


Päivi Tanskanen

Erikoislääkäri, Neuroanestesian ja -tehohoidon erityispätevyys
Töölön sairaala, Neurokirurginen Teho- ja valvontaosasto, HYKS
paivi.tanskanen@hus.fi

Aikuisen aivovammapotilaan neurotehohoito

Tehohoitoa tai tehovalvontaa tarvitsevat aivovammapotilaat, joiden tajunnan taso on alentunut tai joilla on merkittävä intrakraniaalinen muutos. Aivovamma on monimutkainen ja jopa koko elimistön tasapainoonkin vaikuttava vamma. Aivovammat eivät ole keskenään samanlaisia, ja tavoite onkin kohdentaa hoitoa yksilöllisesti – potilaan ja vamman laadun mukaan.



Aivovammapotilaiden profiili on muuttunut länsimaissa kaksi-huippuiseksi: nuorten korkeae-nergisissä onnettomuuksissa aivovamman saaneiden osuus on vähenemässä ja ikääntyneiden (usein antikoagulantteja tai antitromboottista lääkitystä käyttävien) kaatumis/putoamista-paukset lisääntymässä. Ennuste huononee lähes lineaarisesti Glasgow'n kooma-asteikon pistemäärän laskiessa ja/tai iän noustessa. Suomessa teho-osastolla hoidettujen vaikean aivovamman saaneiden nuorten potilaiden 12 kuukauden mortaliteetti on vähentynyt 2000-luvulla, mutta vanhemmilla potilailla näin ei ole käynyt (2).

Neurotehohoidon perusta on primääri- ja sekundäärivaurion käsite. Primäärivaurio tapahtuu peruuttamattomasti vammahetkellä ja käynnistää moninaisia solutason tapahtumaketjuja, jotka johtavat tuntien, päivien ja viikkojen kuluessa

Kuva 1. Potilaalla Licoxin aivohappimittari (vihreä), aivolämpömittari (sininen) ja ICP-mittari (ohut valkoinen). Lisäksi erillinen ventrikulostomia EVD (paksumpi valkoinen letku).

sekundäärivaurioon. Sekundäärivauriota puolestaan pahentavat hypoksia, hypotensio, korkea ICP, kouristukset, hypo- ja hyperkarbia, hypo- ja hyperglykemia, kuume, anemia, hyytymishäiriöt ja hyponatremia. Jopa 42 %:lla potilaista kontuusiohemorragia lisääntyy seurannassa, ja lähes 40 % keskivaikean tai vaikean aivovamman saaneista potilaista huononee neurologisesti ensimmäisen 48 tunnin kuluessa (3). Osa aivovammaan kuolevista potilaista on tajuissaan ja puhuu välittömästi vamman jälkeen, mutta menehtyy sekundääriaurion aiheuttamiin komplikaatioihin.

Aivovammaa on sanottu ihmisen monimutkaisimman elimen monimutkaisimmaksi sairaudeksi. Aivokontuusiot, traumaattiset epiduraali-, subduraali- ja intraserebraalivuodot, ventrikkeli- vuodot, traumaattinen subaraknoidaalivuoto sekä diffuusi aksonivaurio esiintyvät erilaisina kombinaatioina. Vammat aiheuttavat sekä sytotoksista (iskeemistä) että vasogeenistä aivoturvotusta, ja kontuusioita ja vuotoja ympäröi osmoottisen ödeeman aiheuttama turvotus. Aivoverenkierron säätelyn normaalit mekanismit (autoregulaatio, hiilidioksidireaktiiviteetti ja metabolinen kytkentä) saattavat olla paikallisesti häiriintyneitä.

Huolimatta valtavasta tutkimuspanostuksesta mitään yksittäistä lääkeainetta tai hoitotoimenpidettä ei ole löydetty (4, 5), vaan hoito perustuu konsensusuosituksiin, jotka ovat kokemukseräisiä tai perustuvat lähinnä populaatiotason tutkimuksiin tai oletettuun fysiologiseen mekanismiin (6–8).

