóm điều trị theo phác đồ dựa trên hướng dẫn của ALNS) dựa trên các tiêu chí như sau: tỉ lệ tử vong và sống; kết cục tốt và xấu dựa theo thang điểm GOS hoặc DRS tại thời điểm 6 tháng sau CTSN; điểm GCS, thời gian thở máy, thời gian nằm hồi sức, tình trạng hô hấp khi ra khỏi hồi sức, các biến chứng tại chỗ (chảy máu, nhiễm trùng).

2.2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu

2.2.4.1. Điều trị chung: Tất cả các bệnh nhân CTSN nặng được chuyển về phòng hồi sức tích cực đủ tiêu chuẩn lựa chọn vào nghiên cứu đều được điều trị theo một phác đồ chung trước khi can thiệp đặt catheter theo dõi PbtO₂ hoặc theo dõi ALNS, bao gồm: thông khí nhân tạo, an thần giảm đau, tư thế BN, kiểm soát thân nhiệt, chống co giật. Đặt theo dõi HAĐM xâm lấn liên tục, theo dõi áp lực tĩnh mạch trung tâm theo chỉ định.

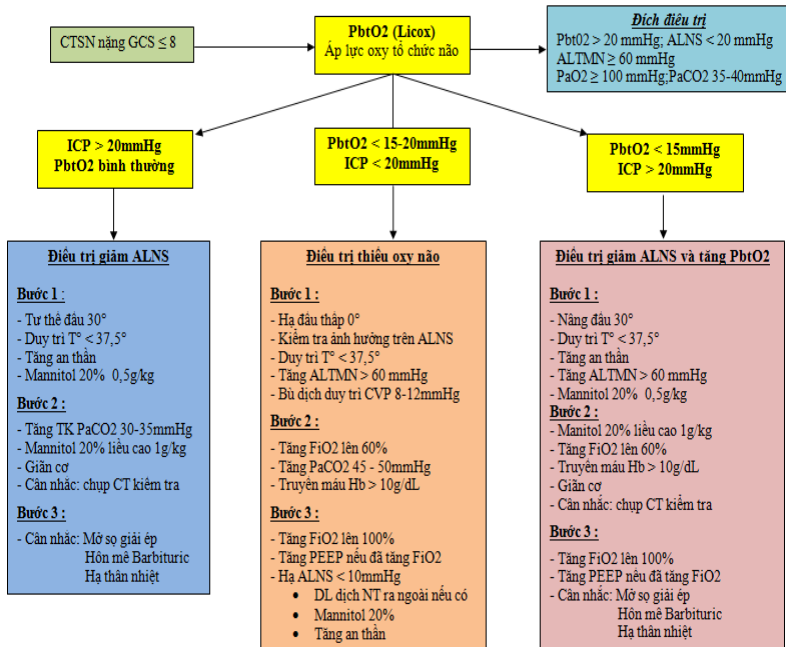
* *Phương pháp đồng nhất hóa nhóm nghiên cứu (đối với mục tiêu 3):* Tất cả BN của 2 nhóm đều được lựa chọn trong cùng một khoảng thời gian nhất định. Các phương tiện theo dõi và nhân viên y tế, bác sĩ điều trị cũng như các biện pháp điều trị, thao tác chăm sóc là không thay đổi trong suốt thời gian nghiên cứu. Phác đồ điều trị dựa vào hướng dẫn của ALNS ở BN CTSN nặng cũng giống như trước khi có theo dõi PbtO₂.

* BN được tiến hành đặt catheter theo dõi PbtO₂ và theo dõi ALNS theo qui trình vô trùng giống như các thủ thuật ngoại khoa khác tại bệnh viện.

2.2.4.2. Theo dõi và hướng dẫn điều trị dựa theo ALNS và PbtO₂

* Để loại bỏ hiện tượng nhiễu do sang chấn nhỏ trong quá trình đặt catheter theo dõi PbtO₂, dữ liệu PbtO₂ chỉ bắt đầu ghi lại và điều chỉnh sau khi kết thúc quá trình đặt catheter là 2h.

* Tất cả BN trong nghiên cứu được điều trị dựa theo phác đồ hướng dẫn điều trị của Hiệp hội Chấn thương thần kinh 2007 để đạt được đích điều trị: PbtO₂ 20 – 35 mmHg, ALNS < 20 mmHg, ALTMN ≥ 60 mmHg, PaO₂ > 100 mmHg và PaCO₂ 35 - 40 mmHg.



2.2.6 Các chỉ số nghiên cứu:

a- Các yếu tố nguy cơ của tổn thương thứ phát: tuổi, điểm GCS, điểm ISS, tổn thương trên phim chụp CT scan sọ não, phân loại mức

độ lan tỏa tổn thương theo phân loại Marshall, tụt huyết áp và thiếu oxy khi đến viện..

b – Các thông số thần kinh theo dõi liên tục hàng giờ: ALNS, ALTMN, PbtO₂, HATB, T^o, SpO₂, tần số tim.

c- Các thông số theo dõi hàng ngày: khí máu động mạch, đường giây và điện giải đồ, tần suất các biện pháp can thiệp, test phản ứng với oxy của tổ chức não (Tissue Oxygen Response – TOR).

d- Các tiêu chí đánh giá kết quả điều trị:

2.2.8. Xử lý thống kê y học: Số liệu nghiên cứu được xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0.

Chương 3 **KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

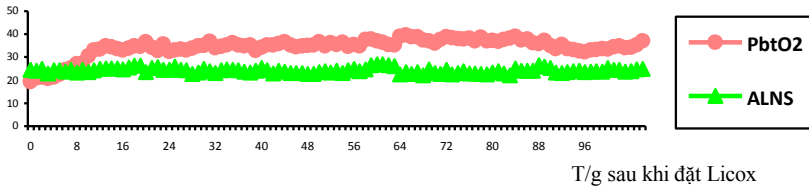
3.1. Mối tương quan giữa PbtO₂ với ALNS, ALTMN và kết cục điều trị

3.1.1 Một số đặc điểm chung: Hầu hết BN có độ tuổi còn trẻ và trong độ tuổi lao động. Tỷ lệ nam giới chiếm đa số (82,9%). Thang điểm ISS trung bình khi nhập viện là ở mức tương đối thấp (<16).

3.1.2 Phân bố tổn thương trên phim CT scan sọ não: Các tổn thương hay gặp nhất cũng chiếm tỷ lệ cao là chảy máu dưới nhện (80,5%), đưng giáp não đa ổ (44,7%) và MTDMC (47,4%). Mức độ IV theo phân loại tổn thương lan tỏa của Marshall là hay gặp nhất (70,7 %).

3.1.3 Vị trí đặt catheter PbtO₂: Đa số vị trí đặt ở vùng não lạnh, ít hoặc không bị tổn thương (chiếm 95,1%). Số lượng bệnh nhân được mở xương sọ giải ép chiếm đa số (78,05%).

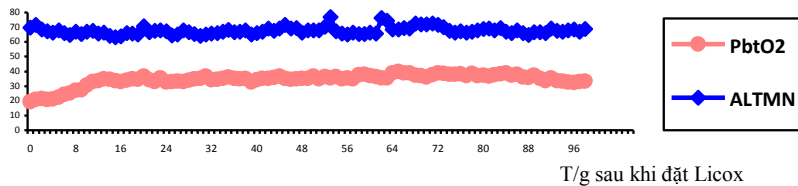
3.1.4 Mối tương quan giữa giá trị PbtO₂ và ALNS



Biểu đồ 3.1: Diễn biến theo thời gian của PbtO₂ và ALNS

Trong thời gian theo dõi 5 ngày, tương quan giữa giá trị PbtO₂ và ALNS trung bình ở mức độ thấp và nghịch chiều, với hệ số $r = -0,251$ (theo Spearman Correlation) với $p < 0,01$.

