

Komplikacije strojne ventilacije pluća u neurokirurških bolesnika

Herceg, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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:105:995133>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ana Herceg

**Komplikacije strojne ventilacije pluća u
neurokirurških bolesnika**

Diplomski rad



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, KBC-a Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Ante Sekulića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

KRATICE

A/C (eng. Assist/Control) – asistirano-kontrolirana ventilacija

ADH – antidiuretski hormon

APRV (eng. Airway Pressure Release Ventilation) - ventilacija pokretana tlakom u dišnim putevima

ARDS – akutni respiratorni distress sindrom

BIPAP (eng. Biphasic Positive Airway Pressure) - dvofazna ventilacija pozitivnim tlakom

CMV (eng. controlled mechanical ventilation) – kontrolirana strojna ventilacija

CPAP (eng. Continuous Positive Airway Pressure) – kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima

CPP – cerebralni perfuzijski tlak

DCI (eng. delayed cerebral ischemia) – odgođena ishemija mozga

FiO₂ – udio kisika u udahnujoj smjesi plinova

GI - gastrointestinalno

ICP (eng. intracranial pressure)– intrakranijalni tlak

IL – interleukin

IVAC (eng. infection-related ventilator-associated condition) - infekcija povezana sa komplikacijama strojne ventilacije

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

KOPB – kronična opstruktivna bolest pluća

kPa - kilopaskal

MMP – matriksna metaloproteinaza

NIV – neinvazivna ventilacija

PaCO₂ - parcijalni tlak ugljikova dioksida

PaO₂ - parcijalni tlak kisika

PCV (eng. pressure control ventilation) - tlačno kontrolirana ventilacija

PEEP (eng. positive end-expiratory pressure) – pozitivan tlak na kraju izdisaja

PSV (eng. pressure support ventilation) – tlačno potpomognuta ventilacija

PTSP – posttraumatski stresni poremećaj

SŽS – središnji živčani sustav

TNF- α – tumorski nekrotizirajući faktor alfa

VAC (eng. ventilator-associated condition) – ventilatorom uzrokovano stanje

VALI (eng. ventilator-associated lung injury) – s ventilatorom povezana ozljeda pluća

VCV (eng. volume control ventilation) - volumno kontrolirana ventilacija

VIDD (eng. ventilator-induced diaphragm dysfunction) – ventilatorom inducirana disfunkcija ošita

VILI (eng. ventilator-induced lung injury) – ventilatorom uzrokovana ozljeda pluća

ZEEP (eng. zero end-expiratory pressure)– tlak na kraju ekspirija jednak atmosferskom

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. STROJNA VENTILACIJA PLUĆA SPAŠAVA ŽIVOT	4
3. PODJELA STROJNE VENTILACIJE	6
3.1. Ventilacija negativnim tlakom u inspiriju.....	6
3.2. Ventilacija pozitivnim tlakom u inspiriju.....	6
3.2.1. Terapija kisikom	6
3.2.2. Neinvazivna ventilacija (NIV)	7
3.2.3. Invazivna ventilacija	7
3.2.3.1. Fazne varijable	8
3.2.3.2. Modaliteti ventilacije	9
4. CEREBRALNA FIZIOLOGIJA	12
5. KOMPLIKACIJE STROJNE VENTILACIJE.....	14
5.1. OPĆE KOMPLIKACIJE STROJNE VENTILACIJE.....	14
5.1.1. Plućne komplikacije	14
5.1.1.1. Ventilatorom uzrokovana ozljeda pluća (VILI - Ventilator-Induced Lung Injury).....	14
5.1.1.2. Volutrauma	15
5.1.1.3. Barotrauma	15
5.1.1.4. Atelektrauma	16
5.1.1.5. Biotrauma.....	16
5.1.1.6. Negativni učinci terapije kisikom i plućna fibroza.....	17
5.1.1.7. Aspiracija.....	18
5.1.1.8. Ventilatorom uzrokovana pneumonija (VAP - Ventilator-Associated Pneumonia).....	19
5.1.2. Disfunkcija ošita inducirana ventilatorom (VIDD - ventilator-induced diaphragm dysfunction)	20
5.1.3. Nesinkronizacija pacijent– ventilator i dinamička hiperinflacija	20
5.1.4. Komplikacije povezane s postupkom intubacije.....	21
5.1.5. Nozokomijalni sinusitis	22
5.1.6. Komplikacije traheostomije	22
5.1.7. Komplikacije u kardiovaskularnom sustavu.....	23
5.1.8. Gastrointestinalne komplikacije	24
5.1.9. Renalne komplikacije	26
5.1.10. Promjene acidobazne ravnoteže	27

6.	SPECIJALNE KOMPLIKACIJE	28
6.1.	Dinamika medijatora upale tijekom strojne ventilacije neurokirurških bolesnika	28
6.2.	Ponuda i potrošnja kisika u mozgu i strojna ventilacija	29
6.3.	Poremećaj kognitivnih procesa u strojno ventiliranih neurokirurških bolesnika	30
6.4.	Utjecaj strojne ventilacije na električnu aktivnost korteksa	31
6.5.	Utjecaj PEEP-a na intrakranijalnu dinamiku	31
6.6.	Strojna ventilacija u teškoj traumatskoj ozljedi i edemu mozga	33
6.7.	Promjena acidobaznog statusa	33
6.8.	Epilepsija i strojna ventilacija	35
6.9.	Strojna ventilacija u bolesnika s aneurizmatskim subarahnoidnim krvarenjem	36
6.10.	Strojna ventilacija pluća i hemoragični moždani udar	37
6.11.	Strojna ventilacija pedijatrijske neurokirurške populacije	37
7.	ZAHVALE	39
8.	LITERATURA	40
9.	ŽIVOTOPIS	49

SAŽETAK

KOMPLIKACIJE STROJNE VENTILACIJE PLUĆA U NEUROKIRURŠKIH BOLESNIKA

Ana Herceg

Strojna ventilacija pluća medicinski je postupak čija primjena je indicirana kod svih bolesnika koji nisu u mogućnosti samostalno disati i time osigurati adekvatnu izmjenu plinova. Ovisno o prisutnosti endotrahealnog tubusa, strojnu ventilaciju pluća dijelimo na neinvazivnu i invazivnu, dok se prema načinu proizvodnje inspiracijske sile dijeli na ventilaciju negativnim tlakom i ventilaciju pozitivnim tlakom.

Iako se strojna ventilacija primjenjuje u kirurških i nekirurških bolesnika, otprilike 20% bolesnika kod kojih postoji potreba za umjetnom potporom disanju boluje od neuroloških ili neurokirurških bolesti. Činjenica je da strojna ventilacija pluća spašava život nekirurškim pacijentima u akutnoj respiratornoj insuficijenciji, ali istovremeno nosi sa sobom i brojne komplikacije, koje mogu dodatno narušiti stanje tih pacijenata, a time i povećati vjerojatnost smrtnog ishoda.

Uz značajan utjecaj na pluća i mogućnost razvoja akutne ozljede pluća poznate pod skraćenicom VILI (eng. Ventilator Induced Lung Injury), ali i drugih plućnih komplikacija poput ventilatorom uzrokovane pneumonije, strojna ventilacija utječe i na druge organske sustave te povećava sklonost krvarenju iz gastrointestinalnog trakta, uzrokuje pad srčanog minutnog volumena, smanjuje produkciju urina, dovodi do promjena u acidobaznoj ravnoteži i dr. Nadalje, kod neurokirurških pacijenata značajan je utjecaj strojne ventilacije na perfuziju mozga, na promjene u intrakranijalnom tlaku, pa i utjecaju na kognitivne promjene.

Iako su brojne, komplikacije strojne ventilacije pluća važno je poznavati i na vrijeme prepoznati jer su potencijalno preventabilne i liječive.

Ključne riječi: strojna ventilacija, respiratorna insuficijencija, neurokirurški bolesnici, komplikacije strojne ventilacije

SUMMARY

COMPLICATIONS OF MECHANICAL LUNG VENTILATION IN NEUROSURGICAL PATIENTS

Ana Herceg

Mechanical ventilation is a medical intervention indicated in patients who are not able to breathe on their own and maintain adequate gas exchange in the lungs. Mechanical ventilation can be non-invasive or invasive, depending on whether or not endotracheal tube is used, while according to the pressure used to deliver air into the lungs can be divided into negative pressure ventilation and positive pressure ventilation.

Although mechanical ventilation is used in both, nonsurgical and surgical patients, approximately 20% of all patients requiring mechanical ventilation suffer from neurological or neurosurgical conditions. Mechanical ventilation is a lifesaving procedure for nonsurgical patients with acute respiratory failure, but it can also lead to numerous complications that can worsen patient's condition and also increase the mortality rate.

Acute lung injury known as ventilator induced lung injury (VILI) is a common lung complication of mechanical ventilation. However, there are a lot more, such as ventilator associated pneumonia, etc. Mechanical ventilation can also affect other organ systems and lead to greater risk for gastrointestinal bleeding, decrease in cardiac output, decrease in urine output as well as acid base disorders. Moreover, in neurosurgical patients, mechanical ventilation has an impact on brain perfusion, changes of intracranial pressure and even on cognitive functions.

It is important be aware of complications of mechanical ventilation and recognize them, since they are potentially preventable and treatable.

Key words: mechanical ventilation, respiratory insufficiency, neurosurgical patients, complications of mechanical ventilation

1. UVOD

Strojna ventilacija pluća je medicinski postupak kojim se prirodna ventilacija pluća djelomice ili u cijelosti određuje primjenom vanjskog mehaničkog uređaja. Postupak strojne ventilacije izravno ili neizravno djeluje i na druge sastavnice normalnog disanja: raspodjelu inspiracijske smjese plinova u dišnim putevima, difuziju respiracijskih plinova između dišnih puteva i krvotoka, perfuziju pluća krvlju i na samu mehaniku normalne respiracije. Postupkom se liječe plućne i neplućne bolesti, a primjenjuje se kod kirurških i nekirurških bolesnika. S obzirom na prisutnost endotrahealnog tubusa strojna ventilacija pluća se dijeli na neinvazivnu i invazivnu. Strojna ventilacija pluća spašava život pacijentima u akutnoj respiracijskoj insuficijenciji, ali potrebno je naglasiti da istodobna invazivna strojna ventilacija pluća u intenzivnoj medicini nekirurških bolesnika podiže vjerojatnost smrtnog ishoda liječenja iznad 35%.

Počeci strojne ventilacije sežu u 16. stoljeće kada Andreas Vesalius daje prvi opis strojne ventilacije s pozitivnim tlakom, kakva nam je danas poznata u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL) (1). Vesalius je metodu strojne ventilacije opisao na životinjama, koristeći cjevčicu koju je postavio u traheju te je kroz tu istu cjevčicu upuhivao zrak i vidio da se pluća podižu i pune zrakom. Unatoč važnom otkriću Vesaliusa, prošlo je nekoliko stoljeća do pojave prvih strojnih ventilatora, pa se tako prvi ventilatori s negativnim tlakom razvijaju početkom 19. stoljeća, dok se prvi ventilatori s pozitivnim tlakom razvijaju početkom 20. stoljeća. Škotski fizičar John Dalziel 1838. godine prvi opisuje ventilator s negativnim tlakom, koji se sastojao od hermetički zatvorenog prostora u kojem je pacijent bio smješten cijelim tijelom izuzev glave, a negativan tlak koji se stvarao u tom prostoru omogućavao je pacijentu da udahne, dok je obrnuti proces omogućavao izdisaj (2). Epidemija poliomijelitisa povećala je potrebu za respiracijskom potporom, zbog čega su Drinker i Shaw 1929. godine dizajnirali *željezna pluća*, ventilatore s negativnim tlakom za liječenje oboljelih od te bolesti. Tijekom 60-ih godina prošlog stoljeća razvojem novijih modela ventilatora došlo je do odmaka od korištenja ventilatora s negativnom tlakom, koji su unatoč važnoj ulozi u pružanju respiracijske potpore imali i nekoliko nedostataka, odnosno bili su veliki i zauzimali su puno prostora, bili su teški te njima nije bilo moguće postići pozitivan tlak na kraju izdisaja (eng. positive end-expiratory pressure, *PEEP*). S obzirom da je tijelo pacijenta bilo zatvoreno

unutar ventilatora, bila je otežana i medicinska njega pacijenata, kao i drugi zahvati. Važnost se počela pridavati neinvazivnoj ventilaciji (NIV) i invazivnoj ventilaciji s pozitivnim tlakom.

Zanimljiva je činjenica da se u Bibliji mogu pronaći zapisi o neinvazivnoj ventilaciji (NIV) s pozitivnim tlakom: *Zatim se popeo i legao na dječaka te je stavio svoja usta na njegova usta i svoje oči na njegove oči i svoje ruke na njegove ruke; i ispružio se nad dječakom te se dječakovo tijelo ugrijalo.* (II. Kraljevima 4:34)

Francois Chaussier je 1780. godine prvi predstavio NIV maskom i balonom, ali puno napredniju metodu NIV-a predstavio je Dräger jedno stoljeće kasnije, pod nazivom *Pulmotor*, kojim je spašeno tisuće života. U 20. stoljeću uređaj koji je najviše pridonio razvoju NIV-a dizajnirao je Ray Bennett. U početku se Bennettov uređaj koristio za kratkotrajnu ventilaciju pacijenata, no 60-ih godina prošlog stoljeća započinje primjena neinvazivne i invazivne strojne ventilacije tijekom duljeg perioda (eng. long-term ventilation). U posljednjih 60 godina došlo je velikog napretka u tehničkim mogućnostima strojnih ventilatora zbog boljeg razumijevanja patofiziologije ventilacije, a sukladno tome poboljšana je i skrb za pacijente kojima je indicirana strojna ventilacija.

Strojna ventilacija pluća indicirana je u 20% bolesnika koji boluju od neuroloških ili neurokirurških stanja (8). Gubitak svijesti s povećanim rizikom od opstrukcije dišnog puta zbog zapadanja jezika, jedna je od glavnih indikacije za zbrinjavanje dišnog puta takvih bolesnika. Disanje je generirano neuronima koji su smješteni u respiracijskim centrima u produženoj moždini. Iz toga slijedi da ozljeda respiracijskih centara do koje dolazi u sklopu brojnih patoloških stanja središnjeg živčanog sustava, poput traumatske ozljede mozga, subarahnoidnog krvarenja i dr. zahtijeva nadomještanje prirodne ventilacije pluća primjenom vanjske mehaničke potpore.

Plućne komplikacije su vodeći uzrok poslijeoperacijskog pobola i smrtnosti u neurokirurških bolesnika (78). Među najčešćima su pneumonije, atelektaze, zatajenje disanja, plućne embolije i neurogeni plućni edem. Incidencija plućnih komplikacija u poslijeoperacijskom razdoblju nakon elektivne kraniotomije iznosi 25%, a u 10% tih bolesnika dođe do smrtnog ishoda (79). Iz tog razloga razumljiva je česta primjena strojne ventilacije pluća tijekom poslijeoperacijskog liječenja elektivnih neurokirurških bolesnika.

Unatoč brojnim pozitivnim stranama strojne ventilacije u spašavanju života, postoje i negativne posljedice, kojima je potrebno pridati važnost, s toga je i cilj ovog preglednog rada

prikazati komplikacije koje mogu nastati tijekom strojne ventilacije u neurokirurških bolesnika i koje su s tim medicinskim postupkom povezane.

2. STROJNA VENTILACIJA PLUĆA SPAŠAVA ŽIVOT

Disanje je spontani proces koji omogućava dopremu kisika u tkiva, a ujedno i eliminaciju ugljikova dioksida iz tkiva. U fiziološkim uvjetima plućna ventilacija moguća je zbog postojanja tlačnog gradijenta kojeg stvara rad dišnih mišića. Udisaj je aktivni proces tijekom kojeg zbog kontrakcije dišnih mišića dolazi do povećanja obujma prsnog koša, što dovodi do pada tlaka u intrapleuralnom prostoru te se taj pad tlaka prenosi i na alveolarni prostor. Alveolarni tlak time postaje negativniji u odnosu na atmosferski tlak na razini usta i takav novonastali gradijent tlakova omogućuje spontani ulazak zraka u pluća. Udisaj završava u trenutku kada se tlak u alveolama izjednači s atmosferskim tlakom. Izdisaj je pasivan proces koji započinje relaksacijom dišnih mišića. Tlačni gradijent tijekom izdisaja obrnut je od onoga koji se stvara tijekom udisaja, odnosno intrapleuralni tlak postaje manje negativan, a alveolarni tlak postaje blago pozitivan kako bi se omogućio izlazak zraka iz pluća.

