

# Intenzivno liječenje pacijenta s ozljedom mozga

---

Sarić, Daria

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:051042>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-28**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Daria Sarić**

**Intenzivno liječenje pacijenta s ozljedom mozga**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2018.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Daria Sarić**

**Intenzivno liječenje pacijenta s ozljedom mozga**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2018.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u KBC-u Zagreb na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje pod vodstvom prof. dr. sc. Dinka Tonkovića, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

## POPIS KRATICA

ARDS – nekardiogeni edem pluća odraslih (od engl. *Adult Respiratory Distress Syndrome*)

ATP – adenzin trifosfat

Ca – kalcij

cmH<sub>2</sub>O – centimetri vode

CO<sub>2</sub> – ugljikov dioksid

CPK – cerebralni protok krvi

CPT – cerebralni perfuzijski tlak

CT – računalna tomografija (od engl. *Computed Tomography*)

CVO – cerebralni vaskularni otpor

CVT – centralni venski tlak

DAO – difuzno aksonalno oštećenje

DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija

DK – dekompresivna kraniotomija

DVT – duboka venska tromboza

EEG – elektroencefalografija

EKG – elektrokardiografija

EU – Europska unija

FiO<sub>2</sub> – frakcija izdahnutog kisika

GCS – Glasgowska ljestvica kome (od engl. *Glasgow Coma Scale*)

HBOT – terapija hiperbaričnim kisikom (od engl. *Hyperbaric oxygen therapy*)

HES – hidroksietil-škrob

IKT – intrakranijski tlak

IL-1 $\beta$  – interleukin 1 beta

IL-6 – interleukin 6

kPa – kilopaskal

mm Hg – milimetri žive

mmol/L – milimol po litri

Na – natrij

NaCl – natrij klorid

NIRS – bliska infracrvena spektroskopija (od engl. *Near-infrared spectroscopy*)

NMDA – N-metil-D-aspartat

PaCO<sub>2</sub> – parcijalni tlak ugljikovog dioksida u arterijskoj krvi

PaO<sub>2</sub> – parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi

PEG – perkutana endoskopska gastrostoma (od engl. *Percutaneous endoscopic gastrostomy*)

PtiO<sub>2</sub> – parcijalni tlak kisika u moždanom tkivu

RIS – brza indukcija u slijedu (od engl. *Rapid induction sequence*)

rScO<sub>2</sub> – regionalna cerebralna zasićenost kisikom

SAT – srednji arterijski tlak

SpO<sub>2</sub> – zasićenost kisikom perifernih kapilara

SvjO<sub>2</sub> – zasićenost kisikom u jugularnoj veni

TGF – transformirajući čimbenik rasta (od engl. *Transforming Growth Factor*)

TNF – čimbenik tumorske nekroze (od engl. *Tumor Necrosis Factor*)

TOM – traumatska ozljeda mozga

# SADRŽAJ

SAŽETAK.....	vii
SUMMARY .....	viii
1. UVOD .....	1
2. EPIDEMIOLOGIJA.....	2
3. PATOFIZIOLOGIJA .....	3
3.1. PRIMARNA OZLJEDA .....	3
3.1.1. FOKALNE OZLJEDE .....	3
3.1.2. DIFUZNO AKSONALNO OŠTEĆENJE.....	4
3.2. SEKUNDARNA OZLJEDA .....	4
4. KLASIFIKACIJA .....	7
4.1. GLASGOWSKA LJESTVICA KOME .....	7
4.2. MARSHALLOVA KLASIFIKACIJA.....	7
5. LIJEČENJE .....	9
5.1. RANA PROCJENA .....	9
5.2. NEUROMONITORING.....	11
5.2.1. INTRAKRANIJSKI TLAK (IKT) .....	11
5.2.2. CEREBRALNI PERFUZIJSKI TLAK (CPT) .....	12
5.2.3. CEREBRALNA OKSIGENACIJA.....	13
5.2.4. MIKRODIJALIZA .....	14
5.3. SPECIFIČNO LIJEČENJE .....	14
5.3.1. LIJEČENJE POVIŠENOG INTRAKRANIJSKOG TLAKA .....	14
5.3.2. PREHRANA I KONTROLA GLIKEMIJE .....	16
5.3.3. PROFILAKSA .....	16
6. NOVE METODE LIJEČENJA .....	18
6.1. PROFILAKTIČKA HIPOTERMIJA .....	18
6.2. PROGESTERON .....	18
6.3. ERITROPOETIN .....	18
6.4. TERAPIJA HIPERBARIČNIM KISIKOM (HBOT).....	18
7. ZAKLJUČAK .....	20
8. ZAHVALE .....	21
9. LITERATURA.....	22
10. ŽIVOTOPIS .....	25

# SAŽETAK

## INTENZIVNO LIJEČENJE PACIJENTA S OZLJEDOM MOZGA

DARIA SARIĆ

Traumatska ozljeda mozga (TOM) jedan je od važnijih zdravstvenih problema u Hrvatskoj. TOM nastaje djelovanjem mehaničke sile, najčešće kao posljedica pada, prometne nesreće, nasilja ili sportske ozljede. Godišnje u Europi od TOM-a strada više od 1.5 milijuna ljudi, a umre ih oko 57000. U Hrvatskoj strada otprilike 8700 ljudi, a umre ih oko 560. Pogođeni su uglavnom mlađi muškarci, ali sve više stradavaju i starije osobe. Oštećenje koje nastaje kao posljedica TOM-a dijeli se na primarnu i sekundarnu ozljedu. Primarna ozljeda nastaje kada zbog sila akceleracije i deceleracije dolazi do samog fizičkog oštećenja mozga. Puno veću štetu uzrokuje sekundarna ozljeda kada se razvijaju brojni patofiziološki mehanizmi koji dodatno uzrokuju oštećenje moždanog tkiva. Sekundarna ozljeda se može razviti i do nekoliko dana nakon ozljede i cilj liječenja je spriječavanje njenog nastanka. Liječenje započinje ranom procjenom općeg i neurološkog statusa. Zbrinjavanje pacijenta najprije treba usmjeriti zbrinjavanju stanja opasnih po život, poput prohodnosti dišnog puta te potpore disanju i cirkulaciji. Nakon početnog zbrinjavanja potrebno je poduzeti specifične mjere liječenja, posebice za smanjenje intrakranijskog tlaka, kako bi se spriječio nastanak neželjenih komplikacija. Djelovanje liječenja trebalo bi pratiti cijelo vrijeme korištenjem metoda neuromonitoringa. Uz smjernicama propisane postupke, nova istraživanja svakodnevno predlažu nove metode liječenja pacijenata s traumatskom ozljedom mozga. Kako njihovo djelovanje još nije u potpunosti istraženo, zasada se koriste samo kao eksperimentalne metode koje bi mogle ući u uporabu u budućnosti, ako se uistinu pokažu korisnima.

Ključne riječi: traumatska ozljeda mozga, intenzivno liječenje, neuromonitoring



## **SUMMARY**

### **ICU TREATMENT OF PATIENTS WITH BRAIN INJURY**

DARIA SARIĆ

Traumatic brain injury (TBI) is one of the more important health issues in Croatia. TBI develops as a result of a mechanical force trauma, usually caused by a fall, traffic accident, assault or a sports injury. More than 1.5 million people are affected by TBI in Europe on a yearly basis, and around 57000 die from it. In Croatia, around 8700 suffer from TBI, and some 560 die from it in one year. TBI usually affects young men, even though more and more elderly people are becoming a victim of it. The resulting damage of a TBI can be divided into primary and secondary injury. Primary injury is defined as physical damage of brain tissue caused by acceleration and deceleration forces. Numerous pathophysiological processes develop as a result of secondary injury and can cause additional damage to the brain. Secondary injury can occur minutes, hours or even days after the trauma so the main goal of treatment is to prevent it from happening. The treatment of TBI begins with the early assessment of the patient's general and neurological condition. Early treatment should be aimed towards taking care of life threatening conditions, such as airway, breathing and circulation. After the initial resuscitation management goals should be immediate treatment of secondary injury, especially increased intracranial pressure, and prevention of unwanted complications. Treatment results should be continuously assessed by using extensive neuromonitoring methods. New treatment methods are recommended because numerous researches are being conducted on a daily basis. Many of these treatments still have to be proven effective and can so far only be used as an experimental treatment. However, if they are really useful they can become very helpful in the future.

**Keywords:** traumatic brain injury, ICU treatment, neuromonitoring

## **1. UVOD**

Traumatska ozljeda mozga (TOM) jedan je od važnijih zdravstvenih problema u Hrvatskoj. TOM nastaje djelovanjem fizičke sile u području glave, najčešće kao posljedica prometne nesreće, pada, napada ili sportske ozljede. Mogu biti zahvaćeni svi pojedinci bez obzira na dob, spol, socioekonomski status i prijašnje zdravlje iako češće pogađa muškarce te mlađe od 30 ili starije od 70 godina (1,2). Tipična podjela TOM-a je na primarnu i na sekundarnu ozljedu. Prema vrsti ozljede, TOM se još može podijeliti na penetrirajuće i nepenetrirajuće, difuzne ili fokalne, a prema težini na blage, umjerene i teške (3,4).

