

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 27.06.2017 • Zaakceptowano/Accepted: 25.09.2017

© Akademia Medycyny

Postępowanie w urazach czaszkowo-mózgowych

Management of severe traumatic brain injury

Jerzy Tyrak^{1,2}

¹ Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej, *Collegium Medicum*,
Uniwersytet Jagielloński

² Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii nr 1, Szpital Uniwersytecki
w Krakowie



Streszczenie

Urazowe uszkodzenie mózgu (ang. *traumatic brain injury*, TBI) jest jedną z głównych przyczyn zgonów oraz niepełnosprawności na świecie. Konsekwencją TBI jest uszkodzenie pierwotne mózgu, po którym następują uszkodzenia wtórne spowodowane między innymi przez niedokrwienie, niedotlenienie czy drgawki. Obrzęk mózgu może być wynikiem współistnienia kilku mechanizmów patologicznych związanych z pierwotnymi oraz wtórnymi uszkodzeniami po urazie. W pracy przedstawiono patomechanizm i patofizjologię urazu czaszkowo-mózgowego oraz czynników prowadzących do wtórnego uszkodzenia mózgowia. Zwrócono uwagę na postępowanie doraźne w okresie przedszpitalnym jak i w miejscu docelowej hospitalizacji. Leczenie chorych przedstawione zostało w oparciu o wiedzę kliniczną oraz najnowszych zaleceń na podstawie wytycznych Fundacji Urazów Mózgu (Brain Trauma Foundation). *Anestezjologia i Ratownictwo 2017; 11: 412-431.*

Słowa kluczowe: urazowe uszkodzenie mózgu, niedokrwienie, obrzęk mózgu, intensywna opieka, leczenie

Abstract

Traumatic brain injury (TBI) is one of the leading causes of death and disability around the world. TBI results in an initial impact injury to the brain followed by secondary injury from, for example, ischemia, hypoxia or seizures. Cerebral edema can result from a combination of several pathological mechanisms associated with primary and secondary injury patterns in TBI. In the present work, pathomechanism and pathophysiology of the craniocerebral trauma as well as factors leading to the secondary brain injury were presented. Particular attention was given to the emergency management in the prehospital period as well as during hospitalization. The treatment of the patient was presented on the basis of clinical knowledge and latest recommendations included in the guidelines of Brain Trauma Foundation. *Anestezjologia i Ratownictwo 2017; 11: 412-431.*

Keywords: traumatic brain injury, ischemia, cerebral edema, critical care, treatment

Uraz czaszkowo-mózgowy to jeden z ważniejszych problemów rozwijającej się cywilizacji. Postępujący rozwój techniki, związany przede wszystkim z transportem i budownictwem, powoduje zwiększone ryzyko

urazów głowy, których liczba z roku na rok stale rośnie. W Stanach Zjednoczonych corocznie rejestruje się od 1,4-2,0 mln przypadków urazu głowy. Z tej liczby umiera około 100 000, 500 000 jest hospitalizowanych,

a tysiące z nich doznaje trwałego kalectwa. W latach 2001-2012 hospitalizowano ponad 3,4 mln osób, które doznały TBI podczas uprawiania sportu i rekreacji [1,2]. Ze względu na skalę problemu coraz częściej używa się terminu „cicha epidemia” [3]. Ostatnie badania epidemiologiczne wykazały, że 5,3 mln osób w USA i prawie 7,7 mln w Europie żyje z większym lub mniejszym stopniem niepełnosprawności po TBI [4].

Urazy głowy powstają w wyniku bezpośredniego uderzenia lub pośrednio wskutek gwałtownego przyspieszenia lub hamowania. Główną ich przyczyną są wypadki komunikacyjne (50%) a także upadki z wysokości, pobicia i zranienia postrzałowe. Większość z nich ma charakter urazu zamkniętego. Pozostałe to urazy penetrujące i „wybuchowe”. Niezależnie od pochodzenia uraz może mieć charakter urazu ciężkiego, średniego lub łagodnego. Łagodny uraz mózgowia stanowi zdecydowaną większość wszystkich urazów głowy [5]. Oprócz patologii, będącej bezpośrednim skutkiem działającej siły na mózgowie w postaci krwiaków, ognisk stłuczenia, obrzęku, uruchamiane zostają mechanizmy zapalne, stanowiące integralną część patofizjologii po TBI, które niejednokrotnie decydują o przeżyciu pacjenta [6]. Hospitalizacja tych chorych stanowi coraz większy problem ekonomiczny, wymusza potrzebę zwiększania wyspecjalizowanych ośrodków leczących tego typu obrażenia, z dobrze przygotowanym personelem i odpowiednim wyposażeniem sprzętowym. Szybka i właściwie podjęta terapia pozwoli uzyskać najlepszy końcowy wynik leczenia.

Pacjent po TBI powinien mieć zapewnioną odpowiednią opiekę anestezjologiczną na każdym etapie leczenia, od przyjęcia w Szpitalnym Oddziale Ratunkowym, poprzez transport do pracowni neuro-radiologicznej, na sali operacyjnej i w oddziale intensywnej terapii. Leczenie tej grupy chorych powinno opierać na uznanych wytycznych, opartych na danych naukowych. Od 1995 roku dokument taki publikuje co kilka lat Fundacja Urazów Głowy (*Brain Trauma Foundation*), opierając się na wszechstronnym przeglądzie piśmiennictwa. Ostatnie wytyczne i zalecenia ukazały się we wrześniu 2016 roku (www.braintrauma.org)

Patomechanizm i patofizjologia urazowych obrażeń mózgu

Mechanizm urazu mózgowia jest złożony, związany z szeregiem sił fizycznych działających na określone okolice i zależny od siły czynnika uszkadzającego. W czasie urazu dochodzi do nagłego zgięcia, a następnie

prostowania głowy, która może ulec także rotacji w czasie zadziałania bodźca. Naraża to neurony i naczynia krwionośne mózgowia, zamknięte w jamie czaszki, na działanie sił zginających i prostujących. Powstają siły ścinające między istotą białą i szarą (z powodu różnic bezwładności) powodując mikroskopijne krwotoki. Dochodzi do przerwania aksonów, powodując ich obrzęk. Bezpośrednie uderzenie mózgowia, typowo biegunami czołowymi, skroniowymi i potylicznymi prowadzi do stłuczenia, a przy uszkodzeniu opony miękkiej, do jego zranienia. Następstwem działania tych sił będzie uszkodzenie neuronów i rozerwanie naczyń krwionośnych, obejmujące w mniejszym lub większym stopniu wszystkie warstwy kory. Mogą one mieć tendencję do zlewania się, tworząc krwiaki wewnątrzczaszkowe. Skutkiem urazu mogą być zmiany w miejscach odległych od miejsca obrażenia z powodu bezwładnego przemieszczania się mózgowia względem struktur kostnych. Dochodzi do uszkodzeń w mechanizmie typu *contre-coup* (obrażenia po przeciwległej stronie do działającej siły). W wyniku urazu o ostre krawędzie kości podstawy czaszki dochodzi do uszkodzenia płatów czołowych, skroniowych i potylicznych, a chwilowa wartość ciśnienia może osiągnąć nawet 4,5 Atm. Do rozerwania mózgowia może dojść również w wyniku działania ujemnych ciśnień wytworzonych podczas urazu w czasie przemieszczania się tkanki mózgowej. Martwica neuronów w ognisku stłuczenia jest następstwem nasilonego krwawienia okołonaczyniowego, obumierania astrocytów, piknozy neuronów, obrzęku i rozpadu mieliny. Zmiany obejmują także obszar bezpośrednio przylegający do miejsca uszkodzenia. Dochodzi do aktywacji procesów zapalnych ze wzrostem stężenia cytokin, chemokin i cząstek adhezyjnych, które produkowane są przez komórki mózgu (astrocyty, neurony i komórki śródbłonka). Ich nadmierna aktywność powoduje zaburzenia w miejscowym przepływie krwi i uszkodzenie bariery krew–mózg. Cytokiny, jako białka o dużej aktywności, są uważane za substancje ochronne o właściwościach troficznych. Szczególnie aktywacji ulega synteza interleukiny IL-1, która w nadmiarze wywołuje senność i osłabienie czucia bólu. Uszkodzenie neuronu po urazie uaktywnia równocześnie działanie ochronne cytokin, gdzie w modelu doświadczalnym, między innymi interleukiny IL-4, IL-5, IL-7 i IL-8 powodowały zwiększoną zdolność przeżycia komórek piramidowych. Obok cytokin komórki ośrodkowego układu nerwowego wytwarzają białka-neurotrofyny, z których

większość umożliwia przeżycie i regenerację elementów komórkowych układu nerwowego (bFGF – *basic fibroblast growth factor*, zasadowy czynnik wzrostowy fibroblastów, NGF – *nerve growth factor*, czynnik wzrostu nerwów, CNTF – *ciliary neurotrophic factor*, rzęskowy czynnik wzrostowy, BDNF – *brain derived neurotropic factor*, czynnik wzrostu komórek nerwowych pochodzenia mózgowego). Do tej grupy białek należą między innymi białka szoku termicznego (heat shock proteins – HSP), które współdziałają w procesach naprawczych. Ich rola w głównej mierze polega na zachowaniu stabilności struktury przestrzennej białek oraz zapobieganiu powstawaniu nieprawidłowych struktur nowo tworzących się peptydów. Produkowane przez astrocyty i jednojądrzaste fagocyty interleukina IL-1 β i neurotrofina TNF α (*tumor necrosis factor*, czynnik nekrozy nowotworów) osiągają swoje największe stężenie w mózgu, zarówno w pierwszej dobie, jak i w okresie 3-5 dni po urazie, dochodzi do wyraźnego wzrostu interleukin (IL-1, IL-6 i IL-8). Badania w ostatnich latach określiły ich poziom w zależności od zmian wartości ICP (*intracranial pressure*) i CPP (*cerebral perfusion pressure*) w surowicy krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym. Podobnie określono poziom czynników troficznycy (TNF- α , *tumor necrosis factor*) [7]. Największa aktywność cytokin ma miejsce w bezpośrednim sąsiedztwie zmian urazowych, a także poza obszarem uszkodzenia. W urazie doświadczalnym dochodzi do aktywacji czynnika przekaźnikowego NF- κ B (nuclear factor κ B, czynnik transkrypcyjny), mającego istotne znaczenie w odpowiedzi immunologicznej. Obserwowano jego obecność w aksonach już w pierwszej godzinie po urazie, a w cytoplazmie i jądrach neuronów po 24 godzinach. Nie ustalono dotychczas, czy czynnik ten pełni funkcję destrukcyjną, czy ma właściwości ochronne dla neuronu. Przypuszcza się, że NF- κ B uruchamia transkrypcję specyficznych genów w jądrze komórkowym [8]. Regeneracja neuronu po urazie może być całkowita lub częściowa, wyraża się ubytkami czynnościowymi. Ograniczenie procesów naprawczych prowadzi do śmierci komórki po upływie dni, a nawet miesięcy po urazie, w następstwie opóźnionej śmierci neuronalnej. Pod wpływem różnych bodźców, między innymi niedokrwienia, dochodzi do szybkiej i przejściowej aktywacji tzw. genów wczesnej odpowiedzi, do których zalicza się geny klasy cFos. Ich aktywacja prowadzi do syntezy protein apoptycznych lub antyapoptycznych, co determinuje przeżycie neuronu [9].

Wszystkie wyżej wymienione mechanizmy prowadzą do tzw. **pourazowego uszkodzenia pierwotnego**, na który – poza zapobieganiem – nie mamy wpływu, oraz **urazu wtórnego**, będącego wynikiem niekorzystnej ewolucji urazu pierwotnego, który staramy się ograniczyć wdrażając odpowiednią terapię.

Patologia pourazowego uszkodzenia pierwotnego

Uszkodzenia wewnątrzczaszkowe w przebiegu TBI dzieli się na **rozlane i ogniskowe**. **Pierwotny rozlany uraz mózgu** obejmuje uszkodzenie aksonalne, naczyniowe, uszkodzenie z powodu niedotlenienia i obrzęku mózgowia. Ze względu na brak naruszenia ciągłości tkanki mózgowej oraz nie zawsze uchwytnie zmiany w obrazowaniu TK, zaliczamy do tej grupy również wstrząśnienie mózgu. Skutki **ogniskowego uszkodzenia pierwotnego** to najczęściej stłuczenie mózgu, naruszenie ciągłości tkanki mózgowej, złamania kości pokrywy czaszki oraz krwiaki wewnątrzczaszkowe.

