

# Obrzęk mózgu u chorych po urazach czaszkowo-mózgowych

Karol Wiśniewski<sup>1</sup>, Bartłomiej J. Posmyk<sup>1</sup>, Maciej Bryl<sup>1</sup>, Ernest J. Bobeff<sup>1</sup>, Rafał Wójcik<sup>1</sup>, Patrycja Kowalczyk<sup>2</sup>, Dariusz J. Jaskólski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Neurochirurgii i Onkologii Układu Nerwowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

<sup>2</sup>Miejskie Centrum Medyczne w Łodzi

## STRESZCZENIE

Pourazowy obrzęk mózgu jest jedną z najczęstszych przyczyn wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego oraz wtórnego niedokrwienia mózgu u chorych po ciężkim urazie czaszkowo-mózgowym (TBI, *traumatic brain injury*). Wyróżnia się obrzęk cytotoksyczny, czyli dotyczący komórek, i naczyniopochodny, będący następstwem zaburzeń w przepuszczalności bariery krew-mózg (BBB, *blood-brain barrier*), w wyniku których woda gromadzi się w przestrzeni pozakomórkowej. Czynnościowo i anatomiczne zmiany w BBB spowodowane niedokrwieniem dzieli się na trzy etapy: jonowy, obrzęk naczynioruchowy i tak zwaną konwersję krwotoczną (prowadzącą do powstania ogniska krwotocznego, często występującą w letalnym TBI). Szybkie wdrożenie leczenia przeciwobrzękowego po urazie czaszkowo-mózgowym ma zasadnicze znaczenie dla rokowania, zwiększając szanse przeżycia chorych.

*Polski Przegląd Neurologiczny 2019; 15 (3), 151–160*

**Słowa kluczowe:** pourazowy obrzęk mózgu, uraz czaszkowo-mózgowy, leczenie przeciwobrzękowe, ciśnienie śródczaszkowe, wtórne niedokrwienie mózgu

## OBRZĘK CYTOTOKSYCZNY I NACZYNIPOCHODNY MÓZGU A WTÓRNE NIEDOKRWIENIE OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

Patofizjologia pourazowego obrzęku mózgu jest złożona i nie do końca poznana. W następstwie ciężkiego urazu czaszkowo-mózgowego (TBI, *traumatic brain injury*) uszkodzone komórki zwiększają swoją objętość, naczynia krwionośne stają się nieuszczelne, a zablokowanie dróg wchłaniania płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF, *cerebral spinal fluid*) wymusza jego przesiąkanie przez wyściółkę komór, do mózgu. W ten sposób pierwotny uraz ośrodkowego układu nerwowego (OUN) aktywuje kaskadę następujących po sobie procesów prowadzących do wtórnego niedokrwienia mózgu.

Zgodnie z zasadą Starlinga tworzenie się obrzęku wymaga obecności siły napędowej, która umożliwia przenikanie substancji [1]. Filtracja

płynu ze światła naczynia włosowatego do przestrzeni śródmiąższowej jest powodowana różnicą ciśnień hydrostatycznych krwi (ok. 30 mm Hg) i płynu śródmiąższowego (ok. 3 mm Hg). Gradientowi ciśnień hydrostatycznych przeciwstawia się różnica ciśnień onkotycznych, w wyniku której białka osocza usiłują zatrzymać wodę w naczyniach krwionośnych. Zatem tak zwane efektywne ciśnienie filtracyjne wylicza się, odejmując wynoszące około 25 mm Hg ciśnienie onkotyczne białek osocza od komponentu hydrostatycznego. Wyższe ciśnienie hydrostatyczne w tętnicznym odcinku naczyń włosowatych napędza filtrację, jednak w żylnym odcinku naczyń włosowatych efektywne ciśnienie filtracji przybiera wartości ujemne, co owocuje absorpcją płynu do światła naczynia. Zaburzenie tego układu prowadzi do gromadzenia się wody w tkankach.

## ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr n. med. Karol Wiśniewski, Klinika Neurochirurgii i Onkologii Ośrodkowego Układu Nerwowego, ul. Kopcińskiego 22, 90–153 Łódź, e-mail: karol.lek@poczta.fm

Copyright © 2019 Via Medica | ISSN 1734–5251 | DOI: 10.5603/PPN.2019.0027

W OUN występuje bariera krew–mózg (BBB, *blood–brain barrier*), której obecność zapewnia ochronę neuronów przed zmieniającymi się warunkami środowiska [2]. Bariera ta zapobiega biernemu przenikaniu do CSF związków o masie cząsteczkowej (M) większej niż 500 Da. Amino-kwasy, których M nie przekracza 204 Da — zatem w praktyce te o średniej masie około 110 Da — są transportowane wbrew gradientowi stężeń przez białka umiejscowione w ścianach komórek śródbłonna naczyniowego. W zdrowym organizmie ich stężenie w płynach ustrojowych podlega ścisłej kontroli i jest kilka razy wyższe w osoczu krwi niż w CSF. Natomiast woda dostaje się do OUN przy udziale akwaporyny 4 (AQP4, *aquaporin 4*) — białka błonowego znajdującego się w stopach astrocytów przylegających do naczyń włosowatych i tworzących w ten sposób morfologiczny element BBB.

Substancje osmotycznie aktywne dostają się do wnętrza komórki poprzez transport aktywny (czynny) — zależny od adenosynotryfosforanu (ATP, *adenosine triphosphate*), oraz dzięki gradientowi jonowemu. Rezultatem tego procesu jest elektrochemiczny gradient przezbłonowy [3]. Obrzęk mózgu to wynik zmiany gradientów ciśnień osmotycznych i hydrostatycznych między przestrzenią wewnątrzkomórkową a zewnątrzkomórkową oraz światłem naczyń krwionośnych. U podstawy tego zjawiska leży zaburzony transport kationów, anionów oraz zwiększenie przepuszczalności BBB [4]. Transport czynny jest wykorzystywany głównie przez jony  $\text{Na}^+$ , a w jego następstwie powstaje gradient wymuszający także ruch jonów  $\text{Cl}^-$  i cząsteczek wody [3].

Z punktu widzenia patofizjologii wyróżnia się dwa rodzaje obrzęku mózgu. Obrzęk cytotoksyczny oraz naczynioruchowy. W pierwszym przypadku woda gromadzi się w komórce (w neuronach, astrocytach i mikrogleju), natomiast w drugim — w przestrzeni pozakomórkowej.

