

Hiperoksemija u liječenju teške ozljede mozga

Majdandžić, Ivan

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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:105:811481>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivan Majdandžić

Hiperoksemija u liječenju teške ozljede mozga

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivan Majdandžić

Hiperoksemija u liječenju teške ozljede mozga

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje pod vodstvom doc. dr. sc. Ante Sekulića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

GCS - engl. *Glasgow Coma Scale / Score*, zbroj na Glasgow ljestvici dubine kome

GOS - engl. *Glasgow Outcome Score*, zbroj na Glasgow ljestvici za ishod liječenja

GOSE - engl. *Glasgow Outcome Score - Extended*, proširena verzija GOS

DAI - engl. *diffuse axonal injury*, difuzno oštećenje aksona

ATP - adenzin trifosfat

LPR - engl. *lactate/pyruvate ratio*, omjer laktat/piruvat

GUK - glukoza u krvi

cGMP - ciklički gvanozin monofosfat (cGMP).

FiO₂ - inspiracijska frakcija kisika (FiO₂)

PaO₂ - parcijalni tlak kisika u krvi (PaO₂)

HALI - engl. *hyperoxaemic acute lung injury*, hiperoksična akutna ozljeda pluća

CCO - citokrom C oksidaza (CCO)

ICP - engl. *intracranial pressure*, intrakranijalni tlak

CPP - engl. *cerebral perfusion pressure*, cerebralni perfuzijski tlak

DCI - engl. *delayed cerebral ischaemia*, odgođena cerebralna ishemija

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
1.1 Traumatska ozljeda mozga	1
1.2 Hiperoksija.....	2
2. PATOFIZIOLOGIJA	4
2.1 Primarna ozljeda mozga.....	4
2.2 Sekundarna ozljeda mozga	6
2.3 Reparacija ozljede.....	8
3. HIPEROKSIJA	9
3.1 Općeniti utjecaj hiperoksije na organizam	9
3.2 Utjecaj hiperoksije na mozak.....	10
3.2.1. Povoljni učinci hiperoksije na mozak.....	10
3.2.2. Nepovoljni učinci hiperoksije na mozak.....	12
3.3 Neuroprotektivno djelovanje hiperoksije	13
4. ZAKLJUČAK	14
5. ZAHVALE.....	15
6. LITERATURA.....	16
7. ŽIVOTOPIS.....	24

SAŽETAK

Naslov: Hiperoksemija u liječenju teške ozljede mozga

Autor: Ivan Majdandžić

Traumatska ozljeda mozga je tjelesna ozljeda moždanog tkiva koja privremeno ili trajno oštećuje moždanu funkciju. Traume mozga imaju relativno lošu prognozu i takvi pacijenti često imaju smanjenu radnu sposobnost te mogu ostati privremeno ili trajno onesposobljeni. Takve ozljede predstavljaju značajan javnozdravstveni problem jer čak i lakše ozljede mozga mogu dovesti do trajnih neuropsiholoških poremećaja koji će potencijalno utjecati na radnu sposobnost i kvalitetu života. Traumatska ozljeda mozga se može podijeliti u dvije faze, primarnu i sekundarnu. Primarna ozljeda rezultat je neposrednog djelovanja mehaničke sile na glavu i moždane strukture. Razvoj sekundarne ozljede počinje nakon nastanka primarne i traje nekoliko dana. Kroz taj period se oštećenje povećava te je od vitalne važnosti pokušati smanjiti opseg zahvaćenog tkiva.

Hiperoksija je veća količina kisika u tkivima od uobičajne, uzrokovana povećanom opskrbom ili povećanim sadržajem kisika u arterijskog krvi. Može se postići u normobaričnim i hiperbaričnim uvjetima. Normobarična hiperoksija se ostvaruje u uvjetima atmosferskog, a hiperbarična se postiže pri tlaka koji je veći od atmosferskog.

U liječenju traumatske ozljede mozga su glavni ciljevi očuvanje funkcije mozga i smanjenje opsega oštećenja tkiva. Najveću važnost, uz kontrolu ICP-a, ima održavanje odgovarajuće perfuzije tkiva i osiguravanje aerobnog metabolizma. Istraživanja su pokazala da hiperoksija dovodi do poboljšane oksigenacije i povećanja aerobnog metabolizma ozlijeđenog tkiva. Potrebna su daljnja istraživanja ovog područja kako bi se jasno odredile skupine pacijenata kod kojih se preporuča terapija hiperoksijom.

Ključne riječi: hiperoksija, neuroanestezija, traumatska ozljeda mozga, neurokirurgija

SUMMARY

Title: Hyperoxemia in the treatment of traumatic brain injury

Author: Ivan Majdandžić

Traumatic brain injury is an injury which can temporarily or permanently damage the brain function. Brain trauma has a relatively poor prognosis and such patients will often have reduced work ability and a high possibility to stay temporarily or permanently disabled. That is why such injuries are a major public health issue since even less severe brain injuries can result in permanent neuropsychological disorders that affect work ability and quality of life. Traumatic injury can be divided into two phases, primary and secondary. Primary injury is the result of the mechanical force that acts upon the head and brain structures. The development of secondary injury begins after the emergence of the primary and lasts for several days. During this period the damage increases and it is of vital importance to try to reduce the extent of the damage to the affected tissue.

Hyperoxia is defined as a greater than normal oxygen percent in the tissues and organs, caused by increased delivery of oxygen or increased percentage of it in the arterial blood. It can be achieved in normobaric and hyperbaric conditions.

Normobaric hyperoxia is achieved under atmospheric conditions, whereas hyperbaric is achieved at pressures higher than atmospheric.