Obrażenia rozlane

Wstrząśnienie mózgu

Wywołane jest niepenetrującym (zamkniętym) urazem głowy, bez naruszenia ciągłości opony twardej, bez lub z utratą świadomości trwającej poniżej 6 godzin. Dla wstrząśnienia mózgu charakterystycznym objawem jest także tzw. luka pamięciowa – niepamięć wsteczna (niepamięć okresu bezpośrednio poprzedzającego uraz). Jeżeli utrata świadomości po urazie była krótkotrwała lub pacjent nie stracił świadomości, niepamięć wsteczna pozwala rozpoznać wstrząśnienie mózgu. Częste objawy towarzyszące to nudności, wymioty, bóle i zawroty głowy, zaburzenia snu, kłopoty z koncentracją, spowolnienie psychoruchowe, nadwrażliwość na bodźce zewnętrzne, lęk, depresja [10]. Do odległych skutków wstrząśnienia należą również zmiany emocjonalne i zachowania (nadpobudliwość, drażliwość, depresja) będące prawdopodobnie wynikiem niedokrwienia pola CA1 części grzbietowej hipokampa oraz jądra ogoniastego tworzącego siatkowatego [11]. W TK głowy na ogół nie obserwuje się zmian pourazowych, co świadczyć może o przejściowym zaburzeniu funkcji neuronów.

Rozlane uszkodzenie aksonalne

Rozlany uraz aksonalny (DAI – *diffuse axonal injury*) to termin odnoszący się do rozsiaanych zmian destrukcyjnych w zakresie dróg istoty białej i ma

charakter urazu zamkniętego. Najczęściej rozwijają się w pierwszych 48 godzinach po TBI. Stan kliniczny chorego może być zmienny, od krótkotrwałej utraty przytomności, poprzez długotrwałą śpiączkę, do stanu wegetatywnego lub zgonu włącznie. W przebiegu klinicznym typowym dla tych chorych jest duża śmiertelność, zaburzenia świadomości utrzymujące się od urazu, a u chorych, którzy przeżyli w badaniach odległych stwierdzono duże zaburzenia poznawcze i emocjonalne. Najważniejsze cechy urazu aksonalnego można wykazać mikroskopowo i obejmują cechy rozlanego uszkodzenia aksonów. Skutki rozlanego urazu aksonalnego są zależne od siły i mechanizmu urazu. Siły powodujące gwałtowne przyspieszenie i hamowanie są powodem licznych zranień, najczęściej w postaci niewielkich ognisk krwotocznych, szczególnie w obrębie przystrzałkowo zlokalizowanej istocie białej, w ciele modzelowatym, w obrębie pewnych szlaków pnia mózgu, jak wstęga przyśrodkowa, drogi piramidowe śródmózgowia i mostu. Powszechnie dostępna TK (tomografia komputerowa) ogranicza się do wykrywania małych ognisk krwotocznych związanych z rozerwaniem aksonów. Jedynie u 20% DAI występują zmiany krwotoczne wielkości odpowiedniej, aby były widoczne w TK. Pomimo znaczącego rozwoju metod diagnostycznych, DAI nadal stwierdzany jest dość rzadko. Rezonans magnetyczny (RM) ma tutaj zdecydowaną wyższość nad TK i stąd jego przewaga w wyjaśnianiu stwierdzanych objawów neurologicznych oraz prognozowaniu wyników odległych u chorych po urazie głowy. Nawet z użyciem RM, wykrywalność DAI jest zaniżona. Nowsze metody jak DWI (*diffusion weighted imaging*) – obrazowanie dyfuzji metodą rezonansu magnetycznego i DTI (*diffusion tensor imaging*) – obrazowanie za pomocą tensora dyfuzji budzą nadzieję na poprawę diagnostyki uszkodzeń istoty białej zarówno w stanach ostrych i przewlekłych DAI. Wraz z ustępowaniem obrzęku mózgu, ognisk krwotocznych DAI w rezonansie magnetycznym może przybierać formy mało charakterystyczne – zaniku mózgu czy glejozy. Definitywnie rozpoznanie DAI zostaje potwierdzone w badaniach pośmiertnych [12,13].

Do oceny zmian rozlanego uszkodzenia aksonalnego można wykorzystać skalę zaproponowaną wiele lat temu przez Marshalla (*Traumatic Coma Data Bank*, tabela I), uwzględniającą w 6-stopniowej skali 4 stopnie rozlanego uszkodzenia mózgowia w zależności od obrazu TK, wielkości zmiany i stopnia zachowania

zbiorników podstawy mózgu. Skala ta jest pomocna przy prognozowaniu przeżycia pacjentów po TBI [14].

Tabela I. Diagnostyczne kategorie typów nieprawidłowości uwidocznionych w badaniu tomografii komputerowej (TK) wg Traumatic Coma Data Bank

Table I. Diagnostic categories of abnormality types shown in CT scan based on Traumatic Coma Data Bank

Stopień	Kategoria	Opis
I	Rozlane uszkodzenie	Wewnątrzczaszkowa patologia nie uwidoczniła w obrazie TK
II	Rozlane uszkodzenie	Zbiorniki pajęczynówki zachowane. Przemieszczenie mózgowia poza linię środkową < 5 mm, brak uszkodzeń o dużej lub mieszanej gęstości powyżej 25 ml
III	Rozlane uszkodzenie	Uciśnięte zbiorniki pajęczynówki lub nieobecne z przemieszczeniem linii środkowej < 5mm, brak uszkodzeń o dużej lub mieszanej gęstości powyżej 25 ml
IV	Rozlane uszkodzenie	Przemieszczenie linii środkowej > 5mm, brak uszkodzeń o dużej lub mieszanej gęstości powyżej 25 ml
EML*	Uszkodzenie ewakuowane chirurgicznie	Każde uszkodzenie leczone chirurgicznie
nEML**	Uszkodzenie nieewakuowane	Uszkodzenie o dużej lub mieszanej gęstości ponad 25 ml nielezione chirurgicznie

*EML – evacuated mass lesion **nEML – nonevacuated mass lesion

Rozlane uszkodzenie naczyniowe mózgu

Redukcja przepływu mózgowego, pojawiająca się w pierwszych 24 godzinach po urazie, jest spowodowana wzrostem oporu naczyniowego w mikrokrążeniu w wyniku zwężenia, obkurczenia, a nawet zaciopowania mikronaczyń. W ciągu 2-6 godzin, bezpośrednio po urazie, u 1/3 pacjentów dochodzi do znacznej redukcji przepływu mózgowego, który wraca do normalnych wartości po paru godzinach, a nawet może być zwiększony. Martin i wsp., oceniając przepływ mózgowy

z użyciem Xe-133 i ultrasonografii przezczaszkowej, wykazali, że zaburzenia hemodynamiki utrzymują się przez okres 2-3 tygodni i obejmują trzy fazy: hipoperfuzji w dobie zerowej, hiperemii w dobach 1–3 i skurczu naczyniowego w dobach 4-15 [15]. Przyczynę tych zmian autorzy upatrywali w: ucisku na naczynia przez obrzęknięte wypustki astrocytów, skurczu naczyń w następstwie podrażnienia spłotów nerwowych przez uwalnianie jonów wapnia, katecholamin, prostaglandyn i neuropeptydów, ograniczeniu światła naczynia w wyniku agregacji i adhezji wewnątrznaczyniowej leukocytów i płytek krwi, obkurczeniu naczyń poprzez uwalnianą hemoglobinę w przebiegu krwawienia podpajęczynówkowego. Jednocześnie w dobie urazu zwiększa się hipermetabolizm glukozy. Razem z występującą hipoperfuzją prowadzi do zaburzeń homeostazy jonowej i wzrostu produkcji mleczanów w wyniku glikolizy beztlenowej.

Rozlane uszkodzenie spowodowane niedotlenieniem

Ograniczenie dostępu tlenu w ostrej fazie uszkodzenia komórki nerwowej jest powodem zmian biochemicznych prowadzących do niedokrwienia. Miejscowe zaburzenia mikrokrążenia są przyczyną powstania ogniskowych miejsc niedokrwienia z narastającym obrzękiem. Istotną rolę w tym procesie pełni glutaminian, uwalniany w nadmiarze już w pierwszych dwóch godzinach po urazie. Powoduje to seryjne wyładowania neuronów, prowadzące do szybkiego wyczerpania się fosforanowych zasobów energetycznych. W szybkim tempie pociąga to za sobą dysfunkcję pomp jonowych i innych energozależnych mechanizmów wymiany. Dochodzi do zmiany gradientu jonowego po obu stronach błony komórkowej. W wyniku **ograniczenia dostępu tlenu** fosfolipazy wyzwalają kaskadę przemian prostaglandyn przebiegającą od kwasu arachidonowego do tromboksanu i leukotrienów. Powodują one obkurczenie naczyń, zmiany zapalne z powodu zwiększonej migracji leukocytów do uszkodzonego obszaru, agregację płytek krwi oraz powstawanie wolnych rodników. Uruchomienie kaskady kwasu arachidonowego oraz rozerwanie błon lipidowych to główne mechanizmy prowadzące do śmierci komórki neuronu po niedokrwieniu z następowym niedotlenieniem. Deficyt wysokoenergetycznych związków fosforanowych powoduje zaburzenie funkcjonowania pomp jonowych. Dochodzi do lawinowego wypływu jonów potasu z komórki i zwiększonego napływem jonów wapnia do komórki, głównie w wyniku pobu-

dzenia receptorów NMDA (*N-methyl-D-aspartate, N-metylo-D-asparaginian*)-zależnych. Wzrost stężenia wapnia wewnątrz komórki stymuluje proteazy uszkadzające białka strukturalne. Dochodzi do przekształcenia dehydrogenazy ksantynowej w oksydazę przy współdziałaniu kalpajny, co doprowadza do wzrostu produkcji wolnych rodników. Jony wapnia poprzez stymulację glutaminianów nasilają procesy kataboliczne w komórce. Powodują uszkodzenie funkcji mitochondriów, a to pogłębia proces destrukcji komórki. Utrata komórkowej homeostazy wapnia, kwasica wewnątrztkankowa oraz generowanie produkcji wolnych rodników mają duży wpływ na śmierć neuronu [16,17].

Istotną rolę w uszkodzeniu komórki nerwowej w okresie niedotlenienia przypisuje się zmianom biochemicznym wywołanym przez wolne rodniki nadtlenkowe i hydroksylowe. Powstają one przy współdziałaniu szeregu enzymów i jonów metali, w tym dwuwartościowego żelaza uwalnianego z hemoglobiny w zmianach krwotocznych. Błony neuronów bogate w wielonienasycone kwasy tłuszczowe są szczególnie wrażliwe na działanie wolnych rodników. Peroksydacja nienasyconych kwasów tłuszczowych w błonach powoduje zmianę płynności i przepuszczalności. Dochodzi do zmiany funkcji białek. Końcowe produkty utleniania lipidów to między innymi aldehydy i węglowodory, które mogą powodować naczyniopochodny i cytotoksyczny obrzęk mózgu, zmieniać przepuszczalność bariery krew-mózg, wywołać hemotaksję i stan zapalny. Duże znaczenie przypisuje się roli tlenku azotu (NO) w urazowym uszkodzeniu neuronów spowodowanym niedotlenieniem. Bierze on istotny udział w regulacji ciśnienia krwi i został zidentyfikowany jako śródbłonkowy czynnik rozluźniający (*endothelial derived factor*). Jest łatwo rozpuszczalny w tłuszczach o kilkusekundowym okresie półtrwania. Przypisuje się mu podwójne działanie – z jednej strony jako przekaźnik neuronalny, z drugiej – jako wolny rodnik, który w połączeniu z nadtlenkiem tworzy toksyczny tlenek azotawy (ONOO⁻) o dużej sile działania. NO jest produkowany z L-argininy z udziałem enzymu syntazy tlenku azotu (NOS), której trzy izoenzymy, tj. neuronalny (nNOS), endotelialny (eNOS) oraz wzbudzony (iNOS) wykryto w układzie nerwowym. Tlenek azotu bierze udział w ewolucji pourazowego uszkodzenia mózgu, szczególnie w procesach katabolicznych, zachodzących przy współdziałaniu wolnych rodników [18].

Obrażenia ogniskowe

Słuczenie mózgu

Słuczenie mózgu ma charakter urazu zamkniętego. Powstaje na skutek gwałtownego ruchu mózgowia w obrębie czaszki. W czasie urazu w mechanizmie akceleracji-deakceleracji dochodzi do zranienia struktur mózgowia przez powierzchnie wewnętrzne podstawy czaszki (część oczodołowa kości czołowej, grzebień czołowy kości czołowej, skrzydło większe i mniejsze kości klinowej, piramida kości skroniowej, powierzchnia wewnętrzna tylnego dołu czaszki). Zakres zmian zależy od rodzaju i siły czynnika wywołującego uraz i może występować w kilku miejscach jednocześnie. Miejsca słuczenia mogą w krótkim czasie ulec ukrwotoczeniu z niebezpieczeństwem powstania krwiałków, którym na ogół towarzyszy pogorszenie świadomości i ogólnego stanu klinicznego. Słuczenie mózgu może być przyczyną głębokiej nieprzytomności w wyniku krwawienia z rozerwanych drobnych naczyń w głęboko położonych strukturach; ciele modzelowatym, konarach mózgu, moście i pniu.