Kada dišni mišići ne mogu održavati normalnu ventilaciju pluća, dolazi do razvoja respiratorne insuficijencije koja može biti različite etiologije, a prema trajanju dijelimo je na akutnu i kroničnu. U takvom stanju narušenih fizioloških mehanizama strojna ventilacija pruža respiratornu potporu, služi kao most prema oporavku pacijenta od podležće bolesti, održava adekvatnu oksigenaciju i eliminaciju ugljikova dioksida te homeostazu acidobazne ravnoteže. Prema istraživanju Estebana i Tobina (5) u kojem je u 39% ispitanika bila indicirana strojna ventilacija, akutna respiratorna insuficijencija je najčešći razlog za započinjanje ventilacije (66%), a prema učestalosti slijede je akutna egzacerbacija kronične opstruktivne bolesti pluća (13%), koma (10%) i neuromuskularne bolesti (10%).

Invazivna ventilacija pluća bila je primjenjivana pacijentima u akutnoj egzacerbaciji kronične opstruktivne bolesti pluća (KOPB), sve dok nije prepoznata višestruka korist primjene NIV-a. NIV ima prednost pred invazivnom ventilacijom jer je povezan s nižim rizikom od razvoja nozokomijalnih infekcija, a i izbjegavaju se potencijalne komplikacije uzrokovane endotrahealnom intubacijom. Cabrini i Zangrillo proveli su metaanalizu koja je pokazala da primjena NIV-a u ranoj fazi egzacerbacije KOPB-a smanjuje smrtnost gotovo na polovicu, u usporedbi sa standardnom terapijom kisikom te se preporuča kao prva linija terapije (9).

U neruokirurških bolesnika strojna ventilacija često je imperativ za uspješno liječenje. Središnji živčani sustav direktno i indirektno nadzire alveolarnu ventilaciju, izmjenu plinova i tonus dišne muskulature. Patologija središnjeg živčanog sustava, zajedno sa poremećajem

svijesti dovodi do gubitka zaštitnih refleksa i atonije mišića gornjeg dišnog sustava što ometa prohodnost dišnog puta. U pacijenata s poremećenim stanjem svijesti - s jedne strane zbog zapadanja jezika - zatvara se otvor gornjih dišnih putova, dok s druge strane postoji rizik od aspiracije i razvoja komplikacija poput aspiracijske pneumonije, pneumonitisa ili akutnog respiratornog distress sindroma (ARDS). Traumatska ozljeda mozga i ozljeda kralježnične moždine danas su najčešća neurokirurška stanja u kojima je indicirana primjena strojne ventilacije, dok su u skupini neuroloških bolesti najčešće indikacije Guillain–Barre sindrom i mijastenija gravis (8). Kao što je ranije navedeno, rad dišnih mišića omogućuje alveolarnu ventilaciju, a taj rad kontroliran je centrima u produženoj moždini (lat. medulla oblongata) te da bi došlo do kontrakcije dišnih mišića, signal iz dišnog centra prenosi se do neuromuskularne spojnice. Povezanost strojne ventilacije pluća sa neuromuskularnim bolestima pratimo još od prošlog stoljeća, kada je 1950. zabilježena epidemija poliomijelitisa. Danas je poznato da poliomijelitis, u našim krajevima iskorijenjena bolest zahvaljujući cjepivu, može zahvatiti respiratornu muskulaturu i dovesti do respiratorne insuficijencije. Međutim, u razdoblju epidemije poliomijelitisa liječnici su smatrali da je 80%-tna smrtnost pacijenata zaraženih virusom polia bila uzrokovana akutnom bubrežnom insuficijencijom koja se smatrala posljedicom sistemske viremije, sve dok Bjorn Ibsen, danski anesteziolog, nije pokazao da pacijenti zapravo umiru zbog respiratorne insuficijencije. Njegovo je saznanje dovelo do povećane uporabe ventilacije s pozitivnim tlakom te se smrtnost ubrzo smanjila za polovicu (sa 87% na 40%). Zbog nedostupnosti ventilatora s pozitivnim tlakom, svi pacijenti bili su ručno ventilirani. Impresivna je činjenica da je do kraja epidemije polia 1 500 studenata medicine ručno ventiliralo pacijente u ukupnom trajanju od 165 000 sati (1,3).

Ne smijemo zaboraviti na činjenicu da su milijuni pacijenata godišnje diljem svijeta podvrgnuti kirurškim zahvatima koji se obavljaju u općoj anesteziji. Brojni lijekovi, koji se primjenjuju za indukciju i održavanje opće anestezije, dovode do alevolarne hipoventilacije, utječu na rad dišnih mišića i remete ventilacijsko-perfuzijski omjer u plućima. Bez strojne ventilacije pluća primjena opće anestezije ne bi bila moguća.

3. PODJELA STROJNE VENTILACIJE

Strojna ventilacija dijeli se prema načinu proizvodnje inspiracijske sile na ventilaciju negativnim tlakom i ventilaciju pozitivnim tlakom. Ovisno o tome postoji li umjetni dišni put, ventilacija može biti invazivna ili neinvazivna, dok se prema količini respiracijske potpore koja je omogućena bolesniku ventilatorom, dijeli na potpunu i djelomičnu respiracijsku potporu.

3.1. Ventilacija negativnim tlakom u inspiriju

Najbolji primjer ventilacije negativnim tlakom su željezna pluća, koja su svoj uspjeh postigla tijekom epidemije poliomijelitisa. Pacijent se nalazi unutar horizontalnog cilindra cijelim tijelom izuzev glave koja se nalazi izvan cilindra. Za vrijeme inspirija primjenom negativnog tlaka oko prsnog koša stvara se subatmosferski tlak u plućima koji omogućuje ulazak zraka u pluća. Ventilacija negativnim tlakom danas je rijetka, ponekad je indicirana u slučaju neuromišićnih bolesti.

3.2. Ventilacija pozitivnim tlakom u inspiriju

Mehanizam djelovanja ventilacije pozitivnim tlakom sastoji se u primjeni pozitivnog tlaka na dišne puteve tijekom inspirija. Ventilacija pozitivnim tlakom može biti neinvazivna ili invazivna ako postoji umjetni dišni put.

3.2.1. Terapija kisikom

Hipoksemija je stanje koje se incijalno liječi visokim koncentracijama kisika. Primijenjena koncentracija kisika prilagođava se prema rezultatima analize plinova arterijske krvi ili saturacije kisikom mjerene pulsnom oksimetrijom. Kisik se može primijeniti putem nosne kanile, obične maske za lice ili putem maske visokog protoka ($FiO_2 = 0.24-0.60$).

3.2.2. Neinvazivna ventilacija (NIV)

Neinvazivna ventilacija je termin koji se odnosi na tehnike respiratorne potpore koje se primjenjuju bez endotrahealne intubacije. Indicirana je u reverzibilnim stanjima poput egzacerbacije kronične opstruktivne bolesti pluća (KOPB), akutne srčane insuficijencije s kongestijom, postekstubacijske respiracijske insuficijencije ili nakon neuspješnog odvajanja pacijenta od strojne ventilacije pluća. NIV se primjenjuje uz pomoć standardnih ili prijenosnih respiratora putem maske za nos, maske za usta i nos ili kacige. Primjerice, ukoliko je pacijent i dalje hipoksičan unatoč terapiji kisikom visokog protoka, postoji indikacija za primjenu neinvazivnog oblika ventilacije, odnosno potpomognutog disanja kontinuiranim pozitivnim tlakom (eng. Continuous Positive Airway Pressure - CPAP). CPAP je tehnika kojom se poboljšava ventilacija alveola, s velikim uspjehom u stanjima poput akutnog plućnog edema ili postoperativne atelektaze. S obzirom na to da se ova tehnika primjenjuje bez endotrahealne intubacije, reducira se rizik od razvoja nozokomijalne pneumonije i drugih komplikacija vezanih uz endotrahealnu intubaciju. Nedostatak CPAP-a je sama neudobnost tehnike za pacijenta, a pacijent mora biti suradljiv, mora moći spontano disati i imati očuvani refleks kašlja.

3.2.3. Invazivna ventilacija

Invazivna ventilacija izvodi se preko umjetnog dišnog puta koji može biti endotrahealni tubus ili traheostomska kanila. Ventilatori su strojevi za ventilaciju pluća koji proizvode inspiracijsku silu i omogućuju smjesi plinova da uđe u pluća. Tri osnovne kontrolne varijable koje ventilator mora kontrolirati, a mijenjaju se u vremenu su inspiracijski volumen, tlak i protok. Prema kontrolnim varijablama razlikujemo sljedeće vrste ventilacije:

a) Volumno kontrolirana ventilacija (eng. Volume Control Ventilation - VCV)

VCV je indicirana u stanjima kada je potrebno postići konstantnu minutnu ventilaciju, primjerice u pacijenata sa intrakranijalnom hipertenzijom. Konstantna i zadana varijabla je dišni volumen, koji se ne mijenja bez obzira na promjene otpora dišnog puta ili popustljivosti respiracijskog sustava.

b) Tlačno kontrolirana ventilacija (eng. Pressure Control Ventilation - PCV)

Konstantna varijabla kod ove vrste ventilacije je tlak, bez obzira na promjene otpora dišnog puta ili popustljivosti respiracijskog sustava. Unaprijed zadane vrijednosti uz tlak su i frekvencija, vrijeme inspirija i osjetljivost. Ovaj tip ventilacije ima niz prednosti, s obzirom na to da je unaprijed zadani tlak na ventilatoru, vršni alveolarni tlak ne može prijeći tu zadanu vrijednosti i smanjuje se rizik od akutne ozljede pluća.

3.2.3.1. Fazne varijable

Disanje možemo podijeliti u 4 faze, a svaku od te faze kontrolira jedna varijabla. Varijablama je određeno kada će udisaj započeti (varijabla okidanja - eng. trigger variable), koliko će vremenski taj udisaj trajati (granična varijabla), u kojem trenutku udisaj prelazi u izdisaj (ciklička varijabla - eng. cycle variable) te kako se mijenja tlak u proksimalnim dišnim putevima za vrijeme izdisaja (bazična varijabla - eng. baseline variable).

a) Varijabla okidanja

Ovom varijablom određen je trenutak kada započinje udisaj, a u tu svrhu mogu se koristiti tlak, protok, volumen ili vrijeme. Udisaj može biti potaknut dišnim naporom pacijenta ili radom ventilatora. Kada pacijent započinje udisaj, ventilator prepoznaje pad osnovnog tlaka ili promjenu protoka. Kada ventilator započinje udisaj, kao varijabla okidanja koristi se vrijeme koje se određuje prema frekvenciji disanja, pa prema tome vrijedi odnos: vrijeme = $1/\text{frekvencija}$.

b) Granična varijabla

Granična varijabla određuje trenutak u kojem će udisaj završiti, tj. udisaj završava u onom trenutku kada se dosegne vrijednost granične varijable. Tlak se najčešće uzima kao granična varijabla. Volumen nije granična varijabla, no često bude pogrešno uvršten kao granična varijabla. Naime, volumen udisaja nam ne govori ništa o protoku kojim je smjesa plinova

dostavljena. S druge strane protok, koji je definiran kao volumen koji je dostavljen po jedinici vremena, može biti granična varijabla.

c) Ciklička varijabla

Svrha cikličke varijable je ta da se pomoću nje odredi trenutak prelaska udisaja u izdisaj. U trenutku kada volumen, vrijeme ili protok kao najčešće cikličke varijable postignu graničnu vrijednost, započinje izdisaj.

d) Bazična varijabla

Bazična varijabla odnosi se na vrijednost tlaka u proksimalnim dišnim putevima tijekom izdisaja. Tlak može poprimiti vrijednost jednaku atmosferskom tlaku (eng. zero end-expiratory pressure - ZEEP) ili vrijednost tlaka može biti veća od vrijednosti atmosferskog tlaka te je riječ pozitivnom tlaku na kraju izdisaja (eng. positive end-expiratory pressure - PEEP).

3.2.3.2 Modaliteti ventilacije

a) Potpuna respiracijska potpora

U ovu skupinu modaliteta ventilacije ubrajamo kontroliranu strojnu ventilaciju (eng. Controlled Mechanical Ventilation - CMV) i asistirano-kontroliranu ventilaciju (eng. Assist-Control – A/C). Glavna razlika je što su kod CMV-a svi udisaji potaknuti ventilatorom te pacijentov samostalan udisaj nije moguć, dok je kod A/C ventilacije svaki udisaj potpomognut ventilatorom. Prednost A/C ventilacije je u tome što je osiguran minimum minutne ventilacije, bez obzira započinje li udisaj pacijent ili ventilator. Nadalje, moguća je uspostava sinkronizacije između bolesnika i ventilatora. Bolesnik može disati svojom frekvencijom, ali ona mora biti veća od frekvencije zadane na ventilatoru; pokreće li bolesnik ventilaciju frekvencijom većom od one zadane ventilatorom, unatoč tome primit će zadanu frekvenciju disanja.

b) Djelomična respiracijska potpora

U ovu skupinu ubrajamo načine ventilacije koji su kombinacija spontanog disanja i strojne ventilacije. Sinkronizirana intermitentna zadana ventilacija (eng. Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation - SIMV) je prijelaz između A/C ventilacije i tlačno potpomognute ventilacije. Zadani udisaji unaprijed su određeni frekvencijom na ventilatoru i sinkronizirani su s udisajnim naporom pacijenta. U ovom modalitetu ventilacije između zadanih udisaja pacijent može sam spontano udahnuti što će ventilator prepoznati i asistirati pacijentu tijekom udisaja ili će tlačno potpomognuti udisaj. Ovaj način ventilacije prevenira razvoj mišićne atrofije i može se rabiti prilikom odvikavanja pacijenta od stroja.

Tlačno potpomognuta ventilacija (eng. Pressure Support Ventilation - PSV) određena je tlakom i protokom. Pacijent mora svojim udisajnim naporom započeti udah kako bi aktivirao ventilator koji će potpomognuti udisaj prethodno zadanim tlakom. Ciklička varijabla je protok i prijelaz iz inspirija u ekspirij, određen je padom protoka na određenu razinu, a najdulje nakon 4 sekunde udisaja. PSV zajedno sa SIMV smanjuje rad pri disanju i dobar je modalitet ventilacije za odvajanje pacijenta od strojne ventilacije.

Kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima (CPAP) je način ventilacije u kojoj se primjenom pozitivnog tlaka u dišnim putevima održava otvorenost alveola i time olakšava udisaj. Pacijent spontano diše, što znači da sam određuje frekvenciju disanja, vrijeme inspirija i protok, a ventilator pomaže u podizanju tlaka u alveolama iznad atmosferskog, zbog čega će tijekom ekspirija biti poboljšana oksigenacija.

c) Napredni modaliteti ventilacije

Svaka nova generacija ventilatora nadograđena je i unaprijeđena u odnosu na prethodnu, a ovisno o proizvođaču dostupni su napredniji modaliteti ventilacije. Napredniji modalitet ne znači nužno da će ventilacija biti bolja i uspješnija od osnovnih modaliteta. Odluka o korištenju naprednijih načina ventilacije ovisi prije svega o njihovoj dostupnosti i odluci liječnika.

Dvofazna ventilacija pozitivnim tlakom (eng. Biphasic Positive Airway Pressure - BIPAP) određena je četirima varijablama: donjim tlakom (PEEP), gornjim tlakom i dvama vremenima trajanja tih tlakova. U svakom dišnom ciklusu pacijent može spontano udahnuti i

izdahnuti te je namještanje prethodno spomenutih varijabli određeno individualno prema bolesniku.

Ventilacija pokretana tlakom u dišnim putevima (eng. Airway Pressure Release Ventilation - APRV) karakterizirana je izrazito dugim trajanjem udisaja i kratkim izdisajem. Smatra se specijalnim oblikom BIPAP-a jer pacijent može spontano udahnuti u bilo kojem trenutku, a modalitet ventilacije je tlačno orijentiran. Postupak ventilacije određen je dvama razinama CPAP-a. Cilj gornje razine CPAP-a je da se poboljša oksigenacija. Gornja razina CPAP-a prekida se brzim padom tlaka na donju razinu CPAP-a u okvirnom vremenu od jedne sekunde, nakon čega zbog pada funkcionalnog rezidualnog kapaciteta pacijenta slijedi izdisaj. Ekspiracijski protok se ne vraća na nulu, pa je održan PEEP.

NAVA (eng. Neurally Adjusted Ventilatory Assist) je novi modalitet ventilacije koji pomoću električne aktivnosti dijafragme kontrolira aktivnost ventilatora. Pacijent sam započinje udisaj, a ventilator potpomaže udisaj tlakom čija je vrijednost proporcionalna električnoj aktivnosti dijafragme.

