

Sekundarne ozljede mozga

Sedić, Martina

Master's thesis / Diplomski rad

2015

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:105:890137>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-22**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Martina Sedić

Sekundarne ozljede mozga

DIPLOMSKI RAD



ZAGREB, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje pod vodstvom doc. dr. sc. Ante Sekulića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

POPIS KRATICA:

GCS	– Glasgow Coma Scale
ICP	– Intracranial pressure
CVT	– Centralni venski tlak
CPP	– Cerebral perfusion pressure
MAP	– Mean arterial pressure
DAMP	– Danger-associated molecular pattern
SIRS	– Systemic inflammatory response syndrome
AVTO ₂	– Arteriovenous oxygen tension difference
ARDS	– Acute respiratory distress syndrome
PbtO ₂	– Brain tissue oxygen tension
SjvO ₂	– Jugular venous oxygen saturation
CMRO ₂	– Cerebral metabolic rate of oxygen
LPR	– Lactate pyruvate ratio
EEG	– Elektroencefalogram
JIL	– Jedinica intenzivnog liječenja
PEEP	– Positive end expiratory pressure
CVP	– Central venous pressure
i.v.	– Intravenski
NaCl	– Natrijev klorid
VAP	– Ventilator associated pneumonia
ATP	– Adenozin trifosfat
CBF	– Cerebral blood flow
CBV	– Cerebral blood volume
CSF	– Cerebral spinal fluid pressure
SBP	– Systolic blood pressure
SIADH	– Syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion
PCWP	– Pulmonary capillary wedge pressure
DIK	– Diseminirana intravaskularna koagulacija
NIRS	– Near infrared spectroscopy
ISS	– Injury Severity Scale

Sadržaj:

SAŽETAK

ABSTRACT

UVOD	1
PATOFIZIOLOGIJA.....	2
MONITORING	6
PREHOSPITALNI TERAPIJSKI PRISTUPI SMANJIVANJU SEKUNDARNIH OZLJEDA MOZGA	12
HOSPITALNI TERAPIJSKI PRISTUPI SMANJIVANJU SEKUNDARNIH OZLJEDA MOZGA .	14
PROGNOZA ISHODA	26
ZAKLJUČAK	27
ZAHVALE.....	28
LITERATURA	29
ŽIVOTOPIS	41

SAŽETAK

Ozljede, koje su uglavnom posljedica prometnih nesreća, jedan su od najčešćih uzroka smrti u populaciji ljudi ispod 45 godina u razvijenim zemljama pri čemu značajnu ulogu u morbiditetu i mortalitetu imaju kraniocerebralne ozljede. Cerebrovaskularni inzulti zauzimaju značajno mjesto u kontekstu kardiovaskularnih bolesti koje su još uvijek vodeći uzrok smrtnosti u većini razvijenih zemalja. Primarna ozljeda mozga direktna je posljedica cerebrovaskularnog infarkta ili traume, a sekundarne ozljede moždanog tkiva rezultat su određenih intrakranijskih i ekstrakranijskih uvjeta, počinju se razvijati odmah nakon primarne ozljede, mogu trajati i danima nakon toga i dovode do njenog pogoršanja. Sekundarne ozljede imaju značajan utjecaj na ishod i kvalitetu života te na mortalitet. Ekstrakranijski čimbenici koji su značajni su, između ostalog, hipoksemija, arterijska hipotenzija, hiperkapnija, povišena tjelesna temperatura, poremećaji elektrolita, anemija te poremećaje koagulacije. Neki od glavnih intrakranijskih poremećaja povezanih sa sekundarnim ozljedama su povišeni intrakranijski tlak, snižen cerebralni perfuzijski tlak, poremećaj autoregulacije, cerebralna metabolička disfunkcija i intrakranijska infekcija. U ovom preglednom članku raspravlja se o patofiziologiji sekundarnih ozljeda mozga, metodama monitoringa te prehospitalnim i hospitalnim terapijskim pristupima koji potencijalno smanjuju rizik od njezina nastanka i time poboljšavaju ishod i smanjuju mortalitet.

ABSTRACT

Injuries, mostly caused by traffic accidents, are one of the most common causes of death in developed world, especially in population under the age of forty five, among these, significant role in morbidity and mortality have craniocerebral injuries. Primary brain injury is direct result of cerebrovascular insult or trauma, secondary brain injuries of brain tissue are result of at the moment of an accident, and it is a direct result of specific intracranial and extracranial conditions, they start developing immediately after primary injury and can last days after it and lead to its aggravation. It has a substantial effect on an outcome, quality of life and mortality rates. Extracranial conditions that are recognized as significant are, among others, hypoxemia, arterial hypotension, hypercapnia, increased body temperature, electrolyte disbalance, anemia and coagulation disturbances. Some of the intracranial disorders associated to secondary brain injury are elevated intracranial pressure, decreased cerebral perfusion pressure, impairment of cerebrovascular autoregulation, cerebral metabolic dysfunction and intracranial infection. This review article discusses pathophysiology of secondary brain injuries, monitoring methods, different prehospital and hospital treatment approaches that could potentially lead to the reduction of secondary brain injury and thus improve outcome and reduce mortality rates.

UVOD

Sekundarne ozljede mozga nastaju nakon neke primarne ozljede, koja može biti traumatska ili u obliku cerebrovaskularnog infarkta. Njihov razvoj počinje odmah nakon ozljede ili infarkta i može trajati danima nakon toga, a opseg ima važnu ulogu u određivanju ishoda. Između ostalog, ishod može biti takav da uvelike onemogućava bolesnika u njegovim svakodnevnim aktivnostima ili takav da bolesnici zahtjevaju stalnu skrb, što ima svoju socioekonomsku dimenziju. Ona je još više naglašena u kontekstu epidemioloških pokazatelja, posebno u razvijenim zemljama gdje je jedan od najčešćih uzroka mortaliteta i morbiditeta kod djece i mladih upravo traumatske prirode. Etiološki čimbenici mogu biti ekstrakranijalni i intrakranijalni i upravo njihovom kontrolom u jedinici intenzivnog liječenja, ali i prije samog dolaska u bolnicu, koliko je to moguće, mogu se poboljšati izgledi za bolji neurološki ishod. Sistemski uzroci koji su bitni u ovom kontekstu obuhvaćaju hipoksemiju, arterijsku hipotenziju, hiperkapniju, povišenu tjelesnu temperaturu, poremećaje elektrolita, anemiju te poremećaje koagulacije. Potencijalni intrakranijalni uzroci su razvoj hematoma, moždani edem, povišen intrakranijalni tlak, vazospazam intrakranijalnih krvnih žila, intrakranijalna infekcija te epilepsija. (Miller 1993) Ozlijeđeni mozak iznimno je podložan utjecajima ovih čimbenika, tako primjerice samo jedna kratka epizoda hipotenzije i povišenog intrakranijalnog tlaka može oštetiti funkciju moždanih krvnih žila toliko da se moždana cirkulacija ne oporavi niti onda kada se uspostavi adekvatan arterijski tlak. Od iznimne važnosti su postupci, prvenstveno vezani uz kardiopulmonalnu resuscitaciju, koji se obavljaju na mjestu događaja, prije samog transporta u bolničku ustanovu jer mogu doprinijeti većem preživljenju i boljem ishodu. Za prehospitane, ali i hospitalne uvjete nastoje se oformiti smjernice temeljene na mnogim studijama koje se bave pitanjima postupanja s ovakvim pacijentima, a u središtu su im upravo čimbenici sekundarnih oštećenja mozga. Prema *Glasgow coma scale* (GCS), traumatske ozljede mozga se mogu podjeliti na blage, gdje je GCS 15-13, srednje teške sa GCS 9-13 te teške kod kojih je GCS <8. U blažoj ozljedi najčešće se radi o potresu mozga i oporavak je u pravilu potpun, kod srednje teških ozljeda javlja se letargija i stupor, a kod teških pacijent je komatozan.