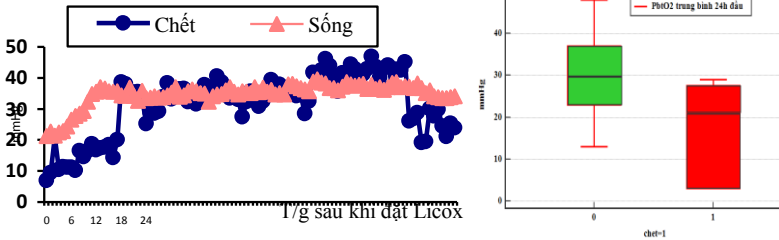
3.1.5 Mối tương quan giữa PbtO₂ và ALTMN



Biểu đồ 3.2: Diễn biến theo thời gian của PbtO₂ và ALTMN

Tương quan giữa 2 giá trị PbtO₂ và ALTMN trung bình ở mức độ thấp và thuận chiều, với hệ số $r = 0,226$ (theo Spearman Correlation) với $p < 0,05$.

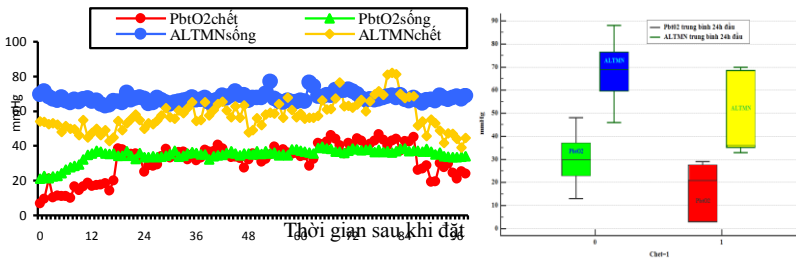
3.1.7 Diễn biến theo thời gian và phân bố giá trị PbtO₂ trung bình 24h đầu giữa 2 nhóm tử vong và sống



Biểu đồ 3.3 và 3.4: Diễn biến theo thời gian và phân bố giá trị PbtO₂ giữa 2 nhóm chết và sống

Giá trị PbtO₂ trong vòng 24h đầu sau khi đặt catheter PbtO₂ ở nhóm BN chết có tần suất giá trị PbtO₂ < 10mmHg và thời gian PbtO₂ < 10mmHg kéo dài (khác biệt có ý nghĩa TK; $p < 0,05$ (t - student)).

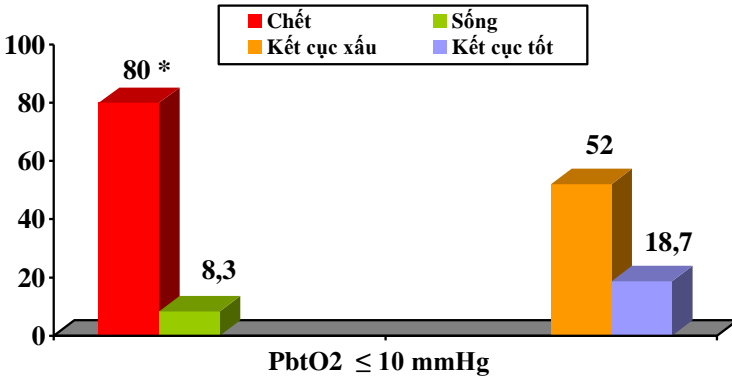
3.1.9 Mối tương quan giữa giá trị PbtO₂ và ALTMN ở 2 nhóm chết và sống



Biểu đồ 3.5 và 3.6: Diễn biến theo thời gian và phân bố giá trị PbtO₂ và ALTMN trung bình 24h đầu giữa 2 nhóm chết và sống

Tương quan giữa giá trị PbtO₂ với ALTMN trung bình ở nhóm bệnh nhân chết ở mức rất chặt chẽ và thuận chiều, với hệ số $r = 0,791$ ($p < 0,01$) (Spearman Correlation).

3.1.10 Mối tương quan giữa giá trị PbtO₂ thấp và kết quả điều trị



Biểu đồ 3.7. Tần suất giá trị PbtO₂ thấp ≤ 10 mmHg và kết quả điều trị. (*) với $p < 0,05$.

Tỉ lệ BN có giá trị PbtO₂ thấp ≤ 10 mmHg là khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm chết và sống (80,0% so với 8,3%; $p < 0,001$).

3.2 Vai trò tiên lượng của PbtO₂ trong theo dõi CTSN nặng

3.2.1 Các yếu tố nguy cơ độc lập đối với tử vong trong CTSN nặng:

Bảng 3.1 Các yếu tố nguy cơ độc lập đối với tử vong

Các yếu tố nguy cơ	Tỷ suất chênh hiệu chỉnh(CI 95%)	P
Thời điểm sau khi đặt		
1. PbtO ₂ thấp < 10mmHg sau khi đặt	20,9 (1,2 – 369,4)	< 0,05
2. PbtO ₂ thấp < 15 mmHg và ALNS cao > 30 mmHg sau khi đặt	20,9 (1,2 – 369,4)	< 0,05
Thời gian 24h đầu sau khi đặt		
3. PbtO ₂ TB thấp < 15mmHg và ALNS TB cao > 30mmHg trong 24h đầu	35,4 (1,2 – 1012)	< 0,05
Toàn bộ 5 ngày theo dõi sau khi đặt		
5. PbtO ₂ thấp < 10 mmHg kéo dài trên 7h	44,0 (3,6 – 530,5)	< 0,01

Các yếu tố nguy cơ độc lập của tử vong bao gồm: giá trị PbtO₂ thấp < 10mmHg; giá trị PbtO₂ thấp < 15mmHg và ALNS cao > 30 mmHg tại thời điểm sau khi đặt; PbtO₂ TB thấp < 15 mmHg và ALNS TB cao > 30mmHg trong 24h đầu và giá trị PbtO₂ thấp < 10 mmHg kéo dài trên 7h trong toàn bộ thời gian theo dõi.

3.2.2 Các yếu tố nguy cơ độc lập của kết quả điều trị xấu

Bảng 3.2. Các yếu tố nguy cơ độc lập của kết quả xấu

Các yếu tố nguy cơ	Tỷ suất chênh hiệu chỉnh	P
PbtO ₂ thấp < 15mmHg kéo dài > 4 h	6,5 (1,1 – 38,1)	< 0,05

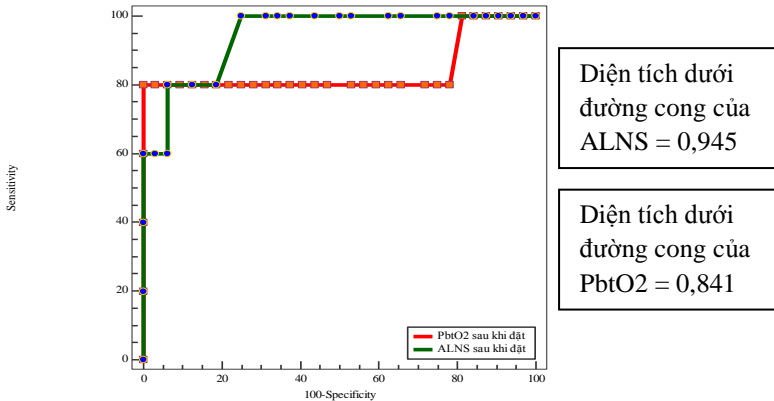
Yếu tố nguy cơ cao của kết quả xấu trong điều trị CTSN nặng có liên quan đến giá trị PbtO₂ thấp < 15mmHg kéo dài trên 4h.

3.2.3. Các đặc tính hiệu lực tiên lượng tử vong của giá trị PbtO₂

Bảng 3.3. Đặc tính hiệu lực tiên lượng TV của PbtO₂ ≤ 10mmHg

Đặc tính hiệu lực tiên lượng PbtO ₂ ≤ 10mmHg	Giá trị
Độ nhạy	0,800
Độ đặc hiệu	0,916
Giá trị dự đoán dương tính	0,571
Giá trị dự đoán âm tính	0,967
Mức dương tính giả	0,429
Mức âm tính giả	0,033
Tỉ suất cận thực của xét nghiệm dương tính	8,53

Các đặc tính hiệu lực tiên lượng của PbtO₂ tại thời điểm sau khi đặt nhìn chung là ở mức tương đối cao. Độ nhạy và độ đặc hiệu là 0,80 và 0,916 cho thấy PbtO₂ có giá trị phát hiện sớm nguy cơ tử vong ở BN CTSN nặng.



Biểu đồ 3.8. Đường biểu diễn đặc tính hiệu lực ROC của PbtO₂ và ALNS.

