

Anesteziološki pristup traumatskoj ozljedi mozga

Jambrešić, Hrvoje

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:550784>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-17**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Hrvoje Jambrešić

Anesteziološki pristup traumatskoj ozljedi mozga

DIPLOMSKI RAD



Zagreb 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu i terapiju boli Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Dinka Tonkovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

POPIS KRATICA

AIC – eng. antimicrobial-impregnated catheters – kateteri impregnirani antimikrobnim tvarima

AKS – akutni koronarni sindrom

ARDS – eng. acute respiratory distress syndrome – sindrom akutnog respiracijskog distresa

AVDL – eng. arteriovenous lactate difference – arteriovenska razlika laktata

AVDO₂ – eng. arteriovenous oxygen difference – arteriovenska razlika kisika

AVDpCO₂ - eng. arteriovenous difference of carbon dioxide tension – arteriovenska razlika parcijalnog tlaka ugljičnog dioksida

BTF – eng. Brain Trauma Foundation – Zaklada za traumu mozga

CBF – eng. cerebral blood flow – cerebralni protok krvi

CI – eng. confidence interval – interval pouzdanosti

CNS – eng. central nervous system – središnji živčani sustav

CPP – eng. cerebral perfusion pressure – središnji perfuzijski tlak

CSF – eng. cerebrospinal fluid – cerebrospinalna tekućina

CT – eng. computerized tomography – kompjutorizirana tomografija

CTE – eng. chronic traumatic encephalopathy – kronična traumatska encefalopatija

DC – eng. decompressive craniectomy – dekompresivna kraniektomija

DVT – duboka venska tromboza

eRQ – eng. estimated respiratory quotient – procijenjeni respiratorni kvocijent

EVAP – eng. early-onset ventilator-acquired pneumonia – rana pneumonije uzrokovana ventilatorom

EVD – eng. external ventricular drain – vanjski ventrikularni dren

FAST – eng. Focused assessment with sonography for trauma – fokusirana ultrazvučna procjena za traumatu

GCS – eng. Glasgow coma scale – Glasgowska ljestvica kome

GOS – eng. Glasgow outcome scale – Glasgowska ljestvica ishoda

HTS – eng. hypertonic saline – hipertonična otopina soli

ICP – eng. intracranial pressure – intrakranijski tlak

ISS – eng. injury severity score – ocjena težine ozljede

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

LMWH – eng. low-molecular-weight heparin – heparin niske molekularne težine

LOI – eng. lactate oxygen index – laktatni indeks kisika

LOS – eng. length of stay – dužina boravka

MAP – eng. mean arterial pressure – srednji arterijski tlak

OR – eng. odds ratio – omjer izgleda

pCO₂ – parcijalni tlak CO₂

PI – eng. pulsatility index – indeks pulsatilnosti

PRx – eng. pressure reactivity index – indeks tlačne reaktivnosti

PTS – eng. post-traumatic seizures – post traumatski napadaji

PbrO₂ – eng. partial pressure of brain tissue oxygen – parcijalni tlak kisika u tkivu mozga

RCT – eng. randomized clinical trial – randomizirani klinički pokus

RR – eng. relative ratio – relativni omjer

SBP – eng. systolic blood pressure – sistolički krvni tlak

SjO₂ – eng. oxygen saturation of jugular bulb – zasićenost kisikom u jugularnom bulbusu

TBI – eng. traumatic brain injury – traumatska ozljeda mozga

TCD – eng. transcranial Doppler – transkranijski Doppler

TIL – eng. therapy intensity level – razina terapijskog intenziteta

VAP – eng. ventilator-acquired pneumonia – pneumonija uzrokovana ventilatorom

VTE – eng. venska tromboembolija

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. PROCJENA I INICIJALNO ZBRINJAVANJE.....	5
2.1. Inicijalna procjena ozljede.....	5
2.1.1. Prag krvnog tlaka.....	6
2.2. Slikovne metode pregleda.....	7
2.3. Monitoring intrakranijalnog tlaka.....	8
2.3.1. Prag intrakranijalnog tlaka.....	10
2.4. Monitoring cerebralnog perfuzijskog tlaka.....	12
2.4.1. Prag cerebralnog perfuzijskog tlaka.....	13
2.5. Napredni cerebralni monitoring.....	15
2.5.1. Pragovi za napredno cerebralno monitoriranje.....	17
3. LIJEČENJE.....	20
3.1. Farmakološka terapija.....	20
3.1.1. Hiperosmolarna terapija.....	20
3.1.2. Anestetici, analgetici i sedativi.....	21
3.1.2. Steroidi.....	23
3.1.3. Profilaksa infekcija.....	25
3.1.4. Profilaksa duboke venske tromboze.....	26
3.1.5. Profilaksa epileptičkih napadaja.....	28
3.2. Nefarmakološka terapija.....	32
3.2.1. Profilaktična hipotermija.....	32
3.2.2. Drenaža CSF-a.....	35
3.2.3. Ventilacijska terapija.....	35
3.2.4. Nutritivne potrebe.....	37

3.3. Kirurška terapija.....	39
3.3.1. Dekompresivna kraniektomija.....	39
4. ZAKLJUČAK.....	41
5. ZAHVALE.....	42
6. LITERATURA.....	43
7. ŽIVOTOPIS.....	64

SAŽETAK

Anesteziološki pristup traumatskoj ozljedi mozga

Hrvoje Jambrešić

Traumatska ozljeda mozga predstavlja izazovan problem za zdravstvo. Sama bolest je još nedovoljno istražena, što otežava zbrinjavanje. Uz to, posljedice bolesti pokazuju značajnu varijabilnost, od potpunog oporavka, preko dugotrajnih posljedica, pa sve do smrtnog ishoda. Ukoliko dođe do kroničnih posljedica, sam zdravstveni sustav se dodatno opterećuje troškovima dugotrajnog praćenja i zbrinjavanja. Zbog toga je bitno da algoritmi zbrinjavanja budu što kvalitetniji, kako bi ishodi liječenja traumatske ozljede mozga bili što je moguće bolji. Neki iskoraci su već postignuti pomoću regulacije intrakranijalnog tlaka (ICP), što posljedično povoljno utječe na cerebralni protok krvi (CBF) koji ima djelovanje na cerebralni perfuzijski tlak (CPP) i u krajnjoj liniji na homeostazu mozga. Regulacije intrakranijalnog tlaka se ostvaruje kroz više terapijskih postupaka koji se mogu podijeliti na farmakološke, nefarmakološke, i kirurške. Farmakološki postupci se sastoje od hiperosmolarne terapije, uporabe anestetika, analgetika i sedativa, te profilakse infekcija, duboke venske tromboze i epileptičkih napadaja. Nefarmakološke metode uključuju profilaktičku hipotermiju, drenažu cerebrospinalne tekućine, ventilacijsku terapiju, te adekvatnu nutritivnu podršku. Kirurška terapija se trenutno bazira na dekompresivnoj kraniektomiji. Sva ova područja su još uvijek predmet rasprave i aktivnog istraživanja što daje nadu da će doći do novih otkrića i poboljšanja terapije za pacijente.

Ključne riječi: TBI, CBF, CPP, ICP

SUMMARY

Anesthesiological approach to traumatic brain injury

Hrvoje Jambrešić

Traumatic brain injury presents a challenging problem for healthcare. The disease itself is still insufficiently researched, which makes treatment difficult. In addition, the consequences of the disease show significant variability, from complete recovery, through long-term consequences, and even death. If there are chronic consequences, the healthcare system itself is additionally burdened with the costs of long-term monitoring and treatment. For this reason, it is important that the care algorithms are of the highest quality, so that the outcomes of the treatment of traumatic brain injury are as good as possible. Some progress has already been achieved by regulating intracranial pressure (ICP), which consequently favourably affects cerebral blood flow (CBF) which has an effect on cerebral perfusion pressure (CPP) and ultimately brain homeostasis. Regulation of intracranial pressure is achieved through several therapeutic procedures that can be divided into pharmacological, non-pharmacological and surgical. Pharmacological procedures consist of hyperosmolar therapy, the use of anaesthetics, analgesics and sedatives, as well as prophylaxis of infections, deep vein thrombosis and epileptic seizures. Non-pharmacological methods include prophylactic hypothermia, cerebrospinal fluid drainage, ventilation therapy, and adequate nutritional support. Surgical therapy is currently based on decompressive craniectomy. All these areas are still the subject of debate and active research, which gives hope for new discoveries and improvements in therapy for patients.

Key words: TBI, CBF, CPP, ICP

1. UVOD

Traumatska ozljeda mozga, ili TBI, je ozljeda koja utječe na rad mozga. Može biti uzrokovana: udarcem u, ili trzajem glave, te penetrantnom ozljedom poput strijelne rane. Postoje tri glavna tipa traumatske ozljede mozga: blagi TBI ili potres mozga, umjereni TBI, te teški TBI.¹ 2020. je u SAD-u bilo preko 64.000 smrti vezanih uz TBI.² TBI zahvaća ljude svih dobnih skupina, no neke grupe su pod povećanim rizikom. To su vojnici, pripadnici nacionalnih manjina, beskućnici, zatvorenici, žrtve obiteljskog nasilja i stanovnici ruralnih područja.³ Ove ozljede imaju i kratkoročne i dugoročne učinke na zdravlje, u rasponu od simptoma koji minimalno ometaju način života, do tjelesnih, emocionalnih i psihosocijalnih promjene koje mogu ometati svakodnevne aktivnosti. Ozljede mozga nisu samo teret za pojedinca, nego uzrokuju i godišnji ekonomski teret od više od 60 milijardi USD, zbog izravnih i neizravnih troškova, kao što su gubitak produktivnosti.⁴ Razlozi ozljeda ovise o dobi pojedinca; na primjer, više od jedne trećine ozljeda mozga u Sjedinjenim Državama nastaje zbog padova, što je vodeći uzrok TBI-a među starijim osobama, dok ozljede mozga povezane s prijevozom vodeći su uzrok za osobe u dobi od 15 do 24 godine.⁴ Patofiziološka ispitivanja na mozgu te su osobe otkrile simptome slične Alzheimeru, nazvane kroničnim traumatskim encefalopatija (CTE).⁵ Blaga ozljeda mozga često je uzrokovana tupom ozljedom glave i/ili akceleracijskim ili deceleracijskim silama, te odnosi se na početni udar ozljede. Dijagnoza blagog TBI-a je predmet stalne rasprave jer nije dostupan niti jedan test kako bi se definitivno potvrdila dijagnoza. Trenutno se koristi kombinacija metoda, uključujući povijest bolesti, simptome i CT snimke. Iako se većina pacijenata s blagim TBI-em oporavlja u roku od nekoliko tjedana do mjeseci nakon ozljede bez posebnih intervencija, 30 do 53% zahvaćenih

pojedinaca još uvijek može imati onesposobljavajuće simptome najmanje 1 godinu nakon ozljede i to se često naziva postkonkusivni sindrom.^{6,7} Budući da blagi TBI nije smrtonosan i ne mijenja očekivani životni vijek (mortalitet od 0,1%⁸), dugotrajni simptomi mogu dovesti do doživotnog invaliditeta. Dakle, izraz blagi mozak ozljeda može biti zbunjujući jer se ne odnosi na težinu ili vremenski tijek simptoma ozljede. U akutnom razdoblju nakon blagog TBI-a, osoba može doživjeti kratak gubitak svijest (ili izmijenjenu svijest), prolaznu smetenost, dezorijentaciju, gubitak pamćenja u trenutku ozljede (amnezija), te druge neurološke i neuropsihološke poremećaje funkcije, uključujući napadaje, glavobolje, vrtoglavicu, razdražljivost, umor i lošu koncentraciju. Točnije, dijagnoza se temelji na Glasgowskoj ljestvici kome (GCS) koji rangira funkcionalnu sposobnost od 1 (najgori ishod) do 15 (najbolji ishod), prema kojoj je blaga ozljeda definirana između 13 i 15.⁹ Nakon toga se ovi simptomi mogu razviti u perzistirajuće blage glavobolje, bol, oslabljenu pozornost i koncentraciju, umor, tjeskobu i depresiju, od kojih svi ili neki mogu trajati mjesecima ili godinama nakon ozljede.¹⁰⁻¹² Nakon snažnog udara u glavu, mozak iznutra udara u intrakranijalnu površinu lubanje, što može oštetiti područje mozga koje dolazi u dodir s lubanjom. Ovo oštećenje može se pojaviti i na prednjoj i na nasuprotnoj strani mozga uslijed "odbijanja" unutar lubanje. Osim udaranja mozga o lubanju, svaki rotacijski pokret mozga nakon udara može istegnuti, ili čak i potrgati aksone unutar bijele tvari mozga, što je poznato kao difuzna ozljeda aksona.¹³⁻¹⁶ Pojedina istraživanja pokazuju da difuznu ozljeda aksona možda može inducirati degeneraciju neurona što se dokazuje povećanim Fluoro-Jade bojanjem¹⁷, dok druga istraživanja sugeriraju da može izazvati samo atrofiju neurona zbog aksotomije početnog segmenta aksona.^{18,19} Za potonje su utvrđene 2 vrste abnormalnosti aksona. Prvi su

progresivne otekline duž aksona nazvane bulbusima koje čak naposljetku dovode do odvajanja aksona i gubitka funkcije.^{15,20} Drugi je proizvodnja aksonskih varikoziteta za koje smatra se da su posljedica loma mikrotubula, koji usporavaju aksonalni transport uzrokujući varikozitete.^{15,21} Nadalje, blaga ozljeda također može poremetiti funkciju cerebralne vaskulature. U zdravom mozgu CBF je strogo kontroliran kako bi se osigurala odgovarajuća opskrba kisikom i hranjivim tvarima.²²⁻²⁴ Poslije traumatske ozljede se dogodi početno smanjenje CBF-a (u roku od nekoliko sati od ozljede), a ta promjena može trajati danima, zavisno o težini ozljede.²⁵⁻²⁸ Ova pojava bi mogla biti uzrokovana povećanjem dušikovog oksida nakon ozljede, koje dovodi do vazodilatacija umjesto tlakom izazvane vazokonstrukcije.²⁹ Ove promjene su također povezane sa smanjenjem gustoće krvnih žila u perilezijskoj regiji tijekom prvih nekoliko dana nakon ozljede. CBF se obično normalizira u idućih nekoliko dana ili tjedana, što se poklapa s porastom gustoće krvnih žila u zahvaćenom području.^{28,30,31} Kao i u neozlijeđenom mozgu, potrebno je održavati stalnu opskrbu krvlju, što je omogućeno vazodilatacijom krvnih žila kao odgovorom na dilatacijske podražaje, nazvanu cerebrovaskularna reaktivnost. Problem je što moždane krvne žile mogu biti manje sposobni odgovoriti na te podražaje nakon ozljede³²⁻³⁶, što može rezultirati lošom prognozom.³⁷ Umjereni TBI se dijagnosticira mogućim gubitkom svijesti u trajanju do nekoliko sati, konfuzijom koja traje od nekoliko dana do nekoliko tjedana, te tjelesnim, kognitivnim i/ili bihevioralnim poremećajima koji traju mjesecima ili su trajni, s GCS rezultatom između 9 i 12. Za usporedbu, teška ozljeda mozga određena je produljenim gubitkom svijesti ili vegetativnim stanjem koje može trajati danima do mjesecima, s nižim GCS rezultatom od 9.³⁸ Nakon teške ozljede pacijenti mogu doživjeti fizička ograničenja (npr. glavobolje, afazija, mučnina ili

povraćanje, senzorni deficiti, proširene zjenice, nejasan govor), zajedno s kognitivnim (npr. pamćenje, pažnja, koncentracija) i emocionalnim (npr. motivacija, razdražljivost, agresija) disfunkcijama. Pacijent s umjerenom ozljedom mozga ima potencijal za dobar oporavak kroz liječenje, te mogućnost učiti kako modificirati svoje ponašanja kako bi mogao kompenzirati stečene nedostatke. Nažalost, postoji mogućnost da pacijent s teškom ozljedom trajno ne reagira.³⁸ Dakle, faktor rizika za popratne simptome je težina ozljede, ali također su i mjesto ozljede mozga kao i dob i spol pojedinca. Umjereni ili teški ozljedi mozga može biti uzrokovana udarom mozga u intrakranijalni dio lubanje, s ili bez penetracije. Lokacija i snaga djelovanja sile, te dubina i količina prodiranja u mozak, zasigurno imaju bitan utjecaj na ishod pacijenta. Svaki prodor u krhku strukturu mozga može mehanički razdvojiti neurone i prekinuti njihove aksone te tako uzrokovati poremećaj neuronskih sklopova, te oštetiti i vaskulaturu, omogućujući kretanje krvi i leukocita u normalno imunološki privilegirani mozak.³⁹⁻⁴² Ovo djelovanje direktno uzrokuje nekrozu stanica mozga i apoptozu okolnih stanica.^{39,43,44} U roku od nekoliko minuta od ovih promjena javlja se lokalna upalna reakcija. Proupalni citokini mobiliziraju imunološke i glijalne stanice na mjesto ozljede, uzrokujući edem i daljnju upalu.^{45,46} Ova je faza povezana s gliozom, demijelinizacijom i kontinuiranom apoptozom. Istovremeno, cerebralna vaskulatura također prolazi kroz daljnje promjene. Hipoperfuzija se može pojaviti akutno nakon ozljede, vjerojatno uzrokovana sniženim krvnim tlakom, oslabljenom vazodilatacijom i povišenim ICP-om.⁴⁷⁻⁴⁹ Tijekom sljedećih nekoliko dana, ovo može biti praćeno hiperemijom, nakon čega se hipoperfuzija može vratiti i biti popraćena vazospazmima.^{25,50,51} U isto vrijeme, također može doći do smanjenja cerebralne metaboličke stope kisika^{25,50}, što ukazuje na poremećaje energetskeg metabolizma.⁵²

2. PROCJENA I INICIJALNO ZBRINJAVANJE

2.1. Inicijalna procjena ozljede

Za inicijalnu procjenu ozljede iznimno je bitan klinički pregled koji se zasniva na fizikalnom pregledu i procjeni statusa pomoću Glasgowske ljestvice kome (Glasgow coma scale – GCS). Na temelju GCS-a TBI se dijeli na blagi, umjereni i teški. Ljestvica se mora navesti tako da se sve tri kategorije navedu zasebno u obliku Očni odgovor - Verbalni odgovor - Motorička aktivnost^{53,54} Ovdje može nastati problem kod pacijenata koji su pod sedacijom koja onemogućava uporabu GCS-a za procjenu očnog i verbalnog odgovora, no motorička aktivnost je i dalje korisno mjerilo te se može koristiti i u sediranih pacijenata.^{55,56} Pacijenta je potrebno pratiti i nakon prijema u bolnicu zbog mogućih promjena u stanju, a frekvencija pregleda je često ostavljena na diskreciju vodećem liječniku. Praćenje je također značajno jer pacijenti s umjerenim TBI-em imaju značajan rizik neurološke degradacije.^{57,58}