Krwiaki wewnątrzczaszkowe

Zaburzenia świadomości związane z urazem mogą budzić podejrzenie obecności krwiała wewnątrzczaszkowego. Wskazane jest monitorowanie stanu przytomności pacjenta oraz podstawowych parametrów vegetatywnych: CTK (ciśnienie tętnicze krwi), tętna, liczby oddechów, szerokości i reakcji źrenic na światło. Formujący się krwiałek powoduje przemieszczenie się struktur mózgowia z efektem masy pogarszającej stan świadomości. Towarzyszą temu zaburzenia vegetatywne (odruch Cushinga) oraz neurologiczne: anizokoria, niedowład, objaw Babińskiego. Brak szybkiej interwencji chirurgicznej i ewakuacji krwiała prowadzi do zespołów wklinozań i śmierci pacjenta. Złamanie kości czaszki w okolicy skroni z uszkodzeniem tętnicy oponowej środkowej, lub rzadziej, zatok żylnych opony twardej, jest przyczyną wystąpienia **krwiała nadwardówkowego** (EDH – *epidural hematoma*). Może przybrać formę krwiała podostrego, rzadziej przewlekłego. Mogą występować chwilowe powroty przytomności z normalizacją objawów neurologicznych. Na ogół nie dochodzi do rozerwania opony twardej, natomiast chory wymaga pilnej interwencji z powodu wzrostu objętości krwiała i szybko narastających objawów ciasnoty wewnątrzczaszkowej. W przypadku szerokości krwiała < 10 mm, u pacjentów z zachowaną świadomością, ale bez objawów ogniskowych i podwyższonego

ICP, można podjąć próbę leczenia zachowawczego. Występowanie EDH w późniejszym terminie sprzyja działaniu obniżające ICP (leki przeciwobrzękowe, ewakuacja krwiała wewnątrzczaszkowego o innej lokalizacji). Umieszczenie krwiała w tylnej jamie czaszki skutkuje gwałtowną utratą przytomności, zaburzeniami rytmu oddechowego (Cheine-Stocksa) i zatrzymaniem oddechu. Wolniej narastający ucisk powoduje mowę skandowaną, oczopląs i ataksję. **Krwiałek podwardówkowy** (SDH – *subdural hematoma*) tworzy się w wyniku krwawienia pod oponę twardą, najczęściej z powodu uszkodzenia naczyń w miejscu słuczenia, rozerwania żył łączących powierzchnię mózgu z naczyniami opony twardej lub w wyniku zranienia mózgu. Powoduje ucisk i efekt masy (przemieszczenie struktur mózgu poza linię środkową). Często występuje u osób poddanych terapii p-zakrzepowej, nawet po niewielkim urazie, którego chory może nie pamiętać. Usunięcie ostrego krwiała jest wskazane przy szerokości krwiała > 10 mm z przesunięciem linii pośrodkowej > 5 mm. Z kolei **krwiałek śródmózgowy** tworzy się w wyniku słuczenia, rozerwania mózgu lub jako ewolucja ognisk słuczenia. Wystąpienie efektu masy jest wskazaniem do pilnej interwencji usunięcia krwiała. Podobnie postępuje się z krwiałkami w obrębie tylnej jamy czaszkowej, które zagrażają wklinożaniem do otworu potylicznego, nagłą utratą oddechu i zatrzymaniem krążenia [19].

Wtórny uraz mózgowia

Wtórne obrażenia mózgu mogą nastąpić w różnym czasie od zadziałania bodźca pierwotnego (minuty, godziny, dni) i wiążą się to z dodatkowym uszkodzeniem tkanki mózgowej. Biorą w tym udział zarówno czynniki ogólnoustrojowe (hipotensja, hipoksja, hiperkarbia, hipokarbia, hiperglikemia, hipoglikemia, hipoosmolalność, hiperpyreksja jak i mózgowe (krwiaki, wodogłowie, nadciśnienie wewnątrzczaszkowe, niskie CPP, wgłobienia, pourazowy kurcz naczyń, zaburzenia metaboliczne, infekcje, drgawki [20,21]. Konsekwencją wszystkich czynników mających wpływ na uszkodzenie wtórne są **hipoksja mózgu i jego niedokrwienie**. Wdrożenie odpowiedniej terapii będzie polegało na: zapobieganiu hipotensji (MAP > 90 mmHg, MAP – *mean arterial pressure*), niedotlenieniu (PaO₂ > 100 mmHg, SaO₂ > 95), zwalczaniu ICP, normalizację PaCO₂ (35-45 mmHg) w surowicy krwi, niedopuszczanie do kwasicy, utrzymaniu normotermii i prawidłowej glikemii oraz zapobieganiu drgawkom.

Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi (CTK)

Obniżenie CTK współistniejące z urazem mózgu i potencjalnym pourazowym nadciśnieniem śródczaszkowym obniża przepływ mózgowy, prowadząc do pogłębienia mechanizmów niedokrwienia. Przy średnim ciśnieniu tętniczym 70 mmHg (odpowiada ciśnieniu skurczowemu ok. 90 mmHg), przy założeniu wartości ICP 20 mmHg, ciśnienie perfuzyjne mózgu (CPP) wynosi zaledwie 50 mmHg. Stanowi to dolną granicę CPP u zdrowych osobników, natomiast z patologią śródczaszkową jest to wartość stanowiąca za niską. Przyczyna spadku CPP w pierwszej dobie to na ogół obniżone systemowe ciśnienie tętnicze, natomiast nasilenie epizodów występujących między 5 a 6 dniem od urazu związane jest zazwyczaj ze wzrostem ciśnienia śródczaszkowego.

Niedotlenienie

Spadek prężności tlenu w krwi tętniczej poniżej 60 mmHg uważa się za niedotlenienie. U chorych z urazem głowy jest ono spowodowane zazwyczaj niewydolnością oddechową, zarówno o obwodowym, jak i ośrodkowym charakterze. Może mieć charakter hipoksji hipoksemicznej (niska prężność tlenu we krwi) lub hipoksji oligemicznej (w wyniku zmniejszonego CBF). Istotną rolę w ocenie niedotlenienia jak i jego leczeniu odgrywa kontrola utlenowania, tj. oksygenacji mózgu. W warunkach klinicznych, przy łóżku chorego stosuje się następujące metody: badanie wysycenia tlenem opuszkowej krwi żyłnej SjO_2 (jugular venous oxygen saturation), bezpośredni pomiar ciśnienia parcjalnego tlenu w tkance mózgowej $BtpO_2$ (brain tissue O_2 partial pressure), nieinwazyjny miejscowy pomiar saturacji hemoglobiny w naczyniach mózgu za pomocą spektroskopii w bliskiej podczerwieni NIRS (near infrared spectroscopy). Istotne znaczenie dla przeżycia pacjenta po ciężkim urazie czaszkowo-mózgowym ma prawidłowe wdrożenie szybkiej terapii, już w okresie przedszpitalnym, zapobiegającej spadkom ciśnienia skurczowego $SP < 90$ mmHg oraz $SaO_2 < 90\%$. W przypadku wystąpienia obu czynników, śmiertelność była dwukrotnie większa, w porównaniu z obecnością jednego z nich [22].

Wzrost ciśnienia śródczaszkowego

Ogranicza przepływ mózgowy, a tym samym pogłębia niedokrwienie. Objawami podwyższonego ICP będą: zespół Cushinga (podwyższone ciśnienie krwi, bradykardia, nieregularny oddech), jedno- lub

obustronne poszerzenie źrenic, jedno- lub obustronne prężenia kończyn, pogorszenie stanu świadomości i stanu neurologicznego. Wymienione objawy zmuszają do natychmiastowej interwencji mającej na celu szybkie obniżenie ICP poprzez dobranie odpowiednich parametrów wentylacji, środków moczopędnych, drenażu płynu mózgowo-rdzeniowego lub podjęcia leczenia operacyjnego. Zwalczanie nadciśnienia powinno być prowadzone w miarę możliwości w oparciu o monitorowanie ciśnienia śródczaszkowego, najlepiej z czujnikiem umieszczonym w rogu przednim komory bocznej.

Retencja CO_2

W wyniku zachowanej, w mniejszym lub większym stopniu, reaktywności naczyń na stężenie parcjalne CO_2 w obszarze uszkodzenia, istnieje niebezpieczeństwo wzrostu ICP w wyniku hipowentylacji. Zwiększony napływ krwi do mózgu z powodu rozszerzenia łożyska naczyniowego, pogłębia już istniejącą patologię. Z kolei nadmierna hiperwentylacja, z wartościami $PaCO_2 < 25$ mmHg prowadzi nieuchronnie do niedokrwienia z powodu obkurczenia łożyska naczyniowego z następowym niedotlenieniem.

Wzrost temperatury ciała

Po urazie mózgu (TBI) temperatura mózgu jest do $3^\circ C$ wyższa od temperatury ciała. Powoduje zwiększenie zużycia tlenu, wzrost produkcji wolnych rodników, zaburzenie właściwego działania neuroprzekazników mózgowych. Metabolizm mózgu wzrasta o 5%-7% z każdym wzrostem temperatury o $1^\circ C$. Wzrost temperatury ciała, a tym samym i temperatury mózgu, powoduje zwiększenie mózgowego przepływu krwi, co może prowadzić do wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Narastanie obrzęku mózgu związane jest z podwyższeniem przemian metabolicznych i zaburzeniami hemodynamicznymi, prowadzącymi w ciągu kilkunastu godzin do osłabienia przepływu mózgowego krwi i jeszcze większego wzrostu temperatury mózgu. Dochodzi do uszkodzenia białek neuronów i komórek naczyń. W takiej sytuacji zapewnienie optymalnego przepływu krwi i obniżenie temperatury ciała może uchronić komórki neuronów przed trwałym uszkodzeniem.

Postępowanie doraźne po TBI

Na miejscu zdarzenia wraz z podjęciem czynności resuscytacyjnych, stabilizujących układ krążenia

i oddechowy (nieopuszczenie do spadku CTK, dostateczne natlenianie, eliminacja dwutlenku węgla) powinno się ocenić stan neurologiczny, odruchy źreniczne oraz uszkodzenia innych narządów. Do oceny neurologicznej służy powszechnie przyjęta skala oceny przytomności i stanu neurologicznego GCS (*Glasgow Coma Scale*) dla dorosłych (tabela II) oraz dzieci do 5 roku życia (tabela III). Opisuje uszkodzenia neurologiczne pod względem otwierania oczu oraz odpowiedzi werbalnej i ruchowej. W praktyce klinicznej spełnia swoją rolę i jest dobrym wskaźnikiem prognostycznym końcowego wyniku leczenia.

Tabela II. Skala oceny świadomości pacjenta GCS
Table II. Glasgow Coma Scale (GCS)

Badana reakcja	Stopień zaburzeń	Liczba punktów
otwieranie oczu	spontaniczne	4
	na polecenie	3
	w odpowiedzi na bodziec bólowy	2
	brak reakcji	1
odpowiedź słowna	prawidłowa, pacjent jest w pełni zorientowany	5
	odpowiada, ale jest dezorientowany	4
	używa niewłaściwych słów	3
	wydaje nieartykułowane dźwięki	2
	brak reakcji	1
odpowiedź ruchowa	na polecenie	6
	potrafi umiejscowić bodziec bólowy	5
	prawidłowa reakcja zgięciowa (wycofanie w odpowiedzi na bodziec bólowy)	4
	nieprawidłowa reakcja zgięciowa (odkorowanie)	3
	reakcja wyprostna (sztywność odmóżdżeniowa)	2
	brak reakcji	1

Tabela III. Zmodyfikowana skala GCS dla dzieci (do 5 roku życia)

Table III. Glasgow Coma Scale for child patients (under 5 years)

Badana reakcja	Stopień zaburzeń	Liczba punktów
otwieranie oczu	spontaniczne	4
	na polecenie słowne	3
	na ból	2
	brak reakcji	1
odpowiedź werbalna	gruchanie i gaworzenie	5
	płacz, niepokój	4
	płacz na bodźce bólowe	3
	jęcznienie jako reakcja na bodźce bólowe	2
	brak reakcji	1
odpowiedź ruchowa	normalne, spontaniczne ruchy	6
	reakcja wycofania na dotyk	5
	reakcja wycofania na ból	4
	nieprawidłowa reakcja zgięciowa	3
	nieprawidłowa reakcja wyprostna	2
	brak reakcji	1

Aktualnie zespół z Glasgow proponuje zmodyfikowaną nową wersję skali GCS, która po akceptacji zastąpi prawdopodobnie dotychczasową (www.glasgowcomascale.org). Badając chorego wskazana jest ocena występowania deficytów po jednej stronie ciała oraz poziomu rdzeniowych ubytków ruchowych i czuciowych. Oceniając wg GCS należy zwrócić uwagę na cechy wzmożonego ICP i przeznamiotowego wklino-wania mózgu, objawiające się: jednostronnym poszerzeniem źrenicy, jednostronnym unieruchomieniem spojrzenia w bok (w kierunku patologii wewnątrzczaszkowej), nagłym pogorszeniem stanu neurologicznego, przeciwstronnym niedowładem połowicznym, śpiączką, nadciśnieniem tętniczym oraz bradykardią.