4. CEREBRALNA FIZIOLOGIJA

Protok krvi kroz mozak opskrbljuju dva para arterija, unutarnje karotidne arterije i vertebralne arterije. Spajanjem unutarnjih karotidnih arterija i vertebralnih arterija u subarahnoidalnom prostoru zatvara se Willisov arterijski krug. Mozak čini samo 2% ukupne tjelesne mase, ali dobiva ukupno 15% srčanog minutnog volumena u stanju mirovanja. Potpuni prestanak protoka krvi kroz mozak dovodi do nedostatnog prijenosa kisika zbog čega se zaustavlja metabolizam u moždanim stanicama, pa nakon 5 do 10 sekundi od prekida protoka krvi dolazi do gubitka svijesti.

Cerebralni perfuzijski tlak (CPP) jednak je razlici srednjeg arterijskog tlaka i intrakranijalnog tlaka (ICP), a normalna vrijednost CPP-a je 70 – 80 mmHg. Promjene ICP-a za više od 20 mmHg unatoč urednoj vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka dovest će do pada CPP-a i posljedično narušiti moždani protok krvi. Promjene srednjeg arterijskog tlaka u rasponu od 8 do 24 kPa neće narušiti moždani protok krvi zbog svojstva moždane autoregulacije koja je učinkovita u tom rasponu tlakova, a kojom se mozak čuva od hipoksije ukoliko je tlak perfuzije snižen te od hiperemije, edema i oštećenja kapilara u slučaju povišenog tlaka perfuzije.

Moždani protok krvi ovisan je i o metabolizmu tkiva, stoga i metabolički čimbenici poput koncentracije ugljikova dioksida, koncentracije vodikovih iona, koncentracije kisika i tvari koje otpuštaju astrociti, sudjeluju u regulaciji moždanog protoka krvi.

Ugljikov dioksid je vrlo snažan vazodilatator moždanih krvnih žila. Povećanje moždanog protoka krvi u normotenzivnih ljudi linearno će pratiti povećanje parcijalnog tlaka ugljikovog dioksida (PaCO_2) u rasponu od 3,5 kPa do 8 kPa. Ugljikov dioksid lako difundira kroz krvno moždanu barijeru, dok je propusnost za vodikove ione niska. U reakciji sa vodom, ugljikov dioksid daje ugljičnu kiselinu, koja vrlo brzo disocira na bikarbonate i vodikove ione. Ovim mehanizmom mijenja se perivaskularna vrijednost pH te će u slučaju arterijske hiperkapnije moždane krvne žile biti dilatirane, cerebrovaskularni otpor snižen i protok krvi kroz mozak povećan, dok za arterijsku hipokapniju vrijedi obrnuto. Tvari koje povećavaju koncentraciju vodikovih iona, poput mliječne kiseline i drugih kiselina, također povećavaju moždani protok.

Moždane stanice za svoj rad trebaju kisik. Kada mozak ne dobiva potrebnu količinu kisika, dolazi do trenutne vazodilatacije moždanih krvnih žila, što je važan zaštitni mehanizam. Pokazano je da kritična vrijednost parcijalnog tlaka kisika (PaO_2) ispod koje dolazi do povećanja moždanog protoka krvi iznosi 4 kPa.

Astrociti su neživčane stanice koje pružaju potporu neuronima, štite ih i hrane. Njihova potencijalna uloga u nadzoru nad moždanim protokom vezuje se uz tvari koje stvaraju kao odgovor na podraživanje susjednim ekscitacijskim neuronima. Vazodilatatorne tvari, poput dušikova oksida, adenozina, vodika i kalija, oslobođene iz neurona izravno djeluju na glatko mišićje krvnih žila ili mijenjaju tonus krvnih žila putem endotelnih medijatora.

Mozak je smješten u neproširivom kranijalnom prostoru unutar kojeg je prema Monro-Kellie hipotezi zbroj triju volumena - moždanog tkiva, cerebrospinalne tekućine i krvi - konstantan. Povećanje bilo koje od navedene tri komponente rezultirat će povišenjem ICP-a, ukoliko kompenzatorno ne dođe do smanjenja u jednoj od preostale dvije komponente. Mozak prirodnim putem, smanjivanjem volumena likvora i krvi, održava intrakranijalni tlak unutar raspona normalnih vrijednosti 0 – 15 mmHg. Neliječeni povišeni ICP može dovesti do ishemije mozga, edema i kompresije moždanog debla, što rezultira hipertenzijom, bradikardijom i iregularnim obrascem disanja (Cushingov refleks).

5. KOMPLIKACIJE STROJNE VENTILACIJE

Strojna ventilacija pozitivnim tlakom, kao invazivan, ali i neinvazivan oblik umjetne potpore disanju, nosi sa sobom mogućnost razvoja brojnih komplikacija. Komplikacije možemo podijeliti na opće komplikacije i specijalne komplikacije. Termin *specijalne komplikacije* u ovom radu odnosi se na komplikacije strojne ventilacije pluća koje se javljaju kod neurokirurških pacijenata i vezane su uz utjecaj strojne ventilacije pluća na moždanu aktivnost i cerebralnu fiziologiju. Komplikacije strojne ventilacije često dovode do porasta mortaliteta i morbiditeta, a mogu i produžiti potrebe pacijenata za strojnom ventilacijom, vrijeme boravka na jedinici intenzivnog liječenja, što sve zajedno doprinosi porastu bolničkih troškova. Važno je poznavati do kojih sve komplikacija tijekom strojne ventilacije može doći te ujedno i preventivne metode kojima se može spriječiti i smanjiti razvoj komplikacija povezanih sa strojnom ventilacijom.

5.1. OPĆE KOMPLIKACIJE STROJNE VENTILACIJE

5.1.1. Plućne komplikacije

5.1.1.1. Ventilatorom uzrokovana ozljeda pluća (VILI - Ventilator-Induced Lung Injury)

Ventilatorom uzrokovana ozljeda pluća jest akutna ozljeda pluća, čiji je glavni uzrok strojna ventilacija pluća, invazivna ili neinvazivna. Tijekom 1967. godine (19) opisan je patološki nalaz na plućima pacijenata koji su bili strojno ventilirani, karakteriziran nalazom alveolarnih infiltrata i hijalinih membrana. Joseph et al. (24) u svojem članku razjašnjavaju razliku između kratica VILI i VALI. VILI je termin koji se odnosi na eksperimentalno dokazanu ozljedu pluća uzrokovanu ventilatorom, dok je VALI (eng. ventilator associated lung injury) termin koji je prikladniji za kliničku uporabu, a njime se opisuju manifestacije mikroskopskih promjena na plućima, poput stvaranja hijalinih membrana, povećane vaskularne permeabilnosti i dr. Četiri primarna patofiziološka mehanizma nastanka ventilatorom uzrokovane ozljede pluća jesu volutrauma, atelektrauma, barotrauma i biotrauma.

5.1.1.2. Volutrauma

Volutrauma je posljedica primjene prevelikog udisajnog volumena koji dovodi do prekomjernog rastezanja alveola. Totalni kapacitet pluća je volumen zraka koji se nalazi u plućima nakon maksimalnog udaha i na kojem su kolagena vlakna plućnog tkiva maksimalno rastegnuta. Ponavljanom primjenom energije izvana, koja će dovesti do rastezanja pluća iznad granice totalnog kapaciteta pluća nastaje ozljeda pluća. Prema istraživanju Dreyfuss et al. kako navode Slutsky et al. (23) primjena visokih disajnih volumena, a ne visokog tlaka na životinjskim modelima podvrgnutim ventilaciji dovodi do razvoja plućnog edema, zbog čega je ta komplikacija ventilacije nazvana volutraumom. Nasuprot tome Joseph et al. (24) navode da i kod ventilacije malim disajnim volumenima, može doći do prekomjernog rastezanja alveola, što će rezultirati razvojem plućnog edema, dok ventilacija visokim disajnim volumenom rasteže alveole do razine pucanja i izlaska zraka u intersiticiji.

5.1.1.3. Barotrauma

Plućna barotrauma komplikacija je strojne ventilacije pluća, koja nastaje zbog primjene nefiziološkog pozitivnog tlaka na dišne puteve putem ventilatora. Plućna barotrauma je karakterizirana prisutnošću zraka u plućnom intersticiju gdje u fiziološkim uvjetima zrak ne nalazimo. Sunder i Stoller (17) navode da su Macklin i Macklin prvi opisali patofiziologiju nastanka rupture alveola, do koje dolazi zbog povišenja transalveolarnog tlaka ili zbog povišenja razlike alveolarnog tlaka i tlaka u intersticiju. Povišeni tlak jest važna, ali ne i kritična varijabla za izlazak zraka iz alveola u plućni intersticij. Kritičnom varijablom smatra se preveliki udisajni volumen koji dovodi do prerastegnutosti alveola. Rupturom alveola zrak ulazi u perivaskularni intersticij uzrokujući pulmonalni intersticijski emfizem te nastavlja putovati centralno prema hilusu, dovodeći do pneumomedijastinuma. Zrak svoj put iz medijastinuma nastavlja uzduž fascijalnog prostora prema mekim tkivima vrata, prsnog koša i prednjeg trbušnog zida što rezultira subkutanim emfizemom. Ulaskom zraka u perikardijalni prostor nastaje pneumoperikardijum. Nakupljanje zraka unutar medijastinalne pleure rezultira ruputrom iste što nazivamo pneumotoraks. Jedan od mogućih mehanizama nastanka pneumotoraksa jest i ruptura subpleuralne ciste, koja nastaje nakupljanjem zraka ispod visceralne pleure.

Na temelju parametara koji se prikazuju na monitoru ventilatora moguće je posumnjati na razvoj barotraume. Akutni porast tlaka platoa (eng. plateau pressure) ili vršnog tlaka (eng. peak pressure) iznad 30 cm H₂O i nagli pad udisajnog volumena mogu uputiti na respiratorni distres uzrokovan pneumotoraksom ili drugim komplikacijama vezanim uz barotraumu. Tenzijski pneumotoraks je hitno stanje karakterizirano hemodinamskom nestabilnošću, oslabljenim ili odsutnim šumovima disanja na zahvaćenoj strani, a ukoliko je pacijent pri svijesti i može govoriti žalit će se na otežano disanje ili bol u prsima. Tenzijski pneumotoraks zahtijeva hitnu dekompresiju iglom i postavljanje torakalnog drena jer nema vremena za radiološku dijagnostičku obradu kao što je to slučaj kod klasičnog pneumotoraksa, pneumomediastinuma ili subkutanog emfizema.

Pneumomediastinum, subkutani emfizem i pneumoperitoneum obično su samoograničavajuće komplikacije koje se liječe konzervativno, održavajući tlak platoa ispod 30 cm H₂O i nadzorom pacijenta.

S obzirom na to da je barotrauma povezana sa značajnim porastom mortaliteta i morbiditeta pacijenata koji su na strojnoj ventilaciji, važno je djelovati preventivno i što ranije posumnjati na navedenu komplikaciju, posebno kod pacijenata koji su pod značajnim rizikom od razvoja barotraume, poput pacijenata s ARDS-om, KOPB-om, astmom i dr. Ne postoji jedinstvena strategija za prevenciju barotraume, no Diaz i Heller (19) preporučuju da se tijekom strojne ventilacije tlak platoa održava ispod 35 cm H₂O, a idealno ispod 30 cm H₂O.

5.1.1.4. Atelektrauma

Atelektrauma je definirana kao ozljeda pluća uzrokovana ventilacijom velikim disajnim volumenima, a koja je rezultat cikličkog otvaranja i kolapsa alveola. Sile trenja i mehanička ozljeda dovode do oštećenja alveolarnog epitela i time narušavaju proizvodnju surfaktanta, zbog čega se zona atelektatičnih alveola proširuje na okolna područja.

5.1.1.5. Biotrauma

Iz stanica pluća ozlijeđenih strojnom ventilacijom oslobađaju se proupalne, ali i protuupalne tvari. Biotrauma posredovana proupalnim tvarima dovodi do izravne ozljede pluća, može

stimulirati razvoj plućne fibroze i aktivirati upalne stanice poput neutrofila, koje će nastaviti proizvoditi i oslabljati proupalne tvari. Oslobođene proupalne tvari ulaskom u sistemnu cirkulaciju mogu djelovati i na druge organe, a ne samo na pluća te dovesti do razvoja multiorganskog disfunkcijskog sindroma. Chen et al. (25) navode da strojna ventilacija visokim disajnim volumenom stimulira oslabljavanje brojnih upalnih medijatora, poput interleukina (IL)-6, IL-8, tumorskog nekrotizirajućeg faktora rasta alfa (TNF- α) i dr. Nadalje, prepoznata je uloga matriksnih metaloproteinaza (MMP) u patogenezi ventilatorom uzrokovane ozljede pluća. Ventilacija visokim disajnim volumenom aktivira signalne puteve koji povećavaju aktivnost MMP-9, a potonja dovodi do povećane migracije neutrofila u pluća koji promoviraju daljnju ozljedu pluća. Uz proupalne medijatore, biotraumu mogu inducirati i reaktivni radikali kisika, čije je stvaranje potaknuto odgovorom stanica na cikličko rastezanje alveola. Prema istraživanju Jafari et al., kako navode Chen i Shang, A549 linija stanica (stanice ljudskog adenokarcinoma pluća) proizvodi povećane količine izoprostana, markera oksidativnog oštećenja, kao odgovor na cikličko rastezanje. Strojna ventilacija pluća stimulira aktivaciju komplementa, koji uzrokujući disfunkciju endotelnih stanica pluća sudjeluje u patogenezi biotraume. Strojna ventilacija pluća mijenja aktivnost ionskih kanala, konkretno riječ je o utjecaju na aktivnost kalcijevog ionskog kanala TRPV4 (25). Povećana aktivnost ionskog kanala za kalcij povezana je s povećanom vaskularnom permeabilnosti, aktivacijom makrofaga i proizvodnjom kisikovih radikala u plućima.

5.1.1.6. Negativni učinci terapije kisikom i plućna fibroza

Terapija kisikom kod pacijenata na djelomičnoj respiracijskoj potpori može inducirati hipoventilaciju. Djelomični nedostatak kisika je podražaj za disanje kod pacijenata koji zadržavaju CO₂ tijekom djelomične respiracijske potpore. Visoke koncentracije kisika suprimirat će disanje što rezultira komplikacijama kada je alveolarna ventilacija neodgovarajuća.

Primjenom neodgovarajuće inspiracijske frakcije kisika (najčešće FiO₂ > 1.0), brzina apsorpcije kisika iz alveola nadilazi ulaženje kisika u alveole zbog čega nastaje alveolarni kolaps pod nazivom apsorpcijske atelektaze. Iz tog razloga preporuča se primjena FiO₂ oko 0.6.

Toksičnost kisika kao posljedica strojne ventilacije može uzrokovati ozljedu plućnog parenhima, koja će se manifestirati akutnim traheobronhitisom te oštećenjem stanica epitela i endotela. Povišene koncentracije visokoreaktivnih slobodnih radikala kisika, koje nadvladaju koncentraciju antioksidansa važnu za obranu, imaju citotoksično djelovanje koje uzrokuje apoptozu stanica, upalni odgovor i sekundarno oštećenje tkiva. Pluća koja nisu patološki promijenjena mogu tolerirati koncentracije kisika veće od 60%, dok u pacijenata sa plućnom patologijom koncentracija kisika u udahnutoj smjesi veća od 0.5 ($FiO_2 > 0.5$) dovodi do dodatnih ozljeda plućnog tkiva (18).

Plućna fibroza karakterizirana je nakupinama novostvorenog vezivnog tkiva, u kojima dominiraju stanice miofibroblasta, koje proizvode izvanstanične proteine. Inducirana strojnom ventilacijom, novonastala fibroza pluća narušava izmjenu plinova u plućima i dovodi do pogoršanja popustljivosti pluća. Otprije je poznato da djelovanjem egzogenih i endogenih čimbenika aktivira NLP3 protein, čija aktivnost potom potencira aktivaciju NLP3 inflammasoma i efektornih citokina, koji imaju ulogu u patogenezi fibroznih bolesti. Lv i Zhu (29) pokazali su u svojem istraživanju na mišjim modelima da cikličko istežanje plućnih endotelnih stanica posredno, putem aktivacije NLP3 inflammasoma, dovodi do endotelno mezenhimalne promjene plućnih endotelnih stanica važne u patogenezi nastanka plućne fibroze. Dodatnu aktivaciju NLP3 inflammasoma potencira i povećana proizvodnja reaktivnih radikala kisika inducirana strojnom ventilacijom i visokim koncentracijama kisika.