PATOFIZIOLOGIJA

Znanje patofizioloških procesa nakon traumatske ozljede mozga može nam omogućiti bolji utjecaj na sekundarna oštećenja moždanog tkiva. Patofiziološki mehanizmi obuhvaćaju niz molekularnih događaja koji počinju nakon primarne ozljede i nastavljaju se danima nakon toga uzrokujući različite kemijske, stanične i vaskularne promjene. Na staničnoj razini, značajnu ulogu imaju elektrolitni disbalans, posebno intracelularno nakupljanje kalcija, disfunkcija mitohondrija, oštećenja posredovana upalnim odgovorom te apoptoza. Tim procesima prethode neadekvatan protok krvi u moždanom tkivu posredovan vazospazmom, mikrovaskularnom okluzijom ili vaskularnom ozljedom, hipoksija, metabolička disfunkcija, oštećenje cerebrovaskularne autoregulacije te ekscitotoksična oštećenja.

Direktna mehanička ozljeda dovodi do poremećaja protoka krvi u mozgu i poremećaja metabolizma. Poremećaj protoka krvi nastaje zbog deformacije ili ozljede same krvne žile, hipotenzije uslijed oštećenja autoregulacije, smanjene dostupnosti dušikova oksida i kolinergičkih neurotransmitera i zbog vazokonstrukcije uzrokovane prostaglandinima. Nakon hipoperfuzije, pacijenti mogu razviti hiperemiju, koja je također štetna za moždano tkivo jer povećanje protoka krvi koje nije povezano s metaboličkim potrebama tkiva uzrokuje paralizu krvnih žila s povećanjem intrakranijalnog volumena i tlaka. (Werner i Engelhard 2007). Smanjen protok krvi dovodi do gomilanja laktata kao produkta anaerobnog metabolizma glukoze, stvara se manja količina energije u obliku adenozin-trifosfata (ATP) pa se javlja i poremećaj rada membranskih kanala čija je funkcija ovisna o ATP-u. Zbog disfunkcije Na/K kanala povećava se permeabilnost membrana, odnosno dolazi do gomilanja natrijevih iona intracelularno pa nastaje stanični edem te trajna depolarizacija uz oslobađanje velike količine ekscitatornih neurotransmitera kao što je glutamat koji u velikim količinama djeluje ekscitotoksično na moždano tkivo. Sljedeći korak u patofiziološkom nizu je aktivacija o voltaži ovisnih natrijevih i kalcijevih kanala pa, osim što će se i dalje povećavati intracelularna količina Na^+ , započet će i utok Ca^{2+} u stanice. Ca^{2+} se povezuje s procesom povećanja intracelularne koncentracije slobodnih radikala što u određenom trenutku počne nadilaziti antioksidativne kapacitete stanice za njihovu eliminaciju, a oksidativni stres koji tada nastaje može dovesti i do upalne reakcije tkiva. Značajnu ulogu imaju i proteini s enzimskom aktivnošću, primjerice kaspaze i endonukleaze, koje doprinose staničnoj smrti kroz utjecaj na stanične membrane, inhibiciju respiracijskog lanca mitohondrija, fragmentaciju DNA, inhibiciju njenog popravka te oštećenje barijere krv-mozak.

Barijera krv-mozak može biti oštećena i direktno, mehanički, a protok iona i proteina te ekstravazacija tekućine koja tada nastaje uzrokuje pojavu vazogenog edema, povećanje intrakranijalnog tlaka i dodatno pogoršava sekundarnu ozljedu. Nastanak staničnog edema neurona i glijalnih stanica ne ovisi o funkciji barijere krv-mozak, nego je posljedica već

opisane disfunkcije ionskih kanala stanične membrane uslijed nedostatka energije. Poremećaj gradijenta iona, prvenstveno natrija i kalija, dovodi do povećanog rada Na/K ATP-aze stavljajući dodatne metaboličke zahtjeve na već vulnerabilno tkivo. (Werner i Engelhard 2007) Taj mehanizam nastanka sekundarnih oštećenja podloga je potencijalnog neuroprotektivnog djelovanja blokatora natrijskih kanala, odnosno antiepileptika, zbog supresije električnog izbijanja neurona, smanjenja potrebe za energijom te manjeg otpuštanja ekscitatornih neurotransmitera. (Rotim 2006)

Metaboličku funkciju moždanog tkiva odražava potrošnja kisika i glukoze, a status energetske zaliha je povezan s tkivnom koncentracijom fosfokreatina i ATP-a, a indirektno s odnosom laktat/piruvat (LPR, lactate/pyruvate ratio). (Cunningham et al. 2005) Veća disfunkcija moždanog metabolizma često se povezuje s težom primarnom ozljedom i lošijim ishodom. Povećani metabolizam glukoze može nastati zbog djelovanja ekscitatornih neurotransmitera, a takav metabolizam nije podržan povećanjem protoka krvi što pogoršava sekundarna oštećenja.

Trauma organizma uzrokuje stresni odgovor koji između ostalog vodi i povećanju razina glukoze u krvi što je poticaj za razvoj anaerobnog metabolizma, pojavu acidoze i nakupljanje vode u moždanom tkivu i nastanak moždanog edema. Suprotno tome, hipoglikemija, koja u uvjetima traumatske ozljede mozga uglavnom nastaje iatrogeno, kao posljedica nastojanja da se glikemija što bolje kontrolira, povezana je s nepovoljnim nalazima mikrodijalizne tehnike, prvenstveno razinama glukoze i LPR omjerom te lošijim ishodom. U patofiziološkom slijedu nastanka sekundarnih ozljeda mozga bitan je i CPP (cerebral perfusion pressure) jer utječe na protok krvi u mozgu. Na vrijednosti CPP-a utječu vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka (MAP) i intracerebralnog tlaka (ICP), pa njegova kontrola zapravo znači održavanje adekvatnog arterijskog tlaka i ICP-a. Cerebralni vazospazam može biti posljedica konstantne depolarizacije endotelne stanice krvnih žila zbog disfunkcije kalijevih membranskih kanala zbog manjka ATP-a, zbog poremećaja otpuštanja endotelina, dušikova oksida, cGMP-a te pojačanog djelovanja prostaglandina. Smatra se da vazospazam nastaje kod trećine pacijenata s traumatskom ozljedom mozga, uglavnom od 2. do 15. dana, a posljedična hipoperfuzija se razvije kod otprilike polovice. (Werner i Engelhard 2007)