Unatoč napretku znanosti i tehnologije, te provođenju brojnih istraživanja u zadnjih 30 godina, dostupne metode liječenja traumatske ozljede mozga i dalje nisu potpuno zadovoljavajuće. Glavni fokus zbrinjavanja pacijenata sa TOM-om trebao bi biti sprječavanje nastanka sekundarne ozljede. Upravo učinci sekundarnih ozljeda mogu znatno utjecati na sam ishod liječenja (4–6).

U ovome radu, uz etiologiju i patofiziologiju traumatske ozljede mozga, biti će prikazane trenutno dostupne uobičajene metode liječenja te neke novije metode koje bi mogle biti od koristi u budućnosti.

## **2. EPIDEMIOLOGIJA**

Procijenjeno je da je u Europskoj uniji u 2012. godini, od posljedica traumatske ozljede mozga, umrlo 57000 ljudi, a još 1.5 milijuna ih je zbog istog razloga liječeno u bolnicama. Prema podacima iz 25 zemalja EU godišnja stopa otpuštenih nakon bolničkog liječenja zbog TOM-a iznosi 287.2/100000 st., dok stopa umrlih od istog razloga iznosi 12/100000 st. Od ukupnog broja bolnički liječenih 61% su bili muškarci, a postotak umrlih muškaraca iznosi čak 68%. Većinom su bile pogođene mlađe osobe, od 0-44 godine njih 55%, a starijih od 65 godina je bilo pogođeno 29%. Između svih smrti uzrokovanih ozljedama, njih 37% je uzrokovano upravo traumatskom ozljedom mozga i to 42% među muškarcima i 29% među ženama. Najčešći uzroci TOM-a su padovi i prometne nesreće, a slijede ih samoubojstva i nasilje.

U Hrvatskoj stopa otpuštenih nakon bolničkog liječenja iznosi 207.5/100000 st., a stopa umrlih 13.4/100000 st. što znači da godišnje od TOM-a strada otprilike 8600 ljudi, a umre ih oko 560. Od svih smrti urokovanih ozljedama, njih 27% uzrokovano je traumatskom ozljedom mozga. Najčešći uzroci TOM-a su, kao i u ostatku EU, padovi i prometne nesreće (7,8).

### **3. PATOFIZIOLOGIJA**

Traumatska ozljeda mozga nastaje djelovanjem mehaničke sile u području glave. Sile akceleracije i deceleracije djeluju na glavu zbog čega dolazi do pomicanja mozga unutar lubanje. Pri jačim silama može doći i do prekida kontinuiteta mekih tkiva i lubanje pa takve ozljede nazivamo penetrirajućima.

Prema vremenu nastanka oštećenja TOM se dijeli na primarnu i sekundarnu ozljedu. Točna granica između ta dva patofiziološka procesa ne može se sa sigurnošću odrediti jer sekundarna ozljeda može nastati par minuta, sati ili dana nakon primarne ozljede (4,9).

#### **3.1. PRIMARNA OZLJEDA**

Primarna ozljeda u sklopu traumatske ozljede mozga nastaje u trenutku udarca direktnim djelovanjem mehaničke sile na moždano tkivo. Prilikom udarca dolazi do nagnječenja tkiva na samom mjestu udarca, ali zbog sila akceleracije i deceleracije na strani suprotnoj od udarca također dolazi do gnječenja i kidanja tkiva. Osim izravnog udarca dolazi i do rotacije mozga što izaziva istezanje i kidanje aksona u bijeloj tvari mozga. Ovisno o jačini sile i težini ozljede dolazi do oštećenja aksona, dendrita i njihovih međusobnih sinapsi, a uz neurone stradavaju i glija stanice. Zbog istezanja i kidanja moždanog tkiva dolazi i do razdora vaskularnih struktura i prekida kapilara što rezultira krvarenjem u parenhim mozga. Svim ovim oštećenjima može doprinijeti i fraktura lubanje kada fragmenti kosti dodatno pritišću i gnječe moždano tkivo (4,5,9,10). Morfološki se primarna ozljeda može podijeliti na fokalne ili žarišne ozljede te na difuznu aksonalnu ozljedu.

Nastanak TOM-a je obično vezan uz nesreće i nije predvidljiv, a posljedice primarne ozljede se razvijaju ekstremno brzo. Sve to je razlog zašto nema zadovoljavajućih terapijskih postupaka za zbrinjavanje primarne ozljede nego je jedina dostupna intervencija zapravo što bolja prevencija (3,4).

##### **3.1.1.FOKALNE OZLJEDE**

Žarišne ozljede se javljaju na mjestu djelovanja mehaničke sile. Neurološki defekti koji se pritom javljaju sukladni su moždanim strukturama koje ozljeda zahvaća. Zbog mehanizma nastanka, fokalne ozljede se najčešće javljaju na frontalnim i temporalnim režnjevima mozga. Žarišne ozljede se prezentiraju kao nagnječenja, laceracije i krvarenja (4,11,12).

Nagnječenja su obično hemoragijske lezije koje zahvaćaju moždanu koru i to najčešće na konveksitetu vijuga dok brazde u dubini ostaju neoštećene. U težim slučajevima nagnječenja zahvaćaju i supkortikalnu bijelu tvar. U oštećenom tkivu, gdje je prisutno i krvarenje, dolazi do lokalnog edema, ishemije i posljedične nekroze što rezultira kavitacijom i reaktivnom gliozom. U težim slučajevima, kada je mehanička sila velika, može doći i do razdora moždanog tkiva što nazivamo laceracijama (9,12). Krvarenja nastaju zbog oštećenja krvnih žila uzrokovanih rotacijom mozga unutar lubanje. Najčešće do krvarenja dolazi u subarahnoidalnom prostoru, ali može doći i do stvaranja hematoma.

Epiduralni hematoma nastaje vrlo rijetko, obično kao posljedica ozljede srednje meningealne arterije. Mnogo češći je subduralni hematoma koji nastaje pucanjem mostnih vena (5,13,14).

### **3.1.2.DIFUZNO AKSONALNO OŠTEĆENJE**

Difuzno aksonalno oštećenje ili difuzna aksonalna ozljeda (DAO) još je jedan od oblika manifestacije primarne ozljede. Sam naziv, difuzno oštećenje, govori da ozljeda nije lokalizirana na mjestu djelovanja sile nego može zahvaćati strukture udaljene od mjesta udarca. Zbog kombinacije linearnih i rotacijskih sila, dolazi do istezanja, kidanja i gnječenja moždanog tkiva te posljedičnog oštećenja aksona, ali i malih krvnih žila. Dijelovi mozga koji su najviše zahvaćeni su moždano stablo, parasagitalna bijela tvar i corpus callosum, ali DAO može zahvaćati i druge moždane strukture (5,12,15). Difuzna aksonalna ozljeda spada pod primarnu ozljedu i nastaje kao posljedica mehaničke sile, ali popriličan dio oštećenja aksona koje nastaje događa se i zbog mehanizama uključenih u sekundarnu ozljedu (16).

### **3.2. SEKUNDARNA OZLJEDA**

Sekundarna ozljeda nastaje kao posljedica složenih patofizioloških procesa, a može se pojaviti od nekoliko minuta do nekoliko dana nakon primarne ozljede. Zbog progresije kroz određeni period vremena posljedice sekundarne ozljede se bar djelomično mogu spriječiti (4).

Jedan od prvih poremećaja koji se javlja nakon traumatske ozljede mozga je poremećen cerebralni protok krvi (CPK). U fiziološkim uvjetima CPK je proporcionalan cerebralnom perfuzijskom tlaku (CPT) koji se definira kao razlika srednjeg arterijskog tlaka (SAT) i intrakranijskog tlaka (IKT) i obrnuto proporcionalan cerebralnom vaskularnom otporu (CVO). Nakon traume dolazi do sistemske hipotenzije zbog čega SAT znatno pada. S druge strane, krvarenje u mozgu zbog oštećenja vaskularnih struktura, te vazogeni edem zbog oštećenja krvno-moždane barijere znatno povećavaju IKT. Pad sistemskog tlaka i porast intrakranijskog tlaka uzrokuju golemo smanjenje cerebralnog perfuzijskog tlaka. Kada dođe do smanjenja CPT-a, cerebrovaskularni mehanizmi autoregulacije smanjuju ili povećavaju cerebralni vaskularni otpor kako bi moždani protok krvi ostao nepromijenjen. Međutim, u TOM-u dolazi do gubitka moždane sposobnosti autoregulacije te CPK ovisi samo o CPT-u, odnosno SAT-u. Zbog toga je cerebralni protok krvi znatno smanjen što dovodi do ishemije u moždanom tkivu (5,12,17–20).