5.1.1.7. Aspiracija

Aspiracija je stanje u kojem dolazi do prolaska orofaringealnog ili želučanog sadržaja u larinks ispod razine glasnica. Do aspiracije može doći i u zdravih osoba, posebice za vrijeme spavanja, no puno je češća u pacijenata kod kojih su narušeni obrambeni mehanizmi dišnih puteva, kao kod pacijenata koji su intubirani ili traheostomirani zbog potrebe za strojnom ventilacijom. Elpern i Reis (28) iznijeli su u svojem istraživanju iz 1994. godine da je učestalost aspiracije među pacijentima na dugotrajnoj strojnoj ventilaciji (prosječno vrijeme od 112 dana) bila 50%. Prema istraživanju Torres et al. kako navode Klimara i Johnston (26), aspiracija je puno češći događaj kod pacijenata na strojnoj ventilaciji koji leže u horizontalnom položaju (68%), nego kod pacijenata koji leže sa podignutim uzglavljem pod kutem od 45 stupnjeva (32%). Komplikacije povezane s aspiracijom su akutna ozljeda pluća,

prolazna hipoksemija i pneumonija te su izravno povezane sa produženom potrebom za strojnom ventilacijom, a samim time i produženim boravkom na JIL-u i povećanim bolničkim troškovima. Prema nedavnom istraživanju (26) pepsin i amilaza u slini navedeni su kao osjetljivi i specifični biomarkeri za dijagnozu aspiracije. Aspiracija je česta i u postekstubacijskom periodu kako navode Borders et al. (27), a glavni uzrok joj je disfagija sa laringealnom disfunkcijom.

5.1.1.8. Ventilatorom uzrokovana pneumonija (VAP - Ventilator-Associated Pneumonia)

Ventilatorom uzrokovana pneumonija je nozokomijalna pneumonija koja nastaje kod pacijenta na strojnoj ventilaciji pluća nakon što je prošlo više od 48h od intubacije. U patogenezi pneumonije važni čimbenici su kolonizacija gornjeg dišnog sustava nozokomijalnom florom i aspiracija orofaringealnog sekreta. Uzročnici rane ventilatorom uzrokovane pneumonije (< 4 dana strojne ventilacije) su *Streptococcus pneumoniae*, na meticilin osjetljiv *Staphylococcus aureus* i *Haemophilus influenzae*. Gram-negativne bakterije, od kojih se ističu *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter spp.* najčešći su uzročnici kasne pneumonije povezane s ventilatorom, uz na meticilin rezistentan *S. aureus*. Dijagnozu ventilatorom uzrokovane pneumonije nije lako postaviti, zbog čega postoje kriteriji čijim praćenjem je olakšano postavljanje dijagnoze. Pacijent na strojnoj ventilaciji mora biti stabilan u minimalnom periodu od 2 dana. Nakon tog perioda slijedi period povećane potrebe za kisikom koji također mora trajati minimalno dva dana, a definiran je vrijednostima PEEP- a većim ili jednakima 3 cm H₂O ili porastom FiO₂ na vrijednosti veće ili jednake 0.2. To stanje naziva se s ventilatorom povezano stanje (eng. Ventilator-Associated condition - VAC). Infekciju povezanu s komplikacijama strojne ventilacije (eng. infection-related ventilator-associated condition IVAC) možemo definirati ako pacijent koji je ventiliran minimalno 3 dana pokazuje znakove infekcije dva dana prije ili dva dana nakon što je kod njega prepoznati VAC. Kriteriji koji upućuju na infekciju uključuju: tjelesnu temperaturu veću od 38°C ili manju od 36°C ili leukocitozu ($\geq 12\ 000/\text{mm}^3$) ili leukopeniju ($\leq 4\ 000/\text{mm}^3$) i antibiotsku terapiju u trajanju od 4 ili više dana. Pacijenti koji zadovoljavaju kriterije za VAC ili IVAC dalje se klasificiraju prema analizi sputuma u dvije grupe: vjerojatni VAP (eng. probable) i mogući VAP (eng. possible). Na mogući VAP upućuje nalaz purulentnog sputuma ili pozitivna kultura uzorka iz respiratornog trakta, dok

na vjerojatni VAP upućuje purulentan sputum i pozitivna kultura uzorka iz respiratornog trakta ili pozitivna kultura pleuralne tekućine, pozitivan histopatološki nalaz na plućima i dr.

5.1.2. Disfunkcija ošita inducirana ventilatorom (VIDD - ventilator-induced diaphragm dysfunction)

Dugotrajna strojna ventilacija (> 12h) dovodi do ubrzanog razvoja kontraktilne disfunkcije i atrofije ošita zbog toga jer je smanjena sinteza proteina, a pojačana proteoliza. Slabost respiratornih mišića inducirana ventilatorom usko je povezana s otežanim odvajanjem pacijenta od ventilatora. Oksidativni stres potaknut strojnom ventilacijom smatra se jednim od glavnih uzročnika disfunkcije ošita, a glavni izvor reaktivnih kisikovih radikala su mitohondriji. Strojna ventilacija inducira aktivaciju ubikvitinskog-proteasomskog proteolitičkog sustava koji doprinosi atrofiji ošita, zajedno sa proteolitičkim enzimima kalpainom i kaspazom-3 čija aktivacija je potaknuta visokim koncentracijama slobodnih radikala (33). Picard i Petrof (34) navode da se disfunkcija mitohondrija tijekom strojne ventilacije može pripisati i smanjenjoj aktivaciji gena smještenih na DNK i mitohondrijskoj DNK, koji sudjeluju u procesu biogeneze mitohondrija. Smuder i Powers (35) istraživali su zaštitne čimbenike za funkciju mitohondrija i pokazali da inhibicija transkripcije FOX proteina (obitelj transkripcijskih faktora koji sudjeluju u regulaciji staničnog rasta) tijekom dugotrajne strojne ventilacije štiti mitohondrije od oštećenja i sprječava aktivaciju kaspaze-3.

5.1.3. Nesinkronizacija pacijent– ventilator i dinamička hiperinflacija

Sinkronizacija pacijent-ventilator označava proces tijekom kojeg ventilator protokom i tlakom podržava udisaj pacijenta, koji je vlastitim disajnim naporima pokrenuo ventilator, a ventilator prepoznaje udisajne potrebe pacijenta. Nasuprot tome, nesposobnost pacijenta da pokrene ventilator ili ukoliko izdisajni napor pacijenta započinje prije kraja inspiracijske faze zadane ventilatorom naziva se nesinkronizacija pacijent – ventilator. Komplikacije koje mogu biti vezane uz ovu pojavu su povećani rad disanja, prekomjerna rastegnutost alveola koja može uzrokovati i rupturu alveola. Učestali uzrok nesinkronizacije je i prisutnost autoPEEP-a. AutoPEEP je razlika između alveolarnog tlaka i tlaka u dišnim putevima mjerena na kraju izdisaja pomoću ezofagealnog balona ili uočena na krivulji ekspiracijskog protoka koja se

prati na ekranu ventilatora. Na autoPEEP utječu fiziološki čimbenici poput visokog otpora u dišnim putevima i ventilatorski čimbenici poput velikog dišnog volumena ili ubrzane frekvencije disanja. Vrijednosti autoPEEP-a uglavnom poprimaju iznose između 2,5 i 15 cm H₂O. Ukoliko se alveolarni tlak za vrijeme izdisaja održava višim nego vanjski PEEP, pluća ne mogu vratiti pasivni funkcionalni rezidualni kapacitet što nazivamo dinamičkom hiperinflacijom. Dinamička hiperinflacija karakteristična je za stanja u kojima postoji visok ili ograničen ekspiracijski otpor, a može biti i posljedica uskog tubusa, presavijanja tubusa ili loše funkcije ekshalacijske valvule.

5.1.4. Komplikacije povezane s postupkom intubacije

Invazivna ventilacija zahtijeva postojanje umjetnog dišnog puta koji se ostvaruje putem endotrahealnog tubusa, nazotrahealnog tubusa ili traheostomske kanile. Intubacija, a posebno otežana intubacija s ponavljanim pokušajima, sa sobom nosi niz komplikacija koje mogu biti rane (nastaju tijekom intubacije) i kasne (nastaju tijekom duljeg perioda intubacije ili tijekom ekstubacije). Malpozicija endotrahealnog ili nazotrachealnog tubusa učestala je komplikacija koja nastaje tijekom hitnih intubacija. Komplikacije koje nastaju zbog pogrešnog smještaja tubusa jesu atelektaza neventiliranog pluća, aspiracija, barotrauma i hipotenzija uzrokovana hiperinflacijom ventiliranog pluća. Za vrijeme intubacije često dolazi do lokalne traume u gornjim dišnim putevima, no ta ozljeda brzo cijeli. Od ostalih komplikacija koje nastaju tijekom intubacije učestala je avulzija zuba, ozljede mekih tkiva lica, ozljede oka i epistaksa koja je povezana uz nazotrahealnu intubaciju.

Traheolaringealna ozljeda je jedna od najčešćih lokalnih komplikacija povezana s endotrahealnom intubacijom. Santos i suradnici, kako navode Gökhan et al. (18) opisali su visoku incidenciju edema glasnica (94%) i ulkusa na glasicama (67%) kod pacijenata koji su bili intubirani. Nadalje, intubacija dovodi do privremene ozljede sluznice larinksa sa razvojem nekroze sluznice na predilekcijskim mjestima, posteriorno na krikoidnoj hrskavici i anteriorno na aritenoidnoj hrskavici. Teže komplikacije poput granuloma traheje ili stenozе traheje su srećom rijetke, ali nešto učestalije kod pacijenata s ozljedama glave, konvulzijama te kod pacijenata u kojih je teško uspostaviti dišni put.

Dugotrajna intubacija zbog pritiska *cuff-a* endotrahealnog tubusa na sluznicu traheje može rezultirati ishemijom sluznice, traheomalacijom, stenozom traheje ili traheozofagealnom

fistulom. Da bi se navedene komplikacije prevenirale, preporuča se održavati tlak kojim *cuff* pritišće na sluznicu traheje na vrijednostima od 25 mm Hg (18).

Nakon ekstubacije učestale komplikacije jesu smetnje gutanja, koje mogu rezultirati aspiracijom.

5.1.5. Nozokomijalni sinusitis

Kod pacijenata na strojnoj ventilaciji s vrućicom kojoj ne možemo objasniti uzrok, potrebno je posumnjati na paranazalni sinusitis. Definitivni čimbenik rizika je dugotrajna nazotrahealna intubacija. Pozitivna kultura transnazalnog aspirata potvrdit će dijagnozu infektivnog sinusitisa, dok od radiološke obrade najveći značaj koji može uputiti na dijagnozu, ali ne je i potvrditi, ima kompjuterizirana tomografija. Talmor et al., kako navode Gökhan et al. (18), pokazali su da su u gotovo dvije trećine slučajeva paranazalnog sinusitisa izolirane gram-negativne bakterije, od kojih su najčešće *Pseudomonas spp.*, a slijede ih *E. coli* i *Proteus mirabilis*. Drenaža sinusa je u većini slučajeva dovoljna terapijska metoda.

5.1.6. Komplikacije traheostomije

Traheostomija je često indicirana kod prolongirane strojne ventilacije. Glavna rana komplikacija traheostomije je malpozicija trahealnog tubusa, koja se obično manifestira unutar pet dana od postavljanja traheostome, a nastaje kao posljedica edematoznih promjena u vratu ili neadekvatne fiksacije traheostome. Od ostalih akutnih komplikacija nalazi se pneumotoraks i subkutani emfizem. Kasne komplikacije koje se mogu javiti su trahealna stenoza, traheomalacija, plućne infekcije te fistule između traheje i ezofagusa. Traheostomija je glavni čimbenik rizika za nozokomijalnu pneumoniju koja je uglavnom uzrokovana gram-negativnim bakterijama, poput *Pseudomonas aeruginosa*. Prolongirana trahealna intubacija udružena je s većom učestalošću razvoja trahealne stenozе na predilekcijskim mjestima: krikoidna hrskavica, na mjestu pozicije *cuff-a* i u području trahealne stome. Tlak kojim *cuff* pritišće na sluznicu traheje rezultira ishemijskom ozljedom sluznice ukoliko nadvlada kapilarni perfuzijski tlak (20 - 30 mmHg), ishemijska ozljeda može progredirati u ulkusnu promjenu ukoliko je tlak tijekom duljeg vremenskog perioda (≥ 7 dana) održan na vrijednostima većim od 50 mmHg. Navedena ozljeda cijelit će granulacijama i fibrozom što

može dovesti do trahealne stenozе. Ishemijska nekroza ili infekcija rezultirat će gubitkom hrskavice traheje te dovesti do traheomalacije. Klinički se manifestira kašljem i perzistentnim inspiratornim stridorom. Područje trahealne stome je najčešće mjesto razvoja trahealne stenozе nakon traheostomije. Klinički takva stenozа manifestirat će se kašljem, dispnejom i otežanim čišćenjem sekreta iz dišnih puteva, a tijekom uznapredovale stenozе javlja se i stridor. Rijetka, ali moguća komplikacija jest fistula između traheje i brahiocefalične arterije, na koju treba posumnjati kada pacijent razvije hemoptizu unutar 48 sati od traheostomije. Još je rjeđa komplikacija razvoj fistule između traheje i jednjaka.

Traheostomija je povezana s visokom učestalošću morbiditeta. Novija istraživanja (32) pokazala su da rana traheostomija (unutar 7 dana od ozljede ili endotrahealne intubacije) kod pacijenata sa traumatskom ozljedom kralježnične moždine rezultira značajno kraćim boravkom pacijenta u JIL-u i kraćim vremenom provedenim na ventilatoru u usporedbi sa kasnom traheostomijom.

5.1.7. Komplikacije u kardiovaskularnom sustavu

Ventilacija pozitivnim tlakom utječe na funkciju srca i krvnih žila putem utjecaja na fiziološke odnose tlakova u prsnom košu. Promjene intratorakalnog tlaka i volumena ovisit će o primijenjenom modalitetu ventilacije, volumenu udisaja i primijenjenom PEEP-u. Uz navedeno, utjecaj na srčanu funkciju tijekom ventilacije imaju i promjene u FiO_2 , $PaCO_2$ i pH. Primjena pozitivnog tlaka za vrijeme strojne ventilacije dovodi do porasta intratorakalnog tlaka. Povećani intratorakalni tlak prenosi se na velike krvne žile i prsni koš, a posljedično tome raste tlak u šupljim veni i desnoj klijetki, zbog čega se smanjuje venski priljev u desno srce. Iz navedenog slijedi da će volumno opterećenje desne klijetke biti smanjeno, a time i udarni volumen desnog srca. Posljedično tome, smanjeno je i volumno opterećenje lijeve klijetke i udarni volumen lijevog srca. U otprilike 5% pacijenata na strojnoj ventilaciji zbog smanjenog venskog priljeva dolazi do hipotenzije (18). Strojna ventilacija utječe i na povećanje tlačnog opterećenja desne klijetke zbog utjecaja na porast plućnog vaskularnog otpora. Povećano tlačno opterećenje desne klijetke rezultirat će dilatacijom desne klijetke s pomakom interventrikularnog septuma ulijevo što će smanjiti udarni volumen lijeve klijetke, ali ne i tlak lijeve klijetke na kraju diastole. Ovom pojavom objašnjava se paradoksalan puls induciran strojnom ventilacijom. Istraživanja koja navode Steingrub i

Higgins (37) pokazala su da PEEP < 15 dominantno ima utjecaj na volumno opterećenje, ali ima i posredni utjecaj na tlačno opterećenje desne klijetke i smanjenje volumena krvi u plućnim krvnim žilama putem povećanja intratorakalnog tlaka.

Aktivacija nervus vagusa tijekom spontanog udisaja dovodi do porasta srčanog ritma i tzv. respiratorne sinusne aritmije te je taj efekt izraženiji kada je udisaj dubok ili je disanje ubrzano. Ventilacija pozitivnim tlakom ima kardiodepresivni učinak posredovan tonusom simpatikusa, koji se smatra klinički neznčajnim. Tahiaritmije i bradiaritmije koje se viđaju kod pacijenata na strojnoj ventilaciji uglavnom se pripisuju djelovanju lijekova koje pacijenti primaju u terapiji i koji mogu dovesti do elektrolitne neravnoteže ili su manifestacija podležeće bolesti srca.

Pacijenti koji boluju od koronarne bolesti srca imaju veći rizik (10%) za razvoj ishemije miokarda za vrijeme strojne ventilacije kako navode Gökhan et al. (18) prema istraživanju Chatila i suradnici. Isti autori navode da je na ishemiju miokarda potrebno posumnjati kod pacijenata s koronarnom bolesti srca koji se teško odvajaju od ventilatora.

5.1.8. Gastrointestinalne komplikacije

Iako je većina gastrointestinalnih (GI) komplikacija rezultat podležeće bolesti od koje boluje pacijent hospitaliziran u JIL-u, neke od komplikacija može izazvati neposredni učinak strojne ventilacije. Najčešće komplikacije u gastrointestinalnom traktu povezane sa strojnom ventilacijom su hipomotilitet i stres ulkusi. Uz neposredni učinak na gastrointestinalni trakt, strojna ventilacija može i dovesti do pogoršanja drugih bolesti od kojih pacijent boluje, a koje će onda utjecati na patofiziologiju gastrointestinalnog sustava.