In the treatment of traumatic brain injury, the main goal is to preserve brain function and reduce the extent of tissue damage. Most important thing is, except ICP control, to maintain proper tissue perfusion and to provide aerobic metabolism. Studies have shown that hyperoxia leads to improved oxygenation and increased aerobic metabolism of injured tissue. In conclusion, further research in this area is needed in order to clearly identify groups of patients that should be recommended for hyperoxia treatment..

Key words: hyperoxia, neuroanesthesia, traumatic brain injury, neurosurgery

1. UVOD

1.1 Traumatska ozljeda mozga

Traumatska ozljeda mozga je tjelesna ozljeda moždanog tkiva koja privremeno ili trajno oštećuje moždanu funkciju. Procjenjuje se da je prosječna godišnja incidencija traumatskih ozljeda mozga u Europi 262/100 000 stanovnika (1). Teške traume mozga imaju relativno lošu prognozu i takvi pacijenti često imaju smanjenu radnu sposobnost. Iako se traume mozga češće klasificiraju kao lakše, one predstavljaju značajan javnozdravstveni problem budući da čak i lakše ozljede mozga mogu dovesti do trajnih neuropsiholoških poremećaja koji utječu na radnu sposobnost i općenito na kvalitetu života pojedinca (2).

S obzirom na stupanj oštećenja moždane funkcije, traumatske ozljede se mogu podijeliti na lakše i teže. Najčešće se za klasifikaciju i procjenu koristi Glasgow Coma Scale (GCS) (3). To je bodovni sustav koji se koristi za vrednovanje stanja svijesti bolesnika. Bodežu se tri kategorije, a to su: otvaranje očiju (E), motorički odgovor (M) i verbalni odgovor (V). Rezultat se može prikazati kao suma svih kategorija (minimalno 3, maksimalno 15) ili podijeljen po vrednovanim parametrima (minimalno E1 M1 V1, maksimalno E4 M6 V5). Detaljnije bodovanje je prikazano u tablici.

Teškom ozljedom mozga smatraju se ona stanja koja imaju GCS ocjenu 3-8, srednje teške 9-12, a lakše 12-15. Lakše ozlijeđeni pacijenti uglavnom imaju potres mozga, kod srednje teških se mogu javiti letargija i stupor, a u teškima se često radi o komatoznim pacijentima.

Trauma mozga može dovesti do privremenog ili čak trajno onesposobiti pacijenta.

Često korištena skala za procjenu ishoda je Glasgow Outcome Scale (GOS) koja je podijeljena u pet kategorija: 1 – smrt, 2 – vegetativno stanje, 3 – teški invaliditet, 4 –

umjereni invaliditet i 5 – dobar oporavak (4). Naknadno su u kategorijama 3,4 i 5 dodana dva stupnja (viši i niži) kako bi omogućila još preciznija procjena ishoda. Takva verzija ove skale se naziva Glasgow Outcome Scale Extended (GOSE) (5).

Tablica 1. Glasgow Coma Scale

PARAMETAR	BODOVI
OTVARANJE OČIJU	
Spontano	4
Na poziv	3
Na bolni podražaj	2
Ne otvara	1
VERBALNI ODGOVOR	
Orijentiran	5
Konfuzan	4
Koristi neodgovarajuće riječi	3
Neartikulirani zvukovi	2
Nema odgovora	1
MOTORIČKI ODGOVOR	
Na nalog	6
Lokalizira bolni podražaj	5
Odmiče se od bolnog podražaja	4
Odgovor fleksijom na bolni podražaj	3
Odgovor ekstenzijom na bolni podražaj	2
Nema odgovora	1

1.2 Hiperoksija

Krv u svom sastavu sadrži razne supstance koje ulaze u interakciju sa stanicama, tkivom i drugim molekulama. Osim utjecaja brojnih elektrolita, velik utjecaj na stanični metabolizam imaju plinovi otopljeni u krvi, primarno kisik i ugljikov dioksid. Količina plinova u krvi se kvantificira parcijalnim tlakom tog plina. CO₂ sudjeluje u regulaciji acidobaznog statusa i pri povišenom parcijalnom tlaku stimulira respiracijski centar.

Novija istraživanja se bave proučavanjem utjecaja koncentracije kisika u općoj anesteziji te opisivanjem njenih pozitivnih i negativnih strana.

Hipoksija je količina kisika u tkivima i organima niža od uobičajne, a često ju može uzrokovati nedostatna krvna opskrba ili snižena koncentracija kisika u krvi, što se naziva hipoksemija. Hiperoksija je veća količina kisika u tkivima od uobičajne, uzrokovana povećanom opskrbom ili povećanim sadržajem kisika u arterijskog krvi iznad preporučenih 100 mm Hg (13,3 kPa), odnosno hiperoksemijom. Hiperoksija se može postići u normobaričnim i hiperbaričnim uvjetima. Normobarična hiperoksija se ostvaruje u uvjetima atmosferskog tlaka od 1 bara (760 mm Hg), a hiperbarična hiperoksija se postiže pri tlaku koji je veći od atmosferskog (1.5-2 bara) i za omogućavanje takvog oblika hiperoksije su potrebne posebne barokomore. Ostvarivanje uvjeta hiperoksije u hiperbričnoj komori je značajno skuplje i složenije od postupaka koji postižu normobaričnu hiperoksiju.

2. PATOFIZIOLOGIJA

Traumatska ozljeda mozga se može podijeliti u dvije faze. Primarna ozljeda nastaje kao neposredna posljedica djelovanja mehaničke sile na glavu i moždane strukture. Razvoj sekundarne ozljede počinje nakon nastanka primarne i traje nekoliko dana. Kroz taj period oštećenje progredira te je od vitalne važnosti pokušati smanjiti opseg zahvaćenog tkiva.

