

ARTYKUŁ POGŁĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 27.06.2017 • Zaakceptowano/Accepted: 25.09.2017

© Akademia Medycyny

Płynoterapia w urazach ośrodkowego układu nerwowego

Fluid therapy in patients with traumatic brain injury

Wojciech Dąbrowski, Ziemowit Rzecki, Edyta Wilczyńska

Katedra i I Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie



Streszczenie

Płynoterapia jest jedną z podstawowych metod leczenia chorych z urazem czaszkowo-mózgowym. Właściwy dobór płynu infuzyjnego pozwala nie tylko utrzymać prawidłowe krążenie mózgowe, lecz także może ograniczyć rozwój obrzęku mózgu. Celem pracy była analiza zasad leczenia płynami chorych po urazach czaszkowo-mózgowych. W pracy przedstawiono współczesne poglądy dotyczące zasad leczenia płynami oraz wyboru właściwego płynu. *Anestezjologia i Ratownictwo 2017; 11: 436-443.*

Słowa kluczowe: uraz czaszkowo-mózgowy, płynoterapia, krystaloidy, koloidy

Abstract

Fluid therapy plays crucial role in patients with traumatic brain injury (TBI). An adequate choice of fluid can improve and maintain cerebral circulation and reduce posttraumatic brain edema. The purpose of this study was to analyse the main rules of fluid therapy. We also discuss a recommendation of fluid therapy for patients with TBI. *Anestezjologia i Ratownictwo 2017; 11: 436-443.*

Keywords: traumatic brain injury, fluid therapy, crystalloids, colloids

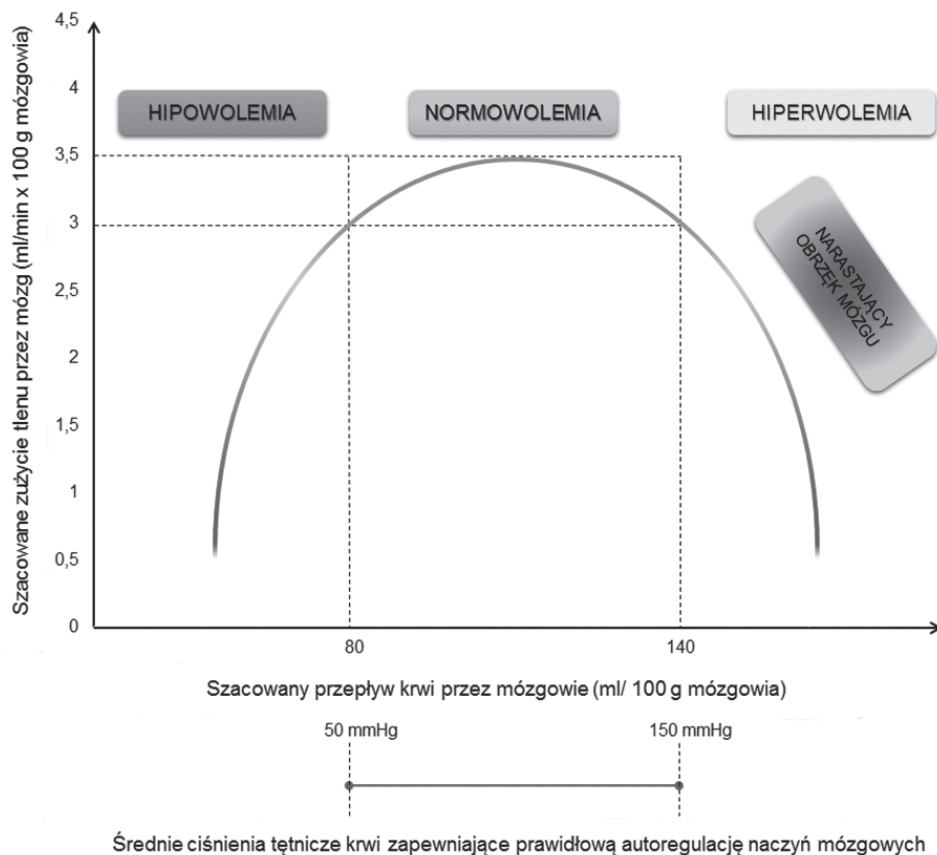
Płynoterapia jest jedną z podstawowych metod leczenia chorych we wstrząsie hipowolemicznym wikłającym uraz wielonarządowy. Głównym celem płynoterapii jest wyrównanie pourazowych zaburzeń krążenia krwi warunkujące prawidłowe dostarczenie tlenu do ważnych dla życia narządów, w tym do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). U zdrowych osób prawidłowy przepływ krwi przez OUN waha się w granicach 80-140 ml krwi/100 g mózgowia (około 15% objętości wyrzutowej mięśnia sercowego) i jest regulowany poprzez zmiany napięcia mięśniówki naczyń mózgowych oraz przepuszczalnością bariery krew-mózg (BBB – blood-brain barrier) (rycina 1). BBB warunkuje zachowanie równowagi pomiędzy objętością wewnątrznaczyniową, a pozanaczyniową.

