

Febrilna stanja i encefalopatski sindrom

Ranko Raičević^{*}, Nataša Vukotić^{*}, Anka Mitrašinović^{*}, Rada Dimitrijević[†],
Slavka Mandić-Radić[‡], Nenad Ratković[§], Evica Dinčić^{*}, Dragana Đorđević^{*},
Maja Šurbatović^{||}

Vojnomedicinska akademija, ^{*}Klinika za neurologiju, [†]Klinika za infektivne bolesti,
[‡]Institut za biohemiju, [§]Klinika za urgentnu internu medicinu, ^{||}Klinika za
anesteziologiju i intenzivnu terapiju, **Beograd**

K l j u č n e r e č i : mozak, bolesti; telesna temperatura; groznica;
homeostaza.

K e y w o r d s : brain diseases; body temperature; fever; homeostasis.

Uvod

Termin encefalopatija ili encefalopatski sindrom u savremenoj medicinskoj praksi, ali nažalost i u stručno-naučnim publikacijama, veoma često se koristi neprecizno, uopšteno i bez dovoljno adekvatnih kriterijuma. Ovo je, prije svega, posljedica nedovoljnog poznavanja etiopatogeneze ovog složenog kliničkog sindroma. S druge strane, ovaj termin predstavlja uopštenu kliničku formulaciju, a zbog činjenice da se tokom nastanka i razvoja velikog broja oboljenja bilo internističkih ili hirurških u određenom stepenu ispoljavaju znaci i simptomi disfunkcije centralnog nervnog sistema (1–4).

Konkretno, febrilna stanja različite etiologije su u kliničkoj fenomenologiji praćena znacima moždane disfunkcije različitog stepena izraženosti. Međutim, svjedoci smo prakse da se bez bližeg definisanja prirode patološkog supstrata koji je uzrok febrilnosti, a posebno bez pravilnog definisanja patofizioloških poremećaja i procesa u centralnom nervnom sistemu, ovakav slijed razvoja oboljenja označi kao encefalopatski sindrom infektivnog porijekla, odnosno kao septična encefalopatija (5).

Zbog svega rečenog naša namjera je da u ovom saopštenju ukažemo na potrebu preciznog definisanja porijekla i prirode encefalopatskog sindroma u okviru širokog spektra febrilnih stanja različite etiologije (5).

U prvom dijelu razmotrićemo najvažnije činjenice vezane za etiopatogenezu encefalopatskih sindroma, a potom

i činjenice vezane za sindrom moždane disfunkcije tokom febrilnih stanja različite etiologije.

Opšte karakteristike encefalopatskih sindroma

Radi bližeg definisanja etiopatogeneze encefalopatije učinjeni su pokušaji podjele ovog kliničkog entiteta u odnosu na vodeći etiološki činičac/oboljenje, odnosno poremećaj odgovoran za njeno kliničko ispoljavanje. Tako su izdvojene velike grupe, takođe uopštenih kliničkih entiteta, kao što su:

- hipertenzijska encefalopatija;
- toksička encefalopatija;
- metabolička encefalopatija;
- hepatička encefalopatija;
- uremijska encefalopatija i
- septička encefalopatija.

Kao što je već istaknuto, u toku praktično svih oboljenja i poremećaja u humanoj medicini u određenom stepenu i pod određenim uslovima i okolnostima može doći do ispoljavanja disfunkcije centralnog nervnog sistema. Ovo je, prije svega, posljedica činjenice da sam život predstavlja neprekidnu adaptaciju između žive materije i njene cjeline, sa jedne, i spoljne sredine, sa druge strane. Spoljna sredina kao, uostalom, i organizam čovjeka su u stalnim i brojnim promjenama, a s tim u vezi organizam je izložen kontinuiranim uticajima koji nastoje da poremete fino izbalansirani dinamički ekvilibrijum (6, 7).