Zgodnie z obecnymi poglądami, tuż po TBI w komórce zaczyna przeważać metabolizm bez-tlenowy, inicjując gwałtowny rozwój obrzęku cytotoksycznego, który rozpoczyna kaskadę następujących po sobie procesów [3, 5]. Woda przenika

do komórek wtórnie do wzrostu stężenia w nich jonów  $\text{Na}^+$  będącego następstwem wyczerpania zasobów energetycznych komórki i niewydolności pompy sodowo-potasowej ATP [6]. Brak ATP w komórce powoduje otwarcie nieselektywnych kanałów kationowych, takich jak receptor sulfonilomocznikowy 1 (SUR1) regulowany kanałem  $\text{NC}_{\text{Ca}}\text{-ATP}$  [7, 8]. Pozwala to jonom  $\text{K}^+$  opuścić komórkę, prowadząc do depolaryzacji, obrzęku cytotoksycznego i onkocytycznej śmierci komórki [3]. Ponieważ komórka jest pełna ujemnie naładowanych białek, które zwiększają napływ jonów  $\text{Na}^+$ , to ruchy jonów  $\text{Na}^+$  i  $\text{K}^+$  nie neutralizują się wzajemnie [9]. Raz zwiększone wewnątrzkomórkowe stężenie jonów  $\text{Na}^+$  generuje siłę osmotyczną i pobór wody typowy dla obrzęku cytotoksycznego, co z kolei tworzy nowy gradient stężenia jonów  $\text{Na}^+$  przez BBB i jest siłą napędową przemieszczającą płyny do przestrzeni pozakomórkowej, przy nieuszkodzonej BBB [3, 10].

Wśród zmian przepuszczalności BBB spowodowanych niedokrwieniem można wyróżnić trzy etapy: jonowy, obrzęk naczynioruchowy i konwersję krwotoczną. Pierwszy etap wiąże się z dysfunkcją śródbłonna i bywa określany mianem „obrzęku jonowego” [11, 12]. Powstanie „obrzęku jonowego” obejmuje transport jonów  $\text{Na}^+$  przez BBB do przestrzeni pozakomórkowej (śródmiażdżowej), generujący gradient elektrochemiczny dla jonów  $\text{Cl}^-$  i osmotyczny dla wody. Odtwarza on równowagę stężeń jonów  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  i wody w przestrzeni pozakomórkowej, która została zaburzona w następstwie powstania obrzęku cytotoksycznego [12]. Zgodnie z tym „obrzęku jonowy” łatwo odróżnić od obrzęku naczynioruchowego, ponieważ powoduje on nieprawidłowy transport jonów  $\text{Na}^+$  przy nienaruszonej BBB. W drugim etapie dochodzi do uszkodzenia BBB i przejścia białek osocza do przestrzeni pozakomórkowej. Stanowi to podstawę obrzęku naczynioruchowego [13]. Utrata strukturalnej i funkcjonalnej integralności BBB sprawia, że naczynia włosowate mózgu tracą swoją specyfikę, a gradienty ciśnienia hydrostatycznego i osmotycznego przyczyniają się do powstania obrzęku, zgodnie z zasadą Starlinga, tak jak ma to miejsce poza OUN. Najważniejszą rolę

odgrywa ciśnienie perfuzyjne, czyli różnica między ciśnieniem tętniczym a żylnym, czy w praktyce — ciśnieniem wewnątrzczaszkowym (ICP, *intracranial pressure*). Zatem ciśnienie perfuzyjne mózgu (CPP, *cerebral perfusion pressure*) pozostaje w stałej zależności od średniego systemowego ciśnienia tętniczego (MAP, *mean arterial pressure*) i ICP [2]. Korelację tę opisuje równanie:  $CPP = MCP - ICP$ . Z jednej strony wartość MAP powinna być na tyle wysoka, by zapewnić prawidłową perfuzję mózgu i zapobiegać niedokrwieniu. Z drugiej strony bardzo wysokie wartości MAP prowadzą do obrzęku mózgu. Trzeci etap dysfunkcji BBB to konwersja krwotoczna, która charakteryzuje się całkowitym brakiem integralności naczyń włosowatych. W tej fazie wszystkie składniki krwi przenikają do mózgu [3]. Konwersja krwotoczna jest główną przyczyną zgonów u pacjentów po TBI i występuje w 30–40% przypadków wtórnego niedokrwienia OUN [14].

#### PRZEKRWIENIE MÓZGU A WTÓRNE NIEDOKRWIENIE OUN

Zjawisko przekrwienia, czyli obrzmienia mózgu charakteryzuje się zwiększeniem objętości wewnątrzczaszkowej krwi zalegającej w następstwie uszkodzenia mechanizmu autoregulacji. Kapilary mózgowe zachowują się wówczas jak obwodowe naczynia włosowate, a przepływ mózgowy (CBF, *cerebral blood flow*) zależy od czynników hemoreologicznych (hematokryt, lepkość krwi) i hemodynamicznych (rzut minutowy serca, ciśnienie skurczowe, opór naczyń mózgowych). W sytuacjach skrajnych CBF biernie podąża za ciśnieniem tętniczym. Chociaż nie znaleziono korelacji między brakiem autoregulacji a ciężkością TBI, to wydaje się oczywiste, że zmniejszona odpowiedź adaptacyjna układu naczyniowego mózgu sprawia, że jest on bardziej podatny na „obrażenia systemowe”, wynikające z zaburzenia ciśnienia krwi, zmienionej reologii lub niedotlenienia. Zjawisko to wpływa również na sposób leczenia wzmożonego ICP, w szczególności na stosowanie hiperwentylacji oraz farmakoterapię nadciśnienia tętniczego [15]. Zaproponowano kilka wskaźników umożliwiających ocenę efektywności mechanizmu autoregulacji przepływu krwi u pacjentów po urazie czaszkowo-mózgowym. Najczęściej stosowanym

z nich jest współczynnik reaktywności ciśnieniowej (PRx, *index of pressure reactivity*). Umożliwia on obliczenie optymalnych wartości ICP oraz CPP, których utrzymanie pozwala na utrzymanie adekwatnego CBF w zależności od sytuacji klinicznej oraz właściwej reaktywności naczyń mózgowych. Utrzymanie indywidualnie dopasowanych wartości CPP (CPP<sub>opt.</sub>) może poprawić wynik leczenia pacjentów z TBI [16].

#### OBRZĘK MÓZGU HYDROSTATYCZNY I Z PRZESUNIĘCIA CSF

W literaturze postuluje się związek obrzęku hydrostatycznego mózgu z gorszym rokowaniem pacjentów po TBI. Zjawisko to polega na przesączaniu znacznych ilości CSF przez wyściółkę komór do przestrzeni śródmiąższowej mózgu w reakcji na upośledzenie wchłaniania. W zdrowym organizmie większość CSF wchłania się do zatoki strzałkowej górnej przez kosmki pajęczynówki zgrupowane w ziarnistości pajęczynówki. Głównym czynnikiem odpowiedzialnym za wchłanianie CSF jest różnica ciśnień między wewnętrzną a zewnętrzną powierzchnią kosmka, czyli między ciśnieniem CSF w obrębie kosmka a ciśnieniem krwi w zatoce strzałkowej górnej. W warunkach fizjologicznych ta różnica ciśnień wynosi 3–4 mm Hg.