Uszkodzenie BBB w przebiegu urazu mózgu (TBI – traumatic brain injury) zwiększa jej przepuszczalność prowadząc w pierwszej fazie do obrzęku okołonaczyniowego, a następnie rozwoju obrzęku cytotoksycznego mózgu. Zaburzenia te w znacznym stopniu zależą od osmolalności (całkowita liczba moli substancji osmotycznie czynnych rozpuszczonych w 1 kg rozpuszczalnika, która w warunkach fizjologicznych waha się w granicach 280 – 300 mOsm/kg H₂O) oraz od ciśnienia tętniczego krwi [1,2]. Komórki OUN są szczególnie wrażliwe na zmiany obu wymienionych czynników, aczkolwiek nagłe zmiany ciśnienia tętniczego krwi są lepiej tolerowane przez mózg niż zmiany osmolalności. Szybki spadek osmolalności osocza powoduje wzrost zawartości wody w OUN pro-

wadząc do obrzęku mózgu [1,3,4]. Z tego też powodu u chorych leczonych z powodu TBI nie zaleca się stosowania hipotonicznych roztworów, które zwiększają wewnątrzmożgową zawartość wody nasilając pourazowy obrzęk mózgu [5]. Zmiana osmolarności (liczba moli substancji osmotycznie czynnych w 1 litrze roztworu) surowicy krwi o 1 mOsm/L zwiększa różnicę ciśnień po obu stronach BBB o 19 mmHg [6]. A zatem nawet niewielkie zmniejszenie osmolalności osocza z 288 do 280 mOsm/kg H₂O nasila obrzęk mózgu zwiększając jego objętość o około 3%, co prowadzi do zmniejszenia wewnątrzczaszkowej objętości krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF – cerebro-spinal fluid) o około 30% (zgodnie z regułą Morno-Kelly) [7]. Warto przy tym podkreślić, że nie ma jak dotąd idealnego roztworu, który mógłby być bezpiecznie sto-

sowany w przypadkach TBI. Większość stosowanych powszechnie płynów infuzyjnych wykazuje działanie hipotoniczne (tabela I), bowiem składniki roztworów krystaloidowych w osoczu krwi są tylko częściowo aktywne, zaś ich współczynnik osmotyczny wynosi 0,92 [8]. Obserwacje kliniczne wykazały różną dynamikę i rozkład płynów u chorych hipowolemicznych i normowolemicznych [9].

Zastosowanie roztworów hipotonicznych zwiększa pozanaczyniową zawartość wody u chorych poddanych planowym operacjom bez względu na podaną objętość płynów w okresie okołooperacyjnym, podczas gdy płyny izotoniczne o osmolarności zbliżonej do 300 mOsm/l nie wykazują tego efektu (tabela II) [10,11]. Wydawać się zatem może, że hipertoniczne roztwory krystaloidów są bezpieczne i nie powinny zwiększać



Rycina 1. Zależność pomiędzy wypełnieniem łożyska naczyniowego, przepływem krwi przez mózgowie a szacunkowym zużyciem tlenu przez mózóg

Figure 1. A relationships between vascular filling, cerebral blood flow and estimated cerebral oxygen consumption

objętości wody wewnątrzmożgowej. Leczenie stężonym roztworem soli jest często stosowane u chorych z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym (ICP – intra-cranial pressure). Podanie stężonego roztworu soli istotnie poprawia krążenie mózgowe, a przez to dostarczenie tlenu do OUN oraz zmniejsza obrzęk mózgu [12-14]. Porównanie przeciwobrzękowego działania hipertonicznego roztworów soli z mannitolem wykazało większą jego skuteczność w obniżeniu ICP oraz lepszą poprawę perfuzji mózgowej, przy zachowaniu porównywalnych wartości osmolarności surowicy krwi [15,16]. Podkreślić przy tym należy, że podanie 23,4% roztworu soli powoduje przeszło 50% redukcję ICP [16]. Badania eksperymentalne wykazały również, że hipertoniczny roztwór soli istotnie zmniejsza uszkodzenie struktur OUN redukując liczbę hipertroficzných astrocytów, sprzyja poprawie reologii krwi przepływającej przez naczynia mózgowe oraz zmniejsza indukowaną urazem odpowiedź immunologiczną [14]. Zwiększenie stężenia sodu w osoczu krwi