Srećom, kao komplikovan i dinamičan sistem organizam u značajnoj mjeri raspolaze kapacitetima fine adaptacije na promjenljive uslove u okolini. U ovoj neprekidnoj adaptaciji centralni nervni sistem ima središnju kontrolnu, normativnu i regulativnu ulogu sa sposobnošću, doduše u određenoj mjeri, da neposredno utiče na stepen uticaja tih promjena prema svojim interesima (6–8).

U uslovima kada intenzitet patološkog procesa, bilo gdje da se primarno dešava u organizmu, naruši homeostatske mehanizme u čijoj regulativnoj osnovi leže centralni mehanizmi, dolazi i do disfunkcije samog centra, odnosno do ispoljavanja različitih oblika moždane disfunkcije (6–8).

Ako posmatramo patološke procese i događaje na ovakav način, postaje jasno da tokom nastanka i razvoja svih oboljenja i poremećaja u organizmu dolazi do naprezanja homeostatskih mehanizama sa normativnom i centralnom ulogom mozga. Iz toga proizilazi da svaki patološki proces uključuje u određenoj mjeri strukturalna i funkcionalna naprezanja CNS-a radi adaptacije na novonastale uslove. Ako dođe do iscrpljivanja kompenzatornih i regenerativnih mogućnosti CNS-a, doći će do ispoljavanja fenomenologije moždane disfunkcije ili, u najopštijem smislu, encefalopatskog sindroma (1–3, 6–8).

Iz iznesenog može se pretpostaviti da encefalopatski sindromi u suštini označavaju difuzno trpljenje strukturalnog CNS-a, što neposredno utiče na normalno odvijanje funkcija, kako ekskluzivno vezanih za CNS, ali i u mnogo izraženijem stepenu mnogobrojnih izvršnih funkcija zbog disfunkcije regulatorne uloge CNS-a. Poremećaji izvršnih funkcija, kao posljedice trpljenja CNS-a, se rijetko posmatraju sa ovog aspekta, već im se pridaje značaj perifernog poremećaja, odnosno traži se uzrok u oštećenju samog organa ili organskog sistema čija je funkcija poremećena (6–8).

Bez namjere da široko raspravljamo o etiopatogenezi encefalopatskog sindroma, koji je u svim segmentima nastanka i razvoja multikompleksan, ovdje ćemo dati najvažnije naznake događaja tokom nastanka ovog sindroma u početku ispoljavanja kliničke fenomenologije.

U najkraćem, encefalopatija u etiopatogenetskom i patofiziološkom smislu predstavlja posljedicu hemodinamskih, metaboličkih, biohemijskih, elektrolitnih i mnogobrojnih drugih izmjena, sve do nivoa interakcija na molekularnom i jonskom nivou kao rezultat interakcije osnovnog patološkog događaja i sistemskog odgovora odbrambenih kapaciteta organizma sa neposrednim učesćem i zahvaćenošću centralnog nervnog sistema. Po logici događaja, u ovoj fazi postoji difuzno trpljenje CNS-a, što ima za posljedicu izmjenu svijesti bilo u kvantitativnom i/ili kvalitativnom smislu. Poremećaj svijesti i stvarno predstavlja najčešći klinički korelat encefalopatskog sindroma u akutnoj fazi. Međutim, svi dijelovi mozga nisu podjednako osjetljivi/otporni na štetne uticaje/poremećaje. Ovo može imati za posljedicu ispoljavanje tzv. žarišnih fenomena disfunkcije CNS-a (pareze, paralize, epileptički napadi, senzorni ispadi i sl.) (1–3, 9–16).