3.3. Đánh giá hiệu quả điều trị dựa theo hướng dẫn của PbtO₂

3.3.1. Một số đặc điểm phân bố chung giữa 2 nhóm: Tuổi trung bình, tỷ lệ nam nữ, điểm ISS, điểm Glasgow, tỉ lệ BN tụt huyết áp và thiếu oxy khi nhập viện giữa 2 nhóm là không có sự khác biệt với $p > 0,1$.

3.3.2. Phân bố tổn thương trên phim chụp CT scan sọ não khi nhập viện: Tổn thương hay gặp nhất ở cả 2 nhóm là chảy máu dưới nhện và khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Tổn thương lan tỏa theo phân loại Marshall ở nhóm PbtO₂ hay gặp nhất là mức độ IV (68,5%) cao hơn so với ở nhóm ALNS (42,1%) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.3.3. Các thông số theo dõi thần kinh trong 24h đầu giữa 2 nhóm

Bảng 3.4. Các thông số theo dõi thần kinh trong 24h đầu giữa 2 nhóm

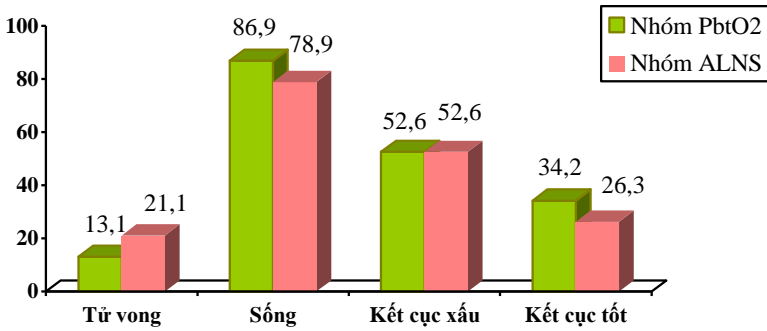
Các thông số thần kinh	Nhóm ALNS (n = 38) ($\bar{X} \pm SD$)	Nhóm PbtO ₂ (n = 38) ($\bar{X} \pm SD$)	P
ALNS sau khi đặt	30,1 ± 21,8	24,1 ± 16,3	> 0,1
ALNS trung bình	24,8 ± 2,6	24,5 ± 0,9	> 0,1
ALNS trung bình cao nhất	33,2 ± 19,1	26,3 ± 15,0	> 0,05
ALTMN TB sau khi đặt	60,0 ± 19,7	71,2 ± 14,8	<0,01 [#]
ALTMN trung bình thấp nhất	61,9 ± 27,8	63,2 ± 14,9	> 0,1
ALTMN trung bình	70,3 ± 3,4	66,4 ± 2,0	<0,01 [#]

Trong đó: [#] p < 0,01

Giá trị ALNS trung bình ở các thời điểm giữa 2 nhóm đều ở mức cao (> 20 mmHg) và khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,1). Mức ALTMN trung bình của nhóm ALNS cao hơn so với nhóm PbtO₂ nhưng đều ở mức trên 60 mmHg và sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê (p < 0,001).

3.3.4. Kết quả điều trị giữa 2 nhóm:

- Tỷ lệ tử vong ở nhóm PbtO₂ là thấp hơn (13,1%) so với ở nhóm ALNS (21,1%); Điểm GOS ≥ 4 cũng như điểm DRS ≤ 6 sau 6 tháng (kết cục tốt) ở nhóm PbtO₂ cao hơn so với nhóm ALNS (34,2% so với 26,3%), tuy nhiên khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (p > 0,1).



Biểu đồ 3.9. Kết quả điều trị sau 6 tháng

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Ngưỡng giá trị PbtO₂ trong điều trị CTSN

Chúng tôi nhận thấy tỉ lệ BN có giá trị PbtO₂ thấp ≤ 10 mmHg kéo dài > 1 h thì tỉ lệ tử vong cao hơn có ý nghĩa thống kê (80,0% so với 8,3%; $p < 0,001$). Theo Hiệp hội Chấn thương thần kinh đưa ra khuyến cáo về ngưỡng giá trị PbtO₂ thấp < 15 mmHg là ngưỡng mà kết quả điều trị trở nên tồi tệ hơn, phải can thiệp điều trị và một số tác giả còn gọi đây là một "ngưỡng thiếu máu cục bộ". Tác giả Oddo cho thấy có thể coi ngưỡng PbtO₂ < 20 mmHg là có nguy cơ thiếu oxy tổ chức não và gọi đó là ngưỡng điều trị sớm đối với giá trị PbtO₂.

4.2. Tương quan giữa PbtO₂ với vị trí đặt catheter

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số BN được đặt catheter đo PbtO₂ ở vị trí tổ chức não lành, không bị tổn thương (chiếm 39/41 BN); trong đó 60,97% ở thùy trán bên phải và 39,03% ở thùy trán bên trái. Trong nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn vị trí đặt catheter ở tổ chức não lành bởi vì việc lựa chọn vùng tổ chức não lành cho phép đánh giá được tình trạng oxy tổ chức não không chỉ khu trú ở bán cầu não được đặt catheter mà còn có thể cho phép đánh giá oxy ở mức toàn bộ não. Hơn nữa, với mục tiêu duy trì ngưỡng điều trị là PbtO₂ > 20 mmHg có thể góp phần giúp cải thiện mức oxy của tế bào ở vùng nhu mô "tranh tối tranh sáng" cũng như ở vùng nhu mô không bị tổn thương. Điều này cũng phù hợp với kết quả của tác giả Ponce.

4.3. Tương quan giữa PbtO₂ và ALNS

Kết quả của chúng tôi cho thấy giá trị trung bình của PbtO₂ và ALNS không có sự tương quan với nhau ($r = -0,25$; $p < 0,05$) trong suốt thời gian theo dõi. Tác giả Rohlwick cũng cho thấy có mối tương quan yếu giữa giá trị PbtO₂ và ALNS ($r = 0,04$); không có một ngưỡng ALNS cụ thể nào quyết định đến tình trạng giảm PbtO₂.

4.4. Tương quan giữa PbtO₂ và ALTMN

Mối quan hệ giữa giá trị PbtO₂ với ALTMN ở tất cả BN trong nghiên cứu chỉ tương quan ở mức độ yếu ($r = 0,226$; $p < 0,05$). Tuy nhiên, mối quan hệ có ý nghĩa thống kê với mức độ tương quan là rất chặt chẽ và thuận chiều ở nhóm BN tử vong ($r = 0,79$; $p < 0,01$). Tác giả Marin-Caballos cũng cho thấy PbtO₂ có tương quan chặt chẽ đến

ALTMN ở ngưỡng < 60 mmHg ($r = 0,50$; $p < 0,01$). Một số cơ chế như là giảm sự khuếch tán oxy não (do rối loạn vi tuần hoàn, phù nề khoảng kẽ) có thể làm giảm mức oxy hóa mô não giải thích lý do tại sao PbO_2 có thể giảm trong khi PaO_2 và LLMN vẫn bình thường.

4.5. Giá trị PbO_2 trong tiên lượng tử vong

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có 2 yếu tố nguy cơ độc lập của tử vong ở BN CTSN nặng sau khi đặt là giá trị PbO_2 thấp ≤ 10 mmHg sau khi đặt (OR = 20,9), giá trị PbO_2 thấp < 15 mmHg phối hợp với tăng ALNS cao > 25 mmHg sau khi đặt (OR = 20,9). Trong thời gian 24 đầu, chúng tôi thấy chỉ còn lại yếu tố nguy cơ độc lập của tử vong sau CTSN nặng là PbO_2 trung bình trong 24h đầu thấp < 15 mmHg phối hợp với ALNS trung bình trong 24h đầu > 30 mmHg (OR = 35,4). Tương tự như vậy, trong thời gian theo dõi 5 ngày sau khi đặt cho thấy chỉ còn lại 1 yếu tố nguy cơ độc lập của tử vong là PbO_2 thấp < 10 mmHg kéo dài trên 7 giờ (OR = 44,0). Tác giả van den Brink cũng cho thấy cả mức độ và thời gian giảm sâu của PbO_2 là yếu tố nguy cơ độc lập với kết quả điều trị của BN CTSN sau 6 tháng. Như vậy, chúng tôi nhận thấy những yếu tố nguy cơ độc lập đến kết quả điều trị là mức độ thấp của giá trị PbO_2 (≤ 10 mmHg) và cả thời gian kéo dài tình trạng thiếu oxy tổ chức não (PbO_2 thấp ≤ 10 mmHg kéo dài ít nhất trong 7h).

