

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Wpłynęło: 24.05.2008 • Zaakceptowano: 27.05.2008

Patofizjologia i leczenie pourazowego obrzęku mózgu

Pathophysiology and treatment of brain edema after brain injury

Zbigniew Karwacki

Zakład Neuroanestezjologii Akademii Medycznej w Gdańsku



Streszczenie

W wyniku urazu czaszkowo-mózgowego dochodzi do zmian niedokrwiennych oraz uruchomienia kaskady procesów reakcji zapalnej, prowadzącej do uszkodzenia bariery krew-mózg. Kluczową rolę w tym procesie odgrywają obok Ca^{2+} , trombiny i układu dopełniacza, komórki astro- i mikrogleju oraz uwalniane przez nie wolne rodniki, NO i cytokiny.

W postępowaniu terapeutycznym, obok zachowania homeostazy wewnątrzustrojowej, należy przede wszystkim utrzymać adekwatny poziom mózgowego ciśnienia perfuzyjnego wykorzystując osmotherapię, drenaż płynu mózgowo-rdzeniowego, hiperwentylację interwencyjną, a w ostateczności kraniektomię odbarczającą.

Biorąc pod uwagę właściwości neuroprotektoryjne hipnotycznych środków stosowanych w anestezji, ich szersze stosowanie w terapii powinno przynieść poprawę wyników leczenia. *Anestezjologia i Ratownictwo 2008; 2: 163-169.*

Słowa kluczowe: uraz czaszkowo-mózgowy, obrzęk mózgu, niedokrwienie, reakcja zapalna, leczenie

Summary

The principal pathologies of edema following head trauma, and their mechanisms that lead to the damage of blood-brain barrier are outlined. Particular emphasis is given to ischemia and inflammatory reaction, which are the major determinant of brain edema formation. Cellular and molecular cascades triggered by injury are described with reference to the induction of cytoskeletal abnormalities, activation of astroglial and microglial cells, the role of Ca^{2+} , NO, cytokines, free radicals, thrombin and complement activation.

For the maintenance of adequate level of cerebral perfusion pressure, dehydration and osmotherapy, cerebrospinal drainage, intervention hyperventilation and decompressive craniectomy are recommended.

Future improvement in the care of patients with brain edema after head injury will increasingly be dependent on advances in molecular effects of anesthetic agents. *Anestezjologia i Ratownictwo 2008; 2: 163-169.*

Keywords: head injury, brain edema, ischemia, inflammatory reaction, treatment

Patofizjologia

Istotą obrzęku mózgu jest nieprawidłowe rozmieszczenie wody w poszczególnych przedziałach ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Ograniczona pojemność jamy czaszki sprawia, że zwiększenie objętości jej zawartości - po wyczerpaniu możliwości kompensacyjnych - prowadzi do wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego (ICP). Konsekwencją tego procesu jest redukcja mózgowego ciśnienia perfuzyjnego (CPP), a upośledzony mechanizm autoregulacji nie jest w stanie utrzymać adekwatnego mózgowego przepływu krwi (CBF).

Dokładne zrozumienie istoty procesów patofizjologicznych prowadzących do powstania i rozwoju pourazowego obrzęku mózgu, może mieć wpływ na wypracowanie optymalnej metody postępowania terapeutycznego.

Obrzęk mózgu, w zależności od jego lokalizacji, dzielimy na cytotoksyczny i naczyniopochodny [1].

Wywołane niedokrwiem zaburzenia funkcjonowania błony komórkowej są odpowiedzialne za powstanie obrzęku cytotoksycznego. Obrzęk cytotoksyczny charakteryzuje się zwiększoną zawartością H_2O tylko wewnątrz komórki. Obrzęk naczyniopochodny dotyczy przestrzeni śródmiaższowej i wiąże się, w przeciwieństwie do obrzęku cytotoksycznego, z bezwzględny przyrostem jej objętości. Powstaje w wyniku translokacji z przestrzeni śródnaczyniowej przez uszkodzoną barierę krew-mózg (BBB) elementów osmotycznie czynnych i podążającej za nimi wody.