Ocenę wg GCS powinno się wykonać co najmniej trzykrotnie, w czasie wstępnych czynności resuscytacyjnych tuż po przybyciu, przed transportem i w czasie

przekazania pacjenta do docelowego miejsca hospitalizacji, odnotowując w dokumentacji jej wartość.

W zależności od punktacji GCS oceniany jest stan ciężkości urazu:

- uszkodzenie ciężkie z punktacją GCS ≤ 8 pkt, utrata świadomości trwająca dłużej niż 24 godziny z niepamięcią wsteczną trwającą dłużej niż 1 dzień;
- uszkodzenie umiarkowane GCS 9-12 pkt, utrata świadomości do 24 godzin z niepamięcią wsteczną od 1 do 24 godzin;
- uszkodzenie lekkie GCS > 12 pkt, krótkotrwała utrata świadomości i krótkotrwała niepamięć wsteczna.

W praktyce klinicznej GCS nie zawsze jest miarodajna w odniesieniu do kwalifikacji urazów lekkiego i średniego stopnia. Dotyczy to szczególnie oceny wstrząśnienia mózgu. W takiej sytuacji przydatna może być skala oceny ciężkości wstrząśnienia mózgu zaproponowana przez Amerykańską Akademię Neurologiczną, uwzględniająca czas trwania objawów i stan świadomości (tabela IV) [23].

Tabela IV. Skala oceny ciężkości wstrząśnienia mózgu
Table IV. Classification of severity of concussion

Stopień wstrząśnienia mózgu	Objawy
I – lekki	– przemijający stan splątania < 15 min – bez utraty przytomności
II – umiarkowany	– przemijający stan splątania trwający > 15 min – bez utraty przytomności – niepamięć wsteczna
III – ciężki	– każda utrata przytomności

Zabezpieczenie dróg oddechowych i wentylacji

Należy nie dopuszczać do spadku $\text{PaO}_2 < 60\%$. Przyczyną hipoksji na etapie przedszpitalnym może być niedrożność dróg oddechowych spowodowana aspiracją treści pokarmowej lub krwi, zaburzenia toru oddechowego, obrażenia klatki piersiowej i płuc. Wszystkich pacjentów po urazie głowy traktuje się tak jak z pełnym żołądkiem. U ok. 10% przypadków współistnieje uszkodzenie szyjnego odcinka rdzenia kręgowego. W czasie laryngoskopii i intubacji wymagane jest uciśnięcie chrząstki pierścieniowej

(manewr Sellicka) i ręczna stabilizacja odcinka szyjnego kręgosłupa (MILS – *Manual In-Life Stabilisation*) przez drugą osobę. W przypadku rozległych uszkodzeń twarzoczaszki, które uniemożliwiają intubację, wskazane jest wykonanie tracheostomii. Przy braku pełnej diagnostyki odradza się na tym etapie intubację przez nos z powodu potencjalnego złamania kości podstawy czaszki, gdzie objawy mogą wystąpić z opóźnieniem (objaw pandy-krwiak okularowy, krwawienia z ucha (jamy bębnekowej), nosa, zasinienie w okolicy wyrostka sutkowatego). Po intubacji należy dążyć do jak najszybszego przywrócenia prawidłowej wentylacji z możliwością wzbogacenia mieszanki oddechowej w tlen (oddech 100% O_2 powoduje redukcję ICP o 10%). Należy rozpocząć leczenie uszkodzeń współistniejących, które mogą być przyczyną hipoksji, hipowentylacji i wstrząsu. Dobrym rozwiązaniem jest podejście układowe, np. wg algorytmu postępowania w urazach (ATLS – *Advanced Trauma Life Support*), które uwzględnia ocenę pierwotną i wtórną.

Ocena pierwotna

Ocena pierwotna opiera się na pozyskaniu w miarę możliwości wywiadu, np. wg schematu AMPLE: *Allergies* (alergie), *Medication* (przyjmowane leki), *Past medical history* (dotychczas przebyte choroby), *Last meal* (ostatnio przyjęty posiłek), *Event* (zdarzenie) [24] oraz ocenie ważnych życiowo układów np wg schematu ABCDE: *Airway* (drogi oddechowe), *Breathing* (oddychanie), *Circulation* (układ krążenia), *Disability* (upośledzenie ruchowe), *Exposure* (badanie ogólne). Takie podejście pozwoli w krótkim czasie usystematyzować dane o pacjencie, ocenić całościowo jego stan kliniczny, zaoszczędzić cenny czas oraz zwiększyć wydajność zespołu ratującego [25].

Drogi oddechowe

Pacjentom po urazie czaszkowo-mózgowym należy zapewnić drożność dróg oddechowych, zwracając szczególną uwagę na zmiany MAP, ICP, PaO_2 , PaCO_2 . Wskazania bezwzględne do intubacji po TBI to: niedrożność dróg oddechowych, pogorszenie stanu neurologicznego, GCS < 9 pkt, brak obronnych odruchów krtaniowych, hipoksja ($\text{PaO}_2 < 90$ mmHg przy oddychaniu tlenem), spontaniczna hiperwentylacja ($\text{PaCO}_2 < 25$ mmHg), trudności z natlenianiem i wentylacją, osłabienie napędu oddechowego, drgawki, wstrząs. U wszystkich pacjentów przed intubacją należy podać dodatkową porcję tlenu, aby zapewnić

dostatecznie długi czas bezdechu na wykonanie szybkiej intubacji i zapobiec spadkowi $\text{PaO}_2 < 90$ mmHg. Po intubacji należy tak dobrać frakcję wdychanego tlenu FiO_2 , aby utrzymać $\text{SpO}_2 \geq 95\%$, ograniczając w ten sposób działanie toksyczne tlenu.

Najszybszą i najbezpieczniejszą metodą udrażnienia dróg oddechowych jest laryngoskopia bezpośrednia. Jeśli sytuacja tego wymaga należy wykonać szybką intubację (RSI – *Rapid Sequence Induction*) w celu natychmiastowego udrożnienia dróg oddechowych. Należy uwzględnić intubację bez uspiania z zastosowaniem znieczulenia miejscowego. Podczas intubacji konieczna jest manualna stabilizacja osiowa kręgosłupa szyjnego, aby zminimalizować groźbę uszkodzenia szyjnego odcinka rdzenia kręgowego. W przypadku braku możliwości zaintubowania pierwszą linią postępowania może stać się wykonanie tracheostomii lub nacięcie krtani między chrząstką pierścieniową i tarczową. Propofol i tiopental zastosowane do indukcji zmniejszają co prawda ICP, CBF (*cerebral blood flow*) i CMRO_2 (*global cerebral metabolic rate for oxygen*), ale mogą obniżać mózgowe ciśnienie perfuzyjne CPP ($\text{CPP} = \text{MAP} - \text{ICP}$). Etomidat podany w dawce 0,3 mg/kg powoduje podobny spadek ICP i CMRO_2 , ale bez znaczącego zmniejszenia CPP. Niedepolaryzujący środek zwiotczający Rokuronium w dawce 1,2 mg/kg (podwójna standardowa dawka intubacyjna) stwarza dobre warunki do intubacji już przed upływem 1 min. i powinien być użyty. Depolaryzujący środek zwiotczający sukcylocholina (CHS), w dawce 1,5 mg/kg cechuje się najszybszym początkiem działania ze wszystkich dostępnych środków zwiotczających (30-45s), ale powoduje wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Wiedząc o tym, nie powinno się z niej rezygnować, ponieważ ten krótkotrwały wzrost wydaje się być mniej niebezpieczny niż długotrwałe niedotlenienie spowodowane przedłużającą się intubacją. Użycie CHS jest przeciwwskazane po upływie doby od urazu z towarzyszącym uszkodzeniem kręgosłupa, zmiążdżeniem mięśni lub oparzeniami z uwagi na ryzyko hiperkaliemii i groźącym zatrzymaniem krążenia. Zawsze po intubacji należy potwierdzić prawidłowe położenie rurki intubacyjnej osłuchując płuca i kontrolując etCO_2 .

Mechaniczna wentylacja

Pacjenci po TBI zwykle wymagają intubacji i oddechu zastępczego. Wskazaniami do wentylacji mechanicznej po TBI są: hipoksja ($\text{PaO}_2 < 80$ mmHg

przy $\text{FiO}_2 = 0,5$, drgawki, wzrost ICP > 25 mmHg, spontaniczna hiperwentylacja ($\text{PaCO}_2 < 25$ mmHg), objawy odmóżdzeniowe, wzrost ciepłoty ciała, współistniejące obrażenia klatki piersiowej, objawy ciasnoty wewnątrzczaszkowej w CT głowy. Celem wentylacji mechanicznej jest osiągnięcie takich parametrów, które zoptymalizują CBF, ICP oraz CPP, tj.: $\text{PaO}_2 \geq 80$ mmHg, $\text{SaO}_2 \geq 95\%$, PaCO_2 35-40 mmHg, ciśnienie szczytowe poniżej 20 mmHg. W przypadku trudności z uzyskaniem odpowiedniego SaO_2 przy $\text{FiO}_2 = 0,5$ wskazana jest wentylacja dodatnim ciśnieniem końcowo-wdychowym (PEEP – *positive end-expiratory pressure*). Mimo wielu kontrowersji, PEEP rzędu 10-15 cmH₂O jest bezpieczny dla pacjentów po TBI bez ryzyka obniżenia CPP. Wartości przekraczające 15cm H₂O mogą utrudniać odpływ żylny z mózgu, zwiększając CBV i ICP. Zaleca się stosowanie PEEP na poziomie 5-8 cm H₂O. W przypadku hipowolemii stosowanie PEEP jest niewskazane. Grozi to spadkiem MAP i CPP z powodu obniżenia minutowej pojemności serca (wzrostu ciśnienia w klatce piersiowej). Po urazie głowy zachowana jest w mniejszym lub większym stopniu reaktywność naczyń na zmiany PaCO_2 . Należy utrzymać w czasie wentylacji wartości PaCO_2 w granicach 35-40 mmHg, co gwarantuje utrzymanie przepływu CBF i perfuzję. Pacjenci wentylowani mechanicznie wymagają odpowiedniej sedacji i analgezji. Leki te powinny krótko działać, mieć działanie przeciwdrgawkowe i nie podwyższać ICP. Wskazane jest użycie Propofolu w dawce 10-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ lub deksmedetomidyny wg schematu: w ciągu 10 min dawka wysycająca 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, a następnie 0,2-0,7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{godz.}$ przez 72 godz. Odstawienie ich już po krótkim czasie pozwoli na ocenę neurologiczną. Deksmetomidyna może być powodem bradykardii. Duże dawki propofolu również wywołują bradykardię, obniżają MAP, a tym samym CPP, co może być niebezpieczne u pacjentów z hipowolemią. Długotrwałe stosowanie propofolu może doprowadzić do tzw. zespołu wlewu propofolu, już po dwóch dobach stosowania, nawet w niewielkich dawkach 4-5 mg/kg/godz. Zespół ten prowadzi do osłabienia funkcji nerek, niewydolności krążenia, rozpadu mięśni gładkich i kwasicy metabolicznej. Midazolam i lorazepam są benzodiazepinami z mniejszą niż propofol tendencją do wywołania hipotensji. Mają działanie przeciwdrgawkowe. Midazolam stosowany jest w jednorazowej dawce 0,05-0,15 mg/kg. W przypadku kontynuacji podaży: 0,07-0,15 mg/kg/godz. Etomidat zalecany jest u pacjentów z niestabilnym układem krążenia, ale

nawet pojedyncza dawka może wywołać niewydolność nadnerczy ze spadkiem ciśnienia tętniczego krwi. Opioidy zmniejszają stymulację związaną z obecnością rurki intubacyjnej. Dobre zabezpieczenie gwarantuje Fentanyl w dawce jednorazowej 0,5-1,5 µg/kg. Środki zwiotczające (NMBAs – *neuromuscular blocking agents*) nie są polecane u pacjentów po TBI. W przypadku konieczności zastosowania (wentylacja mechaniczna – „kłócenie się z respiratorem”) należy liczyć się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zapalenia płuc oraz przedłużonym pobytem w oddziale IT (LOS – *length of stay*). Należy unikać dużych objętości wentylacji, ponieważ mogą prowadzić do ostrego uszkodzenia płuc (ALI – *acute lung injury*) [26]. Wentylacja niskimi objętościami i umiarkowanym PEEP zapobiega uszkodzeniu płuc i wzrostowi ICP [27]. Toaleta drzewa oskrzelowego powinna być krótka i atraumatyczna. Przed odsysaniem wskazana jest krótka wentylacja 100% tlenem ($FiO_2 = 100\%$) oraz podanie dodatkowo środków sedujących i przeciwbólowych, aby uniknąć desaturacji i wzrostu ICP. U 10-30% pacjentów po TBI sztucznie wentylowanych rozwija się ALI lub ARDS [28,29]. Powodem najczęściej są: zapalenie płuc, sftuczenie płuc, masywne przetaczanie krwi, posocznica, neurogeny obrzęk płuc, duże objętości oddechowe, wysoka częstość oddechów [30,31] i zawsze wiąże się to z dłuższym pobytem na ICU.