Smanjen protok krvi u mozgu smanjuje dostupnost kisika u moždanom tkivu te uobičajeno aerobni metabolizam postaje anaerobni. Posljedica toga je povećano stvaranje laktata i porast omjera laktat/piruvat. Osim ishemije do nedostatka energije može doći i zbog smanjenog unosa glukoze u moždano tkivo. Smanjena proizvodnja energije dovodi do smanjenja količine ATP-a, a posljedica toga je smanjena funkcija ionskih kanala i proteina ovisnih o ATP-u (3,11,21). Jedan od takvih proteina je i transporter glutamata koji regulira količinu ekscitatorne aminokiseline glutamata u sinaptičkim

pukotinama. Smatra se da je glutamat glavna aminokiselina koja potiče razvoj ekscitotoksičnosti nakon TOM-a (22). Ekscitotoksičnost je naziv za oslobađajuće ekscitatornih aminokiselina u tolikoj količini da djeluju kao neurotoksini i mogu dovesti do odumiranja neurona (23,24). Do velike količine ekstracelularnog glutamata dolazi zbog smanjene aktivnosti ATP-ovisnog glutamat transportera, ali i zbog samog oštećenja stanica do kojeg dolazi nakon TOM-a. Zbog povišene razine, glutamat se veže za receptore na ionskim kanalima i dovodi do njihove pretjerane aktivnosti. Najviše se veže za NMDA receptore što uzrokuje povećani ulazak natrija ( $\text{Na}^+$ ) i kalcija ( $\text{Ca}^{2+}$ ) u stanice. Dodatnom povećanju razine  $\text{Ca}^{2+}$  u stanici doprinosi i njegovo otpuštanje iz unutarstaničnih zaliha (endoplazmatski retikulum) te aktivacija voltažnih kalcijevih kanala (12). Povećanje intracelularne razine  $\text{Ca}^{2+}$  dovodi do aktivacije kataboličkih enzima i niza reakcija koje u konačnici dovode do apoptoze i nekroze. Reakcije uključuju depolarizaciju membrana, stvaranje kisikovih radikala te disfunkciju mitohondrija (25,26).

Ishemijske promjene dodatno pogoršava edem mozga. U traumatskoj ozljedi mozga on može nastati zbog dva različita mehanizma. Vazogeni edem nastaje zbog oštećenja krvno-moždane barijere. Krvno-moždanu barijeru čine specijalizirane endotelne stanice u moždanim kapilarama. Kada se KMB ošteti ona postaje propusnija te dolazi do ekstrasvazacije tekućine u ekstracelularni prostor. Citotoksični edem nastaje nakupljanjem vode unutar stanične citoplazme. Kod TOM-a nastanku citotoksičnog edema doprinose disfunkcija ionskih pumpi zbog manjka ATP-a te velike količine  $\text{Na}^+$  koji ulazi u stanice zbog vezanja glutamata na NMDA receptore. Nastanak edema može dovesti do ozbiljnih komplikacija TOM-a kao što su povećani IKT, kompresija moždanog tkiva i vaskularnih struktura što doprinosi razvoju ishemije, a može doći i do fatalne hernijacije mozga (5,19,27–30).

Prilikom traumatske ozljede mozga, nastalo mehaničko oštećenje potiče razvoj upale kroz niz mehanizama. Oštećenje krvno-moždane barijere omogućuje kemijskim glasnicima i imunosnim stanicama da ulaze u moždani parenhim. Također, TOM potiče i lučenje citokina i kemokina u samom mozgu (3). Kemokini uzrokuju ekspresiju adhezijskih molekula na stijenkama krvnih žila što dodatno omogućava leukocitima prelazak sa periferije u moždano tkivo. Ulazak leukocita i limfocita u parenhim mozga dodatno potiče progresiju upale (31). Nakon TOM-a u mozgu se mogu vidjeti povećana infiltracija neutrofila, astrocitoza, edem te povišene razine pro- i protuupalnih citokina. Glavni proupalni citokini koji se oslobađaju su interleukin- $1\beta$  (IL- $1\beta$ ), interleukin-6 (IL-6) i čimbenik tumorske nekroze alfa ( $\text{TNF}\alpha$ ). Od njih, IL- $1\beta$  je najzaslužniji za poticanje upalnih procesa, aktivaciju mikroglije i daljnje lučenje proupalnih citokina. Također, neka istraživanja pokazuju da IL- $1\beta$  aktivira oslobađanje matriks metaloproteinaza iz astrocita što oštećuje izvanstanični matriks i dodatno pogoršava oštećenje KMB-a. Najvažniji protuupalni citokini koji se izlučuju su interleukin-10 (IL-10) i transformirajući čimbenik rasta beta ( $\text{TGF}\beta$ ) (32,33). Jedna od glavnih posljedica razvoja upale, migracije leukocita, aktivacije glije i lučenja citokina je nastanak edema te povišenje intrakranijskog tlaka. Općenito, upala ima dva učinka na moždano tkivo. Akutna pojava upale i povišene razine

citokina i kemokina produžuju upalni proces i oštećuju moždano tkivo, dok aktivacija glije i odgođena upala mogu djelovati korisno i poticati regeneraciju moždanog tkiva (3,25).

Dosad opisani mehanizmi sekundarne ozljede uzrokovani su intrakranijskim procesima, međutim, nakon TOM-a mogu se javiti i sistemske komplikacije koje zahvaćaju druge organske sustave. Kardiovaskularne promjene mogu se prezentirati promjenama u EKG-u koje mogu varirati od sinus tahikardije do ishemijskih promjena. Pretpostavlja se da do promjena dolazi zbog povećanog oslobađanja katekolamina te brze potrošnje ATP-a zbog metaboličkih promjena. Posljedica ishemijskih promjena su arterijska hipotenzija i smanjen srčani minutni volumen. Do zatajenja respiratorne funkcije može doći zbog niza uzroka. Neki od njih su neurogeni plućni edem, aspiracijski pneumonitis, infekcije donjih dišnih puteva, nekardiogeni edem pluća odraslih (ARDS) te ijtrogeni uzroci. Rezultati smanjenja respiratorne funkcije su hipoksemija te hiperkapnija. Poremećaj koagulacije je čest slučaj nakon TOM-a. Najprije dolazi do aktivacije procesa zgrušavanja krvi što može dovesti do mikrovaskularne tromboze i potrošnje faktora zgrušavanja te uzrokovati diseminiranu intravaskularnu koagulaciju (DIK). Posljedica DIK-a je hipokoagulabilno stanje te moguća pojava krvarenja, ali može doći i do hiperkoagulabilnog stanja te povećanog rizika od tromboembolija. Od ostalih sustava može doći do disfunkcije endokrinih žlijezda, poglavito hipofize, štitnjače te nadbubrežne žlijezde. Također, u probavnom sustavu učestala je pojava želučanih stres ulkusa vjerojatno zbog povećane aktivnosti vagusa (4,27,34).

## 4. KLASIFIKACIJA

### 4.1. GLASGOWSKA LJESTVICA KOME

Glasgowska ljestvica kome (GCS) je trenutno primarni kriterij za kliničku klasifikaciju traumatske ozljede mozga. GCS se dobije zbrajajući bodove u tri odvojene kategorije. Gleda se otvaranje očiju, glasovni odgovor te motorički odgovor. Brojevi se dodjeljuju kako je opisano u Tablici 1., a konačni rezultat se dobije zbrajanjem O+V+M. Najmanji mogući rezultat je tri (3) a najveći mogući petnaest (15). Prema rezultatima GCS-a traumatska ozljeda mozga se dijeli na blagu, umjerenu i tešku. Blaga odgovara GCS rezultatu od 13-15, umjerena ozljeda mozga odgovara GCS rezultatu od 9-12, a svi sa GCS <9 spadaju u tešku TOM (4). Akutni simptomi blage ozljede mozga mogu biti kratkotrajni gubitak svijesti, prolazna zbunjenost, dezorijentacija, gubitak pamćenja te ostali neurološki simptomi poput glavobolje, vrtoglavice, umora ili slabe koncentracije. Simptomi umjerenog TOM-a su gubitak svijesti koji može trajati do nekoliko sati, zbunjenost koja traje od nekoliko dana do nekoliko tjedana te fizički, kognitivni i/ili poremećaji ponašanja koji mogu trajati i do nekoliko mjeseci ili mogu ostati trajni. Teški TOM prezentira se produženim gubitkom svijesti ili vegetativnim stanjem koje može trajati od nekoliko dana do nekoliko mjeseci. Uz to, pacijenti mogu imati jedan ili više fizičkih simptoma (glavobolja, mučnina, povraćanje, poremećaj govora ili osjeta), kognitivne ili emocionalne poremećaje (10).