Najznačajniji utjecaj strojne ventilacije vidljiv je na splahnhičkoj cirkulaciji. Hipoperfuzija splahnhičkih krvnih žila tijekom strojne ventilacije posljedica je snižene vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka i/ili povećanog otpora u krvnim žilama koje opskrbljuju GI sustav. Strojna ventilacija visokim vrijednostima PEEP-a posredno preko utjecaja na srčani minutni volumen dovodi do reducirane perfuzije GI krvnih žila. Prema Love i suradnicima kako navode Mutlu et al. primjena PEEP-a u vrijednosti od 10 cm H₂O dovodi do redukcije srčanog minutnog volumena za 31%, a posljedično do 75% -ne redukcije protoka kroz mezenterične krvne žile (38). Nadalje, strojna ventilacija sa PEEP-om aktivira simpatički živčani sustav, zbog čega

raste aktivnost renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava i koncentracija kateholamina, koji izazivaju vazokonstrikciju i tako dodatno dovode do hipoperfuzije GI krvožilnog bazena. Pomaci ošita tijekom strojne ventilacije uz primjenu PEEP-a vrše mehanički pritisak na jetru, a posljedica toga je povećanje otpora u sinusoidama jetre i smanjeni dotok arterijske krvi u mezenteričnu cirkulaciju.

Medijatori upale, citokini, poput TNF- α , IL-8, IL-1 i dr. također doprinose splahnjičkoj hipoperfuziji putem brojnih fizioloških mehanizama, a ujedno mogu narušiti funkciju glatkih mišića intestinalnog sustava.

Pacijenti na strojnoj ventilaciji u terapiji često primaju lijekove poput opijata, benzodiazepina, antibiotika, vazopresora i dr. Značaj tih lijekova, a posebno opijata i benzodiazepina je u njihovom utjecaju na venodilataciju i hipomotilitet crijeva.

Strojna ventilacija u trajanju dužem od 48 sati, glavni je čimbenik rizika za krvarenje iz GI trakta, koje se najčešće manifestira kao stresom uzrokovano oštećenje želučane sluznice. Ishemijom zahvaćena sluznica želuca gubi sposobnost neutralizacije želučane kiseline, smanjuje se proizvodnja sluzi koja štiti od štetnog djelovanja želučane kiselosti što zajedno sluznicu želuca čini prijemčljivijom za razvoj erozija i ulceracija. Višestruka oštećenja sluznice želuca dominantno zahvaćaju fundus želuca, dok antrum uglavnom nije zahvaćeno. Jačina krvarenja ovisit će o težini ozljede želučane stijenke, pa tako može biti zahvaćena samo sluznica želuca, ali ozljeda može prodrijeti i dublje te zahvatiti podsluznicu i mišićni sloj što odgovara definiciji želučanog ulkusa. Krvarenje može biti okultno, manifestno ili klinički značajno. Manifestno krvarenje se jednostavno dijagnosticira na temelju objektivnog nalaza hematemeze, hematokezije ili melene. Do klinički značajnog krvarenja dolazi kada ozljeda stijenke želuca dopre do submukoze i zahvati submukozne krvne žile, a takvo krvarenje dovodi do hemodinamske nestabilnosti pacijenta i time značajno ugrožava život pacijenta. Pacijentima koji su na strojnoj ventilaciji duže od 48 sati indicirana je primjena profilaktičke terapije usmjerene protiv stres ulkusa. Uglavnom se primjenjuju lijekovi koji smanjuju proizvodnju želučane kiseline, poput antagonista H₂ receptora, inhibitora protonske pumpe ili sukralfata, koji se otapa u kiselom mediju želuca tvoreći pokrov preko želučanog ulkusa i štiteći ga od djelovanja kiseline.

Pacijenti na strojnoj ventilaciji podložni su razvoju poremećaja motiliteta GI trakta u obliku hipomotiliteta ili hiperomotiliteta. Hipomotilitet se uglavnom manifestira kao odgođeno pražnjenje želuca ili pseudoopstrukcija crijeva, dok se hiperomotilitet uglavnom manifestira

kao dijareja. Hipomotilitet je moguće prevenirati korekcijom elektrolitnog disbalansa i izbjegavanjem lijekova koji narušavaju motilitet crijeva (opijati, dopamin, verapamil, diltiazem i dr.). Pretpostavlja se da dijareja kod pacijenata na strojnoj ventilaciji ima multifaktorijalnu etiologiju. Neka od istraživanja upućuju da je uzrok dijareje enteralna prehrana hiperosmolarnim pripravcima, s druge strane dijareja može biti uzrokovana neposrednim djelovanjem antibiotika na motilitet crijeva ili infekcijom bakterijom *Clostridium difficile* potenciranom primjenom antibiotika.

Akutna upala žučnog mjehura bez prisutnih žučnih kamenaca poznata pod nazivom akutni akalkulozni kolecistitis također je jedna od mogućih komplikacija strojne ventilacije. Međutim, strojna ventilacija je samo jedan od rizičnih faktora u patofiziološkom procesu navedenog stanja, uz brojne druge poput sepse, šoka, enteralne prehrane, dehidracije, lijekova, itd.

5.1.9. Renalne komplikacije

Strojna ventilacija pozitivnim tlakom dovodi do povećanja intratorakalnog tlaka što aktivira niz hemodinamskih, neuralnih i endokrinih promjena, koje će zajedno utjecati na renalnu hemodinamiku. Uslijed primjene ventilacije pozitivnim tlakom reduciran je venski priljev u srce što dovodi do smanjenog srčanog minutnog volumena, a sukladno tome smanjen je i bubrežni protok krvi, zbog čega je smanjena glomerularna filtracija i diureza. Promjene u diurezi mogu biti lakšeg i težeg stupnja, ovisno o težini hipotenzije, pa tako duboka hipotenzija može dovesti i do anurije. Promjena krvnog tlaka tijekom strojne ventilacije pozitivnim tlakom može dovesti i do neuroendokrinih poremećaja, koji će se manifestirati povećanim otpuštanjem antidiuretskog hormona (ADH) i pojačanim tonusom simpatikusa. Povećano otpuštanje ADH rezultat je nekoliko različitih mehanizama: volumni receptori u lijevoj klijetki prepoznat će smanjeni priljev krvi te će se signal preko receptora prenijeti u hipotalamus i stimulirati lučenje ADH; drugi mehanizam je slanje signala preko baroreceptora smještenih u karotidnim tjelešcima i posljednje, smanjena sekrecija atrijskog natriuretskog peptida kao posljedica smanjenog volumena krvi i tlaka u atrijsku pogodovat će učinku ADH zadržavanjem vode i soli. Zadržavanju vode i soli doprinosi i renin-angiotenzin-aldosteronski sustav čija je aktivacija potaknuta aktivnošću simpatikusa. Prema Koyneru i

Murrayu kako navode Visconti et al. (39), strojna ventilacija doprinosi povećanoj ekspresiji vazoaktivnih peptida u bubregu kao što su endotelin i endotelna NO sintetaza.

Ventilatorom uzrokovana ozljeda pluća (barotrauma, volutrauma) dovodi do oslobađanja proupalnih citokina (TNF- α , IL-6), koji oslobođeni u sistemske cirkulacije te dolaskom u bubrežnu cirkulaciju mogu inducirati akutnu ozljedu bubrega. Prema navodima Hepokoski et al. (40) taj fenomen opisali su Imai et al. koji su uočili u pokusima na zečevima da primjena ventilacije visokim disajnim volumenima u in vitro uvjetima dovodi do apoptoze bubrežnih stanica. Akutna ozljeda bubrega prema nekim autorima (40) može se predvidjeti mjerenjem biomarkera u urinu. Hepokoski et al. (40) navode da su Whitaker et al. koristili animalne modele na temelju kojih su zaključili da nalaz mitohondrijske DNA i β podjedinice ATP sintaze u urinu upućuje na ishemijsku i reperfuzijsku ozljedu bubrega.

5.1.10. Promjene acidobazne ravnoteže

Strojna ventilacija može rezultirati problemima u ventilaciji koji uključuju hipoventilaciju i hiperventilaciju, što će dovesti do promjene u acidobaznoj ravnoteži. Ukoliko nije postignuta adekvatna alveolarna ventilacija strojnom potporom, kažemo da je riječ o hipoventilaciji te će u tom stanju zbog nakupljanja CO₂ rasti PaCO₂ što dovodi do pada pH vrijednosti. Hiperkapnija i pad pH vrijednosti pomiču krivulju oksihemoglobina udesno, što znači da će biti pojačan ulazak kisika u tkiva jer je afinitet hemoglobina za kisik manji. Brzi porast PaCO₂ vitalno ugrožava pacijenta zbog razvoja težeg poremećaja stanja svijesti sve do kome, dok pridružena hiperkalijemija negativno utječe na rad srca. Hiperkapnija je ujedno i čimbenik koji utječe na cerebralnu fiziologiju te zbog porasta cerebralnog moždanog protoka može dovesti do povećanja intrakranijalnog tlaka.

Hiperventilacija često bude posljedica neadekvatno namještenih parametara ventilacije na ventilatoru. Rezultat hiperventilacije je porast pH vrijednosti i snižena vrijednost PaCO₂. Suprotno acidozi, alkalozu pomiče disocijacijsku krivulju hemoglobina ulijevo, pa je afinitet hemoglobina za kisikom veći, zbog čega se manje kisika otpušta u tkiva. Hipokalijemija pridružena tome stanju također može izazvati aritmičan rad srca. Cerebralni protok je reducirana tijekom dugotrajne hipokapnije što može produbiti hipoksiju mozga.

6. SPECIJALNE KOMPLIKACIJE

Neurokirurške pacijente često je potrebno intubirati i strojno ventilirati radi osiguravanja zaštite dišnih puteva, opskrbe moždanog tkiva kisikom te moduliranja cerebralne vaskularne reaktivnosti promjenama u PaCO₂. Mozak je smješten unutar koštanog oklopa koji se kod odraslih osoba više ne može širiti. Volumen intrakranijalnog prostora sastoji se od 3 dijela: mozga, cerebrospinalne tekućine i krvi. Tlak cerebrospinalne tekućine unutar lubanje definira se kao intrakranijalni tlak. Odnos volumena i tlaka unutar lubanje je složen. Porast jednog od tri ranije navedena volumena može relativno dugo ostati bez utjecaja na intrakranijalni tlak. Međutim, u daljnjem tijeku zbivanja, već i vrlo mali porast intrakranijalnog volumena može uzrokovati drastični porast intrakranijalnog tlaka i pojavu ishemije mozga. Strojna ventilacija pluća može pomicati granicu između obje vrste intrakranijalne dinamike jer dovodi do složenih fizioloških interakcija između intratorakalnog, centralnog venskog i intrakranijalnog odjeljka. Iako je strojna ventilacija u nekim situacijama životno važno terapijsko sredstvo za očuvanje perfuzije mozga, u određenim okolnostima, nepravilna ili loša strojna ventilacija pluća u neurokirurških bolesnika može uzrokovati porast intrakranijalnog tlaka i neadekvatnu perfuziju mozga. Postoje djelomično poznati mehanizmi koji mogu objasniti složeni odnos intrakranijalnog volumena i tlaka te promjene perfuzije mozga, a koji su povezani sa strojnom ventilacijom pluća.

6.1. Dinamika medijatora upale tijekom strojne ventilacije neurokirurških bolesnika

Istraživanja (41) upućuju na postojanje komunikacije između mozga i pluća u bolesnika s akutnom ozljedom mozga koji su strojno ventilirani. Komunikacija između pluća i mozga održava se putem sinteze i oslobađanja tvari poput kateholamina, neurokinina, neuropeptida i dr. Strojna ventilacija pluća aktivira upalne stanice na periferiji, poput monocita i makrofaga, koje će svojom aktivnosti doprinijeti oslobađanju upalnih medijatora. Monociti i makrofazi proizvode upalne medijatore poput TNF- α , IL-6 i IL-1 β te oni sa periferije direktno cirkulacijom putuju do mozga. Primjena pozitivnog tlaka na dišni sustav utječe na ponavljano otvaranje i kolaps alveola te potencijalno dovodi do akutne ozljede pluća kojom se oslobađaju upalne tvari. Upalne tvari potom ulaze u sistemnu cirkulaciju kojom dolaze do svih organa u tijelu uključujući i mozak. Osim oslobađanjem upalnih medijatora iz oštećenih stanica, kolega Markle u svom diplomskom radu pod mentorstvom profesora Dinka Tonkovića (59) navodi

da upalnoj reakciji pogoduje i aktivacija unutarstaničnih signalnih puteva povezana s promjenama u citoskeletu ili izvanstaničnom matriksu. Unatoč tome što krvno-moždana barijera onemogućuje prolaz većini upalnih tvari do mozga, upalne tvari alternativnim putem preko cirkumventrikularnih organa i koroidnog pleksusa mogu dospjeti do mozga. Oslobođeni upalni medijatori imaju sposobnost aktiviranja nervus vagusa, čija aferentna živčana vlakna dosežu do nucleus tractus solitarii, koja je smještena u moždanom deblu te tim mehanizmom nervus vagus postaje dijelom neuralnog puta koji sudjeluje u komunikaciji između mozga i pluća tijekom strojne ventilacije. Nadalje, TNF- α oslobođen u plućima ima sposobnost aktivacije monocitnog kemoatraktantnog proteina tip 1 u mozgu te na taj način pojačava aktivaciju monocita na periferiji i u mozgu, čime se stvara pozitivna povratna sprega u aktivaciji upalne reakcije.

Osim toga, strojna ventilacija pluća izravno dovodi do neuroinflamacije putem aktivacije mikroglialnih stanica te povećane ekspresije transmembranskih *toll like* receptora tipa 4 važnih u aktivaciji prirođene imunosti.

6.2. Ponuda i potrošnja kisika u mozgu i strojna ventilacija

Strojna ventilacija pluća dovodi do promjena u cerebralnom protoku krvi, a posljedično i do promjena u oksigenaciji mozga. Neki od istraživača (41) upozoravaju na pojačanu osjetljivost hipokampalnih neurona na hipoksiju. Hipokampus je područje mozga važno za učenje i pamćenje. Smanjena količina kisika u stanicama hipokampusa dovodi do propadanja neurona, a postoje i dokazi da uz hipoksiju i hipoksemiju, oštećenju neurona doprinose akutna ozljeda pluća i ARDS. Bickenbach et al., kako navode López-Aguilar et al. (41), primjenjivali su strojnu ventilaciju niskih disajnih volumena na životinjskim modelima s akutnom ozljedom pluća i pokazali da je tim načinom ventilacije oksigenacija mozga bila poboljšana, a time i pojačan moždani metabolizam.

Postoje istraživanja koja upućuju da strojna ventilacija inducira pojačanu ekspresiju gena ili mijenja aktivnost signalnih puteva u pojedinim regijama mozga. Quilez et al. (43) pokazali su u svojem istraživanju na štakorima da primjena visokih disajnih volumena uzrokuje povećanu ekspresiju c-fos gena (marker aktivnosti neurona) u retrosplenijalnom korteksu i talamusu mozga potvrdivši time ijtrogeni utjecaj strojne ventilacije na električnu i metaboličku aktivnost mozga.

6.3. Poremećaj kognitivnih procesa u strojno ventiliranih neurokirurških bolesnika

Strojna ventilacija pluća, iako važna u spašavanju života, često dovodi do neurofizioloških komplikacija i jedan je od čimbenika rizika za razvoj kognitivnih promjena. Brojne su hipoteze koje patofiziološki mehanizam nastanka tih promjena povezuju s komunikacijom pluća i mozga ostvarenom putem živčanih, upalnih, imunoloških i neuroendokrinih signalnih puteva. González-López i suradnici (44) uočili su tijekom eksperimenta na miševima da ventilacija pozitivnim tlakom aktivira vagalni refleks putem kojeg dolazi do aktivacije dopaminskih receptora tipa dva u hipokampusu što dovodi do apoptoze hipokampalnih neurona. Istraživanja pokazuju da će gotovo trećina pacijenata liječena na jedinici intenzivnog liječenja razviti neki od neurokognitivnih poremećaja, a prevalencija je puno veća kod pacijenata koji su ujedno i strojno ventilirani. Među najčešće kognitivne poremećaje ubrajaju se konfuzija, delirij, poremećaji pamćenja, anksioznost i depresija. Prema Hopkinsu i Mikkelsenu, kako navode Turon i suradnici (42) oporavak od kognitivnih poremećaja vidljiv je unutar godine dana od hospitalizacije, no u otprilike 47% pacijenata neurokognitivni poremećaji perzistirat će i nakon dvije godine od hospitalizacije. Delirij je akutno i reverzibilno stanje moždane disfunkcije karakterizirano poremećajem pažnje, kognicije i stupnja svijesti. Prema Bulic et al. (46) delirij u strojno ventiliranih pacijenata kratkoročno može dovesti do poremećaja kognitivnih funkcija, dok se dugoročno povezuje sa simptomima posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP).