Ocena wtórna

Ocena wtórna będzie polegała na: przeprowadzeniu szczegółowego badania fizykalnego, badań laboratoryjnych, zabranii dokładnego wywiadu, wykonaniu diagnostyki obrazowej.

Zakres tych badań obejmuje: TK (tomografia komputerowa) głowy i szyjnego odcinka kręgosłupa, a w przypadku urazu wielonarządowego – trauma scan, rtg klatki piersiowej, morfologię krwi, oznaczenie parametrów krzepnięcia, osmolalności surowicy krwi, ogólne badanie moczu, oznaczenie stężenia etanolu we krwi, kontrolne badanie moczu na środki uzależniające, określenie grupy krwi. W razie konieczności przeprowadzenia natychmiastowego zabiegu ratującego życie, np. laparotomii, wskazana jest (w porozumieniu z neurochirurgiem) równoczesna implantacja czujnika do pomiaru ICP z możliwością wykonanie drenażu komorowego. Stwarza to możliwość monitorowania i kontrolowania ICP oraz ustalenia optymalnego CPP. Wskazaniami do TK głowy po TBI są: GCS < 15 pkt z utratą przytomności, GCS < 13 pkt, obniżenie punk-

tacji GCS o dwa punkty w dwugodzinnej obserwacji, podejrzenie wgłobienia, podejrzenie złamania kości pokrywy czaszki, objawy złamania podstawy czaszki, pourazowe napady padaczkowe, neurologiczne objawy ogniskowe (niedowład, porażenie, zaburzenie mowy, objaw Babińskiego), nudności i wymioty oraz dodatkowe, towarzyszące urazowi czynniki obciążające (wiek > 65 lat, współistnienie koagulopatii, przyjmowanie leków przeciwkrzepliwych i przeciwplatekcyjnych).

Intensywna terapia po TBI

Monitorowanie ICP

Brain Trauma Foundation zaleca monitorowanie ICP u wszystkich pacjentów, u których stwierdzono: nieprawidłowy wynik TK i 3-8 pkt GCS, prawidłowy obraz TK oraz 3-8 pkt GCS z występowaniem dwóch lub więcej z następujących czynników: wiek > 40 lat, ciśnienie skurczowe (SBP) < 90 mmHg, jedno lub obustronny niedowład. Obecnie można mierzyć ciśnienie wewnątrzczaszkowe umieszczając czujnik pod- nad oponą twardą, śródmożgowo oraz w komorach bocznych. Pomiar w rogu przednim komory bocznej jest historyczną, ale i najdokładniejszą metodą pomiaru stosowaną do dnia dzisiejszego [32]. Umożliwia badanie płynu mózgowo-rdzeniowego oraz kontrolę nadciśnienia z możliwością drenażu płynu. W przypadku braku monitorowania ICP należy leczenie skierować na jego obniżenie przy każdym pogorszeniu stanu neurologicznego oraz wystąpieniu cech wgłobienia. Za nadciśnienie wewnątrzczaszkowe przyjmuje się wartość ICP > 22 mmHg, które wymaga leczenia. U 80% populacji półkulą dominującą jest lewa półkula, dlatego jeśli nie ma przeciwwskazań czujnik do pomiaru ICP powinien być założony do prawej komory bocznej [33]. Inne badania dowodzą, że czujnik powinien być implantowany po stronie dominujących zmian pourazowych (krwiak, obrzęk) [34]. Zwykle monitorowanie ICP trwa nie dłużej niż 5-7 dni. BTF nie zaleca wymiany czujnika celem kontynuacji pomiaru oraz antybiotykoterapii celem redukcji zakażenia. Po ciężkim urazie czaszkowo-mózgowym często zostaje upośledzona lub zniesiona autoregulacja. W takiej sytuacji CBF staje się zależny od MAP, co grozi niedokrwieniem w czasie jego spadku lub przekrwieniem w czasie wzrostu ciśnienia systemowego. Aby temu zapobiec zaleca się utrzymanie CPP na poziomie 60-70 mmHg uwzględniając stopień upośledzenia autoregulacji przepływu mózgowego po TBI. Wartości CPP > 60 mmHg zapewniają większy przepływ w obszarach niedokrwienia, zmniejszają

śmiertelność i poprawiają jakość przeżycia. W przypadku stwierdzonego niedokrwienia CPP powinno być na poziomie 70 mmHg. Forsowanie wyższych wartości CPP poza zalecanymi może przyczynić się do rozwoju niewydolności oddechowej u dorosłych. Niektóre prace sugerują, że większość pacjentów (63,9%) przy przyjęciu do szpitala miała wartość CPP > 70 mmHg utrzymującą się przez dłuższy czas i nie wiązało się to ze zwiększoną śmiertelnością [35]. Terapia nakierowana na obniżenie ICP obejmuje: uniesienie wezgłowia o 10-30°, kontrolowanie aktywności padaczkowej, wentylację na dolnej granicy normy (PaCO₂ 35-40 mmHg), podtrzymanie normotermii, zapewnienie swobodnego odpływu krwi z żył szyjnych, utrzymanie optymalnego MAP, użycie środków sedujących, przeciwbólowych i zwiotczających, jeśli są wskazania.

Aktualnie brak randomizowanych, kontrolowanych badań RCT (*Randomized Clinical Trial*) potwierdzających wpływ pomiaru ICP na końcowy wynik leczenia, niemniej jednak pomiar ten dostarcza informacji, na podstawie których możemy podjąć odpowiednią terapię. Liczne badania potwierdzają, że kontrola ICP zmniejsza ogólną śmiertelność [36,37]. Inne dowodzą, że pomiar ICP wiąże się z gorszym końcowym wynikiem leczenia [38,39]. Haddad S sugeruje, że monitorowanie ICP nie tylko nie było związane ze zmniejszoną śmiertelnością, ale powodowało potrzebę wykonania tracheostomii, znacznie wydłużało wentylację mechaniczną i pobyt pacjenta w ICU [40]. Zagrożenia płynące z pomiaru ICP to: zakażenie, krwotok śródmózgowy, niedrożność czujnika lub zmiana jego położenia (przy zabiegach pielęgnacyjnych). Leczenie nadciśnienia wewnątrzczaszkowego powinno mieć przebieg dwuetapowy.

Pierwszy etap terapii

Drenaż CFS (*cerebrospinal fluid*)

Drenaż CFS przez cewnik dokomorowy (jeśli jest założony). Ciągły drenaż CFS daje lepsze efekty przy obniżaniu ICP niż okresowe upuszczanie płynu. Wskazany jest drenaż płynu mózgowo-rdzeniowego w pierwszych 12 godzinach po TBI u pacjentów z GCS < 6 pkt, a sam dren powinien być zabezpieczony powłoką antybakteryjną celem prewencji zakażenia [41,42].

Wymuszanie diurezy osmotycznej

Mannitol jest skutecznym lekiem obniżającym ICP po TBI. Zalecana dawka to 0,25-1,5 g/kg. Zwiększa

gradient osmotyczny w surowicy krwi i osmolalność do 320 mOsm/kg H₂O. Zmniejsza lepkość krwi i przejściowo podwyższa CBF, CBV (*cerebral blood velocity*) oraz ICP wywołując w krążeniu mózgowym reakcję naczynioskurczową. Następnie dochodzi do spadku CBF, CBV i ICP oraz wzrostu CPP. Może wywołać hipotensję. Z tego względu należy zachować niewielką hiperwolemię, monitorując osmolalność surowicy, utrzymując ją w trakcie terapii na poziomie < 320 mOsm. W przypadku osiągnięcia tej granicy podawanie mannitolu należy odstawić. Mannitol jest bardziej skuteczny w obniżaniu ICP i powoduje mniejszą śmiertelność po TBI w porównaniu z barbituranami. Nie zaleca się stosowania mannitolu profilaktycznie. Przed wdrożeniem pomiaru ICP mannitol jest wskazany w sytuacjach: wystąpienia cech wgłobienia, szybko pogarszającego się stanu neurologicznego niezwiązanego z przyczynami pozaczaszkowymi. Utrata płynów z moczem powinna być uzupełniana fizjologicznym roztworem soli. Długotrwałe stosowanie mannitolu może prowadzić do odwodnienia, przednerkowej azotemii i hiperkaliemii [43].

Przeciwwskazaniem do stosowania mannitolu jest wystąpienie przednerkowej i nerkowej niewydolności nerek ze względu na ryzyko wystąpienia obrzęku płuc i niewydolności mięśnia sercowego. Alternatywą dla mannitolu jest hipertoniczny roztwór NaCl (HTS – *Hypertonic Soline*) podawany w różnych stężeniach i dawkach. Najczęściej w roztworze 7,2-7,5% w dawce jednorazowej 1-2,5 ml/kg m.c. przez ok. 15 min. Efekt obniżenia ICP obserwuje się do 20 min od podania i utrzymuje się dłużej (6 godzin). Skuteczniej obniża ICP w porównaniu z mannitolem i zmniejsza śmiertelność [44]. Nie powoduje zjawiska odbicia i można go zastosować na każdym etapie leczenia. Inne badania dowodzą, że stosowanie HTS wydłuża pobyt pacjentów w oddziale IT i zwiększa podatność płuc na infekcje [45]. Nie należy podawać stężonej soli u pacjentów przy osmolalności osocza > 300 mOsm/l, Na⁺ > 155 mmol, K⁺ < 3,5 mmol/l, z zaawansowaną niewydolnością mięśnia sercowego oraz z przewlekłą hiponatremią.

Umiarkowana hiperwentylacja z poziomem PaCO₂ 35-40 mmHg obniża ICP dzięki zmniejszeniu CBF.

Terapia w drugim etapie

Krótkotrwała hiperwentylacja

W sytuacji pogorszenia neurologicznego i wzrostu ICP opornego na drenaż CFS i użycie mannitolu, dopuszcza się krótkotrwałą hiperwentylacją

($\text{PaCO}_2 = 30 \text{ mmHg}$), najlepiej połączoną z **dekompresją chirurgiczną**. Należy unikać hiperwentylacji i spadku $\text{PaCO}_2 < 25 \text{ mmHg}$, którego następstwem, w wyniku skurczu naczyń, może być głębokie niedokrwienie i niedotlenienie. Również hiperwentylacja w pierwszych 24 godzinach po TBI, jest niewskazana, ponieważ w tym czasie dochodzi często do krytycznego obniżenia CBF. Podczas hiperwentylacji wskazane jest monitorowanie SjO_2 lub BtpO_2 celem oceny wpływu spadku CBF na CMRO_2 . Prawidłowe wartości BtpO_2 (*brain tissue O_2 partial pressure*) mieszczą się w granicach 35-50 mmHg [46].

Kraniektomia dekompresyjna

Obustronna kraniektomia dekompresyjna w rozlanym uszkodzeniu mózgu bez efektu masy, z ICP podwyższonym do wartości $> 20 \text{ mmHg}$, trwającym dłużej niż 15 min w ciągu 1 godziny i opornym na terapię I rzutu) nie jest zalecana, ponieważ nie polepsza końcowego wyniku leczenia w okresie 6 miesięcy od urazu wg skali GOS-E (*Extended Glasgow Outcome Scale*). Niemniej ta procedura obniża ICP i skraca pobyt chorego w oddziale IT. Z kolei kraniektomia czołowo-skroniowo-ciemieniowa o wymiarach nie mniejszych niż $12 \times 15 \text{ cm}$ lub o średnicy nie mniejszej niż 15 cm jest zalecana, ponieważ zmniejsza śmiertelność i poprawia końcowy wynik leczenia w porównaniu z kraniektomią o mniejszych rozmiarach..

Śpiączka barbituranowa

Barbiturany zmniejszają CMRO_2 , CBF i obniżają ICP [47]. Śpiączkę barbituranową możemy rozważyć u pacjentów stabilnych hemodynamicznie, z nadciśnieniem wewnątrzczaszkowym opornym na inny rodzaj leczenia, w tym leczenia chirurgicznego.. Głównym działaniem niepożądanym barbituranów jest depresja mięśnia sercowego i spadek CTK [48]. Przy dłuższym stosowaniu zwiększa częstość występowania zakażeń. Profilaktyczne stosowanie barbituranów w celu obniżenia ICP nie jest zalecane [4]. Do wywołania śpiączki stosowane są: **pentobarbital** w dawkach 10 mg/kg m.c. w ciągu trzech godzin, następnie wlew dożylny 1 mg/kg m.c. na godzinę oraz **tiopental** w dawce $2,5-10 \text{ mg/kg m.c.}$ jednorazowo powoli, następnie wlew dożylny $0,5-2 \text{ mg/kg m.c.}$ na godzinę.