Uważa się, że w urazie czaszkowo-mózgowym dominuje obrzęk naczyniopochodny. Jednak w warunkach klinicznych oba typy obrzęku wzajemnie się nakładają, a ich nasilenie jest odpowiedzialne za stan kliniczny i końcowy efekt postępowania terapeutycznego (Rycina 1C) [2].

Obrzęk cytotoksyczny

Utrzymanie integralności funkcjonalnej i strukturalnej błony komórkowej wymaga stałego dopływu O_2 i glukozy. Zmiany niedokrwiemne prowadzą w krótkim czasie do wyczerpania się zapasów ATP i kompensacyjnego uruchomienia glikolizy beztlenowej. Wzrost produkcji mleczanów, prowadząc do kwasicy komórki i indukując depolaryzację jej błony, wywołuje napływ jonów Na^+ i H_2O . Ponadto rezultatem depolaryzacji błony komórkowej jest otwarcie napięciowych kanałów Ca^{2+} i napływ jonów wapnia do wnętrza komórki,

który poprzez następczą depolaryzację błony i stymulację komórki wywołuje masywne uwolnienie do przestrzeni śródmiaższowej kwasu glutaminowego [3]. Stymulacja przez glutaminian postsynaptycznych receptorów NMDA prowadzi do wzrostu stężenia wewnątrz komórki zarówno Na^+ i Ca^{2+} . Upośledzenie funkcjonowania pomp Na/K -ATP-zależnych uniemożliwia przywrócenie stanu równowagi. Wzmoczony napływ Na^+ i Ca^{2+} oraz Cl^- oraz H_2O nie tylko potęguje rozmiar obrzęku komórki, ale również aktywuje Ca^{2+} -zależne enzymy (lipazy, proteazy) [3]. (Rycina 1A).

Istotną rolę w powstaniu obrzęku mózgu odgrywają akwaporyny (AQP), zwłaszcza AQP4. AQP4 jest błonowym białkiem receptorowym powszechnie występującym w OUN, selektywnie przepuszczalnym dla H_2O [4,5]. AQP4 pokrywają ponad 95% powierzchni naczyń włosowatych OUN. Uważa się, że aktywacja receptorów NMDA, poprzez stymulację AQP4, prowadzi do wzrostu napływu H_2O do wnętrza komórki [4,5].