Lahiri et al. (57) radili su istraživanje na miševima kojim su pokazali da kratkotrajna strojna ventilacija može dovesti do neuropatoloških promjena karakterističnih za Alzheimerovu bolest. Neuropatološka zbivanja posljedica su sistemskog upalnog odgovora koji je aktiviran akutnom ozljedom pluća nastalom tijekom strojne ventilacije. Znanstvenici su pokazali da sistemska upala putem signalnih puteva direktno pridonosi neuroinflamaciji i povećanoj propusnosti krvno-moždane barijere neovisno o koncentracijama upalnog medijatora TNF- α u plazmi. Štoviše, istraživanje je pokazalo da povećana koncentracija cerebralnog TNF- α , a ne plazmatskog, ima ulogu u promoviranju povećanog nakupljanja beta amiloida (A β ₁₋₄₀) u mozgu, što je karakteristično za patogenezu Alzheimerove bolesti.

6.4. Utjecaj strojne ventilacije na električnu aktivnost korteksa

Ritam disanja određen je neuronima u centru za disanje smještenom u moždanom deblu. Promjenom potencijala na membrani u procesu disanja sudjeluju TASK – 1 kanali, kanali za kalij. Na et al. (45) pokazali su da strojna ventilacija može imati negativan utjecaj na TASK – 1 kanale te smanjiti njihov broj ovisno o primijenjenom volumenu udisaja. Rezultat smanjenog broja TASK – 1 kanala je depolarizacija membrane respiratornih neurona i pojačana neuronska ekscitabilnost, što potencijalno može dovesti do oštećenja respiratornog centra.

Pomoću elektroencefalografije moguće je mjeriti električnu aktivnost korteksa tijekom disanja u obliku premotoričkih potencijala (BP – bereitschaft potencijali). Kortikalne regije iz kojih se odašilju signali kako bi kontrakcija mišića za disanje bila moguća jesu primarni motorički korteks, premotorički korteks i dodatni motorički korteks. Važnost u mjerenju električne aktivnosti navedenih regija je u ranom prepoznavanju dispneje kod pacijenata na strojnoj ventilaciji, koji ne mogu verbalno upozoriti na subjektivan osjećaj otežanog disanja - sukladno tome liječnik može prilagoditi postavke ventilatora bolesniku, kako bi se olakšala dispneja (49, 50).

6.5. Utjecaj PEEP-a na intrakranijalnu dinamiku

Primjena pozitivnog tlaka na dišne puteve prenosi se na pleuralnu šupljinu zbog čega raste intrapleuralni tlak. Porast intrapleuralnog tlaka dovodi do porasta centralnog venskog tlaka zbog čega se smanjuje venski priljev u srce, a time i je smanjen i udarni volumen. Smanjeni udarni volumen može dovesti do aktivacije moždanog sustava autoregulacije koji izaziva vazodilataciju moždanih krvnih žila, a time raste intrakranijalni tlak. S druge strane, povećani tlak u cerebralnim venama koji je također rezultat povećanja intrapleuralnog tlaka, smanjuje venski odljev krvi iz mozga i također doprinosi porastu intrakranijalnog tlaka zbog zadržavanja krvi u cerebralnim venama. Prema modelu Starlingova otpornika (eng. Starling resistor) gradijent tlakova između cerebrospinalne tekućine i cerebralne vene regulira cerebralni venski odljev i može dovesti do normalizacije intrakranijalnog tlaka koji bi se povećao zbog primjene ventilacije pozitivnim tlakom. Starlingov otpornik uključuje nekompresibilnu cerebralnu arteriju i sagitalni sinus te kompresibilnu cerebralnu venu.

Početni porast intrakranijalnog tlaka dovodi do porasta venskog tlaka u kompresibilnoj cerebralnoj veni, ali ne i u nekompresibilnom sagitalnom sinusu. Nastali gradijent tlakova između cerebralne vene i sagitalnog sinusa stvara tzv. *krvni vodopad* (eng. waterfall) čija uloga je prevencija prijenosa centralnog venskog tlaka u intrakranijalnu šupljinu, čime će se prevenirati porast intrakranijalnog tlaka. (47)

Primjena PEEP-a značajno utječe na promjene intrakranijalnog tlaka, zbog čega je strojna ventilacija pluća izazov kod neurokirurških pacijenata. S obzirom na to da pacijenti s akutnom ozljedom mozga često zahtijevaju primjenu strojne ventilacije zbog podležećeg akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS), važno je odabrati onaj modalitet ventilacije koji će istovremeno imati protektivnu ulogu na pluća bez negativnog efekta na intrakranijalni tlak i cerebralni perfuzijski tlak. U literaturi se nalaze različiti podaci o tome koja je vrijednost PEEP-a sigurna za primjenu u neurokirurških pacijenata. Prema Shapiro et al. kako navode Johnson i suradnici (11) primjena PEEP-a u vrijednosti od 4 do 8 cm H₂O rezultirala je porastom intrakranijalnog tlaka za 10 mmHg. S druge strane, neka od istraživanja pokazuju da visoke vrijednosti PEEP-a uglavnom ne mijenjaju vrijednosti intrakranijalnog tlaka kod svih pacijenata, već samo kod onih koji istovremeno imaju tešku ozljedu pluća i mozga. Boone et al. (48) iznose da samo kod pacijenata s teškom ozljedom mozga i teškom ozljedom pluća PEEP remeti cerebralni perfuzijski tlak i intrakranijalni tlak. Pokazali su da za svaki 1 cm H₂O PEEP-a statistički značajno raste intrakranijalni tlak za 0.31 mmHg. Postoji i povezanost između PEEP-a i popustljivosti pluća (eng. lung compliance), jer što je manja popustljivost pluća, manja će biti vjerojatnost da će se pozitivan tlak iz dišnih puteva prenijeti na intrapleuralni prostor, pa samim time ne dolazi do promjene u venskom priljevu, a sukladno tome ni u intrakranijalnom tlaku. Chen et al. (51) u svojem istraživanju na modelima svinja iznose da primjena PEEP-a ima utjecaj na povećanje intrakranijalnog tlaka ukoliko je povećan omjer između elastičnosti prsnog koša i elastičnosti respiratornog sustava te ako je vrijednost intrakranijalnog tlaka prije primjene PEEP-a bila unutar referentnih vrijednosti. U istom istraživanju navedeno je da je primjena PEEP-a na modelima svinja kod kojih je izazvana intrakranijalna hipertenzija dovela do smanjenja intrakranijalnog tlaka.

6.6. Strojna ventilacija u teškoj traumatskoj ozljedi i edemu mozga

Pojednostavljena definicija edema mozga je povećanje njegova volumena zbog nakupljanja tekućine. Prema patofiziološkom nastanku edem mozga dijelimo na vazogeni i citotoksični. Brojna stanja dovode do razvoja edema mozga poput tumora, infekcije, traume, hipoksije i dr. Edem mozga može biti i komplikacija strojne ventilacije pluća. Kao što je ranije spomenuto, strojna ventilacija pluća može izravno (aktivacijom mikroglija stanica) i neizravno (aktivacijom upalnih stanica na periferiji koje će pojačano proizvoditi upalne medijatore) stimulirati upalnu reakciju u središnjem živčanom sustavu. Takva upalna reakcija narušava kontinuitet krvno-moždane barijere, uslijed čega dolazi do pojačanog izlaska tekućine i intravaskularnih proteina (albumini) u izvanstanični prostor. Posljedica nakupljanja tekućine u moždanom parenhimu je razvoj vazogenog edema mozga uz povećanje volumena mozga i intrakranijalnog tlaka. Povećanje intrakranijalnog tlaka kao posljedica edema mozga je životno ugrožavajuće stanje koje može rezultirati hernijacijom i uklještenjem moždanog debla.

Strojna ventilacija pluća regulira razinu ugljikova dioksida u arterijskoj krvi. Promjer krvnih žila mozga izravno ovisi o toj razini. Hiperventilacija (hipokarbija) će dovesti do smanjenog promjera krvnih žila, smanjenog volumena krvi u intrakranijalnom prostoru i pada intrakranijalnog tlaka. Terapija edema mozga u teškom traumatskom oštećenju mozga temelji se na ovom mehanizmu. Podaci u literaturi navode da razinu ugljikova dioksida u arterijskoj krvi nižu od 25 mmHg treba izbjegavati zbog moguće ishemije mozga. Smjernice za liječenje teške traumatske ozljede mozga prepoznaju ovu činjenicu, ali ne daju detaljne upute o veličini disajnog volumena i uporabi PEEP-a (68). Bolesnici sa teškom traumatskom ozljedom mozga su duže strojno ventilirani i imaju veću smrtnost od ne-neuroloških bolesnika (69). U novije vrijeme predložen je protektivni način strojne ventilacije pluća (70).

6.7. Promjena acidobaznog statusa

Strojna ventilacija pluća može dovesti do razvoja acido-bazne neravnoteže u organizmu, a moždano tkivo je važno u održavanju acido-bazne ravnoteže putem apsorpcije i sekrecije ugljikova dioksida tijekom procesa hiperventilacije i hipoventilacije. Promjene acido-baznog statusa možemo pratiti u uzorku cerebrospinalne tekućine. Tijekom 60-ih godina prošlog

stoljeća Merwarth i Sieker (52) pokazali su da poremećaj acido-bazne ravnoteže vezan uz respiraciju dovodi do različitih promjena u pH, $p\text{CO}_2$ i CO_2 u arterijskoj krvi i cerebrospinalnoj tekućini. U istraživanju koje je provedeno na psima pokazali su da je inhalacija 10% CO_2 dovela do pada pH vrijednosti i porasta $p\text{CO}_2$ u arterijskoj krvi i cerebrospinalnoj tekućini, a nakon dvije minute u više od 50% životinja u cerebrospinalnoj tekućini vrijednost pH je bila niža uz višu vrijednost $p\text{CO}_2$ u odnosu na vrijednosti u arterijskoj krvi. Suprotno tome, u periodu od 2 minute nakon hiperventilacije (15 L/min) životinja vrijednost pH je bila niža i vrijednost $p\text{CO}_2$ viša u arterijskoj krvi nego u cerebrospinalnoj tekućini. Tijekom duljeg perioda hiperventilacije cerebrospinalna tekućina je bila više alkalična u odnosu na arterijsku krv, što ukazuje na to da se promjene u vrijednostima pH i $p\text{CO}_2$ odvijaju brže u arterijskoj krvi nego u cerebrospinalnoj tekućini.

U kliničkoj uporabi važno je pratiti promjene acido-baznog statusa kod neurokirurških pacijenata koji su hiperventilirani zbog promjena u intrakranijalnom tlaku. Hiperventilacijom uzrokovana hipokapnija ima važnu ulogu u kontroli intrakranijalnog tlaka, jer dovodi do vazokonstrikcije cerebralnih krvnih žila te time smanjuje cerebralni protok krvi i cerebralni volumen krvi. Učinak hiperventilacije na cerebralni protok krvi razlikuje se kod pacijenata bez ozljede mozga i onih s ozljedom mozga. Prema Diringer i suradnicima, kako navode Zhang i suradnici (53) hiperventilacija zdravih ispitanika dovela je do smanjenja cerebralnog protoka krvi (volumen krvi koji u jedinici vremena perfundira moždano tkivo) za 30% dok se ukupni cerebralni volumen krvi smanjio za 7%. Nasuprot tome, kod ispitanika s traumatskom ozljedom mozga, hiperventilacija je rezultirala u padu cerebralnog protoka krvi za 34%, a ukupnog cerebralnog volumena krvi za 9%. Produljena hiperventilacija može imati štetne učinke na mozak. Tijekom duljeg perioda hipokapnije, puferiranjem će se pH vrijednost cerebrospinalnog likvora normalizirati, a time će se i uspostaviti normalan protok krvi kroz cerebralne krvne žila. Mehanizam puferiranja je bifazičan, pa u prvom koraku sudjeluje moždano tkivo, a u drugom dijelu važnu ulogu imaju bubrezi. S obzirom da hipokapnija dovodi do brzog pada koncentracije CO_2 u intracelularnoj tekućini, kloridni ioni izlaze iz intracelularnog prostora u ekstracelularni, a istovremeno bikarbonati ulaze u intracelularni prostor. Tijekom slijedećih nekoliko sati ili dana puferijski mehanizam bubrega dosegnut će svoj vrhunac djelovanja, koje se očituje u povećanoj sekreciji vodikovih iona u proksimalnim tubulima u zamjenu za povećanu reapsorpciju bikarbonata.

Hipokapnija povećava moždani metabolizam na nekoliko načina. Prvo, hipokapnija povećava ekscitabilnost neurona te produljuje trajanje konvulzija, zbog čega rastu metaboličke potrebe

mozga za kisikom i glukozom. Nadalje, alkalozna vodi do pomaka disocijacijske krivulje hemoglobina ulijevo, što smanjuje dopremu kisika moždanim stanicama te dovodi i do inhibicije mehanizma kojim nizak pH inhibira produkciju endogenih organskih kiselina. Svi navedeni učinci doprinose moždanoj hipoksiji i potencijalno produbljuju ozljedu mozga.

6.8. Epilepsija i strojna ventilacija

Epileptični napadaj je abnormalno električno izbijanje koje se pojavljuje u sivoj tvari moždane kore kao posljedica poremećene ravnoteže između neuronalne ekscitabilnosti i neuronalne inhibicije te prolazno ometa normalnu funkciju mozga. Uzrok poremećene ravnoteže između neuronalne ekscitabilnosti i inhibicije nije uvijek poznat, no kao najčešći komorbiditeti koji dovode do epilepsije navode se tumor mozga, cerebralna hipoksija/ishemija i infekcija središnjeg živčanog sustava. Strojna ventilacija pluća doprinosi oslobađanju upalnih medijatora od kojih se u slučaju epileptogene aktivnosti mozga ističe TNF- α . Istraživanja pokazuju da povećana koncentracija TNF- α oslobođena iz mikroglija stanica može stimulirati epileptogenezu (58).

Ranije spomenute promjene acidobaznog statusa tijekom strojne ventilacije pluća, a posebno alkalozna, također se povezuju s povećanom epileptogenom aktivnošću mozga (54). Postizanje homeostatskih vrijednosti bikarbonatnih iona u cerebrospinalnoj tekućini je sporije nego u drugim tkivima i stanicama, zbog čega alkalozna nastala nakon brze korekcije povišene koncentracije ugljikova dioksida doprinosi neurološkim promjenama. Ujedno, alkalozna smanjuje i cerebralni protok krvi što isto pridonosi neuronalnoj ekscitabilnosti.

Određeni broj epileptičkih bolesnika zahtijeva strojnu ventilaciju pluća. U nekim slučajevima epilepsija se klinički pokazuje kao nerazjašnjena respiracijska insuficijencija (71), a može biti i znakom pulmonalne embolije (72). Epilepsija u svojim raznim formama, unatoč strojnoj ventilaciji pluća, može imati relativno visoki mortalitet (73). Epileptički napadaj u bolesnika na strojnoj ventilaciji može uzrokovati naglu smrt (74). Ventilacija epileptičnog bolesnika u položaju na trbuhu (eng. prone position ventilation) također može dovesti do smrtnog ishoda (75). Promjene razine respiracijskih plinova u krvi, osobito hipoksemija i respiracijska acidoza statistički su značajno više u bolesnika koji su prvi puta imali simptomatski

epileptički napad tijekom liječenja respiracijskih bolesti. Većinom se radilo o bolesnicima sa intrakranijskim metastazama karcinoma bronha. Hipoksemija, hiperkapnija i respiracijska acidoza koreliraju sa mortalitetom u navedenih bolesnika (76). Što je bolesnik stariji i što epilepsija duže traje u razdoblju peri-iktalne respiracijske disfunkcije mortalitet raste (76). Upotreba treće linije antiepileptika (intravenski anestetici) u liječenju epileptičkog statusa upozorava na loš ishod liječenja i smrt. Čimbenici koji tome pridonose su arterijska hipotenzija koja zahtijeva liječenje vazopresorima i produljena strojna ventilacija pluća. (77).