Pomiar saturacji w opuszce żyły szyjnej (SjO_2 – *jugular venous oxygen saturation*) – umożliwia uzyskanie informacji o równowadze między globalną podażą

a zapotrzebowaniem tlenowym mózgu. Odzwierciedla zależność między przepływem mózgowym a całkowitą przemianą metaboliczną dla tlenu (CMRO_2). Technika polega na implantacji czujnika fiberoptycznego wstecznie przez żyłę szyjną wewnętrzną do opuszki tej żyły u podstawy czaszki. Umożliwia pomiar saturacji (SjO_2) oraz analizę pobranych próbek krwi do badań biochemicznych. W prospektywnych badaniach na pacjentach Cruz sugeruje, że ciągły pomiar SjO_2 miał pozytywny wpływ na końcowy wynik leczenia [49]. Spadek SjO_2 poniżej 50% odpowiada niedokrwieniu poziomowi CBF. Wartości SjO_2 50-60% świadczą o hipoperfuzji. Granice normy to 60-75%. Wartości $\text{SjO}_2 > 75\%$ do 90% wskazują na hiperperfuzję. Wyższe wartości dowodzą ustania przepływu krwi i śmierci mózgu. Przydatność kliniczna pomiaru ciągłego wiąże się z wykrywaniem progów niedokrwienia i daje możliwość podjęcia stosownego leczenia. Spadek saturacji związany jest z obniżeniem CBF z wtórnym obniżeniem CPP, a przyczynami najczęściej są: hipowolemia, wzrost ICP oraz skurcz naczyń mózgowych związanych z hipokapnią z powodu hiperwentylacji. Badania wykazały, że dłuższe trwające epizody desaturacji wiązały się ze złym rokowaniem [50,51]. Dlatego monitorowanie SjvO_2 wskazane jest przy agresywnym obniżaniu ICP z wykorzystaniem hiperwentylacji. Aktualnie również brak RCT (randomizowanych kontrolnych badań) dotyczących korzyści z monitorowania SjvO_2 oraz jej wpływu na końcowy wynik leczenia.

Prężność tlenu w tkankach mózgu BtpO_2 , podobnie jak SjO_2 , umożliwia nam badanie utlenowania mózgu. Pozwala bezpośrednio mierzyć prężność w wybranych regionach mózgu. Ma istotne znaczenie w ocenie wtórnego uszkodzenia mózgu: niedokrwienia i osłabienia perfuzji mikrokrążenia. Jest najbardziej niezawodną techniką miejscowego monitorowania tkanki mózgowej z możliwością wykrycia desaturacji. Natomiast nie informuje o globalnym niedotlenieniu. Wartości prawidłowe mieszczą się w granicach 35-50 mmHg [52]. Prób ogniskowego niedokrwienia wymagającego leczenia to $\text{BtpO}_2 < 15 \text{ mmHg}$. W kilku badaniach wykazano, że leczenie pacjentów po TBI z wykorzystaniem pomiaru BtpO_2 poprawiały wyniki leczenia [53,54]. Nanguunoovi et al. w swojej pracy opartej na przeglądzie systematycznym dostępnej literatury porównał wyniki terapii opartej na pomiarze BtpO_2 oraz pomiarze ICP/ CPP. Wśród leczonych z wykorzystaniem BtpO_2 38,8% miało niekorzystny,

a 61,2% korzystny wynik leczenia. Leczenie oparte na protokole ICP/ CPP odpowiednio 58,1% do 41,9% [55].

Spadek wartości BtpO₂ niezależnie od wzrostu ICP i spadku CPP jest czynnikiem pogarszającym wyniki leczenia [56]. Dowiedziono, że pomiar BtpO₂ jest bardziej przydatny w ocenie utlenowania mózgowia w porównaniu z SjO₂ i NIRS (*Near infrared spectroscopy*) [57]. Wydaje się, że jednoczesne monitorowanie ICP i BtpO₂ daje większe możliwości podjęcia stosowanej terapii.

Mikrodializa (MD – *cerebral microdialysis*) to metoda inwazyjna polegająca na umieszczeniu elektrody dializacyjnej w okolicy uszkodzonej tkanki mózgowej z możliwością analizy biochemicznej różnych metabolitów takich jak glukoza, mleczań, pirogronian, glicerol, glutaminiany.[58]. W przypadku niedokrwienia lub niedotlenienia wzrasta wskaźnik mleczań/pirogronian – LPR (*Lactal-Pyruvate Ratio*) [48]. Wartość LPR = 20-25 uważa się za prób niedokrwienia i wiąże się ze złym rokowaniem [59].

Przeznaczaskowy doppler (TCD – *Transcranial Doppler*) to nieinwazyjna metoda pomiaru prędkości przepływu krwi w naczyniach mózgowych i jest coraz częściej stosowana u pacjentów po TBI. Użyteczność kliniczna polega na diagnostyce powikłań, które mogą wystąpić po urazie głowy, np. skurcz naczyń, krytyczny wzrost ICP, rozwarstwienie tętnicy szyjnej, brak krążenia w naczyniach mózgowych. TCD sugerowano jako nieinwazyjną, alternatywną technikę oceny ICP i CPP. Czułość TCD dla wykrycia śmierci mózgu wynosi 75-88% [60,61]. Brak systemowych badań potwierdzających przydatność pomiaru TCD i jego wpływu na końcowy wynik leczenia po TBI

Elektroencefalogram (EEG – *Electroencephalogram*) wykorzystywany jest do monitorowania głębokości śpiączki, wykrywania ognisk drgawkorodnych mózgowia, padaczki u pacjentów sztucznie wentylowanych i zwiotczonych oraz diagnozowania śmierci mózgu [62,63]. Czuciowe potencjały wywołane dostarczają danych o bieżącej funkcji mózgu. Ta forma monitorowania jest rzadko wykorzystywana, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia po TBI.

Spektroskopia w bliskiej podczerwieni (NIRS) to ciągle bezpośrednio, nieinwazyjne monitorowanie utlenowania mózgu i objętości krwi mózgowej (CBV – *Cerebral Blood Velocity*) wykorzystujące absorpcję światła przez oksyhemoglobinę, deoksyhemoglobinę i cytochrom aa3 (dł. fal 650-1100 nm). Zastosowana

w metodzie **długość fali penetruje w głąb** głowy na głębokość kilku cm, co umożliwia pozyskanie informacji z badanego obszaru. W porównaniu z SjO₂ jest metodą mniej dokładną w określaniu utlenowania mózgu [64]. Zaletą jest nieskomplikowany, nieinwazyjny pomiar, ale wymaga dopracowania odnośnie precyzji pomiaru.

Stabilizacja układu krążenia

Pacjent po TBI jest często pacjentem niestabilnym hemodynamicznie. Należy utrzymać SBP (systolic blood pressure, ciśnienie skurczowe) > 90 mmHg oraz MAP > 65 mmHg. Niższe wartości prowadzą do niedokrwienia i niedotlenienia i są związane ze zwiększoną śmiertelnością [65,66]. Izolowany uraz głowy rzadko powoduje spadek ciśnienia systemowego. Należy szukać innych źródeł krwawienia: uszkodzenia skóry głowy, szyi, klatki piersiowej, brzucha, miednicy i kończyn. Powodem hipotensji może być moczówka prosta, a przy obrażeniach mnogich stłuczenie serca i uraz rdzenia kręgowego. W przypadku spadku ciśnienia systemowego należy wdrożyć w pierwszej kolejności agresywną płynoterapię z CVP = 8-10 cm H₂O. U pacjentów słabo reagujących na uzupełnienie łożyska naczyniowego oraz działanie leków naczynioskurczowych należy rozważyć inwazyjne lub nieinwazyjne monitorowanie hemodynamiczne. Płynem z wyboru jest sól fizjologiczna. Krew i produkty krwiopochodne podaje się w razie potrzeby. U pacjentów po TBI należy utrzymać poziom Hg ≥ 10 g/dl i Ht ≥ 0,30. Mózg zawiera dużo tromboplastyny. Jego uszkodzenie może prowadzić do koagulopatii [67]. Zaburzenia krzepnięcia korygujemy produktami krwi (osocze, płytki). Zalecane jest utrzymanie SBP (skurczowego ciśnienia) ≥ 100 mmHg u pacjentów w przedziale wiekowym 50-69 lat, SBP ≥ 110 mmHg u pacjentów między 15-49 rokiem życia oraz powyżej 70 roku życia. W przypadku utrzymującej się hipowolemii, mimo wystarczającej płynoterapii, stosujemy leki naczynioskurczowe, mając na uwadze inne ciężkie powikłania (trwające krwawienie, niewydolność serca, wstrząs neurogeny, niewydolność nadnerczy. **Noradrenalinę** podajemy bezpośrednio do dużego naczynia (wklucie centralne). **Fenylefryna**, czysty α-agonista, zalecany jest u pacjentów po TBI z towarzyszącą tachykardią. Pacjenci, którzy otrzymywali fenylefrynę mieli znacząco wyższe wartości MAP i CPP w porównaniu z tymi, którzy otrzymywali noradrenalinę i dopaminę [68].

Nadciśnienie tętnicze (SBP > 160 mmHg, MAP > 110 prowadzi do naczyniopochodnego obrzęku

mózgu nasilając objawy ciasnoty wewnątrzczaszkowej. U pacjentów po TBI wzrost BP może być odpowiedzią fizjologiczną na wzrost ICP w celu utrzymania CPP na odpowiednim poziomie. Wprowadzenie kaniuli do tętnicy obwodowej umożliwi dokładny pomiar MAP jak również regularną kontrolę gazometrii krwi tętnicznej. W celu dokładniejszego oszacowania CPP należy umieścić przetwornik na poziomie zewnętrznego przewodu słuchowego, co odpowiada poziomowi koła Willisa. Właściwą kontrolę płynów uzyskuje się przez pomiar ośrodkowego ciśnienia żylnego oraz kontrolę diurezy, która ułatwia rozpoznanie powikłań po TBI, takich jak moczówka prosta (DI – *diabetes insipidus*), zespół wadliwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH – *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*) oraz zespół mózgowej utraty soli (CSWS – *cerebral salt-wasting syndrome*). Przydatną metodą oceny wypełnienia łożyska naczyniowego staje się pomiar stopnia wypełnienia żyły głównej dolnej metodą ultrasonografii.

Profilaktyka przeciwdrgawkowa

Napady padaczkowe po TBI dzieli się na wczesne, występujące do 7 dni po urazie i późne – powyżej 7 dni. Wczesne napady występują u 15% pacjentów po TBI. Profilaktyczna terapia przy pomocy fenytoiny, karbamazepiny, czy fenobarbitalu nie jest zalecana w celu prewencji późnych napadów padaczkowych. Niemniej BTF zaleca stosowanie profilaktyki wczesnych pourazowych napadów padaczkowych, zwłaszcza u pacjentów wysokiego ryzyka: GCS < 10 pkt, stłuczenie kory mózgowej, złamanie czaszki z wglębieniem, krwawienie podtwardówkowe, nadtwardówkowe i śródmózgowe, penetrujący uraz głowy, wystąpienie napadów padaczkowych w ciągu 24 godzin po urazie [69,70]. Zastosowanie leków przeciwpadaczkowych zmniejsza ryzyko wystąpienia napadów (PTS – *posttraumatic seizures*) w pierwszym tygodniu po urazie. Nie ma dowodów na to, że zapobiega wystąpieniu napadów w późniejszym okresie i poprawia końcowy wynik leczenia. Zaleca się stosowanie fenytoiny w dawce wysycającej 15-20 mg/kg w ciągu 30 min a następnie 5-7 mg/kg/dzień. W czasie jej stosowania może wystąpić gorączka i wysypka. Obiecujące doniesienia dotyczą stosowania lewetiracetamu jako profilaktyki wczesnych napadów po TBI, który również ma mieć korzystniejszy wpływ na końcowy wynik leczenia w porównaniu z fenytoiną. Niektóre badania podają w wątpliwość stosowanie profilaktyki przeciwdrgawkowej

w celu ograniczenia wczesnych napadów z użyciem fenytoiny, lewetiracetamu lub fosfenytoiny. Redukcja pourazowych napadów padaczkowych wynosiła tylko 2% w porównaniu z grupą, która nie otrzymywała profilaktyki [71].

Żywienie pacjentów po TBI

Żywienie powinno być wdrożone jak szybko jest to możliwe. Istnieją dowody sugerujące, że późne włączenie żywienia wiąże się z większą śmiertelnością [72]. Preferuje się żywienie dojelitowe z umieszczeniem cewnika w jelicie czczym, co zapobiegać ma zachłyśnięciu i nietolerancji żołądkowej. Potencjalne korzyści z żywienia dojelitowego obejmują: stymulację wszystkich funkcji układu żołądkowo-jelitowego, zachowanie funkcji bariery jelitowej, zachowanie immunologicznej integralności błony śluzowej jelit, zmniejszenie infekcji i powikłań septycznych. Zaleca się również stosowanie profilaktyki owrzodzenia stresowego za pomocą antagonistów receptora H₂, jak famotydyna w dawce 20 mg 2 razy dziennie, lub antagonistów pompy protonowej, np. pantoprazol w dawce 40 mg dziennie. Wdrożenie żywienia dojelitowego zmniejsza ryzyko respiratorowego zapalenia płuc. Żywienie pozajelitowe związane jest z licznymi powikłaniami i zwiększoną śmiertelnością u chorych po TBI [73] i może być wdrożone w przypadku przeciwwskazań do żywienia dojelitowego. BTF zaleca wdrożenie pełnego żywienia w 5-7 dniu po urazie.