Prema rezultatima autopsijskih studija u slučaju iznenadnih smrti ovih bolesnika (u većini slučajeva neposredni uzrok smrti bili su akutni hemodinamski poremećaji) u ranoj fazi ovog sindroma ne pojavljuju se strukturalne izmjene moždanog parenhima, odnosno ne dolazi do smrti neurona. Međutim, kako proces dalje napreduje javljaju se strukturalne promjene koje uključuju lezije vaskularnog sistema, prije svega na nivou mikrocirkulacije, uz formiranje mikrotromboza i pojavu edema mozga uslijed sloma autoregulacionih mehanizama moždanog krvotoka. Lokalizacija ovih promjena ima određenu specifičnost, a prije svega vezana je za razlike koje proističu iz različitog stepena aktivnosti pojedinih regija moždanog parenhima, a takođe i zbog razlika u osjetljivosti na trajanje i intenzitet poremećaja (hipoksija, ishemija i sl.) (1–4, 9–16).

Sepsa, encefalopatija i febrilna stanja

U svim slučajevima febrilnih stanja nepoznate etiologije, a u čijem kliničkom ispoljavanju postoje znaci poremećaja centralnog nervnog sistema, treba isključiti sindrom septičke encefalopatije. Međutim, ovo ne znači da svi ovi slučajevi predstavljaju encefalopatiju udruženu sa sepsom (1–5).

Činjenica je da je sindrom sepse oduvijek zaokupljao veliku pažnju medicinske nauke i struke, jer predstavlja predznak najtežeg ishoda bilo hirurških i/ili internističkih bolesnika. U novije vrijeme usljed napretka u poznavanju etiopatogeneze sindroma sepse postalo je jasno da je ovaj sindrom nezaobilazni dio, ali i faktor rizika za nastanak multiplog organskog oštećenja, što zajedno obuhvata grupaciju kritičnih odnosno životno ugroženih bolesnika koji zahtijevaju liječenje u ustanovama intenzivne njege (1–5).

Sepsa, kao najčešća invarijabilna komponenta ovog sindroma, mogla bi se definisati kao sistemski odgovor na razmnožavanje i invaziju mikroorganizama u krvi nezavisno od njihovog tipa. Međutim, u skoro polovini slučajeva ovog sindroma hemokulture, urinokulture i kulture likvora ostaju negativne i pored jasnih kliničkih znakova sepse, što dodatno otežava razlikovanje septičke encefalopatije od encefalopatije u vezi sa febrilnim stanjima druge etiologije (1–5, 9–14).

Radi pojašnjenja nekih specifičnosti sindroma sepse i sa njom udružene septičke encefalopatije ukazaćemo na neke aspekte ovog sindroma.

Mehanizmi nastanka oštećenja mnogih organskih sistema u sklopu septičkog sindroma još uvijek u cjelini nisu poznati, ali ključnu ulogu ima citokinska mreža i mnogobrojne interakcije ovog složenog sistema sa oštećenjem mikrocirkulacije u mnogim organima i organskim sistemima kao neposrednom ranom posljedicom (9–12, 16–17).

Jednu od važnih karika ovog složenog sindroma predstavlja septička encefalopatija. Ona se ispoljava već u momentu nastanka septičkog sindroma, a kad on napreduje i uključi multipla organska oštećenja, encefalopatija se produbljuje. Kako je u patološki proces uključen i centralni

nervni sistem, u značajnoj mjeri izostaje adekvatna kontrola brojnih fizioloških procesa, što vodi daljem napredovanju, kako samog encefalopatskog sindroma, tako i ukupnog sindroma sepse u nepovoljnom smjeru (1–5, 18–24).

Klinička dijagnoza septičke encefalopatije je ekskluzivna, odnosno zahtijeva isključenje brojnih uzroka encefalopatije različitog mehanizma nastanka, a gdje sepsa ne postoji. U razlikovanju ovih stanja raspoložemo brojnim laboratorijskim, elektrofiziološkim i radiološkim metodama, o čemu na ovom mjestu nećemo iscrpnije govoriti (1–5, 19–26).