Yleisesti ajatellaan, että vaikeiden aivovammojen ennuste ei ole merkittävästi parantunut tällä vuosituhanella (9). Tähänastista edistystä on pidetty parantuneen ensihoidon ja sekundäärivaurion estoon perustuvan protokollapohjaisen hoidon ansiona. Hoitusuosituksetkin ovat pysyneet varsin muuttumattomina, ja kaikkia on hoidettu samojen ICP/ CPP -tavoitteiden pohjalta vammasta riippumatta. Nyt on herätty havaitsemaan aivovammojen heterogeisuus ja hoitoa pyritään kohdentamaan yksilöllisesti multimodaalisen monitoroinnin avulla (3).

Lyhenteitä:

BTF	Brain Trauma Foundation
CPP	Cerebral Perfusion Pressure = aivojen läpivirtauspaine
EVD	External Ventricular Drain = ventrikulostomia, aivokammioavanne
ICP	Intracranial Pressure = kallonsisäinen paine
PRx	Pressure Reactivity Index = aivoverenkierron autoregulaatioindeksi
PtIO ₂	Brain Tissue Oxygen = aivokudoksen happiosapaine
TTM	Targeted Temperature Management = kohdennettu lämpötilan hoito

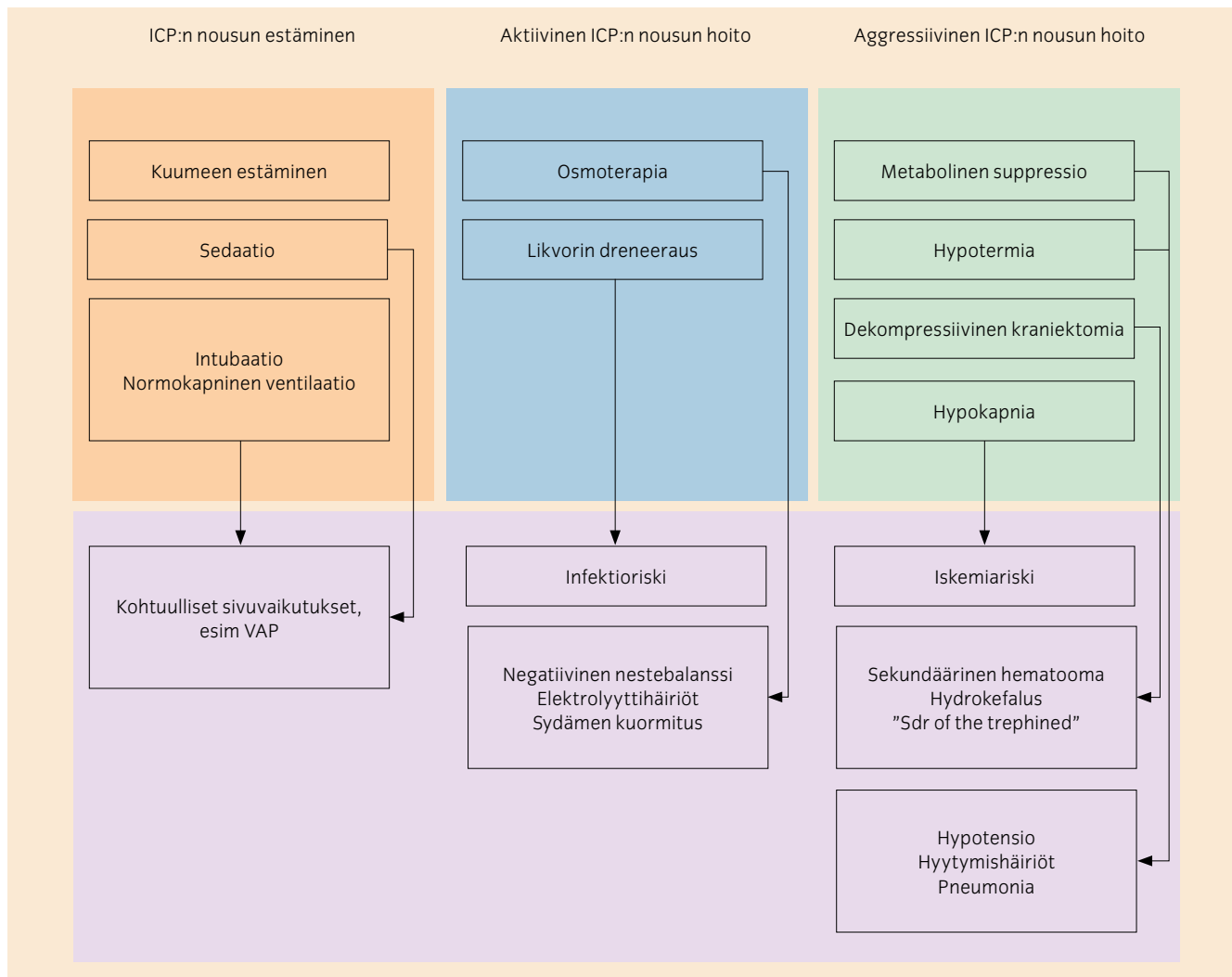
Multimodaalinen monitorointi

Multimodaalisella monitoroinnilla tarkoitetaan monista eri lähteistä kerättyä tietoa, jonka perusteella pyritään luomaan kuva potilaan tilanteesta.

Tajunnan tason seuranta (intuboiduilla potilailla lähinnä GCS:n paras liikevaste, mahdollinen hemipareesin kehittyminen tai paheneminen) antaa parhaan kokonaiskuvan aivojen toiminnasta, mutta edellyttää sedaation keskeyttämistä. Herättelyyn liittyvä ICP:n ja verenpaineen nousu on joskus niin voimakasta, että tätä ei voida tehdä. Pupillojen