chorych z TBI jest jednym z czynników łagodzących odpowiedź zapalną spowodowaną nie tylko samym urazem, lecz także wywołanymi przez uraz uogólnionymi zaburzeniami elektrolitowymi [12,17,18]. Istotny spadek stężenia sodu we krwi obserwuje się bowiem u 46% chorych w 1-2 dobie po TBI [17]. Podanie stężonych roztworów soli obniża ICP, poprawia przepływ krwi oraz dostarczenie tlenu do OUN zmniejszając śmiertelność w grupie chorych z ciężkimi TBI [19]. Badania kliniczne nie do końca są jednak zgodne i nie potwierdzają jednoznacznie korzyści wynikających z zastosowanie stężonych roztworów soli. Analiza wielośrodkowych obserwacji nie potwierdziła istotnego zmniejszenia powikłań i śmiertelności w okresie 6-ciu miesięcy po TBI u chorych otrzymujących stężone roztwory soli w porównaniu z grupą otrzymującą 0,9% NaCl [20]. Warto w tym miejscu zaznaczyć, że podanie roztworów stężonego chlorku sodu sprzyja rozwojowi kwasicy hiperchloremicznej oraz uszkodzeniu nerek, co znacząco pogarsza końcowy wynik leczenia [21].

Tabela I. Skład najczęściej stosowanych płynów infuzyjnych z uwzględnieniem sumy silnych jonów (SID) oraz osmolarności i osmolalności

Table I. A comparison of the most popular crystalloid solutions, their strong anion difference (SID), osmolality and osmolality

SKŁAD PŁYNU		0,9% NaCl	Roztwór Ringera	Mleczanowy roztwór Ringera	PWE	Plasmalyte	Optylyte	Sterofundin ISO	Sterofundin
Na ⁺ (mmol/l)		154	147	130	141	140	141	145	140
Cl ⁻ (mmol/l)		154	156	109	109	98	109	127	106
Ca ²⁺ (mmol/l)		–	2,2	3	2	–	2	2,5	2,5
Mg ²⁺ (mmol/l)		–	–	–	1	1,5	1	1	1
K ⁺ (mmol/l)		–	4	4	5	5	5	4	4
Aniony organiczne	mleczan	–	–	28	–	–	–	–	45
	cytrynian	–	–	–	3	–	3	–	–
	octan	–	–	–	34	27	34	24	–
	jabczan	–	–	–	–	–	–	5	–
	glukonian	–	–	–	–	23	–	–	–
SID		0	0	28	43	50	43	29	45
pH		4,5 – 7	5 – 8	5 – 7	5,5 – 7,5	4 – 8	5,5 – 7,5	5,1 – 5,9	4,5 – 7,5
osmolarność <i>in vitro</i> (mOsm/l)		308	309	273	295	295	295	309	299
osmolalność <i>in vivo</i> (mOsm/kg H ₂ O)		285	286	256	273	273	273	286	277

Tabela II. Stosowane roztwory soli hipertonicznej [11] w odniesieniu do 15% mannitolu

Table II. Comparison of different hypertonic saline solution and 15% mannitol

Płyn	0,45% NaCl	0,9% NaCl	3% NaCl	5% NaCl	7,5% NaCl	10% NaCl	23,4% NaCl	29,2% NaCl	15% mannitol
Zawartość Na ⁺ (mmol/l)	77	154	513	855	1283	1712	4004	5000	–
Zawartość Cl ⁻ (mmol/l)	77	154	513	855	1283	1712	4004	5000	–
Osmolarność (mOsm/l)	154	308	1026	1710	2566	3424	8008	10000	832

Ostra niewydolność nerek (AKI – acute kidney injury) jest jednym z najpoważniejszych powikłań leczenia TBI. Rozwija się ona w pierwszym tygodniu leczenia u 9 – 23% chorych, przy czym znacznie częściej występuje u chorych z ciężkim urazem mózgu oraz u osób w podeszłym wieku [22,23]. Istotnym jest również ścisła zależność pomiędzy rozwojem AKI a dobowym bilansem płynów, który jest uważany na niezależny czynnik pogarszający 30-dniowe rokowanie u chorych z ICP powyżej 20 mmHg [23]. Z tego też powodu zaleca się rozważne stosowanie stężonych roztworów chlorku sodu oraz hipertonicznych krystaloidów we wczesnym okresie leczenia TBI [24].

Roztwory koloidowe charakteryzują się dużą, nierozpuszczalną cząsteczką, która nie przenika przez błonę półprzepuszczalną i utrzymuje się w łożysku naczyniowym wbrew gradientowi stężeń. Działanie koloidów zależy od wielkości cząsteczki i składu elektrolitowego, przy czym efekt objętościowy po ich przetoczeniu jest znacząco większy, niż przetoczona objętość. Spośród wielu roztworów koloidowych najczęściej używane w Polsce są roztwory albumin, żelatyny oraz roztwory hydroksyetylowanej skrobi.