U najkraćem, septička encefalopatija u etiopatogenetskom i patofiziološkom smislu predstavlja posljedicu metaboličkih i elektrolitnih izmjena kao rezultat interakcije mikroorganizama u sistemskoj cirkulaciji i odbrambenih kapaciteta organizma. U ranoj fazi ovog sindroma ne pojavljuju se strukturne izmjene moždanog parenhima, odnosno ne dolazi do smrti neurona. Međutim, kako proces dalje napreduje javljaju se strukturne promjene koje uključuju lezije vaskularnog sistema, prije svega, na nivou mikrocirkulacije uz formiranje mikrotrombotskih naslaga uz disfunkciju endotela koja je posredovana toksičkim, inflamatornim i imunološkim procesima. Ovaj proces može biti komplikovan stvaranjem mikroapscesa nastalih embolizacijom infektivnim materijalom, odnosno rasijavanjem mikroorganizama u moždani parenhim. Ove zadnje promjene dodatno kompromitiraju mikrocirkulaciju i usložavaju ovaj inače kompleksni sindrom (1–5, 9–12, 19–23).

Patofiziološki procesi koji učestvuju u nastanku i razvoju septičke encefalopatije su multikompleksni i isprepleteni međusobnom propagacijom i amplifikacijom. Ulogu pokretača, a kasnije i regulatora inflamatorne reakcije, ima citokinska mreža. Uz ovo i u vezi sa ovim dešava se aktiviranje mnogobrojnih drugih interakcija, kao što su: aktiviranje sistema komplementa, hemotakse, oslobađanja reaktivnih oksidativnih materija, aktivacija hemostaznog sistema sa predominacijom stanja hiperkoagulabilnosti sa stvaranjem uslova za razvoj moždanog edema, odnosno ishemije moždanog parenhima, čemu pogoduju i izmjene na mikrocirkulatornom sistemu uz formiranje mikroapscesa u moždanom parenhimu. Sem ovoga, nepovoljni razvoj događaja dodatno podstiču metabolički poremećaji sa svim štetnim efektima (anaerobna glikoliza, acidoza, poremećaj metabolizma aminokiselina, posebno ekscitatornih) (9–12, 24–37).

Dodatnu težinu ovom sindromu daju komplikacije vezane za mnogobrojna oštećenja strukture i funkcije drugih organskih sistema sa stvaranjem kruga patoloških procesa koje je veoma teško kontrolisati (6–8).

Febrilna stanja su pratilac mnogobrojnih oboljenja - poremećaja, pa na ovom mjestu ističemo potrebu da istaknemo da je razdvajanje sindroma septičke encefalopatije i encefalopatije u vezi sa febrilnim stanjem ne samo od akademskog već i od suštinskog značenja. Naime, sama febrilnost preko poznatih mehanizama, prije svega uticaja na poremećaj hidroelektrolitne ravnoteže, pogoduje razvoju hiperosmolalnosti i hiperviskoznosti, što po-

goduje nastanku hemoreoloških poremećaja na nivou mikrocirkulacije, gdje je moždana vaskularna mreža posebno pogođena. Sem ovog, febrilna stanja dužeg trajanja izazivaju promjene hemodinamskih parametara uz izmjene volumena cirkulišuće tečnosti, što dodatno pogoduje nastanku sloma autoregulacije moždanog krvotoka i mogućnost nastanka hipoksije ili ishemije moždanog parenhima (1, 6–8, 10–12, 29–37).

U svim slučajevima febrilnog stanja i sa njim udružene encefalopatije od odlučujućeg značaja je utvrđivanje prirode osnovnog oboljenja. Ovo je neophodno iz više razloga. Prije svega, radi kauzalnog liječenja oboljenja, pa time i svih komplikacija, a, s druge strane, radi isključivanja odnosno utvrđivanja uticaja osnovnog poremećaja na sam sindrom encefalopatskog sindroma. Potvrda uticaja osnovnog oboljenja na razvoj sindroma moždane disfunkcije u pravoj mjeri daje odgovor na rang značaja febrilnog stanja na nastanak i ispoljavanje sindroma moždane disfunkcije (1–5, 9–23).