Wzrost oporu wchłaniania ( $R_{wchł}$ ), czyli oporu, jaki musi pokonać CSF, aby przejść przez kosmek, jest jedną z przyczyn prowadzących do poszerzenia układu komorowego, czyli rozwoju wodogłowia i obrzęku hydrostatycznego. Przepływ CSF poprzez kosmek opisuje wzór:  $F = (P_{pp} - P_{ss}) / R_{wchł}$ , gdzie F to przepływ CSF przez ścianę kosmka,  $P_{pp}$  to ciśnienie w przestrzeni podpajęczynówkowej w przybliżeniu równe ciśnieniu wewnątrz kosmka, a  $P_{ss}$  to ciśnienie w zatoce strzałkowej górnej. Z kolei opór wypływu jest pojęciem szerszym; jego składową jest zarówno opór wchłaniania, jak i opór, który musi pokonać CSF podczas przepływu przez przestrzeń podpajęczynówkową. Po urazie głowy najczęściej obserwuje się zwiększenie oporu wypływu, a nie tylko oporu wchłaniania. Typowym przykładem jest pourazowy krwotok podpajęczynówkowy. Początkowo krew blokuje nie tylko kosmki pajęczynówki, ale i zbiorniki

pajęczynówki, co może prowadzić do rozwoju ostrego wodogłowia obturacyjnego. Następnie, w trakcie uprzątnięcia wynaczynionej krwi, powstały włóknik powoduje zarośnięcie kosmków, przyczyniając się do rozwoju późnego wodogłowia komunikującego.

Krew umiejscowiona w zbiornikach pajęczynówki zwiększa ciśnienie w przestrzeni podpajęczynówkowej. Różnica ciśnień między wypełnionymi krwią zbiornikami pajęczynówki a przestrzeniami okołonaczyniowymi (Virchowa-Robina) powoduje przemieszczanie się CSF do miąższu mózgu [17–20]. Zjawisko to nosi nazwę obrzęku z przesunięcia CSF [17, 21, 22]. W pourazowym krwotoku podpajęczynówkowym usuwanie CSF z przestrzeni śródmiąższowej jest utrudnione [23], a jego gromadzenie się w miąższu mózgu upośledza metabolizm, wydłużając drogę dyfuzji tlenu i substancji odżywczych z naczyń do neuronów i upośledzając usuwanie toksycznych produktów ubocznych [24]. Obrzęk z przesunięcia CSF odgrywa ważną, choć niedocenianą rolę, w patofizjologii obrzęku mózgu i rozwoju wtórnego niedokrwienia OUN.

### LECZENIE PRZECIWBRZĘKOWE

Celami leczenia przeciwobrzękowego są poprawa przepływu krwi przez mózgowie, jego utlenowania, poprawa odpływu krwi żyłnej, zmniejszenie intensywności metabolizmu neuronów, a co za tym idzie — zapotrzebowania mózgu na substancje odżywcze, oraz zapobieżenie wzrostowi gradientu osmotycznego przez BBB [25, 26].

Istnieją farmakologiczne, nefarmakologiczne oraz inwazyjne sposoby leczenia pourazowego obrzęku mózgu, a dobór terapii zależy od stanu chorego. Do działań nefarmakologicznych zalicza się:

- uniesienie głowy chorego do poziomu 30° w celu zapewnienia właściwego odpływu krwi żyłnej [27];
- nadzór nad wentylacją (unikanie hipoksji — PaO<sub>2</sub> ~100 mm Hg oraz zapewnienie normokapnii);
- kontrolowaną hiperwentylację (hiperwentylacja w pierwszych 24 h po TBI oraz przedłużona hiperwentylacja pCO<sub>2</sub> < 25 mm Hg są przeciwskazane) [28];

- hipotermię terapeutyczną (choć w świetle obecnych zaleceń zastosowania tej metody u pacjentów po urazie czaszkowo-mózgowym się nie rekomenduje) [28].

Farmakologiczne sposoby leczenia polegają na stosowaniu substancji osmotycznie czynnych oraz leków zmniejszających aktywność metaboliczną OUN. Należą do nich:

- osmoterapia, płynotrapia i kontrola ciśnienia tętniczego;
- profilaktyka przeciwdrgawkowa;
- leczenie przeciwgorączkowe;
- przeciwdziałanie wzrostowi glikemii powyżej 180 mg/dl;
- analgesodacja i śpiączka farmakologiczna.
- Działania inwazyjne obejmują:
- kraniektomię odbarczającą (DC, *decompressive craniectomy*);
- DC w połączeniu z cysternostomią (czyli chirurgicznym otwarciem zbiorników podstawy oraz ich kilkudniowym drenażem).

Ze względu na złożoną etiologię obrzęku mózgu jego skuteczna terapia wymaga łączenia kilku sposobów leczenia przeciwobrzękowego. Celem tak zwanej terapii celowanej na CPP jest utrzymanie wartości ICP poniżej 22 mm Hg, a CPP — powyżej 60–70 mm Hg [28]. Co istotne, w świetle aktualnych badań wartości ICP przekraczające 20 mm Hg są bardziej szkodliwe niż spadki CPP poniżej 60 mm Hg [28–30].

Odporność uszkodzonego mózgowia na wzrastające ciśnienie wewnątrzczaszkowe nie jest jednak taka sama u wszystkich pacjentów. Wartość ICP, która prowadzi do zatrzymania przepływu krwi przez mózg, zależy od wielu czynników — zdolności różnych przestrzeni wewnątrzczaszkowych do kompensacji jego wzrostu, rodzaju urazu pierwotnego, rozległości uszkodzeń wtórnych oraz objętości mózgowia, która zmienia się z wiekiem pacjenta [31]. Docelowe wartości ICP u pacjentów po TBI wielokrotnie modyfikowano w ostatnich latach. Pierwotnie progową wartość ICP stanowiącą wskazanie do wdrożenia leczenia określono na podstawie analizy śmiertelności wśród pacjentów z ICH, opinii ekspertów oraz badań jednośrodkowych [31]. Obecnie wyznacza się ją na podstawie

badania kohortowego [32]. Utrzymanie ICP i CPP w zaproponowanych granicach pozwala na obniżenie śmiertelności pacjentów po TBI. Natomiast, jak wykazano w badaniach DECRA i RESCUEicp, obniżanie ICP poniżej ustalonej wartości, mimo przejściowej poprawy parametrów życiowych, nie poprawia końcowego efektu leczenia mierzonego jako stan neurologiczny i jakość życia po urazie czaszkowo-mózgowym [33, 34].

### Osmoterapia — mannitol i HTS

#### Mannitol

Wodny roztwór mannitolu (15% i 20%) jest lekiem stosowanym w leczeniu pourazowego obrzęku mózgu („złoty standard”). Istnieje kilka mechanizmów przeciwobrzękowego działania mannitolu.