2.1 Primarna ozljeda mozga

Vanjska sila može na moždane strukture djelovati izravnim udarcem, naglim promjenama smjera ili brzine kretanja (akceleracijsko-deceleracijske promjene, rotacija), stranim tijelom i blastnim valom nastalim nakon eksplozije (6). Svi navedeni mehanizmi dovode do direktnih oštećenja moždanog tkiva i krvnih žila koja se mogu manifestira kao kontuzije, laceracije, edem i hematomi.

Kontuzije su najčešće posljedica direktnog udarca u glavu, ali mogu nastati i bez djelovanja vanjske sile, zbog sudara mozga s neravninama na unutarnjoj površini neurokranija. Prilikom udarca, lubanja se pomiče u smjeru djelovanja sile i sudara se s mozgom, prvo na strani udarca (fran. *coup*), a onda i na suprotnoj (fran. *contrecoup*). Parenhim mozga se skuplja i isteže, vaskulatura se napreže i puca pa se javlja i krvarenja, stanična smrt i edem.

Laceracija nastaje nakon penetrantnih ozljeda lubanje, a tkivo oštećuje strano tijelo ili koštani ulomak. Oštećenje parenhima je linearno, a osim toga dolazi do krvarenja i edema mozga te stanične smrti.

Hematomi se po lokalizaciji dijele na epiduralne, subduralne, subarahnoidalne i intraparenhimske. Neovisno o smještaju, svi hematomi vrše kompresiju na okolne strukture moždanog parenhima.

Nakon traume mozga se mikroskopski mogu uočiti mikrohemoragije uzrokovane pucanjem kapilara te brojna oštećenja bijele tvari koja se nazivaju difuzno oštećenje aksona (engl. diffuse axonal injury, DAI). Uzrokuje ih sila koja povećava kutnu akceleraciju glave i dovodi do većeg ubrzavanja hemisfera nego moždanog debla zbog različitog stupnja fiksiranosti tih moždanih struktura. Istezanje tkiva dovodi do oštećenja bijele tvari cijelog mozga i mikrohemoragije. Najveća koncentracija aksonalnog oštećenja je u blizini lateralnih komora i u moždanom deblu.

Opisano je nekoliko promjena staničnog metabolizma nakon neurotraume, a to su : nastajanje mikropora u membrani, konformacijske promjene staničnih proteina i promjena propusnosti membranskih ionskih kanala. Takve promjene ne moraju nužno biti vidljive patohistološkim metodama dokazivanja, ali se za njih smatra kako su u podlozi potresa mozga – reverzibilnog poremećaja moždane funkcije bez patološkog supstrata. Potres mozga ili komocija se manifestira kao kraći gubitak svijesti koji može biti praćen amnezijom i mučninom.

Blastni val je posljedica naglog povećanja tlaka zraka uzrokovana eksplozijom.

Točan mehanizam uzrokovanje traume nije poznat, ali je opisano kako dovodi do difuznog moždanog edema, subarahnoidalnog krvarenja i vazospazma (6).

2.2 Sekundarna ozljeda mozga

Patofiziološki mehanizmi sekundarne ozljede mozga počinju nakon nastanka primarne traume i traju nekoliko dana te pritom uzrokuju brojne promjene na metaboličkoj, vaskularnoj i staničnoj razini.

Ishemijska kaskada je naziv za niz biokemijskih reakcija u aerobnom tkivu koje se odvijaju nakon nastanka ishemije (7). Najčešće se nalazi u moždanom udaru, ali se može javiti i kod drugih patoloških stanja gdje se pojavljuje ishemija.

Izravna mehanička trauma smanjuje moždani protok krvi te na taj način značajno mijenja metabolizam i kemijski mikrookoliš u mozgu. Poremećaj protoka nastaje zbog direktnog oštećenja krvne žile, vazokonstrukcije kao odgovora na ozljedu, hipotenzije zbog poremećene autoregulacije, nedostatka dušikova oksida ili otprije prisutnih metaboličkih promjena. Hiperperfuzija koja nastaje nakon inicijalne hipoperfuzije je još jedan od mehanizama koji oštećuju tkivo jer naglo povećani protok uzrokuje paralizu krvne žile i povećanje intrakranijalnog tlaka (8). Zbog reduciranog protoka se stanični metabolizam odvija anaerobno što povećava količinu laktata i vodikovih iona. Anaerobni metabolizam je manje učinkovit od aerobnog te se značajno smanjuje energetska kapacitet zahvaćenog tkiva i broj adenozin trifosfata (ATP) koji se sintetizira. Budući da brojni kanali i crpke stanične membrane ovise o dostupnosti ATP-a, jasno je kako će i stanični metabolizam hipoksičnog tkiva biti promijenjen. Kako su to i kanali koji utječu na elektrokemijski status stanice, njihova disfunkcija za posljedicu ima nakupljanje natrija u stanici, trajnu depolarizaciju membrane i edem kao rezultat prekomjerenog intracelularnog nakupljanje vode. Zbog depolarizacije se pokreću razni mehanizmi, jedan od njih je otpuštanje glutamata, neurotransmitera koji u prevelikim količinama djeluje toksično na neurone, osim toga, zbog promjene napona membrane se otvaraju ionski kanali koji propuštaju natrij i kalcij. Osim

porasta unutarstanične koncentracije natrija koja dodatno narušava osmotsku ravnotežu i povećava edem, raste i ulazak kalcijevih iona. Oni se povezuju s podizanjem razine slobodnih radikala i staničnog oksidativnog stresa koji može rezultirati upalnom reakcijom tkiva i smrti stanice, ukoliko nadvlada antioksidacijske kapacitete stanice. Zbog poremećaja u gradijentu iona, posebice natrija, stimulira se rad Na/K ATP-aze što dodatno iscrpljuje energetske zalihe već oštećenog tkiva (8).