4.6. Giá trị PbO_2 trong tiên lượng kết cục xấu

NC chúng tôi cho thấy chỉ có yếu tố nguy cơ độc lập của PbO_2 liên quan kết cục xấu trong CTSN nặng là giá trị PbO_2 thấp < 15 mmHg kéo dài trên 4h (OR

= 6,5; $p < 0,05$). Tác giả Manoley-Wilensky cũng cho thấy tình trạng thiếu oxy tổ chức não ($PbtO_2$ thấp ≤ 10 mmHg và kéo dài hơn ít nhất 15 phút) là yếu tố nguy cơ độc lập của kết cục xấu ($OR = 4,0$).

4.7. Đặc tính hiệu lực tiên lượng tử vong của $PbtO_2$.

Các đặc tính hiệu lực dự đoán của giá trị $PbtO_2 \leq 10$ mmHg tại thời điểm sau khi đặt catheter trong việc dự đoán khả năng tử vong của BN CTSN có diện tích vùng dưới đường biểu diễn là khá lớn (0,841) gợi ý độ chính xác trong tiên lượng tử vong khá tốt. Thực tế lâm sàng cho thấy nếu sử dụng ngưỡng giá trị $PbtO_2$ thấp quá (< 5 mmHg) sẽ làm mất đi một khoảng cửa sổ điều trị cho BN để có thể phục hồi lại chức năng của tế bào não cũng như cơ hội sống của BN. Do vậy, việc sử dụng một ngưỡng giá trị cao hơn ($PbtO_2 \leq 10$ mmHg) không những có giá trị trong việc tiên lượng kết quả điều trị mà còn giúp sàng lọc, phát hiện sớm những BN CTSN có nguy cơ cao tử vong.

4.8. Đánh giá kết quả điều trị dựa vào hướng dẫn của $PbtO_2$

NC chúng tôi cho thấy nhóm BN được điều trị trên hướng dẫn dựa vào $PbtO_2$ phối hợp với ALNS có xu hướng làm giảm được 10% tỉ lệ tử vong (13,1% so với 21,1%) và tăng gần 8% tỉ lệ BN có kết cục tốt ($GOS \geq 4$) sau 6 tháng (34,2% so với 26,3%) so với nhóm BN được điều trị theo hướng dẫn dựa vào ALNS/ALTMN. Tuy nhiên, kết quả này vẫn chưa thực sự cho thấy sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm ($p > 0,05$). Kết quả nghiên cứu này cũng có xu hướng giống như kết quả của các tác giả trên thế

giới. Hơn nữa, với mức độ tổn thương ban đầu nặng nề (GCS < 8) ở BN CTSN nặng thì sự khác biệt về kết quả điều trị đôi khi là rất nhỏ, do đó đòi hỏi cần phải có một nghiên cứu so sánh ngẫu nhiên với số lượng BN lớn hơn nữa mới cho phép làm sáng tỏ mức độ tin cậy của biện pháp điều trị dựa vào PbtO₂.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 41 BN CTSN nặng được theo dõi PbtO₂, chúng tôi thu được kết quả như sau:

1. Về mối tương quan giữa PbtO₂ với một số thông số thần kinh khác:

- Giá trị PbtO₂ và ALNS có tương quan với nhau ở mức độ yếu ($r = -0,251$; $p < 0,01$) trong toàn bộ suốt thời gian theo dõi.

- Mối quan hệ giữa giá trị PbtO₂ với ALTMN ở tất cả BN nghiên cứu chỉ tương quan ở mức độ yếu ($r = 0,226$; $p < 0,05$). Tuy nhiên, mối tương quan này là rất chặt chẽ và thuận chiều ở nhóm BN tử vong ($r = 0,79$; $p < 0,01$); ở nhóm BN kết quả điều trị xấu thì mối tương quan này cũng là chặt chẽ ($r = 0,501$ với $p < 0,01$).

- Giá trị PbtO₂ thấp ≤ 10 mmHg kéo dài >1h trong vòng 24h đầu phổi hợp với tăng tỉ lệ tử vong có ý nghĩa thống kê (80% BN ở nhóm tử vong so với 8,33% BN ở nhóm sống; $p < 0,05$).

2. Về giá trị tiên lượng của PbtO₂:

- Đối với tử vong: các yếu tố nguy cơ độc lập là giá trị PbtO₂ thấp < 10mmHg sau khi đặt hoặc giá trị PbtO₂ thấp < 15 mmHg phối hợp với tăng ALNS > 30 mmHg sau khi đặt; giá trị PbtO₂ trung bình < 15 mmHg phối hợp với ALNS trung bình > 30 mmHg trong 24h đầu và PbtO₂ thấp < 10 mmHg kéo dài trên 7 giờ trong suốt toàn bộ thời gian theo dõi.

- Đối với kết quả xấu: có 1 yếu tố nguy cơ độc lập là PbtO₂ thấp < 15mmHg kéo dài trên 4h.

3. Đánh giá hiệu quả điều trị: Phác đồ điều trị trên hướng dẫn dựa vào PbtO₂/ALNS có xu hướng làm giảm tỉ lệ tử vong và tăng tỉ lệ bệnh nhân có kết quả điều trị tốt sau 6 tháng so với phác đồ điều trị thông thường theo hướng dẫn dựa vào ALNS/ALTMN. Tuy nhiên, sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

INTRODUCTION

1. BACKGROUND

Traumatic brain injury (TBI) is a main cause of death in young peoples. In fact, cerebral tissue hypoxia was observed in more than 90% patients die due to TBI. These secondary lesions are usually combined with impaire metabolic that results in complex consequences which may be unrecoverable. Correlation between worse outcome, especially death rate with increased ICP has been proved expressly. Current treatment guidelines by severe TBI control organization highlights role of monitoring the intracranial pressure (ICP) in the guidance to severe TBI treatment shows that monitoring ICP to severe TBI treatment is related to the good outcome. However, secondary brain lesions is not always relevant to pathological changes in the ICP or the cerebral perfusion pressure (CPP) but there are other mechanisms which may be causes of cerebral tissue hypoxia , such as ischemia, microvascular embolism, oedema due to cytotoxic or mitochondrion disfunction. A method to monitor directly brain oxygen metabolism is to monitor pressure brain tissue oxygenation (PbtO₂) that helps assessing the brain tissue oxygenation as well as early detection of cerebral tissue hypoxia after injury. Many studies have indicated a close correlation between PbtO₂ low value and poor outcome and mortality of the patients and therapy based on guidance of PbtO₂ that may improve treatment results after TBI.

In Vietnam, brain oxygen metabolism monitoring method previously evaluated indirectly by monitoring saturation jugular venous oxygenation (SjO₂). Direct monitoring of brain tissue oxygen pressure in TBI is still new and unapplied to clinical as well as its effects have not assessed in any research so far. Therefore, we selected and performed this topic: **"Study role of continuous monitoring the brain tissue oxygen pressure in the guidance to treatment severe traumatic brain injury patients"** with the following objectives:

1. Determine correlation between PbtO₂ with ICP, CPP and outcome in the severe TBI.
2. Assess prognostic value of PbtO₂ in the severe TBI.
3. Assess treatment results from protocol treatment base on PbtO₂ and ICP in the severe TBI.

2. Topicality of the dissertation

TBI is a major problem of health care and the social owing to its high rate of severe consequences and death. Emergency and intensive care to the TBI are extremely important, even decisive to TBI prognosis. For many decades, the machines which have been used to neuromonitoring to guide the treatment has one came, for example ICP monitor, Transcranial Doppler, SjO₂, brain tissue oxygen pressure (PbtO₂) ... The PbtO₂ monitoring has been studied and applied for recent years, which partially contributed to more sufficient assessment on metabolism in the brain in the traumatic conditions, helping more accurate diagnosis and prognosis of cerebral tissue hypoxia, which is a new matter and has not ever studied in any research in Vietnam. We conduct this topic for purpose to partially answer the question about

role of PbtO₂ in the outcome prediction as well as guide how to resuscitate severe TBI patients.