6.9. Strojna ventilacija u bolesnika s aneurizmatiskim subarahnoidnim krvarenjem

Subarahnoidno krvarenje zbog rupture aneurizme mozgovne arterije najčešći je oblik moždanog udara koji zahtijeva strojnu ventilaciju pluća u 38,5 – 65 % slučajeva (61). U 20% takvih bolesnika može se razviti neurogeni edem pluća (62). Osim pulmonalnih komplikacija, koje uključuju edem pluća i pneumoniju, 18-50% bolesnika ima akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) (63). Ozljeda pluća ima dvije faze. Prva faza uključuje akutnu *simpatičku oluju* i sistemski upalni odgovor, a uzrok joj leži u samom neurološkom oštećenju. Drugu fazu uzrokuju ne-neurološki faktori stresa: infekcija, transfuzija i strojna ventilacija pluća. Bolesnici sa rupturiranom aneurizmom mozgovne arterije ugroženi su mogućom smanjenom dostavom kisika u mozak i odgođenom ishemijom mozga (eng. delayed cerebral ischemia - DCI). Preporuke za strojnu ventilaciju pluća u bolesnika sa aneurizmatiskim subduralnim krvarenjem su slijedeće: a) dostava kisika mozgu ne smije se ugroziti, b) hipokapnija s parcijalnim tlakom ugljikovog dioksida u arterijskoj krvi je opasna ($\text{PaCO}_2 < 35 \text{ mmHg}$) zbog cerebralne vazokonstrikcije i razvoja ishemije mozga, c) treba koristiti niski disajni volumen ($< 7 \text{ mL/Kg}$) i umjereni pozitivni tlak na kraju izdaha (PEEP 6-8 cm H_2O), d) prema okolnostima i mogućnostima koristiti nepromjenjivi tlak (eng. plateau pressure) u dišnom putu niži od 30 cm H_2O , e) u prisutnom ARDS-u koristiti tzv. protektivnu ventilaciju pluća (eng. protective lung ventilation), f) između šestog i osmog dana nakon rupture aneurizme izbjegavati PEEP $> 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ ako se ne mjeri intrakranijski tlak, g) ventilirati bolesnika koji leži na trbuhu (zbog bolje oksigenacije) samo onda ako nema intracerebralnog hematoma ili edema mozga i ako je postavljen sustav za mjerenje intrakranijskog tlaka, h) koristiti alternativne modalitete ventilacije (npr. airway pressure release ventilation) ako postoji asinkronija bolesnika i ventilatora uz zahtjev za održavanjem intrakranijskog tlaka u

normalnim vrijednostima. Posebnu brigu zahtijevaju bolesnici sa subarahnoidnom aneurizmatском hemoragijom ugroženi razvojem odgođenog neurološkog deficita zbog ishemije mozga (DCI) s istodobnim ARDS-om koji zahtijeva visoke vrijednosti PEEP-a. Primjenom vazoaktivnih lijekova (milrinon) moguće je popraviti negativno djelovanje PEEP-a i posljedični povišeni centralni venski tlak. Navedeni bolesnici mogu imati koristi od mjerenja tkivne oksigenacije mozga (PbtO₂) i strojne ventilacije pluća, koja se u takvih bolesnika može preciznije određivati (64).

6.10. Strojna ventilacija pluća i hemoragični moždani udar

Oko 10% svih bolesnika sa moždanim udarom zahtijeva strojnu ventilaciju pluća (65). Smrtni ishod i loš neurološki oporavak su česti u starijih bolesnika s hemoragičnim moždanim udarom koji su strojno ventilirani (66). Samo 40% bolesnika preživi šest mjeseci. Rana endotrahealna intubacija je jedini nezavisni čimbenik preživljavanja. Jedan od četiri bolesnika oporavi se dovoljno dobro za kvalitetan život. Preživljavanje duže od godine dana, u bolesnika koji su ventilirani duže od 21 dana i uspješno odvojeni od ventilatora, ovisi o dobi bolesnika (<65 godina), zbroju > 10 na Glasgowskoj ljestvici za procjenu dubine kome kod otpusta sa odjela te odsutnosti pridruženih bolesti (67). Traheotomija u takvih bolesnika ne utječe na preživljavanje.

6.11. Strojna ventilacija pedijatrijske neurokirurške populacije

Zbrinjavanje djece u neurokirurškoj intenzivnoj usmjereno je na održavanje intrakranijalnog tlaka, cerebralnog protoka krvi te na prevenciju sekundarne ozljede mozga uslijed hipokapnije, hiperkapnije i hipoksemije. Kako bi prevenirali neurološke komplikacije strojne ventilacije kod djece s akutnom ozljedom mozga, preporučuje se održavati PaCO₂ između 35-40 mm Hg. Hiperkapnija dovodi do cerebralne vazodilatacije, pa time i do povećanog protoka krvi kroz mozak, a posljedica toga je povećani intrakranijalni tlak. Hipokapnija s druge strane smanjuje moždani protok krvi i dovodi do rizika od cerebralne ishemije. U pedijatrijskoj populaciji postoji razlika u protoku krvi kroz bijelu i sivu tvar mozga s obzirom na promjene PaCO₂. Moždani protok krvi kroz sivu tvar u novorođenčadi značajno se

povećava kada PaCO₂ poraste iznad 40 mm Hg, što nam sugerira da je u toj dobi cerebrovaskularni odgovor na promjene u vrijednostima PaCO₂ još relativno nerazvijen. S toga u prijevremeno rođene djece čak i blaga hipokapnija (PaCO₂ < 35 mm Hg) može dovesti do cerebralne paralize, cistične periventrikularne leukomalacije ili epilepsije.

U pedijatrijskoj populaciji povećana je incidencija traumatske ozljede mozga, otvorene ili zatvorene. Nerijetko, kao komplikacija traumatske ozljede mozga razvija se akutni respiratorni distress sindrom (10%) ili akutna ozljeda pluća (20%) koje dovode do hipoksemije. Primjena PEEP-a u takvom stanju je najprikladniji modalitet ventilacije kojim će se održati adekvatna oksigenacija. Međutim, potreban je oprez prilikom odabira vrijednosti PEEP-a koja će se primijeniti zbog mogućnosti da primjena previsokih vrijednosti PEEP-a dovede do porasta intrakranijalnog tlaka i time dodatno naruši perfuziju mozga. Khandelwal et al (60) u svojem istraživanju ispitivali su utjecaj primjene različitih vrijednosti PEEP-a (0, 3 i 5 cm H₂O) na promjene hemodinamskih parametara (frekvencija srca, sistolički krvni tlak, dijastolički krvni tlak, srednji arterijski tlak). Strojna ventilacije ispitanika dobi od 1. do 18. godine bila je indicirana zbog traumatske ozljede mozga. Rezultati navedenog istraživanja pokazali su da je primjena PEEP-a do vrijednosti od 3 cm H₂O sigurna u pedijatrijskoj populaciji koja boluje od traumatske ozljede mozga i ne dovodi do porasta intrakranijalnog tlaka. Primjena PEEP-a iznad navedene vrijednosti dovodi bolje oksigenacije tkiva, ali i rizika od značajnog povišenja intrakranijalnog tlaka.

Strojna ventilacija visokim disajnim volumenima u pedijatrijskoj populaciji jednako kao i kod odraslih može dovesti do akutne ozljede pluća. Akutna ozljeda pluća inducira sistemski upalni odgovor te medijatori upale dopijevaju cirkulacijom do mozga. Pokazatelji upalnih procesa u mozgu su povećane koncentracije markera neuronalne ozljede poput S100B proteina, neuronalne specifične enolaze i dr. Kao kod odraslih i kod djece postoji komunikacijska os između mozga i pluća. Istraživanja (55) su pokazala da povećani intrakranijalni tlak pogoršava prethodno postojeću akutnu ozljedu pluća, što nadalje dovodi do pogoršanja cerebralnog edema.

Respiratorna insuficijencija kod djece koja je posljedica neurološke etiologije svakako je indikacija za strojnu ventilaciju. Istraživanja pokazuju visoku učestalost komplikacija i nisku stopu preživljenja pedijatrijske populacije nakon započete strojne ventilacije s toga je odluka o započinjanju tog postupka kod djece teška (56).

7. ZAHVALE

Na kraju ovog preglednog rada želim zahvaliti svima koji su zaslužni za izradu ovog diplomskog rada te svima koji su bili uz mene tijekom cijelog mog studija medicine.

Posebna zahvala ide mojim roditeljima, Sanji i Renatu, koji su mi tijekom ovih šest godina studiranja bili nezaboravna potpora i čvrst oslonac. Blagoslovljena sam što imam takve roditelje, dvoje ljudi čija su me mudrost i dobrota oblikovale na neizreciv način.

Zahvaljujem svojem mentoru prof. dr. sc. Anti Sekuliću koji me je uložnim vremenom i strpljenjem usmjeravao i savjetovao tijekom pisanja ovog rada.

Hvala profesorici Gospodarske škole Spomenki Dragović, koja je lektorirala tekst diplomskog rada.

Zahvaljujem i prijateljici, a ujedno i kolegici Sari Hrg s kojom sam zadnjih godina dijelila sve dobre i manje dobre trenutke tijekom zajedničkog studiranja.

8. LITERATURA

1. Slutsky, Arthur. (2015). History of Mechanical Ventilation: From Vesalius to Ventilator-Induced Lung Injury. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 191. 10.1164/rccm.201503-0421PP.
2. Kacmarek, Robert. (2011). The Mechanical Ventilator: Past, Present, and Future. *Respiratory care*. 56. 1170-80. 10.4187/respcare.01420.
3. Dries DJ. Mechanical Ventilation: History and Harm. *Air Med J*. 2016 Jan-Feb;35(1):12-5. doi: 10.1016/j.amj.2015.10.006. PMID: 26856653.
4. Poor H. *Basics of Mechanical Ventilation*. Springer International Publishing; 2018. Dostupno na: <https://www.springer.com/gp/book/9783319899800>
5. Esteban A, Anzueto A, Alía I, Gordo F, Apezteguía C, Pálizas F, Cide D, Goldwaser R, Soto L, Bugedo G, Rodrigo C, Pimentel J, Raimondi G, Tobin MJ. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 May;161(5):1450-8. doi: 10.1164/ajrccm.161.5.9902018. PMID: 10806138.
6. Goligher EC, Ferguson ND, Brochard LJ. Clinical challenges in mechanical ventilation. *Lancet*. 2016 Apr 30;387(10030):1856-66. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30176-3. Epub 2016 Apr 28. PMID: 27203509.
7. Lorenzo Ball, Maddalena Dameri, Paolo Pelosi, Modes of mechanical ventilation for the operating room, *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, Volume 29, Issue 3, 2015, Pages 285-299, ISSN 1521-6896, <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2015.08.003>.
8. Swain A, Bhagat H, Sahni N, Salunke P. Mechanical ventilation in neurological and neurosurgical patients. *Neurol India* [serial online] 2016 [cited 2020 Dec 4];64:485-93. Available from: <https://www.neurologyindia.com/text.asp?2016/64/3/485/181585>
9. Cabrini, L., Landoni, G., Oriani, A., Plumari, V. P., Nobile, L., Greco, M., Pasin, L., Beretta, L., & Zangrillo, A. (2015). Noninvasive ventilation and survival in acute care settings: A comprehensive systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Critical Care Medicine*, 43(4), 880-888. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000819>
10. Shelly Maire P, Nightingale Peter. Respiratory support *BMJ* 1999; 318 :1674

11. Victoria E. Johnson, Jason H. Huang, Webster H. Pilcher, Special Cases: Mechanical Ventilation of Neurosurgical Patients, *Critical Care Clinics*, Volume 23, Issue 2, 2007, Pages 275-290, ISSN 0749-0704, <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2006.12.003>.
12. Craven, Claudia & Reddy, Ugan. (2016). Applied cerebral physiology. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 17. 10.1016/j.mpaic.2016.09.013.
13. Guyton, A. C. i Hall, J. E. (2012). *Medicinskafiziologija*. Zagreb: Medicinskanaklada
14. Jukić, M., Gašparović, V., Husedžinović, I., MajerićKogler, V., Perić, M. iŽunić, J. (2008). *Intenzivnamedicina*. Zagreb: Medicinskanaklada.
15. Pupella R. A. Mechanical Ventilation in Patient with Respiratory Failure. Springer International Publishing; 2018. Dostupno na: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-981-10-5340-5>
16. Moerer O, Barwing J, Quintel M. "Neurally adjusted ventilatory assist" (NAVA). Ein neuartiges assistiertes Beatmungsverfahren [Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA). A new mode of assisted mechanical ventilation]. *Anaesthesist*. 2008 Oct;57(10):998-1005. German. doi: 10.1007/s00101-008-1412-0. PMID: 18663419.
17. Sunder Sandur, James K. Stoller, PULMONARY COMPLICATIONS OF MECHANICAL VENTILATION, *Clinics in Chest Medicine*, Volume 20, Issue 2, 1999, Pages 223-247, ISSN 0272-5231, [https://doi.org/10.1016/S0272-5231\(05\)70139-8](https://doi.org/10.1016/S0272-5231(05)70139-8).
18. Gökhan M. Mutlu, Phillip Factor, Complications of Mechanical Ventilation, Volume 3298, Issue 2, 06/2000, Pages 195-360, ISSN 1078-5337, [http://dx.doi.org/10.1016/S1078-5337\(05\)70069-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1078-5337(05)70069-1)
19. AK AK, Anjum F. Ventilator-Induced Lung Injury (VILI). 2020 Dec 15. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. PMID: 33085391.
20. Diaz R, Heller D. Barotrauma And Mechanical Ventilation. 2020 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. PMID: 31424810.
21. Cipulli F, Vasques F, Duscio E, Romitti F, Quintel M, Gattinoni L. Atelectrauma or volutrauma: the dilemma. *J Thorac Dis*. 2018 Mar;10(3):1258-1264. doi: 10.21037/jtd.2018.02.71. PMID: 29707275; PMCID: PMC5906244.
22. Gattinoni L, Quintel M, Marini JJ. Volutrauma and atelectrauma: which is worse? *Crit Care*. 2018 Oct 25;22(1):264. doi: 10.1186/s13054-018-2199-2. PMID: 30360756; PMCID: PMC6203268.

23. Slutsky, Arthur S. Ranieri, V. Marco. Ventilator-Induced Lung Injury. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2126
24. Joseph A, Khan MF, Rajendram R. Strategies to prevent ventilator-associated lung injury in critically ill patients. *Indian J Respir Care* 2018;7:4-13.
25. Chen L, Xia HF, Shang Y, Yao SL. Molecular Mechanisms of Ventilator-Induced Lung Injury. *Chin Med J* 2018;131:1225-31.
26. Klimara, Miles & Nanchal, Rahul & Johnston, Nikki. (2018). Incidence and Risk of Aspiration in Mechanically Ventilated Patients. 10.1007/978-3-319-90525-9_20.
27. Borders JC, Fink D, Levitt JE, McKeehan J, McNally E, Rubio A, Scheel R, Siner JM, Taborda SG, Vojnik R, Warner H, White SD, Langmore SE, Moss M, Krisciunas GP. Relationship Between Laryngeal Sensation, Length of Intubation, and Aspiration in Patients with Acute Respiratory Failure. *Dysphagia.* 2019 Aug;34(4):521-528. doi: 10.1007/s00455-019-09980-1. Epub 2019 Jan 29. PMID: 30694412; PMCID: PMC6660370.
28. Elpern EH, Scott MG, Petro L, Ries MH. Pulmonary aspiration in mechanically ventilated patients with tracheostomies. *Chest.* 1994 Feb;105(2):563-6. doi: 10.1378/chest.105.2.563. PMID: 8306764.
29. Lv Z, Wang Y, Liu YJ, Mao YF, Dong WW, Ding ZN, Meng GX, Jiang L, Zhu XY. NLRP3 Inflammasome Activation Contributes to Mechanical Stretch-Induced Endothelial-Mesenchymal Transition and Pulmonary Fibrosis. *Crit Care Med.* 2018 Jan;46(1):e49-e58. doi: 10.1097/CCM.0000000000002799. PMID: 29088003.
30. Baid H. Patient Safety: Identifying and Managing Complications of Mechanical Ventilation. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2016 Dec;28(4):451-462. doi: 10.1016/j.cnc.2016.07.005. Epub 2016 Sep 19. PMID: 28236392.
31. Spalding MC, Cripps MW, Minshall CT. Ventilator-Associated Pneumonia: New Definitions. *Crit Care Clin.* 2017 Apr;33(2):277-292. doi: 10.1016/j.ccc.2016.12.009. Epub 2017 Jan 18. PMID: 28284295; PMCID: PMC7127414.
32. Mubashir T, Arif AA, Ernest P, Maroufy V, Chaudhry R, Balogh J, Suen C, Reskallah A, Williams GW. Early Versus Late Tracheostomy in Patients With Acute Traumatic Spinal Cord Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg.* 2020 Sep 30. doi: 10.1213/ANE.00000000000005212. Epub ahead of print. PMID: 33009136.
33. Powers SK, Hudson MB, Nelson WB, Talbert EE, Min K, Szeto HH, Kavazis AN, Smuder AJ. Mitochondria-targeted antioxidants protect against mechanical