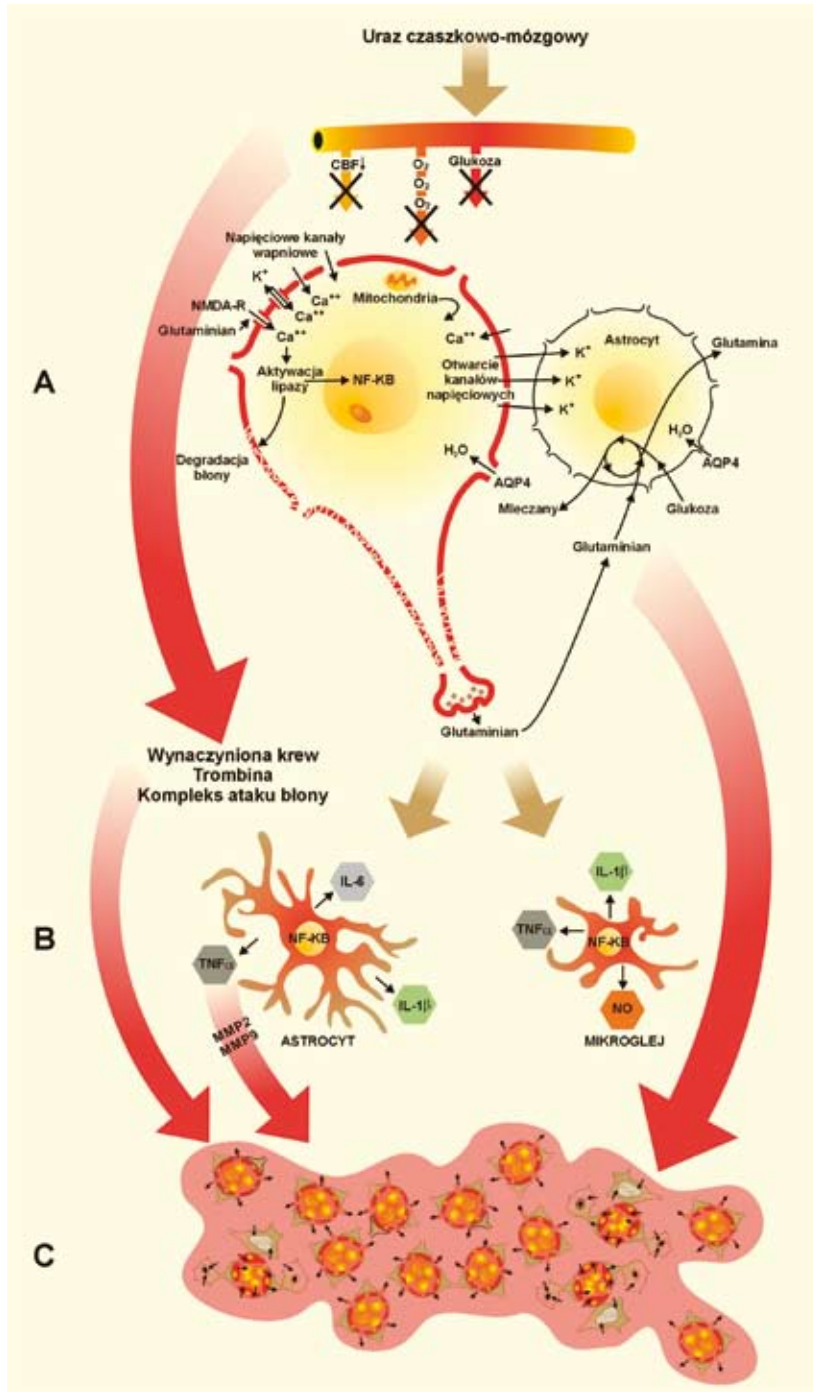
Niski poziom ATP, upośledzając utylizację glutaminianu przez astrocyty, pogłębia i wydłuża stan ekscytotoksyczności [3].

Obrzęk naczyniopochodny

Aktywacja astro- i mikrogleju towarzyszy wielu patologicznym procesom OUN, zwłaszcza w ostrej fazie uszkodzenia. Pobudzone komórki zmieniają swoją morfologię, nabierają zdolności do migracji, proliferacji i fagocytozy. Dochodzi do aktywacji receptorów antygenowych oraz syntezy białek i mediatorów reakcji zapalnej, które pośrednio lub bezpośrednio biorą udział w procesach początkowo prowadzących do uszkodzenia, a następnie usuwania jego skutków [6].

W urazie czaszkowo-mózgowym pobudzenie receptorów NMDA bezpośrednio wywołuje aktywację i astro- i mikrogleju, prowadzącą do rozwinięcia reakcji zapalnej [7]. W neuronach oraz spoczynkowych formach astro- i mikrogleju czynnik jądrowy κB (NF- κB) jest sekwestrowany w cytoplazmie z udziałem inhibitora translokacji do jądra (białko I κB s) [8]. W odpowiedzi na uszkodzenie dochodzi do przejścia aktywnej formy NF- κB do jądra i uruchomienia transkrypcji genowej, prowadzącej w astro- i mikrogleju do syntezy interleukiny-1 β (IL-1 β), interleukiny-6 (IL-6), NO, czynnika martwicy nowotworu - α (TNF- α) oraz wolnych rodników tlenowych [4,6].