Postoji nekoliko razina autoregulacije protoka krvi kroz mozak. U metaboličkoj regulaciji, protok se regulira na osnovi razine kisika u moždanom tkivu (cerebral metabolic rate of oxygen, CMRO₂) da bi se osigurala adekvatna oksigenacija. Postoje regulatorni mehanizmi kojima se cerebralna perfuzija nastoji očuvati sa što manje varijacijom bez obzira na kretanja srednjeg arterijskog tlaka te varijacije viskoznosti krvi. Promjer krvnih žila se mijenja i kao odgovor na razine CO₂ u krvi, pri čemu hiperkapnija dovodi do vazodilatacije i povećanja intrakranijalnog volumena krvi te ICP-a, a hipokapnija do vazokonstrukcije koja

može rezultirati i ishemijskim promjenama. Reaktivnost krvnih žila na CO₂ je izrazito značajan mehanizam i njegova disfunkcija u ranim posttraumatskim fazama povezuje se s teškim ozljedama i lošijim ishodom. (Werner & Engelhard 2007)

Odgovor cerebralnih krvnih žila na razine CO₂ temelj je korištenja postavki mehaničke ventilacije kao metode za regulaciju ICP-a. Disfunkcija autoregulacije protoka krvi kroz mozak uvelike doprinosi sekundarnim oštećenjima, nije u korelaciji s težinom ozlljede, može biti prisutna odmah nakon traume ili se razviti tijekom vremena, može biti perzistentna ili prolazna. Poremećaji koji dovode do vazokonstrikcije su rezistentniji na terapiju nego oni koji dovode do vazodilatacije. (Werner & Engelhard 2007)

Ozljede bilo kojeg tipa uzrokuju disregulaciju imunološkog sustava i povećavaju vjerojatnost za razvoj infekcija i za lošiji ishod. (Hinson et al. 2015) Upalna reakcija koja nastaje u mozgu nakon ozljede doprinosi razvoju sekundarnih oštećenja. Ona je posljedica oštećenja barijere krv-mozak, što omogućuje nesmetan prolazak upalnih medijatora u moždano tkivo, ali i njihove proizvodnje od strane glijalnih i živčanih stanica te istodobnog izražaja receptora za te medijatore. (Kossmann et al. 1997) Dolazi i do većeg izražaja receptora kao što su P-selektin, ICAM-1, VCAM-1 koji uzrokuju adherenciju leukocita. Stanice imunološkog sustava oštećuju barijeru krv-mozak, infiltriraju tkivo te, uz trombocite, uzrokuju okluzije krvnih žila, a imaju ulogu i u procesima eliminacije oštećenog tkiva koje glijalne stanice nadomještaju ožiljkom. Proupalni medijatori mogu biti citokini, kemokini, prostaglandini, slobodni radikali i komponente komplekta, a tkivo oštećuju direktno ili indirektno utjecajem na funkciju imunološkog sustava te glijalnih stanica. Postoji indentificirana skupina molekula koja obuhvaća S100B i mitohondijsku DNA, a nazivaju se DAMP (danger-associated molecular pattern) molekule i proizvod su oštećenih ili umirućih stanica. Takve molekule bi mogle imati ulogu biomarkera koji bi ukazivali na aktivaciju imunoloških procesa u mozgu. Visoke razine proupalnih markera povezane su s lošijim ishodom, iako ova povezanost nije uočena u svim studijama. (Hinson et al. 2015) Citokini koji se spominju u tom kontekstu su IL-1 β , IL-6 i IL-8, zatim GFAP (glial fibrillary acidic protein) i SBDP145 kao necitokinske molekule koje također potencijalno mogu dati informacije o upali. Mikrodijaliznom tehnikom pronađene su u serumu i cerebrospinalnom likvoru nakon traume povišene koncentracije prvenstveno IL-6 i IL-8. Neki se protuupalni citokini, kao što je IL-10, također povezuju s povišenim ICP-om i lošijim ishodom, ali se pretpostavlja da njihove visoke razine ukazuju na ozbiljnost ozljede, ali nisu uzrokom njena pogoršanja. (Shiozaki et al. 2005) S obzirom na to, smatra se da je za ishod bitniji omjer propalnih i protuupalnih citokina, primjerice IL-1ra/IL-1 β . Moguće objašnjenje utjecaja visoke razine proupalnih citokina na lošiji ishod je i povezanost s multiorganskim zatajenjem te koagulopatijom, a postoji i mogućnost njihovog masovnog otpuštanja u cirkulaciju i nastanka SIRS-a (systemic inflammatory response syndrome). (Hinson et al. 2015)

Utjecaj na razvoj sekundarnih oštećenja mogu imati i prostaciklini svojim djelovanjem na inhibiciju aktivacije trombocita, vazodilataciju i ponašanje leukocita. U studiji u kojoj su pacijentima davani analozi prostaciklina, pronađene su niže razine IL-6 i CRP-a posttraumatski, ali bez značajne razlike s u ishodu s obzirom na kontrolnu skupinu. (Wahlström, 2014.)

Kod traumatske ozljede mozga stanična smrt se odvija procesima nekroze i apoptoze. Nekroza nastaje zbog energetske deficita, a uzrokuje upalnu reakciju tkiva i ožiljkavanje. Apoptoza zahtjeva određenu količinu energije i počinje promjenama na membrani jezgre i na DNA, stanično propadanje se odvija preko pojave apoptotičkih tjelešaca i proces nije praćen upalnom reakcijom.

MONITORING

Kod traumatskih ozljeda mozga potrebno je što prije obaviti neurološki pregled i odrediti težinu ozljede koja se kvantificira pomoću *Glasgow Coma Scale* (GCS). (Tablica 1) Preglede je potrebno ponavljati, između ostalog zato što se GCS vrijedosti nakon nekoliko sati od ozljede često smanje. Neurološkim pregledom se provjerava i postojanje povećanog intrakranijalnog tlaka (ICP). Hitno liječenje zahtjeva kombinacija GCS ≤ 8 i kliničkih znakova koji bi upućivali na potencijalnu hernijaciju, primjerice unilateralno ili bilateralno fiksna midrijaza, znakovi dekortikacije ili decerebracije, bradikardija, hipertenzija i depresija disanja. Potrebno je napraviti i laboratorijske pretrage; kompletnu krvnu sliku, elektrolitni status, glukozu u krvi, koagulogram, razinu alkohola u krvi i po potrebi toksikološki pregledati urin.

Osnovni monitoring pacijenta s ozljedom mozga obuhvaća mjerenje pulsa, arterijskog tlaka i temperature, pulsnu oksimetriju i kapnografiju, elektrokardiografiju, centralni venski tlak, praćenje diureze, serumske osmolalnosti i elektrolita, a povremeno se provjeravaju plinovi u arterijskoj krvi. (Tisdall i Smith 2007) Može se provoditi napredni nadzor parametara u moždanom tkivu koji su povezani sa sekundarnom ozljedom mozga, primjerice nadzor dostave kisika u tkivo i metabolizma te cerebralnog protoka krvi.