Važno je u sklopu prvog pregleda obratiti pažnju na moguće uzroke sekundarnih cerebralnih ozljeda. One su izglednije kod težih oblika TBI-a.⁵⁹ Čak i promjene homeostaze koje bi zdrav čovjek tolerirao bez posljedica mogu kod pacijenata s traumatskom ozljedom mozga dovesti do daljnjih oštećenja.⁶⁰ Najčešća stanja koja mogu dovesti do sekundarnih povreda su hipotenzija i hipoksija.⁶¹ Vrijednosti saturacije je preporučeno održavati iznad 90% jer hipoksemične epizode ispod te vrijednosti imaju negativan utjecaj na preživljenje.⁶²

2.1.1. Prag krvnog tlaka

Krvni tlak je također bitno nadzirati i korigirati po potrebi. Dugo se smatralo da razina sistoličkog krvnog tlaka (SBP) igra ključnu ulogu u kaskadi sekundarne ozljede nakon teške traumatske ozljede mozga (TBI). Još 1989. Klauber i sur. izvijestio je o smrtnosti od 35% u pacijenata primljenih sa SBP <85 mm Hg, u usporedbi sa samo 6% u bolesnika s višim SBP-om.⁶³ Osim toga, pokazalo se da hipotenzija je u svezi s difuznim otokom mozga.⁶⁴ Nekoliko je temeljnih patofizioloških mehanizama. Ako autoregulacija ostane netaknuta, pad SBP-a pokreće autoregacijsku vazodilataciju u pokušaju održavanja odgovarajuće perfuzije mozga. To rezultira povećanim volumenom cerebralne krvi, što zauzvrat podiže intrakranijalni tlak. Ako autoregulacija nije održana, postoji ovisnost o SBP-u za sprječavanje cerebralne ishemije, koja je pripisana kao najvažnija pojedinačna sekundarna povreda.⁶⁵ Tradicionalna definicija hipotenzije bila je SBP <90 mm Hg, a to je bio i preporučeni cilj. Literatura sada podržava viši tlak koji može varirati ovisno o dobi. Međuodnos između SBP, srednje arterijske tlak (MAP) i cerebralni perfuzijski tlak (CPP) treba imati na umu kada se razmatraju preporuke za prag.⁶⁶ Berry i sur., 2012. analizirali su podatke o svim odraslim pacijentima s traumom koji su primljeni u bilo koji od 13 traumatskih centara u okrugu Los Angeles između siječnja 1998. i prosinca 2005. Oni su unaprijed definirali tri dobne kategorije (15 do 49, 50 do 69 i 70 ili više godina), a za svaku dobnu kategoriju procijenjena je vjerojatnost smrti korištenjem višestruke logističke regresije za granične vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka 60 do 150 mm Hg u koracima od 10. Identificirali su optimalnu razinu za hipotenziju pomoću pronalaženja razine za koju je model uravnotežio najbolju statističku prilagodbu s najboljom moći diskriminacije. Zaključili su da trenutnu definiciju

hipotenzije sistoličkog krvnog tlaka ispod 90 mm Hg treba ponovno razmotriti na temelju njihove identifikacije 100 mm Hg i 110 mm Hg kao pragova povezanih s nižom smrtnošću, iako navode da je više studija potrebno za potvrdu optimalnog praga krvnog tlaka za TBI pacijente različitih dobi.⁶⁷

2.2. Slikovne metode pregleda

CT mozga i vrata potrebno je provoditi sustavno i bez odgode u teškim slučajevima (GCS \leq 8), ili umjerena (GCS 9-13) TBI. Bolesnicima s blagim TBI-em (GCS 14–15) trebalo bi napraviti CT mozga ako zadovoljavaju sljedeće: znakovi prijeloma baze lubanje (rinoreja, otoreja, hemotimpanizam, retroaurikularni hematoma, periorbitalni hematoma), prijelom lubanje s pomakom, posttraumatska epilepsija, žarišni neurološki deficit, poremećaji koagulacije, antikoagulantna terapija.^{68,69} CT također može klasificirati težinu TBI ozljede pomoću Marshall klasifikacije i CT score rezultata.^{70,71} CT je također koristan kod praćenja pacijenata, te se kod umjerenog i teškog oblika TBI-a mogu napraviti popratne pretrage. Kod blagog TBI-a, u interesu smanjivanja izlaganja zračenju, ako je pacijent neurološki stabilan nekoliko sati nakon inicijalnog CT pregleda nije potrebna ponovna CT pretraga. Kod umjerenog i teškog TBI-a ponovljeni CT pregledi mogu biti korisni pri usmjeravanju liječenja, osobito kod teškog TBI-a, kada bi trebao biti napravljen unutar 24 sata od prvog CT pregleda.⁷² Transkranijalni Doppler (TCD) je jedana od mogućih opcija za procjenu hemodinamike mozga u jedinicama intenzivne njege. Međutim, postoji ograničena količina podataka o uporabi TCD-a kod pacijenata s traumatskom ozljedom mozga po njihovom prijemu u bolnici. CPP se može procijeniti preko izračunavanja indeksa pulsatilnosti (Pulsatility Index – PI) koji se dobiva preko mjerenja dijastoličke,

sistoličke i srednje brzine protoka krvi.⁷³ Istraživanja su pokazala povezanost između veće stope smrtnosti i srednje brzine protoka krvi (Vm) ispod 28 cm/s⁷⁴ ili kombinacija niskog Vm i visokog PI.²⁶ Nakon umjerene ili blage TBI (GCS 9-14), vrijednost PI pacijenata pri prijemu bila je viša u bolesnika sa sekundarnom neurološkom degradacijom unutar prve tjedan nakon traume.⁷⁵ U naknadnoj studiji, pragovi za predviđanje sekundarne neurološke degradacije u ovom populacije bile su 25 cm/s za Vd i 1,25 za PI.⁷⁶ Kod teških TBI pacijenata (Glasgow rezultat < 9), strategija temeljena na TCD mjerenjima pri prijemu u hitnu je bila opisana: ako je pacijent imao Vd < 20 cm/s i PI > 1,4, poduzete su terapijske mjere za poboljšanje perfuzije mozga.⁷⁷ Korištenje TCD-a po dolasku u bolnicu trebalo bi biti dio inicijalne procjene pacijenata s višestrukom traumom, te bi trebao biti uključen u FAST ultrazvučni protokol.⁷⁸

2.3. Monitoring intrakranijalnog tlaka

Neizostavan dio skrbi za pacijente s najtežim ozljedama mozga je praćenje i liječenje intrakranijalnog tlaka (ICP). Već je otprije poznato da cerebralno oticanje nakon traumatske ozljede mozga može dovesti do hernijacije mozga, s mozgom koji je pod pritiskom potisnut u abnormalne anatomske prostore, što prvo dovodi do smrti pritisnutih područja mozga i konačno samog mozga. Nastupom suvremene intenzivne skrbi, tehnološki napredak doveo je do dostupnosti uređaja za mjerenje intrakranijalnog tlaka koji se mogu postaviti unutar samog mozga, što je omogućilo kliničarima da titiraju terapiju na temelju objektivnih informacija dobivenih preko ICP monitora.⁷⁹ Monitoring ICP-a se preporučuje koristiti kod znakova visokog ICP-a na CT-u, izvankranijalnih kirurških zahvata ili ako neurološka procjena nije moguća.⁷⁸ U

razvijenom svijetu, praćenje ICP-a se rutinski koristi, što dovodi do nedostatka ravnoteže za raspoređivanje pacijenata u „ne- praćene” skupine potencijalnih intervencijskih ispitivanja. Stoga su u mnogim studijama dokazi koji podržavaju korisnost ICP praćenja bili promatračke prirode i uglavnom je utvrđeno da su ICP krize dovele do lošijih ishoda.^{80,81} Nedavna studija dovela je u pitanje ovu paradigmu randomiziranjem pacijenata na protokole za liječenje intrakranijalne hipertenzije koje se temelje na invazivnom ICP monitoringu ili kliničkom/radiološkom pregledu.⁸² Ono što je jasno iz literature jest da intrakranijalna hipertenzija važan je sekundarni inzulat nakon teškog TBI-a i njezino ublažavanje igra ključnu ulogu u pružanju dobre skrbi za pacijente kako bi se postigli optimalni rezultati.⁶⁶ Chesnut i sur., 2012. proveli su multicentrični RCT u Boliviji i Ekvadoru koji je usporedio vođenje liječenja primarno praćenjem ICP-a s vođenjem primarno slikovnim i kliničkim procjenama, i nisu pronašli razliku u 6-mjesečnoj smrtnosti. Ovo je bilo strogo kontrolirano ispitivanje u kojoj su pacijenti uspješno randomizirani, vođenje i za ICP skupinu i za skupinu sa snimanjem je standardizirano i praćeno je pridržavanje protokola. Ova je studija također pronašla smanjeno vrijeme liječenja u skupini koja je pratila ICP i smanjenu učestalost dekubitusa u skupini kliničke procjene. Osim toga, sugerirala je da na titraciju liječenja kod vođenja ICP-om bi mogli utjecati nalazi CT-a i pregleda, i to da ova dva oblika procjene mogu pridonijeti dodatnom uvidu u zbrinjavanje oticanja mozga nakon TBI, čak i kod pacijenata koji imaju ICP monitore. Studija može doprinijeti empirijski utemeljenom algoritmu—na temelju CT-a i protokolu pregleda kliničke slike—za liječenje povećanog ICP-a u uvjetima nedostupnosti tehnologije.⁸² Gerber i sur., 2013. proveli su retrospektivnu kohortnu studiju koja je analizirala trendove poštivanja odabranih smjernica i dvotjedne smrtnosti između 2001. i 2009.

Analiza je dokumentirala značajno smanjenje smrtnosti u isto vrijeme kad i povećanje pridržavanja odabranih smjernica. Pridržavanje smjernica za ICP praćenje je variralo među bolnicama koje su sudjelovale, a stopa promjene u pridržavanju drugih elemenata smjernica (npr. prehrana i steroidi) bila manja od stope promjena ICP-a i praćenje cerebralnog perfuzijskog tlaka (CPP) tijekom razdoblja istraživanja.⁸³ Talving i sur., 2013. prospektivno su pratili skupinu od 216 pacijenata koji su ispunjavali kriterije za praćenje i koji su primljeni u jedan medicinski centar razine I u Kaliforniji. Pronašli su da je smrtnost u bolnici (i zbog svih uzroka i smrtnost zbog hernijacije mozga) bila značajno niža za nadzirane pacijente. Tretmani nisu bili kontrolirani niti dokumentirani, iako autori nagađaju da su neki od pacijenata koji nisu bili praćeni možda liječeni manje intenzivno. Prospektivni dizajn omogućio je prikupljanje podataka od liječnika o tome zašto nije postavljen ICP monitor. Najčešći razlog bila je diskrecija liječnika. Nisu navedeni daljnji detalji.⁸⁴ U drugoj studiji, Farahvar i sur. su definirali populaciju kao bolesnike s teškim TBI-em koji su primili barem jednu od pet specifičnih terapija za snižavanje ICP-a. Zaključak je da liječenje usmjereno ICP praćenjem daje bolje rezultate za pacijente s intrakranijalnom hipertenzijom ili s visokim rizikom od nje.⁸¹

2.3.1. Prag intrakranijalnog tlaka

Intrakranijalni tlak (ICP) je tlak unutar svoda lubanje i na njega utječe intrakranijalni sadržaj, prvenstveno mozak, krv i cerebrospinalna tekućina. Intrakranijalni volumen je konstantan.⁸⁵ Budući da je intrakranijalni svod fiksni prostor, ICP raste s povećanjem volumena mozga i volumena cerebralne krvi, povećanjem proizvodnje cerebrospinalne tekućine i/ili smanjenjem protoka cerebrospinalne tekućine.⁸⁵⁻⁸⁷

Masene lezije kao što su tumori, hemoragijske lezije, cerebralni edem ili opstrukcija venskog i/ili likvorskog povratka može povećati ICP. Monro-Kellie hipoteza kaže da u normalnim uvjetima, odjeljak intrakranijalnog prostora, cerebralni volumen krvi i volumen unutar lubanje su fiksni. Ako se bilo kojoj od ovih komponenti volumeni povećavaju, tada mora doći do kompenzacije kako bi se ICP održao unutar normalnog raspona. Tipično, ove kompenzacijske mjere uključuju istiskivanje likvora i venske krvi prema dolje u spinalne prostore i smanjenje volumena krvi. Ove kompenzacijske mjere omogućuju održavanje ICP-a unutar normalnog raspona od 0-10 mm Hg.^{88,89} Kako masene lezije zauzimaju veći volumen, intrakranijalna podatnost (promjena cerebralnog volumena/intrakranijalnog tlaka) se smanjuje, a elastičnost (promjena moždanog tlaka/moždanog volumena) se povećava.⁸⁹ Kritični prag je postignut kada lezije koje zauzimaju prostor više ne mogu proširiti bez oštećenja neurona, hernijacije i moždane smrti. Važno je zapamtiti da ideja ICP-a, iako je sama po sebi važna, se također mora razmatrati u kontekstu njegovog inverznog odnosa s cerebralnim perfuzijskim tlakom.⁶⁶ Korištenje baze podataka koja uključuje 459 pacijenata koji ispunjavaju kriterije i koji su primljeni s TBI-om u Neuroscience Critical Care Unit of Cambridge, UK, Sorrentino i sur., 2012. identificiran je prag vrijednosti za ICP, CPP i indeks tlačne reaktivnosti (PRx). PRx je Pearsonovo pomicanje koeficijenta korelacije između srednjeg ICP-a i srednjeg krvnog tlaka izračunat pomoću ICM+® softvera za praćenje mozga (ICM+, University of Cambridge Enterprise, Cambridge, UK). Podaci su bili prikupljeni od 1992. do 2009. Analiza se sastojala od sekvencijalnih hi-kvadrat distribucija u koji su pacijenti podijeljeni na preživjele ili ne i GOS 1 do 3 naspram 4 i 5. ICP je bio ispitan u koracima od 1 kako bi se identificirala razina ICP-a koja je vratila najveći hi kvadrat

rezultat. To je protumačeno kao najbolja diskriminirajuća vrijednost između ishoda pacijenata. Za ICP, identificirani prag bio je 22 mm Hg i za smrtnost i za povoljan ishod za sve pacijente (Hi kvadrat=58,18, $p < 0,001$ i 18,15, $p < 0,001$). Kada su podskupine po dob i spol analizirane, prag se nije promijenio za smrtnost, ali se smanjio na 18 mm Hg za povoljni ishodi za bolesnike starije od 55 godina i žene svih dobnih skupina.⁹⁰ U RCT-u u kojem su pacijenti bili su randomizirani na praćenje ICP-a ili bez praćenja ICP-a (N=61) autori su izvijestili o prosjeku ICP za preživjele i preminule koji su iznosili 18 mm Hg, odnosno 27 mm Hg.⁹¹ Druga studija je izvijestila o početnim pragovima ICP-a tijekom operacije koji su predviđali povoljne ishodi u odnosu na nepovoljne ishode (GOS 3 mjeseca nakon ozljede bio je $26,4 \pm 10,1$ mm Hg odnosno $47,4 \pm 21,4$ mm Hg; N=30).⁹² Pacijenti mogu imati herniju pri intrakranijalnom tlaku manjem od 20-25 mm Hg. Vjerojatnost hernije ovisi o mjestu intrakranijalne masene lezija. U izvješću Marshalla i sur., 1979. pojavile su se abnormalnosti zjenica s ICP vrijednostima niskim i do 18 mm Hg.⁹³ Stoga, u svim točkama, svaki odabrani prag mora biti blisko i opetovano potkrijepljen kliničkim pregledom i CT slikom kod pojedinog bolesnika.