W ostatnich latach zwrócono uwagę na istotną rolę metaloproteinaz (MMPs) w reakcji zapalnej



Rycina 1. Patofizjologia pourazowego obrzęku mózgu. A - wywołane ischemią zaburzenia homeostazy wewnątrzkomórkowej prowadzące do rozwinięcia obrzęku cytotoksycznego. B - aktywacja astro- i mikrogleju, której konsekwencją jest uwolnienie mediatorów reakcji zapalnej, którego efektem jest uszkodzenie bariery krew-mózg. C - obszar uszkodzenia, w którym dominuje naczyniopochodna postać obrzęku

w OUN. MMPs stanowią rodzinę ponad 20 tkankowych proteaz, z których MMP-2 i MMP-9 powodują uszkodzenie błony podstawnej komórek śródbłonka [4]. Nieaktywne formy MMPs są wydzielane przez reaktywne komórki astro- i mikrogleju, a także przez komórki śródbłonka. Istotną rolę w utrzymaniu stanu równowagi mają endogenne tkankowe inhibitory MMPs (TIMPs) [4,5].

Zsyntetyzowane i uwolnione w wyniku reakcji zapalnej IL-1 β , IL-6, NO, TNF- α oraz wolne rodniki tlenowe wywołują, zarówno poprzez oksydację prekursorów MMPs, jak i dezaktywację TIMPs, pobudzenie przede wszystkim MMP-2 i MMP-9. Reaktywne formy MMP-2 i MMP-9 powodują proteolizę białek tworzących strukturę połączeń ścisłych – morfologicznego i czynnościowego substratu bariery krew-mózg - takich jak kadheryna, okludyna i kładyna [4]. (Rycina 1B).

W wyniku urazu czaszkowo-mózgowego dochodzi do przerwania ciągłości naczyń i wynaczynienia krwi, prowadzącego - w zależności od wielkości - od mikrowylewów do ognisk krwotocznych [5]. Uwalniane z krwiaka elementy rozpadu prowadzą do uruchomienia wtórnych procesów patologicznych w otaczającej tkance.

Istnieją dowody, że istotną rolę w procesie powstawania obrzęku w przebiegu ogniska krwotocznego pełni trombina [9]. Aktywacja kaskady układu krzepnięcia, konwertując protrombinę w trombinę, prowadzi do formowania się skrzepu. Zdolność trombiny do modulowania przepuszczalności komórek śródbłonka, powoduje bezpośrednio otwarcie BBB prowadzące do obrzęku [10].

Zwraca się również uwagę na rolę aktywacji układu dopełniacza w powstawaniu obrzęku mózgu w przypadku istnienia ogniska krwotocznego [11]. Powstający z połączenia składników układu dopełniacza: C_{5b}, C₆, C₇, C₈ i C₉, *kompleks atakujący błonę* (MAC) ma zdolność tworzenia przezbłonowych porów prowadzących do zaburzenia jej funkcjonowania. Przez kanały wypływają z komórki K⁺, a napływają Na⁺, Ca²⁺ i H₂O. Destrukcyjnemu działaniu *kompleksu atakującego błonę* ulegają eryocyty, komórki śródbłonka naczyń, neurocyty oraz komórki mikro- i astro gleju [12].

Leczenie

Ogólne zasady postępowania terapeutycznego w urazach czaszkowo-mózgowych obejmują: wczesne usunięcie efektu masy, zapewnienie prawidłowej

oksygenacji i eliminacji CO₂, utrzymanie w granicach normy objętości krwi krążącej, ciśnienia w krążeniu systemowym oraz zachowanie homeostazy wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej [5]. Zasady te mają na celu ograniczenie możliwości wystąpienia wtórnych uszkodzeń oraz stworzenie optymalnych warunków dla przywracających stan równowagi procesów naprawczych.

U chorych z pourazowym obrzękiem mózgu nie dający się opanować wzrost ICP jest najczęstszą przyczyną śmierci [13]. Utrzymanie adekwatnego poziomu CPP u tych chorych wydaje się być kluczowym elementem postępowania leczniczego [14].

Według Rosnera i wsp. [15] obniżenie ciśnienia w krążeniu systemowym oraz wzrost ICP prowadzi, w celu utrzymania na odpowiednim poziomie CBF, do odruchowej wazodylatacji naczyń mózgowych i wzrostu wewnątrzczaszkowej objętości krążącej (CBV). Wywołany przyrostem CBV dalszy wzrost ICP powoduje dalsze obniżenie CPP. Utrzymanie średniego ciśnienia tętniczego (MAP), prowadzącego do wzrostu CPP powyżej 70 mmHg, ma na celu przerwanie błędnego koła niekorzystnych zjawisk. Wyniki badań Rosnera i wsp. [15] stały się podstawą opracowania w 1996 roku i zaktualizowanego w 2000 roku przez Amerykańskie Towarzystwo Neurochirurgów oraz Sekcje Neurotraumatologii i Intensywnej Terapii standardu postępowania w urazach czaszkowo-mózgowych [15,16].