S obzirom na to da razine CO_2 u krvi u pravilu koreliraju s kapnografski izmjerenim CO_2 , te se vrijednosti mogu pratiti u svrhu osiguranja adekvatne mehaničke ventilacije, konkretno, sprječavanja hipokapnije koja uzrokuje vazokonstrikciju i smanjenje protoka krvi kroz mozak. (Yosefy et al. 2004) Hipoperfuzija i ishemija koje tada nastaju uzrokuju sekundarna oštećenja i pogoršavaju ishod. Hiperkapnija ima obrnuti učinak, dovodi do vazodilatacije cerebralnih krvnih žila, povećanja intracerebralnog volumena i ICP-a. U nekim skupinama pacijenata vrijednosti CO_2 u izdahnutom zraku i krvi ne koreliraju nužno, to su na primjer politraumatizirani pacijenti, pacijenti s teškim ozljedama prsnog koša, hipotenzijom te opsežnim gubitcima krvi. Kod njih dolazi do povećanja mrtvog prostora uslijed smanjene perfuzije pluća, pa ova metoda procjene adekvatnosti ventilacije nije u potpunosti pouzdana. (Badjatia et al. 2008)

Tablica 1. Glasgow coma scale

Broj bodova	Otvaranje očiju	Verbalni odgovor	Motorički odgovor
6			uredna motorika
5		uredno komunicira	lokalizira bol
4	spontano	dezorijentiran	odmiče se od bolnog podražaja
3	na zvučni podražaj	izgovara nepovezane riječi	dekortikacijski stav
2	na bolni podražaj	izgovara nerazumljive riječi	decerebracijski stav
1	ne otvara oči	bez verbalnog odgovora	bez motoričkog odgovora

PRAĆENJE INTRAKRANJALNOG TLAKA (ICP)

Mjerenje intrakranijalnog tlaka i njegova kontrola pomažu u sprječavanju razvoja sekundarnih oštećenja moždanog tkiva jer ICP utječe na moždanu perfuziju s obzirom na to da se CPP, kao pokazatelj perfuzije, određuje kao razlika ICP-a i MAP-a. Postoje klinički znakovi koji mogu ukazati na povišen intrakranijalni tlak, a indikacije za invazivno mjerenje su GCS ≤ 8 i nalaz CT-a na kojem su vidljive intrakranijalne mase ili znakovi edema, primjerice pomaci medijalne linije i netransparentnost moždanih komora. (Bullock et al. 2007) Kod urednog CT nalaza, praćenje ICP-a je indicirano kod ljudi koji su stariji od 40 godina, imaju neurološke ispade ili sistolički tlak ispod 90 mmHg. Neurološki ispadi koji bi mogli biti indikacija za nadzor ICP-a su unilateralna ili bilateralna fiksna midrijaza, znakovi dekortikacije ili decerebracije te depresija disanja. (Bullock et al. 2007) U slučaju nalaza urednih vrijednosti ICP-a, mjerenja se nastavljaju još tri dana jer se u tom periodu još uvijek može očekivati stvaranje posttraumatskog edema. Ako se pronađu povišene vrijednosti ICP-a, mjerenje treba nastaviti do 48h nakon njegove regulacije. (Miller 1993) Vrijednosti ICP-a, odnosno njegovo povećanje iznad 20mmHg, su osnova od koje se polazi u terapiji, a mogu ukazivati na intrakranijalno patološko zbivanje, primjerice odgođeno krvarenje, ali uzrok može biti i benigne prirode, primjerice rotacija i fleksija vrata koja onemogućava adekvatnu drenažu venske krvi iz intrakranijalnog prostora. Osim apsolutnih vrijednosti, na ishod utječe i podložnost kontroli jer je povišen ICP koji je refraktoran na terapiju prediktor lošijeg ishoda. (Eisenberg et al. 1988) Gornja granica iznad koje je potrebna terapija iznosi 20 mmHg, iako do hernijacije može doći i pri nižim vrijednostima pa je, bez obzira na postojanje monitoringa, potrebno bolesnike neurološki pregledavati.

ICP se mjeri kateterom koji se postavlja intraventrikularno i osim mjerenja, omogućava drenažu cerebrospinalnog likvora onda kada je on iznad 20 mmHg. Kateter se postavlja u desnu hemisferu ili u područje hemisfere koja je jače zahvaćena patološkim

promjenama. (Haddad i Arabi 2012) Ovakva invazivna metoda nosi sa sobom i rizik od potencijalnih komplikacija kao što su infekcija, intrakranijalno krvarenje (1,1%), malpozicija (3%), opstrukcija te disfunkcija mjernog uređaja (6,3%). (Bullock at al. 2007) Neka istraživanja čak povezuju monitoriranje ICP-a s lošijim ishodom kod pacijenata (omjer izgleda za bolji ishod 0,55; 95%CI; 0,39-0,76; $p < 0.001$). (Shafi et al. 2008) Profilaktička primjena antibiotika i povremeno mijenjanje katetera u svrhu smanjenja rizika od infekcije, se ne preporučuje. Drenaža cerebrospinalnog likvora, osim kao terapijska, može se koristiti i kao dijagnostička metoda kojom se mjere koncentracije glukoze i proteina, određuje se broj i vrsta stanica te se obavlja mikrobiološki pregled. Moguće je i mjerenje s intraparenhimalnom probom čiji je osnovni nedostatak da se ne može ponovno kalibrirati jednom kada se postavi, a subduralni, subarahnoidalni i epiduralni uređaji se smatraju manje preciznima. (Bullock at al. 2007)

ELEKTROENCEFALOGRAM

Pravovremena dijagnoza i kontrola patoloških električnih izbijanja su bitne jer ekscesivna električna izbijanja mogu utjecati na razvoj povećanog intracerebralnog protoka krvi i povećanog ICP-a, a s druge strane povećavaju metaboličke zahtjeve već oštećenog tkiva te pridonose ekscitotoksičnim oštećenjima posredovanim prvenstveno glutamatom. Elektroencefalogram može poslužiti u bilježenju klinički neuočljivih napadaja te konvulzija kod farmakološki paraliziranih pacijenata, može pomoći u određivanju dubine kome te moždane smrti. (Haddad i Arabi 2012) Kontinuiranim EEG monitoringom tijekom 14 dana nakon ozljede ustanovljeno je u više od polovice pacijenata koji su imali napadaje da su oni bili nekonvulzivne prirode, dakle nisu mogli biti zabilježeni kliničkim pregledom nego isključivo EEG monitoringom. (Vespa 1999)

Kod komatoznih pacijenata kojima se administriraju miorelaksansi jedino je reakcija zjenica na svjetlo indikativna za neurološku funkciju pa je EEG značajna metoda u njihovoj evaluaciji, ali se treba interpretirati uzimajući u obzir lijekove koje pacijent prima. (Miller 1993) Kasnije tijekom obrade, senzorni evocirani potencijali mogu dati podatke o funkciji mozga.