Na ovom mjestu pomenućemo da značaj febrilnih stanja u razvoju moždane disfunkcije dodatno pojačava povećan metabolički obrt hranljivih materija sa stvaranjem uslova za anaerobnu glikolizu, posljedičnu acidozu i prateće metaboličke poremećaje. Otuda i rezultati značajno povoljnog efekta hipotermije u liječenju ishemijske bolesti mozga, sindroma intrakranijalne hemoragije, odnosno u slučajevima gdje je potrebno uticati na metabolizam mozga radi korekcije nepovoljnih posljedica povećanog metaboličkog obrta (36, 38).

U vezi sa iznijetim činjenicama rano prepoznavanje nastanka sindroma sepse, septičke encefalopatije, odnosno njihovog razlikovanja od encefalopatskog sindroma kao posljedice oštećenja - oboljenja drugih organa i/ili organskih sistema, a koje prate stanja febrilnosti, predstavlja imperativ radi pravovremenog planiranja i sprovođenja adekvatnog dijagnostičkog i terapijskog programa (1–5, 9–24, 38–44). Poremećaj svijesti, koji se inače u različitom intenzitetu javlja kao veoma rani klinički pokazatelj razvoja encefalopatije, kao posljedica metaboličko-elektrolitnih izmjena u početku nije praćen strukturnim oštećenjem moždanog parenhima. Ovaj poremećaj može da uputi na mogućnost razvoja sindroma sepse, odnosno septičke encefalopatije samo u slučajevima kada na to ukazuju i drugi klinički i paraklinički znaci i simptomi:

1. klinički znaci infekcije;
2. broj respiracija $>20/\text{min}$, na vještačkoj ventilaciji $>10 \text{ l/min}$;
3. srčana frekvencija $>90/\text{min}$;
4. temperatura $>38,8$ ili $<35,1^\circ\text{C}$;
5. neadekvatna perfuzija organa sa jednim ili više pratećih poremećaja:
 - a. $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 280$ bez pratećeg plućnog i kardiovaskularnog oboljenja;
 - b. porast koncentracija laktata u plazmi;
 - c. oligurija ($<0,5 \text{ ml/kg tm}$ za 1 sat) (1–5).

Zaključak

Sepsa, odnosno septička encefalopatija predstavlja uobičajeni termin koji ukazuje na razvoj znakova moždane disfunkcije u toku i u vezi sa prisustvom mikroorganizama i njihovih toksina u krvi. Septička encefalopatija po pravilu nije izolovana, već je praćena razvojem oštećenja mnogih organskih sistema. Razlikovanje septičke encefalopatije i encefalopatskih sindroma kao posljedice drugih oboljenja - poremećaja, a koja su praćena febrilnim stanjem predstavlja imperativ radi planiranja i sprovođenja adekvatnog i pravovremenog dijagnostičkog, terapijskog i preventivnog programa, što daje najveće izglede oboljelima.

Prikazaćemo najčešće uzroke encefalopatije kod febrilnih bolesnika.

Infekcije

Centralni nervni sistem:

- bakterijske: meningitis, cerebritis, moždani apsces, subduralni/epiduralni empijem;
- virusne: encefalitis;
- drugi uzročnici: spirohete, rikcije, protozoe i helminti;
- sistemske infekcije: direktno oštećenje mozga (hepatitis, hepatička encefalopatija); septička encefalopatija

Vaskularni akcidenti

- plućna embolija;
- CNS - infarkt mozga, intrakranijalna hemoragija

Mehanički uzroci (trauma)

- mehaničke povrede CNS-a;
- masna embolija

Imunološki razlozi

- temperatura u vezi sa alergijom na lijekove;
- toksičnost asetilsalicilne kiseline;
- bolesti vezivnog tkiva

Metabolički razlozi

- akutna nadbubrežna insuficijencija ili hiperfunkcija; porfirija;
- disfunkcija štitaste žlijezde;