2.4. Monitoring cerebralnog perfuzijskog tlaka

Cerebralni perfuzijski tlak (CPP) definiran je kao gradijent tlaka u moždanom vaskularnom toku, između priljeva i odljeva krvi. Ulazni tlak se uzima kao srednji arterijski tlak (MAP), koji se prema konvenciji kalibrira na razinu desne pretkljetke srca. Kod normalne fiziologije odljevni ili nizvodni tlak je jugularni venski tlak (JVP), koji je također kalibriran na razinu desnog atrija. Traumatska ozljeda mozga (TBI) je posebna patološko stanje u kojem pritisak koji okružuje cerebralne žile -

intrakranijalni tlak (ICP) - je povišen i viši od JVP. U ovoj će okolnosti CPP biti proporcionalan gradijentu između MAP-a i srednjeg ICP-a, a promjene u CPP-u mogu se pojaviti s promjenama u MAP-u ili ICP-u.⁹⁴ Cerebralna autoregulacija definirana je kao održavanje cerebralnog krvotoka (CBF) preko širokog raspona CPP-ova, izazvanih homeostatskom promjenom cerebralnog vaskularnog otpora. Dakle, pod pretpostavkom da CPP daje poticaj za cerebralnu autoregulaciju, promjene u protoku ne bi bile očekivane sve dok je CPP unutar granica autoregulacije. Zbrinjavanje TBI-a uključuje i monitoring CPP-a u opsegu skrbi. Međutim, ostaje pitanje može li CPP sam utjecati na ishod, odvojeno od MAP-a i ICP-a.⁶⁶ Gerber i sur., 2013. proveli su retrospektivnu kohortnu studiju između 2001. i 2009. u kojoj su analizirali trendove pridržavanja smjernica i 2-tjednu smrtnost. Dokumentirali su značajno smanjenje mortaliteta u isto vrijeme kad i povećanje usklađenosti sa smjericama, uključujući CPP praćenje. Stopa povećanja praćenja CPP-a bila je najveća od svih komponenta smjernica analiziranih u studiji.⁸³

2.4.1. Prag cerebralnog perfuzijskog tlaka

Cerebralni perfuzijski tlak (CPP) je razlika između srednjeg arterijskog krvnog tlaka i intrakranijalnog tlaka (ICP). CPP se može izračunati samo kada je ICP poznat, i to treba uzeti u obzir pri odluci o postavljanju ICP monitora. CPP je odavno smatra se vrijednom mjerom u pokušaju optimiziranja njege traumatski ozlijeđenog mozga, jer je to, barem donekle, surogat mjera za dostavu hranjivih tvari u mozak. Štoviše, vjeruje se da je CPP metrika krvnog tlaka na koju autoregulacijski mehanizmi mozga reaguju.⁹⁵ Neka literatura sugerira da se povišenje ICP-a može tolerirati sve dok se održavaju prihvatljive vrijednosti CPP-a. Pogledi na optimalni CPP mijenjali su se

tijekom godina. Rosner se zalagao za vrlo visok CPP vrijednosti, a obrazloženje je da bi to pomoglo obnoviti autoregulacijski kapacitet povrijeđenog mozga.⁹⁵ Međutim, Robertson i sur. utvrdili su da su CPP vrijednosti veće od 70 mm Hg povezane s povišenim rizikom za respiratorne komplikacije i lošijim ishodom.⁹⁶ Posljednjih godina uočena je povećana pozornost na pacijentov autoregulacijski status tlaka s mišljenjem da pacijentima s intaktnom autoregulacijom najbolje služe više vrijednosti CPP-a dok bolesnici s disfunkcionalnom autoregulacijom tlaka bolje prolaze s nižim vrijednostima CPP-a. Također je sugerirano da se optimalna vrijednost CPP-a možda treba prilagoditi pojedinačnim pacijentima, i to da postizanje te razine tijekom cijele njege pacijenta bi moglo dovesti do boljih ishoda,⁹⁷ iako su potrebna daljnja potvrdna istraživanja. Allen i sur. su analizirali podatke o svim pacijentima s teškom TBI (GCS 3-8 nakon reanimacije) uključena u bazu podataka TBI-trac© države New York. Ciljali su utvrditi trebaju li CPP pragovi biti specifični za dob i koji su pragovi najbolji za djecu i adolescente, također su analizirali i podatke za odrasle. Pacijenti koji nisu imali razdoblja s CPP-om ispod 60 mm Hg imali su veće stope preživljenja nego pacijenti koji su imali bilo koji period vremena ispod 50 mm Hg. Bolesnici s CPP-om između 50 i 60 mm Hg nisu bili značajno različiti od skupine >60 u smislu preživljenja.⁹⁸ Sorrentino i sur., 2012. identificirali su granične vrijednosti za ICP, CPP i indeks tlačne reaktivnosti (PRx) koristeći bazu podataka od 763 pacijenta primljena s TBI-om na Neuroznanstvenu intenzivnu skrb Jedinstvo u Cambridgeu, UK. Podaci su prikupljeni od 1992. do 2009. godine; analiza se sastojala od sekvencijalne hi-kvadrat distribucije u kojima su pacijenti razdijeljeni na preživjele ili ne, Glasgowska ljestvica ishoda (GOS) od 1 do 3 u odnosu na 4 do 5, i CPP u koracima od 5 mm Hg. I za smrtnosti i neurološki ishod, 70 mm Hg bio je optimalni prag za odrasle;

međutim, u podskupini pacijenata >55 godina, identificirani prag bio je 75 mm Hg. Studija nije pronašla razliku u ishodima za bolesnike s CPP >70 u usporedbi s onima <70 za podskup s očuvanom autoregulacijom (PRx <0,05); ali za podskupinu s oštećenjem regulacije (PRx ≥0,05), oni s CPP <70 imali su značajno lošije ishode.⁹⁰ Kako bi se randomiziralo liječenje u jednoj bolničkoj jedinici intenzivnog liječenja, Robertson i sur. nasumično su dodijelili 2 različita protokola dvomjesečnim vremenskim blokovima. U CBF protokolu, CPP je održavan iznad 70 mm Hg. U ICP-ciljanom protokolu, CPP je bio održavan iznad 50 mm Hg. Udio pacijenata s dobrim oporavkom ili umjerenim invaliditetom se nije značajno razlikovao nakon 3 ili 6 mjeseci (3 mjeseca: CPP 31,9%, ICP 37,0%, p=0,554; 6 mjeseci: CPP 39,8%, ICP 49,3%, p=0,49), ali 15% CPP skupine razvilo je ARDS u usporedbi s 3,3% ICP skupine (p=0,007). Primarni ishod bila je jugularna venska desaturacija, koja je bila češća u skupini ICP protokola (OR 2,367, SE 0,8106, p=0.012).⁹⁶ Iako su dokazi nedostatni da pridonese preporuci, može se razmotriti izbjegavanje CPP <50 mm Hg. (Dodatno praćenje cerebralnog krvotoka, oksigenacije, ili metabolizma može olakšati upravljanje CPP-om.)

2.5. Napredni cerebralni monitoring

Razni patofiziološki putovi koji uključuju lokalne i sustavne utjecaje doprinose razvoju oštećenja mozga nakon traumatske ozljede mozga (TBI). Kada je doprema kisika ili glukoze tkivu ograničena do te mjere da potrebe tkiva nisu zadovoljene, metabolizam zakaže i stanice umiru. Napredne tehnike cerebralnog praćenja protoka krvi i kisika uključuju: transkranijalni Doppler (TCD)/duplex ultrazvuk, razlike između arterijske i arterio-jugularno venskog kisika (AVDO₂), te mjerenja kisika u lokalnom

tkivu. Arterio-jugularni AVDO₂ globalno mjeri cerebralnu ekstrakciju kisika. Međutim, izmjereni AVDO₂ može se potencijalno razlikovati između mjerene i nemjerene hemisfere u bolesnika s TBI-em.⁹⁹ Monitori tkiva postavljaju se u cerebralni korteks i izravno mjere tkivni kisik u neposrednom području. Odnos između moždanog tkivnog kisika, isporuke kisika i difuzije otopljenog kisika kroz krvno moždanu barijeru nije jednostavan, a većina studija koje koriste monitore kisika u tkivima tretira početne epizode desaturacije sa 100% udahnutim kisikom, a ne transfuzijom crvenih krvnih stanica ili davanjem vazopresora za poboljšanje cerebralnog perfuzijskog tlaka (CPP).¹⁰⁰ Dodatne metode praćenja uključuju mikrodijalizu za mjerenje moždanog metabolizma (glukoza, laktat, piruvat i glutamat) i elektrokortikografija za određivanje kortikalnog širenja depresija; međutim, korištenje ove posljednje dvije tehnike praćenja nije uobičajeno izvan istraživačke uporabe. Teoretski, korištenje naprednog praćenja u tandemu s intrakranijalnim tlakom (ICP) i praćenjem CPP-a doprinosi procjeni metaboličkih potreba mozga i učinaka terapija na iste. Međutim, sve tehnike imaju ograničenja i potencijalne rizike.⁶⁶ Postoji mogućnost praćenja kisika u moždanom tkivu (PbrO₂). Martini i sur., 2009. proveli su retrospektivno istraživanje svih 629 pacijenata primljenih u jedan centar za traumu razine I s teškim TBI-om između 1. srpnja 2004. i 15. listopada 2007. Svi pacijenti su imali monitore ICP-a, dok su neki također bili praćeni i pomoću Licox sonde za oksigenaciju moždanog tkiva. Odluka o korištenju Licoxa bila je prema diskreciji vodećeg neurokirurga. Nije bila pronađena razlika u mortalitetu između skupina.¹⁰¹ Nangunoori i sur. proveli su sustavni pregled koji je uključio četiri studije. Izračunali su omjere izgleda, objedinili podatke i prijavili ukupne omjer izgleda za povoljan ishod od 2,1 (95% CI 1,4 do 3,1) za PbrO₂ skupinu.¹⁰² Također možemo pratiti razlike u arteriovenskom sadržaju kisika

u jugularnom bulbusu (AVDO₂). U četiri studije ukupno je promatrano 678 pacijenata, s veličinama uzorka od 32 do 353. Ishodi su uključivali smrtnost i GOS 3 i 6 mjeseci nakon ozljede. Zabilježene su u sve četiri studije poboljšani ishodi kod pacijenata koji su imali AVDO₂ praćenje i upravljanje epizodama desaturacije.^{103–106} Još se postoji opcija mikrodijalno praćenje izvanstaničnog glutamata. Jedna studija bavila se upotrebom informacija dobivenih praćenjem mikrodijalize za usmjeravanje liječenja pacijenata. Bila je to prospektivna studija jednog centra (N=165). Pacijenti čije su se razine glutamata normalizirale unutar 120 sati praćenja imali su nižu smrtnost i bolje rezultate mjerene GOS-om 6 mjeseci nakon ozljede.¹⁰⁷

2.5.1. Pragovi za napredno cerebralno monitoriranje

Cilj medicinskog liječenja teške traumatske ozljede mozga (TBI) je osigurati da dostava hranjivih tvari u mozak je optimizirana kroz razdoblje abnormalne fiziologije i otekline mozga koja nastaje nakon ozljede. Jedini način da budemo sigurni da se to postiže je u najvećoj mogućoj mjeri mjeriti moždane metabolite koji pružaju sigurnost da su potrebe oksidativnog metabolizma ispunjene.⁶⁶ Povijesni načini ispitivanja zdravlja mozga, kao što je Kety-Schmidtova metoda, koja ostaje zlatni standard testa za cerebralni protok krvi i metabolizam, kao i xenon-CT, koji obavještava prethodnu metodu, bili su nepraktični za uporabu.¹⁰⁸ Oba pružaju informacije o velikim regijama mozga, kao i jugularno vensko praćenje O₂ (SjO₂). Posljednjih desetljeća, invazivni monitori su razvijeni su za praćenje moždanog tlaka, oksigenacije (PbrO₂) i protoka krvi na kontinuiranoj ili gotovo kontinuiranoj osnovi.¹⁰⁹ Tehnike mikrodijalize omogućuju mjerenje metabolita u izvanstaničnoj tekućini mozga. Intrakranijalni tlak je klinički važan zamjenska mjera zdravlja mozga. Trenutačno postoje značajne

praznine u našem znanju o tome kako treba koristiti podatke koje pružaju napredni cerebralni monitori. Te su praznine znatno veće za neke od tih tehnologija. Studije objavljene do danas pokušale su istražiti pretpostavljene pragove prognostičkog značaja; međutim, ostaje neizvjesnost u pogledu točnih pragova koji bi trebali biti korišteni, i ako pojam praga najbolje karakterizira odnos s ishodom. Za regionalne monitore, nema dovoljno razumijevanja o tome kako specifične regije mozga i udaljenost od žarišnih lezija utječe na mjerenja.¹¹⁰ Štoviše, postavljanje ovih monitora sa stereotaktičkom preciznošću trenutno nije izvedivo. Za vrijednosti kisika u moždanom tkivu (PbrO₂) Eriksson i sur., 2012 prikupljali su podatke svakog sata s monitora ICP i PbrO₂ za prva 72 sati praćenja u 32 pacijenta i usporedili vrijednosti za one koji su preživjeli s onima koji su preminuli. Vrijednosti PbrO₂ bile su značajno više u preživjelih u razdoblju od 8, 12, 20-44, 52-60 i 72 sati ($p < 0,05$), dok se ICP i CPP nisu značajno razlikovali. Prag najviše prediktivni za mortalitet iznosio je 29 mm Hg, a preživjeli su imali dulje razdoblje s PbrO₂ ≥ 29 tijekom prva 72 sata praćenja (sati, $52,2 \pm 20,1$ naspram $26,8 \pm 16,1$, $p = 0,001$).¹¹¹ Jedna studija je identificirala vrijednost PbrO₂ < 20 mm Hg kao prag koji treba izbjegavati.¹¹² Druga studije je pokazala sve lošije ishode kako su se pragovi pomicali s < 25 na < 20 i < 15 mm Hg.¹¹³ Dodatne tri studije su sugerirale je da je dulje vrijeme na pragovima < 10 i 15 mm Hg povezano s lošijim ishodima.¹¹⁴⁻¹¹⁶ U svrhu praćenja razlike u arteriovenskom sadržaju kisika u jugularnom bulbusu (AVDO₂) Chierigato i sur., 2007 analizirali su podatke iz uzoraka krvi 55 pacijenata uzetih s retrogradni jugularni kateter tijekom 48 sati nakon ozljede. Pacijenti koji su umrli unutar 48 sati (21,8%) zbog TBI uspoređeni su s onima koji su preživjeli (78,2%). Ti uzorci su korišteni za mjerenje arteriovenske pCO₂ razlike (AVDpCO₂), procijenjenog

respiratornog kvocijenta (eRQ), arteriovenske laktatne razlike (AVDL) i laktatnog indeksa kisika (LOI). Laktatne varijable bile su jasnije povezani s ranom smrću od izoliranog proširenja AVDP CO_2 i povećanja eRQ-a. Tijekom vremena, AVDP CO_2 se normalizirao u pacijenata koji su preživjeli, što upućuje da izolirane mjere arteriovenskog p CO_2 nisu specifične za globalnu cerebralnu ishemiju, ali to praćenje tijekom vremena može predvidjeti ishode.¹¹⁷ Cormio je otkrio da su povećana smrtnost i loši ishodi povezani s prosječnom vrijednosti SjO $_2$ >75%.¹¹⁸ Stocchetti je otkrio da su smanjena smrtnost i bolji ishodi povezani s višim prosjekom AVDO $_2$ vrijednosti.⁹⁹ Dvije Robertsonove studije sugeriraju da je vrijednost SjO $_2$ od $\leq 50\%$ kritična prag koji treba izbjegavati.^{105,106} Praćenje cerebralne autoregulacije Jedna retrospektivna studija (N=29) pronašla je povezanost između mortaliteta i L-PRx >0,2.¹¹⁹ Druga prospektivna studija (N=55) pronašla je povezanost između loših ishoda 3 mjeseca nakon ozljede i razina cerebralnog krvotoka (CBF) ispod 35 mL/100g $^{-1}$ /min $^{-1}$ po prijemu.¹²⁰

3. LIJEČENJE

3.1. Farmakološka terapija

3.1.1. Hiperosmolarna terapija

Za hiperosmolarnu kontrolu intrakranijalne hipertenzije i njenih posljedica dostupne su dvije glavne opcije: manitol i hipertonična otopina NaCl. Obje dolaze sa određenim nuspojavama na koje treba obratiti pažnju. Hipertonična otopina NaCl može biti opasna za hiponatrijemične pacijente, a manitol sa svojim diuretičnim učinkom može zahtijeva poseban nadzor pri uporabi kod hipotenzivnih pacijenta.

Mangat i sur. su koristili bazu podataka TBI-trac® New York State BTF-a te su proveli retrospektivnu studiju uspoređujući učinkovitost manitola s hipertoničnom otopina NaCl. Rezultati pokazuju da hipertonična otopina NaCl može biti učinkovitija od manitola u snižavanju intrakranijalnog tlaka, ali nije nađena razlika u kratkotrajnoj smrtnosti. Pacijenti koji su primili oba lijeka bili su isključeni jer nisu bili dostupni podaci o razlogu za upotrebu drugog lijeka. Svi pacijenti stariji od 16 godina primljeni između 6. lipnja 2000. i 21. kolovoza 2008. s teškom TBI i koji su u bolnici ostali najmanje 5 dana bili su uključeno. Pokazalo se da HTS ima manje kumulativno opterećenje ICP-om, definirano kao broj dana s ICP skokom >25 mm Hg kao postotak svih monitoriranih dana, nego li manitol, te manje dnevno opterećenje ICP-a (sati/dan s ICP-om >25 mm Hg).¹²¹ Oba tretmana smanjuju ICP, no ipak je nedavna meta-analiza otkrila da hipertonične otopine natrija imaju mogućnost većeg smanjenje ICP-a.¹²² Jedna takva otopina je natrijev laktat za kojeg je pronađeno da može nadmašiti manitol u smislu smanjenja ICP-a (pad od 7 mm Hg u odnosu na 4 mm Hg) te da ima dulje djelovanje. Natrijev laktat također je bio uspješan u

razrijeđenim (pola molarnim) koncentracijama.¹²³ HTS je također koristan u slučajevima povišenog ICP-a koji ne reagira na druge terapije. Ponovljena primjena 14,6% HTS u skupini bolesnika s povišenim ICP-om potpuno otpornim na druge terapije se pokazala uspješnom u smanjenju ICP-a.¹²⁴ Druge studije su potvrdile ovo otkriće izravno uspoređujući manitol i HTS u sličnim refraktornim slučajevima povišenog ICP-a. Jedna takva studija je također pokazala da HTS značajno povećava oksigenaciju mozga u usporedbi s manitolom.¹²⁵ Smanjenjem ICP-a, hiperosmolarna sredstva mogu povisiti cerebralni perfuzijski tlak (CPP) što je korisno kada su žarišne regije hipoperfuzirane zbog traume; manitol i HTS su pokazali ovaj učinak u skupini od osam pacijenata s akutnim TBI-em.⁴⁷ Ipak, u usporedbi s manitolom izravno u randomiziranom ispitivanju, HTS je povećao cerebralni protok krvi (CBF) i CPP više i tijekom duljeg trajanja.¹²⁶

3.1.2. Anestetici, analgetici i sedativi

Ove skupine lijekova su bitne jer omogućavaju kontrolu određenih parametara poput ICP-a, te uspostavljanje kontrole nad epileptičkim napadajima.¹²⁷⁻¹²⁹ Često korišteni lijekovi su barbiturati i propofol. Barbiturati su korisni za kontrolu ICP-a, a pretpostavlja se da djeluju prevenirajući nepotrebne pokrete, kašljanje i naprezanje zbog intubacije, te da smanjuju metabolizam i izmjenjuju cerebralni vaskularni tonus. Sniženi cerebralni metabolizam i posljedična potrošnja kisika može biti neuroprotektivna u nekih pacijenata.^{128,130} Barbiturati također mogu uskladiti regionalni protok krvi s metaboličkim potrebama poboljšavajući oksigenaciju mozga uz istovremeni niži CBF. Smanjenjem cerebralnog volumena krvi se također smanjuje i ICP. Dodatni zaštitni mehanizam je i inhibicija lipidne peroksidacije preko

slobodnih radikala kisika.^{128,131,132} Bitna nuspojava ovih lijekova može biti i pojava hipotenzije, intrapulmonalnog shuntinga, te do smanjenog srčanog minutnog volumena, što zajedno može dovesti do hipoksije.¹²⁸ Posljedično nastaje paradoksalno sniženje CPP-a koje efektivno negira bilo kakve pogodnosti snižavanja ICP-a.¹³¹ Također, propofol može dovesti do značajnih posljedica poput hiperkalemije, metaboličke acidoze, miokardijalnog zatajivanja, rabdmiolize, pa čak i smrti.¹³⁰ Zbog toga primjena ovih lijekova zahtijeva pomni nadzor nad pacijentom. Ward i sur. pokazuju da uporaba pentobarbitala kod pacijenata s TBI-em nije dovela do značajne razlike u jednogodišnjem GOS rezultatu između pacijenata uključenih u tretman i kontrola. Nasuprot tome, pacijenti koji su dobivali pentobarbital su pokazali značajno veću incidenciju hipotenzije (54% pacijenta liječenih pentobarbitalom naspram 7% kontrola).¹³³ Eisenberg i sur. pokazuje da barbiturati mogu biti korisni kod refrakternog ICP-a, gdje je šansa uspostave kontrole nad ICP-om bila dva puta veće nego kod konvencionalnih metoda. Šanse preživljavanja nakon jednog mjeseca su za pokusnu skupinu bile 92% u usporedbi s 17% za ne-reatore. Nakon 6 mjeseci, 36% reaktora i 90% ne-reaktora su bili u vegetativnom stanju ili su preminuli. No, kada se usporede non-crossover pacijenti s pacijentima koji su inicijalno bili randomizirani u pokusnu skupinu, efekt na mortalitet se gubi.¹³⁴ Sustavni pregled Cochrane Injuries Group iznosi zaključak kako nema dokaza da terapija barbituratima u pacijenata s teškim akutnim ozljedama glave ima utjecaja na ishod liječenja. S druge strane barbiturati u jednom od četiri liječenja dovodi do pada krvnog tlaka koji negira bilo kakav pozitivan učinak na ICP-a na CPP.¹²⁸ Kelly i sur. proučava uporabu propofola za liječenje teškog TBI-a u usporedbi s morfij sulfatom. Široko korišteni sedativ, propofol ima učinak smanjenja cerebralnog metabolizma i

potrošnje kisika, a ti učinci zajedno postižu neuroprotektivan učinak. Istraživanje pokazuje da nakon 3 dana propofol ima niži ICP, a manji TIL od morfij sulfata. Unatoč tome, značajnih razlika između lijekova nije bilo. GOS rezultati za propofol su pokazali povoljan neurološki ishod u 52,5% slučajeva u usporedbi s 47,4% za morfij sulfat. Stope mortaliteta su također komparativne s mortalitetom od 17,4% za propofol i mortalitetom od 21,1% za morfij sulfat. Pokazalo se da pacijenti koji su primali visoku dozu propofola (definirana kao ukupna doza >100mg/kg duže od 48 sati) su imali bolji neurološki ishod od niske doze propofola. Razlike u ICP/ CPP nisu bile značajne, ali su viske doze imale povoljan ishod u 70% slučajeva naspram 38,5% za niske doze propofola.¹³⁵ Kao argument protiv ovome navodi se da je kasnije otkriveno kako doze propofola veće od 5 mg/kg/satu ili primjena propofola duža od 48 sati u kritično ugroženih pacijenata može imati značajne nuspojave karakteristične za propofol.¹³⁶ Stoga uporaba propofola treba biti detaljno nadzirana.