NEAR INFRARED SPECTROSCOPY (NIRS)

NIRS je postupak kojim je omogućen kontinuirani, neinvazivni nadzor nad cerebralnom oksigenacijom i protokom krvi. Dvije osnovne komponente koje se nalaze u moždanom tkivu, a apsorbiraju svjetlo su hemoglobin i citokrom c oksidaza. Na temelju razlike u apsorpciji kod oksigeniranog (850 nm) i deoksigeniranog (760 nm) hemoglobina, može se procijeniti stupanj tkivne deoksigenacije. Na sličan način, mjerenjem koncentracije citokrom c oksidaze kao posljednjeg mitohondrijskog kompleksa u prijenosu elektrona u procesu oksidativne fosforilacije, može se procijeniti energetska status satnice, odnosno

mitohondrijsko redoks stanje, a posredno i dotok i iskorištavanje kisika u moždanom tkivu. Točnost rezultata NIRS-a može biti smanjena zbog prisustva hematoma i moždanog edema. Ova bi metoda mogla imati ulogu u predviđanju ishoda jer su bolji rezultati nađeni kod pacijenata koji su preživjeli nakon moždane ozljede. (Vilke et al. 2014) Međutim, nisu još provedena randomizirana klinička istraživanja koja bi evaluirala ishod kod pacijenata čija bi se terapija usmjeravala prema rezultatima ove pretrage. (Lee i Goh 2010)

TEMPERATURA MOZGA

Nakon traumatske ozljede, u mozgu se mogu zabilježiti temperature i do 3°C veće nego u drugim djelovima tijela, što je čimbenik koji doprinosi sekundarnim ozljedama. Postoje neinvazivne i invazivne metode mjerenja temperature moždanog tkiva, ali one nisu u široj primjeni. (Haddad i Arabi 2012)

OKSIGENACIJA VENSKE KRVI U BULBUSU JUGULARNE VENE

Jugularnom venskom oksimetrijom ($SjvO_2$) se mjeri oksigenacija krvi koja izlazi iz intrakranijalnog prostora. Ovom metodom se prikazuje odnos protoka krvi kroz mozak i iskorištavanja kisika ($CMRO_2$), a mogu se otkriti epizode cerebralne ishemije koje se inače ne prepoznaju, ali i prilagođavati mehaničku ventilaciju prema dobivenim vrijednostima. Uzrok sniženom $SjvO_2$ je prvenstveno smanjenje intracerebralnog protoka, zbog sistemske hipotenzije, povećanog intrakranijalnog tlaka ili vazospazma te hipoksija i anemija. (Gopinath et al. 1994) Fiziološke vrijednosti $SjvO_2$ su između 55% i 71%, prosječno 62%, a vrijednosti niže od 50% tijekom 10 minuta rezultat su ishemičke desaturacije onda kada je protok krvi kroz tkivo nizak. (Miller 1993) Vrijednosti ispod 45% znak su globalne ishemije mozga, a suprotno tome $SjvO_2$ iznad 85% ukazuje na hiperemiju moždanog tkiva. Mjerenja mogu biti povremena, a provode se periodičnim uzimanjem uzoraka krvi ili kontinuirana, pomoću katetera u unutarnjoj jugularnoj veni, najčešće desnoj. Stalni monitoring $SjvO_2$ kod pacijenata s teškom ozljedom mozga i intrakranijalnom hipertenzijom se povezuje s poboljšanjem ishoda. (Cruz 1998)

PARCIJALNI TLAK KISIKA U MOŽDANOM TKIVU (Brain tissue oxygen tension, $PbtO_2$)

Za razliku od $SjvO_2$, kojom možemo izmjeriti globalnu cerebralnu oksigenaciju, $PbtO_2$ omogućava mjerenje lokalne tkivne oksigenacije, tako da se koristi za tkiva za koja se smatra da imaju kritično nisku perfuziju. Vrijednost ovog parametra pobliže ukazuje na odnos između dostave i potrošnje kisika u određenoj regiji mozga. Može se opisati koristeći cerebralni protok krvi (Cerebral blood flow, CBF) i razliku parcijalnih tlakova kisika u venskoj i arterijskoj krvi, $AVTO_2$ (Arteriovenous oxygen tension difference) i to tako da je $PbtO_2 = CBF$

x AVTO₂. (Nangunoori et al. 2011) Mjerenje se izvodi intraparenhimalnom probom, a fiziološke vrijednosti su između 35 i 50 mmHg. Vrijednosti ispod 15 mmHg se smatraju graničnima, odnosno ukazuju na potrebu za intervencijom jer su povezane s lošijim ishodom. Ova metoda nije u širokoj upotrebi iako se smatra da je bolja nego mjerenje SjvO₂ i neke studije ukazuju na to da prilagođavanje terapije prema PbtO₂ parametrima povećava izgleda za bolji ishod (OR = 2,1; 95%CI = 1,4-3,1). (Nangunoori et al. 2011) (Maloney-Wilensky et al. 2009)

CEREBRALNA MIKRODIJALIZA

Cerebralna mikrodijaliza se također mjeri intraparenhimnom probom koja detektira koncentraciju glukoze, laktata, piruvata i glutamata, ali teoretski je moguće mjeriti koncentracije bilo kojih molekula topivih u intersticijskoj tekućini. (Chefer, 2009.) Klinički značajnim se smatra omjer laktat/piruvat (LPR) iznad 40, kao pokazatelj anaerobnog metabolizma koji može biti uzrok pogoršanja sekundarne ozljede, a može poslužiti i primjerice pri povezivanju režima kontrole glikemije s koncentracijom glukoze izmjerene ovom tehnikom u tkivu te s konačnim ishodom. U kliničkoj praksi, parametri izmjereni ovom metodom dovoljno su informativni jedino ako se koriste u kombinaciji s drugim nalazima. Mogu ukazati na klinički neprimjetne epileptičke napade pri kojima može doći do povećanja LPR-a i ICP-a, ali i na enzimatsku razgradnju membrana ukoliko se zabilježe povećane vrijednosti glicerola. (Goodman i Robertson 2009) Mjerenja se provode u dijelovima mozga najpodložnijima sekundarnim ozljedama, a upotreba ove vrste monitoringa također je ograničena.

TRANSKRANIJALNI DOPLER ULTRAZVUK

Transkranijalnim dopler ultrazvukom se mjeri brzina intracerebralnog protoka, odnosno brzina protoka u području *a. cerebri media*. Može poslužiti u dijagnozi nekih komplikacija traumatskih ozljeda mozga, kao što su vazospazam, kritično povećanje ICP-a i smanjenje CPP-a te u dijagnozi moždane smrti. Normalne vrijednosti brzine protoka su 55-65 cm/s, a smanjuju se sa smanjenjem CPP-a. Transkranijalnim dopler ultrazvukom se može odrediti razlika između brzine protoka krvi u sistoli i dijastoli, a ta se razlika naziva indeks pulsabilnosti i također se povećava smanjenjem CPP-a jer to smanjenje više utječe na pad dijastoličke nego sistoličke brzine protoka. Dodatno se može izračunati i vaskularna rezistencija, a svi ti parametri mogu poslužiti u procjeni ICP-a i CPP-a. (Moppett i Mahajan 2004) Iako se mogu izmjeriti sistoličke, dijastoličke i srednje vrijednosti brzine protoka, najčešće se koriste srednje vrijednosti. Varijacije su prisutne među ispitanicima kao i u mjerenjima kod jednog ispitanika u različitim vremenima, a odraz su promjena u promjeru *a. cerebri media* te kuta pod kojim je postavljena ultrazvučna sonda. (Moppett i Mahajan 2004) Vrijednosti su

ovisne i o dobi i spolu ispitanika, porastom dobi smanjuje se brzina protoka i raste otpor, pri čemu se najveće promjene viđaju nakon 40. godine, a u dobnoj skupini 20 - 40 godina, srednje vrijednosti brzine protoka su veće kod žena, ali nije nađena značajna razlika u vaskularnoj rezistenciji. (Krejza et al.1999)