Sekundarna oštećenja nastala opisanim mehanizmom disfunkcije ionskih kanala i crpki bi se mogla reducirati korištenjem antiepileptika koji blokiraju natrijske kanale. Oni bi smanjili električna izbijanja neurona, potrebu tkiva za energijom i otpuštanje ekscitatornih neurotransmitera (9).

Energetski status stanice i metabolizam se mogu pratiti preko potrošnje kisika i glukoze, ali i preko zaliha ATP-a i kreatin-fosfata u stanici. Neizravno se ti parametri dobro procjenjuju uz pomoć omjera laktat/piruvat (engl. lactate/pyruvate ratio, LPR) (10). Važnost procjene moždanog metabolizma leži u tome što se veći poremećaji povezuju s opsežnijom primarnom ozljedom i lošijim ishodom liječenja. Stresni odgovor organizma uzrokovan traumom podiže razinu glukoze u krvi (GUK) što, uz prije opisane mehanizme, pouspješuje anaerobni metabolizam, ubrzava nastanak acidoze i edema.

Različiti poremećaji metabolizma mogu rezultirati vazospazmom krvnih žila glave. Depolariziranje stanica endotela zbog nedostatka energije i poremećaja elektrolita, poremećaja u koncentraciji endotelina i dušikova oksida, prostaglandina i cikličkog gvanozin monofosfata (cGMP). Vazospazam se može naći kod trećine pacijenata s traumom mozga, najčešće u prva dva tjedna nakon ozljede. Značajna hipoperfuzija uzrokovana vazospazmom se razvije kod otprilike polovice (8).

Ozljede mozga, kao i sve druge ozljede, ometaju funkciju imunološkog sustava i povećavaju mogućnost nastanka infekcije (11). Proupalni medijatori kao što su citokini, prostaglandini, dijelovi komplementa i slobodni radikali oštećuju tkivo izravno, ali i preko utjecaja na imunološke i glija stanice. Povećana koncentracija tih medijatora upale je posljedica porasta u proizvodnji i lučenju u samom moždanom tkivu, a ukoliko je došlo do oštećenja krvno-moždane barijere, koncentracija im dodatno raste zbog nesmetanog prelaska iz krvotoka u moždano tkivo (12).

Stanična smrt se može dogoditi na dva različita načina, a to su procesi nekroze i apoptoze. Apoptoza je programirana stanična smrt, zahtijeva određenu količinu energije i odvija se kao niz procesa koji dovode do pojave apoptotičkih tjelešaca. Cijeli proces apoptoze, za razliku od nekroze, nije praćen upalnom reakcijom. U nekrozi stanica umire zbog nedostatka energije za održavanje metabolizma te je cijeli proces praćen upalom i završava ožiljkavanjem.

2.3 Reparacija ozljede

Reparacija tkiva se odvija tjednima, pa čak i mjesecima nakon ozljede. Iako se neke funkcije mozga mogu oporaviti i nekoliko godina nakon nesreće, kod većine bolesnika se zadržava stupanj oporavka postignut u prvih šest mjeseci od nastanka ozljede (13). U procesu oporavka se uspostavlja kontinuitet oštećenih aksona, nastaju sinapse i umnažaju se glija stanice (14).

3. HIPEROKSIJA

3.1 Općeniti utjecaj hiperoksije na organizam

Hiperoksija se, pri atmosferskom tlaku, postiže podizanjem inspiracijske frakcije kisika (FiO_2). Prema preporuci, parcijalni tlak kisika u krvi (PaO_2) bi trebao biti 13,3 kPa (15).

Poznati su benefiti hiperoksije u kirurških pacijenata. Perioperacijska hiperoksija može smanjiti incidenciju infekcije rane (16). One su česta komplikacija kirurških zahvata, a produljuju trajanje hospitalizacije, vrijeme oporavka i povećavaju troškove liječenja. Posebno učinkovita prevencija infekcije korištenjem hiperoksije je opisana kod pacijenata nakon kolorektalnih zahvata (17). Osim u sprječavanju infekcije, hiperoksemija potiče kirurške rane na brže cijeljenje (18).

Zabilježena je znatno manja učestalost poslijeoperacijske mučnine i povraćanja kod pacijenata koji su bili u hiperoksiji u perioperacijskom razdoblju (19).

Iako postoje brojne pozitivne strane primjene kisika kao terapije, treba navesti i neželjne učinke na organizam koje takva terapija može imati. Najčešće su oni posljedica povećanog broja slobodnih radikala i aktivacije signalnih puteva apoptoze. Osim toga, narušava se ravnoteža proupalnih i protuupalnih citokina. Zajedničko djelovanje nabrojanih procesa može rezultirati staničnom smrću i akutnom ozljedom pluća.

Hiperoksična akutna ozljeda pluća (engl. hyperoxaemic acute lung injury, HALI) je vjerojatnija kada je FiO_2 veći od 0,7 i sama ozljeda je teža ukoliko je izloženost hiperoksiji trajala duže te se kod takvih pacijenata često nalaze atelektaze (20).

Povišena razina dovodi do pojačanog nakupljanja miofibroblasta u plućnom tkivo.

Smatra se da je uzrok tog nakupljanja stimulacija epitelno-mezenhimalne tranzicije,

procesa u čijoj podlozi su oštećenje alveolarnog epitela i ožiljkasto cijeljenje koje slijedi (21).