3.1.2. Steroidi

Steroidi su zbog svojeg poznatog povoljnog učinka kod pacijenata s edemom mozga i kod pacijenata post operacije tumora mozga bili rutinski primjenjivani kod raznih neurokirurških postupaka, pa su zatim bili primijenjeni za terapiju kod TBI-a.

Međutim, nije bilo dokazanih povoljnih djelovanja na ishod liječenja, te je sustavni pregled Alderson i sur. to i pokazao. Naprotiv, uporaba kortikosteroida čak negativno utječe na mortalitet, te je omjer odnosa za smrt iznosila 1.04.¹³⁷ Posljedično je pokrenuta studija Corticosteroid Randomization After Significant Head Injury Trial (CRASH). Studija je imala značajan broj sudionika (n= 14,004) raspoređenih u više međunarodnih centara, i imala je za cilj razriješiti nedoumice oko uporabe

kortikosteroida u TBI pacijenata. Studija je trajala oko 62 mjeseca prije nego li je obustavljena jer je odbor za nadzor preliminarnih podataka zaustavio studiju jer su rane analize pokazale jasan negativan učinak terapije na preživljenje. Dvotjedni mortalitet kod teškog TBI-a je bio 39,8% kod pokusne skupine, a 34,8% kod placeba. Sumarno kod svih pacijenata dvotjedni mortalitet je bio 21,1% kod pokusne skupine, a 17,9% kod placeba.¹³⁸ Popratno istraživanje koje je rađeno na šestomjesečnim podacima je pokazala šestomjesečni mortalitet kod teškog TBI-a kod pokusne skupine od 47,1% naspram 42,2% kod placebo skupine. Nepoželjan ishod liječenja je kod kortikosteroida iznosio 62,8% naspram 62,1% kod placeba. Kod svih pacijenata je mortalitet bio 25,7% kod pokusne skupine, a 22,3% kod placeba. Nepoželjan ishod liječenja je kod kortikosteroida iznosio 38,1% naspram 36,3% kod placeba. S obzirom na rezultate istraživanja uporaba kortikosteroida kod pacijenata s TBI-em nije preporučena.¹³⁹ Unatoč tome, progesteron, endogeni steroidni hormon, farmakoterapijska je opcija koja se u novije vrijeme razmatra. ProTECT RCT bilo je jedan od prvih kliničkih istraživanja koje je ispitivalo učinkovitost progesterona nakon TBI-a, ne izvjestivši o ozbiljnim nuspojavama, i smanjenoj stopi tridesetodnevne smrtnosti u usporedbi s placebo.¹⁴⁰ Novija studija je pokazala da je pet dana primjene progesterona u bolesnika s TBI s GCS-om manjim ili jednakim 8 dovelo do izrazitog poboljšanje nakon tromjesečnog praćenja u usporedbi s placebo pacijentima.¹⁴¹ Objedinjena meta-analiza malih progesteronskih RCT-ova otkrila je da progesteron smanjuje rizik od smrtnosti (RR = 0,61) i ima niži rizik od smrti ili teške invalidnosti (RR = 0,77).¹⁴² U istraživanju gdje su pacijenti primili progesteron intramuskularno praćen vitaminom D unutar 8 h od TBI-a, pokazale su se povišene stope oporavka, GOS ishodi i smanjena smrtnost.¹⁴³

3.1.3. Profilaksa infekcija

Kod pacijenata s TBI-em ističu se dva vektora infekcija: mehanička ventilacija i EVD kateteri. Prijedlog rane traheostomije je testiran u dva istraživanja koja su imala relativno mali broj sudionika, te su im definicije rane traheostomije varirale (3-5 odnosno 5-6 dana). Unatoč tome, istraživanja nisu pokazala razlike u pojavi pneumonije niti u mortalitetu u teških TBI pacijenata između onih koji su rano intubirani i onih koji su kasnije intubirani.^{144,145} Oralna higijena s povidon-jodom je istražena kao metoda smanjivanja incidencije VAP-a. Oba istraživanja su provedena od strane istog tima, te je prvo uspoređivalo povidon-jod s fiziološkom otopinom, te standardnom skrbi. Rezultati su pokazali značajno smanjenje incidencije VAP-a kod uporabe povidon-joda. Studija nije bila zaslijepljena i provedena je na jednom centru.¹⁴⁶ Druga studija je provedena na šest centara i povidon-jod je uspoređivan s placebo mješavinom, te je provedeno zaslijepljivanje. U ovoj studiji nisu potvrđeni rezultati prve studije, nego, naprotiv, nije pronađena razlika u incidenciji VAP-a. Također, pokazao se značajan broj ARDS-a u pacijenata pokusne skupine.¹⁴⁷ Istražena je mogućnost profilaktične uporabe antibiotika na 100 teško bolesnih pacijenata od kojih je 86 imalo teški TBI. Grupe su bile jednake veličine, a pokusna skupina je dobila 1.5g cefuroksima u dvije doze unutar 6 sati nakon intubacije, dok kontrolna skupina nije primala antibiotike. Uočena je statistički značajna smanjena incidencija VAP-a u pokusnoj skupini, ali nije bilo značajne razlike u mortalitetu.¹⁴⁸ Unatoč tome, istraživanje je prilično staro i napravljeno je prije aktualnih problema s rezistentnim sojevima bakterija. Uzimajući to u obzir, zajedno s manjkom razlike mortaliteta, rutinska uporaba antibiotika u svrhu prevencije VAP-a vjerojatno nije preporučljiva zbog nastanka rezistentnih sojeva. EVD kateteri također mogu

predstavljati mogući izvor infekcija. Istaživanje Wang i sur. je pokazalo kako pacijenti koji su imali postavljen AIC su imali nižu incidenciju CFI-a nego li pacijenti sa standardnim kateterima. Također je bila niža razina dvadestodnevnih infekcija i razina kolonizacije katetera bakterijama.¹⁴⁹

3.1.4. Profilaksa duboke venske tromboze

Pacijenti s traumatskom ozljedom mozga (TBI) imaju značajan rizik za razvoj venske tromboembolije (VTE).¹⁵⁰ Knudson i sur. utvrdili su da je ozljeda glave s AIS Rezultat ≥ 3 , između ostalih čimbenika, neovisni prediktor VTE u pacijenata s traumom.¹⁵¹ TBI povezuje se s do 54% učestalosti duboke venske tromboze bez profilaktičkog tretmana¹⁵² i stopu od 25% u bolesnika s izoliranom TBI liječenih uređajima za sekvencijsku kompresiju.¹⁵³ Ekeh je otkrio da se duboka venska tromboza (DVT) javlja u jednoj trećini bolesnika s umjerenim i s teškim TBI-em s izoliranim ozljedama glave, s nižom incidencijom od onih s popratnim ekstrakranijalnim ozljedama. Dob, subarahnoidno krvarenje, ISS >15 i ozljede ekstremiteta bili su prediktori DVT-a.¹⁵⁴ Reiff i sur. pokazao je porast od tri do četiri puta u riziku od DVT-a kod TBI-a unatoč uporabi mehaničke i kemoprofilakse.¹⁵⁵ Rizik od VTE-a se povećava s težinom TBI.¹⁵⁶ Pacijenti s teškim TBI-em mogu biti pod značajnim rizikom od VTE zbog hiperkoagulabilnosti koja nastaje od primarne ozljede mozga, produljenih razdoblja imobilizacije i žarišnih motoričkih nedostataka. Ako se ne liječi, DVT može dovesti do potencijalno iscrpljujuće ili fatalne plućne embolije. Od posebnog značaja je početak farmakološke profilakse VTE, koja, u kombinaciji s mehaničkim kompresijskim čizmama, ima veću učinkovitost u odnosu na samu mehaničku profilaksu.¹⁵⁷ Problematično je to što takvi lijekovi predstavljaju

niske doze antikoagulansa, što može rezultirati klinički značajnim širenjem intrakranijalnog krvarenja. Kwiatt i sur. proveli su retrospektivnu kohortnu studiju koristeći podatke iz sedam traumatoloških centara razine 1 u Sjedinjenim Državama. Identificirane su odrasle osobe s intrakranijalnim krvarenjem uzrokovanim tupom ozljedom pomoću trauma registara svakog centra i podijeljene na one koji su primali LMWH i one koji nisu. Pacijenti koji su primali LMWH bili su teže ozlijeđeni pri prijemu (prosječni GCS od 8 u odnosu na 11,4). Na temelju nalaza da je 14,5% imalo progresiju krvarenja nakon primanja LMWH od kojih 4,1% zahtijevaju neurokiruršku intervenciju, te da kasnija profilaksa (nakon 48 sati) nije smanjila stopu krvarenja, istraživači su zaključili da mogu ne dokazati sigurnost LMWH za pacijente s TBI-em.¹⁵⁸ U manjoj studiji na jednom urbanom trauma centru, istraživači su upotrijebili podudaranje sklonosti kako bi stvorili 34 para pacijenata sa sličnim demografskim i kliničkim karakteristikama, osim što je jedan u paru primao profilaktičku antikoagulaciju a drugi nije. Pacijenti u kontrolnim skupinama imali su veće stope VTE (30% naspram 11%), a u liječenoj skupini nisu prijavljeni štetni ishodi, što je ove autore navelo na zaključak da profilaktička antikoagulacija smanjuje rizik od VTE.¹⁵⁹ Treća retrospektivna kohortna studija s 812 bolesnika uključivalo je 300 bolesnika s teškim ozljedama (GCS \leq 9); međutim nisu izvijestili rezultate prema težini bolesti. U svih ovih bolesnika VTE je bio značajno niži u liječenoj skupini (1% naspram 3%), a progresija ozljede nije bila statistički značajno različita (6% naspram 3%).¹⁶⁰ Četvrta retrospektivna kohortna studija od 271 pacijenta koji su bili kraniotomirani uspoređivale su stope VTE i ishode za pacijente koji su bili liječeni enoksaparinom (n=45) s onima koji nisu liječeni za prevenciju VTE (n=226). Identifikacija pacijenata za VTE profilaksa je bila po nahođenju

neurokirurga koji je pacijenta vodio. Nije bilo značajnih razlike između skupina u stopama VTE, danima mehaničke ventilacije ili LOS-u. Bila je značajno veća bolnička smrtnost za neliječenu skupinu.¹⁶¹ Dvije studije su usporedile stope DVT-a u jednoj ustanovi prije i nakon pokretanja protokola za korištenje kemoprofilaksa za TBI pacijente. U jednoj studiji, protokol je zahtijevao primjenu ili enoksaparina ili heparina 24 sata nakon što je intrakranijalno krvarenje dokazano stabilnim na CT-u mozga. Stope DVT bile su značajno niže u liječenoj skupini, dok stope plućne embolije i povećanja veličine krvarenja nisu bile statistički značajno različite.¹⁶²

3.1.5. Profilaksa epileptičkih napadaja

Akutni simptomatski napadaji mogu se pojaviti kao posljedica teške traumatske ozljede mozga (TBI). Takvi posttraumatski napadaji (PTS) klasificiraju se kao rani kada se dogode unutar 7 dana od ozljede ili kasni kada se jave nakon 7 dana nakon ozljede. Posttraumatska epilepsija (PTE) je definirana kao rekurentni napadaji više od 7 dana nakon ozljede. U bolesnika s teškim TBI-em, stopa kliničkog PTS-a može biti čak 12%, dok stopa subkliničkih napadaja otkrivenih na elektroencefalografiji može biti čak 20% do 25%. Čimbenici rizika za rani PTS uključuju: GCS rezultat ≤ 10 ; trenutni napadaji; posttraumatska amnezija koja traje duže od 30 minuta; linearna ili udubljena fraktura lubanje; penetrantna ozljeda glave; subduralni, epiduralni ili intracerebralni hematomi; kortikalna kontuzija; dob ≤ 65 godina; ili kronični alkoholizam.¹⁶³ Populacijska studija iz 2010. pokazala je da su stope PTE-a znatno veće od rizika od razvijanja epilepsije u općoj populaciji.^{164,165} Najrizičniji za PTE su pojedinci koji su pretrpjeli sljedeće: teške TBI i rani PTS prije otpusta, akutni intracerebralni hematomi ili kortikalnu kontuziju, posttraumatsku amneziju koja traje

duže od 24 sata, dob >65 godine, ili premorbidna povijest depresije.¹⁶³ Profilaksa napadaja za PTS odnosi se na praksu davanja antikonvulziva pacijentima nakon TBI kako bi se spriječila pojava napadaja. Obrazloženje za rutinsku profilaksu je da postoji relativno visoka incidencija PTS-a u bolesnika s teškim TBI-em, a tu su potencijalne dobrobiti za sprječavanje napadaja nakon TBI (npr. ograničavanje poremećaja u akutnoj fiziologije, sprječavanje razvoja kronične epilepsije, te sprječavanje hernijacije i smrti). Međutim, također je poželjno izbjeći njihove neurobihevioralne i druge nuspojave, osobito ako su neučinkoviti u sprječavanju napadaja. Stoga je važno procijeniti učinkovitost i ukupnu korist, kao i potencijalnu štetu korištenih antikonvulziva za prevenciju PTS-a.⁶⁶ Temkin i sur., 1990. objavili su rezultate velikog, randomiziranog, dvostruko zaslijepljenog, placebo-kontroliranog ispitivanja na 404 pacijenta u kojem se procjenjuje učinak fenitoina na rani i kasni PTS. Ovo istraživanje bilo je jedinstveno po tome što su razine u serumu neovisno praćene i doze su prilagođene tako da terapijske razine održale su se u najmanje 70% pacijenata. Štoviše, tri četvrtine pacijenata kod kojih su razine praćene na dan njihovog prvog kasnog napadaja imali su terapijske razine. Došlo je do značajnog smanjenja incidencije ranog PTS-a u liječenoj skupini s 14,2% na 3,6% , ali bez značajnog smanjenja incidencije kasnog PTS-a. Krivulje preživljavanja za placebo i skupine aktivnog liječenja nisu pokazale značajnu razliku u smrtnosti.¹⁶⁶ Provedena je sekundarna analiza podataka iz ovog ispitivanja kako bi se utvrdilo je li liječenje za rani PTS bilo povezano sa značajnim nuspojavama lijekova. Pojave štetnih učinaka lijeka tijekom prva 2 tjedna liječenja bili su niski i nisu se značajno razlikovali između liječene i placebo skupine. Zaključak studije bio je da je učestalost ranog PTS-a može se učinkovito smanjiti profilaktičkom primjenom fenitoina tijekom 1 ili 2 tjedna

bez značajno povećanje ozbiljnih nuspojava povezanih s lijekovima. U drugoj sekundarnoj analizi istog ispitivanja, Dikmen i sur., pokazan je zamjetno lošiji rezultat na neuropsihološkim testovima 1 mjesec nakon ozljede kod pacijenata s teškim TBI-om liječenim fenitoinom. Međutim, razlika nije bila vidljiva godinu dana nakon ozljede.¹⁶⁷ Druga randomizirana, dvostruko slijepa studija osmišljena je za procjenu učinka valproata kako bi se smanjila incidencija ranog i kasnog PTS-a. Ispitivanje je uspoređivalo fenitoin s valproatom za prevenciju ranog PTS-a, a valproat s placeboom za prevenciju kasnog PTS-a. Učestalost ranog PTS-a bio je sličan u bolesnika liječenih ili valproatom ili fenitoinom. Učestalost kasnog PTS bio je sličan u pacijenata liječenih fenitoinom 1 tjedan, a zatim placeboom, ili pacijenata liječeni valproatom 1 mjesec, a zatim placeboom, ili valproatom 6 mjeseci. Bilo je trend prema većoj smrtnosti u bolesnika liječenih valproatom.¹⁶⁸ Dikmen je proveo sekundarnu analizu 279 pacijenata iz ovog ispitivanja i testirali su njihovo neuropsihološko funkcioniranje 1, 6 i 12 mjeseci nakon ozljede. Nije bilo utvrđeno niti korisnih, niti štetnih učinaka valproata u usporedbi s fenitoinom ili placeboom.¹⁶⁹ Inaba i sur., 2013. proveli su prospektivnu, opservacijsku studiju u dva centra za traumu prve razine uspoređujući levetiracetam s fenitoinom za prevenciju ranih napadaja nakon TBI. Odabir lijekova vršilo je medicinsko osoblje. Međutim, jedna ustanova preferira levetiracetam, a druga fenitoin. Uključeni su pacijenti ili s GCS ≤ 8 ili >8 s pozitivnim nalazim CT-a; samo 18,8% imalo je GCS ≤ 8 , što dokazuje čini neizravnim. Grupe su bile usporedive po dobi, spolu, ISS, stopama intubacije, GCS-u ≤ 8 i Marshall rezultatu. Nije bilo značajnih razlika u stopama napadaja, nuspojavama lijekova, komplikacijama ili smrtnosti. Rezultati ove studije ne pokazuje nikakvu korist jednog lijeka u odnosu na drugi.¹⁷⁰ Općenito, prevencija posttraumatskih napadaja pomoću

antiepileptika ne može se preporučiti. Može se uzeti u obzir u slučaju prisutnosti čimbenika rizika. U tom slučaju treba dati prednost levetiracetamu fenitoin, zbog višeg stupnja tolerancije.⁷⁸