Zastosowanie roztworów albumin w resuscytacji płynowej chorych z TBI budzi liczne kontrowersje i nie jest jednoznacznie zalecane. Wieloośrodkowe badania wykazały znamienne większą śmiertelność u chorych otrzymujących 4% roztwór albumin w pierwszych dwóch dobach leczenia [25]. Podanie wymienionego roztworu albumin redukowało konieczność stosowania krystaloidów, jednak 28 dniowa, sześciomiesięczna oraz roczna śmiertelność była prawie dwukrotnie wyższa w grupie chorych leczonych albuminami, którzy w dniu przyjęcia zostali określani w punktacji GCS (Glasgow Coma Score) na 3-8 punktów. Leczenie 4% roztworem albumin sprzyjało również zwiększonemu ICP oraz częstszym interwencjom mającym na

celu jego obniżenie [26]. Istotny wzrost ICP wynikał ze zwiększonego przesiąkania cząsteczek albumin przez uszkodzoną BBB do przestrzeni pozanaczyniowej, co nasilało obrzęk mózgu i przedłużało jego leczenie. Z tego też powodu roztwory albumin nie są zalecane u chorych leczonych z powodu TBI.

Żelatyny są półsyntetycznymi koloidami produkowanymi z bydłowego kolagenu o średniej masie cząsteczkowej 30-35 kDa. Zastosowanie żelatyn w resuscytacji płynowej u chorych leczonych z powodu TBI jest słabo udokumentowane. Ograniczone użycie żelatyn w leczeniu hipotensji pourazowej wiązane jest z indukowaną przez nie reakcją anafilaktyczną oraz prawdopodobieństwem zaburzeń krzepnięcia [27]. Badania kliniczne nie potwierdziły jednak istotnego działania żelatyn na procesy krzepnięcia krwi [28]. Meta-analiza doniesień omawiających skutki uboczne reakcji anafilaktycznej u chorych leczonych tymi preparatami, co znacząco ogranicza ich zastosowanie [29]. Reakcji tej towarzyszyć może uniesienie odcinka ST połączone ze zwiększonym ryzykiem zatrzymania akcji serca [30]. Warto przy tym podkreślić, że TBI sprzyja *per se* zaburzeniom rytmu serca, zaś zależność ta jest powszechnie znana jako interakcja mózg-serce [31]. Można zatem uważać, że zastosowanie omawianych roztworów nie jest całkowicie bezpieczne. Jednoznaczne określenie korzyści i niebezpieczeństw związanych z leczeniem preparatami żelatyn chorych z TBI wymaga jednak dodatkowych obserwacji.

Roztwory hydroksyetylowanej skrobi są płynami zawierającymi cząsteczki o masie od 70 do 670 kDa. W warunkach fizjologicznych roztwory te wykazują działanie osmotycznie czynne zwiększając objętość osocza, a przez to poprawiają funkcję hemodynamiczną mięśnia sercowego oraz perfuzję trzewną [32]. Wynikające z podania koloidów zwiększenie ciśnienia

onkotycznego redukuje obrzęk mózgu i znacząco poprawia przepływ mózgowy poprzez zwiększenie średniego ciśnienia tętniczego krwi [33]. Badania eksperymentalne wykazały także redukcję liczby nieodwracalnie uszkodzonych neuronów w mózгах myszy oraz porównywalne do grupy leczonych krystaloidami 7-dniowe przeżycie [33]. Uszkodzona bariera naczyniowa, zwłaszcza BBB nie sprzyja jednak podawaniu roztworów hydroksyetylowanej skrobi. Wyznaczenie cząsteczek hydroksyetylowanej skrobi sprzyja, podobnie jak i w przypadku albumin, zwiększaniu wewnątrzmożgowej objętości wody nasilając obrzęk mózgu. Zastosowanie roztworów hydroksyetylowanej skrobi nie jest zatem zalecane u chorych leczonych z powodu TBI. Ponadto podanie hydroksyetylowanej skrobi zwiększa ryzyko AKI [21], co znacząco ogranicza zastosowanie tych roztworów w przypadkach TBI. Nie bez znaczenia jest także wpływ koloidów na układ krzepnięcia. Zastosowanie koloidów obniża poziom czynnika krzepnięcia VII i VIII oraz indukuje dysfunkcję czynnika von Willibranda, szczególnie u chorych z grupą krwi "0" [28,34,35]. Z tych też powodów zastosowanie roztworów koloidowych w odniesieniu do krystaloidów nie przynosi większych korzyści w TBI.