Profilaktyczna hipotermia

Umiarkowane obniżenie temperatury ciała do 32-34 stopni zmniejsza metabolizm mózgu, CBV, ICP i zwiększa CPP [74]. Początkowo badania wykazały, że umiarkowana hipotermia zastosowana przy przyjęciu poprawiała odległe wyniki leczenia po trzecim i szóstym miesiącu od urazu [75]. Jednak obszernie badania RCT HYPOTERMIA II: randomizowane, wielośrodkowe badanie kliniczne wykazało brak wpływu hipotermii na końcowy wynik leczenia. W ciągu dwóch do pięciu godzin po TBI pacjentów losowo przydzielono do grupy, gdzie obniżono temperaturę ciała do 33 stopni przez 48 godzin i do grupy, w której utrzymano normotermię. Nie było istotnych różnic pomiędzy obiema grupami i badanie nie potwierdziło neuroprotektynnego działania obniżonej temperatury ciała. [76] Przy wzroście temperatury ciała należy dążyć do jej szybkiego obniżenia. Temperaturę mózgu można mierzyć w sposób inwazyjny [77] i nieinwazyjny [78].

Obecnie nie zaleca się stosowania hipotermii u chorych po TBI, ponieważ nie poprawia końcowego wyniku leczenia.

Steroidy

Nie rekomenduje się ich stosowania. Zwiększają śmiertelność i stopień inwalidztwa. Dowodem na to są wyniki międzynarodowego randomizowanego prospektywnego badania klinicznego CRASH opublikowane w 2005 roku. Oceniano w nim wpływ metyloprednizolonu na ryzyko śmierci i inwalidztwa po TBI. Wyniki dowiodły, że zagrożenie takie w ciągu dwóch tygodni od urazu głowy jest wyższe w grupie chorych otrzymujących kortykosteroidy niż w porównywalnej grupie z placebo. Poza tym zwiększają ryzyko wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego oraz podnoszą poziom glukozy w surowicy krwi, pogłębiając zaburzenia metaboliczne [79].

Roztwory glukozy

Powinno się unikać stosowania płynów zawierających glukozę u pacjentów po TBI. Liczne badania dowiodły, że utrzymująca się hiperglikemia po TBI wiąże się ze złym rokowaniem neurologicznym [80,81]. Przekroczenie wartości glukozy w surowicy krwi > 200 mg/dl zwiększa trzykrotnie śmiertelność [82]. Hipoglikemia, która jest częstym powikłaniem ścisłej kontroli glikemii, może wywołać i nasilić uszkodzenie mózgu [83]. Intensywna insulinoterapia powoduje spadek poziomu glukozy w dializacie uzyskanym z mikrodiализy, wzrost glutaminianów oraz wzrost współczynnika mleczan/pirogronian [84]. Inne badania wykazały, że ścisła kontrola glikemii zmniejsza dostępność glukozy dla procesów metabolicznych w mózgu, zaburza szlaki energetyczne i związana jest z większą śmiertelnością [85]. Ze względu na brak precyzyjnych zakresów bezpiecznego poziomu glukozy w surowicy krwi, jej wartość powinna być zbliżona do górnej granicy wartości prawidłowych [86].

Profilaktyka zakrzepicy żył głębokich

Po urazie czaszkowo-mózgowym znacząco rośnie ryzyko zakrzepicy żył głębokich (DVT – *Deep Vein Thrombosis*) i zatorowości płucnej. Powikłania zakrzepowe występują u 20% pacjentów po TBI [87]. Mechaniczna profilaktyka jest wskazana, chyba że są uszkodzone kończyny dolne. Zalecane są pończochy uciskowe, lub inne urządzenia pneumatyczne (skarpety kompresyjne), które najlepiej założyć bezpośrednio po

urazie. Przy braku przeciwwskazań stosuje się heparyny drobnocząsteczkowe lub niskie dawki heparyny niefrakcjonowanej. Najczęściej w dawce profilaktycznej stosuje się enoksaparynę (Clexan) 40 mg s.c. lub dalteparynę (Fragmin) 2500 j. s.c. uwzględniając ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego oraz choroby towarzyszące. Czas podania i dawkę najlepiej uzgodnić z neurochirurgiem. Większość ekspertów sugeruje stosowanie farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej po 48 do 72 godzin od urazu, przy braku innych przeciwwskazań [88].

Profilaktyka wrzodów stresowych

Uraz głowy jest znanym czynnikiem rozwoju wrzodów stresowych (wrzód Cushinga) zwłaszcza w oddziale intensywnej terapii. Profilaktyka obejmuje: wczesne żywienie dojelitowe, stosowanie H₂ blokerów H₂ (cymetydyna, ranitydyna, roksatydyna, nizatydyna), inhibitora pompy protonowej (pantoprazol) oraz sukralfatu (ulgastran, venter) [89,90].

Ocena wyników leczenia w okresie wczesnym i odległym

Ocena wyników leczenia chorych po TBI jest sprawą trudną z powodu współistnienia upośledzenia fizycznego i zaburzeń psychicznych. Wykorzystuje się najczęściej mniej wiarygodne, ale praktyczne metody opisowe i bardziej precyzyjne skale liczbowe. Do wczesnej oceny wyników leczenia używa się skali GOS (*Glasgow Outcome Scale*), do odległych skale GOS, GOS-E, MMSE (*Mini-Mental State Examination*), NPI (*Neuropsychiatric Inventory*). Najpopularniejszą w użyciu jest skala GOS pozwalająca ocenić całościowe funkcjonowanie chorego na podstawie zdobytych danych od pacjenta, jego rodziny i badania samego chorego [91].

Skala GOS uwzględnia pięć kategorii:

- 1 zgon;
- 2 stan wegetatywny: chory bez celowych reakcji ruchowych, emocjonalnych, bez możliwości porozumienia się, z zachowanym cyklem snu i czuwania oraz czynnościami wegetatywnymi;
- 3 znaczny stopień upośledzenia: przytomny, ale wymagający pomocy w podstawowych czynnościach;
- 4 umiarkowane upośledzenie: samodzielny, lecz z ograniczeniami spowodowanymi objawami ogniskowego uszkodzenia CSN lub zaburzeniami poznawczymi i emocjonalnymi;

5 dobry wynik leczenia – oznacza powrót do pełnej sprawności, z ewentualnymi niewielkimi zaburzeniami; powrót do poprzednio wykonywanej pracy nie jest warunkiem niezbędnym przyznania tej kategorii.

Poważną wadą GOS jest brak standaryzowanych pytań dla spełnienia wiarygodności i powtarzalności badania. Wilson i wsp. [92], wprowadzając skalę rozszerzoną **GOS-E**, zaproponowali usystematyzowany wywiad z chorym lub osobą opiekującą się, dla podniesienia wiarygodności stopniowania stanu chorych. Wywiad może zostać zebrany od chorego, rodziny lub innej poinformowanej osoby. Rozszerzona skala GOS-E pozwoliła usunąć niedoskonałości skali GOS, wynikające z braku standaryzowanego wywiadu.

W GOS-E rozszerzono 5 oryginalnych kategorii do następujących 8 kategorii:

- 1 – zgon;
- 2 – stan wegetatywny;
- 3 – niższy stan ciężkiego upośledzenia;
- 4 – wyższy stan ciężkiego upośledzenia;
- 5 – niższy stan umiarkowanego upośledzenia;
- 6 – wyższy stan umiarkowanego upośledzenia;
- 7 – niższy dobry wynik leczenia;
- 8 – wyższy dobry wynik leczenia.

W porównaniu do oryginalnej skali GOS, GOS-E wykazuje się większą czułością szczególnie w odniesieniu do umiarkowanych i niewielkich urazów głowy.

Krótką Skalą Oceny Stanu Umysłowego (MMSE)

Przy pomocy tej skali można oceniać funkcje poznawcze: orientację w miejscu i czasie, zapamiętywanie, przypomnienie, koncentrację uwagi, czytanie, pisanie, wykonywanie złożonych poleceń.

Inwentarz Neuropsychiatryczny (NPI). Jest użytecznym instrumentem charakteryzującym psychopatologię objawów w otępieniu, badającym neurobiologię zaburzeń mózgu z objawami neuropsychiatrycznymi, różnicującym pomiędzy różnymi zespołami otępiennymi i oceniającym skuteczność leczenia.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Jerzy Tyrak

Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej
Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*
ul. Kopernika 50; 31-501 Kraków

☎ (+48 12) 351 67 32

✉ jtyrak@onet.eu

Piśmiennictwo

1. CDC. Traumatic brain injury in the United States: emergency department visits, hospitalizations and deaths 2002-2006;2010(17):1-74. Dostępny z: <http://www.cdc.gov/TraumaticBrainInjury>.
2. Coronado VG, Haileyesus T, Cheng TA, et al. Trends in sports- and recreation-related traumatic brain injuries treated in US emergency departments: The National Electronic Injury Surveillance System-All Injury Program (NEISS-AIP) 2001-2012. *J Head Trauma Rehabil.* 2015;30(3):185-97.
3. Hoffman SW, Harrison C. The interaction between psychological health and traumatic brain injury: a neuroscience perspective. *Clin Neuropsychol.* 2009;23(8):1400-15.
4. Rubiano AM, Carney N, Chesnut, et al. Global neurotrauma research challenges and opportunities. *Nature.* 2015;527:193-7.
5. Peters ME, Rao V, Bechtold KT, et al. Head injury serum markers for assessing response to trauma: Design of the HeadSMART study. *Brain Inj.* 2017;31:1-9.
6. Johnson VB, Meaney DF, Cullen DK, et al. Animal models of traumatic brain injury. *Handb Clin Neurol.* 2015;127:115-28.
7. Stein DM, Lindell, A, Murdock KR, et al. Relationship of serum and cerebrospinal fluid biomarkers with intracranial hypertension and cerebral hypoperfusion after severe traumatic brain injury. *J Trauma.* 2011;70:1096-103.
8. Morganti-Kossmann MC, Satgunaseelan L, Bye N, Kossmann T. Modulation of immune response by head injury. *Injury.* 2007;38(12):1392-400.
9. Hall KD, Lifshitz J. Diffuse traumatic brain injury initially attenuates and later expands activation of the rat somatosensory whisker circuit concomitant with neuroplastic responses. *Brain Res.* 2010;1323:161-73.
10. Pąchalska M. Neuropsychologia kliniczna. Urazy mózgu. Procesy poznawcze i emocjonalne. Tom 1. Warszawa: PWN; 2007.