Dopler ultrazvukom izmjerena povećana brzina protoka krvi >100 cm/s može biti posljedica bržeg protoka što je udruženo s vrijednostima $SjvO_2 >85\%$, ali može biti i znak vazospazma, a onda su vrijednosti $SjvO_2$ u referentnim intervalima ili niže. (Miller 1993)

U traumatskoj ozljedi mozga se prepoznaje određeni uzorak što se tiče brzine protoka u *a.cerebri media*. Unutar prva 24 sata nakon ozljede brzina protoka je smanjena, nakon čega se polagano povećava, doseže maksimalne vrijednosti između 5. i 7. dana, smanjujući se na fiziološke vrijednosti tijekom sljedećeg tjedna.(Steiger et al. 1994)

Ultrazvučna tehnika može poslužiti i mjerenju debljine ovojnice optičkog živca, s obzirom na to da je pronađena veza tog parametra s povišenim ICP-om mjerenim invazivnim i neinvazivnim metodama te razlika između bolesnika s teškom ozljedom mozga u odnosu na one s blažom ozljedom te zdravim kontrolama. Debljine ovojnice optičkog živca iznad 4,5 do 5,7 mm ukazuju na moguću pojavu povišenog ICP-a. (Soldatos et al. 2008)

PREHOSPITALNI TERAPIJSKI PRISTUPI SMANJIVANJU SEKUNDARNIH OZLJEDA MOZGA

U prehospitalnim uvjetima osnovni ciljevi su prevencija hipotenzije i hipoksije kao dva bitna čimbenika u razvoju sekundarne ozljede. Hipoksija se, u ovom slučaju, definira kao pad PaO_2 ispod 60 mmHg, a hipotenzija kao pad sistoličkog tlaka ispod 90 mmHg. (Bullock et al. 2007) Prije dolaska u bolnicu, preporuča se kontinuirana kontrola oksigenacije pulsним oksimetrom te što češće kontrole arterijskog krvnog tlaka. Potrebno je i odrediti GCS, međutim ne prije uspostave prohodnosti dišnih putova, adekvatne oksigenacije i uspostave preporučenih vrijednosti arterijskog krvnog tlaka. Po mogućnosti, GCS treba biti određen prije administracije bilo kakvih sedativnih lijekova ili onih koji uzrokuju paralizu, a nakon uspostave primjerene glikemije i davanja naloksona ako postoji sumnja da je bolesnik pod utjecajem opioida. Nakon resuscitacije, potrebno je pregledati i zjenice, njihovu reakciju na svjetlo i usporediti lijevu i desnu stranu, pri čemu se odsutnost reakcije na svjetlo definira kao suženje zjenice manje od 1 mm, a anizokorija kao razlika između zjenica veća od 1 mm. (Badjatia et al. 2008) Pregled zjenica bitna je dijagnostička metoda, nije specifična i ne može pomoći u određivanju točnog mjesto patološkog procesa, ali može ukazati na postojanje hernijacije moždanih struktura, na oštećenja moždanog debla ili disekciju unutrašnje karotidne arterije. Na izgled i reakcije zjenica mogu utjecati poremećaji kao što su hipotenzija, hipoksemija i hipotermija pa bi se oni trebali korigirati prije pregleda. Kod pacijenata s GCS ispod 8, preporuča se intubacija, međutim u prehospitalnim uvjetima to može pogoršati ishod zbog nepažljive hiperventilacije, tranzitorne hipoksije i produljenog vremena do transporta u bolnicu, ali i hemodinamske nestabilnosti tijekom intubacije. (Davis et al. 2003) (Perkins et al. 2013.) Ukoliko se intubacija izvrši na terenu, one ne jamči da će pacijent biti optimalno ili adekvatno oksigeniran, ako se u obzir uzimaju parcijalni tlakovi O_2 i CO_2 u krvi. (Helm et al. 2002) Profilaktička hiperventilacija u smislu smanjenja rizika za razvoj povišenog ICP-a se ne preporuča. Potvrda da je edotrahealni tubus dobro postavljen treba biti obavljena auskultacijom pluća i procjenom izdahnutog CO_2 kapnografski. (Badjatia et al. 2008)

Nadoknadom intravaskularnog volumena poboljšava se perfuzija perifernih tkiva i dostava kisika što je posebno bitno za tkiva osjetljiva na hipoksiju, prvenstveno mozak, kod kojeg nadoknadom volumena sprječavamo razvoj sekundarnih oštećenja. Prevencija hipotenzije u prehospitalnim uvjetima se najbolje postiže adekvatnom nadoknadom volumena pri čemu se preporuča upotreba izotoničnih otopina kristaloida, odnosno blago hipertonične fiziološke otopine. (Badjatia et al. 2008) Hipertonične otopine kristaloida se u prehospitalnim uvjetima ne koriste. U studijama koje su istraživale potencijalni učinak primjene fiziološke otopine i hipertoničnih otopina na ishod, nije

pronađena statistički značajna razlika. U tu svrhu, proučavalo se postoji li značajna razlika u preživljenju do otpusta iz bolnice i nakon 6 mjeseci te razlika u invaliditetu prema *Glasgow Outcome Scale* (GOS) kod pacijenata koji su primili 250 mL 7,5% otopine NaCl ili 250 mL Ringerove otopine uz uobičajenu terapiju koja se provodi prehospitalno. (Cooper et al. 2004) Isto tako istraživalo se postoji li razlika u neurološkom nalazu nakon 6 mjeseci (GOS ≤ 4) i preživljenju nakon 28 dana davanjem bolusa 250 mL 7,5% otopine NaCl istodobno uz 6% otopinu dekstrana, davanjem samo 7,5% otopine NaCl ili fiziološke otopine. Ni u tom slučaju nisu pronađene statistički značajne razlike u proučavanim skupinama bolesnika. (Bulger et al. 2010)

Albumini se također ne koriste u svrhu hemodinamske stabilizacije pacijenta prehospitalno, ali ni nakon prijema u bolnicu. U istraživanju o učinku na ishod pri primjeni otopine albumina u odnosu na fiziološku otopinu, rezultati pokazuju da je nakon 24 mjeseca od ozljede veća smrtnost u grupi koja je primala albumine (RR=1,63; 95%CI; 1,17 - 2,26; p=0,003). U grupi pacijenata s GCS<9, rizik je nešto veći (RR=1,88; 95%CI, 1,31 – 2,70; p<0,001), a u grupi s GCS ≥ 9 relativni je rizik 0,74, ali rezultat nije statistički značajan (95%CI; 0,31 – 1,79; p=0,50). (Myburgh et al. 2007)

HOSPITALNI TERAPIJSKI PRISTUPI SMANJIVANJU SEKUNDARNIH OZLJEDA MOZGA

U bolničkim uvjetima provodi se detaljna dijagnostika te terapijski postupci koji su usmjereni na održavanje vitalnih funkcija i sprječavanje sekundarnih oštećenja. Osnovu čini kontinuirani i adekvatni monitoring i održavanje primjerene oksigenacije ($\text{PaO}_2 > 60$ mmHg) i sistoličkog tlaka (> 90 mmHg) te kontrola intrakranijalnog tlaka čime se osigurava uredna cerebralna perfuzija. (Bullock et al. 2007) Prije početka bilo kakvog dijagnostičkog postupka, potrebno je stabilizirati osnovne vitalne funkcije, osigurati dišni put i ventilaciju te adekvatne hemodinamske parametre. Neurološkim se pregledom treba prije svega odrediti verbalni i motorički odgovor te otvaranje očiju što se kvantificira pomoću GCS skale. (Tablica 1) Određivanjem veličine zjenica te njihova odgovora na svjetlosni podražaj dodatno se provjeri postojanje znakova povišenog intrakranijalnog tlaka te znakova ozljede pojedinih dijelova središnjeg živčanog sustava. Provjera reakcije na bol treba biti takva da bolni podražaji budu primjenjeni iznad vrata, ali i u području ekstremiteta jer se na taj način može eventualno posumnjati na oštećenje kralježnične moždine.