Mannitol wytwarza gradient osmotyczny w BBB; nie przenikając przez nieuszkodzoną BBB, zwiększa osmolalność osocza w stosunku do płynu przestrzeni pozanaczyniowej (śródmiażdżowej oraz wewnątrzkomórkowej). Dożylnie podanie mannitolu zwiększa zatem gradient osmotyczny między przestrzenią pozanaczyniową i wewnątrznaczyniową, prowadząc do przemieszczenia wody z mózgu do światła naczyń krwionośnych. Należy zauważyć, że ów korzystny osmotyczny efekt działania mannitolu utrzymuje się jedynie w przypadku zachowanej szczelności BBB, albowiem gdy jest ona uszkodzona, cząsteczki mannitolu przenikają także do przestrzeni międzykomórkowej, zwiększając również jej osmolalność. W rezultacie może dojść do przenikania cząsteczek wody ze światła naczyń krwionośnych do przestrzeni pozanaczyniowej i nasilenia obrzęku mózgu — jest to tak zwany efekt z odbicia. Zjawisko to nie jest obojętne dla chorego i istnieją dowody świadczące o szkodliwości mannitolu podczas dłuższego stosowania, szczególnie w przypadku stanów naruszających ciągłość BBB. Aby zapobiec kumulowaniu się mannitolu w ustroju, zaleca się podawanie go nie w ciągłym wlewie dożylnym, a kilkakrotnie w ciągu doby w powolnych wlewach [26].

Zgodnie z hemodynamicznym mechanizmem działania przeciwobrzękowe właściwości mannitolu wynikają z jego zdolności do zmniejszania lepkości krwi. Mannitol poprawia właściwości

reologiczne krwi w wyniku rozcieńczenia osocza, zwiększenia elastyczności erytrocytów i zmniejszenia obrzęku śródbłonna [35]. Zmniejszenie lepkości krwi prowadzi do wzrostu CBF i zmniejszenia wewnątrzmożgowej objętości krwi (CBV, *cerebral blood volume*), wtórnie do odruchowego zwężenia naczyń mózgowia z powodu zwiększonego przepływu. Przyjmuje się, że ten efekt działania przeciwobrzękowego dominuje w początkowym okresie po podaniu mannitolu, zanim powstały gradient osmotyczny wymusi zmniejszenie zawartości wody w przestrzeni pozanaczyniowej mózgowia.

Mannitol wykazuje również działanie diuretyczne. Nie tylko zatem „wyciąga” wodę z przestrzeni zewnątrznaczyniowej, ale również przyspiesza jej usuwanie. Przedłużone i niezbilansowane jego stosowanie może prowadzić do odwodnienia i przednerkowej niewydolności nerek (jest względnie przeciwwskazany u pacjentów z hipowolemią) [36, 37]. Dlatego też podczas stosowania mannitolu konieczne jest monitorowanie osmolalności osocza. Zbyt szybka podaż tego leku działa kardiotoksycznie, może powodować niekorzystne następstwa — w wyniku przejściowej początkowej hiperwolemii może doprowadzić do niewydolności serca, obrzęku płuc, zwłaszcza u osób starszych [38]. Ponadto mannitol jest zmiataczem wolnych rodników i hamuje apoptozę [39].

Działania niepożądane mannitolu obejmują: zaburzenia gospodarki elektrolitowej (sodowej, potasowej), kwasicę metaboliczną, zaostrzenie niewydolności serca i obrzęk płuc wskutek przejściowej hiperwolemii bezpośrednio po podaniu, hipotensję w wyniku diurezy osmotycznej, a także zakrzepowe zapalenie żyły w miejscu podania oraz martwicę skóry, gdy dojdzie do przedostania się mannitolu poza światło naczynia [38].

Skuteczność dołączenia diuretyków pętlowych w celu wzmocnienia działania przeciwobrzękowego mannitolu u pacjentów po urazie czaszkowo-mózgowym pozostaje dyskusyjna [25]. Zbyt nasilona diureza u pacjenta po urazie czaszkowo-mózgowym może wywołać skutek przeciwny do oczekiwanego, powodując istotny spadek wolemii i prowadząc do niedokrwienia OUN poprzez obniżenie CPP.



### Hipertoniczny roztwór NaCl

Innym środkiem osmotycznie czynnym stosowanym w osmoterapii obrzęku mózgu jest hipertoniczny roztwór NaCl (HTS, *hypertonic saline*). Główny mechanizm przeciwobrzękowego działania HTS polega na nasileniu gradientu osmotycznego przez BBB oraz zwiększeniu ruchu cząsteczek wody z przestrzeniach wewnątrzkomórkowej i śródmiąższowej do wewnątrznaczyniowej.

Hipertoniczny roztwór NaCl optymalizuje krążenie mózgowe:

- zwiększa objętość osocza;
- rozszerza naczynia mózgowe;
- zapobiega hipoperfuzji mózgowia i skurczowi naczyniowemu;
- poprawia przepływ krwi przez mózg i zaopatrzenie OUN w tlen [38–41].

Dodatkowo HTS wykazuje działanie immunomodulujące (tłumi aktywację neutrofilów i zmienia profil odpowiedzi układu odpornościowego na przeciwdziałalny) oraz neurooprotekcyjne (obniża zewnątrzkomórkowe stężenie glutamianu i przeciwdziała procesowi neurotoksyczności zależnej od glutamianu) [38, 42].

Chemiczne i fizyczne właściwości roztworu NaCl są korzystne, albowiem jego jonowy charakter i wynoszący blisko 1 współczynnik odbicia sodu wykluczają przechodzenie roztworu przez nieuszkodzoną BBB.

Lek ten jest dostępny w stężeniach od 3% do 23,4%. Zastosowanie hipertonicznego roztworu chlorku sodu, w celu prowadzenia osmoterapii obrzęku mózgu, wymaga założenia wkłucia centralnego, monitorowania natremii oraz osmolalności osocza. Wskazań, dawkowania ani czasu podawania HTS nie określono jednoznacznie. Metodologia badań klinicznych jest zróżnicowana, dlatego ich porównanie jest mało wiarygodne, a ich główną wadą pozostaje mała liczba pacjentów.

Nie ma badań, w których by jednoznacznie wskazano, który z dwóch osmolitów — mannitol czy HTS — działa lepiej w pourazowym obrzęku mózgu. Obecnie częściej stosuje się roztwór mannitolu, podając go w powolnych wlewach dożylnych co kilka godzin. Tym niemniej istnieją

doniesienia sugerujące, że efekt zastosowania HTS jest silniejszy i utrzymuje się dłużej niż przeciwobrzękowe działanie mannitolu [43]. W niedawnej analizie trzech prospektywnych badań kohortowych stwierdzono, że ciągły, trwający co najmniej 24 godziny i przeprowadzany pod kontrolą natremii wlew dożylny HTS jest korzystniejszy niż wlew przerywany, owocując poprawą przeżywalności pacjentów po urazie czaszkowo-mózgowym [44]. Niebawem rozpocznie się duże badanie prospektywne służące ocenie skuteczności i bezpieczeństwa ciągłego wlewu HTS u pacjentów z TBI (*COBI [Continuous hyperosmolar therapy for traumatic Brain-Injured patients] trial*) [45].

Działania niepożądane HTS obejmują: hipernatremię, centralną mielinozę mostu (w wyniku zbyt szybkiego wzrostu stężenia sodu), zwiększoną tendencję płytek krwi do agregacji, wydłużenie czasów krzepnięcia krwi, kwasicę hiperchloremiczną i hipokaliemię [25, 26].