koko ja reaktiot varoittavat uhkaavasta herniaatiosta. Kuvantamisella (tavallisesti CT, joskus MRI) saadaan hetkellinen kokonaiskuva aivojen morfologiasta (kontuusioiden tai hematoomien kasvu, korkean ICP:n merkit, sivusiirtymät, basaalikisternoiden umpeutuminen, harventumat ja niin edelleen). Kuvantamiseen liittyy paitsi säderasitus myös potilassiirtoon liittyvät riskit.

Kallonsisäisen paineen (ICP) monitorointi on rutiinia neurotehoavustuksessa. Vaikkakaan monitoroinnin hyötyä ei ole kiistattomasti osoitettu, korkean kallonsisäisen paineen hoitoa pidetään aiheellisenä. ICP:tä voidaan mitata aivoparenkyymiin tai aivokammioon asetettavilla katetreilla. Parenkyymimittareiden käyttöön liittyy sängen vähän komplikaatioita, sen sijaan ventrikkelikatetrin laittoon liittyy vuotoriski (antikoagulaation on oltava kumottu, riittävä tauko tromboprofylaksiassa) ja jatkossa infektiot riski – likvornäytteiden säännöllinen seuranta on aiheellista. Ventrikkelikatetrin kautta voidaan tarvittaessa päästää likvoria ulos korkean ICP:n hoidoksi. Parenkyymimittari asetetaan >>

Aivovamma on monimutkaisimman elimen monimutkaisin sairaus.



Taulukko 1. ICP:n hoito ja sen sivuvaikutukset (mukaeltu Lancet Neurol 2017; 16: 452–464).

”huonommalle” puolelle, diffuusissa vammassa oikeaan frontaalilohkoon (10). Hoitorajana pidetään tavallisesti yli 20–25 mmHg:n ylittäviä arvoja. Viimeisin Brain Trauma Foundationin (BTF) esittämä arvo on 22 mmHg (6). On todennäköistä, että raja vaihtelee iän mukaan.