Krystaloidy są roztworami zawierającymi małe, rozpuszczalne w wodzie cząsteczki, które łatwo dyfundują przez błony półprzepuszczalne. Z tego też powodu ich redystrybucja w organizmie jest bardzo dynamiczna i ściśle podlega prawom fizyki. Wykazano, że dożylny wlew izotonicznego roztworu chlorku sodu zwiększa objętość przestrzeni pozanaczyniowej już 30 min po podaniu [32]. Niekontrolowany wlew krystaloidów istotnie zwiększa zawartość wody w uszkodzonym mózgu prowadząc do jego obrzęku [36]. Zastosowanie zbilansowanych roztworów krystaloidowych wydaje się być przy tym bezpieczniejsze i pozbawione ryzyka rozwoju kwasicy hiperchloremicznej w pierwszych dwóch dniach leczenia, niż podanie izotonicznego roztworu 0,9% NaCl [37]. Znaczenie ma też szybkość infuzji krystaloidów. Badania eksperymentalne wykazały, że powolne lub wieloetapowe leczenie płynami istotnie zmniejsza ryzyko rozwoju pourazowego obrzęku mózgu świń [38]. Można zatem stwierdzić, że leczenie płynami chorych z TBI powinno uwzględniać nie tylko rodzaj zastosowanego płynu, lecz także szybkość jego podawania.

Leczenie płynami chorych z TBI powinno także uwzględniać rodzaj zastosowanego anionu organicznego. Niektóre roztwory krystaloidów zawierają

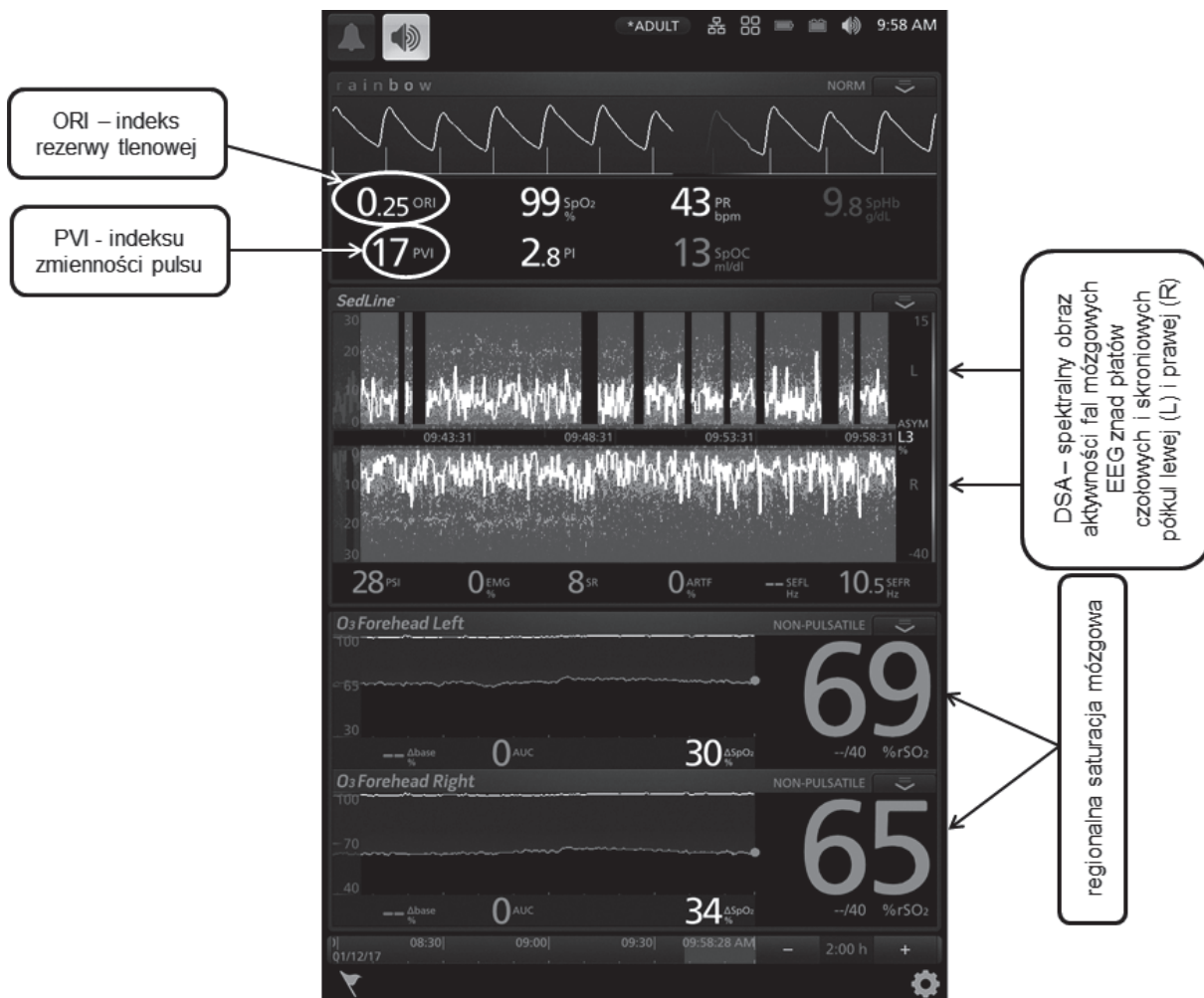
bowiem cytrynian, który może zmniejszać krzepliwość krwi prowadząc do rozwoju nowych ognisk krwotocznych lub zwiększenia objętości już wynaczynionej do mózgu krwi. Warto przy tym zaznaczyć, że cytrynian jest jednym z metabolitów cyklu Krebsa. U chorych leczonych z powodu izolowanego TBI zaburzenia krzepnięcia krwi mogą rozwinąć się niezależnie od stosowanego leczenia [39]. Indukowane urazem zaburzenia krzepnięcia oraz związane z nimi krwawienia obserwuje się w 59% przypadków izolowanego TBI, przy czym istotnie częściej występują one u chorych z urazem parenchymy oraz w podeszłym wieku. Patologia ta wydłuża nie tylko czas leczenia chorych, lecz przede wszystkim znacząco zwiększa śmiertelność. Czynnikiem nasilającym pourazowe zaburzenia krzepnięcia mogą być też środki wpływające na krzepliwość krwi, dlatego też stosując krystaloidy należy zwrócić uwagę na zawartość anionów organicznych.