Normobarična hiperoksemija negativno utječe na hemodinamski status kardioloških pacijenata nakon zahvata na koronarnim krvnim žilama (22). Dokazano je kako i normobarična i hiperbarična hiperoksija povećavaju utjecaj parasimpatikusa na srce u zdravih ljudi (23).

Posebno oprezno treba postupati kod izlaganja novorođenčadi hiperoksiji, pogotovo one s niskom porođajnom težinom. Zabilježena su oštećenja pluća i retine, kao i niži mentalni razvojni indeks (24). Postoje studije koje su pokazale povećanu incidenciju karcinoma i leukemija u novorođenčadi kod koje se izazivala hiperoksemija (25,26).

3.2 Utjecaj hiperoksije na mozak

3.2.1. Povoljni učinci hiperoksije na mozak

Akutna ozljeda mozga je povezana sa smanjenim aerobnim metabolizmom. Citokrom C oksidaza (CCO), krajnji primatelj elektrona u oksidativnoj fosforilaciji, procesu koji se odvija u mitohondriju, ne obavlja ispravno svoju funkciju ispod kritične razine parcijalnog tlaka kisika. Povećavanje FiO_2 podiže parcijalni tlak kisika u moždanom tkivu (engl. brain tissue oxygen tension, $PbtO_2$), omogućava održavanje staničnog aerobnog metabolizma jer se CCO pojačano oksidira, smanjuje omjer laktat-piruvat te poboljšava redoks stanje u stanici (27). Tome u prilog govori i činjenica da promjena razine CCO korelira s promjenom $PbtO_2$ (28). Spomenuta korelacija nije zabilježena u grupi bolesnika s normalnim inicijalnim vrijednostima laktata u mozgu. To navodi na zaključak kako se hiperoksija može efikasno koristiti u terapiji određene skupine pacijenata.

Zbog opisanog utjecaja visokog FiO_2 na aerobni metabolizam, terapija kisikom bi se potencijalno mogla koristiti u smanjenju opsega ishemijske ozljede (29). Tu tezu potvrđuje i studija koja je pokazala kako normobarična hiperoksija znatno smanjuje oštećenje tkiva i senzomotorni deficit u pacijenata čiji je mozak bio u kratkotrajnoj ishemiji (30).

Normobarična hiperoksija dovodi do poboljšane oksigenacije i povećanja aerobnog metabolizma, pogotovo ukoliko se primjeni u ranoj fazi umjerene i teške traumatske ozljede mozga (28). Također postoje naznake kako takav oblik hiperoksije može povoljno djelovati na oporavak i kada postoji uredan parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi (31).

Kontrola intrakranijalnog tlaka (engl. intracranial pressure, ICP) i cerebralnog perfuzijskog tlaka (engl. cerebral perfusion pressure, CPP) unutar zadovoljavajućih parametara je, uz osiguranje dostatne oksigenacije krvi, ključna za održavanje funkcije mozga i uspješan oporavak nakon neurotraume (32). Smjernice preporučuju direktno mjerenje tkivne oksigenacije mozga u liječenju pacijenta s traumatskom ozljedom (33). Istraživanje provedeno na bolesnicima s teškom ozljedom mozga je pokazalo kako normobarična hiperoksija, osim poboljšanja cerebralnog metabolizma, značajno snižava ICP (34). Hiperbarična hiperoksija, kao i normobarična, smanjuje ICP, snižava omjer laktat/piruvat te poboljšava metabolizam tkiva (35,36).

Normobarična hiperoksija se, uz kvalitetnu kontrolu ICP-a i održavanje CPP-a, preporuča kao jedna od glavnih strategija za korekciju $PbtO_2$. Kada su vrijednosti ICP-a i CPP-a u normalnom rasponu, povećani FiO_2 se učinkovito koristi kako bi se korigirao niski $PbtO_2$ (37,38). Takva udružena terapija ima bolji ishod liječenja traumatske ozljede mozga i svakako ju treba razmotriti kao opciju u pristupu pacijentu (37,39,40).

Poslijeoperacijska primjena hiperoksije nije ograničena samo na poboljšanje metabolizma i snižavanje ICP-a. Često stanje nakon operacija u stražnoj lubanjskoj jami je pneumocefalus. Manje količine zraka se spontano resorbiraju, ali veće mogu rezultirati tenzijskim pneumocefalusom koji može dovesti do hernijacije mozga i životno ugroziti pacijenta (41). Izlaganje hiperoksiji značajno pomaže u apsorpciji intrakranijskog zraka te se na taj način ubrzava oporavak i smanjuje rizik od nastanka tenzijskog pneumocefalusa. (42).

Osim u neurokirurgiji i neurologiji, hiperoksija svoju primjenu pronalazi i u psihijatriji. Poznato je kako je ekspresija gena za shizofreniju regulirana i hipoksijom (43). Utjecaj normobarične hiperoksije na smanjenje disfunkcije mitohondrija i hipofunkcije frontalnog režnja je zabilježen kod oboljelih od shizofrenije te nas to navodi na zaključak kako bi se terapija kisikom mogla uvrstiti u liječenje te bolesti (44).

Kod zdravih pojedinaca, uključenih u psihološka istraživanja, se normobarična hiperoksija povezuje s poboljšanim kognitivnim sposobnostima, boljim pamćenjem, bržim reakcijama i pojačanom koncentracijom (45–47).

3.2.2. Nepovoljni učinci hiperoksije na mozak

Unatoč brojnim pozitivnim efektima koje hiperoksija i hiperoksemija imaju na organizam, postoje i nepovoljni učinci koje izlaganje povećanoj koncentraciji kisika uzorkuje.