Aivojen läpivirtauspaine CPP määritellään keskivaltimopaineen (MAP) ja kallonsisäisen paineen (ICP) erotukseksi. Todellisen perfuusiopaineen laskemiseksi sekä ICP- että arteriainemomonitorit nollataan traguksen tasolle (10). Mikäli korkea intratorakaalinen paine muodostaa virtausesteen aivojen laskimopaluulle, yhtälöksi tulee $CPP = MAP - CVP$. ICP- ja arteriainepaine-

käyrien liikkuvasta korrelaatiosta pystytään laskemaan aivoverenkierron autoregulaatioindeksi PRx. Jos autoregulaatio toimii normaalisti, niin verenpaineen noustessa aivoverisuonet supistuvat ja intrakraniaalinen tilavuus pienenee ja ICP laskee. PRx-indeksiksi tulee näin -1. Mikäli autoregulaatio ei toimi, niin verenpaineen noustessa seuraa vasodilataatio ja ICP:n nousu, indeksi on siis +1. Autoregulaation toiminnan raja-arvona pidetään lukua < 0,3.

Aivokudoksen happiosapaine P_{tiO_2} riippuu hapen tarjonnan ja kulutuksen välisestä suhteesta. Mittausalue on hyvin pieni, noin 1,5 cm³, mutta terveeseen kudokseen asetettuna sen aja-

tellaan kuvastavan globaalia tilannetta. Yleinen tehohoitotavoite on yli 20 mmHg, alle 15 mmHg arvoja pidetään iskeemisinä ja alle 10 mmHg arvot johtavat solukuolemaan. Parhailtaan on menossa useita monikeskustutkimuksia PtiO₂-ohjatun hoidon vaikutuksesta ennusteeseen (BOOST 3, Bonanza).

Jatkuva EEG ja mikrodialyysi ovat lähinnä tutkimuskäytössä olevia menetelmiä. Jatkuvalla EEG-monitoroinnilla voidaan havaita nonkonvulsiviset epileptiset kohtaukset ja statukset, joita on jopa kolmannes aivovammapotilaiden epileptisestä oireilusta. Mikrodialyysikatetreilla saadaan tietoa aivojen (paikallisesta) metaboliaasta: laktaatti-pyruvaatti -suhde kuvastaa, onko metabolia aerobista vai anaerobista.

Biomarkkerit ovat intensiivisen tutkimuksen kohde. Niistä toivotaan apua ennusteen asettamisessa sekä farmakodynaamisten hoitojen kohdentamisessa ja vaikutuksen seurannassa. Eriytyisen lupaavia ehdokkaita ovat GFAP, UCH-L1, tau ja kevyt neurofilamenttiketjut (NfL) (11). Tällä hetkellä nämä eivät ole vielä kliinisestä käytössä.

Korkean ICP:n hoito

Korkean ICP:n hoidossa edetään perusasioista (intubaatio, normoventilaatio, riittävä CPP, sedaatio, kuumeen ja kouristusten esto) kohti potentiaalisesti riskialttiimpia hoitoja. Seuraavalla tasolla vuoroon tulevat osmoterapia ja ventrikelikatetrin (EVD) laitto likvorin poistamiseksi. Mikäli nämäkään eivät riitä, harkitaan dekompressiivista kraniektomiaa, sedaation syventämistä EEG:n pusrkevaimentumaan asti (barbituraattikoona), hyperventilaatiota tai lievää terapeutista hypotermiaa (35–36 astetta). CT-tutkimusta toistetaan mahdollisen tilaa vievän vaurion havaitsemiseksi ja kirurgisen hoidon mahdollisuuden arvioimiseksi. Laajeneva(t) pupilla(t) on aina kiireellisen päivystys-CT:n ja hoidon tehostamisen aihe. Hoitojen järjestystä ja mahdollisia haittoja esitetään taulukoissa 1 ja 2.