### Steroidoterapia

Stosowanie glikokortykosteroidów w celu zmniejszenia pourazowego obrzęku mózgu nie przynosi korzyści. Dowiedzono tego już w latach 80. ubiegłego wieku, prezentując wyniki oparte na badaniach prospektywnych. Wyniki te powtórzono w badaniu CRASH, w którym odnotowano zwiększenie śmiertelności, zwłaszcza w 2 pierwszych tygodniach, po zastosowaniu metyloprednizolonu u chorych po TBI. Zjawisko to jest tłumaczone niekorzystnym wpływem glikokortykosteroidów na gospodarkę węglowodanową (hiperglikemia indukowana steroidami pogorsza rokowania oraz zwiększa śmiertelność pacjentów po TBI), krzepnięcie (steroidy działają prozakrzepowo, czego następstwem jest gorsze rokowanie), układ odpornościowy (steroidy przyczyniają się do zwiększenia ryzyka infekcji) oraz metabolizm komórki (hiperglikemia w warunkach zmniejszonego dowozu tlenu po TBI, sprzyja wzrostowi stężenia mleczanu i powoduje narastanie kwasicy, co dodatkowo uszkadza komórki nerwowe). Niewielki wpływ na obrzęk cytotoksyczny oraz znaczące działania niepożądane przemawiają na ich niekorzyść [46–48].

### Kraniektomia obarczająca

Wykonanie DC poprzez stworzenie nowej przestrzeni poza jamą czaszki dla zwiększającego swoją objętość mózgu skutecznie obniża ICP. Spadek ICP poprawia CPP a tym samym — CBF. Z jednej strony, CPP i ICP nie odgrywają żadnej roli podczas tworzenia się obrzęku cytotoksycznego, a zatem wykonanie kraniektomii wydawałoby się nie mieć sensu [4], jednak, z drugiej strony, kraniektomia poprawia perfuzję mózgową poprzez obniżenie ciśnienia śródczaszkowego, a zatem wykonanie jej na wczesnym etapie niedokrwienego uszkodzenia BBB jest uzasadnione, gdy bariera ta pozostaje nienaruszona [13]. Ponadto wykonanie kraniektomii w późnym etapie, w fazie obrzęku naczynioruchowego, prowadzi do obniżenia ICP i zwiększenia CPP, czego rezultatem jest przyspieszenie tworzenia się obrzęku naczynioruchowego [14]. Warto również zwrócić uwagę, że w fazie obrzęku naczynioruchowego CPP jest decydującym czynnikiem wpływającym na tworzenie się obrzęku.

Zastosowanie DC u pacjentów po TBI z opornym na leczenie nadciśnieniem wewnątrzczaszkowym skraca czas ich pobytu na oddziale intensywnej terapii oraz okres mechanicznej wentylacji [33]. Zastosowanie DC w pourazowym obrzęku mózgu jako leczenia ostatniej szansy u pacjentów opornych na leczenie przeciwobrzękowe obniża śmiertelność [34]. Jednakże większość chorych, którzy przeżyją, będzie obciążona trwałymi deficytami neurologicznymi (do stanu wegetatywnego włącznie).

W standardach postępowania istnieją wskazania do operacji krwiałków wewnątrzczaszkowych uwzględniające wielkość krwiałka, przemieszczenie linii środkowej i stan pacjenta, ale ich omówienie wykracza za założenia tej pracy. W niniejszym artykule skupiono się tylko na wykonaniu kraniektomii z powodu pourazowego obrzęku mózgu. Z kolei wskazania do tego zabiegu można podzielić na te, które kwalifikują chorych do pierwotnej lub wtórnej DC.

Pierwotną DC (kraniektomię wykonaną bezpośrednio po operacji usunięcia krwiałka wewnątrzczaszkowego podczas tego samego znieczulenia) należy rozważyć:

- po ewakuacji krwiałka wewnątrzczaszkowego, jeżeli mózg brzęknie i wydostaje się poza blaszkę wewnętrzną kości pokrywy czaszki;

- jeśli przedoperacyjnie istnieją radiologiczne przesłanki wysokiego ryzyka postępującego obrzęku mózgu po operacji, na przykład współistnienie stłuczenia mózgu, krwiałk śródmózgowy (ICH, *intracranial haemorrhag*);
- u pacjentów ze stłuczeniami mózgu albo ICH, z towarzyszącym efekt masy (> 5 mm), u których same stłuczenia albo ICH nie będą usuwane;
- w przypadku opornego na leczenie farmakologicznego pourazowego obrzęku mózgu.

Wtórą DC (jako etap leczenia pourazowego obrzęku mózgu opornego na leczenie farmakologiczne u pacjenta po przebytej kraniektomii z powodu krwiałka wewnątrzczaszkowego) wykonuje się, gdy u pacjenta po przebytej kraniektomii w okresie okołoperacyjnym jest obserwowane pogorszenie stanu świadomości (spadek w skali Glasow [GCS, *Glasgow Coma Scale*] o > 2 pkt.), a w badaniu tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) głowy progresja radiologiczna (narastanie efektu masy) wywołana opornym na leczenie farmakologiczne obrzękiem mózgu.

Kraniektomii odbarczającej nie zaleca się w przypadku krwiałków nadoponowych (EDH, *epidural haematoma*). Nie jest natomiast jasne, czy wykonanie pierwotnej DC po usunięciu ostrego krwiałka podtwardówkowego (ASDH, *acute subdural haematoma*), gdy mózg jest wyraźnie obrzęknięty, ale nie wybrzusza się, przynosi pacjentowi dodatkowe korzyści. Każdorazowo DC powinna towarzyszyć plastyka oponowo-powięziowa [49, 50].

Kraniektomia odbarczająca musi być rozległa, tj. w świetle obecnych zaleceń mieć wymiary nie mniejsze niż 12 × 15 cm lub średnicę nie mniejszą niż 15 cm i obejmować okolice czołową, skroniową i ciemieniową. Zbyt małe odbarczenie może być przyczyną jatrogenego wklinowania mózgowia i w rezultacie doprowadzić do niedokrwienia z wtórnym ukrwotoczeniem mózgu w miejscach uciśniętych przez brzegi otworu [51].

### Cysternostomia

Cysternostomia to nowa metoda chirurgiczna stosowana w leczeniu pourazowego obrzęku mózgu. Zabieg ten polega na otwarciu zbiorników

pajęczynówki podstawy mózgu (ciśnienie panujące w przestrzeni podpajęczynówkowej wyrównuje się z ciśnieniem atmosferycznym).

Fizjologicznie CSF znajdujący się w przestrzeni okołonaczyniowej może swobodnie przenikać do przestrzeni śródmiaższowej mózgu i w odwrotnym kierunku do przestrzeni podpajęczynówkowej. Zjawisko to reguluje dystrybucję substancji odżywczych, cząsteczek sygnałowych w przestrzeniach płynowych OUN oraz usuwanie zbędnych produktów przemiany materii z przedziału śródmiaższowego. Postuluje się, że układ tych przestrzeni jest odpowiednikiem układu limfatycznego, którego narządów (naczynia limfatyczne, węzły chłonne) nie ma w OUN — tak zwany układ glimfatyczny — i odgrywa istotną rolę w patofizjologii wielu chorób OUN [52].