Odmienne podejście do poziomu krytycznej wartości CPP w urazach czaszkowo-mózgowych prezentuje tzw. „Lund-koncepcja”. Zakłada ona redukcję CBV oraz zmniejszenie śródnaczyniowego ciśnienia hydrostatycznego. Utrzymanie CPP na poziomie 50 mmHg ogranicza poziom śródnaczyniowego ciśnienia hydrostatycznego, co w połączeniu z prawidłowym poziomem ciśnienia koloido-osmotycznego przestrzeni śródnaczyniowej zmniejsza transfer przez uszkodzoną barierę krew-mózg (BBB) do przestrzeni śródmiąższowej elementów osmotycznie czynnych i wody [13]. Wykluczając z arsenału stosowanych środków terapeutycznych osmoterapię, drenaż płynu mózgowo-rdzeniowego, autorzy tej metody uzyskali nieporównywalnie lepsze wyniki leczenia [17].

Jedną z najprostszych metod poprawy warunków hemodynamicznych wewnątrz czaszki jest uniesienie głowy o 30° w stosunku do tułowia, które prowadzi zarówno do obniżenia ICP, jak i wzrostu CPP, a także zmniejsza ryzyko aspiracji treści żołądkowej i respira-

torowego zapalenia płuc [a, ab] [18,19].

W sytuacjach umożliwiających umieszczenie drenu w układzie komorowym upusty płynu mózgowo-rdzeniowego mogą stanowić istotny element postępowania terapeutycznego prowadzącego do obniżenia ICP i wzrostu CPP [20].

Effektem urazu czaszkowo-mózgowego jest między innymi zaburzenie integralności strukturalnej BBB, które prowadzi do przemieszczenia wody do przestrzeni śródmiąższowej z bezwzględny przyrostem jej objętości. Wytworzenie wysokiego gradientu stężeń jest podstawą efektu terapeutycznego środków osmotycznie czynnych. Zaleca się stosowanie 20% Mannitolu w dawce $0,25-1 \text{ g kg}^{-1}$ w postaci bolusowych infuzji trwających 10-30 minut pod kontrolą ICP [21]. Należy pamiętać, że szczyt działania występuje po około 30 minutach od zakończeniu wlewu, a czas utrzymywania się efektywnego gradientu osmotycznego wynosi około 2 godzin. Osmoterapia mannitolem powinna być monitorowana w oparciu o osmolarność osocza i stężenie jonów sodu, których wartości nie powinny przekraczać poziomu odpowiednio 320 mOsm l^{-1} i 150 mEq l^{-1} [21]. Zastosowanie furosemidu w dawce $0,25-1 \text{ mg kg}^{-1}$ wydłuża czas działania mannitolu i zwiększa efektywność działania odwadniającego mannitolu, a także stanowi środek z wyboru w przypadku wskazań do zaprzestania stosowania środków osmotycznie czynnych [21]. Korzystnym efektem działania furosemidu jest hamujący wpływ na produkcję płynu mózgowo-rdzeniowego.

Alternatywą dla mannitolu są hipertoniczne roztwory NaCl. $1-2,5 \text{ ml kg}^{-1}$ $7,5\% \text{ NaCl}$ wywołuje utrzymujące się do 6 godzin obniżenie ICP i podwyższenie CPP [22]. Wartości graniczne osmolarności osocza i poziomu Na^+ w surowicy podczas terapii hipertonicznymi roztworami NaCl wynoszą odpowiednio 330 mOsm l^{-1} i 155 mEq l^{-1} [23].