**Tablica 1. Glasgowska ljestvica kome (GCS)** (Prerađeno prema: Webb A, Angus D, Finfer S, Gattinoni L, Singer M. Oxford Textbook of Critical Care. 2nd ed. Oxford University Press; 2016.)

	Otvaranje očiju (O)	Verbalni odgovor (V)	Motorički odgovor (M)
1	Bez odgovora	Bez odgovora	Bez odgovora
2	Na bol	Nerazumljive riječi	Ekstenzija na bol (decerebracija)
3	Na verbalnu zapovijed	Neadekvatne riječi	Fleksija na bol (dekortikacija)
4	Spontano	Konfuzan	Povlačenje na bol
5		Orijentiran	Lokalizacija bolnog podražaja
6			Izvršava kretnju na zapovijed

### 4.2. MARSHALLOVA KLASIFIKACIJA

Marshallova klasifikacija razvijena je s ciljem kategoriziranja CT snimaka glave pacijenata s TOM-om. Sustav klasifikacije se odnosi na pacijente s difuznom ozljedom te ocjenjuje izgled ventrikula, stupanj pomaka mozga preko središnje linije te postoji li ili ne masa koju treba kirurški otkloniti. Pacijenti svrstani u više kategorije imaju progresivno veći rizik od nastanka intrakranijske hipertenzije i smrti. Točni kriteriji klasifikacije navedeni su u Tablici 2. (2).



**Tablica 2. Marshallova klasifikacija** (Prerađeno prema: Jinadasa S, Boone MD. Controversies in the Management of Traumatic Brain Injury. Anesthesiol Clin. 2016;34(3):557–75.)

<b>Kategorija</b>	<b>Definicija</b>
Difuzna ozljeda I	Bez vidljivih intrakranijskih ozljeda
Difuzna ozljeda II	Vidljivi ventrikuli, pomak preko središnje linije < 5 mm i/ili nisu prisutne lezije visokog ili mješanog denziteta > 25 cm <sup>3</sup>
Difuzna ozljeda III	Ventrikuli stisnuti ili se ne vide, pomak preko središnje linije od 0 – 5 mm, bez lezija visokog ili mješanog denziteta > 25 cm <sup>3</sup>
Difuzna ozljeda IV	Pomak preko središnje linije > 5 mm, bez prisutnosti lezija visokog ili mješanog denziteta > 25 cm <sup>3</sup>
Evakuirane mase	Svaka lezija koja je kirurški uklonjena
Neevakuirane mase	Lezije visokog ili mješanog denziteta > 25 cm <sup>3</sup> koje nisu kirurški uklonjene

## 5. LIJEČENJE

### 5.1. RANA PROCJENA

Traumatska ozljeda mozga je pojam koji uključuje niz različitih vrsta ozljeda i mehanizama njihovog nastanka. Zbog toga je procjena težine TOM-a te odabir prikladnog liječenja jedan od težih zadataka. Procjena pacijenta započinje okvirnim prikupljanjem informacija o okolnostima nastanka ozljede te kratkoj povijesti bolesti pacijenta ako je to moguće. Nakon toga, najbolje i najbitnije informacije dobit ćemo fizikalnim pregledom pacijenta. Potrebno je procijeniti kompletno opće stanje pacijenta, mogućnost pojave po život opasnih stanja te sistemskih komplikacija kao što su hipotenzija, hipoksemija i hiperkapnija. Zato se pri procjeni, ali i liječenju pacijenta s TOM-om preporuča korištenje smjernica za napredno održavanje života pacijenata s traumom koje se provode po ABCDE redosljed. Za procjenu neuroloških ozljeda koristi se GCS zbroj kako je već ranije opisano. Motorički odgovor trebao bi se odvojeno zabilježiti za lijevu i desnu stranu. Moraju se pregledati i zjenice te za svako oko posebno zabilježiti njihovu veličinu, reaktivnost na svjetlo, akomodaciju i simetričnost. Detaljna primarna procjena je važna za postavljanje polazišnih vrijednosti s kojima će se uspoređivati rezultati svake slijedeće procjene (4,6,35,36).

Dolaskom u hitnu službu prioritet je odrediti stanje vitalnih funkcija. Pod time se primarno misli na dišni put, disanje i cirkulaciju. Najbolji način za osigurati prohodnost dišnog puta je endotrahealna intubacija. Indikacije za intubaciju i ventilaciju imaju svi koji zadovoljavaju bar jedan od sljedećih kriterija:

- GCS manji od 8
- Gubitak protektivnih laringealnih refleksa
- Neprikladna ventilacija s obzirom na razinu plinova u krvi – hipoksemija ( $\text{PaO}_2 < 13 \text{ kPa}$ ) ili hiperkapnija ( $\text{PaCO}_2 > 6 \text{ kPa}$ )
- Spontana hiperventilacija koja uzrokuje  $\text{PaCO}_2 < 4 \text{ kPa}$
- Nepravilno disanje
- Znatno pogoršanje stanja svijesti – pad motoričkog odgovora na GCS ljestvici za jedan ili više bodova
- Nestabilne frakture kostiju lica
- Obilno krvarenje u usta
- Napadaji (konvulzije)

Pošto se obično radi o pacijentima koji su pretrpili neku vrstu traume, postoji mogućnost da imaju i ozljedu vratne kralježnice te je potrebno cijelo vrijeme provoditi postupak ručne stabilizacije glave (Manual inline stabilization - MILS). Prije intubacije potrebno je provesti brzu indukciju u slijedu (Rapid sequence induction - RIS) što je postupak koji omogućuje brzu sedaciju i neuromuskularnu

blokadu za lakšu intubaciju. RIS se provodi tako da se pacijentu da 100%-tni kisik te mu se gotovo istovremeno daju tiopental, propofol i sukcinilkolin. Direktna laringoskopija se i dalje koristi kod najveće većine pacijenata. Ukoliko pacijenti imaju frakture kostiju lica, edem mekog tkiva ili je direktna vizualizacija larinksa nemoguća mogu se koristiti druge metode intubacije poput laringoskopije s fleksibilnim optičkim vlaknom ili video-laringoskopija. Osim endotrahealnog tubusa moguće je intubirati pacijenta i pomoću laringealne maske. Ukoliko intubacija i dalje nije moguća tada se može izvesti konikotomija ili traheotomija. Pozicija endotrahealnog tubusa mora se provjeriti fizičkim pregledom pacijenta ili se može potvrditi rentgenom prsnog koša koji nam onda može dati i dodatne informacije o eventualnim patološkim zbivanjima (4,36).

Prije intubacije svim pacijentima treba davati kisik kako bi se spriječila hipoksija. Nakon intubacije cilj mehaničke ventilacije je osigurati primjerenu oksigenaciju, ali i dovoljnu ventilaciju kako bi razina ugljikovog dioksida ( $\text{CO}_2$ ) bila unutar normalnog raspona. Kako bi smanjili toksičnost kisika treba održavati frakciju izdahnutog kisika ( $\text{FiO}_2$ ) između 0.3 i 0.6, a to bi trebalo održati zasićenost kisikom ( $\text{SpO}_2$ ) iznad 90%. Kako bi se zaštitila pluća i smanjila pojava ARDS-a trebalo bi koristiti mehaničku ventilaciju uz primjenu pozitivnog tlaka na kraju izdisaja i to do otprilike 5 – 10  $\text{cmH}_2\text{O}$ . Preporučena vrijednost parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi ( $\text{PaO}_2$ ) je iznad 13 kPa (98 mm Hg). Vrijednost parcijalnog tlaka ugljikovog dioksida u arterijskoj krvi ( $\text{PaCO}_2$ ) trebalo bi održavati otprilike između 4,7 kPa i 5,3 kPa (35 i 40 mm Hg), Kod pacijenata koji su mehanički ventilirani trebalo bi održavati sedaciju i analgeziju sve dok se ne prestane s mehaničkom ventilacijom. Za to se mogu koristiti propofol, midazolam ili fentanil (4,6,36).

Nadoknada tekućine važna je komponenta u zbrinjavanju pacijenta s TOM-om. Sistemska hipotenzija značajno doprinosi lošem ishodu nakon TOM-a. Zato u ranoj fazi zbrinjavanja cilj treba biti nadoknada intravaskularnog volumena i korigiranje hipovolemije, dok istovremeno treba zbrinuti i zaustaviti bilo kakva aktivna krvarenja. Hipovolemiju možemo previdjeti ako se ravnamo samo po krvnom tlaku jer on često može biti relativno stabilan zbog pretjerane aktivnosti simpatikusa ili refleksnog odgovora na povišenje IKT-a. Zato kod nadoknade tekućine treba uzeti u obzir i količinu urina te centralni venski tlak (CVT). Za nadoknadu tekućine dostupni su nam kristaloide ili koloidi. U kristaloide spadaju:

- Ringerova otopina koja je blago hipotonična u odnosu na plazmu te se njena uporaba ne preporučuje kod pacijenata sa TOM-om
- Standardna 0.9% otopina NaCl (fiziološka otopina) se najviše koristi, pogotovo ako je potrebno nadoknaditi veliki volumen tekućine
- Hipertonična 7.5% otopina NaCl može biti korisna u malim količinama, ali su potrebna dodatna istraživanja oko njene primjene.