Podstawą idei cysternostomii jest założenie, że większości przypadków TBI towarzyszy pourazowe krwawienie podpajęczynówkowe [53]. Obecna w przestrzeni podpajęczynówkowej skrzepła krew blokuje fizjologiczne drogi drenażu CSF i tym samym powoduje wzrost ciśnienia w zbiornikach pajęczynówki, co kreuje gradient ciśnienia w kierunku miąższu i wymusza ruch CSF poprzez okołonaczyniowe przestrzenie Virchowa-Robina [22]. Chirurgiczne otwarcie zbiorników podstawy oraz pozostawienie w nich drenu umożliwia ich odblokowanie i zmniejszenie pourazowego obrzęku mózgu. Brakuje jednak randomizowanych badań kontrolnych umożliwiających ocenę skuteczności cysternostomii w leczeniu pourazowego obrzęku mózgu — dotychczasowe doniesienia dotyczące tej techniki pochodzą z badań nierandomizowanych i analizy przypadków klinicznych [54–57].

### Terapia „Lund”

Nową koncepcję opieki nad pacjentami po urazach czaszkowo-mózgowych przedstawiła grupa badaczy z Uniwersytetu w Lund. Zgodnie z ich założeniami istnieją dwa główne cele terapii. Pierwszy skupia się na ochronie przed obrzękiem mózgu poprzez ograniczenie przesunięcia wody z naczyń włosowatych do miąższu mózgu. W drugim natomiast zakłada się poprawę przepływu krwi

w mikrokrażeniu mózgowym, nie dopuszczając do obkurczania naczyń OUN.

Przeciwdziałanie obrzękowi polega na utrzymaniu prawidłowego ciśnienia osmotycznego. Aby osiągnąć ten cel, w protokole z Lund zaleca się stosowanie wielokrotnych wlewów ludzkich albumin (w celu utrzymania prawidłowego stężenia albumin w surowicy) i transfuzji krwi (w celu utrzymania prawidłowego stężenia hemoglobiny). Dąży się do utrzymania normowolemii, tolerując ewentualną nieznacznie hipowolemię będącą następstwem leczenia moczopędnego. W celu obniżenia ciśnienia hydrostatycznego w kapilarach mózgowych średnie ciśnienie tętnicze należy utrzymać na poziomie fizjologicznym, odpowiednim dla wieku pacjenta. W tym celu stosuje się takie leki, jak metoprolol, klonidyna, tiopental i dihydroergotamina, starając się selektywnie zwęzić naczynia przedwłośniczkowe. Dihydroergotamina zwęża również żyły mózgowia, zmniejszając tym samym wewnątrzczaszkową objętość krwi.

W myśl teorii z Lund dąży się do utrzymania CPP w granicach 60–70 mm Hg przy prawidłowym ICP. Jednakże, jeżeli ICP jest podwyższone, a powyższe terapie zmniejszające obrzęk mózgu pozostają nieskuteczne, to akceptowalne jest utrzymanie CPP w granicach 50 mm Hg (u dzieci 40 mm Hg). Leków działających inotropowo dodatnio, takich jak dobutamina, unika się, gdyż zwiększają one wewnątrzczaszkową objętość krwi, rozszerzając naczynia za pośrednictwem receptorów  $\beta_2$ . Leki zwężające naczynia krwionośne, takie jak noradrenalina, są przeciwwskazane, ponieważ doprowadzają do niedokrwienia mózgowia, bo — oddziałując na receptor alfa — zwężają naczynia włosowate.

Terapia z Lund budzi kontrowersje. Badanie z użyciem powyższego protokołu jest małe, nierandomizowane (53 pacjentów w grupie leczonej) i zawiera „historyczną” grupę kontrolną, którą stanowiło 38 chorych leczonych w latach 1982–1986. W 6-miesięcznej katamniezie zaobserwowano zmniejszenie śmiertelności oraz znaczną poprawę stanu neurologicznego pacjentów [58–60]. Jak dotąd brakuje dużych, randomizowanych badań przemawiających na korzyść stosowania powyższej terapii.



**FINANSOWANIE**

Niniejsza praca została wsparta przez grant z Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (działalność statutowa) Projektu ID: 502-03/1-121-03/502-14-228. Fundator nie miał żadnej roli w projektowaniu badania, decyzji o opublikowaniu i przygotowaniu manuskryptu.