3. Scientific contributions form this dissertation

- Brain tissue oxygen pressure (PbtO₂) closely correlate with CPP and ICP in groups of dead and poor outcome patients.
- We also found that cerebral tissue hypoxia (level and duration of low value of PbtO₂) is independent risk to death and poor outcome of severe TBI patients.
- Treatment protocol based on guidance of PbtO₂ in combination with ICP have initially contributed to improving the treatment outcomes in comparison with standard protocol based on ICP/ CPP but the difference has not been statistically significant.

4. Outline of the dissertation

The dissertation covers 118 pages except for annexes and reference (preamble: 2 pages; overview: 33 pages, object and method of research: 22 pages; reseach results: 28 pages; discussion: 33 pages, conclusion: 1 page).

Chapter 1: OVERVIEW

1.1. Pathophysiology of the cerebral tissue hypoxia in TBI

1.1.1. Cerebral oxygen metabolism

As nervous cells reserve no oxygen and very little glucose, they almost depend on the cerebral blood flow (CBF) and very sensitive to hypoxia and anemia. The cerebral blood flow (CBF) is calculated in the formula: $CBF = CPP / SVR$, of which CPP is main pressure of cerebral circulation, calculated in the formula: $CPP = MAP - ICP$.

Correlation between the cerebral blood flow and consumption of brain oxygen develops according to Fick equation: $CMRO_2 = AVDO_2 \times CBF$. Close relationship between CBF and $CMRO_2$ is also known as “the couple between CBF – metabolism”. In normal physiological conditions, CPP regulation ranges is 50 – 150 mmHg.

1.1.2. Pathophysiology mechanism of cerebral tissue hypoxia after TBI:

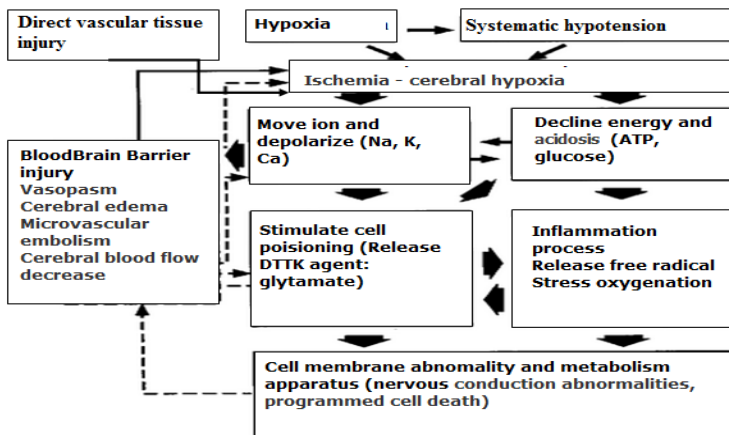


Figure 1.2: Summarize pathophysiology mechanisms causing the cerebral tissue hypoxia

1.2. Monitoring of cerebral oxygen metabolism

1.2.1. Indirect monitoring methods

1.2.1.1. Measure the saturation jugular venous oxygenation (SjO_2): It is to indirectly measure the cerebral oxygen metabolism by retrograding an optical catheter into internal jugular vein toward the venous sinuses. For severe TBI patients, value over 50% is deemed nearly normal. When SjO_2 declines <50% for more than 15 minutes, it is stated that the cerebral ischemia occurs. Monitoring SjO_2 means

indirectly monitoring total cerebral oxygen with low sensitivity but high specificity in detection of cerebral ischemia.

1.2.1.2. Near infrared reflectance spectrum (NIRS): This is non invasive and maybe used to continuously monitor the brain tissue oxygen on multiple area of cerebral surface. This is based on transformation and absorption of near infrared radiation (700 – 1.00 nm) at difference wavelengths when it goes through tissues. NIRS results is affected by many factors to the tissue's absorption including thickness of cranium, myelin shell, cerebrospinal fluid, surrounding light and modifications of extracerebral blood flow.

1.2.2. Direct monitoring methods of brain oxygen

1.2.2.1. Measure the brain tissue oxygen pressure (PbtO₂): Pressure O₂ brain parenchyma according to Clark principle: $2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2 \leftrightarrow 2\text{H}_2\text{O}_2 \leftrightarrow 4\text{OH}^- + 4\text{e}^-$. Oxygen from extracellular space diffuses through polyethylene membrane to the electrode's electrolysis chamber. In the electrolysis chamber, O₂ is converted OH⁻ at negative cathode (gold) making a representative value for measured amount of O₂. PbtO₂ value provided by small electrodes represents amount of O₂ released in the interstitial fluid and corresponding to amount of oxygen available at cellular level. In the clinic, these small electrodes area usually placed into the brain's frontal lobe. It is better to select the right hemisphere, unless a big hurt was seen on CT scan film or skull was broken or chapped skin is impossible to place, the left frontal lobe will be selected. O₂ sensitive are is 29 to 35mm under cerebral surface, in the white matter. Monitoring PbtO₂ enables direct measurement of oxygen pressure of a brain parenchyma area in a specific brain region

to evaluate supply and release of brain oxygen, which is significant to discover secondary lesions due to ischemia or microvascular hypoperfusion. More and more evidences indicate that low value of P_{btO_2} is related to cerebral tissue hypoxia and poor outcome.

1.2.2.2. Microdialysis: It is a neuromonitoring method by using capillary techniques to sample endogenous substances in the tissue of the brain. Components of the substances in the microdialysis chambre will reflect envirement of extracellular space, provide information on pathophysiological progress after TBI. An major restriction of microdialysis lies in change of result depending on the probe position (in the injured tissue, normal tissue or twilight region) that leads to arguments about ideal position of the probe.

1.3. Treatment cerebral tissue hypoxia in the TBI:

1.3.1. Sedation and muscle relaxant: Adequate sedation reduce ICP increase; consumption of O_2 , rate of oxygen metabolism and production of CO_2 , decreasing risk of cerebral tissue hypoxia.

1.3.2. Artificial ventilation: It is important to avoid hypoxemia, hypocapnie and to assure $SpO_2 > 95\%$ or $PaO_2 > 90$ mmHg. To avoid possibility of cerebral ischemia, $PaCO_2$ should be kept from 30-35 mmHg.

1.3.3. Hemodynamic treatment:

* *Control ICP:* target is to keep ICP < 20 mmHg.

* *Maintain CPP:* Studies provided proof about CPP as a valid monitoring parameter in treatment for severe TBI patients and it is essential to keep CPP 50-60 mmHg to prevent cerebral tissue hypoxia.

1.3.4. Osmotic diuretic: Its main action mechanism is to move water from intercellular space to the intravascular in order to increase the blood volume, to decrease blood viscosity that results in decreased SVR and decreased ICP.

1.3.5. Barbituric therapy: Barbituric therapy reduces brain oxygen metabolism (CMRO₂) and also CBF, which leads to decreased CBV and ICP.

1.3.6. Hypothermia: Dropping body temperature moderately (30 - 34°C) proclaimed its effect of cell protection after total brain anemia. The hypothermia reduces influence of total anoxic brain, production of glutamate and prevent ATP declination.

1.3.7. Decompressive craniectomy: Opening the skull is able to clearly improve the brain compliance and to control ICP more easy. Surgical outcomes are in direct proportion with consciense status at the time of surgery. Unnecessary delay should be avoided on surgery to remove the mass.

Chapter 2: OBJECT AND METHOD

2.1. Object of the research

2.1.1. Criteria to select patients: TBI patients has GCS ≤ 8 after injury and age 16 - 65.

2.1.2. Criteria to eliminate patients

- * Sufferers of deep coma with GCS = 3, both sides mydriasis.
- * Sufferer of severe multitrauma (ISS) ≥ 25 .
- * Sufferers of chronic diseases: COPD, cardiovascular disease.

* Impossible to place PbtO₂catheter: skull is broken and sunk largely and complicatedly; scalp is lost; scalp area where is intended to place is infected.

* Being suffering from coagulation disorder, previously took anticoagulation.

2.2. Method of research

2.2.1. Research design: Clinical study with control groups are conducted at Intensive Care Ward – Department of Aneasthesia and Critical Care, Viet Duc Hospital from 05/2013 – 2/2015.