MEHANIČKA VENTILACIJA

Mehaničkom ventilacijom se nastoji postići saturacija od 95%, izmjerena pulsnom oksimetrijom, to jest $\text{PaO}_2 > 60$ mmHg i PaCO_2 od 35-40 mmHg. (Bullock et al. 2007) Različite postavke mehaničke ventilacije mogu se korigirati u svrhu adekvatne oksigenacije tkiva i eliminacije CO_2 , kontrole ICP-a te što manjeg štetnog utjecaja na pluća. Akutna ozljeda pluća (ALI, Acute lung injury) i ARDS se razvijaju kod 20% do 25% pacijenata s izoliranim moždanim ozljedom i povezani su s tri puta većim rizikom za smrtni ishod ili vegetativno stanje. (Mascia et al. 2007) Da bi se izbjegli ALI/ARDS i povišen ICP, koriste se postavke ventilacije s niskim respiratornim volumenom i umjerenim pozitivnim tlakom na kraju ekspiriraja (Positive end expiratory pressure, PEEP). Poseban oprez je potreban kod bolesnika koji imaju već razvijen ALI/ARDS, kada je poželjan za pluća poštjedniji režim mehaničke ventilacije što podrazumijeva određenu razinu hiperkapnije koja kod pacijenata s ozljedom mozga dovodi do intrakranijalne vazodilatacije i povećanja ICP-a. (Coles et al. 2002) Profilaktička hiperventilacija u svrhu sprječavanja porasta ICP-a se ne preporuča isto kao ni hiperventilacija tijekom prvih 24h nakon ozlijede jer mogu dodatno smanjiti perfuziju mozga. Mehanizmi koji do toga dovode su smanjenje perfuzije zbog vazokonstrukcije te povećan intratorakalni tlak koji smanjuje povrat venske krvi iz intrakranijalnog prostora što povećava volumen moždanog tkiva i ICP koji onda kompromitira protok krvi intracerebralno. (Coles et al. 2002) Smatra se da je utjecaj PEEP-a na ICP značajan tek pri vrijednostima većima od oko 11 mmHg, ali se preporuča najniži PEEP kojim se omogućuje održavanje

zadovoljavajućeg PaO₂ i sprječavanje kolapsa alveola na kraju ekspirija, što najčešće podrazumijeva vrijednosti od 3,6 mmHg do 5,8 mmHg.

Hiperventilacija se može primjenjivati kao kratkotrajna mjera za smanjivanje ICP-a koji se prezentira kao akutni neurološki ispad. U tom se slučaju tijekom 15 do 30 minuta PaCO₂ održava na razinama 30-35 mmHg, eventualno se koriste nešto dulji periodi za povišen ICP refraktoran na druge oblike terapije kao što su sedacija, drenaža cerebrospinalnog likvora, hipertonične otopine i osmotski diuretici. (Haddad i Arabi 2012) Da bi se spriječile epizode hiperkapnije i povišenja ICP-a, preporuča se i brza, pažljiva i atraumatična toaleta dišnih putova uz prethodnu oksigenaciju s FiO₂ od 1,0 te dodatnu sedaciju.

NADZOR NAD HEMODINAMSKIM PARAMETRIMA

Pacijenti s teškim traumatskim ozljedama mozga su skloni hipotenziji zbog poremećaja moždane funkcije, ali često imaju i ozljede drugih organa uz opsežna krvarenja koja također uzrokuju hipotenziju. Drugi potencijalni uzroci su poliurija zbog traumom izazvanog dijabetes insipidusa, ozljeda miokarda ili kralježnične moždine pri čemu dolazi do disfunkcije simpatičkog živčanog sustava. Hipotenzija se u ovom slučaju definira kao sistolički tlak ispod 90 mmHg ili kao srednji arterijski tlak ispod 65 mmHg, uzrokuje dodatna oštećenja nakon primarne ozljede i značajno utječe na ishod. Bitno je trajanje hipotenzivnih epizoda, ali i njihov broj, jer se povećanjem broja s jedne na dvije ili više epizoda omjer izgleda za smrtni ishod povećava s 2 na 8 puta. (Manley et al. 2001)

U hemodinamskom nadzoru i nadoknadi intravaskularnog volumena poželjno je održavanje MAP-a ≥ 80 mmHg, a ta vrijednost bi trebala omogućiti CPP ≥ 60 mmHg. Kao orijentacijski parametar može poslužiti centralni venski tlak (CVP) koji treba biti održavan između 8 i 10 mmHg. Ukoliko postoji monitoring ICP-a, tada i on može poslužiti kao orijentacija pri nadoknadi volumena. Kod pacijenata čija je hipotenzija refraktorna na nadoknadu volumena i vazopresore te kod onih koji su hemodinamski nestabilni ili imaju dodatnu kardiovaskularnu patologiju za nadzor se koriste vrijednosti pulmonalnog kapilarnog zapornog tlaka (pulmonary capillary wedge pressure; PCWP), koji se treba održavati između 12 i 15 mmHg.

Hipertenzija, koja se u okolnostima traumatske ozljede mozga definira kao sistolički arterijski tlak iznad 160 mmHg ili MAP iznad 110 mmHg, također se treba izbjegavati jer pogoršava moždani edem i povećava ICP. S obzirom na to da hipertenzija može biti odgovor na hipoperfuziju moždanog tkiva, smanjivanjem arterijskog tlaka može se pogoršati ishemijska ozljeda tako da se prije uspostave monitoringa ICP-a, ne preporuča snižavanje tlaka osim ako je sistolički tlak iznad 180-200 mmHg, to jest ako je MAP iznad 110-120 mmHg. (Haddad i Arabi 2012)

TEKUĆINE I ELEKTROLITI

Negativna bilanca tekućine može biti čimbenik koji dovodi do sekundarnih oštećenja i povezana je s lošijim ishodom mjerenim pomoću *Glasgow Outcome Scale* 6 mjeseci nakon traume i sa značajno većom potrebom za korištenjem manitola u svrhu smanjivanja ICP-a. (Clifton et al. 2002) Kod nadoknade volumena koriste se izotonične kristaloidne otopine, odnosno blago hipertonična fiziološka otopina. Cilj je postizanje i održavanje euvolemije, eventualno umjerene hipervolemije, pri čemu sistolički arterijski tlak ne bi trebao biti niži od 90 mmHg uz CVP = 8 - 10 mm Hg i PCWP = 12 - 15 mm Hg. (Bullock et al. 2007) Uporaba hipertoničnih otopina nije pokazala bolji učinak na preživljenje i funkcionalni ishod, iako takve otopine učinkovito povećavaju MAP i CPP, a snižavaju ICP. (Strandvik 2009) (Bunn et al. 2008) Dodatni potencijalni učinci su brže povećanje volumena intravaskularno, veći srčani minutni volumen, veća izmjena plinova u plućima i smanjenje proizvodnje cerebrospinalnog likvora. Međutim, mogu izazvati i hipernatrijemiju, nagli porast arterijskog tlaka i promjene svijesti.