**PIŚMIENNICTWO**

- Starling EH. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J Physiol.* 1896; 19(4): 312–326, doi: [10.1113/jphysiol.1896.sp000596](#), indexed in Pubmed: [16992325](#).
- Go KG. The normal and pathological physiology of brain water. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 1997; 23: 47–142, indexed in Pubmed: [9075471](#).
- Simard JM, Kent T, Chen M, et al. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neurol.* 2007; 6(3): 258–268, doi: [10.1016/s1474-4422\(07\)70055-8](#).
- Hawkins BT, Davis TP. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacol Rev.* 2005; 57(2): 173–185, doi: [10.1124/pr.57.2.4](#), indexed in Pubmed: [15914466](#).
- Marmarou A. A review of progress in understanding the pathophysiology and treatment of brain edema. *Neurosurg Focus.* 2007; 22(5): E1, indexed in Pubmed: [17613227](#).
- Yang GY, Chen SF, Kinouchi H, et al. Edema, cation content, and ATPase activity after middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke.* 1992; 23(9): 1331–1336, doi: [10.1161/01.str.23.9.1331](#), indexed in Pubmed: [1325690](#).
- Chen M, Dong Y, Simard JM. Functional coupling between sulfonyleurea receptor type 1 and a nonselective cation channel in reactive astrocytes from adult rat brain. *J Neurosci.* 2003; 23(24): 8568–8577, indexed in Pubmed: [13679426](#).
- Chen M, Simard J. Cell swelling and a nonselective cation channel regulated by internal Ca<sup>2+</sup> and ATP in native reactive astrocytes from adult rat brain. *J Neurosci.* 2001; 21(17): 6512–6521, doi: [10.1523/jneurosci.21-17-06512.2001](#), indexed in Pubmed: [11517240](#).
- Simard JM, Chen M, Tarasov KV, et al. Newly expressed SUR1-regulated NC(Ca-ATP) channel mediates cerebral edema after ischemic stroke. *Nat Med.* 2006; 12(4): 433–440, doi: [10.1038/nm1390](#), indexed in Pubmed: [16550187](#).
- Stiefel MF, Marmarou A. Cation dysfunction associated with cerebral ischemia followed by reperfusion: a comparison of microdialysis and ion-selective electrode methods. *J Neurosurg.* 2002; 97(1): 97–103, doi: [10.3171/jns.2002.97.1.0097](#), indexed in Pubmed: [12134939](#).
- Betz AL, Ennis SR, Schielke GP, et al. Blood-to-brain sodium transport in ischemic brain edema. *Adv Neurol.* 1990; 52: 73–80, indexed in Pubmed: [2168671](#).
- Young W, Rappaport ZH, Chalif DJ, et al. Regional brain sodium, potassium, and water changes in the rat middle cerebral artery occlusion model of ischemia. *Stroke.* 1987; 18(4): 751–759, doi: [10.1161/01.str.18.4.751](#), indexed in Pubmed: [3603602](#).
- Klatzo I. Pathophysiological aspects of brain edema. *Acta Neuropathol.* 1987; 72(3): 236–239, doi: [10.1007/bf00691095](#), indexed in Pubmed: [3564903](#).
- Jaillard A, Cornu C, Durieux A, et al. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. The MAST-E study. MAST-E Group. *Stroke.* 1999; 30(7): 1326–1332, doi: [10.1161/01.str.30.7.1326](#), indexed in Pubmed: [10390303](#).
- Bouma GJ, Muizelaar JP. Cerebral blood flow, cerebral blood volume, and cerebrovascular reactivity after severe head injury. *J Neurotrauma.* 1992; 9(Suppl 1): 333–348, indexed in Pubmed: [1588625](#).
- Roh D, Soojin P. Brain multimodality monitoring: updated perspectives. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016; 16(6): 56, indexed in Pubmed: [27095434](#).
- Thrane AS, Rangroo Thrane V, Nedergaard M. Drowning stars: reassessing the role of astrocytes in brain edema. *Trends Neurosci.* 2014; 37(11): 620–628, doi: [10.1016/j.tins.2014.08.010](#), indexed in Pubmed: [25236348](#).
- Iliff JJ, Nedergaard M. Is there a cerebral lymphatic system? *Stroke.* 2013; 44(6 Suppl 1): S93–S95, doi: [10.1161/STROKEAHA.112.678698](#), indexed in Pubmed: [23709744](#).
- Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science.* 2013; 342(6156): 373–377, doi: [10.1126/science.1241224](#), indexed in Pubmed: [24136970](#).
- Yang L, Kress BT, Weber HJ, et al. Evaluating glymphatic pathway function utilizing clinically relevant intrathecal infusion of CSF tracer. *J Transl Med.* 2013; 11: 107, doi: [10.1186/1479-5876-11-107](#), indexed in Pubmed: [23635358](#).
- Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid  $\beta$ . *Sci Transl Med.* 2012; 4(147): 147ra111, doi: [10.1126/scitranslmed.3003748](#), indexed in Pubmed: [22896675](#).
- Cherian I, Beltran M, Kasper EM, et al. Exploring the Virchow-Robin spaces function: a unified theory of brain diseases. *Surg Neurol Int.* 2016; 7(Suppl 26): S711–S714, doi: [10.4103/2152-7806.192486](#), indexed in Pubmed: [27857861](#).
- Iliff JJ, Chen M, Plog B, et al. Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury. *J Neurosci.* 2014; 34(49): 16180–16193, doi: [10.1523/JNEUROSCI.3020-14.2014](#), indexed in Pubmed: [25471560](#).
- Scallan J, Huxley VH, Korthuis RJ. Capillary fluid exchange: regulation, functions, and pathology. *Morgan & Claypool life sciences.* San Rafael, 2010. indexed in Pubmed: [21452435](#).
- Raslan A, Bhardwaj A. Medical management of cerebral edema. *Neurosurgical Focus.* 2007; 22(5): 1–12, doi: [10.3171/foc.2007.22.5.13](#).
- Rabinstein AA. Treatment of cerebral edema. *Neurologist.* 2006; 12(2): 59–73, doi: [10.1097/01.nrl.0000186810.62736.f0](#), indexed in Pubmed: [16534443](#).
- Feldman Z, Kanter MJ, Robertson CS, et al. Effect of head elevation on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and cerebral blood flow in head-injured patients. *J Neurosurg.* 1992; 76(2): 207–211, doi: [10.3171/jns.1992.76.2.0207](#), indexed in Pubmed: [1730949](#).
- Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition. *Neurosurgery.* 2017; 80(1): 6–15, doi: [10.1227/NEU.0000000000001432](#), indexed in Pubmed: [27654000](#).
- Unterberg AW, Kienning KL, Härtl R, et al. Multimodal monitoring in patients with head injury: evaluation of the effects of treatment on cerebral oxygenation. *J Trauma.* 1997; 42(5 Suppl): 32–37, doi: [10.1097/00005373-199705001-00006](#), indexed in Pubmed: [9191693](#).
- Juul N, Morris GF, Marshall SB, et al. Intracranial hypertension and cerebral perfusion pressure: influence on neurological deterioration and outcome in severe head injury. The Executive Committee of the International Selfotel Trial. *J Neurosurg.* 2000; 92(1): 1–6, doi: [10.3171/jns.2000.92.1.0001](#), indexed in Pubmed: [10616075](#).
- Myburgh JA. Intracranial pressure thresholds in severe traumatic brain injury: pro. *Intensive Care Med.* 2018; 44(8): 1315–1317, doi: [10.1007/s00134-018-5264-z](#), indexed in Pubmed: [29978389](#).
- Sorrentino E, Diedler J, Kaspröwicz 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](#), indexed in Pubmed: [21964774](#).
- Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, et al. DECRA Trial Investigators, Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2011; 364(16): 1493–1502, doi: [10.1056/NEJMoa1102077](#), indexed in Pubmed: [21434843](#).