Od koloida najviše se koristi hidroksietil-škrob (HES). Njegova je prednost što ostaje u cirkulaciji jako dugo, a uz to još na sebe veže vodu čime dodatno povećava cirkulirajući volumen. Iako je jako koristan, ne smije se primijeniti u količini većoj od 1.5 L jer može izazvati poremećaje zgrušavanja. Od ostalih koloida dostupni su albumini koji se više ne koriste tako često te dekstrani koje bi trebalo izbjegavati zbog negativnog djelovanja na funkciju trombocita. Otopine glukoze bi također trebalo izbjegavati jer je hiperglikemija povezana sa lošijim neurološkim ishodom. Cilj kod nadoknade tekućine trebao bi biti održavanje normalnog do višeg normalnog krvnog tlaka (sistolčki tlak  $\geq 90$  mm Hg) kako bi cerebralni perfuzijski tlak ostao stalan. Ukoliko sama nadoknada tekućine nije dovoljna za održavanje normalnog krvnog tlaka i srčanog minutnog volumena potrebno je primijeniti lijekove koji će pomoći pri tome. Primijenjuje se intravenska infuzija fenilefrina ili dopamina. Kod pacijenata sa niskim hematokritom ( $< 30\%$ ) može biti potrebna transfuzija krvi ili krvnih derivata (35–37).

Nakon primarne procjene i zbrinjavanja po život opasnih stanja potrebno je napraviti detaljnije pretrage. Jedna od tih pretraga je i CT glave koji treba odmah učiniti svima kod kojih je prisutan bar jedan od sljedećih faktora rizika:

- GCS manji od 13 pri prvoj procjeni
- GCS manji od 15 2 sata nakon ozljede
- Sumnja na otvorenu frakturu lubanje
- Bilo koji znak frakture baze lubanje
- Post-traumatski napadaji (konvulzije)
- Fokalni neurološki ispadi
- Povraćanje u više od jednog navrata
- Amnezija za događaje više od 30 minuta prije ozljede

CT snimkama glave možemo dobiti informacije o prisutnosti intrakranijalnih hematoma, difuznog oticanja mozga i poremećajima normalne arhitekture mozga kao što je pomak moždanih struktura. Za klasifikaciju promjena nađenih na CT-u često se koristi Marshallova klasifikacija kako je već prije opisano (4).

## **5.2. NEUROMONITORING**

### **5.2.1. INTRAKRANIJSKI TLAK (IKT)**

U fiziološkim uvjetima normalne vrijednosti IKT-a ovise o položaju tijela. Kada je osoba u horizontalnom položaju IKT iznosi između 10 – 15 mm Hg, a kada je osoba uspravna IKT pada i može imati čak i negativnu vrijednost (-5 mm Hg). Nakon ozljede mozga niz događaja može dovesti do porasta IKT-a što rezultira pomicanja moždanih struktura, smanjenjem perfuzije mozga i ishemijom ili edemom i daljnjim porastom IKT-a. Zbog toga je intrakranijski tlak jedna od temeljnih vrijednosti koju moramo nadzirati u pacijenata s TOM-om (4).

Najčešća metoda za mjerenje IKT-a je uporaba intraventrikulskog katetera. Ventrikulski kateter je smješten u jednom od lateralnih ventrikula u mozgu te je preko sistema ispunjenog tekućinom spojen na vanjski prijenosnik tlaka. Ventrikulski kateter zapravo mjeri tlak cerebrospinalne tekućine (CST), a u isto vrijeme omogućuje i drenažu CST-a, uzimanje uzoraka za pretrage ili intratekalnu primjenu nekih lijekova. Osim toga, ovu vrstu katetera moguće je kalibrirati in vivo. Samo postavljanje ventrikulskog katetera može biti tehnički zahtjevnije jer postoji rizik od izazivanja krvarenja ili ventrikulitisa.

Druga metoda mjerenja IKT-a je pomoću parenhimskih mikroprijenosnika. Postoje dvije vrste takvih mikroprijenosnika i oba se postavljaju otprilike 2 cm u parenhim mozga. Jedan mjeri IKT pomoću otpornika osjetljivih na pritisak, dok drugi koristi optička vlakna i mjeri IKT pomoću refleksije svjetla. U odnosu na ventrikulske katetere, parenhimski mikroprijenosnici se lakše postavljaju i imaju manji rizik od komplikacija, ali se ne mogu rekalibrirati in vivo niti se mogu koristiti u terapijske svrhe (38).

Još jedna opcija za mjerenje IKT-a je upotreba subduralnog vijka. To je sprava u obliku šupljeg vijka koja se umeće u glavu kroz rupu u lubanji i tvrdoj moždanoj ovojnici. Vijak je na pravom mjestu kada je unutarnjom površinom uz arahnoidalnu ovojnicu mozga. Prednost subduralnog vijka je što je rizik od oštećenja mozga pri umetanju vrlo nizak, a nedostaci su što se pomoću njega ne može drenirati CST te što predstavlja rizik od infekcije (39).

Uz ove dvije metode postoji i nekoliko neinvazivnih načina mjerenja IKT. Najčešće se spominju transkranijски Doppler ultrazvuk i procjena pomoću promjera ovojnice optičkog živca izmjenjenog ultrazvukom ili CT-om. Međutim, niti jedna od tih tehnika nije precizna kao invazivne tehnike niti imaju mogućnost kontinuiranog mjerenja IKT-a (38).

Prema smjernicama intrakranijski tlak treba mjeriti svima koji zadovoljavaju sljedeće uvjete:

- Pacijenti s teškom traumatskom ozljedom mozga (GCS < 8) i s abnormalnim nalazom CT-a glave (abnormalni nalaz uključuje hematome, kontuzije, oticanje, hernijaciju ili pritisak na bazalne cisterne mozga)
- Pacijenti s teškim TOM-om i normalnim CT nalazom ako je prisutno dva ili više od sljedećih faktora: dob > 40 godina, jednostrana ili obostrana patološka fleksija ili ekstenzija, sistolički krvni tlak < 90 mm Hg (39)
- Komatozni pacijenti s cerebralnim kontuzijama, kod kojih je klinički pregled nepouzdan ili je zbog sedacije nemoguće odrediti neurološki status
- Nakon dekompresivne kraniotomije (38).

### **5.2.2. CEREBRALNI PERFUZIJSKI TLAK (CPT)**

CPT nije moguće izravno mjeriti nego se on računa kao razlika srednjeg arterijskog tlaka i intrakranijskog tlaka. Da bi izračun bio točan, SAT i IKT moraju se mjeriti na istom mjestu, pogotovo

ako je uzglavlje bolesnika podignuto. Kao referentna točka preporuča se koristiti tragus uha kao vanjsko obilježje razine za mjerenje te dvije vrijednosti. Ukoliko se ti uvjeti ne zadovolje te se SAT mjeri u razini srca, a IKT u razini mozga, može doći do velikih razlika u izmjenom CPT-u i stvarnom CPT-u. Indikacije za CPT monitoring su slične onima za monitoring intrakranijskog tlaka. Preporuka je da se CPT održava između 60 – 70 mm Hg, iako postoji mogućnost da bi se vrijednosti CPT-a trebale prilagoditi svakom pacijentu individualno, ali za to su potrebna daljnja istraživanja (38,40).

### **5.2.3. CEREBRALNA OKSIGENACIJA**

Postoji više različitih načina za mjerenje cerebralne oksigenacije. Svaka metoda ima svoje prednosti i nedostatke te je svaka na svoj način korisna, ovisno o podacima koji nas zanimaju.

Metoda koja se prva počela upotrebljavati je mjerenje zasićenosti kisikom u jugularnoj veni (SvjO<sub>2</sub>). Za mjerenje SvjO<sub>2</sub> potrebno je u jugularnu venu uvesti kateter. Današnji uređaji koriste optička vlakna te fotosenzore za očitavanje SvjO<sub>2</sub> pomoću reflektirane svjetlosti. Vrijednosti SvjO<sub>2</sub> koje dobijemo označavaju globalnu cerebralnu oksigenaciju što znači da mogu propustiti prepoznati lokaliziranu regionalnu ishemiju. Normalne vrijednosti SvjO<sub>2</sub> su između 55% i 75%, a prema smjernicama SvjO<sub>2</sub> bi trebalo održavati iznad 50% jer se to pokazalo povoljnim za smanjenje smrtnosti i bolji ishod. Monitoring zasićenja kisikom jugularne vene je djelomično zamijenjen uporabom drugih, novijih metoda mjerenja cerebralne oksigenacije (40–42).