U istraživanjima *in vitro* u uvjetima ishemije, kao i na animalnim modelima *in vivo*, se hiperoksija očituje povećanim oksidacijskim stresom, većom nitracijom proteina i oksidacijom nukleinskih kiselina te odumiranjem astrocita (48).

Zabilježeno je kako normobarična hiperoksija može smanjiti cerebralnu perfuziju i uzrokovati vazokonstrikciju. Mogućnost takvog događaja je posebno zabrinjavajuća u ozljedama gdje već postoji ishemija moždanog tkiva (49,50).

Postoji istraživanje koje povezuje normobaričnu hiperoksiju s nastankom odgođene cerebralne ishemije (engl. delayed cerebral ischaemia, DCI) kod pacijenata sa subarahnoidalnim krvarenjem (SAH) (51). DCI smanjuje mogućnost oporavka i pogoršava ishod liječenja.

3.3 Neuroprotektivno djelovanje hiperoksije

Ishemijska kaskada, već opisana u ovom radu, se odvija neposredno nakon traumatske ozljede mozga i akutnog moždanog udara. Terapijski cilj je maksimalno umanjiti štetne učinke ishemijske ozljede u zonama sa smanjim protokom krvi. Iako točan terapijski prozor nije poznat, logično je kako se neuroprotektivne mjere trebaju primijeniti što prije. Postoje brojni potencijalno neuroprotektivni lijekovi, ali nijedan trenutno ne ostvaruje zadovoljavajuću kliničku učinkovitost. Neka istraživanja upućuju na to kako bi se hiperoksemija mogla koristiti kao metoda za poboljšanje funkcionalnog ishoda ishemijske ozljede (52–54).

Iako točni mehanizmi neuroprotektivnog učinka nisu poznati, smatra se kako pojačana oksigenacija i smanjivanje tkivne acidoze značajno poboljšavaju metabolizam područja zahvaćenih ishemijom (55,56). Unatoč tome što postoje istraživanja koja tvrde da hiperoksija može smanjiti cerebralni protok, postoje studije koje govore suprotno. Jedno istraživanje pokazuje kako postishemijska primjena normobarične hiperoksije povećala koncentraciju oksihemoglobina, poboljšala cerebralni protok i smanjila depolarizaciju stanica u zoni oko infarkta (57). Neki autori smatraju da je primjena hiperoksemije kao neuroprotektivne mjere, ne samo realna, nego i iznimno obećavajuća (58).

4. ZAKLJUČAK

Očuvanje funkcije mozga i smanjenje opsega oštećenja tkiva glavni su ciljevi u liječenju teške ozljede mozga. Najveću važnost, uz kontrolu ICP-a, imaju održavanje odgovarajuće perfuzije tkiva i osiguravanje aerobnog metabolizma. Razna istraživanja ukazuju na brojne prednosti korištenja normobarične i hiperbarične hiperoksije u kontroli navedenih parametara. Druga istraživanja upućuju na neke potencijalno štetne učinke koje izlaganje povišenoj koncentraciji kisika može imati na organizam, tako da korištenju hiperoksije ipak treba pristupiti kritički i tek kada se utvrdi da očekivani pozitivni učinci nadmašuju negativne. Hiperoksija obećava kao neuroprotektivan čimbenik i terapijska metoda za bolesnike s traumatskom ozljedom mozga, ali su potrebna daljnja istraživanja kako bi se dodatno razjasnili svi učinci koje ima na organizam te preciznije odredile skupine pacijenata kod kojih se hiperoksijom može poboljšati ishod liječenja.

5. ZAHVALE

Zahvaljujem svom mentoru, doc. dr. sc. Anti Sekuliću, na uloženom trudu i vremenu.

Veliko hvala roditeljima, obitelji i prijateljima na bezuvjetnoj podršci, razumijevanju i danom povjerenju.

6. LITERATURA

1. Peeters W, van den Brande R, Polinder S, Brazinova A, Steyerberg EW, Lingsma HF, et al. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015 Oct 14 ;157(10):1683–96.
2. Hyder AA, Wunderlich CA, Puvanachandra P, Gururaj G, Kobusingye OC. The impact of traumatic brain injuries: a global perspective. *NeuroRehabilitation* [2007;22(5):341–53.
3. Teasdale G, Jennett B. Assessment and prognosis of coma after head injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 1976 ;34(1–4):45–55.
4. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet (London, England)* . 1975 Mar 1;1(7905):480–4.
5. Jennett B, Snoek J, Bond MR, Brooks N. Disability after severe head injury: observations on the use of the Glasgow Outcome Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1981 Apr 1;44(4):285–93.
6. Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol*. 2008 Aug ;7(8):728–41.
7. Budinčević H, Jurlina H, Bielen I. Neuroprotekcija u ishemijskom moždanom udaru Vol. 59, *Neurol. Croat*. 2010.
8. Werner C, Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Br J Anaesth* 2007;99(1):4–9.
9. Rotim K. *Neurotraumatologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2006.
10. Cunningham AS, Salvador R, Coles JP, Chatfield DA, Bradley PG, Johnston AJ, et al. Physiological thresholds for irreversible tissue damage in contusional