Aivojen perfuusiopaine CPP ja optimaalinen perfuusiopaine CPPopt

BTF:n suosituksen mukaan CPP:n pitäisi olla yli 60 mmHg, mutta yli 70 mmHg:n tasoon ei pidä pyrkiä nesteytyksellä ja inotroopeilla systeemi-komplikaatioiden välttämiseksi (ARDS) (6). Kun tavoiteperfuusioksi määritetään se taso, missä PRx on matalin eli autoregulaatio toimii parhaiten, saadaan usein tulokseksi huomattavasti korkeampi tavoitetaso CPPopt (3, 12). Tällä hetkellä CPPopt-ohjatun hoidon ja BTF-suosituksen välillä on ristiriita. SIBICC-konsensusuosituksissa kehoitetaan kokeilemaan MAP-tason noston vaikutusta kallonsisäiseen paineeseen ja tarvittaessa jatkamaan korkeammalla perfuusiopainetavoitteella (7, 8). Lähiaikoina julkaistavat COGITATE-tutkimuksen tulokset antanevat lisävalaistusta asiaan.

Vaikeiden aivovammojen ennuste ei ole merkittävästi parantunut tällä vuosituhanella.

Hypertensio

Vaikean aivovamman aiheuttama sympatikotonia saattaa johtaa spontaaniin hypertensioon. Jos autoregulaatio toimii puutteellisesti, tämä johtaa veriaivoesteen murtumiseen, pahenevaan turvotukseen ja ICP:n nousuun. Liiallinen hypertensio (RRs > 150–160) assosioituu huonompaan selviytymiseen, mutta hoitosuosituksia asiasta ei ole. Beetasalpaajien käytöstä saattaa olla hyötyä (13).

Hyperventilaatio

Hyperventilaatio supistaa aivoverisuonia ja vähentää aivojen verenvirtausta. PET-tutkimuksissa on havaittu iskeemisten alueiden lisääntyvän hyperventilaation yhteydessä. Hyperventilaatio toisaalta pidentää autoregulaatiotasannetta eli parantaa aivoverisuonten reaktiiviteettia. BTF-suosituksen mukaan profylaktista syvää pitkäaikaista hyperventilaatiota < 3,3 kPa pitää välttää. Akuuttilanteessa hyperventilaatio on nopea ja tehokas tapa laskea korkeaa ICP:tä, mutta vaikutus on lyhytaikainen ja iskemian riski suuri etenkin alkuvaiheessa vamman jälkeen. Mikäli pitempikestoinen hyperventilaatio on tarpeen korkean ICP:n hoidoksi, aivokudoksen happipitoisuuden monitorointi on suositeltavaa (3, 6).

>>

Osmoterapia

Sekä mannitoli että hypertoninen keittosuola vetävät osmoottisen gradientin mukaan nestettä terveen veriaivoesteen läpi. Molemmat ovat yhtä tehokkaita, mutta Helsingissä käytetään teho-osastolla pelkästään hypertonista keittosuolaa, koska sen sivuvaikutuksia pidetään vähäisempinä. Kun p-Na nousee yli 155 tai seerumin osmolaliteetti > 320 mosm/l, osmoterapian keinot on käytetty (3, 6, 7).

Lämpötilan hallinta (TTM targeted temperature management) ja terapeuttinen hypotermia

Lämpötila muuttaa aivojen metaboliaa 7 % / 1°C. Hypotermia on monellakin mekanismilla ja eläinkokeissa todistettusti neuroprotektiivinen, mutta randomoiduissa tutkimuksissa ihmisillä hyötyä ei ole saatu profylaktisesti eikä korkean ICP:n hoitona (Eurotherm 3235, POLAR). Kuumeen eston uskotaan olevan hyödyllistä, vaikka tästä ei ole tutkimusnäyttöä. Lievä hypotermia (35–36°C) on edelleen hoitovaihtoehto muulle hoidolle reagoimattoman korkean ICP:n hoidossa (3, 5–8).

Kouristusten havaitseminen ja estäminen

Näkyviä kouristuksia on jopa 12 %:lla vaikean aivovamman saaneista potilaista, mutta non-konvulsiivisia kohtauksia saattaa olla jopa lähes kolmanneksella potilaista. Profylaktista antiepileptistä hoitoa suositellaan ensimmäisen viikon ajaksi joko fenytoiinilla tai levetirasetaamilla. Levetirasetaamin teho on yhtä hyvä kuin fenytoiinin, mutta sivuvaikutuksia ja lääkeaineinteraktioita on vähemmän (5, 6). Mikäli kouristus voisi aiheuttaa herniaation, lääkitystä jatketaan pitempään. EEG-tutkimus pitää tehdä herkästi, jos potilaan kuvantamislöydöksen ja tajunnantason välillä on epäsuhta.