Jedna od novijih metoda je izravno mjerenje parcijalnog tlaka kisika u moždanom tkivu (PtiO<sub>2</sub>). Neke studije su pokazale da do ishemije u mozgu može doći čak i kada su IKT i CPT unutar preporučenih vrijednosti te je zbog toga PtiO<sub>2</sub> nezamjenjiv kao pokazatelj cerebralne oksigenacije. Za mjerenje PtiO<sub>2</sub> koristi se kateter sličan parenhimalnim mikroprijenosnicima za mjerenje IKT-a. PtiO<sub>2</sub> kateter se postavlja u subkortikalnu bijelu tvar te je potrebno par sati prilagodbe kako bi očitavanja bila pouzdana. Neki dokazi govore da je PtiO<sub>2</sub> u kombinaciji s IKT monitoringom puno pouzdaniji u prepoznavanju nedovoljne perfuzije moždanog tkiva nego samo mjerenje IKT-a. Za razliku od SvjO<sub>2</sub> koji je globalni parametar, PtiO<sub>2</sub> je fokalnog karaktera te određuje parcijalni tlak kisika u tkivu površine otprilike 17 mm<sup>2</sup>. Mjesto uvođenja katetera je zato od ključne važnosti za dobivanje relevantnih podataka. Poziciju katetera u mozgu je uvijek potrebno potvrditi CT-om glave. Konkretno vrijednosti ispod kojih PtiO<sub>2</sub> ne bi smio pasti nisu točno utvrđene iako neka istraživanja pokazuju da bi donja granica mogla biti 20 mm Hg (2.66 kPa) (38,40,41).

Bliska infracrvena spektroskopija (NIRS) je treća metoda mjerenja cerebralne oksigenacije i ujedno i jedina neinvazivna metoda. NIRS uređaji mjere regionalnu cerebralnu zasićenost kisikom (rScO<sub>2</sub>), ali omogućuju istovremena mjerenja na više mjesta. Funkcija uređaja se temelji na transmisiji i apsorpciji svjetla valne duljine bliske valnoj duljini infracrvenog svjetla. Kod odraslih svjetlosni snop ne može proći kroz cijelu glavu nego omogućava mjerenje rScO<sub>2</sub> samo u površinskom sloju moždane kore.

Također, rScO<sub>2</sub> predstavlja srednju vrijednost zasićenosti kisikom u arterijskoj, venskoj i kapilarnoj krvi. Unatoč pokušajima u kliničkoj primjeni, NIRS još uvijek nije ušao u rutinsku uporabu (41).

#### **5.2.4. MIKRODIJALIZA**

Mikrodijaliza je metoda kontinuirane analize odabranih kemijskih spojeva u mozgu. Metoda se provodi pomoću katetera koji se djelomično sastoji od polupropusne membrane koja omogućuje difuziju tvari između mikrodijalizata i izvanstanične tekućine u moždanom parenhimu. Mikrodijalizat se zatim analizira u redovitim razmacima, a najčešće se mjere razine glukoze, laktata, piruvata, glicerola i glutamata iako je moguće odrediti razine još niza drugih biomarkera. Kateter je potrebno pažljivo uvesti u moždani parenhim te njegovu lokaciju potvrditi CT-om. Mikrodijaliza je fokalna metoda monitoringa te je potrebno pažljivo odabrati mjesto za umetanje katetera kako bismo dobili najkorisnije podatke. Rezultati analize nam govore o metaboličkom stanju moždanog tkiva, metabolizmu glukoze, mogućem postojanju hipoksije ili ishemije te nedostatku energije u stanici. Također, mogu poslužiti kao marker za ekscitotoksičnost ili staničnu smrt, čak i prije nego bi se to vidjelo drugim metodama monitoringa. O primjeni mikrodijalize trebalo bi razmisliti kod svih pacijenata kod kojih postoji rizik od razvoja moždane hipoksije ili ishemije, ili nedostatka glukoze i manjka energije u stanici. Neki od nedostataka mikrodijalize su ti što se uzorak analizira otprilike svakih sat vremena te što je to fokalna metoda monitoringa (38,43).

### **5.3. SPECIFIČNO LIJEČENJE**

#### **5.3.1. LIJEČENJE POVIŠENOG INTRAKRANIJSKOG TLAKA**

Smanjenje povišenog IKT-a jedan je od najbitnijih oblika liječenja nakon TOM-a. Normalna razina IKT-a je od 10 – 15 mm Hg, a povišeni IKT je kada njegova vrijednost prelazi 20 mm Hg i tada postoji razlog za medicinskom intervencijom. Kao pomoć pri toj odluci, vrijednost IKT-a trebali bi kombinirati s nalazima CT-a te kliničkim pregledom. Postoji niz medicinskih i kirurških opcija za smanjenje IKT-a, a preporuka je da se najprije krene sa minimalno invazivnim ili opasnim liječenjem te se postupno dodaju druge vrste liječenja ukoliko prethodno nije djelovalo.

Prije primjene bilo koje intervencije trebalo bi osigurati da je glava pacijenta u neutralnom položaju te da je uzglavlje kreveta dignuto između 15° i 30°. Endotrahealni tubus ne bi smio biti zavezan neko zalijepljen da ne opstruira vensku drenažu mozga. Također, treba osigurati normokapniju, dovoljnu oksigenaciju, normotermiju i euvolemiju (4,39).

Prvi korak za smanjenje IKT-a je sedacija ili neuromuskularna blokada. Za sedaciju se mogu koristiti opioidi (morfij, fentanil), kratkodjelujući benzodiazepini (midazolam) ili propofol, a kao neuromuskularni blokator preporuča se vekuronij bromid. Hipotenziju uzrokovanu opioidima može se izbjeći korištenjem niskih doza sedativa te osiguranjem normovolemije prije njihove primjene.

Ukoliko je IKT i dalje povišen sljedeći korak je drenaža CST-a kroz ventrikulostomu. Ako pacijent već ima postavljen intraventrikulski kateter za monitoring IKT-a, drenaža se vrši preko njega.

Sljedeća mjera za smanjenje IKT-a je uporaba osmotskog diuretika manitola. Manitol bi trebalo primjeniti u bolusu u dozi od 0.25 – 1 g/kg svakih 3-6 sati, ovisno o potrebi. Kao nuspojava manitola može doći do hipotenzije, zato prije njegove upotrebe moramo osigurati da je pacijent dovoljno hidriran. Kao alternativu manitolu možemo primjeniti hipertoničnu otopinu NaCl uz praćenje serumskog natrija koji smije dosegnuti vrijednosti od otprilike 150 – 155 mmol/L.

Ako je IKT i dalje iznad 20 mm Hg, treba ga pokušati smanjiti hiperventilacijom. Ventilaciju treba prilagoditi tako da PaCO<sub>2</sub> bude otprilike 30 mm Hg. Sa hiperventilacijom treba biti oprezan, pogotovo u prvih 24 – 48 h nakon ozljede jer može izazvati cerebralnu vazokonstrikciju i smanjiti cerebralni protok krvi kada je on već znatno smanjen. Također, pri provođenju hiperventilacije treba detaljno motriti oksigenaciju ili zasićenost kisikom. PtiO<sub>2</sub> ne bi smio pasti ispod 10 mm Hg.

Ukoliko je nakon primjene svih ovih mjera intrakranijski tlak i dalje povišen, pogotovo ako brzo raste ili je pacijent imao abnormalni CT glave, potrebno je učiniti novi CT. Ako na drugom CT-u postoje znakovi nove lezije ili se stara povećala, najbolji način za smanjenje IKT-a je hitna kraniotomija te je potrebno ukloniti uzrok povišenja IKT.

Ako CT ne prikazuje nikakve intrakranijalne lezije koje bi zahtjevale hitnu operaciju, sljedeća mjera za smanjenje IKT-a je primjena barbiturata. Najčešće se koristi pentobarbital koji se daje intravenski u dozi od 10 – 15 mg/kg kroz 1 – 2 h, a zatim se nastavlja doza održavanja od 1 – 2 mg/kg na sat. Doza se može povećavati dok se IKT ne spusti ili dok ne počne padati srednji arterijski tlak. Hipotenziju se može izbjeći optimalnom hidracijom pacijenta. Također, pri uporabi barbiturata preporučeno je kontinuirano monitorirati pacijenta elektroencefalografijom (EEG) te povisivati dozu dok se ne pojavi tzv. „suppression-burst“ zapis.

Krajnja terapija koja se može pokušati ako ništa drugo nije uspjelo smanjiti IKT je dekompresivna kraniotomija (DK). To je operacijski zahvat kojim se uklanja dio lubanje, najčešće temporalno ili frontalno, a može se ukloniti i dio pripadajućeg moždanog reznja. Prema nekim istraživanjima DK ne pomaže u kontroli IKT ili CPT, ali neka istraživanja pokazuju povoljne rezultate, pogotovo kod mlađih pacijenata.