3.2. Nefarmakološka terapija

3.2.1. Profilaktična hipotermija

Hipotermija ima dokazanu sposobnost snižavanja metaboličkih potreba stanica. Već je poznata korisnost hipotermije za neuroprotekciju kod AKS.¹⁷¹ Stoga se već duže vrijeme razmatra upotreba hipotermije za smanjivanje oštećenja stanica kod traume CNS-a. Uz neuroprotekciju, hipotermija nudi i dodatni aspekt snižavanja ICP-a. Unatoč tome, hipotermija nosi svoje rizike. Naime, hipotermija može dovesti do imunosupresije i koagulopatije, a produbljena hipotermija može dovesti do disritmija i smrti. Hipotermija može biti profilaktična, a tada se primjenjuje prije pojave povišenog ICP-a, ili može biti terapija za refraktorni ICP, kada se jednostavno naziva terapijskom. Dokazi za ili protiv uporabe hipotermije za terapiju TBI nisu još uvijek konkluzivni, a dosadašnje studije pokazuju konfliktne zaključke.¹⁷² Neke studije pokazuju da pedijatrijska upotreba hipotermije može čak i štetiti ishodu liječenja.^{173,174} Posljedično, istražuje se moguća uporaba lokalizirane hipotermije koja bi se fokusirala samo na hlađenje mozga kako bi se smanjile sistemske nuspojave, a postepeno zagrijavanje bi smanjilo incidenciju povratnog ICP-a. Clifton, 1993. opisana je kao studija II faze. Autori su izvijestili o neznačajnim trendovima prema boljim ishodima i bez značajnih razlika u većini komplikacija kod hipotermije.¹⁷⁵ Marion i sur., 1997. proveli su studiju koja je randomizirala 82 pacijenta i usporedila GOS rezultate nakon 3, 6 i 12 mjeseci. Nisu pronašli razliku u smrtnosti, ali više pacijenata u skupini s hipotermijom imali su bolje rezultate. Međutim, prilagodbe za razlike u procjenama CT-a smanjio preciznost procjene. Analiza po početnoj razini ozbiljnosti otkrila je da se korist javila kod pacijenata koji su bili lakše ozlijeđeni (s

početnim GCS od 5 do 7) dok nije bilo statistički značajne koristi kod pacijenata koji su bili teže ozlijeđeni (oni s nižim GCS-om od 3 ili 4).¹⁷⁶ Clifton i sur., 2001. napravili su drugo, mnogo veće (N=392) multicentrično ispitivanje. Ova studija nije pronašla razliku u smrtnosti ili neurološkom ishodu. Autori su sugerirali da hipotermija nije inducirana dovoljno brzo da proizvede pozitivan rezultat kod normotermnih pacijenata, a da zagrijavanje pacijenata koji su stigli pothlađeni je bilo štetno.¹⁷⁷ To je doprinijelo dizajnu Cliftona i sur., 2011., u kojem su pacijenti morali biti uključeni unutar 2,5 sata od ozljede. Upis u ovu studiju zaustavljen je zbog uzaludnosti kada privremene analize nisu pronašle nikakvu razliku u mortalitetu ili neurološkim ishodima i kada su pokazale da se pretpostavljena razlika se ne može postići čak i ako se potpuni upis dovrši. Praćenje je završeno za uključene pacijente, a eksplorativne analize podskupina otkrile su da kod bolesnika kojima je kirurškim zahvatom uklonjen hematom skupina s hipotermijom imala je bolje rezultate, dok kod bolesnika s difuznim ozljedama mozga nije bilo značajne razlike u ishodima.¹⁷⁸

Godine 2012. Clifton i sur. objavili su rezultate post hoc analize podskupine pacijenata koji su podvrgnuti kraniotomiji radi evakuacije hematoma iz studija iz 2001. i 2011. Iako je ovo bilo jače od analize podskupina iz jedne studije, postojale su važne razlike. Na primjer, pacijenti u kasnijoj studiji dosegli su ciljne temperature ranije od onih u prvoj studiji, u kojoj je vrijeme do ciljne temperature bilo mješovito. Za ovu analizu, autori su usporedili pacijente koji su brže ohlađeni, unutar 1,5 sata od operacije, na pacijente koji su kasnije ohlađeni i one u normotermiji (kontrolna) skupina. Manji broj pacijenata koji su brzo ohlađeni imao je negativne ishode (41%), dok više pacijenata koji su polagano hlađeni ili liječeni normotermijom imali su negativne ishode (62%, $p=0,009$).¹⁷⁹ Aibiki i sur., 2000. randomizirali su 26 pacijenata

na hipotermiju i normotermiju prvenstveno na procijeniti utjecaj hlađenja na prostanoide koji utječu na cerebralni protok krvi. Osim otkrića da hipotermija može smanjiti proizvodnju prostanoida nakon TBI, također se pokazalo da su rezultati GOS-a 6 mjeseci nakon ozljede bili su značajno viši za skupinu s hipotermijom.¹⁸⁰

Studija koju je proveo Qiu, 2005. randomizirala je 86 pacijenata. Hipotermija grupa je hlađena 3 do 5 dana i imala je niže stope smrtnosti. Iako su plućne infekcije bile češće u skupini s hipotermijom (60,5% naspram 32,6%), nije bilo značajnih razlike u gastrointestinalnom krvarenju, poremećaju elektrolita niti bubrežnom zatajenju, te nije bilo ozbiljnih komplikacija u srčanom ritmu, disanju, krvnom tlaku ili plinovima u arterijskoj krvi.¹⁸¹ Jiang i sur., 2000. usporedili su normotermiju s eksperimentalnom hipotermičnom skupinom u kojoj pacijenti su se počeli zagrijavati kada se ICP vratio u normalu, što je rezultiralo hipotermijom od 3 do 14 dana. Njihovi su nalazi uključivali znatno nižu smrtnost i bolje ishode (GOS rezultat nakon 1 godine) u skupini hipotermije.¹⁸² Jedna studija randomizirala je 215 pacijenata u tri medicinska centra na dugotrajnu i kratkotrajnu hipotermiju. Njihova analiza otkrila je da su pacijenti koji su hlađeni 5 dana imali značajno bolje rezultate (GOS rezultat nakon 6 mjeseci) nego pacijenti koji su hlađeni 2 dana.¹⁸³ Liu, 2006. proveo je preliminarnu studiju koja je uspoređivala hlađenje samo glave (selektivno hlađenje mozga) s cijelim tijelom (sustavno hlađenje) i normotermiju. GOS rezultati 2 godine nakon ozljede bili su najviši u skupini selektivnog hlađenja mozga (GOS 4 ili 5, 72,7% u odnosu na 57,1% za sustavno hlađenje, 34,8% normotermija), a stope upale pluća bile su najniža u ovoj skupini (22,7% u odnosu na 38,1% za sustavno hlađenje i 34,8% za normotermiju skupina).¹⁸⁴

3.2.2. Drenaža CSF-a

U svrhu nadziranja ICP-a i drenaže CSF-a može se postaviti EVD sustav koji se sastoji od ventrikularnog katetera. Tako postavljeni kateter omogućava da se u zatvorenom položaju nadzire ICP, a u otvorenom se preko njega može izvoditi drenaža CSF-a. Može se koristiti procedura pri kojoj je kateter stalno otvoren za drenažu, ili procedura gdje je kateter zatvoren za stalno mjerenje ICP-a, a otvara se za drenažu po potrebi. Također postoji i mogućnost postavljanja istovremeno i katetera i fiberoptičkog ICP monitora, kako bi se omogućila istovremena drenaža i monitoring.¹⁸⁵ Griesdale i sur. su istražili utjecaj EVD-a na mortalitet bolesnika s teškim TBI-em. Pronašli su da je GCS bitan faktor u odluci kada koristiti EVD. Ako je GCS <6, EVD doprinosi smanjenju 28 dnevnog mortaliteta u pacijenata s teškim TBI-em. No, uporaba EVD-a kod pacijenata s GCS ≥ 6 dovodi do povećanog mortaliteta kod istih.¹⁸⁶ Nwachuka i sur. su usporedili utjecaj različitih protokola uporabe EVD-a. U jednom protokolu je EVD bio stalno otvoren, tj. bila je omogućena konstantna drenaža CSF-a, a u drugom protokolu je drenaža bila rađena povremeno. Pacijenti sa zatvorenim EVD-om imali su viši srednji ICP (15,8 mm Hg za zatvoreni EVD naspram 10,14 mm Hg za otvoreni EVD) u odnosu na pacijente s otvorenim EVD-om, te je taj rezultat ostao značajan nakon podešavanja za početni GCS i je li pacijent imao kraniektomiju.¹⁸⁷

3.2.3. Ventilacijska terapija

Pacijentima s teškom traumatskom ozljedom mozga (TBI) potrebno je zaštititi dišne putove jer oni su u opasnosti od aspiracije ili ugrožene respiratorne funkcije. Također im može biti potrebna prolazna hiperventilaciju za liječenje cerebralne hernije.

Normalna ventilacija je trenutno cilj za teške TBI pacijente u odsutnosti cerebralne hernije i normalnog parcijalnog tlaka ugljičnog dioksida u arterijskoj krvi (PaCO_2) koji se kreće od 35-45 mm Hg. U normalnim uvjetima, PaCO_2 je najjača determinanta cerebralnog krvotoka (CBF) i, unutar raspona od 20 mm Hg do 80 mm Hg, CBF linearno reagira na PaCO_2 . Cerebralni krvotok je važan u ispunjavanju metaboličkih zahtjeva mozga. Nizak PaCO_2 stoga rezultira niskim CBF-om i može rezultirati cerebralnom ishemijom dok visoke razine PaCO_2 mogu rezultirati cerebralnom hiperemijom i visokim ICP-om. Stoga je održavanje optimalnog CBF-a od velike važnosti.⁶⁶ Pacijenti s teškim TBI-em se mehanički ventiliraju jer se na taj način može točno regulirati razine PaCO_2 kroz prilagodbe brzine i disajnog volumena. Starije studije sugerirale su da je cerebralna hiperemija češća od cerebralne ishemije, a hiperventilacija je bila uvijek preporučena u njezi pacijenata s TBI-em.^{49,188,189}

Međutim, novije studije su pokazale da nakon teške TBI, stopa cerebralnog metabolizma nije uvijek niska i može biti promjenjiva. Naprotiv, cerebralna ishemija je dokumentirana u nizu studija nakon teškog TBI-a, mijenjajući dugogodišnje preporuke u vezi s ventilacijskom terapijom.¹⁹⁰⁻¹⁹³ Budući da se stopa cerebralnog metabolizma ne mjeri rutinski nakon TBI-a, ovim pacijentima nije moguće pružiti CBF terapiju na mjestu liječenja. Stoga, visoka prevalencija cerebralne ishemije u ovoj populaciji pacijenata ukazuje na sigurnost u pružanju normoventilacije kako bi se spriječila daljnja cerebralna ishemija i cerebralni infarkt.⁶⁶ Muizelaar i sur. pokazuje kako iako dugoročno hiperventilacija ima isti ishod liječenja kao i normoventilacija i hiperventilacija s primjenom trometamina mjereno GOS skalom, ona nije nužno najbolja opcija. Kada je bila primijenjena kod pacijenata s GCS motorike 4-5 koji su

bili hiperventilirani na PaCO₂ od 25 mm Hg tijekom prvih 5 dana nakon ozljede, ishodi liječenja su bili značajno lošiji.¹⁹⁴

3.2.4. Nutritivne potrebe

TBI povećava potrošnju energije netom nakon ozljede. Pretpostavlja se da sama ozljeda uzrokuje intrinzično povećanje metabolizma i potrebe za kalorijama.¹⁹⁵

Neurosuportivna terapija može smanjiti ovaj odgovor, ali sama interakcije koje proizlaze iz ozljede su kompleksne i otežavaju razjašnjenje pitanja koliko je kalorija potrebno pacijentu.^{196,197} Otprije je poznato da se nakon značajnog stresa povećava

serumska glukoza, te je u određenim stanjima poželjno i korisno držati kontrolu nad istom.^{198,199} Međutim taj postupak nije dokazano koristan kod teškog TBI-a, gdje je

striktna kontrola glukoze možda i kontraindicirana.²⁰⁰ Također nije utvrđeno koliko bi

točno kalorija trebali unositi pacijenti s TBI-em, ili kakav bi trebao biti sastav njihove prehrane. Po pitanju započinjanja prehrane, Chourdakis i sur., iznose rezultate koji

pokazuju kako rano (24-48 sati) enteralno hranjenje nema značajnih razlika u

komplikacijama naspram odgođenog (>48 sati do 5 dana) enteralnog hranjenja.

Razlika se pokazala kod skupine koja je rano hranjena. Pacijenti u toj skupinu su dobivali više kcal na dan kroz cijelo trajanje studije, te su hormonalne promjene u

istih bile značajno drugačije što može sugerirati da ranije hranjenje može smanjiti

upalni odgovor.²⁰¹ Härtl i sur., 2008. proveli retrospektivnu analizu 797 pacijenata iz

22 traumatološka centra u Sjedinjenim Državama i otkrio da je rana prehrana,

definirana kao unutar prvih 5 do 7 dana nakon ozljede, smanjila 2-tjednu smrtnost u

bolesnika s teškom TBI, te da je količina prehrane bila u obrnutoj korelaciji s

smrtnosti.²⁰² U manjem randomiziranom kontroliranom ispitivanju (RCT) (n=38) Rapp

i sur., 1983. otkrili su da rano hranjenje smanjilo je smrtnost unutar 18 dana nakon ozljede.²⁰³ Rano enteralno hranjenje također može doprinijeti smanjenju VAP-a, pa tako rano započeta enteralna prehrana rezultira OR 0.33 za EVAP.²⁰⁴ Po pitanju metode prehrane, istraživanje Acosta-Escribano i sur., je pokazalo kako transpilorična prehrana smanjuje incidenciju i rane i kasne VAP.²⁰⁵ Stroga glikemična kontrola se kroz tri istraživanja pokazala kao zasad postupak nerazjašnjene korisnosti. Neke studije su pokazale kako stroga kontrola glukoze smanjuje broj dana provedenih na JIL-u, ali i povećanje broje hipoglikemičnih epizoda. Značajnih razlika u ishodu liječenja nije bilo između stroge kontrole koncentracije glukoze i standardnih protokola kontrole glukoze.^{206–208}

3.3. Kirurška terapija

3.3.1. Dekompresivna kraniektomija

Cerebralni edem može nastati iz kombinacije nekoliko povezanih patoloških mehanizama s obrascima primarne i sekundarne ozljede kod traumatske ozljede mozga (TBI).²⁰⁹ S povećanjem pritiska unutar lubanje, pomicanje moždanog tkiva može dovesti do cerebralne hernije, što rezultira invaliditetom ili smrću.²¹⁰⁻²¹² Kirurško uklanjanje dijela lubanje, poznato kao dekompresivna kraniektomija (DC), je bilo provođeno u svrhu ublažavanja povišenog intrakranijalnog tlaka s poboljšanjem ishoda kod specifičnih bolesnika s TBI-em.^{213,214} Većina neslaganja oko uloge dekompresivne kraniektomije u liječenju teškog TBI-a proizlazi iz nedostatka podataka koji dolaze iz RCT-ova u kojima se procjenjuje ovaj postupak.²¹⁵⁻²¹⁷ U većini slučajeva postojale su varijacije u kirurškim tehnikama, vremenu i populaciji pacijenata opservacijskih studija objavljenih u posljednja 2 desetljeća.²¹⁶⁻²¹⁹

Randomizirano kliničko ispitivanje DECRA, koji je uspoređivao bifrontotemporoparijetalni DC s početnim medicinskim liječenjem refrakternog povišenog ICP-a, uključio je pacijente u 15 bolnica tercijarne skrbi u Australiji, Novom Zelandu i Saudijskoj Arabiji između prosinca 2002. i travnja 2010. Ova je studija pokazala lošije GOS-E rezultate za pacijente u skupini DC od onih na standardnoj skrbi 6 mjeseci nakon ozljede, te niži ICP i manje dana intenzivnog liječenja za pacijente u skupini DC. Unatoč randomizaciji, udio pacijenata u skupini DC s bez reaktivnost zjenica na prijemu bio je veći (27% naspram 12%, $p=0,04$) nego u kontrolama. Planirana osnovna prilagodba kovarijanti nije promijenila rezultate, ali post hoc prilagodba za ovu razliku u reaktivnosti zjenica pri prijemu

rezultirala je razlikama u rezultatima koje više nisu bile značajne. Iz toga su autori zaključili da se veličina učinka nije promijenila, te da i korist i štetan učinak kraniektomije nisu značajni.²²⁰ Dvije studije koje su uspoređivale različite veličine DC-a provedene su u Kini. Jedno istraživanje je provedeno u pet medicinskih centara, dok je drugo provedeno na jednom centru. Postojale su razlike u kriterijima za uključivanje. Jiang i sur. su zahtijevali refrakternu intrakranijalnu hipertenziju²²¹ dok su Qiu i sur. uključivali pacijente na temelju pretrage kompjutoriziranom tomografijom (CT) koje je pokazivala natečenu hemisferu. Obje studije pronašle su bolje rezultate s većim DC-ima. No, studija RESCUE-ICP je pokazala neke povoljne strane dekompresivne kraniektomije. Studija je uključivala bolesnike s refrakternom intrakranijalnom hipertenzijom. Randomizirali su na skupine pacijenata koji će se podvrgnuti ili dekompresivnoj kraniektomiji (201 pacijent) ili barbituratnom koma (188 pacijenata). U skupini dekompresivne kraniektomije, stopa smrtnosti smanjena je na 26,9% (nasuprot 48,9% u skupini barbituratne kome), nauštrb većeg broja pacijenata s lošim neurološkim ishodom (8,5% naspram 2,1%). Povoljan ishod nakon 6 mjeseci nije se razlikovao između dviju skupina: 26,6% u skupini barbituratne kome naspram 27,4% u skupini dekompresivne kraniektomije.²²²

4. ZAKLJUČAK

Za sada još nema nekog specifičnog lijeka kojim bi se ciljano liječila traumatska ozljeda mozga. Posljedično, liječenje traumatske ozljede mozga se većinom zasniva na suportivnoj terapiji. Optimiziranje parametara poput CPP-a i ICP-a omogućava adekvatnu opskrbu mozga hranjivim tvarima, te posljedično bolji oporavak. Postoji nažalost i problem da je traumatska ozljeda mozga još nedovoljno istražena, pa je tako značajan broj intervencija koje se poduzimaju nedovoljno istraženo, tj. nisu dovoljno potkrepljene dokazima. Unatoč tome, postoji prilično širok spektar mogućih tretmana koji se mogu koristiti kako bi se poboljšali ishodi liječenja. Za farmakološke terapijske mogućnosti postoje potvrđene preporuke za primjenu. Posljedično postoji cijeli spektar hiperosmolarnih pripravaka, zatim anestetika, analgetika i sedativa koji imaju svoje mjesto u kontroli ICP-a. Osim toga treba obratiti pažnju i na profilaksu DVT-a, infekcija i posttraumatskih epileptičkih napadaja. Od nefarmakoloških terapijskih postupaka, profilaktička hipotermija još nije od posve utvrđene koristi, iako bi mogla imati svoje mjesto u spektru mogućih tretmana. Ali zato su drenaža CSF-a i ventilacijska terapija dostupne i korisne u snižavanju ICP-a i održavanju optimalnog PaCO₂, a drenaža CSF-a je također korisna jer se istim može nadzirati i sam ICP. Također se pokazalo kako TBI povećava nutritivne potrebe pacijenata pa je stoga bitno obratiti pažnju na adekvatnu i što raniju prehranu pacijenata jer se pokazalo kako takav postupak može poboljšati oporavak pacijenata. Još nam je dostupna kirurška metoda dekompresivne kraniektomije, koja može biti korisna kod refrakternog ICP-a. Naposljetku, ističe se činjenica kako je ovo još uvijek nedovoljno istraženo područje koje zahtjeva dodatni istraživački angažman kako bi se poboljšala skrb za pacijenta.