Wśród powikłań terapii hipertonicznym roztworem soli wymienia się niewydolność nerek, osmotyczny zespół demielinizacyjny, wzrost ICP z „odbicia”, koagulopatie, wzrost objętości krążącej oraz zaburzenia wodno-elektrolitowe. Niewielka ilość publikacji na ten temat, małe liczebności badanych grup oraz różnice w metodologii nie pozwalają na ocenę w sposób jednoznaczny przydatności tej metody [23].

Jednym z najsilniejszych regulatorów szerokości światła naczyń mózgowych jest PaCO_2 , którego wzrost lub spadek o 1 mmHg powoduje wprost proporcjonalne zmiany CBF o 5%. W związku z tym, że zaburzenia

wentylacji u chorych z obrzękiem mózgu mogą prowadzić do dalszego wzrostu ICP należy utrzymać wartości PaCO_2 w granicach $36-40 \text{ mmHg}$ i PaO_2 powyżej 100 mmHg [24]. Dopuszcza się stosowanie krótkotrwałej hiperwentylacji tylko w przypadkach zagrożenia wgłobieniem oraz braku efektów postępowania terapeutycznego. Długotrwała hiperwentylacja zwiększa obszar hipoperfuzji tkanki dotkniętej obrzękiem [25].

Doświadczenia kliniczne nie potwierdzają wyników badań doświadczalnych o korzystnym wpływie hipotermii w leczeniu obrzęku mózgu [26]. Zaleca się utrzymywanie temperatury ciała w granicach $35-36^\circ\text{C}$ oraz unikanie jej wzrostu prowadzącego do niekorzystnych zmian metabolizmu w ośrodkowym układzie nerwowym [27].

Badania doświadczalne i kliniczne wykazują niekorzystny wpływ hiperglikemii na wyniki leczenia chorych z urazem czaszkowo-mózgowym [28]. Wzrost podaży glukozy poddanej beztlenowej przemianie w obszarach o upośledzonej perfuzji prowadzi do wzrostu poziomu mleczanów i pogłębienia kwasicy komórki. Równie, a nawet bardziej, niebezpieczne są incydenty hipoglikemii u chorych z pourazowym obrzękiem mózgu. Stwierdzono, że częstość występowania incydentów hipoglikemii przy poziomie glikemii $80-110 \text{ mg dL}^{-1}$ wynosi 5% [28] i zmniejsza się do 0,2% w zakresie $100-140 \text{ mg dL}^{-1}$ [29].

W przypadku braku efektów postępowania terapeutycznego należy rozważyć możliwość zastosowania kraniektomii odbarczającej. Trzeba jednak zaznaczyć, że nie ma wystarczającej ilości publikacji dokumentujących zasadność rutynowego stosowania tej procedury [30].

Istotnym elementem postępowania terapeutycznego u chorych z urazem czaszkowo-mózgowym jest sedacja, której celem jest stabilizacja metabolizmu OUN.

Stosowany od wielu lat tiopental charakteryzuje się nie tylko działaniem energooszczędnym, ale również zdolnością wymiatania wolnych rodników, obniżania ICP, hamowania uwalniania neurotransmiterów pobudzających oraz blokowania receptorów NMDA [31].

Podobne efekty działania na poziomie molekularnym wykazuje w badaniach doświadczalnych i klinicznych propofol [32]. Jednak stosowane od wielu lat tiopental i propofol nie przyczyniły się do istotnej poprawy wyników leczenia.

Być może zastosowanie sevofluranu w leczeniu

obrzęku mózgu będzie miało przełomowe znaczenie. Sevofluran, spośród wziewnych środków anestetycznych, wykazuje szereg unikalnych właściwości dających nadzieję na poprawę efektów leczenia, między innymi obrzęku mózgu. Sevofluran zmniejsza metabolizm tkanki nerwowej [33]. Hamując syntezę i uwalnianie neurotransmiterów pobudzających, w tym glutamianu, blokując receptory NMDA oraz stymulując wychwyty glutamianu przez astrocyty [34] sevofluran w istotny sposób wpływa na rozmiar i czas trwania ekscytotoksyczności. Sevofluran opóźnia wystąpienie i hamuje nasilenie aktywacji astro- i mikrogleju, która jest odpowiedzialna za rozwinięcie reakcji zapalnej ze wszystkimi jej skutkami [35,36].