Terapeutska hipotermija je još jedan oblik pokušaja smanjenja IKT-a ako niti jedna od prethodnih opcija nije upalila. Dosadašnja istraživanja su pokazala da umjerena terapeutska hipotermija značajno smanjuje IKT te da ne uzrokuje druge značajne komplikacije ako se vrijeme korištenja ograniči na 48 h (6,36,39).



### **5.3.2.PREHRANA I KONTROLA GLIKEMIJE**

Nakon teške traumatske ozljede mozga malnutricija nije rijetka pojava. Zbog toga su preporuke za rani početak enteralne ili parenteralne prehrane. Kalorijske potrebe odraslih, prosječno građenih pacijenata su 25 – 30 kcal/kg/dan. Cilj prehrane je osigurati barem 140% dnevnog bazalnog metabolizma do trećeg ili četvrtog dana nakon ozljede, a do sedmog dana dostići kompletnu dnevnu potrebu organizma. Metode prehrane su parenteralna te enteralna koja može biti gastrična ili jejunalna. Kod parenteralnog oblika hranjenja zamjećen je povećan rizik od infekcije pa se preferira enteralna prehrana. Perkutana endoskopska gastrostoma (PEG) se dobro podnosi, ali može uzrokovati odgođeno pražnjenje želuca i aspiracijsku pneumoniju. Zbog toga je najbolje koristiti jejunostomu tj. transpilorički način hranjenja (39,40). Korisno je uvesti i profilaksu stres ulkusa. Za to se mogu koristiti H<sub>2</sub> antagonisti ili još bolje inhibitori protonske pumpe poput pantoprazola u dozi od 40 mg na dan (36).

Hiperglikemija nakon TOM-a je povezana sa lošijim ishodom, ali i hipoglikemija je potencijalno štetna. Rezultati dosadašnjih istraživanja nisu konzistentni te se ne može sa sigurnošću odrediti idealan raspon za održavanje glukoze u krvi. Neki izvori navode da bi trebalo izbjegavati hiperglikemiju veću od 11.1 mmol/L, ali i da održavanje glukoze u inače normalnom rasponu od 4.4 – 6.1 mmol/L može dovesti do hipoglikemije. Kako bi se izbjegle obje opcije, možda je najsigurnije održavati razinu glukoze između 6.7 i 8.9 mmol/L ili prema drugom izvoru između 6 i 10 mmol/L (4,36). Međutim, službene smjernice trenutno nemaju preporuke o kontroli glukoze (40).

### **5.3.3.PROFILAKSA**

Posttraumatski napadaji mogu biti jedna od posljedica TOM-a. Napadaji se dijele na rane ako nastaju unutar 7 dana od ozljede ili na kasne ako se jave više od 7 dana nakon traume. Posttraumatski napadaji se mogu javiti u čak 12% pacijenata sa teškim TOM-om. Profilaksa napadaja odnosi se na davanje antikonvulziva pacijentima nakon TOM-a kako bi se spriječila pojava napadaja. Najčešće se koriste fenitoin ili valproat u početnoj dozi od 15 – 20 mm/kg i zatim se daje doza održavanja 2 – 3 puta na dan. Oba lijeka su korisna u prevenciji ranih napada, ali zasada niti jedan lijek nije koristan kod kasnih napada. Trenutno se provode istraživanja o korisnosti levetiracetama u prevenciji posttraumatskih napadaja, ali zasad nema rezultata da je bolji od trenutno korištenih lijekova (36,40).

Pacijenti sa TOM-om imaju znatan rizik za razvoj duboke venske tromboze (DVT) te tromboembolije. Kao profilaksa preporučuju se kompresijske čarape kod svih, osim ako ozljede donjih ekstremiteta to sprječavaju. Njih bi trebalo koristiti sve dok se pacijent ne počne kretati. Uz mehaničku profilaksu korisna je i rana primjena niskih doza nefrakcioniranog heparina ili niskomolekularnog heparina. Međutim, postoji rizik pojave ili pogoršanja postojećeg intrakranijskog krvarenja te se uporaba farmakološke profilakse preporučuje ako je ozljeda mozga stabilna ili je korist veća od rizika za krvarenje (4,40).

Neki od postupaka u liječenju TOM-a povećavaju podložnosti pacijenata infekcijama. To mogu biti mehanička ventilacija ili invazivne metode monitoringa, pogotovo mjerenje intrakranijskog tlaka. Međutim, većina istraživanih postupaka za smanjenje pojave infekcija nije se pokazalo djelotvorno. Također, profilaktička upotreba antibiotika nije značajno smanjila broj nozokomijalnih infekcija. Prema trenutnim istraživanjima ne postoje podatci koji podupiru korištenje antibiotika kao profilaktičku mjeru u pacijenata sa traumatskom ozljedom mozga (39).

## **6. NOVE METODE LIJEČENJA**

Nova istraživanja svakodnevno predlažu nove metode liječenja traumatske ozljede mozga. Neke od sljedećih intervencija pokazale su se korisne u određenom broju slučajeva. Međutim, različita istraživanja pokazuju različite rezultate i zato ove metode još nije moguće potpuno uvrstiti u smjernice za zbrinjavanje pacijenata s TOM-om.

### **6.1. PROFILAKTIČKA HIPOTERMIIJA**

Hipotermija se pokazala djelotvornom u očuvanju stanica i tkiva suočenih s metaboličkim poremećajem. Pokušaji da se ta djelotvornost prenese na očuvanje tkiva nakon ozljede mozga zasada nisu urodili plodom. Iako se terapijska hipotermija koristi u snižavanju intrakranijskog tlaka, rezultati o koristi profilaktičke hipotermije još uvijek nisu jednoznačni. Profilaktička hipotermija označava rano hlađenje organizma kako bi se spriječio porast IKT-a, ali dosadašnja istraživanja nisu dokazala djelotvornost tog postupka. Uz to, istraživanja pokušavaju otkriti kakav utjecaj na organizam imaju pojedini aspekti hipotermije poput trajanja ili temperature hlađenja te druge okolnosti poput načina zagrijavanja ili lokaliziranog hlađenja. Zasada, smjernice preporučuju samo uporabu terapijske hipotermije u liječenju refraktornog povišenog intrakranijskog tlaka (2,40).

### **6.2. PROGESTERON**

Neuroprotektivni učinak progesterona dosad je dokazan na štakorima. Neka istraživanja pokazuju da potiče aktivaciju oligodendrocita, astrocita i mikroglije te da značajno smanjuje edem mozga. Također, pretpostavlja se da ima učinak na remodeliranje krvnih žila te da smanjuje lučenje proupalnih citokina koji dovode do smrti stanica u mozgu. Iako učinak u ljudi još uvijek mora biti potvrđen, neka klinička istraživanja pokazala su pozitivan učinak progesterona na smanjenje smrtnosti nakon TOM-a. Međutim, neka druga istraživanja nisu našla značajne razlike između učinka progesterona i placeba. Daljnja istraživanja potrebna su za dobivanje boljih rezultata o učinku progesterona na pacijente s TOM-om (3,39).

### **6.3. ERITROPOETIN**

Iako se smatra da eritropoetin ima neuroprotektivna svojstva, njegova korist kod pacijenata sa TOM-om još nije dokazana. Jedno istraživanje pokazalo je smanjenu smrtnost pacijenata kojima je primjenjen eritropoetin u odnosu na one kojima nije, ali drugo istraživanje pokazalo je da nema razlike u neurološkom ishodu. Daljnja istraživanja potrebna su da bi se utvrdila eventualna korist eritropoetina kod pacijenata s TOM-om (39).

### **6.4. TERAPIJA HIPERBARIČNIM KISIKOM (HBOT)**

Jedna od kontroverznijih tema je uporaba hiperbaričnog kisika u terapiji traumatske ozljede mozga. Pretpostavlja se da bi HBOT dodatno povećao zasićenost krvi kisikom i omogućio dodatnu dopremu kisika u mozak što bi potencijalno smanjilo oštećenje tkiva, ishemiju i hipoksiju. Rezultati istraživanja su zasada nesigurni, iako neka istraživanja pokazuju korist HBOT-a. Poteškoća u korištenju HBOT-a

mogao bi biti otežani transfer teško bolesnih pacijenata u hiperbaričnu komoru. Također, još nema jednoznačnih rezultata o vremenu početka terapije nakon ozljede, dužini trajanja pojedinog tretmana te učestalosti i broju ukupnih tretmana (6,39).

## **7. ZAKLJUČAK**

Traumatska ozljeda mozga je važan zdravstveni problem koji godišnje u Europi pogodi više od 1.5 milijuna ljudi. S obzirom na mehanizam nastanka ozljede, učinkovito zbrinjavanje primarne ozljede nije moguće nego je jedina opcija njena prevencija. Ako do ozljede ipak dođe, glavni prioritet pri zbrinjavanju trebao bi biti liječenje sekundarne ozljede i komplikacija.