5. ZAHVALE

Zahvaljujem se svojem mentoru, prof. dr. sc. Dinku Tonkoviću, na stručnim savjetima, strpljenju, trudu i angažmanu pri izradi ovog diplomskog rada.

Veliko hvala svim mojim prijateljima i kolegama na druženjima, pomoći i podršci. Ena, Nadja, Marko, Tin, Denis i Ivan su mi bili neprocjenjiva potpora u svim teškim trenucima studiranja i za to im se posebno zahvaljujem. Posebno zahvalu također upućujem mom dugogodišnjem prijatelju Jean-Paulu.

Nadalje, moja obitelj mi je uvijek bila podrška. Bili su uz mene i u teškim i u lijepim trenucima. Hvala im na neizmornoj pomoći, bodrenju i strpljenju kroz cijeli moj studij, ali i život.

Posljednje hvala ide mojoj djevojci Nini koja je uvijek bila tu uz mene, osobito u najtežim trenucima. U velikoj mjeri je moj studij i protekao kako jest zbog njezine podrške.

6. LITERATURA

1. Saatman KE, Duhaime AC, Bullock R, Maas AIR, Valadka A, Manley GT. Classification of Traumatic Brain Injury for Targeted Therapies. *J Neurotrauma*. 2008;25(7):719-738. doi:10.1089/neu.2008.0586
2. TBI Data | Concussion | Traumatic Brain Injury | CDC Injury Center. Published March 21, 2022. Accessed August 2, 2022. <https://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/data/index.html>
3. Get the Facts About TBI | Concussion | Traumatic Brain Injury | CDC Injury Center. Published March 21, 2022. Accessed July 23, 2022. https://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/get_the_facts.html
4. Traumatic brain injury in the United States : emergency department visits, hospitalizations, and deaths, 2002-2006.
5. McKee AC, Stein TD, Kiernan PT, Alvarez VE. The Neuropathology of Chronic Traumatic Encephalopathy: CTE Neuropathology. *Brain Pathol*. 2015;25(3):350-364. doi:10.1111/bpa.12248
6. Dikmen S, Machamer J, Fann JR, Temkin NR. Rates of symptom reporting following traumatic brain injury. *J Int Neuropsychol Soc JINS*. 2010;16(3):401-411. doi:10.1017/S1355617710000196
7. Sterr A, Herron KA, Hayward C, Montaldi D. Are mild head injuries as mild as we think? Neurobehavioral concomitants of chronic post-concussion syndrome. *BMC Neurol*. 2006;6(1):7. doi:10.1186/1471-2377-6-7
8. af Geijerstam JL, Britton M. Mild head injury - mortality and complication rate: meta-analysis of findings in a systematic literature review. *Acta Neurochir (Wien)*. 2003;145(10):843-850; discussion 850. doi:10.1007/s00701-003-0115-1
9. Jennett B. Epidemiology of head injury. Accessed August 3, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1717568/pdf/v078p00403.pdf>
10. Nampiaparampil DE. Prevalence of Chronic Pain After Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *JAMA*. 2008;300(6):711-719. doi:10.1001/jama.300.6.711
11. Konrad C, Geburek AJ, Rist F, et al. Long-term cognitive and emotional consequences of mild traumatic brain injury. *Psychol Med*. 2011;41(6):1197-1211. doi:10.1017/S0033291710001728
12. Smits M, Dippel DWJ, Houston GC, et al. Postconcussion syndrome after minor head injury: Brain activation of working memory and attention. *Hum Brain Mapp*. 2009;30(9):2789-2803. doi:10.1002/hbm.20709

13. Hill CS, Coleman MP, Menon DK. Traumatic Axonal Injury: Mechanisms and Translational Opportunities. *Trends Neurosci.* 2016;39(5):311-324. doi:10.1016/j.tins.2016.03.002
14. Lafrenaye AD, Todani M, Walker SA, Povlishock JT. Microglia processes associate with diffusely injured axons following mild traumatic brain injury in the micro pig. *J Neuroinflammation.* 2015;12(1):186. doi:10.1186/s12974-015-0405-6
15. Browne KD, Chen XH, Meaney DF, Smith DH. Mild Traumatic Brain Injury and Diffuse Axonal Injury in Swine. *J Neurotrauma.* 2011;28(9):1747-1755. doi:10.1089/neu.2011.1913
16. Topal NB, Hakyemez B, Erdogan C, et al. MR imaging in the detection of diffuse axonal injury with mild traumatic brain injury. *Neurol Res.* 2008;30(9):974-978. doi:10.1179/016164108X323799
17. Rachmany L, Tweedie D, Rubovitch V, et al. Cognitive Impairments Accompanying Rodent Mild Traumatic Brain Injury Involve p53-Dependent Neuronal Cell Death and Are Ameliorated by the Tetrahydrobenzothiazole PFT- α . Harvey BK, ed. *PLoS ONE.* 2013;8(11):e79837. doi:10.1371/journal.pone.0079837
18. Greer JE, Povlishock JT, Jacobs KM. Electrophysiological Abnormalities in Both Axotomized and Nonaxotomized Pyramidal Neurons following Mild Traumatic Brain Injury. *J Neurosci.* 2012;32(19):6682-6687. doi:10.1523/JNEUROSCI.0881-12.2012
19. Greer JE, McGinn MJ, Povlishock JT. Diffuse traumatic axonal injury in the mouse induces atrophy, c-Jun activation, and axonal outgrowth in the axotomized neuronal population. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2011;31(13):5089-5105. doi:10.1523/JNEUROSCI.5103-10.2011
20. Greer JE, Hånell A, McGinn MJ, Povlishock JT. Mild traumatic brain injury in the mouse induces axotomy primarily within the axon initial segment. *Acta Neuropathol (Berl).* 2013;126(1):59-74. doi:10.1007/s00401-013-1119-4
21. Tang-Schomer MD, Johnson VE, Baas PW, Stewart W, Smith DH. Partial interruption of axonal transport due to microtubule breakage accounts for the formation of periodic varicosities after traumatic axonal injury. *Exp Neurol.* 2012;233(1):364-372. doi:10.1016/j.expneurol.2011.10.030
22. Hoiland RL, Bain AR, Rieger MG, Bailey DM, Ainslie PN. Hypoxemia, oxygen content, and the regulation of cerebral blood flow. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol.* 2016;310(5):R398-R413. doi:10.1152/ajpregu.00270.2015

23. Rickards CA. Cerebral Blood-Flow Regulation During Hemorrhage. In: Terjung R, ed. *Comprehensive Physiology*. 1st ed. Wiley; 2015:1585-1621. doi:10.1002/cphy.c140058
24. Hotta H. Neurogenic control of parenchymal arterioles in the cerebral cortex. In: *Progress in Brain Research*. Vol 225. Elsevier; 2016:3-39. doi:10.1016/bs.pbr.2016.03.001
25. DeWitt DS, Prough DS. Traumatic Cerebral Vascular Injury: The Effects of Concussive Brain Injury on the Cerebral Vasculature. *J Neurotrauma*. 2003;20(9):795-825. doi:10.1089/089771503322385755
26. McQuire JC, Sutcliffe JC, Coats TJ. Early changes in middle cerebral artery blood flow velocity after head injury. *J Neurosurg*. 1998;89(4):526-532. doi:10.3171/jns.1998.89.4.0526
27. Golding EM, Robertson CS, Bryan RM. The Consequences of Traumatic Brain Injury on Cerebral Blood Flow and Autoregulation: A Review. *Clin Exp Hypertens*. 1999;21(4):299-332. doi:10.3109/10641969909068668
28. Pasco A, Lemaire L, Franconi F, et al. Perfusional Deficit and the Dynamics of Cerebral Edemas in Experimental Traumatic Brain Injury Using Perfusion and Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging. *J Neurotrauma*. 2007;24(8):1321-1330. doi:10.1089/neu.2006.0136
29. Villalba N, Sonkusare SK, Longden TA, et al. Traumatic Brain Injury Disrupts Cerebrovascular Tone Through Endothelial Inducible Nitric Oxide Synthase Expression and Nitric Oxide Gain of Function. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(6):e001474. doi:10.1161/JAHA.114.001474
30. Hayward NMEA, Tuunanen PI, Immonen R, Ndode-Ekane XE, Pitkänen A, Gröhn O. Magnetic Resonance Imaging of Regional Hemodynamic and Cerebrovascular Recovery after Lateral Fluid-Percussion Brain Injury in Rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011;31(1):166-177. doi:10.1038/jcbfm.2010.67
31. Park E, Bell JD, Siddiq IP, Baker AJ. An Analysis of Regional Microvascular Loss and Recovery following Two Grades of Fluid Percussion Trauma: A Role for Hypoxia-Inducible Factors in Traumatic Brain Injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2009;29(3):575-584. doi:10.1038/jcbfm.2008.151
32. Wei EP, Hamm RJ, Baranova AI, Povlishock JT. The Long-Term Microvascular and Behavioral Consequences of Experimental Traumatic Brain Injury after Hypothermic Intervention. *J Neurotrauma*. 2009;26(4):527-537. doi:10.1089/neu.2008.0797
33. Gao G, Oda Y, Wei EP, Povlishock JT. The Adverse Pial Arteriolar and Axonal Consequences of Traumatic Brain Injury Complicated by Hypoxia and Their

- Therapeutic Modulation with Hypothermia in Rat. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010;30(3):628-637. doi:10.1038/jcbfm.2009.235
34. Suehiro E, Ueda Y, Wei EP, Kontos HA, Povlishock JT. Posttraumatic Hypothermia followed by Slow Rewarming Protects the Cerebral Microcirculation. *J Neurotrauma.* 2003;20(4):381-390. doi:10.1089/089771503765172336
 35. Ueda Y, Wei EP, Kontos HA, Suehiro E, Povlishock JT. Effects of delayed, prolonged hypothermia on the pial vascular response after traumatic brain injury in rats. *J Neurosurg.* 2003;99(5):899-906. doi:10.3171/jns.2003.99.5.0899
 36. Baranova AI, Wei EP, Ueda Y, Sholley MM, Kontos HA, Povlishock JT. Cerebral vascular responsiveness after experimental traumatic brain injury: the beneficial effects of delayed hypothermia combined with superoxide dismutase administration: Laboratory investigation. *J Neurosurg.* 2008;109(3):502-509. doi:10.3171/JNS/2008/109/9/0502
 37. Petkus V, Krakauskaitė S, Preikšaitis A, Ročka S, Chomskis R, Ragauskas A. Association between the outcome of traumatic brain injury patients and cerebrovascular autoregulation, cerebral perfusion pressure, age, and injury grades. *Medicina (Mex).* 2016;52(1):46-53. doi:10.1016/j.medic.2016.01.004
 38. US Department of Health & Human Services; Centers for Disease Control (CDC); National Center for Injury Prevention and Control. Report to Congress on Mild Traumatic Brain Injury in the United States: Steps to Prevent a Serious Public Health Problem: (371602004-001). Published online 2003. doi:10.1037/e371602004-001
 39. Raghupathi R. Cell Death Mechanisms Following Traumatic Brain Injury. *Brain Pathol.* 2004;14(2):215-222. doi:10.1111/j.1750-3639.2004.tb00056.x
 40. Lotocki G, de Rivero Vaccari JP, Perez ER, et al. Alterations in Blood-Brain Barrier Permeability to Large and Small Molecules and Leukocyte Accumulation after Traumatic Brain Injury: Effects of Post-Traumatic Hypothermia. *J Neurotrauma.* 2009;26(7):1123-1134. doi:10.1089/neu.2008.0802
 41. Johnson VE, Stewart W, Smith DH. Axonal pathology in traumatic brain injury. *Exp Neurol.* 2013;246:35-43. doi:10.1016/j.expneurol.2012.01.013
 42. O'Connor CA, Cernak I, Vink R. The temporal profile of edema formation differs between male and female rats following diffuse traumatic brain injury. In: Hoff JT, Keep RF, Xi G, Hua Y, eds. *Brain Edema XIII.* Acta Neurochirurgica Supplementum. Springer; 2006:121-124. doi:10.1007/3-211-30714-1_27
 43. Wang JY, Huang YN, Chiu CC, et al. Pomalidomide mitigates neuronal loss, neuroinflammation, and behavioral impairments induced by traumatic brain

- injury in rat. *J Neuroinflammation*. 2016;13(1):168. doi:10.1186/s12974-016-0631-6
44. Moro N, Ghavim SS, Harris NG, Hovda DA, Sutton RL. Pyruvate treatment attenuates cerebral metabolic depression and neuronal loss after experimental traumatic brain injury. *Brain Res*. 2016;1642:270-277. doi:10.1016/j.brainres.2016.04.005
 45. Ghirnikar RS, Lee YL, Eng LF. Inflammation in traumatic brain injury: role of cytokines and chemokines. *Neurochem Res*. 1998;23(3):329-340. doi:10.1023/a:1022453332560
 46. Lossinsky AS, Shivers RR. Structural pathways for macromolecular and cellular transport across the blood-brain barrier during inflammatory conditions. Review. *Histol Histopathol*. 2004;19(2):535-564. doi:10.14670/HH-19.535
 47. Scalfani MT, Dhar R, Zazulia AR, Videen TO, Diringer MN. Effect of osmotic agents on regional cerebral blood flow in traumatic brain injury. *J Crit Care*. 2012;27(5):526.e7-526.e12. doi:10.1016/j.jcrc.2011.10.008
 48. Stein DM, Hu PF, Brenner M, et al. Brief Episodes of Intracranial Hypertension and Cerebral Hypoperfusion Are Associated With Poor Functional Outcome After Severe Traumatic Brain Injury. *J Trauma Inj Infect Crit Care*. 2011;71(2):364-374. doi:10.1097/TA.0b013e31822820da
 49. Bouma GJ, Muizelaar JP. Cerebral blood flow, cerebral blood volume, and cerebrovascular reactivity after severe head injury. *J Neurotrauma*. 1992;9 Suppl 1:S333-348.
 50. Jullienne A, Obenaus A, Ichkova A, Savona-Baron C, Pearce WJ, Badaut J. Chronic cerebrovascular dysfunction after traumatic brain injury. *J Neurosci Res*. 2016;94(7):609-622. doi:10.1002/jnr.23732
 51. Kenney K, Amyot F, Haber M, et al. Cerebral Vascular Injury in Traumatic Brain Injury. *Exp Neurol*. 2016;275:353-366. doi:10.1016/j.expneurol.2015.05.019
 52. Dixon KJ. Pathophysiology of Traumatic Brain Injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2017;28(2):215-225. doi:10.1016/j.pmr.2016.12.001
 53. Teasdale G, Jennett B. ASSESSMENT OF COMA AND IMPAIRED CONSCIOUSNESS: A Practical Scale. *The Lancet*. 1974;304(7872):81-84. doi:10.1016/S0140-6736(74)91639-0
 54. Rimel RW, Giordani B, Barth JT, Jane JA. Moderate head injury: completing the clinical spectrum of brain trauma. *Neurosurgery*. 1982;11(3):344-351. doi:10.1227/00006123-198209000-00002

55. Murray GD, Butcher I, McHugh GS, et al. Multivariable Prognostic Analysis in Traumatic Brain Injury: Results from The IMPACT Study. *J Neurotrauma*. 2007;24(2):329-337. doi:10.1089/neu.2006.0035
56. Healey C, Osler TM, Rogers FB, et al. Improving the Glasgow Coma Scale score: motor score alone is a better predictor. *J Trauma*. 2003;54(4):671-678; discussion 678-680. doi:10.1097/01.TA.0000058130.30490.5D
57. Ratanalert S, Chompikul J, Hirunpat S. Talked and deteriorated head injury patients: how many poor outcomes can be avoided? *J Clin Neurosci*. 2002;9(6):640-643. doi:10.1054/jocn.2002.1085
58. Ananda A, Morris GF, Juul N, et al. The Frequency, Antecedent Events, and Causal Relationships of Neurologic Worsening Following Severe Head Injury. In: Baethmann A, Plesnila N, Ringel F, Eriskat J, eds. *Current Progress in the Understanding of Secondary Brain Damage from Trauma and Ischemia*. Springer Vienna; 1999:99-102. doi:10.1007/978-3-7091-6391-7_17
59. The outcome from severe head injury with early diagnosis and intensive management in: *Journal of Neurosurgery Volume 47 Issue 4 (1977) Journals*. Accessed July 31, 2022. <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/47/4/article-p491.xml>
60. Jenkins LW, Moszynski K, Lyeth BG, et al. Increased vulnerability of the midly traumatized rat brain to cerebral ischemia: the use of controlled secondary ischemia as a research tool to identify common or different mechanisms contributing to mechanical and ischemic brain injury. *Brain Res*. 1989;477(1):211-224. doi:10.1016/0006-8993(89)91409-1
61. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, et al. THE ROLE OF SECONDARY BRAIN INJURY IN DETERMINING OUTCOME FROM SEVERE HEAD INJURY. *J Trauma Acute Care Surg*. 1993;34(2):216-222.
62. Jones PA, Andrews PJ, Midgley S, et al. Measuring the burden of secondary insults in head-injured patients during intensive care. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1994;6(1):4-14.
63. Klauber MR, Marshall LF, Luerssen TG, Frankowski R, Tabaddor K, Eisenberg HM. Determinants of head injury mortality: importance of the low risk patient. *Neurosurgery*. 1989;24(1):31-36. doi:10.1227/00006123-198901000-00005
64. Eisenberg HM, Gary HE, Aldrich EF, et al. Initial CT findings in 753 patients with severe head injury. A report from the NIH Traumatic Coma Data Bank. *J Neurosurg*. 1990;73(5):688-698. doi:10.3171/jns.1990.73.5.0688
65. Bouma GJ, Muizelaar JP, Choi SC, Newlon PG, Young HF. Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury: the elusive role of ischemia. *J Neurosurg*. 1991;75(5):685-693. doi:10.3171/jns.1991.75.5.0685