Obiecującym wydaje się być zastosowanie krystaloidów zawierających mleczan sodowy. Badania kliniczne wykazały, że zastosowanie mleczanowego roztworu zawierającego 504,15 mmol/l sodu oraz 504,15 mmol/l mleczanów zmniejsza częstotliwość wzrostu ICP o 50%, objętość płynów niezbędnych do stabilizacji układu krążenia oraz nieznacznie poprawia końcowy wynik leczenia [40]. Zastosowanie mleczanów może mieć także korzystny wpływ na bilans energetyczny komórki nerwowej podczas TBI. Badania eksperymentalne wykazały znamienne mniejszą redukcję adenylo-3-fosforanów (ATP) w mózgowiu gryzoni, istotną poprawę funkcji mitochondriów oraz redukcję obszaru uszkodzenia, co ma kluczowe znaczenie dla leczenia TBI [41-43]. Podkreślić przy tym należy, że pozakomórkowe mleczań stanowią dobrze udokumentowane źródło energii dla komórek ośrodkowego układu nerwowego. Z tego też powodu obiecującym wydaje się być zastosowanie hipertonicznych roztworów mleczanowych.

Właściwe leczenie płynami chorych z TBI wymaga ścisłego monitorowania wypełnienia łożyska naczyniowego, parametrów hemodynamicznych oraz wymiany gazowej. Spośród wielu parametrów najbardziej przydatne wydaje się być monitorowanie zmienności objętości wyrzutowej (SVV – stroke volume variation), zmienności krzywej pletyzmograficznej (PWV – plethymographic waveform) oraz ich wzajemnej zależności [44]. Niezwykle obiecujące wydaje się być także monitorowanie indeksu zmienności pulsu (PVI – Pleth Variability Index). To nieinwazyjne badanie pozwala

nie tylko określić stopień wypełnienia łożyska naczyniowego, lecz także w połączeniu z monitorowaniem indeksu rezerwy tlenowej (ORI – Oxygen Reserve Index) oszacować dostarczenie tlenu (DO – Oxygen Delivery) [45]. Parametry te w połączeniu z technologią Masimo SedLine, umożliwiającą monitorowanie fal elektroencefalograficznych (EEG) oraz regionalnej saturacji mózgowej, ułatwiają zarówno właściwe leczenie płynami jak i obserwację nagłych zmian zachodzących w OUN (rycina 2). Jednoznaczne wykazanie korzyści wynikających z tego typu monitorowania u chorych leczonych z powodu TBI wymaga jednak przeprowadzenia wielośrodkowych obserwacji.

Podsumowując, brak jest jak dotąd rekomendacji dotyczących zasad leczenia płynami u chorych po TBI. Obowiązujące jak dotąd zalecenia podkreślają konieczność utrzymania średniego ciśnienia tętniczego krwi powyżej 80 mmHg u chorych ocenianych w skali GCS ≤ 8 pkt (1C) oraz unikanie podania hipotonicznych roztworów, w tym mleczanowego roztworu Ringera (1C). Nie zaleca się również stosowania jakichkolwiek antykoagulantów we wczesnym okresie TBI (1A).