- ventilation-induced diaphragm weakness. *Crit Care Med.* 2011 Jul;39(7):1749-59. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182190b62. PMID: 21460706; PMCID: PMC4995067.
34. Picard M, Jung B, Liang F, Azuelos I, Hussain S, Goldberg P, Godin R, Danialou G, Chaturvedi R, Rygiel K, Matecki S, Jaber S, Des Rosiers C, Karpati G, Ferri L, Burelle Y, Turnbull DM, Taivassalo T, Petrof BJ. Mitochondrial dysfunction and lipid accumulation in the human diaphragm during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Dec 1;186(11):1140-9. doi: 10.1164/rccm.201206-0982OC. Epub 2012 Sep 28. PMID: 23024021.
35. Smuder AJ, Sollanek KJ, Min K, Nelson WB, Powers SK. Inhibition of forkhead boxO-specific transcription prevents mechanical ventilation-induced diaphragm dysfunction. *Crit Care Med.* 2015 May;43(5):e133-42. doi: 10.1097/CCM.0000000000000928. PMID: 25746508; PMCID: PMC4400222.
36. Antonogiannaki EM, Georgopoulos D, Akoumianaki E. Patient-Ventilator Dyssynchrony. *Korean J Crit Care Med.* 2017 Nov;32(4):307-322. doi: 10.4266/kjccm.2017.00535. Epub 2017 Nov 30. PMID: 31723652; PMCID: PMC6786679.
37. Steingrub JS, Tidswell M, Higgins TL. Hemodynamic consequences of heart-lung interactions. *J Intensive Care Med.* 2003 Mar-Apr;18(2):92-9. doi: 10.1177/0885066602250369. PMID: 15189655.
38. Mutlu GM, Mutlu EA, Factor P. GI complications in patients receiving mechanical ventilation. *Chest.* 2001 Apr;119(4):1222-41. doi: 10.1378/chest.119.4.1222. PMID: 11296191.
39. Visconti L, Santoro D, Cernaro V, Buemi M, Lacquaniti A. Kidney-lung connections in acute and chronic diseases: current perspectives. *J Nephrol.* 2016 Jun;29(3):341-348. doi: 10.1007/s40620-016-0276-7. Epub 2016 Mar 3. PMID: 26940339.
40. Hepokoski M, L, Malhotra A, Singh P, Crotty Alexander L, E: Ventilator-Induced Kidney Injury: Are Novel Biomarkers the Key to Prevention? *Nephron* 2018;140:90-93. doi: 10.1159/000491557
41. López-Aguilar J, Fernández-Gonzalo MS, Turon M, Quílez ME, Gómez-Simón V, Jódar MM, Blanch L; GT-IRA de la SEMICYUC. Interacción pulmón-cerebro en el paciente ventilado mecánicamente [Lung-brain interaction in the mechanically ventilated patient]. *Med Intensiva.* 2013 Oct;37(7):485-92. Spanish. doi: 10.1016/j.medin.2012.10.005. Epub 2012 Dec 20. PMID: 23260265.

42. Turon M, Fernández-Gonzalo S, de Haro C, Magrans R, López-Aguilar J, Blanch L. Mechanisms involved in brain dysfunction in mechanically ventilated critically ill patients: implications and therapeutics. *Ann Transl Med.* 2018 Jan;6(2):30. doi: 10.21037/atm.2017.12.10. PMID: 29430447; PMCID: PMC5799149.
43. Quilez ME, Fuster G, Villar J, Flores C, Martí-Sistac O, Blanch L, López-Aguilar J. Injurious mechanical ventilation affects neuronal activation in ventilated rats. *Crit Care.* 2011;15(3):R124. doi: 10.1186/cc10230. Epub 2011 May 13. Erratum in: *Crit Care.* 2015;19:379. PMID: 21569477; PMCID: PMC3218983.
44. González-López A, López-Alonso I, Aguirre A, Amado-Rodríguez L, Batalla-Solís E, Astudillo A, Tomás-Zapico C, Fueyo A, dos Santos CC, Talbot K, Albaiceta GM. Mechanical ventilation triggers hippocampal apoptosis by vagal and dopaminergic pathways. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Sep 15;188(6):693-702. doi: 10.1164/rccm.201304-0691OC. PMID: 23962032.
45. Na B, Zhang H, Wang G, Dai L, Xia G. The Effect of Mechanical Ventilation on TASK-1 Expression in the Brain in a Rat Model. *Can Respir J.* 2017;2017:8530352. doi: 10.1155/2017/8530352. Epub 2017 Sep 28. PMID: 29093631; PMCID: PMC5637865.
46. Bulic D, Bennett M, Georgousopoulou EN, Shehabi Y, Pham T, Looi JCL, van Haren FMP. Cognitive and psychosocial outcomes of mechanically ventilated intensive care patients with and without delirium. *Ann Intensive Care.* 2020 Aug 3;10(1):104. doi: 10.1186/s13613-020-00723-2. PMID: 32748298; PMCID: PMC7399009.
47. Chen H, Menon DK, Kavanagh BP. Impact of Altered Airway Pressure on Intracranial Pressure, Perfusion, and Oxygenation: A Narrative Review. *Crit Care Med.* 2019 Feb;47(2):254-263. doi: 10.1097/CCM.0000000000003558. PMID: 30653472.
48. Boone MD, Jinadasa SP, Mueller A, Shaefi S, Kasper EM, Hanafy KA, O'Gara BP, Talmor DS. The Effect of Positive End-Expiratory Pressure on Intracranial Pressure and Cerebral Hemodynamics. *Neurocrit Care.* 2017 Apr;26(2):174-181. doi: 10.1007/s12028-016-0328-9. PMID: 27848125; PMCID: PMC6613349.
49. Hudson AL, Navarro-Sune X, Martinerie J, et al. Electroencephalographic detection of respiratory-related cortical activity in humans: from event-related approaches to continuous connectivity evaluation. *J Neurophysiol.* 2016;115(4):2214-2223. doi:10.1152/jn.01058.2015

50. Raux, M., Navarro-Sune, X., Wattiez, N. et al. Adjusting ventilator settings to relieve dyspnoea modifies brain activity in critically ill patients: an electroencephalogram pilot study. *Sci Rep* 9, 16572 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53152-y>
51. Chen, H., Zhou, J., Lin, YQ. et al. Intracranial pressure responsiveness to positive end-expiratory pressure in different respiratory mechanics: a preliminary experimental study in pigs. *BMC Neurol* 18, 183 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1191-4>
52. MERWARTH CR, SIEKER HO. Acid-base changes in blood and cerebrospinal fluid during altered ventilation. *J Appl Physiol.* 1961 Nov;16:1016-8. doi: 10.1152/jappl.1961.16.6.1016. PMID: 14472920.
53. Zhang Z, Guo Q, Wang E. Hyperventilation in neurological patients: from physiology to outcome evidence. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2019 Oct;32(5):568-573. doi: 10.1097/ACO.0000000000000764. PMID: 31211719; PMCID: PMC6735527.
54. Kilburn KH. Shock, seizures, and coma with alkalosis during mechanical ventilation. *Ann Intern Med.* 1966 Nov;65(5):977-84. doi: 10.7326/0003-4819-65-5-977. PMID: 5923099.
55. Rettig JS, Duncan ED, Tasker RC. Mechanical Ventilation during Acute Brain-Injury in Children. *Paediatr Respir Rev.* 2016 Sep;20:17-23. doi: 10.1016/j.prrv.2016.02.001. Epub 2016 Feb 17. PMID: 26972477.
56. van Gestel JP, Robroch AH, Bollen CW, Van Der Ent CK, Van Vught AJ. Mechanical ventilation for respiratory failure in children with severe neurological impairment: is it futile medical treatment? *Dev Med Child Neurol.* 2010 May;52(5):483-8. doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03582.x. Epub 2010 Jan 18. PMID: 20089050.
57. Lahiri S, Regis GC, Koronyo Y, Fuchs DT, Sheyn J, Kim EH, Mastali M, Van Eyk JE, Rajput PS, Lyden PD, Black KL, Ely EW, D Jones H, Koronyo-Hamaoui M. Acute neuropathological consequences of short-term mechanical ventilation in wild-type and Alzheimer's disease mice. *Crit Care.* 2019 Feb 22;23(1):63. doi: 10.1186/s13054-019-2356-2. PMID: 30795776; PMCID: PMC6387486.
58. Strein M, Holton-Burke JP, Smith LR, Brophy GM. Prevention, Treatment, and Monitoring of Seizures in the Intensive Care Unit. *J Clin Med.* 2019 Aug 7;8(8):1177. doi: 10.3390/jcm8081177. PMID: 31394791; PMCID: PMC6722541.
59. Markle AG. Common complications of mechanical ventilation and multimodal prevention strategies. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2014.

60. Khandelwal A, Kapoor I, Mahajan C, Prabhakar H. Effect of Positive End-Expiratory Pressure on Optic Nerve Sheath Diameter in Pediatric Patients with Traumatic Brain Injury. *J Pediatr Neurosci.* 2018 Apr-Jun;13(2):165-169. doi: 10.4103/jpn.JPN_112_17. PMID: 30090129; PMCID: PMC6057201.
61. Lahiri S, Mayer SA, Fink ME, Lord AS, Rosengart A, Mangat HS, Segal AZ, Claassen J, Kamel H. Mechanical Ventilation for Acute Stroke: A Multi-state Population-Based Study. *Neurocrit Care.* 2015 Aug;23(1):28-32. doi: 10.1007/s12028-014-0082-9. PMID: 25487123.
62. Busl KM, Bleck TP. Neurogenic Pulmonary Edema. *Crit Care Med.* 2015 Aug;43(8):1710-5. doi: 10.1097/CCM.0000000000001101. PMID: 26066018.
63. Veeravagu A, Chen YR, Ludwig C, Rincon F, Maltenfort M, Jallo J, Choudhri O, Steinberg GK, Ratliff JK. Acute lung injury in patients with subarachnoid hemorrhage: a nationwide inpatient sample study. *World Neurosurg.* 2014 Jul-Aug;82(1-2):e235-41. doi: 10.1016/j.wneu.2014.02.030. Epub 2014 Feb 20. PMID: 24560705.
64. Towner, J.E., Rahmani, R., Zammit, C.G. et al. Mechanical ventilation in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: systematic review and recommendations. *Crit Care* 24, 575 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03269-8>
65. Grotta J, Pasteur W, Khwaja G, Hamel T, Fisher M, Ramirez A. Elective intubation for neurologic deterioration after stroke. *Neurology.* 1995 Apr;45(4):640-4. doi: 10.1212/wnl.45.4.640. PMID: 7723948.
66. Ouchi, K., Jambaulikar, G.D., Hohmann, S., George, N.R., Aaronson, E.L., Sudore, R., Schonberg, M.A., Tulskey, J.A., Schuur, J.D. and Pallin, D.J. (2018), Prognosis After Emergency Department Intubation to Inform Shared Decision-Making. *J Am Geriatr Soc*, 66: 1377-1381. <https://doi.org/10.1111/jgs.15361>
67. Huang C, Chen JC. The Long-Term Survival of Intracranial Hemorrhage Patients Successfully Weaned from Prolonged Mechanical Ventilation. *Int J Gen Med.* 2021 Apr 6;14:1197-1203. doi: 10.2147/IJGM.S304228. PMID: 33854361; PMCID: PMC8039841.
68. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, Bratton SL, Chesnut R, Harris OA, Kisson N, Rubiano AM, Shutter L, Tasker RC, Vavilala MS, Wilberger J, Wright DW, Ghajar J. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery.* 2017 Jan 1;80(1):6-15. doi: 10.1227/NEU.0000000000001432. PMID: 27654000.

69. Pelosi P, Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Anzueto A, Putensen C, Raymondos K, Apezteguia C, Desmery P, Hurtado J, Abroug F, Elizalde J, Tomicic V, Cakar N, Gonzalez M, Arabi Y, Moreno R, Esteban A; Ventila Study Group. Management and outcome of mechanically ventilated neurologic patients. *Crit Care Med.* 2011 Jun;39(6):1482-92. doi: 10.1097/CCM.0b013e31821209a8. PMID: 21378554.
70. Asehnoune K, Mrozek S, Perrigault PF, Seguin P, Dahyot-Fizelier C, Lasocki S, Pujol A, Martin M, Chabanne R, Muller L, Hanouz JL, Hammad E, Rozec B, Kerforne T, Ichai C, Cinotti R, Geeraerts T, Elaroussi D, Pelosi P, Jaber S, Dalichampt M, Feuillet F, Sebille V, Roquilly A; BI-VILI study group. A multi-faceted strategy to reduce ventilation-associated mortality in brain-injured patients. The BI-VILI project: a nationwide quality improvement project. *Intensive Care Med.* 2017 Jul;43(7):957-970. doi: 10.1007/s00134-017-4764-6. Epub 2017 Mar 18. PMID: 28315940.
71. Malatinský J, Procházka M, Sámel M. Respiratory failure as a seizure phenomenon. A case report. *Br J Anaesth.* 1975 Sep;47(9):1019-22. doi: 10.1093/bja/47.9.1019. PMID: 1191463.
72. Meyer MA. Seizure as the presenting sign for massive pulmonary embolism: case report and review of the literature. *Seizure.* 2009 Jan;18(1):76-8. doi: 10.1016/j.seizure.2008.06.008. Epub 2008 Jul 25. PMID: 18656385.
73. Fontaine C, Lemiale V, Resche-Rigon M, Schenck M, Chelly J, Geeraerts T, Hamdi A, Guitton C, Meziani F, Lefrant JY, Megarbane B, Mentec H, Chaffaut C, Cariou A, Legriel S; HYBERNATUS Study Group. Association of systemic secondary brain insults and outcome in patients with convulsive status epilepticus: A post hoc study of a randomized controlled trial. *Neurology.* 2020 Nov 3;95(18):e2529-e2541. doi: 10.1212/WNL.0000000000010726. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32913029.
74. Martinez, R.C., Issa, N.P., Wu, S. et al. Sudden unexpected death after acute symptomatic seizures in a patient on mechanical ventilation. *Acta Epileptologica* 2, 23 (2020). <https://doi.org/10.1186/s42494-020-00032-y>
75. Liebenthal JA, Wu S, Rose S, Ebersole JS, Tao JX. Association of prone position with sudden unexpected death in epilepsy. *Neurology.* 2015 Feb 17;84(7):703-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000001260. Epub 2015 Jan 21. PMID: 25609764.
76. Aydin S, Özdemir C, Gündüz A, Kiziltan ME. Seizures in patients with respiratory disease - a retrospective single center study. *Arq Neuropsiquiatr.* 2020

May;78(5):247-254. doi: 10.1590/0004-282x20190196. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32490964..

77. Kowalski RG, Ziai WC, Rees RN, Werner JK Jr, Kim G, Goodwin H, Geocadin RG. Third-line antiepileptic therapy and outcome in status epilepticus: the impact of vasopressor use and prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2012 Sep;40(9):2677-84. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182591ff1. PMID: 22732291.
78. Misra S. Postoperative pulmonary complication after neurosurgery: A case of unilateral lung collapse. *Anesth Essays Res*. 2016 Jan-Apr;10(1):154-6. doi: 10.4103/0259-1162.173613. PMID: 26957715; PMCID: PMC4767067.
79. Sogame LC, Vidotto MC, Jardim JR, Faresin SM. Incidence and risk factors for postoperative pulmonary complications in elective intracranial surgery. *J Neurosurg*. 2008 Aug;109(2):222-7. doi: 10.3171/JNS/2008/109/8/0222. PMID: 18671633.

9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 11.11.1996. godine u Varaždinu. Osnovnu školu pohađala sam u područnoj školi Druškovec, ogranku osnovne škole *Gustava Krkleca* Maruševac. Maturirala sam s odličnim uspjehom 2015. godine na Prvoj gimnaziji Varaždin, prirodoslovno-matematički smjer. Iste godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija aktivno sam sudjelovala u radu Studentske sekcije za anesteziologiju i reanimatologiju. Posljednje dvije godine studija volonterskim radom doprinijela sam borbi s pandemijom COVID-19. Posljednju godinu studija provela sam aktivno volontirajući na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje te stekla vrijedno iskustvo i kliničke vještine važne za budući rad. Dio sam tima koji radi na projektu pod nazivom *Hot Science Balloon*, a čiji cilj je stvoriti virtualnu znanstvenu zajednicu s kojom ćemo povezati znanstvene entuzijaste diljem svijeta iz područja biomedicine te potaknuti razmjenu ideja, međunarodnu suradnju i znanstveni napredak. Aktivno se služim engleskim jezikom.