66. Hawryluk GWJ, Rubiano AM, Totten AM, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury: 2020 Update of the Decompressive Craniectomy Recommendations. *Neurosurgery*. 2020;87(3):427-434. doi:10.1093/neuros/nyaa278
67. Berry C, Ley EJ, Bukur M, et al. Redefining hypotension in traumatic brain injury. *Injury*. 2012;43(11):1833-1837. doi:10.1016/j.injury.2011.08.014
68. Servadei F, Teasdale G, Merry G. Defining Acute Mild Head Injury in Adults: A Proposal Based on Prognostic Factors, Diagnosis, and Management. *J Neurotrauma*. 2001;18(7):657-664. doi:10.1089/089771501750357609
69. Undén J, Ingebrigtsen T, Romner B, Scandinavian Neurotrauma Committee (SNC). Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate head injuries in adults: an evidence and consensus-based update. *BMC Med*. 2013;11:50. doi:10.1186/1741-7015-11-50
70. Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, et al. A new classification of head injury based on computerized tomography. *J Neurosurg*. 1991;75(Supplement):S14-S20. doi:10.3171/sup.1991.75.1s.0s14
71. Maas AIR, Hukkelhoven CWPM, Marshall LF, Steyerberg EW. Prediction of Outcome in Traumatic Brain Injury with Computed Tomographic Characteristics: A Comparison between the Computed Tomographic Classification and Combinations of Computed Tomographic Predictors: *Neurosurgery*. 2005;57(6):1173-1182. doi:10.1227/01.NEU.0000186013.63046.6B
72. Brown CVR, Zada G, Salim A, et al. Indications for Routine Repeat Head Computed Tomography (CT) Stratified by Severity of Traumatic Brain Injury. *J Trauma Inj Infect Crit Care*. 2007;62(6):1339-1345. doi:10.1097/TA.0b013e318054e25a
73. Czosnyka M, Richards HK, Whitehouse HE, Pickard JD. Relationship between transcranial Doppler-determined pulsatility index and cerebrovascular resistance: an experimental study. *J Neurosurg*. 1996;84(1):79-84. doi:10.3171/jns.1996.84.1.0079
74. Chan KH, Miller JD, Dearden NM. Intracranial blood flow velocity after head injury: relationship to severity of injury, time, neurological status and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(9):787-791. doi:10.1136/jnnp.55.9.787
75. Jaffres P, Brun J, Declety P, et al. Transcranial Doppler to detect on admission patients at risk for neurological deterioration following mild and moderate brain trauma. *Intensive Care Med*. 2005;31(6):785-790. doi:10.1007/s00134-005-2630-4
76. Bouzat P, Francony G, Declety P, et al. Transcranial Doppler to screen on admission patients with mild to moderate traumatic brain injury. *Neurosurgery*.

2011;68(6):1603-1609; discussion 1609-1610.
doi:10.1227/NEU.0b013e31820cd43e

77. Ract C, Le Moigno S, Bruder N, Vigué B. Transcranial Doppler ultrasound goal-directed therapy for the early management of severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med.* 2007;33(4):645-651. doi:10.1007/s00134-007-0558-6
78. Geeraerts T, Velly L, Abdennour L, et al. Management of severe traumatic brain injury (first 24 hours). *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2018;37(2):171-186. doi:10.1016/j.accpm.2017.12.001
79. Lundberg N, Troupp H, Lorin H. Continuous recording of the ventricular-fluid pressure in patients with severe acute traumatic brain injury. A preliminary report. *J Neurosurg.* 1965;22(6):581-590. doi:10.3171/jns.1965.22.6.0581
80. Alali AS, Fowler RA, Mainprize TG, et al. Intracranial pressure monitoring in severe traumatic brain injury: results from the American College of Surgeons Trauma Quality Improvement Program. *J Neurotrauma.* 2013;30(20):1737-1746. doi:10.1089/neu.2012.2802
81. Farahvar A, Gerber LM, Chiu YL, Carney N, Härtl R, Ghajar J. Increased mortality in patients with severe traumatic brain injury treated without intracranial pressure monitoring. *J Neurosurg.* 2012;117(4):729-734. doi:10.3171/2012.7.JNS111816
82. Chesnut RM, Temkin N, Carney N, et al. A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2012;367(26):2471-2481. doi:10.1056/NEJMoa1207363
83. Gerber LM, Chiu YL, Carney N, Härtl R, Ghajar J. Marked reduction in mortality in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2013;119(6):1583-1590. doi:10.3171/2013.8.JNS13276
84. Talving P, Karamanos E, Teixeira PG, et al. Intracranial pressure monitoring in severe head injury: compliance with Brain Trauma Foundation guidelines and effect on outcomes: a prospective study. *J Neurosurg.* 2013;119(5):1248-1254. doi:10.3171/2013.7.JNS122255
85. Mokri B. The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology.* 2001;56(12):1746-1748. doi:10.1212/wnl.56.12.1746
86. Steiner LA, Andrews PJD. Monitoring the injured brain: ICP and CBF. *Br J Anaesth.* 2006;97(1):26-38. doi:10.1093/bja/ael110
87. Ghajar J. Traumatic brain injury. *Lancet Lond Engl.* 2000;356(9233):923-929. doi:10.1016/S0140-6736(00)02689-1
88. Monroe A. Observations on the Structure and Functions of the Nervous System, Illustrated with Tables. Accessed August 1, 2022.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5545466/pdf/londmedj78560-0001.pdf>

89. Kellie G. PATHOLOGY OF THE BRAIN. :39.
90. Sorrentino E, Diedler J, Kasprovicz M, et al. Critical thresholds for cerebrovascular reactivity after traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2012;16(2):258-266. doi:10.1007/s12028-011-9630-8
91. Kostić A, Stefanović I, Novak V, Veselinović D, Ivanov G, Veselinović A. Prognostic significance of intracranial pressure monitoring and intracranial hypertension in severe brain trauma patients. *Med Pregl*. 2011;64(9-10):461-465.
92. Kuo JR, Yeh TC, Sung KC, Wang CC, Chen CW, Chio CC. Intraoperative applications of intracranial pressure monitoring in patients with severe head injury. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2006;13(2):218-223. doi:10.1016/j.jocn.2005.01.012
93. Marshall LF, Smith RW, Shapiro HM. The outcome with aggressive treatment in severe head injuries. Part II: acute and chronic barbiturate administration in the management of head injury. *J Neurosurg*. 1979;50(1):26-30. doi:10.3171/jns.1979.50.1.0026
94. Wagner EM, Traystman RJ. Hydrostatic determinants of cerebral perfusion. *Crit Care Med*. 1986;14(5):484-490. doi:10.1097/00003246-198605000-00011
95. Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH. Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results. *J Neurosurg*. 1995;83(6):949-962. doi:10.3171/jns.1995.83.6.0949
96. Robertson CS, Valadka AB, Hannay HJ, et al. Prevention of secondary ischemic insults after severe head injury. *Crit Care Med*. 1999;27(10):2086-2095. doi:10.1097/00003246-199910000-00002
97. Steiner LA, Czosnyka M, Piechnik SK, et al. Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity allows determination of optimal cerebral perfusion pressure in patients with traumatic brain injury. *Crit Care Med*. 2002;30(4):733-738. doi:10.1097/00003246-200204000-00002
98. Allen BB, Chiu YL, Gerber LM, Ghajar J, Greenfield JP. Age-specific cerebral perfusion pressure thresholds and survival in children and adolescents with severe traumatic brain injury*. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2014;15(1):62-70. doi:10.1097/PCC.0b013e3182a556ea
99. Stocchetti N, Barbagallo M, Bellini GC, Furlan A, Vezzani A, Nizzoli V. [Arterio-jugular difference of oxygen and intracranial pressure in comatose, head injured

- patients. II. Clinical correlations]. *Minerva Anesthesiol.* 1991;57(6):327-334.
100. Rosenthal G, Hemphill JC, Sorani M, et al. The role of lung function in brain tissue oxygenation following traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2008;108(1):59-65. doi:10.3171/JNS/2008/108/01/0059
 101. Martini RP, Deem S, Yanez ND, et al. Management guided by brain tissue oxygen monitoring and outcome following severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2009;111(4):644-649. doi:10.3171/2009.2.JNS08998
 102. 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.* 2012;17(1):131-138. doi:10.1007/s12028-011-9621-9
 103. Cruz J. The first decade of continuous monitoring of jugular bulb oxyhemoglobinsaturation: management strategies and clinical outcome. *Crit Care Med.* 1998;26(2):344-351. doi:10.1097/00003246-199802000-00039
 104. Le Roux PD, Newell DW, Lam AM, Grady MS, Winn HR. Cerebral arteriovenous oxygen difference: a predictor of cerebral infarction and outcome in patients with severe head injury. *J Neurosurg.* 1997;87(1):1-8. doi:10.3171/jns.1997.87.1.0001
 105. Robertson C. Desaturation episodes after severe head injury: influence on outcome. *Acta Neurochir Suppl (Wien).* 1993;59:98-101. doi:10.1007/978-3-7091-9302-0_17
 106. Robertson CS, Gopinath SP, Goodman JC, Contant CF, Valadka AB, Narayan RK. SjvO₂ monitoring in head-injured patients. *J Neurotrauma.* 1995;12(5):891-896. doi:10.1089/neu.1995.12.891
 107. Chamoun R, Suki D, Gopinath SP, Goodman JC, Robertson C. Role of extracellular glutamate measured by cerebral microdialysis in severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2010;113(3):564-570. doi:10.3171/2009.12.JNS09689
 108. Yonas H, Pindzola RP, Johnson DW. Xenon/computed tomography cerebral blood flow and its use in clinical management. *Neurosurg Clin N Am.* 1996;7(4):605-616.
 109. Feyen BFE, Sener S, Jorens PG, Menovsky T, Maas AIR. Neuromonitoring in traumatic brain injury. *Minerva Anesthesiol.* 2012;78(8):949-958.
 110. Hawryluk GWJ, Phan N, Ferguson AR, et al. Brain tissue oxygen tension and its response to physiological manipulations: influence of distance from injury site in a swine model of traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2016;125(5):1217-1228. doi:10.3171/2015.7.JNS15809
 111. Eriksson EA, Barletta JF, Figueroa BE, et al. The first 72 hours of brain tissue oxygenation predicts patient survival with traumatic brain injury. *J Trauma Acute*

- Care Surg.* 2012;72(5):1345-1349. doi:10.1097/TA.0b013e318249a0f4
112. Chang JJJ, Youn TS, Benson D, et al. Physiologic and functional outcome correlates of brain tissue hypoxia in traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2009;37(1):283-290. doi:10.1097/CCM.0b013e318192fbd7
113. Stiefel MF, Udoetuk JD, Spiotta AM, et al. Conventional neurocritical care and cerebral oxygenation after traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2006;105(4):568-575. doi:10.3171/jns.2006.105.4.568
114. Bardt TF, Unterberg AW, Härtl R, Kiening KL, Schneider GH, Lanksch WR. Monitoring of brain tissue PO₂ in traumatic brain injury: effect of cerebral hypoxia on outcome. *Acta Neurochir Suppl.* 1998;71:153-156. doi:10.1007/978-3-7091-6475-4_45
115. Valadka AB, Gopinath SP, Contant CF, Uzura M, Robertson CS. Relationship of brain tissue PO₂ to outcome after severe head injury. *Crit Care Med.* 1998;26(9):1576-1581. doi:10.1097/00003246-199809000-00029
116. van den Brink WA, van Santbrink H, Steyerberg EW, et al. Brain oxygen tension in severe head injury. *Neurosurgery.* 2000;46(4):868-876; discussion 876-878. doi:10.1097/00006123-200004000-00018
117. Chieregato A, Marchi M, Fainardi E, Targa L. Cerebral arterio-venous pCO₂ difference, estimated respiratory quotient, and early posttraumatic outcome: comparison with arterio-venous lactate and oxygen differences. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2007;19(4):222-228. doi:10.1097/ANA.0b013e31806589f6
118. Cormio M, Valadka AB, Robertson CS. Elevated jugular venous oxygen saturation after severe head injury. *J Neurosurg.* 1999;90(1):9-15. doi:10.3171/jns.1999.90.1.0009
119. Sánchez-Porrás R, Santos E, Czosnyka M, Zheng Z, Unterberg AW, Sakowitz OW. "Long" pressure reactivity index (L-PRx) as a measure of autoregulation correlates with outcome in traumatic brain injury patients. *Acta Neurochir (Wien).* 2012;154(9):1575-1581. doi:10.1007/s00701-012-1423-0
120. Soustiel JF, Glenn TC, Shik V, Boscardin J, Mahamid E, Zaaroor M. Monitoring of cerebral blood flow and metabolism in traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2005;22(9):955-965. doi:10.1089/neu.2005.22.955
121. Mangat HS, Chiu YL, Gerber LM, Alimi M, Ghajar J, Härtl R. Hypertonic saline reduces cumulative and daily intracranial pressure burdens after severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2015;122(1):202-210. doi:10.3171/2014.10.JNS132545
122. Rickard AC, Smith JE, Newell P, Bailey A, Kehoe A, Mann C. Salt or sugar for your injured brain? A meta-analysis of randomised controlled trials of mannitol

- versus hypertonic sodium solutions to manage raised intracranial pressure in traumatic brain injury. *Emerg Med J*. 2014;31(8):679-683. doi:10.1136/emered-2013-202679
123. Ichai C, Payen JF, Orban JC, et al. Half-molar sodium lactate infusion to prevent intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain injured patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2013;39(8):1413-1422. doi:10.1007/s00134-013-2978-9
 124. Eskandari R, Filtz MR, Davis GE, Hoesch RE. Effective treatment of refractory intracranial hypertension after traumatic brain injury with repeated boluses of 14.6% hypertonic saline. *J Neurosurg*. 2013;119(2):338-346. doi:10.3171/2013.4.JNS121541
 125. Oddo M, Levine JM, Frangos S, et al. Effect of mannitol and hypertonic saline on cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury and refractory intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(8):916-920. doi:10.1136/jnnp.2008.156596
 126. Cottenceau V, Masson F, Mahamid E, et al. Comparison of effects of equiosmolar doses of mannitol and hypertonic saline on cerebral blood flow and metabolism in traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2011;28(10):2003-2012. doi:10.1089/neu.2011.1929
 127. Mellion SA, Bennett KS, Ellsworth GL, et al. High-dose barbiturates for refractory intracranial hypertension in children with severe traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2013;14(3):239-247. doi:10.1097/PCC.0b013e318271c3b2
 128. Roberts I, Sydenham E. Barbiturates for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD000033. doi:10.1002/14651858.CD000033.pub2
 129. Bar-Joseph G, Guilburd Y, Tamir A, Guilburd JN. Effectiveness of ketamine in decreasing intracranial pressure in children with intracranial hypertension. *J Neurosurg Pediatr*. 2009;4(1):40-46. doi:10.3171/2009.1.PEDS08319
 130. Mijzen EJ, Jacobs B, Aslan A, Rodgers MGG. Propofol infusion syndrome heralded by ECG changes. *Neurocrit Care*. 2012;17(2):260-264. doi:10.1007/s12028-012-9743-8
 131. Roberts DJ, Hall RI, Kramer AH, Robertson HL, Gallagher CN, Zygun DA. Sedation for critically ill adults with severe traumatic brain injury: a systematic review of randomized controlled trials. *Crit Care Med*. 2011;39(12):2743-2751. doi:10.1097/CCM.0b013e318228236f
 132. Bilotta F, Gelb AW, Stazi E, Titi L, Paoloni FP, Rosa G. Pharmacological perioperative brain neuroprotection: a qualitative review of randomized clinical

- trials. *Br J Anaesth*. 2013;110 Suppl 1:i113-120. doi:10.1093/bja/aet059
133. Ward JD, Becker DP, Miller JD, et al. Failure of prophylactic barbiturate coma in the treatment of severe head injury. *J Neurosurg*. 1985;62(3):383-388. doi:10.3171/jns.1985.62.3.0383
 134. Eisenberg HM, Frankowski RF, Contant CF, Marshall LF, Walker MD. High-dose barbiturate control of elevated intracranial pressure in patients with severe head injury. *J Neurosurg*. 1988;69(1):15-23. doi:10.3171/jns.1988.69.1.0015
 135. Kelly DF, Goodale DB, Williams J, et al. Propofol in the treatment of moderate and severe head injury: a randomized, prospective double-blinded pilot trial. *J Neurosurg*. 1999;90(6):1042-1052. doi:10.3171/jns.1999.90.6.1042
 136. Kang TM. Propofol infusion syndrome in critically ill patients. *Ann Pharmacother*. 2002;36(9):1453-1456. doi:10.1345/aph.1A321
 137. Alderson P, Roberts I. Corticosteroids in acute traumatic brain injury: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 1997;314(7098):1855-1859. doi:10.1136/bmj.314.7098.1855
 138. Roberts I, Yates D, Sandercock P, et al. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2004;364(9442):1321-1328. doi:10.1016/S0140-6736(04)17188-2
 139. Edwards P, Arango M, Balica L, et al. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury-outcomes at 6 months. *Lancet Lond Engl*. 2005;365(9475):1957-1959. doi:10.1016/S0140-6736(05)66552-X
 140. Wright DW, Kellermann AL, Hertzberg VS, et al. ProTECT: a randomized clinical trial of progesterone for acute traumatic brain injury. *Ann Emerg Med*. 2007;49(4):391-402, 402.e1-2. doi:10.1016/j.annemergmed.2006.07.932
 141. Shakeri M, Boustani MR, Pak N, et al. Effect of progesterone administration on prognosis of patients with diffuse axonal injury due to severe head trauma. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(10):2019-2022. doi:10.1016/j.clineuro.2013.06.013
 142. Ma J, Huang S, Qin S, You C, Zeng Y. Progesterone for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(12):CD008409. doi:10.1002/14651858.CD008409.pub4
 143. Aminmansour B, Nikbakht H, Ghorbani A, et al. Comparison of the administration of progesterone versus progesterone and vitamin D in improvement of outcomes in patients with traumatic brain injury: A randomized clinical trial with placebo group. *Adv Biomed Res*. 2012;1:58. doi:10.4103/2277-9175.100176