2.2.1.2. Calculate sample size

* *Calculating sample size for the research to find correlation between two continuous variables (targets 1 and 2):* Use an available spreadsheet to select sample power (power) = 90% and error type I (α) = 0.05 with $r = 0.50$ (close correlation according to a previous study) minimal quantity of patients is $n = 37$. In these two targets, our research was conducted with 41 TBI patients.

* *Calculating sample size for clinical trial research, comparison and control group (for target 3):* According to reference to a previous intervention research, minimal sample size to find difference between two groups is calculated in the formula:

$$n = \frac{[Z_{\alpha/2} \cdot \sqrt{2\bar{p}(1-\bar{p})} + Z_{\beta/2} \cdot \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{\Delta^2} = 38 \text{ patients}$$

With this target, our research was conducted with 76 patients, of whom 38 patients are in group of combined PbtO₂ and ICP monitoring and 38 patients are in group of ICP monitoring.

2.2.1.2. Research facilities

* Monitoring PbtO₂: Licox catheter and Integra™ Licox® Brain Tissue Oxygen Monitoring.

* Monitoring ICP: catheter and ICP Camino Integra.

2.2.2. Primary evaluation criteria in the research

* *Determine correlation of PbtO₂ with ICP, CPP and treatment result:* Find correlation (r) between common average of PbtO₂ and ICP and CPP for the first 24 hours and during monitoring after inserting catheter to measure PbtO₂; correlation (r) between PbtO₂ value and ICP and CPP in 2 groups: survivor and death; poor outcome and good outcome; correlation between low PbtO₂ ≤ 10 mmHg and treatment result.

* *Assess prognostic role of PbtO₂ in the severe TBI:*

- Find risk factors (OR) and independent risk factors (OR revised) of death and poor outcome in the severe TBI: low PbtO₂ value at different thresholds (< 5, 10 and 15 mmHg); time of low PbtO₂ prolonged differently (>30 minutes, > 4hrs and > 12hrs); purely low PbtO₂ value or combined with different levels of ICP and CPP; brain tissue oxygen response (TOR).

- Find prognostic features of death (Sp, Sn, PPV, NPV, ROC) of PbtO₂ value at various low value thresholds.

* *Evaluate results of protocol treatment based on PbtO₂ guidance:* Comparing the results between the group of severe TBI patients who

were treated based on the PbtO₂ guidance protocol in combine with ICP and the control group who was treated according to ICP guidance protocol) based on the following criteria: rate of mortality and survival; good and poor outcomes based on DRS or GOS scale at the time of 6 months after TBI; GCS score, duration of mechanical ventilation, respiratory state after moving out the intensive care ward, local complications (bleeding, infection).

2.2.4.Steps of research conducting

2.2.4.1. Common treatment: All severe TBI patients who were returned to the intensive care ward and had enough selection criteria for the study were treated according to a common protocol before being intervened by placing a catheter to monitor PbtO₂ or ICP, including: artificial ventilation, analgesia sedation, patients posture, body temperature control, anti-convulsants. Place and monitor the continuous invasive artery blood pressure, monitor the central venous pressure as directed.

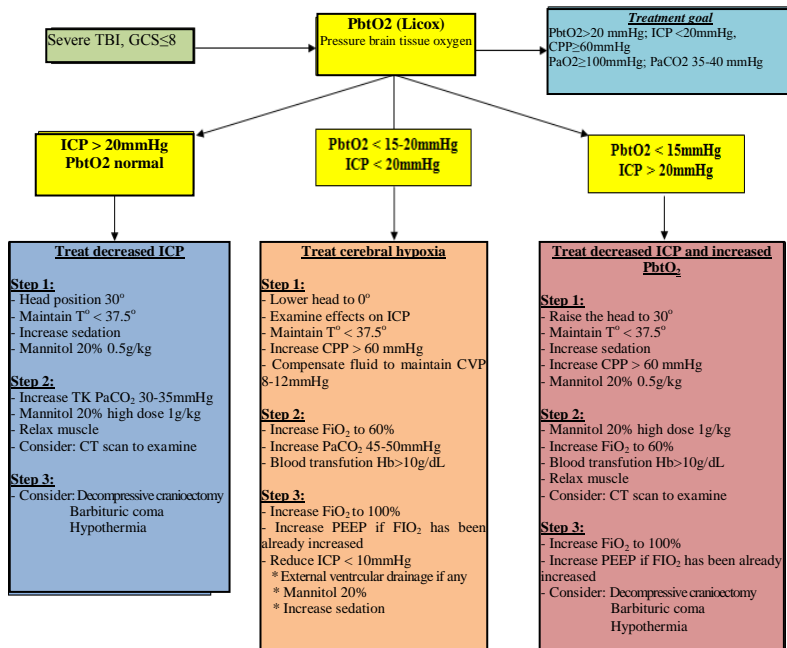
* *Method of identifying study groups (for target 3):* All patients of the two groups were selected in the same period of time. The monitoring equipment and medical staff, attending doctors as well as treatment methods, care operations have been not changed during the study. Treatment protocol based on the guidance of ICP in severe TBI patients was also like before PbtO₂ monitoring.

* Patients were inserted with a catheter to monitor PbtO₂ and ICP according to a sterile process as other surgical operations in the hospital.

2.2.4.2. Protocol treatment guidance base on PbtO₂ and ICP

* To eliminate interference caused by minor trauma on placing the catheter to monitor PbtO₂, PbtO₂ data just start recording and adjustment 2 hours after the end of the catheter placement.

* All the patients in the study were treated according to the treatment protocol guided by Brain Trauma Association 2007 to achieve a treatment goal: PbtO₂ 20 – 35 mmHg, ICP < 20 mmHg, CPP ≥ 60 mmHg, PaO₂ > 100 mmHg and PaCO₂ 35 - 40 mmHg.



2.2.6 Study indicators

a- Risk factors of the secondary lesions: age, GCS, ISS, critical lesions on CT scan and classification of diffuse lesions by Marshall category, hypotension and hypoxia when being hospitalized.

b – Indicators to be monitored for hours: ICP, CPP, PbtO₂, HATB, T°, SpO₂, cardiac frequency.

c- Indicators to be monitored every day: arterial blood gas, electrolytes and sugar paper, the frequency of interventions, Tissue Oxygen Response test – (TOR).

d- Criteria to assess the treatment results:

2.2.8. Statistics: Research data were processed on SPSS 16.0.

Chapter 3: RESULT

3.1. Correlation between PbtO₂ and ICP, CPP and treatment result

3.1.1 Some common feature: Most patients are young and in the working age. The percentage of men make up the majority (82.9%). Average ISS at the time of hospitalization is relatively low (<16).

3.1.2 Lesions distribution on CT scan film: The injuries which are the most popular and high percentage are subarachnoid heamorrhage (80.5%), multifocal cerebral contusion (44.7%) and heamorrhage subudral (47.4%). The level IV according to the Marshall classification of diffuse injury are the most popular (70.7%).

3.1.3 Position of catheter placement to monitor PbtO₂: Most placements in the normal brain area where there are little or no vulnerability (accounting for 95.1%). The number of patients having skull opened to release press is majority (78.05%).

3.1.4 Correlation between $PbtO_2$ and ICP

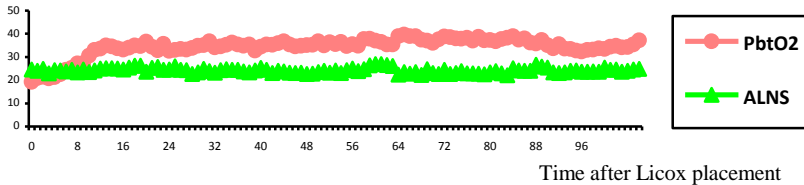


Chart 3.1: Trend of $PbtO_2$ and ICP

During the 5-day monitoring, the correlation between the value of $PbtO_2$ value and ICP average is low and opposite, with coefficient $r = -0.251$ (Spearman Correlation) with $p < 0.01$.