11. Sinha SP, Avcu P, Spiegler KM, et al. Startle suppression after mild traumatic brain injury is associated with an increase in proinflammatory cytokines, reactive gliosis and neuronal loss in the caudal pontine reticular nucleus. *Brain Behav Immun*. 2017.
12. Hurley RA, McGowan JC, Arfanakis K, et al. Traumatic axonal injury. Novel insight into evolution and identification. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2004;16(1):1-7.
13. Moen KG, Skandsen T, Folvik M, et al. A longitudinal MRI study of traumatic axonal injury in patients with moderate and severe traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(12):1193-200.
14. Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, et al. A new classification of head injury based on computerized tomography. *J Neurosurg*. 1991;75:14-20.
15. Martin NA, Pathwardan RV, Alexander MJ, et al. Characterisation of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma, hypoperfusion, hyperemia and vasospasm. *J Neurosurg*. 1997;87:9-19.
16. Bullock R, Kuroda Y, Teasdale GM, et al. Prevention of posttraumatic excitotoxic brain damage with NMDA antagonist drugs: a new strategy for the nineties. *Acta Neurochir*. 1992; (Suppl) 55:49-55.
17. Vordermark D. Hypoxia: Causes, Types and Management. NY: Nova Science Publishers; 2013.
18. Garry PS, Ezra M, Rowland MJ, et al. The role of the nitric oxide pathway in brain injury and its treatment--from bench to bedside. *Exp Neurol*. 2015(263):235-43.
19. Głowacki J, Marek Z. Urazy czaszki i mózgu. Rozpoznawanie i opiniowanie. Kraków: Krakowskie Wydawnictwo Medyczne; 2000.
20. Chesnut RM. Secondary brain insults after head injury: clinical perspectives. *New Horiz*. 1995;3:366-75.
21. Unterberg AW, Stover JF, Kress B, et al. Edema and brain trauma. *Neuroscience*. 2004;129:1021-9.
22. Spaite DW, Hu Chengcheng, et al. The effect of combined out-of-hospital hypotension and hypoxia on mortality in major traumatic brain injury. *Ann Emerg Med*. 2017;69(1):62-72.
23. Report of the Quality Standards Subcommittee. American Academy of Neurology *Neurology* 1977;48:581-5.
24. Thim T, Krarup NHV, Grove EL, et al. Initial assessment and treatment with the Airway, Breathing, Circulation, Disability, Exposure (ABCDE) approach. *Int J General Med*. 2012;5:117-21.
25. Paydar S, Farhadi P, Ghaffarparand F. Advanced Trauma Life Support (ATLS) Tips to Be Kept in Mind. *Bull Emerg Trauma*. 2013;1(1): 49-51.
26. Mascia L, Zavala E, Bosma K, et al. Brain IT group: High tidal volume is associated with the development of acute lung injury after severe brain injury: an international observational study. *Crit Care Med*. 2007;35(8):1815-20.
27. Mascia L, Grasso S, Fiore T. Cerebropulmonary interactions during the application of low levels of positive end-expiratory pressure. *Intensive Care Med*. 2005;31(3):373-9.
28. Holland MC, Mackersie RC, Morabito D, et al. The development of acute lung injury is associated with worse neurologic outcome in patients with severe traumatic brain injury. *J Trauma*. 2003;55:106-11.
29. Contant CF, Valadka AB, Gopinath SP, et al. Adult respiratory distress syndrome: A complication of induced hypertension after severe head injury. *J Neurosurg*. 2001;95:560-8.
30. Mascia L, Zavala E, Bosma K, et al. on behalf of the Brain IT group: High Tidal Volume is Associated with the Development of Acute Lung Injury after Severe Brain Injury: An International Observational Study. *Crit Care Med*. 2007;35:1815-20.
31. Gajic O, Dara SI, Mendez JL, et al. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2004;32:1817-24.
32. Kawoos U, McCarron RM, Auken CR, et al. Advances in intracranial pressure monitoring and its significance in managing traumatic brain injury. *Internat J Molec Sci*. 2015;16(12):28979-97.
33. Abdoh MG, Bekaert O, Hodel J, et al. Accuracy of external ventricular drainage catheter placement. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011;154(1):153-9.
34. Stiefel MF, Spiotta A, Gracias VH, et al. Reduced mortality rate in patients with severe traumatic brain injury treated with brain tissue oxygen monitoring. *J Neurosurg*. 2005;103(5):805-11.
35. Griesdal DE, Örtengren V, Norena M, et al. Traumatic brain injury/brain death: adherence to guidelines for management of cerebral perfusion pressure and outcome in patients who have severe traumatic brain injury. *J Crit Care*. 2015;30(1):111-5.
36. Aarabi B, Hesdorffer D, et al. Outcome following decompressive craniectomy for malignant swelling due to severe head injury. *J Neurosurg*. 2006;104:469-79.
37. Timofeev I, Kirkpatrick P, Corteen E, et al. Decompressive craniectomy in traumatic brain injury: outcome following protocol-driven therapy. *Acta Neurochir Suppl*. 2006;96:11-6.
38. Cremer OL. Does ICP monitoring make a difference in neurocritical care? *Eur J Anaesthesiol*. 2008;25(Suppl 42):87-93.
39. Shafi S, Diaz-Arrastia R, Madden C. Intracranial pressure monitoring in brain-injured patients is associated with worsening of survival. *J Trauma*. 2008;64(2):335-40.
40. Haddad S, Aldawood AS, AlFerayan A, et al. Relationship between intracranial pressure monitoring and outcomes in severe traumatic brain injury patients. *Anaesth Intensive Care*. 2011;39(6):1043-50.

41. Griesdale DE, McEwen J, Kurth T, et al. External ventricular drains and mortality in patients with severe traumatic brain injury. *Can J Neurol Sci.* 2010;37(1):43-88.
42. Nwachuku EL, Puccio AM, Fetzick A, et al. Intermittent versus continuous cerebrospinal fluid drainage management in adult severe traumatic brain injury: assessment of intracranial pressure burden. *Neurocrit Care.* 2013;20(1):49-53.
43. Manninen PH, Lam AM, Gelb AW, et al. The effect of high dose mannitol on serum and urine electrolytes and osmolality in neurosurgical patients. *Can J Anaesth.* 1987;34:442-6.
44. Chesnut RM, Temkin N, Carney N, Dikmen S, Rondina C, Videtta W, et al. A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2012;367:2471-81.
45. Coritsidis G, Diamond N, Rahman A, et al. Hypertonic saline infusion in traumatic brain injury increases the incidence of pulmonary infection. *J Clin Neurosci.* 2015;22(8):1332-7.
46. Meixensberger J, Dings J, Kuhnigk H, et al. Studies of tissue pO₂ in normal and pathological human brain cortex. *Acta Neurochir Suppl (Wien).* 1993;59:58-63.
47. Kassell NF, Hitchon PW, Gerk MK, et al. Alterations in cerebral blood flow, oxygen metabolism, and electrical activity produced by high dose sodium thiopental. *Neurosurgery.* 1980;7:598-603.
48. Newfield PH, Cottrell JE. *Neuroanestezja. Przekład: Kamiński B, Drobnik L. Warszawa: MediPage; 2014.*
49. Cruz J: The first decade of continuous monitoring of jugular bulb oxyhemoglobin saturation: management strategies and clinical outcome. *Crit Care Med.* 1998;26:344-51.
50. Gopinath SP, Robertson CS, Contant CF, et al. Jugular venous desaturation and outcome after head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994;57:717-23.
51. Robertson CS, Gopinath SP, Goodman JC, et al. SjvO₂ monitoring in head-injured patients. *J Neurotrauma.* 1995;12:891-6.
52. Meixensberger J, Dings J, Kuhnigk H, et al. Studies of tissue pO₂ in normal and pathological human brain cortex. *Acta Neurochir Suppl (Wien).* 1993;59:58-63.
53. Narotam PK, Morrison JF, Nathoo N. Brain tissue oxygen monitoring in traumatic brain injury and major trauma: outcome analysis of a brain tissue oxygen-directed therapy. *J Neurosurg.* 2009;111(4):672-82.
54. Spiotta AM, Stiefel MF, Gracias VH, et al. Brain tissue oxygen-directed management and outcome in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2010; 113(3):571-80.
55. Nangunoori R, Maloney-Wilensky E, Stiefel M, et al. Brain tissue oxygen-based therapy and outcome after severe traumatic brain injury: a systematic literature review. *Neurocrit Care.* 2011. 2012;17(1):131-8.
56. Oddo M, Levine JM, Mackenzie L, et al. Brain hypoxia is associated with short-term outcome after severe traumatic brain injury independently of intracranial hypertension and low cerebral perfusion pressure. *Neurosurgery.* 2011;69(5):1037-45, discussion 1045.
57. Bhatia A, Gupta AK. Neuromonitoring in the intensive care unit. II. Cerebral oxygenation monitoring and microdialysis. *Intensive Care Med.* 2007;33(8):1322-8.
58. Tisdall MM, Smith M. Cerebral microdialysis: research technique or clinical tool. *Br J Anaesth.* 2006;97:18-25.
59. Zauner A, Doppenberg E, Woodward JJ, et al. Continuous monitoring of cerebral substrate delivery and clearance: initial experience in 24 patients with severe acute brain injuries. *Neurosurgery.* 1997;41:1082-91.
60. Freitas GR, Andre C: Sensitivity of transcranial Doppler for confirming brain death: A prospective study of 270 cases. *Acta Neurol Scand.* 2006;113:426-32.
61. Dosemeci L, Dora B, Yilmaz M, et al. Utility of transcranial Doppler ultrasonography for confirmatory diagnosis of brain death: Two sides of the coin. *Transplantation.* 2004;77:71-5.
62. Sloan TB. Electrophysiologic monitoring in head injury. *New Horiz.* 1995;3:431-8.
63. Gutling E, Gonser A, Imhof HG, et al. EEG reactivity in the prognosis of severe head injury. *Neurology.* 1995;45:915-8.
64. Lewis SB, Myburgh JA, Thornton EL, et al. Cerebral oxygenation monitoring by near-infrared spectroscopy is not clinically useful in patients with severe closed-head injury: A comparison with jugular venous bulb oximetry. *Crit Care Med.* 1996;24:1334-8.
65. Kamel H, Navi BB, Nakagawa K, et al. Hypertonic saline versus mannitol for the treatment of elevated intracranial pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care Med.* 2011;39(3):554-9.
66. Shiozaki T, Sugimoto H, Taneda M, et al. Effect of mild hypothermia on uncontrollable intracranial hypertension after severe head injury. *J Neurosurg.* 1993;79:363-8.
67. Schöchl H, Solomon C, Traintinger S, et al. Thromboelastometric (ROTEM) findings in patients suffering from isolated severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2011;28(10):2033-41.
68. Sookplung P, Siriussawakul A, Malakouti A, et al. Vasopressor use and effect on blood pressure after severe adult traumatic brain injury. *Neurocrit Care.* 2011;15(1):46-54.
69. Temkin NR. Risk factors for posttraumatic seizures in adults. *Epilepsia.* 2003;44(Suppl 10):18-20.
70. Yablon SA. Post-traumatic seizures. *Arch Phys Med Rehabil.* 1993;74:983-1001.
71. Zangbar B, Khalil M, Gruessner A, et al. Levetiracetam prophylaxis for post-traumatic brain injury seizures is ineffective: a propensity score analysis. *World J Surg.* 2016;40(11):2667-72.

72. Rapp RP, Young B, Twyman D, et al. The favorable effect of early parenteral feeding on survival in head-injured patients. *J Neurosurg.* 1983;58:906-12.
73. Heyland DK, Mac Donald S, Keefe L, et al. Total parenteral nutrition in critically ill patient: a meta-analysis. *JAMA.* 1998;280:2013-9.
74. Shiozaki T, Sugimoto H, Taneda M, et al. Effect of mild hypothermia on uncontrollable intracranial hypertension after severe head injury. *J Neurosurg.* 1993;79:363-8.
75. Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF, et al. Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *New Engl J Med.* 1997;336:540-6.
76. Clifton GL, Valadka A, Zygun D, et al. Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia II): a randomised trial. *Lancet Neurol.* 2011;10:131-9.
77. Stewart C, Haitsma I, Zador Z, et al. The new licox combined brain tissue oxygen and brain temperature monitor: assessment of in vitro accuracy and clinical experience in severe traumatic brain injury. *Neurosurgery.* 2008;63(6):1159-65.
78. Zeiner A, Klewer J, Sterz F, et al. Non-invasive continuous cerebral temperature monitoring in patients treated with mild therapeutic hypothermia: an observational pilot study. *Resuscitation.* 2010;81(7):861-6.
79. Edwards P, Arango M, Balica L, et al. Final results of MRC CRASH, randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury – outcomes at 6 months. *Lancet.* 2005;365(9475):1957-9.
80. Jeremitsky E, Omert LA, Dunham CM, et al. The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury. *J Trauma.* 2005;58(1):47-50.
81. Salim A, Hadjizacharia P, Dubose J, et al. Persistent hyperglycemia in severe traumatic brain injury: an independent predictor of outcome. *Am Surg.* 2009;75:25-9.
82. Kafaki SB, Alaedini K, Qorbani A, et al. Hyperglycemia: a predictor of death in severe head injury patients. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2016;26:43-6.
83. Meier R, Béchir M, Ludwig S, et al. Differential temporal profile of lowered blood glucose levels (3.5 to 6.5 mmol/l versus 5 to 8 mmol/l) in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care.* 2008;12:R98.
84. Vespa P, Boonyaputthikul R, McArthur DL, et al. Intensive insulin therapy reduces microdialysis glucose values without altering glucose utilization or improving the lactate/pyruvate ratio after traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2006;34(3):850-6.
85. Oddo M, Schmidt JM, Carrera E, et al. Impact of tight glycemic control on cerebral glucose metabolism after severe brain injury: a microdialysis study. *Crit Care Med.* 2008;36(12):3233-8.
86. Marion DW. Optimum serum glucose levels for patients with severe traumatic brain injury. *F 1000 Med Rep.* 2009;1:42.
87. Kaufman HH, Satterwhite T, McConnell BJ, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in head-injured patients. *Angiology.* 1983;34(10):627-38.
88. Norwood SH, McAuley CE, Berne JD, et al. Prospective evaluation of the safety of enoxaparin prophylaxis for venous thromboembolism in patients with intracranial hemorrhagic injuries. *Arch Surg.* 2002;137:696-70.
89. Devlin JW, Claire KS, Dulchavsky SA, Tyburski JG. Impact of trauma stress ulcer prophylaxis guidelines on drug cost and frequency of major gastrointestinal bleeding. *Pharmacotherapy.* 1999;19:452-60.
90. Pharmacists ASoHs. ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis. ASHP Commission on Therapeutics and approved by the ASHP Board of Directors on November 14, 1998. *Am J Health Syst Pharm.* 1999;56:347-79.
91. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet.* 1975;1:480-4.
92. Wilson JT, Pettigrew LE, Teasdale GM. Structured interviews for Glasgow Outcome Scale and the extended Glasgow Outcome Scale: Guidlines for their use. *J Neurotrauma.* 1998;15(8):573-85.