Rycina 2. Obraz monitora Masimo u chorego z ciężkim uszkodzeniem lewej półkuli mózgu

Figure 2. Monitoring of brain electroencephalographic (EEG) function in patients with severe left cerebral hemispheric trauma (Masimo thechnology)

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Wojciech Dąbrowski
 Katedra i I Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii
 Uniwersytet Medyczny w Lublinie
 ul. Jaczewskiego 8; 20-954 Lublin
 ☎ (+48) 724 43 32
 ✉ w.dabrowski5@yahoo.com

Piśmiennictwo

- Daneman R. The blood-brain barrier in healthy and diseases. *Ann Neurol.* 2012;72:648-72.
- Ertmer C, Van Aken H. Fluid therapy in patients with brain injury: what does physiology tell us. *Crit Care.* 2014;18:119.
- Sterns RH, Silver SM. Complications and management of hyponatremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016;25(2):114-9.
- Van Aken HK, Kampmeier TG, Ertmer C, Westphal M. Fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2012;25(5):563-5.
- Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coath TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E i wsp. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care.* 2016;20:100.
- Schell RM, Applegate RL, Cole DJ. Salt, starch, and water on the brain. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1996 8 (2):178-82.
- Zander R. Fluid management. Second expanded edition. Melsungen: Bibliomed – Medizinische Verlagsgesellschaft mbH; 2009. str. 32-39.
- Reddy S, Weingerg L, Young P. Crystalloid fluid therapy. *Crit Care.* 2016;20:59.
- Gondos T, Marjanek Z, Ulakcsai Z, Szabó Z, Bogár L, Károlyi M i wsp. Short-term effectiveness of different volume replacement therapies in postoperative hypovolaemic patients. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27 (9):794-800.
- Kotlinska-Hasic E, Rutyna RR, Rzecki Z, Czarko-Wicha K, Gagała J, Pawlik P i wsp. The effect of crystalloids infusion on body water content and intra-abdominal pressure in patients undergoing orthopaedic surgery under spinal anaesthesia. *Adv Clin Exp Med.* 2017;26 (2): article in press doi.
- Tommasino C, Picozzi V. Volume and electrolyte ,anagement. *Best Pract res Clin Anaesthesiol.* 2007;21 (4):497-516.
- Rallis D, Poulos P, Kazantzi M, Chalkias A, Kalampalikis P. Effectiveness of 7.5% hypertonic saline in children with severe traumatic brain injury. *J Crit Care.* 2016;38:52-6.
- Boone MD, Oren-Grinberg A, Robinson TM, Chen CC, Kasper EM. Mannitol or hypertonic saline in the setting of traumatic brain injury: What have we learned? *Surg Neurol Int.* 2015;23, 6:177.
- Elliot MB, Jallo JJ, Barbe MF, Tuma RF. Hypertonic saline attenuates tissue loss and astrocyte hypertrophy in a model of traumatic brain injury. *Brain Res.* 2009;1305:183-91.
- Li M, Chen T, Chen SD, Cai J, Hu YH. Comparison of equimolar doses of mannitol and hypertonic saline for the treatment of elevated intracranial pressure after traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2015;94(17):e736.
- Lazaridis C, Neyens R, Bodle J, DeSantis SM. High-osmolarity saline in neurocritical care: systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2013;41 (5):1353-60.
- Human T, Cook AM, Anger B, Bledsoe K, Castle A, Deen D i wsp. Treatment of hyponatremia in patients with acute neurological injury. *Neurocrit Care.* 2017; article in press: doi: 10.1007/s12028-016-0343-x.
- Huang LQ, Zhu GF, Deng YY, Jiang WQ, Fang M, Chen CB i wsp. Hypertonic saline alleviates cerebral edema by inhibiting microglia-derived TNF- α and IL-1 β -induced Na-K-Cl Cotransporter up-regulation. *J Neuroinflammation.* 2014;11:102.
- Rockswold GL, Solid CA, Peredes-Andrade E, Rockswold SB, Jancik JT, Quickel RR. Hypertonic saline and its effect on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure and brain tissue oxygen. *Neurosurgery.* 2009;65 (6):1035-42 .
- Bulger EM, May S, Brasel KJ, Schreiber M, Kerby JD, Tisherman SA i wsp. Out-of-hospital hypertonic resuscitation following severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;304 (13):1455-64.
- Mårtensson J, Bellomo R. Does fluid management affect the occurrence of acute kidney injury? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2017;30(1): 84-91.
- Li N, Zhao WG, Zhang WF. Acute kidney injury in patients with severe traumatic brain injury: implementation of the Acute Kidney Injury Network Stage System. *Neurocrit Care.* 2011;14:377-81.
- Moore EM, Bellomo R, Nichol A, Harley N, MacIsaac C, Cooper J. The incidence of acute kidney injury in patients with traumatic brain injury. *Ren Fail.* 2010;30:1060-5.
- Zhao Z, Wang D, Jia Y, Tian Y, Wang Y, Wei Y i wsp. Analysis of the association of fluid balance and short-term outcome in traumatic brain injury. *J Neurol Sci.* 2016;364:12-8.