Ravitsemus

Aivovamma lisää (todennäköisesti lisääntyneen sympatikotonian vuoksi) energiankulutusta jopa 140 %. Sedaatio vähentää energiankulutuksen normaalksi. Mikäli ravitsemuksen aloitus viivästyy yli viisi vuorokautta, kuolleisuus lisääntyy. Aivovamma aiheuttaa ventrikkelin retentiota ja suolen vetovaikkeitä yli puolella potilaista. Näihin voi kokeilla metoklopramidia, erytromysiiniä ja nasojejunaalisen ravitsemusletkun käyttöä (6).

Antikoagulaation kumoaminen ja tromboprofylaksia

Antikoagulanttilääkitys tai muu hemostaasihäiriö pahentaa aivovammaa ja lisää hemorragisten muutosten kasvua. Akuuttitilanteessa hemostaasi on pyrittävä normalisoimaan mahdollisimman nopeasti. Syklokapronista saattaa olla hyötyä ensi tunteina vamman jälkeen. Trombosyyttiesitäjälääkitys tauotetaan, ja trombosyytti siirto annetaan vain, jos potilaalle tehdään intrakraniaalinen toimenpide. Hoito-ohjeita antikoagulaation kumoamisesta löytyy osoitteesta www.hematology.fi. Tromboprofylaksia voidaan aloittaa, kun intrakraniaaliset

muutokset ovat stabiileja, merkittävässä vammoissa useimmiten kolmen vuorokauden kulluttua (14). Helsingissä käytetään tintsapariinia kahteen annokseen jaettuna. Mikäli potilaalla on myös tylppä kaulaverisuonivamma tai trauman aiheuttama sinustromboosi, hoito täytyy arvioida tapauskohtaisesti.

Endokrinologiset ongelmat

Jopa kolmanneksella vaikean aivovamman saaneista potilaista esiintyy hypofyysin vajaatoimintaa. Akuuttivaiheessa kliinisesti merkittävimmät ongelmat ovat antidiureettisen hormonin (ADH) erityksen häiriöt (SIADH, diabetes insipidus) ja ACTH:n erityksen häiriöt, jotka saattavat johtaa hypokortisolismiin (1).

EEG-tutkimus pitää tehdä herkästi, jos kuvantamislöydöksen ja tajunnantason välillä on epäsuhta.

Taulukko 2. Hoitoalgoritmi ICP- ja PtiO₂-monitoroinnin mukaan (Mukaeltu SIBICC-suosituksista: ICM 2019; 45: 1783–1794 ja ICM 2020; 46: 919–929).