Pri zbrinjavanju pacijenata s TOM-om, nakon osnovne procjene i zbrinjavanja po život opasnih stanja, svu pažnju trebalo bi usmjeriti na specifično liječenje. Jedan od glavnih ciljeva specifičnog liječenja je održati intrakranijski tlak u granicama normale te osigurati dovoljan protok krvi kroz mozak. Osim specifičnog liječenja bitne su i potporne metode zbrinjavanja poput zadovoljavajuće prehrane i profilaktičkih mjera.

Uz smjericama propisano liječenje, javljaju se brojne nove metode koje bi mogle biti korisne pri zbrinjavanju pacijenata s TOM-om. Kako njihovo djelovanje još nije u potpunosti istraženo, niti je njihova djelotvornost potpuno dokazana, zasada se mogu koristiti samo kao eksperimentalna liječenja. Međutim, ukoliko se dokažu djelotvornima, njihova uporaba mogla bi biti od velike koristi u budućnosti.

## **8. ZAHVALE**

Zahvaljujem svom mentoru prof. dr. sc. Dinku Tonkoviću na savjetima i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na pomoći i razumijevanju tijekom studiranja, a posebno hvala baki i dedi bez kojih ne bih bila tu gdje jesam.

## 9. LITERATURA

1. Bakran Ž, Schnurrer-Luke-Vrbanić T, Kadojić M, Moslavac S, Vlak T, Grazio S. Smjernice u rehabilitaciji bolesnika s traumatskom ozljedom mozga. *Fiz i Rehabil Med.* 2015;27(3–4):270–301.
2. Jinadasa S, Boone MD. Controversies in the Management of Traumatic Brain Injury. *Anesthesiol Clin.* 2016;34(3):557–75.
3. Algattas H, Huang JH. Traumatic Brain Injury pathophysiology and treatments: Early, intermediate, and late phases post-injury. *Int J Mol Sci.* 2013;15(1):309–41.
4. Webb A, Angus D, Finfer S, Gattinoni L, Singer M. *Oxford Textbook of Critical Care.* 2nd ed. Oxford University Press; 2016.
5. Mustafa AG, Al-Shboul OA. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Neurosciences.* 2013;18(3):222–34.
6. Whitaker-Lea WA, Valadka AB. Acute Management of Moderate-Severe Traumatic Brain Injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2017;28(2):227–43.
7. Majdan M, Plancikova D, Brazinova A, Rusnak M, Nieboer D, Feigin V, et al. Epidemiology of traumatic brain injuries in Europe: a cross-sectional analysis. *Lancet Public Heal.* 2016;1(2):e76–83.
8. Radić T. PROCJENE STANOVNIŠTVA REPUBLIKE HRVATSKE U 2016. [Internet]. Zagreb: Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske; 2017. Available from: [https://www.dzs.hr/Hrv\\_Eng/publication/2017/07-01-03\\_01\\_2017.htm](https://www.dzs.hr/Hrv_Eng/publication/2017/07-01-03_01_2017.htm)
9. Damjanov I, Jukić S, Nola M. *Patologija.* 3rd ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
10. Dixon KJ. Pathophysiology of Traumatic Brain Injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2017;28(2):215–25.
11. Werner C, Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Br J Anaesth.* 2007;99(1):4–9.
12. McGinn MJ, Povlishock JT. Pathophysiology of Traumatic Brain Injury. *Neurosurg Clin N Am.* 2016;27(4):397–407.
13. Finfer SR, Cohen J. Severe traumatic brain injury. *Resuscitation.* 2001 Jan;48(1):77–90.
14. Marik PE, Varon J, Trask T. Management of Head Trauma. *Chest.* 2002 Aug;122(2):699–711.

15. Narayan RK, Michel ME, Ansell B, Baethmann A, Biegon A, Bracken MB, et al. Clinical Trials in Head Injury. *J Neurotrauma*. 2002 May;19(5):503–57.
16. Büki A, Povlishock JT. All roads lead to disconnection? - Traumatic axonal injury revisited. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006;148(2):181–93.
17. White H, Venkatesh B. Cerebral Perfusion Pressure in Neurotrauma: A Review. *Anesth Analg*. 2008;107(3):979–88.
18. Gupta AK. Monitoring the injured brain in the intensive care unit. *J Postgrad Med*. 2002;48(3):218–25.
19. O’Phelan KH, Park D, Efrid JT, Johnson K, Albano M, Beniga J, et al. Patterns of Increased Intracranial Pressure After Severe Traumatic Brain Injury. *Neurocrit Care*. 2009;10(3):280.
20. Kelly BJ, Luce JM. Current Concepts in Cerebral Protection. *Chest*. 1993 Apr 1;103(4):1246–54.
21. Selwyn R, Hockenbury N, Jaiswal S, Mathur S, Armstrong RC, Byrnes KR. Mild traumatic brain injury results in depressed cerebral glucose uptake: An (18)FDG PET study. *J Neurotrauma*. 2013;30(23):1943—1953.
22. Faden AI, Demediuk P, Panter SS, Vink R. The role of excitatory amino acids and NMDA receptors in traumatic brain injury. *Science (80- )*. 1989;244(4906):798–800.
23. Mehta A, Prabhakar M, Kumar P, Deshmukh R, Sharma PL. Excitotoxicity: Bridge to various triggers in neurodegenerative disorders. *Eur J Pharmacol*. 2013 Jan 5;698(1–3):6–18.
24. Maas AIR, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol*. 2008 Aug 1;7(8):728–41.
25. Quillinan N, Herson PS, Traystman RJ. Neuropathophysiology of Brain Injury. *Anesthesiol Clin*. 2016;34(3):453–64.
26. Arundine M, Tymianski M. Molecular mechanisms of calcium-dependent neurodegeneration in excitotoxicity. *Cell Calcium*. 2003 Oct 1;34(4–5):325–37.
27. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. *Patofiziologija*. 7th ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
28. Johnston IH, Johnston JA, Johnston IH, Johnston JA, Jennett B. Intracranial-pressure changes following head injury. *Lancet*. 1970 Aug 29;296(7670):433–6.
29. Choi DW. Ionic dependence of glutamate neurotoxicity. *J Neurosci*. 1987 Feb 1;7(2):369–79.



30. Choi DW. Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture is calcium dependent. *Neurosci Lett*. 1985 Aug 5;58(3):293–7.
31. Rhodes J. Peripheral immune cells in the pathology of traumatic brain injury? *Curr Opin Crit Care*. 2011;17(2):122–30.
32. Yu CH, Yhee JY, Kim JH, Im KS, Kim NH, Jung DI, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokine expression and histopathological characteristics in canine brain with traumatic brain injury. *J Vet Sci*. 2011 Sep 23;12(3):299–301.
33. Ralay Ranaivo H, Zunich SM, Choi N, Hodge JN, Wainwright MS. Mild Stretch-Induced Injury Increases Susceptibility to Interleukin-1 $\beta$ -Induced Release of Matrix Metalloproteinase-9 from Astrocytes. *J Neurotrauma*. 2011;28(9):1757–66.
34. Wijayatilake DS, Sherren PB, Jigajinni S V. Systemic complications of traumatic brain injury. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015;28(5):525–31.
35. Brambrink AM, Kirsch JR. *Essentials of Neurosurgical Anesthesia & Critical Care*. Springer; 2012.
36. Newfield P, Cottrell JE. *Handbook of Neuroanesthesia*. 5th ed. Anesthesia & Analgesia. Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
37. Karadža V, Majerić-Kogler V, Perić M, Popović L, Šakić K, Vegar-Brozović V. *Klinička anesteziologija i reanimatologija*. Zagreb: Katedra za anesteziologiju i reanimatologiju; 2004.
38. Kirkman MA, Smith M. Multimodality Neuromonitoring. *Anesthesiol Clin*. 2016;34(3):511–23.
39. Wartenberg KE, Shukri K, Abdelhak T. *Neurointensive Care: A Clinical Guide to Patient Safety*. 1st ed. Springer International Publishing; 2015.
40. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GWJ, Bell MJ, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury. *Neurosurgery*. 2016;(September).
41. Kirkman MA, Smith M. Brain Oxygenation Monitoring. *Anesthesiol Clin*. 2016;34(3):537–56.
42. Schell RM, Cole DJ. Cerebral Monitoring: Jugular Venous Oximetry. *Anesth Analg*. 2000;90(3):559–66.
43. Carpenter KLH, Young AMH, Hutchinson PJ. Advanced monitoring in traumatic brain injury: Microdialysis. *Curr Opin Crit Care*. 2017;23(2):103–9.

## **10.ŽIVOTOPIS**

Moje ime je Daria Sarić, rođena sam 05. listopada 1992. godine u Zagrebu. Nakon završene osnovne škole, 2007. godine upisala sam V. gimnaziju u Zagrebu. Srednju školu sam završila sa odličnim uspjehom 2011. godine. Iste godine upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Izvrsno se služim engleskim jezikom u govoru i pismu, a imam i osnovno znanje njemačkog jezika.