34. Hutchinson PJ, Kolias AG, Timofeev IS, et al. RESCUEicp Trial Collaborators. Trial of decompressive craniectomy for traumatic intracranial hypertension. *N Engl J Med*. 2016; 375(12): 1119–1130, doi: [10.1056/NEJMoa1605215](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1605215), indexed in Pubmed: [27602507](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27602507/).
35. Burke AM, Quest DO, Chien S, et al. The effects of mannitol on blood viscosity. *J Neurosurg*. 1981; 55(4): 550–553, doi: [10.3171/jns.1981.55.4.0550](https://doi.org/10.3171/jns.1981.55.4.0550), indexed in Pubmed: [6792325](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6792325/).
36. Boone MD, Oren-Grinberg A, Robinson TM, et al. Mannitol or hypertonic saline in the setting of traumatic brain injury: what have we learned? *Surg Neurol Int*. 2015; 6: 177, doi: [10.4103/2152-7806.170248](https://doi.org/10.4103/2152-7806.170248), indexed in Pubmed: [26673517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26673517/).
37. Rangel-Castilla L, Rangel-Castillo L, Gopinath S, et al. Management of intracranial hypertension. *Neurol Clin*. 2008; 26(2): 521–541, x, doi: [10.1016/j.ncl.2008.02.003](https://doi.org/10.1016/j.ncl.2008.02.003), indexed in Pubmed: [18514825](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18514825/).
38. Shawkat H, Westwood MM, Mortimer A. Mannitol: a review of its clinical uses. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*. 2012; 12(2): 82–85, doi: [10.1093/bjaceaccp/mkr063](https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkr063).
39. André P, Villain F. Free radical scavenging properties of mannitol and its role as a constituent of hyaluronic acid fillers: a literature review. *Int J Cosmet Sci*. 2017; 39(4): 355–360, doi: [10.1111/ics.12386](https://doi.org/10.1111/ics.12386), indexed in Pubmed: [28027572](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28027572/).
40. Bentsen G, Breivik H, Lundar T, et al. Hypertonic saline (7.2%) in 6% hydroxyethyl starch reduces intracranial pressure and improves hemodynamics in a placebo-controlled study involving stable patients with subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2006; 34(12): 2912–2917, doi: [10.1097/01.CCM.0000245665.46789.7C](https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000245665.46789.7C), indexed in Pubmed: [17075367](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17075367/).
41. Bentsen G, Stubhaug A, Eide PK. Differential effects of osmotherapy on static and pulsatile intracranial pressure. *Crit Care Med*. 2008; 36(8): 2414–2419, doi: [10.1097/CCM.0b013e318180fe04](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318180fe04), indexed in Pubmed: [18596629](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18596629/).
42. Al-Rawi PG, Zygun D, Tseng MY, et al. Cerebral blood flow augmentation in patients with severe subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*. 2005; 95: 123–127, doi: [10.1007/3-211-32318-x\\_27](https://doi.org/10.1007/3-211-32318-x_27), indexed in Pubmed: [16463835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16463835/).
43. Mangat HS, Chiu YL, Gerber LM, et al. 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](https://doi.org/10.3171/2014.10.JNS132545), indexed in Pubmed: [25380107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25380107/).
44. Asehounne K, Lasocki S, Seguin P, et al. ATLANREA group, COBI group. Association between continuous hyperosmolar therapy and survival in patients with traumatic brain injury — a multicentre prospective cohort study and systematic review. *Crit Care*. 2017; 21(1): 328, doi: [10.1186/s13054-017-1918-4](https://doi.org/10.1186/s13054-017-1918-4), indexed in Pubmed: [29282104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29282104/).
45. Roquilly A, Lasocki S, Moyer JD, et al. COBI group. COBI (COntinuous hyperosmolar therapy for traumatic Brain-Injured patients) trial protocol: a multicentre randomised open-label trial with blinded adjudication of primary outcome. *BMJ Open*. 2017; 7(9): e018035, doi: [10.1136/bmjopen-2017-018035](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018035), indexed in Pubmed: [28947465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28947465/).
46. Edwards P, Arango M, Balica L, et al. CRASH Trial Collaborators. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury—outcomes at 6 months. *Lancet*. 2005; 365(9475): 1957–1959, doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)66552-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66552-X), indexed in Pubmed: [15936423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15936423/).
47. Murayi R, Chittiboina P. Glucocorticoids in the management of peritumoral brain edema: a review of molecular mechanisms. *Childs Nerv Syst*. 2016; 32(12): 2293–2302, doi: [10.1007/s00381-016-3240-x](https://doi.org/10.1007/s00381-016-3240-x), indexed in Pubmed: [27613642](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27613642/).
48. Jooma R. Dexamethasone and the serious head injury. *Br J Neurosurg*. 1987; 1(4): 400–403, doi: [10.3109/02688698708999630](https://doi.org/10.3109/02688698708999630), indexed in Pubmed: [3268138](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3268138/).
49. Kolias AG, Viaroli E, Rubiano AM, et al. The current status of decompressive craniectomy in traumatic brain injury. *Curr Trauma Rep*. 2018; 4(4): 326–332, doi: [10.1007/s40719-018-0147-x](https://doi.org/10.1007/s40719-018-0147-x), indexed in Pubmed: [30473990](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30473990/).
50. Hutchinson PJ, Kolias A, Tajsic T, et al. Consensus statement from the International Consensus Meeting on the Role of Decompressive Craniectomy in the Management of Traumatic Brain Injury. *Acta Neurochir*. 2019; 161(7): 1261–1274, doi: [10.1007/s00701-019-03936-y](https://doi.org/10.1007/s00701-019-03936-y).
51. Jiang JiY, 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](https://doi.org/10.1089/neu.2005.22.623), indexed in Pubmed: [15941372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15941372/).
52. Plog BA, Nedergaard M. The glymphatic system in central nervous system health and disease: past, present, and future. *Annu Rev Pathol*. 2018; 13: 379–394, doi: [10.1146/annurev-pathol-051217-111018](https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-051217-111018), indexed in Pubmed: [29195051](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29195051/).
53. Giammattei L, Messerer M, Cherian I, et al. Current perspectives in the surgical treatment of severe traumatic brain injury. *World Neurosurg*. 2018; 116: 322–328, doi: [10.1016/j.wneu.2018.05.176](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.05.176), indexed in Pubmed: [29864566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29864566/).
54. Cherian I, Yi G, Munakomi S. Cisternostomy: replacing the age old decompressive hemicraniectomy? *Asian J Neurosurg*. 2013; 8(3): 132–138, doi: [10.4103/1793-5482.121684](https://doi.org/10.4103/1793-5482.121684), indexed in Pubmed: [24403955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24403955/).
55. Masoudi MS, Rezaee E, Hakiminejad H, et al. Cisternostomy for management of intracranial hypertension in severe traumatic brain injury: case report and literature review. *Bull Emerg Trauma*. 2016; 4(3): 161–164, indexed in Pubmed: [27540551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27540551/).
56. Cherian I, Bernardo A, Grasso G. Cisternostomy for traumatic brain injury: pathophysiologic mechanisms and surgical technical notes. *World Neurosurg*. 2016; 89: 51–57, doi: [10.1016/j.wneu.2016.01.072](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.01.072), indexed in Pubmed: [26851743](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26851743/).
57. Grasso G. Surgical treatment for traumatic brain injury: is it time for reappraisal? *World Neurosurg*. 2015; 84(2): 594, doi: [10.1016/j.wneu.2015.01.043](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.01.043), indexed in Pubmed: [26256307](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26256307/).
58. Asgeirsson B, Grände PO, Nordström CH. A new therapy of post-trauma brain oedema based on haemodynamic principles for brain volume regulation. *Intensive Care Med*. 1994; 20(4): 260–267, doi: [10.1007/bf01708961](https://doi.org/10.1007/bf01708961), indexed in Pubmed: [8046119](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8046119/).
59. Eker C, Asgeirsson B, Grände PO, et al. Improved outcome after severe head injury with a new therapy based on principles for brain volume regulation and preserved microcirculation. *Crit Care Med*. 1998; 26(11): 1881–1886, doi: [10.1097/00003246-199811000-00033](https://doi.org/10.1097/00003246-199811000-00033), indexed in Pubmed: [9824083](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9824083/).
60. Naredi S, Edén E, Zäll S, et al. A standardized neurosurgical neurointensive therapy directed toward vasogenic edema after severe traumatic brain injury: clinical results. *Intensive Care Med*. 1998; 24(5): 446–451, doi: [10.1007/s001340050594](https://doi.org/10.1007/s001340050594), indexed in Pubmed: [9660259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9660259/).