25. Tan PG, Cincotta M, Clavisi O, Bragge P, Wasiak J, Pattuwage L i wsp. Prehospital fluid management in traumatic brain injury. *Emerg Med Australias*. 2011;23(6):665-76.
26. Cooper DJ, Myburgh J, Heritier S, Finfer S, Bellomo R, Billot L i wsp. Albumin resuscitation for traumatic brain injury: is intracranial hypertension the cause of increased mortality? *J Neurotrauma*. 2013;30(7):512-8.
27. Chowdhury T, Cappellani RB, Schaller B, Daya J. Role of colloids in traumatic brain injury: Use or not to be used? *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2013;29:299-301.
28. Fries D, Streif W, Margreiter J, Klingler A, Kühbacher G, Schobersberger W i wsp. The effects of perioperatively administered crystalloids and colloids on concentrations of molecular markers of activated coagulation and fibrinolysis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2004;15(3): 213-9.
29. Moeller C, Fleischmann C, Thomas-Rueddel D, Vlasakov V, Rochweg B, Theurer P i wsp. How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin. *J Crit Care*. 2016;35:75-83.
30. Shah G, Scadding G, Nguyen-Lu N, Wigmore T, Chenzbraun A, Wechalekar K i wsp. Peri-operative cardiac arrest with ST elevation secondary to gelofusin anaphylaxis – Kounis syndrome in the anaesthetic room. *Int J Cardiol*. 2013;164 (3):e22-e26.
31. Silvani A, Calandra-Bounaura G, Dampney RAL, Cortelli P. Brain-heart interactions: physiology and clinical implications. *Phil Trans R Soc A*. 2016;374:20150181.
32. Gutteridge G. Crystalloids, colloids, blood, blood products and blood substitutes. *Anaesthe Intensive Care Med*. 2004;5(2):42-6.
33. Exo JL, Shellington DK, Bayir H, Vagni VA, Janesco-Feldman K, Ma L i wsp. Resuscitation of traumatic brain injury and hemorrhagic shock with polynitroxylated albumin, hextend, hypertonic saline, and lactated Ringer's: Effects on acute hemodynamics, survival, and neuronal death in mice. *J Neurotrauma*. 2009;26(12):2403-8.
34. Rasmussen KC. Effect of perioperative colloid and crystalloid fluid therapy on coagulation competence, haemorrhage and outcome. *Dan Med J*. 2016;63(9): pii: B5281
35. Huraux C, Ankri AA, Eyraud D, Sevin O, Ménégau F, Coriat P i wsp. Hemostatic changes in patients receiving hydroxyethyl starch: the influence of ABO blood group. *Anesth Analg*. 2001;92(6):1396-401.
36. Jungner M, Grände PO, Mattiasson G, Bentzer P. Effects on brain edema of crystalloid and albumin fluid resuscitation after brain trauma and haemorrhage in the rat. *Anesthesiology*. 2010;112 (5):1194-203.
37. Roquilly A, Loutrel O, Cinotti R, Rosenczweig E, Flet L, Mahe PJ i wsp. Balanced versus chloride-rich solutions for fluid resuscitation in brain-injured patients: a randomised double-blind pilot study. *Crit Care*. 2013;17(2):R77.
38. Sillesen M, Jin G, Johansson PI, Alam H. Resuscitation speed affects brain injury in a large animal model of traumatic brain injury and shock. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2014;22:46.
39. Folkerson LE, Sloan D, Cotton BA, Holcomb JB, Tomasek JS, Wade CE. Predicting progressive hemorrhagic injury from isolated traumatic brain injury and coagulation. *Surgery*. 2015;158(3):655-61
40. Ichai C, Payen JF, Orban JC, Quintard H, Roth H, Legrand R i wsp. Half-molar sodium lactate infusion to prevent intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain injured patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2013;39(8):1413-22.
41. Holloway R, Zhou Z, Harvey HB, Levasseur JE, Rice AC, Sun D i wsp. Effect of lactate therapy upon cognitive deficits after traumatic brain injury in the rat. *Acta Neurochir*. 2007;149:919-27.
42. Levasseur JE, Alessandri B, Reinert M, Clausen T, Zhou Z, Altememi N i wsp. Lactate, not glucose, up-regulates mitochondrial oxygen consumption both in sham and lateral fluid percussed rat brains. *Neurosurgery*. 2006;59:1122-30.
43. Berthet C, Lei H, Thevent J, Gruetter R, Magistretti PJ, Hirt L. Neuroprotective role of lactate after cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2009;29:1780-9.
44. Hadian M, Severyn DA, Pinsky MR. The effect of vasoactive drugs on pulse pressure and stroke volume variation in postoperative ventilated patients. *J Crit Care*. 2011;26(3):328.e1-8.
45. Perel A. Non-invasive monitoring of oxygen delivery in acutely ill patients: new frontiers. *Ann Intensive Care*. 2015;5:24.