	ICP > 22 mmHg PtiO ₂ > 20 mmHg	ICP < 22 mmHg PtiO ₂ < 20 mmHg	ICP > 22 mmHg PtiO ₂ < 20 mmHg
1-taso	Sedaatio, analgesia CPP 60–70 mmHg PaCO ₂ 4,7–5,1 Osmoterapia Harkitse EVD/likvordrenaasi (EEG?)	CPP 60–70 mmHg ▪ nosta ad 70 mmHg PaCO ₂ > 4,7 kPa Nosta FiO ₂ ad 0,60 (EEG?)	CPP 60–70 mmHg ▪ nosta ad 70 mmHg Syvennä sedaatiota, analgesiaa PaCO ₂ > 4,7 kPa Osmoterapia Harkitse EVD/likvordrenaasi Nosta FiO ₂ ad 0,60 (EEG?)
2-taso	PaCO ₂ 4,3–4,7 (Lihasselaksaatio?) MAP-testi ▪ nosta MAP 10 mmHg 20 min ajan ▪ jos ICP laskee, jatka korkeammalla CPP-tasolla (autoregulaatio toimii)	Nosta PaO ₂ ad 20 kPa Laske ICP < 20 mmHg Harkitse EVD/likvordrenaasi Syvennä sedaatiota (Lihasselaksaatio?) MAP-testi ▪ nosta MAP 10 mmHg 20 min ajan ▪ jos PtiO ₂ nousee, nosta CPP > 70 mmHg	Nosta PaO ₂ ad 20 kPa Syvennä sedaatiota (Lihasselaksaatio?) MAP-testi ▪ nosta MAP 10 mmHg 20 min ajan ▪ jos ICP laskee tai PtiO ₂ nousee, nosta CPP > 70 mmHg
3-taso	Tiopentaalikooma Lievä hypotermia 35–36° Dekompressiivinen kraniektomia (Hyperventilaatio 4,0–4,5 kPa jos happimittari ja PtiO ₂ > 20 mmHg)	PaCO ₂ 6,0–6,7 kPa jos ICP sallii PaO ₂ > 20 kPa Tarv punasolusiirto, jos Hb < 90	Tiopentaalikooma PaO ₂ > 20 kPa Tarv punasolusiirto, jos Hb < 90 Dekompressiivinen kraniektomia

Siirryttäessä tasolta toiselle, tutki potilas ja harkitse TT-tutkimusta kirurgisen hoidon arvioimiseksi. Onko ekstrakraniaalisia syitä ICP:n nousulle?

Paroksysmaalinen sympaattinen hyperaktiiviteetti (PSH)

Vaikean aivovamman jälkeen osalla potilasta esiintyy paroksysmaalisia hyperventilaatio-, jäykistely-, hypertensio-, kuume- ja hikoilukoh-
tauksia reaktiona vähäiseenkin ulkoiseen stimu-
lukseen. Mekanismina on sentraalisen inhibition
puuttumisesta johtuva allodyninen hyperreaktiiv-
isuus, joka johtaa sympatikotonisiin myrskyi-
hin. Syvät vauriot keskiaivoissa, aivorungossa ja
corpus callosumissa lisäävät riskiä syndrooman
kehittymiseen. Erotusdiagnooseja ovat esimer-
kiksi epileptinen kohtaus, sepsis, keuhkoembolia
ja agitaatio. Sentraalista hyperaktiiviteettia estäviä
lääkkeitä (esimerkiksi klonidiinia ja propranolol-
ia) sekä gabapentiiniä ja opioideja on kokeiltu
hoitoon (16).

man poisto ei riitä rauhoittamaan kallonsisäis-
tää painetta. Dekompressio voidaan tehdä myös
sekundäärisesti osana hoitoresistentin korkean
ICP:n hoitoprotokollaa. ”Profylaktinen” de-
kompressio ei paranna ennustetta (DECRA tut-
kimuksessa dekompressio tehtiin, jos ICP oli > 20
mmHg 15 minuutin ajan). RESCUE-ICP-tut-
kimuksessa (ICP:n piti olla > 25 mmHg 1–12
tunnin ajan huolimatta maksimaalisesta hoidosta
barbituraatteja lukuun ottamatta) mortaliteetti
väheni, mutta huonoennusteisten (vaikea vam-
maisuus, vegetatiivinen tila) potilaiden määrä
lisääntyi (3, 5). Helsingissä dekompressiota har-
kitaan henkeä pelastavana hoitona nuorehkoille
potilaille (< 50 vuotta), joilla arvioidaan olevan
toipumiskapasiteettia (ei syviä vaurioita aivorun-
gossa tai talamuksissa, ei vakavia perussairauk-
sia). >>

Dekompressiivinen kraniektomia

Dekompressiivinen kraniektomia voidaan tehdä
primäärästi, kun arvellaan, että pelkkä hematoo-