3.1.5 Correlation between $PbtO_2$ and CPP

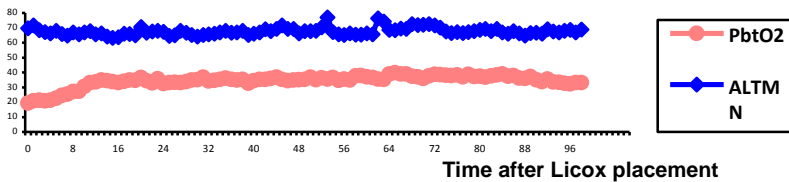
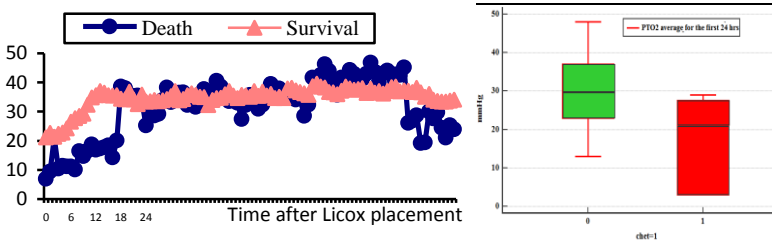


Chart 3.2: Trend của $PbtO_2$ and CPP

Correlation between 2 $PbtO_2$ value and average CPP value is slow and forward with coefficient $r = 0.226$ (Spearman Correlation) with $p < 0.05$.

3.1.7 Trend and distribution of PbtO₂ value on average for the first 24 hours between two groups of death and survival



Charts 3.3 and 3.4: Trend and distribution of PbtO₂ value between two groups of death and survival

PbtO₂ value for the first 24 hours after catheter placement, for the group of dead patients PbtO₂ has frequency of PbtO₂ value <10 mm Hg and time PbtO₂ <10 mm Hg prolonged (significant difference, p <0.05 (t - student)).

3.1.9 Correlation between PbtO₂ value and CPP in 2 groups of death and survival

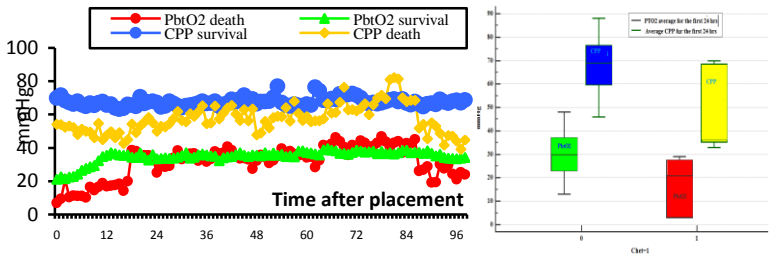


Chart 3.5 and 3.6: Trend and distribution of PbtO₂ value and CPP average for the first 24hrs between 2 groups of death and survival

Correlations between PbtO₂ value with average CPP in the death group is very closely and forward, with coefficient r = 0.791 (p <0.01) (Spearman Correlation).

3.1.10 Correlation between Low PbtO₂ value and treatment result

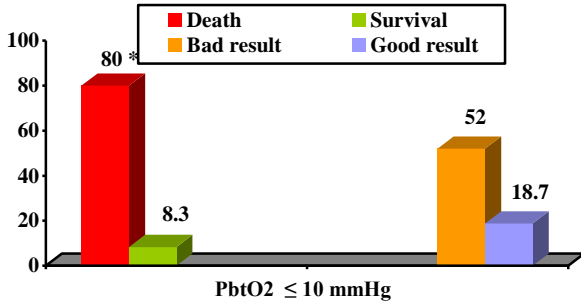


Chart 3.7. Frequency of low PbtO₂ value ≤ 10 mmHg and treatment result. (*) with $p < 0.05$.

The percent of patients with Low PbtO₂ values ≤ 10 mmHg was statistically different between the groups of death and survival (80.0% versus 8.3%; $p < 0.001$).

3.2 Prognostic role of PbtO₂ in monitoring severe TBI

3.2.1 Independent risk factors of the death in the severe TBI:

Table 3.1 Independent risk factors of the death

Risk factors	Odds ratio hiệu chỉnh(CI 95%)	P
After placement		
1. Low PbtO ₂ < 10mmHg after placement	20.9 (1.2 – 369.4)	< 0.05
2. Low PbtO ₂ < 15 mmHg and high ICP > 30 mmHg after placement	20.9 (1.2 – 369.4)	< 0.05
The first 24 hours after placement		
3. PbtO ₂ average low < 15mmHg and ICP average high > 30mmHg for the first 24 h	35.4 (1.2 – 1012)	< 0.05
Total 5 days monitoring after placement		
5. Low PbtO ₂ < 10 mmHg prolonging over 7hrs	44.0 (3.6 – 530.5)	< 0.01

Independent risk factors of the death include: Low PbtO₂ value < 10mmHg; low PbtO₂ value <15mmHg and high ICP > 30 mmHg after placement; average low PbtO₂ < 15 mmHg and average high ICP > 30mmHg for the first 24 hours and low PbtO₂ value < 10 mmHg prolonging over 7hrs during monitoring period.

3.2.2 Independent risk factors of bad treatment result

Table 3.2. Independent risk factors of the poor outcome

Risk factors	Odds ratio adjusted	P
Low PbtO ₂ < 15mmHg prolonging > 4 hrs	6.5 (1.1 – 38.1)	< 0.05

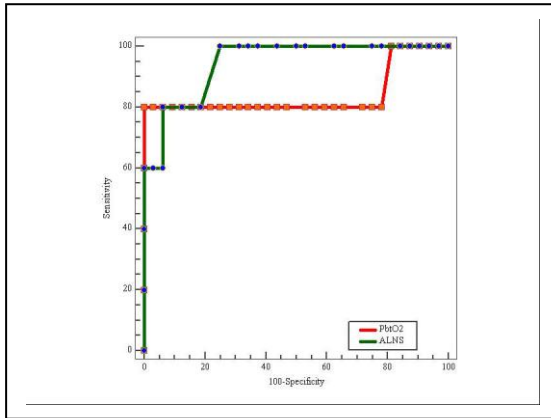
High risk factor of the poor outcome in treatment of severe TBI is related to low PbtO₂ value < 15mmHg prolonging over 4hrs.

3.2.3. Effective property of death prognosis of PbtO₂ value

Table 3.3. Effective property of death prognosis of PbtO₂ ≤ 10mmHg

Effective propertys of prognosis PbtO₂ ≤ 10mmHg	Value
Sensitivity	0.800
Specificity	0.916
Positive prediction value	0.571
Negative prediction value	0.967
False positive level	0.429
False negative level	0.033
Para-net ratio of positive test	8.53

Prognostic Effective propertys of PbtO₂ after placement is generally relatively high. Sensitivity and specificity at 0.80 and 0.916 respectively showed PbtO₂ is valuable for early detection of the risk of death in severe TBI patients.



Area under curve
of ICP = 0.945

Area under curve
PbtO₂ = 0.841
(p > 0,05)

Chart 3.8. Performance line of ROC of PbtO₂ and ICP.

3.3. Assessment on treatment efficiency according to guidance of PbtO₂

3.3.1. Some distribution properties in common between two groups:

Average age, proportion of men and women, ISS point, Glasgow point, rate of hypotension and hypoxia patients at the time of hospitalization between the two groups was not different with $p > 0.1$.

3.3.2. Lesions distribution on CT scan at the time of hospitalization:

The most frequent injury in the 2 groups was subarachnoid hemorrhage and statistically-unsignificant difference. The most popular diffuse injury by Marshall classification in the PbtO₂ group is level IV (68.5%) higher than the ICP group (42.1%) with statistical significance ($p < 0.05$).

3.3.3. Neuromonitoring parameters for 24 hrs between 2 groups

Table 3.4. Neuromonitoring parameters for 24 hrs between 2 groups

Neuromonitoring parameter	ICP group (n = 38) ($\bar{X} \pm SD$)	PbtO₂group (n = 38) ($\bar{X} \pm SD$)	P
ICP after placement	30.1 ± 21.8	24.1 ± 16.3	> 0.1
ICP average	24.8 ± 2.6	24.5 ± 0.9	> 0.1
ICP highest average	33.2 ± 19.1	26.3 ± 15.0	> 0.05
CPP average after placement	60.0 ± 19.7	71.2 ± 14.8	<0.01 [#]
CPP lowest average	61.9 ± 27.8	63.2 ± 14.9	> 0.1
CPP average	70.3 ± 3.4	66.4 ± 2.0	<0.01 [#]

In which: [#] p < 0.01

The average values of ICP at the times the between two groups are high (>20 mmHg) and the difference was statistically insignificant (p > 0.1). The average value of CPP in the ICP group is higher than the PbtO₂ group but above 60 mmHg and the difference was statistically significant (p < 0.001).