Nowe możliwości zastosowania wziewnych anestetyków dało wprowadzenie do użycia systemu AnaConDa, którego zalety potwierdzają na razie nie-

liczne badania kliniczne [37]. Należy mieć nadzieję, że szerokie stosowanie sevofluranu w intensywnej terapii chorych z urazami czaszkowo-mózgowymi, będzie miało przełomowy charakter.

Ogrom wiedzy na temat patofizjologii obrzęku mózgu przy braku zadawalających wyników leczenia skłania, z jednej strony do pokory, z drugiej zaś - rozszerzając horyzont badań - z całą pewnością zbliża nas do bardziej spektakularnych odkryć.

Adres do korespondencji:
Zbigniew Karwacki
Zakład Neuroanestezjologii AMG
ul. Dębinki 7; 80-021 Gdańsk
Tel. 058 349 23 35
E-mail: zkarw@amg.gda.pl

Piśmiennictwo

1. Klatzo I: Neuropathological aspects of brain edema. *J Neuropathol Exp Neurol* 1967; 26: 1-14.
2. Nordström CH: Physiological and biochemical principles underlying volume-targeted therapy-the "Lund concept". *Neurocrit Care* 2005; 1: 83-95.
3. Zauner A, Daughert WP, Bullock MR, Warner DS: Brain oxygenation and energy metabolism: part I Biological function and pathophysiology. *Neurosurgery* 2002; 51: 289-302.
4. Xiao F: Brain edema and cerebral resuscitation: the present and future. *Acad Emerg Med* 2002; 9: 933-46.
5. Graham DI, McIntosh TK, Maxwell WL, Nicoll AR: Recent advances in neurotrauma. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 59(8): 641-51.
6. Marshall LF: Head injury: recent past, present and future. *Neurosurgery* 2000; 47: 546-61.
7. Tikka TM, Koistinaho JE: Minocycline provides neuroprotection against N-methyl-D-aspartate neurotoxicity by inhibiting microglia. *J Immunol* 2001; 166: 7527-33.
8. Cechetto DF: Role of nuclear factor kappa B in neuropathological mechanisms. W: Castellano-Lopez B, Nieto-Sampedro M (ed): *Glial cells function* Elsevier Amsterdam, London, New York, Oxford Paris, Shanon Tokyo 2001; pp: 392-404.
9. Lee KR, Kawai N, Kim S, Sagher O, Hoff JT: Mechanisms of edema formation after intracerebral hemorrhage: effect of thrombin on cerebral blood flow, blood-brain barrier permeability, and cell survival in rat model. *J Neurosurg* 1997; 86: 272-8.
10. DeMichele MA, Minnear FL: Modulation of vascular endothelial permeability by thrombin. *Semin Thromb Hemostat* 1992; 18: 287-95.
11. Hua Y, Xi G, Keep RF, Hoff JT: Complement activation in the brain after experimental intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 2000; 92: 1016-22.
12. Gasque P, Singharo SK, Neal JW, Morgan BP: Expression of the receptor for complement C5a (CD88) is up-regulated on reactive astrocytes, microglia, and endothelial cells in the inflamed human central nervous system. *Am J Pathol* 1997; 150: 31-41.
13. Nordström C-H, Reinstrup P, Xu W, Gårdenfors A, Ungerstedt U.: Assessment of the lower limit for cerebral perfusion pressure in severe head injuries by bedside monitoring of regional energy metabolism. *Anesthesiology* 2003, 98: 809-14.
14. Robertson C.: Management of cerebral perfusion pressure after traumatic brain injury. *Anesthesiology* 2001; 95: 1513-17.
15. Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH.: Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results. *J Neurosurg* 1995; 83: 949-62.
16. Bullock RM, Chesnut R. Clifton GL, Ghajar J, Marion DW, Narayan RK, Newell DW, Pitts LH, Rosner MJ, Walters BC, Wilberger JE.: Management and prognosis of severe traumatic brain injury, part 1: Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2000; 17: 451-553.
17. Eker C, Asgeirsson B, Grände PO, Schlafén W, Nordström CH.: Improved outcome after severe head injury with a new therapy base on principles for brain volume regulation and improved microcirculation. *Crit Care Med* 1998, 26: 1881-1886.