Reye-ov sindrom (djeca)**Neoplazme**

- sistemska maligna oboljenja sa zahvatanjem organa;
- tumori mozga - primarni ili metastatski

Hematološki razlozi

- hemolitičke epizode, posebno *sickle cell disease*; leukemija

Porast mišićne aktivnosti

- konvulzije; - neuroleptički sindrom

L I T E R A T U R A

1. Shoemaker WC, Thompson WL, Holbrook PR. Textbook of Critical Care. Philadelphia: WB Saunders; 1984.
2. Ayers SM. Sepsis and septic shock-a synthesis of ideas and proposals for the direction of future research. In: Sibbald WJ, Sprung CL, editors. New Horizons: Perspectives on Sepsis and Septic Shock. Fullerton CA: Society of Critical Care Medicine; 1986. p. 375-404.
3. Glauser MP, Zanetti G, Baumgartner JD, Cohen J. Septic shock: pathogenesis. Lancet 1991; 338: 732-6.
4. Meakins JL. Host-defense response to sepsis and septic shock. In: Sibbald WJ, Sprung CL, editors. New Horizons: Perspectives on Sepsis and Septic Shock. Fullerton CA: Society of Critical Care Medicine; 1986. p. 113-43.
5. Aminoff MJ. Neurology and General Medicine. 3ed. New York: Churchill Livingstone; 1998.
6. Jovičić A, Krgović M, Tavčioski D, Raičević R. Cerebrokardijalni i kardiocerebralni sindromi. Beograd: Javno preduzeće PTT saobraćaja "Srbija" 1998.
7. Jovičić A, Malešević M. Nervni sistem, stres i imunitet. Vojnosanit Pregl 1986; 43: 304-7.
8. Raičević R. Značaj pojedinih promjena u EKG-u kod bolesnika sa akutnom ishemijskom bolešću mozga. [Magistarski rad]. Beograd: Vojnomedicinska akademija; 1997.
9. Beal AL, Cerra FB. Multiple organ failure syndrome in the 1990s. Systemic inflammatory response and organ dysfunction. JAMA 1994; 271-226-33.
10. Bojić I. Sindrom sistemskog zapaljenjskog odgovora. Vojnosanit Pregl 1994; 51: 314-20.
11. Bone RC, Sprung CL, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure. Crit Care Med 1992; 20: 724-32.
12. Matthews WB, editor. Handbook of Clinical Neurology. Vol 51. Amsterdam: Elsevier; 1987.
13. Mc Govern VJ, Tiller DJ. Shock: A Clinico-Pathological Correlation. New York: Masson; 1980.
14. Bone RC. Sepsis and controlled clinical trials: the odyssey. Crit Care Med 1995; 23: 1165-6.
15. Bone RC. Sepsis and controlled clinical trials: the odyssey continues. Crit Care Med 1995; 23: 1313-5.
16. Bojić I. Aktivni medijatori u patogenezi septičkog šoka i značaj njihove neutralizacije za lečenje obolelih. Vojnosanit Pregl 1996; 53: 511-8.
17. Bolton CF, Young GB, Zochodne DW. The neurological complications of sepsis. Ann Neurol 1993; 33: 94-100.