- regions following traumatic brain injury. *Brain* .2005 ;128:1931–42.
11. Hinson HE, Rowell S, Schreiber M. Clinical evidence of inflammation driving secondary brain injury: A systematic review. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015 ;78(1):184.
 12. Kossmann T, Stahel PF, Lenzlinger PM, Redl H, Dubs RW, Trentz O, et al. Interleukin-8 Released into the Cerebrospinal Fluid after Brain Injury is Associated with Blood–Brain Barrier Dysfunction and Nerve Growth Factor Production. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1997 Mar 31;17(3):280–9.
 13. Jennett B. Development of Glasgow Coma and Outcome Scales. *Nepal J Neurosci* . 2005 Jan 31;2(1):24–8.
 14. Urbano LA, Oddo M. Therapeutic Hypothermia for Traumatic Brain Injury. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012 Oct 27 ;12(5):580–91.
 15. Maas AI, Dearden M, Teasdale GM, Braakman R, Cohadon F, Iannotti F, et al. EBIC-guidelines for management of severe head injury in adults. European Brain Injury Consortium. *Acta Neurochir (Wien)*. 1997 ;139(4):286–94.
 16. Qadan M, Akça O, Mahid SS, Hornung CA, Polk HC. Perioperative Supplemental Oxygen Therapy and Surgical Site Infection. *Arch Surg*. 2009 Apr 1 ;144(4):359.
 17. Greif R, Akça O, Horn E-P, Kurz A, Sessler DI, Outcomes Research Group. Supplemental Perioperative Oxygen to Reduce the Incidence of Surgical-Wound Infection. *N Engl J Med* . 2000 Jan 20 ;342(3):161–7.
 18. Ueno C, Hunt TK, Hopf HW. Using Physiology to Improve Surgical Wound Outcomes. *Plast Reconstr Surg* . 2006 Jun ;117(SUPPLEMENT):59S-71S.

19. Greif R, Laciny S, Rapf B, Hickie RS, Sessler DI. Supplemental oxygen reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology*. 1999 Nov;91(5):1246–52.
20. Kallet RH, Matthay MA. Hyperoxic Acute Lung Injury. *Respir Care*. 2013 Jan 1;58(1):123–41.
21. Vyas-Read S, Wang W, Kato S, Colvocoresses-Dodds J, Fifadara NH, Gauthier TW, et al. Hyperoxia induces alveolar epithelial-to-mesenchymal cell transition. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014 Feb 15;306(4):L326-40.
22. Harten JM, Anderson KJ, Kinsella J, Higgins MJ. Normobaric hyperoxia reduces cardiac index in patients after coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005 Apr;19(2):173–5.
23. Lund VE, Kentala E, Scheinin H, Klossner J, Helenius H, Sariola-Heinonen K, et al. Heart rate variability in healthy volunteers during normobaric and hyperbaric hyperoxia. *Acta Physiol Scand*. 1999 Sep ;167(1):29–35.
24. Deulofeut R, Critz A, Adams-Chapman I, Sola A. Avoiding hyperoxia in infants ≤ 1250 g is associated with improved short- and long-term outcomes. *J Perinatol*. 2006 Nov 12 ;26(11):700–5.
25. Spector LG, Klebanoff MA, Feusner JH, Georgieff MK, Ross JA. Childhood Cancer Following Neonatal Oxygen Supplementation. *J Pediatr* . 2005 Jul 147(1):27–31.
26. Naumburg E, Bellocco R, Cnattingius S, Jonzon A, Ekblom A. Supplementary oxygen and risk of childhood lymphatic leukaemia. *Acta Paediatr*. 2002;91(12):1328–33.

27. Ghosh A, Highton D, Kolyva C, Tachtsidis I, Elwell CE, Smith M. Hyperoxia results in increased aerobic metabolism following acute brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017 Aug;37(8):2910–20.
28. Vilalta A, Sahuquillo J, Merino M-A, Poca M-A, Garnacho A, Martínez-Valverde T, et al. Normobaric hyperoxia in traumatic brain injury: does brain metabolic state influence the response to hyperoxic challenge? *J Neurotrauma* 2011 Jul ;28(7):1139–48.
29. Singhal AB, Benner T, Roccatagliata L, Koroshetz WJ, Schaefer PW, Lo EH, et al. A Pilot Study of Normobaric Oxygen Therapy in Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2005 Apr ;36(4):797–802.
30. Ejaz S, Emmrich J V., Sitnikov SL, Hong YT, Sawiak SJ, Fryer TD, et al. Normobaric hyperoxia markedly reduces brain damage and sensorimotor deficits following brief focal ischaemia. *Brain.* 2016 Mar;139(3):751–64.
31. Francony G, Bouzat P, Picard J, Fevre M-C, Gay S, Payen J-F. Hyperoxie normobarique chez le patient traumatisé crânien. *Ann Fr Anesth Reanim .* 2012 Mar ;31(3):224–7.
32. Ramakrishna R, Stiefel M, Udoteuk J, Spiotta A, Levine JM, Kofke WA, et al. Brain oxygen tension and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2008 Dec;109(6):1075–82.
33. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GWJ, Bell MJ, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery* 2016 Sep 1 ;80(1):1.
34. Tolias CM, Reinert M, Seiler R, Gilman C, Scharf A, Bullock MR. Normobaric