Yhteenveto

Aivovammojen valtava heterogeenisyys on aiheuttanut sen, ettei randomoiduista tutkimuksista ole jäänyt juurikaan I luokan näyttöä. Emme myöskään osaa luotettavasti asettaa potilaskoh- taisia ennusteita muuta kuin vaikeusasteen äärimmäisissä päissä. Tämä aiheuttaa eettisiä ongelmia, kun mietitään hoi- dosta luopumista pitkittyvissä tilanteissa. Toipuminen jatkuu pitkään ja riippuu paitsi vam- masta, myös potilaan vammaa edeltävästä kapasiteetista ja annettavasta kuntoutuksesta. Usein ajatellaan, että hoidon tavoitteena tulee olla ainakin jonkinasteinen itsenäisyys, mutta potilas- ja omaiskyselyissä erittäinkin huonoon kuntoon jääneet potilaat ovat ilmoittaneet ole- vansa tyytyväisiä elämäänsä (17).

Toivottavasti meneillään olevat suuret mo- nikeskustutkimukset antavat lisätietoa siitä, kuinka meidän pitäisi ohjata hoitoa. Taudin mo- nimuotoisuus huomioon ottaen on erittäin epä- todennäköistä, että mikään yksittäinen lääke tai toimenpide on ratkaisu. Pikemminkin opimme multimodaalisen monitoroinnin auttamina ja neuromarkkereita käyttäen löytämään oikean aikaikkunan kulloinkin tarpeelliselle hoidolle. ■

Opimme löytämään oikean aikaikkunan kulloinkin tarpeelliselle hoidolle.

Viitteet

1. Chesnut R, ym. Early indicators of prognosis in severe traumatic brain injury. Braintrauma.org
2. Luostarinen, ym. Trends in mortality after intensive care of patients with traumatic brain injury in Finland from 2003 to 2019: a Finnish Intensive Care Consortium study. Acta Neurochir 2021, doi.org/10.1007/s00701-021-05034-4.
3. Stocchetti, ym. Severe traumatic brain injury: targeted management in the intensive care unit. Lancet Neurol 2017; 16: 452–464.
4. Bragge, ym. A state-of-the-science overview of randomized controlled trials evaluating acute management of moderate-to-severe traumatic brain injury. J Neurotrauma 2016; 33: 1461–1478.
5. Khellaf, ym. Recent advances in traumatic brain injury. J Neurol 2019; 266: 2878–2889.
6. Carney, ym. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition. Neurosurgery 2017; 80: 6–15.
7. Hawryluk, ym. A management algorithm for patients with intracranial pressure monitoring: the Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC). ICM 2019; 45: 1783–1794.
8. Chesnut, ym. A management algorithm for adult patients with both brain oxygen and intracranial pressure monitoring: the Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC). ICM 2020; 46: 919–929.

9. Stein, ym. 150 years of treating severe traumatic brain injury: a systemic review of progress in mortality. J Neurotrauma 2010; 27: 1343–1353.
10. Intracranial pressure monitoring: fundamental considerations and rationale for monitoring. Chesnut et al, Neurocrit Care 2014; 21 Suppl 2: S64–84.
11. Diaz-Arrastia, ym. Molecular biomarkers in the neurological ICU: is there a role? Curr Opin Crit Care 2020; 26: 103–108.
12. Czosnyka, ym. Treatment targets based on autoregulation parameters in neurocritical care patients. Curr Opin Crit Care 2020; 26: 109–114.
13. Krishnamoorthy, ym. Hypertension after severe traumatic brain injury: friend or foe? J Neurosurg Anesthesiol 2017; 29: 382–387.
14. Maegle, ym. Coagulopathy and hemorrhagic progression in traumatic brain injury: advances in mechanisms, diagnosis, and management. Lancet Neurol 2017; 16: 630–647.
15. Robba, ym. Extracranial complications after traumatic brain injury: targeting the brain and the body. Curr Opin Crit Care 2020; 26: 137–146.
16. Meyfroidt, ym. Paroxysmal sympathetic hyperactivity: the storm after acute brain injury. Lancet Neurol 2017; 16: 721–729.
17. Van Dijk, ym. The patient with severe traumatic brain injury: clinical decision-making: the first 60 min and beyond. Curr Opin Crit Care 2019; 25: 622–629.