3.3.4. Treatment result between two groups:

- Mortality in PbtO₂ group is lower (13.1%) than ICP group (21.1%); GOS score ≥ 4 and DRS score ≤ 6 after six months (good outcome) in the PbtO₂ group are higher than ICP group (34.2% versus 26.3%), but the difference is not statistically significant (p > 0.1).

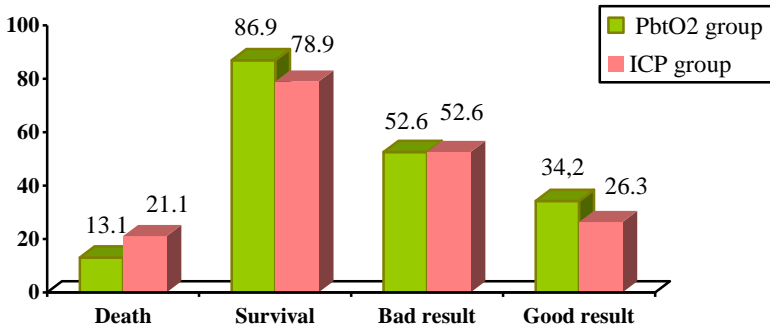


Chart 3.9. Treatment result after 6 months

Chapter 4: DISCUSSION

4.1. Threshold of PbtO₂ value in the TBI treatment

We found that when number of patients have low PbtO₂ value ≤ 10 mmHg prolonging > 1 hour, the higher death rate has statistical significance (80.0% versus 8.3%; $p < 0.001$). According to recommendation by Brain Injury Association, low PbtO₂ value threshold < 15 mmHg is at which the treatment result becomes worse in need of treatment intervention and some authors even called it a " ischemia threshold ". Author Oddo stated that threshold PbtO₂ < 20 mmHg is possibly considered to be a risk of cerebral tissue hypoxia and called as early treatment threshold for PbtO₂ value.

4.2. Interrelation between PbtO₂ and position of catheter placement

In our research, most patients has catheter placed to measure PbtO₂ in the normal brain area (accounting for 39/41 patients); of which 60.97% is in the right frontal lobe and 39.03% is in left frontal lobe. In this research, we chose to place catheter in the normal brain because such choice enables to evaluate oxygen status in the brain not only localizing in the cerebral hemisphere where the catheter is placed but also evaluating oxygen in the whole brain. Moreover, for the purpose of maintaining treatment threshold PbtO₂> 20 mmHg, it is possible to partially improve the cellular oxygen levels in the "twilight" parenchyma as well as in the uninjured parenchyma. This is also consistent with the results give by the author Ponce.

4.3. Correlation between PbtO₂ and ICP

Our results showed that the average values of PbtO₂ and ICP are not in correlation with each other ($r = -0.25$; $p < 0.05$) during monitoring process. The author Rohlwink also showed a weak correlation between PbtO₂ value and ICP value ($r = 0.04$); without a specific ICP threshold decisive to decreased PbtO₂.

4.4. Correlation between PbtO₂ and CPP

The relationship between the PbtO₂ value and CPP value in all the study patients is only a weak correlation ($r = 0.226$; $p < 0.05$). However, statistical relations with very close and forward correlation are determined in the group of dead patients ($r = 0.79$; $p < 0.01$).

Marin-Caballo also showed that PbtO₂ is closely correlated to the CPP at threshold <60 mmHg ($r = 0.50$; $p < 0.01$). A number of mechanisms such as reduced brain oxygen diffusion (due to microcirculation disorders, interstitial edema) may reduce brain tissue oxidation explaining why PbtO₂ may decrease while PaO₂ and CBF remains normal.

4.5. PbtO₂ value in the death prognosis

Our research shows that two independent risk factors of mortality in severe TBI patients after placement are low PbtO₂ ≤ 10 mmHg after placement (OR = 20.9), low PbtO₂ value <15 mmHg in collaboration with increased ICP > 25 mmHg after placement (OR = 20.9). For the first 24hrs, we found the only one independent risk factors of mortality after severe TBI remaining is average low PbtO₂ <15 mmHg for the first 24 hours in collaboration with average ICP value > 30 mmHg (OR = 35.4) 24 hours for the first. Similarly, during the 5 days monitoring after placement, it is shown that only one independent risk factor of mortality remaining is low PbtO₂ <10 mmHg prplonging over 7 hours (OR = 44.0). Van den Brink also showed that the extent and duration of deep declination of PbtO₂ e is an independent risk factor for treatment result of TBI patients after 6 months. Thus, we found that independent risk factors to treatment result is low level of PbtO₂ value (≤ 10 mm Hg) and both prolonged time of cerebral tissue hypoxia (low PbtO₂ ≤ 10 mmHg prolongs at least 7 hours) .

4.6. PbtO₂ value in the poor outcome prediction

Our research shows that only independent risk factors of PbtO₂ in relation with poor outcome in the severe TBI patients is low PbtO₂ value <15 mmHg prolonging over 4hrs (OR = 6.5; p <0.05). Manoley-Wilensky also showed that cerebral tissue hypoxia (Low PbtO₂ ≤ 10 mmHg and prolonged at least 15 minutes) is an independent risk factor of poor outcome (OR = 4.0).

4.7. Effective property of death prognosis of PbtO₂.

Effective prognostic properties of PbtO₂ value ≤ 10 mmHg after catheter placement in predicting the morality of TBI patients m with an area under the performance line is large (0.841) suggesting good accuracy of fatal prognosis. Clinical practice shows that if the PbtO₂ value threshold is too low (<5 mm Hg), a window space in patient treatment will biomitted so as to recover the function of brain cells as well as the survival chance of the patients . Therefore, using a higher value threshold (PbtO₂ ≤ 10 mmHg) is not only valuable for the treatment result prediction but also helpful to screening, early detection of TBI patients at high risk of death.

4.8. Evaluate treatment result based on PbtO₂ guidance

Our research showed that the group of patients treated on PbtO₂ based guidance in combination with ICP tended to reduce mortality by 10% (13.1% versus 21.1%) and nearly 8 % rate of patients with good outcomes (GOS ≥ 4) after 6 months (34.2% versus 26.3%) compared with the group of patients treated according to ICP / CPP

based guidances. However, this result has not really showed that this difference was statistically significant between two groups ($p > 0.05$). These research results also tend to be the same of the authors in the world. Moreover, with serious degree of initial injury (GCS < 8) in severe TBI patients, the difference in treatment results is sometimes very small, thus requiring a randomized comparison study with greater size of patients that will possibly enable clarifying the reliability of PbtO₂ based treatments.

CONCLUSION

Studying 41 severe TBI patients who are monitored PbtO₂, we gained the following outcomes:

1. Correlation between PbtO₂ with ICP, CPP and treatment results:

- PbtO₂ value and ICP value correlate each other at weak level ($r = -0.251$; $p < 0.01$) during monitoring process.

- Relationship between PbtO₂ value and CPP value in all the studied patients only correlates at weak level ($r = 0.226$; $p < 0.05$). Nevertheless, this correlation is very close and forward in the group of dead patients ($r = 0.79$; $p < 0.01$); in the patients with poor outcome, this correlation is also close ($r = 0.501$ and $p < 0.01$).

- Low PbtO₂ value ≤ 10 mmHg prolonging > 1 h for the first 24 hours in combination with increased rate of death is statistically significant (80% patients in the death group and 8.33% patients in survival group; $p < 0,05$).

2. Prognostic value of PbtO₂:

- For death group: independent risk factors is low PbtO₂ value < 10mmHg after placement or low PbtO₂ value < 15 mmHg in coordination with increased ICP > 30 mmHg after placement; average PbtO₂ value < 15 mmHg in coordination with average ICP > 30 mmHg for the first 24 hours and low PbtO₂ < 10 mmHg prolonging over 7 hours during the monitoring process.

- For poor outcome: there is 1 independent risk factor that is low PbtO₂ < 15mmHg prolonging over 4hrs.

3. Evaluate treatment efficiency: Treatment protocol on the PbtO₂/ICP based guidance tends to reduce mortality and increase number of patients with good outcome after 6 months in comparison with conventional treatment protocols on the ICP/ICP based guidance. However, this difference has not been statistically significant ($p > 0.05$).