18. Jackson AC, Gilbert JJ, Young GB, Bolton CF. The encephalopathy of sepsis. *Can J Neurol Sci* 1985; 12: : 303–7.
19. Young GB, Bolton CF, Austin TW, Archibald YM, Gonder J, Wells GA. The encephalopathy associated with septic illness. *Clin Invest Med* 1990;13: 297–304.
20. Plum F, Posner JB. The Diagnosis of Stupor and Coma. 3rd ed. Philadelphia: FA Davis; 1980.
21. Chedru F, Geschwind N. Writing disturbances in acute confusional states. *Neuropsychologia* 1972; 10: 343–53.
22. Young GB, Bolton CF, Austin TW. The electroencephalogram (EEG) in sepsis. *Can J Neurol Sci* 1986; 13: : 164–9.
23. du Moulin GC, Paterson D, Hedley-Whyte J, Broitman SA. E. coli peritonitis and bacteremia cause increased blood-brain barrier permeability. *Brain Res* 1985; 340: : 261–8.
24. Bojić I, Mijušković P, Milenković Lj, Janković Z, Đokić M, Nanušević O, et al. Fibronektin u septičnim stanjima. *Vojnosanit Pregl* 1988; 45: 375–8.
25. Bojić I. Značaj endotoksina u kliničkoj medicini. *Vojnosanit Pregl* 1994; 50: 596–602.
26. Moldawer LL. Biology of proinflammatory cytokines and their antagonists. *Crit Care Med* 1994; 22: S3–7.
27. Beckmann E. Cytokines in infectious disease. *Clin Microbiol Newsl* 1992; 14: 73–78.
28. Hinds CJ. Monoclonal antibodies in sepsis and septic shock. *Br Med J* 1992; 304: 132–3.
29. Putterman C. Modern approaches to the therapy of septic shock. *Am J Emerg Med* 1990; 8: 152–61.
30. Dinarello CA. Interleukin-1. *Rev Infect Dis* 1984; 6: 51–95.
31. Lorente JE, Landin L, Renes E, Esteban A. Regulation of vascular tone in sepsis. *Intens Care World* 1993; 10: 58–61.
32. Bradley JR, Wilks D, Rubenstein D. The vascular endothelium in septic shock. *J Infect* 1994; 28: 1–10.
33. Raičević R. Promjene u koagulaciono-antikoagulacionom sistemu kod bolesnika sa ishemijskom bolešću mozga. [Doktorska disertacija]. Beograd: Vojnomedicinska akademija; 1998.
34. Raičević R, Jovičić A, Marenović T, Krgović M, Aleksić P, Gligić B, et al. Značaj faktora rizika za nastanak, razvoj i ishod sindroma subarahnoidalne i intracerebralne hemoragije. *Anaesthesiol Jugoslav*. In press.
35. Raičević R, Jovičić A, Marenović T, Krgović M, Marković Lj, Đorđević D, et al. Senzitivnost elektroencefalografije u detekciji neuroloških komplikacija nakon hiruških intervencija. *Vojnosanit Pregl*. In press.
36. Maekawa T, Fujii Y, Sadamitsu D, Yokota K, Soejima Y, Ishikawa T, et al. Cerebral circulation and metabolism in patients with septic encephalopathy. *Am J Emerg Med* 1991; 9: 139–43.
37. Parkkinen J, Hacker J, Korhonen TK. Enhancement of tissue plasminogen activator-catalyzed plasminogen activation by *Escherichia coli* S fimbriae associated with neonatal septicaemia and meningitis. *Thromb Haemost* 1991; 6: 483–6.
38. Tobin J, Reddihough D. Hypothermia in children with severe neurological disabilities. *J Paediatr Child Health* 1994; 30: 176–8.
39. St John RC, Dorinsky PM. Immunologic therapy for ARDS, septic shock, and multiple-organ failure. *Chest* 1993; 103: 932–43.
40. Cunnion RE. Clinical trials of immunotherapy for sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 721–3.
41. Mercier JC. New treatments for sepsis. *Crit Care Med* 1993; 21(9 Suppl): S310–4.
42. Fisher CJ Jr, Opal SM, Dhainaut JF, Stephens S, Zimmerman JL, Nightingale P, et al. Influence of an anti-tumor necrosis factor monoclonal anti-body on cytokine levels in patients with sepsis. The CB0006 Sepsis Syndrome Study Group. *Crit Care Med* 1993; 21: 318–27.
43. Leftering R, Neugebauer EA. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1995; 23: 1294–303.
44. Bojić I. Interakcije mikroorganizma i imunskog sistema domaćina. *Vojnosanit Pregl* 1996; 53: 325–30.

Rad je primljen 3. XII 2000. god.