- hyperoxia—induced improvement in cerebral metabolism and reduction in intracranial pressure in patients with severe head injury: a prospective historical cohort—matched study. *J Neurosurg.* 2004 Sep;101(3):435–44.
35. Rockswold SB, Rockswold GL, Zaun DA, Zhang X, Cerra CE, Bergman TA, et al. A prospective, randomized clinical trial to compare the effect of hyperbaric to normobaric hyperoxia on cerebral metabolism, intracranial pressure, and oxygen toxicity in severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2010 May;112(5):1080–94.
 36. Rockswold SB, Rockswold GL, Zaun DA, Liu J. A prospective, randomized Phase II clinical trial to evaluate the effect of combined hyperbaric and normobaric hyperoxia on cerebral metabolism, intracranial pressure, oxygen toxicity, and clinical outcome in severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2013 Jun ;118(6):1317–28.
 37. Narotam PK, Morrison JF, Nathoo N. Brain tissue oxygen monitoring in traumatic brain injury and major trauma: outcome analysis of a brain tissue oxygen—directed therapy. *J Neurosurg.* 2009 Oct;111(4):672–82.
 38. Stiefel MF, Spiotta A, Gracias VH, Garuffe AM, Guillaumondegui O, Maloney-Wilensky E, et al. Reduced mortality rate in patients with severe traumatic brain injury treated with brain tissue oxygen monitoring. *J Neurosurg.* 2005 Nov ;103(5):805–11.
 39. Spiotta AM, Stiefel MF, Gracias VH, Garuffe AM, Kofke WA, Maloney-Wilensky E, et al. Brain tissue oxygen—directed management and outcome in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2010 Sep;113(3):571–80.
 40. Nangunoori R, Maloney-Wilensky E, Stiefel M, Park S, Andrew Kofke W,

- Levine JM, et al. Brain Tissue Oxygen-Based Therapy and Outcome After Severe Traumatic Brain Injury: A Systematic Literature Review. *Neurocrit Care* . 2012 Aug 16;17(1):131–8.
41. Hong B, Biertz F, Raab P, Scheinichen D, Ertl P, Grosshennig A, et al. Normobaric hyperoxia for treatment of pneumocephalus after posterior fossa surgery in the semisitting position: a prospective randomized controlled trial. *PLoS One*. 2015;10(5):e0125710.
 42. Gore PA, Maan H, Chang S, Pitt AM, Spetzler RF, Nakaji P. Normobaric oxygen therapy strategies in the treatment of postcraniotomy pneumocephalus. *J Neurosurg*. 2008 May;108(5):926–9.
 43. Schmidt-Kastner R, van Os J, W.M. Steinbusch H, Schmitz C. Gene regulation by hypoxia and the neurodevelopmental origin of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2006 Jun;84(2–3):253–71.
 44. Bloch Y, Applebaum J, Osher Y, Amar S, Azab AN, Agam G, et al. Normobaric Hyperoxia Treatment of Schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2012 Aug;32(4):525–30.
 45. Scholey AB, Moss MC, Wesnes K. Oxygen and cognitive performance: the temporal relationship between hyperoxia and enhanced memory. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998 Nov;140(1):123–6.
 46. Moss MC, Scholey AB, Wesnes K. Oxygen administration selectively enhances cognitive performance in healthy young adults: a placebo-controlled double-blind crossover study. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998 Jul;138(1):27–33.
 47. Scholey AB, Moss MC, Neave N, Wesnes K. Cognitive performance,

- hyperoxia, and heart rate following oxygen administration in healthy young adults. *Physiol Behav.* 1999 Nov;67(5):783–9.
48. Danilov CA, Fiskum G. Hyperoxia promotes astrocyte cell death after oxygen and glucose deprivation. *Glia.* 2008 May;56(7):801–8.
 49. Gole Y, Gargne O, Coulange M, Steinberg J-G, Bouhaddi M, Jammes Y, et al. Hyperoxia-induced alterations in cardiovascular function and autonomic control during return to normoxic breathing. *Eur J Appl Physiol.* 2011 Jun 11;111(6):937–46.
 50. Floyd TF, Clark JM, Gelfand R, Detre JA, Ratcliffe S, Guvakov D, et al. Independent cerebral vasoconstrictive effects of hyperoxia and accompanying arterial hypocapnia at 1 ATA. *J Appl Physiol.* 2003 Dec;95(6):2453–61.
 51. Jeon S-B, Choi HA, Badjatia N, Schmidt JM, Lantigua H, Claassen J, et al. Hyperoxia may be related to delayed cerebral ischemia and poor outcome after subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 Dec ;85(12):1301–7.8
 52. Singhal AB, Wang X, Sumii T, Mori T, Lo EH. Effects of Normobaric Hyperoxia in a Rat Model of Focal Cerebral Ischemia—Reperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2002 Jul 31 ;22(7):861–8.
 53. Miyamoto O, Auer RN. Hypoxia, hyperoxia, ischemia, and brain necrosis. *Neurology.* 2000 Jan 25;54(2):362–71.
 54. Flynn EP, Auer RN. Eubalic hyperoxemia and experimental cerebral infarction. *Ann Neurol.* 2002 Nov ;52(5):566–72.
 55. Qi Z, Liu W, Luo Y, Ji X, Liu KJ. Normobaric hyperoxia-based neuroprotective

- therapies in ischemic stroke. *Med Gas Res.* 2013 Jan 9;3(1):2.
56. Sun L, Strelow H, Mies G, Veltkamp R. Oxygen therapy improves energy metabolism in focal cerebral ischemia. *Brain Res.* 2011 Sep 30;1415:103–8.
57. Shin HK, Dunn AK, Jones PB, Boas DA, Lo EH, Moskowitz MA, et al. Normobaric hyperoxia improves cerebral blood flow and oxygenation, and inhibits peri-infarct depolarizations in experimental focal ischaemia. *Brain.* 2007 Jun;130(Pt 6):1631–42.
58. Kumaria A, Toliaas CM. Normobaric hyperoxia therapy for traumatic brain injury and stroke: a review. *Br J Neurosurg.* 2009 Dec 18;23(6):576–84.

7. ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Slavonskom Brodu 25.11.1994. Tamo sam završio osnovnu školu i prirodoslovno-matematičku gimnaziju. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu sam upisao 2013. godine. Od 2018. sam član vodstva Studentske sekcije za anesteziologiju. U rujnu 2018. sam pohađao Ljetnu školu otočne medicine.