18. Meixensberger J, Baunach S, Amschler J, Dings J, Roosen K: Influence of body position on tissue-pO₂, cerebral perfusion pressure and intracranial pressure in patient with acute brain injury. *Neurol Res* 1997; 19(3): 249-53.
19. Moraine JJ, Berré J, Mélot C: Is CPP a major determinant of CBF during head elevation in comatose patients with severe intracranial lesions? *J Neurosurg* 2000; 92(4): 606-14.
20. Ghajar JB, Hariri R, Patterson RH: Improved outcome from traumatic coma using only ventricular CSF drainage for ICP control. *Adv Neurosurg* 1993; 21: 173-5.
21. Thenuwara K, Todd MM, Brian JE. Effect of mannitol and furosemide on plasma osmolality and brain water. *Anesthesiology* 2002; 96: 416-21.
22. Vialet R, Albanese J, Thomachot L: Isovolum hypertonic solute (sodium chloride or mannitol) in the treatment of refractory posttraumatic intracranial hypertension: 2 mL/kg 7,5% saline is more effective than 2 mL/kg 20% mannitol. *Crit Care Med* 2003; 31: 1683-7.
23. White H, Cook D, Venkatesh B: The use of hypertonic saline for treating intracranial hypertension after traumatic brain injury. *Anesth Analg* 2006; 102: 1836-46.
24. Bullock R, Chesnut RM, Clifton G et al: Guidelines for the management of severe head injury; *J Neurotrauma* 1996; 13: 641-734.
25. Coles JP, Minhas PS, Fryer TD, et al: Effect of hyperventilation on cerebral blood flow in traumatic head injury; *Crit Care Med* 2002; 30(9):1950-9.
26. Barbaccia JJ, Williams JM: The acute management of head injury. *Curr Opin Anaesthesiol* 2001; 14: 227-31.
27. Tokutomi T, Morimoto K, Miygai T, Yamaguchi S, Ishikawa K, Shigemori M: Optimal temperature for the management of severe traumatic brain injury: effect of hypothermia on intracranial pressure, systemic and intracranial hemodynamics, and metabolism. *Neurosurgery* 2003; 52(1): 102-11.
28. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F: Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.
29. Goldberg PA, Sakharova OV, Barnett PV: Improving glycem control in the cardiothoracic intensive care unit: clinical experience in two hospitals settings. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18: 690-7.
30. Schirmer CM, Ackil AA, Malek AM: Decompressive craniotomy. *Neurocrit Care* 2008; 8(3): 456-70.
31. Sredhar R, Gadhinglajkar SV: Pharmacological neuroprotection. *Indian J Anaesth* 2003; 47: 8-22.
32. Tobias JD: Propofol: effect on the central nervous system. *J Inten Care Med*. 2000; 12(2): 237-46.
33. Duffy CM, Mata BF: Sevoflurane and anaesthesia for neurosurgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 2000; 12(2): 128-40.
34. Miyazaki H, Nakamura Y, Arai T, Kataoka K: Increase of glutamate uptake in astrocytes: a possible mechanism of action of volatile anesthetics. *Anesthesiology* 1997; 86(6): 1359-66.
35. Karwacki Z, Kowiański P, Dziewiątkowski J, et al: Quantitative analysis of influence of sevoflurane on the reactivity of microglial cells in the course of the experimental model of intracerebral haemorrhage. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23: 874-81.
36. Karwacki Z, Kowiański P, Dziewiątkowski J, et al: The influence of sevoflurane on the reactivity of astrocytes in the course of the experimental intracerebral haemorrhage in rat. *J Physiol Pharmacol* 2005; 56: 455-69.
37. Soukup J, Kompart J, Schärff K, Bompliz M: Praktyczne zastosowanie sedacji wziewnej u chorych na oddziałach intensywnej terapii. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2008; 1: 53-65.