144. Boudierka MA, Fakhir B, Bouaggad A, Hmamouchi B, Hamoudi D, Harti A. Early tracheostomy versus prolonged endotracheal intubation in severe head injury. *J Trauma*. 2004;57(2):251-254. doi:10.1097/01.ta.0000087646.68382.9a
145. Sugerman HJ, Wolfe L, Pasquale MD, et al. Multicenter, randomized, prospective trial of early tracheostomy. *J Trauma*. 1997;43(5):741-747. doi:10.1097/00005373-199711000-00002
146. Seguin P, Tanguy M, Laviolle B, Tirel O, Mallédant Y. Effect of oropharyngeal decontamination by povidone-iodine on ventilator-associated pneumonia in patients with head trauma. *Crit Care Med*. 2006;34(5):1514-1519. doi:10.1097/01.CCM.0000214516.73076.82
147. Seguin P, Laviolle B, Dahyot-Fizelier C, et al. Effect of oropharyngeal povidone-iodine preventive oral care on ventilator-associated pneumonia in severely brain-injured or cerebral hemorrhage patients: a multicenter, randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2014;42(1):1-8. doi:10.1097/CCM.0b013e3182a2770f
148. Sirvent JM, Torres A, El-Ebiary M, Castro P, de Batlle J, Bonet A. Protective effect of intravenously administered cefuroxime against nosocomial pneumonia in patients with structural coma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(5):1729-1734. doi:10.1164/ajrccm.155.5.9154884
149. Wang X, Dong Y, Qi XQ, Li YM, Huang CG, Hou LJ. Clinical review: Efficacy of antimicrobial-impregnated catheters in external ventricular drainage - a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl*. 2013;17(4):234. doi:10.1186/cc12608
150. Kaufman HH, Satterwhite T, McConnell BJ, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in head injured patients. *Angiology*. 1983;34(10):627-638. doi:10.1177/000331978303401001
151. Knudson MM, Ikossi DG, Khaw L, Morabito D, Speetzen LS. Thromboembolism after trauma: an analysis of 1602 episodes from the American College of Surgeons National Trauma Data Bank. *Ann Surg*. 2004;240(3):490-496; discussion 496-498. doi:10.1097/01.sla.0000137138.40116.6c
152. Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med*. 1994;331(24):1601-1606. doi:10.1056/NEJM199412153312401
153. Denson K, Morgan D, Cunningham R, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with traumatic brain injury. *Am J Surg*. 2007;193(3):380-383; discussion 383-384. doi:10.1016/j.amjsurg.2006.12.004
154. Ekeh AP, Dominguez KM, Markert RJ, McCarthy MC. Incidence and risk factors for deep venous thrombosis after moderate and severe brain injury. *J Trauma*.

2010;68(4):912-915. doi:10.1097/TA.0b013e3181b21cad

155. Reiff DA, Haricharan RN, Bullington NM, Griffin RL, McGwin G, Rue LW. Traumatic brain injury is associated with the development of deep vein thrombosis independent of pharmacological prophylaxis. *J Trauma*. 2009;66(5):1436-1440. doi:10.1097/TA.0b013e31817fdf1c
156. Van Gent JM, Bandle J, Calvo RY, et al. Isolated traumatic brain injury and venous thromboembolism. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;77(2):238-242. doi:10.1097/TA.0000000000000294
157. Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, et al. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *N Engl J Med*. 1998;339(2):80-85. doi:10.1056/NEJM199807093390204
158. Kwiatt ME, Patel MS, Ross SE, et al. Is low-molecular-weight heparin safe for venous thromboembolism prophylaxis in patients with traumatic brain injury? A Western Trauma Association multicenter study. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;73(3):625-628. doi:10.1097/TA.0b013e318265cab9
159. Mohseni S, Talving P, Lam L, Chan LS, Ives C, Demetriades D. Venous thromboembolic events in isolated severe traumatic brain injury. *J Emerg Trauma Shock*. 2012;5(1):11-15. doi:10.4103/0974-2700.93102
160. Scudday T, Brasel K, Webb T, et al. Safety and efficacy of prophylactic anticoagulation in patients with traumatic brain injury. *J Am Coll Surg*. 2011;213(1):148-153; discussion 153-154. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2011.02.027
161. Daley MJ, Ali S, Brown CVR. Late venous thromboembolism prophylaxis after craniotomy in acute traumatic brain injury. *Am Surg*. 2015;81(2):207-211.
162. Farooqui A, Hiser B, Barnes SL, Litofsky NS. Safety and efficacy of early thromboembolism chemoprophylaxis after intracranial hemorrhage from traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2013;119(6):1576-1582. doi:10.3171/2013.8.JNS13424
163. Torbic H, Forni AA, Anger KE, Degrado JR, Greenwood BC. Use of antiepileptics for seizure prophylaxis after traumatic brain injury. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2013;70(9):759-766. doi:10.2146/ajhp120203
164. Ferguson PL, Smith GM, Wannamaker BB, Thurman DJ, Pickelsimer EE, Selassie AW. A population-based study of risk of epilepsy after hospitalization for traumatic brain injury. *Epilepsia*. 2010;51(5):891-898. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02384.x

165. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the “common” neurologic disorders? *Neurology*. 2007;68(5):326-337. doi:10.1212/01.wnl.0000252807.38124.a3
166. Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, Keihm J, Chabal S, Winn HR. A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. *N Engl J Med*. 1990;323(8):497-502. doi:10.1056/NEJM199008233230801
167. Dikmen SS, Temkin NR, Miller B, Machamer J, Winn HR. Neurobehavioral effects of phenytoin prophylaxis of posttraumatic seizures. *JAMA*. 1991;265(10):1271-1277.
168. Temkin NR, Dikmen SS, Anderson GD, et al. Valproate therapy for prevention of posttraumatic seizures: a randomized trial. *J Neurosurg*. 1999;91(4):593-600. doi:10.3171/jns.1999.91.4.0593
169. Dikmen SS, Machamer JE, Winn HR, Anderson GD, Temkin NR. Neuropsychological effects of valproate in traumatic brain injury: a randomized trial. *Neurology*. 2000;54(4):895-902. doi:10.1212/wnl.54.4.895
170. Inaba K, Menaker J, Branco BC, et al. A prospective multicenter comparison of levetiracetam versus phenytoin for early posttraumatic seizure prophylaxis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;74(3):766-771; discussion 771-773. doi:10.1097/TA.0b013e3182826e84
171. Arrich J, Holzer M, Havel C, Müllner M, Herkner H. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(9):CD004128. doi:10.1002/14651858.CD004128.pub3
172. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XV. Steroids. *J Neurotrauma*. 2007;24 Suppl 1:S91-95. doi:10.1089/neu.2007.9981
173. Weed LH, McKibben PS. EXPERIMENTAL ALTERATION OF BRAIN BULK. *Am J Physiol-Leg Content*. 1919;48(4):531-558. doi:10.1152/ajplegacy.1919.48.4.531
174. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. II. Hyperosmolar therapy. *J Neurotrauma*. 2007;24 Suppl 1:S14-20. doi:10.1089/neu.2007.9994
175. Clifton GL, Allen S, Barrodale P, et al. A phase II study of moderate hypothermia in severe brain injury. *J Neurotrauma*. 1993;10(3):263-271; discussion 273. doi:10.1089/neu.1993.10.263

176. Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF, et al. Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med*. 1997;336(8):540-546. doi:10.1056/NEJM199702203360803
177. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med*. 2001;344(8):556-563. doi:10.1056/NEJM200102223440803
178. 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(2):131-139. doi:10.1016/S1474-4422(10)70300-8
179. Clifton GL, Coffey CS, Fourwinds S, et al. Early induction of hypothermia for evacuated intracranial hematomas: a post hoc analysis of two clinical trials. *J Neurosurg*. 2012;117(4):714-720. doi:10.3171/2012.6.JNS111690
180. Aibiki M, Maekawa S, Yokono S. Moderate hypothermia improves imbalances of thromboxane A2 and prostaglandin I2 production after traumatic brain injury in humans. *Crit Care Med*. 2000;28(12):3902-3906. doi:10.1097/00003246-200012000-00029
181. Qiu W si, Liu W guo, Shen H, et al. Therapeutic effect of mild hypothermia on severe traumatic head injury. *Chin J Traumatol Zhonghua Chuang Shang Za Zhi*. 2005;8(1):27-32.
182. Jiang J, Yu M, Zhu C. Effect of long-term mild hypothermia therapy in patients with severe traumatic brain injury: 1-year follow-up review of 87 cases. *J Neurosurg*. 2000;93(4):546-549. doi:10.3171/jns.2000.93.4.0546
183. Jiang JY, Xu W, Li WP, et al. Effect of long-term mild hypothermia or short-term mild hypothermia on outcome of patients with severe traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2006;26(6):771-776. doi:10.1038/sj.jcbfm.9600253
184. Liu WG, Qiu WS, Zhang Y, Wang WM, Lu F, Yang XF. Effects of selective brain cooling in patients with severe traumatic brain injury: a preliminary study. *J Int Med Res*. 2006;34(1):58-64. doi:10.1177/147323000603400107
185. Shore PM, Thomas NJ, Clark RSB, et al. Continuous versus intermittent cerebrospinal fluid drainage after severe traumatic brain injury in children: effect on biochemical markers. *J Neurotrauma*. 2004;21(9):1113-1122. doi:10.1089/neu.2004.21.1113
186. Griesdale DEG, McEwen J, Kurth T, Chittock DR. External ventricular drains and mortality in patients with severe traumatic brain injury. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. 2010;37(1):43-48. doi:10.1017/s031716710000963x

187. 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*. 2014;20(1):49-53. doi:10.1007/s12028-013-9885-3
188. Bouma GJ, Muizelaar JP. Cerebral blood flow in severe clinical head injury. *New Horiz Baltim Md*. 1995;3(3):384-394.
189. Muizelaar JP, Marmarou A, DeSalles AA, et al. Cerebral blood flow and metabolism in severely head-injured children. Part 1: Relationship with GCS score, outcome, ICP, and PVI. *J Neurosurg*. 1989;71(1):63-71. doi:10.3171/jns.1989.71.1.0063
190. Liu S, Wan X, Wang S, et al. Posttraumatic cerebral infarction in severe traumatic brain injury: characteristics, risk factors and potential mechanisms. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157(10):1697-1704. doi:10.1007/s00701-015-2559-5
191. Tawil I, Stein DM, Mirvis SE, Scalea TM. Posttraumatic cerebral infarction: incidence, outcome, and risk factors. *J Trauma*. 2008;64(4):849-853. doi:10.1097/TA.0b013e318160c08a
192. Carrera E, Schmidt JM, Fernandez L, et al. Spontaneous hyperventilation and brain tissue hypoxia in patients with severe brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(7):793-797. doi:10.1136/jnnp.2009.174425
193. Stein NR, McArthur DL, Etchepare M, Vespa PM. Early cerebral metabolic crisis after TBI influences outcome despite adequate hemodynamic resuscitation. *Neurocrit Care*. 2012;17(1):49-57. doi:10.1007/s12028-012-9708-y
194. Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD, et al. Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J Neurosurg*. 1991;75(5):731-739. doi:10.3171/jns.1991.75.5.0731
195. Clifton GL, Robertson CS, Choi SC. Assessment of nutritional requirements of head-injured patients. *J Neurosurg*. 1986;64(6):895-901. doi:10.3171/jns.1986.64.6.0895
196. Osuka A, Uno T, Nakanishi J, Hinokiyama H, Takahashi Y, Matsuoka T. Energy expenditure in patients with severe head injury: controlled normothermia with sedation and neuromuscular blockade. *J Crit Care*. 2013;28(2):218.e9-13. doi:10.1016/j.jcrc.2012.05.012
197. Mtaweh H, Smith R, Kochanek PM, et al. Energy expenditure in children after severe traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2014;15(3):242-249. doi:10.1097/PCC.0000000000000041

198. Young B, Ott L, Dempsey R, Haack D, Tibbs P. Relationship between admission hyperglycemia and neurologic outcome of severely brain-injured patients. *Ann Surg*. 1989;210(4):466-472; discussion 472-473. doi:10.1097/0000658-198910000-00007
199. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006;354(5):449-461. doi:10.1056/NEJMoa052521
200. 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):850-856. doi:10.1097/01.CCM.0000201875.12245.6F
201. Chourdakis M, Kraus MM, Tzellos T, et al. Effect of early compared with delayed enteral nutrition on endocrine function in patients with traumatic brain injury: an open-labeled randomized trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012;36(1):108-116. doi:10.1177/0148607110397878
202. Härtl R, Gerber LM, Ni Q, Ghajar J. Effect of early nutrition on deaths due to severe traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2008;109(1):50-56. doi:10.3171/JNS/2008/109/7/0050
203. 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(6):906-912. doi:10.3171/jns.1983.58.6.0906
204. Lepelletier D, Roquilly A, Demeure dit latte D, et al. Retrospective analysis of the risk factors and pathogens associated with early-onset ventilator-associated pneumonia in surgical-ICU head-trauma patients. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2010;22(1):32-37. doi:10.1097/ANA.0b013e3181bdf52f
205. Acosta-Escribano J, Fernández-Vivas M, Grau Carmona T, et al. Gastric versus transpyloric feeding in severe traumatic brain injury: a prospective, randomized trial. *Intensive Care Med*. 2010;36(9):1532-1539. doi:10.1007/s00134-010-1908-3
206. Bilotta F, Caramia R, Cernak I, et al. Intensive insulin therapy after severe traumatic brain injury: a randomized clinical trial. *Neurocrit Care*. 2008;9(2):159-166. doi:10.1007/s12028-008-9084-9
207. Coester A, Neumann CR, Schmidt MI. Intensive insulin therapy in severe traumatic brain injury: a randomized trial. *J Trauma*. 2010;68(4):904-911. doi:10.1097/TA.0b013e3181c9afc2
208. Yang M, Guo Q, Zhang X, et al. Intensive insulin therapy on infection rate, days in NICU, in-hospital mortality and neurological outcome in severe traumatic brain injury patients: a randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud*. 2009;46(6):753-758. doi:10.1016/j.ijnurstu.2009.01.004

209. Xi G, Keep RF, Hoff JT. Pathophysiology of brain edema formation. *Neurosurg Clin N Am.* 2002;13(3):371-383. doi:10.1016/s1042-3680(02)00007-4
210. Dunn LT. Raised intracranial pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73 Suppl 1:i23-27. doi:10.1136/jnnp.73.suppl_1.i23
211. Farahvar A, Gerber LM, Chiu YL, et al. Response to intracranial hypertension treatment as a predictor of death in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2011;114(5):1471-1478. doi:10.3171/2010.11.JNS101116
212. Vik A, Nag T, Fredriksli OA, et al. Relationship of “dose” of intracranial hypertension to outcome in severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2008;109(4):678-684. doi:10.3171/JNS/2008/109/10/0678
213. Bor-Seng-Shu E, Figueiredo EG, Amorim RLO, et al. Decompressive craniectomy: a meta-analysis of influences on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in the treatment of traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2012;117(3):589-596. doi:10.3171/2012.6.JNS101400
214. Eberle BM, Schnüriger B, Inaba K, Gruen JP, Demetriades D, Belzberg H. Decompressive craniectomy: surgical control of traumatic intracranial hypertension may improve outcome. *Injury.* 2010;41(9):894-898. doi:10.1016/j.injury.2010.02.023
215. Sahuquillo J, Arikan F. Decompressive craniectomy for the treatment of refractory high intracranial pressure in traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD003983. doi:10.1002/14651858.CD003983.pub2
216. Bohman LE, Schuster JM. Decompressive craniectomy for management of traumatic brain injury: an update. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13(11):392. doi:10.1007/s11910-013-0392-x
217. Huang X, Wen L. Technical considerations in decompressive craniectomy in the treatment of traumatic brain injury. *Int J Med Sci.* 2010;7(6):385-390. doi:10.7150/ijms.7.385
218. Ragel BT, Klimo P, Martin JE, Teff RJ, Bakken HE, Armonda RA. Wartime decompressive craniectomy: technique and lessons learned. *Neurosurg Focus.* 2010;28(5):E2. doi:10.3171/2010.3.FOCUS1028
219. Quinn TM, Taylor JJ, Magarik JA, Vought E, Kindy MS, Ellegala DB. Decompressive craniectomy: technical note. *Acta Neurol Scand.* 2011;123(4):239-244. doi:10.1111/j.1600-0404.2010.01397.x
220. Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, et al. Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2011;364(16):1493-1502. doi:10.1056/NEJMoa1102077

221. Jiang JY, Xu W, Li WP, et al. Efficacy of standard trauma craniectomy for refractory intracranial hypertension with severe traumatic brain injury: a multicenter, prospective, randomized controlled study. *J Neurotrauma*. 2005;22(6):623-628. doi:10.1089/neu.2005.22.623
222. Hutchinson PJ, Kolias AG, Timofeev IS, et al. Trial of Decompressive Craniectomy for Traumatic Intracranial Hypertension. *N Engl J Med*. 2016;375(12):1119-1130. doi:10.1056/NEJMoa1605215

7. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci :

Ime i prezime: Hrvoje Jambrešić

Datum i mjesto rođenja: 15.09.1996., Zagreb, Republika Hrvatska

Obrazovanje:

2015.-2022. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2011.-2015. XV. gimnazija Zagreb

2003.-2011. Osnovna škola Brestje

Studentske aktivnosti :

Članstvo u CroMSIC-u od 2015. do 2022.

Eduktor projekta „Promicanje mentalnog zdravlja – Pogled u sebe“ od 2015. do 2019.

Rektorova nagrada 2019. godine za sudjelovanje u projektu „Promicanje mentalnog zdravlja – Pogled u sebe“

Strani jezici :

Engleski jezik: aktivno korištenje u čitanju, pisanju, slušanju i govorenju

Ostale sposobnosti :

Vozačka dozvola B kategorije

Poznavanje rada na računalu (MS Word, Excel i Power Point)