Uspoređujući primjenu otopine albumina i fiziološke otopine nije nađena značajna razlika u ishodu tijekom 28 dana nakon ozljede, međutim, praćenjem ovih pacijenata tijekom dvije godine pronađena je razlika u smrtnosti. Pacijenti s teškom ozljedom mozga (GCS≤8) koji su primali otopine albumina, u odnosu na one kojima je volumen bio nadoknađivan fiziološkom otopinom, imali su relativni rizik za smrtni ishod 1,88 (95% CI; 1,31 – 2,70; p<0,001). U skupini pacijenata s GCS 9-12 relativni rizik je bio 0.74, ali rezultat nije bio statistički značajan. (95% CI; 0,31 – 1,79; p=0,50). (Myburgh et al. 2007)

Otopine glukoze podjednako povećavaju intravaskularni, ekscelularni i intracelularni volumen pa zbog raspodjele u ta tri prostora ne doprinose značajno intravaskularnom volumenu. Ne bi se trebale koristiti prvih 24-48h, osim ako je pacijent u stanju hipoglikemije.

Vazopresori se koriste onda kada nadoknada volumena ne daje rezultate, a preporuča se korištenje noradrenalina kroz centralni venski kateter jer je njegov učinak predvidljiviji u usporedbi s dopaminom i ne uzrokuje promjene u intracerebralnom protoku krvi. (Steiner i Andrews 2004) Uporabom dopamina zabilježene su veće vrijednosti ICP-a uz isti MAP kao u kontrolnoj skupini jer dopamin uzrokuje dilataciju cerebralnih krvnih žila, povećava protok krvi u mozgu i ICP pa se njegova primjena ograničava na kraće vrijeme, do uspostave centralnog venskog puta kada se uvodi noradrenalin. (Ract i Vigué 2001.)

Fenilefrin se koristi kod pacijenata s teškom traumatskom ozljedom mozga koji imaju tahikardiju, s obzirom na to da je taj simpatomimetik selektivan za α_1 receptore. Potentniji je lijek od dopamina i noradrenalina i izraženije povišuje MAP i CPP. Nakon tri sata od administracije, fenilefrin u usporedbi s dopaminom, povišuje MAP za 8 mmHg više (p=0,03), a CPP za 12 mmHg više od noradrenalina (p=0,02). (Sookplung et al. 2011)

Razine natrija u plazmi koje se toleriraju kod pacijenata s teškom ozljedom mozga iznose 135 do 145 mEq/L. Potencijalni uzrok poremećaja razine natrija u serumu su ozljede u području hipotalamusa i hipofize koji mogu dovesti do centralnog dijabetesa insipidusa i posljedično hipernatrijemije. Do hipernatrijemije dovode i neki ijtrogeni uzroci, na primjer uporaba hiperosmolalnih otopina NaCl-a te administracija manitola koji potiče osmotsku diurezu. Korekcija hipernatrijemije treba biti postupna zbog potencijalnog pogoršanja moždanog edema. Hiponatrijemija također može pridonijeti razvoju sekundarnih ozljeda nakon traume mozga. Uzrokuje pojavu, odnosno pogoršanje, edema te povećava ICP. Najčešće nastaje kao posljedica neprimjerenog lučenja antidiuretskog hormona (SIADH) ili cerebralnog sindrom gubitka soli. Hipofosfatemija i hipomagnezemija se također mogu javiti, a značajni su jer facilitiraju pojavu epileptičkih napada.

Anemija je još jedan čimbenik koji se spominje kao mogući uzrok sekundarnih ozljeda i uglavnom je definirana kao razina hemoglobina <90 g/L. Srednje vrijednosti hemoglobina od 90 g/L povezane su s boljim nerološkim ishodom (RR 1,52; 95%CI 1,01–2,31; p = 0,047). (Griesdale et al. 2014) S druge strane, vrijednosti niže od 90 g/L povezuju se s povećanim mortalitetom (RR=3,1; 95%CI 1,5-6,3; p=0,03). (Sekhon et al. 2012) Anemija utječe i na sniženje vrijednosti PbtO₂, a snižene vrijednosti hemoglobina u kombinaciji sa sniženim PbtO₂ nose čak 6 puta veći rizik za lošiji ishod (OR= 6,24; 95%CI 1,61-24,22; p = 0,008). (Oddo et al. 2012) U nekim studijama se transfuzija krvnih pripravaka povezuje s lošijim ishodom pa ne postoji univerzalno pravilo, odnosno vrijednost hemoglobina pri kojoj bi se pacijentima davale transfuzije. (Salim et al. 2008)

LUND KONCEPT

U normalnim je okolnostima transudacija iz krvnih žila u moždano tkivo niska zbog niske permeabilnosti za natrij i klor te visokog osmotskog tlaka s obje strane barijere krv-mozak, a sistemski se krvni tlak ne prenosi u moždane krvne žile zbog autoregulatornih mehanizama. U traumatskoj ozljedi mozga, autoregulacija i barijera krv-mozak često su oštećeni pa uslijed djelovanja hidrostatskog, osmotskog i onkotskog tlaka dolazi do značajnije transudacije i razvoja edema mozga. (Grände et al. 2002)

Prema konceptu iz Lunda nastanak edema se nastoji spriječiti tako da se smanji hidrostatski, a očuva osmotski i onkotski tlak. Hidrostatski se tlak nastoji smanjiti primjenom alfa i beta blokatora te dihidroergotaminima, a očuvanje osmotskog i onkotskog tlaka se nastoji postići primjenom albumina, krvnih pripravaka i diuretika. Prema sadašnjim, konvencionalnim, smjernicama za terapiju traumatske ozljede mozga neki od postupaka u ovom konceptu nisu preporučeni. Postoji nekoliko studija koje pripisuju bolje ishode ovom konceptu u terapiji ozljede mozga, ali nisu provedeni opsežniji klinički pokusi. (Eker et al. 1998)

INTRAKRANIJALNI TLAK

Povećanje ICP-a može biti uzrokovano nastankom hematoma, vazodilatacijom i povećanim volumenom krvi intrakranijalno, edemom moždanog tkiva te povećanom količinom cerebrospinalnog likvora. Autoregulacijom se u normalnim okolnostima održava dobar protok krvi intracerebralno tijekom oscilacija srednjeg arterijskog tlaka 50-150 mmHg pa je jedan od mehanizama održavanja urednog ICP-a, uz funkcionalnu barijeru krv-mozak, održavanje normotenzije. Kod ozljeda mozga, autoregulacija i barijera krv-mozak mogu biti poremećene i doprinijeti razvoju povećanog ICP-a, koji može dovesti do smanjenja intracerebralnog protoka i na taj način uzrokuje ishemijom posredovana sekundarna oštećenja što se očituje u lošijem ishodu, a pacijent može biti i akutno ugrožen zbog hernijacije moždanih struktura. Vrijednosti ICP-a koje su refraktorne na terapiju su potencijalno bolji prediktori ishoda nego apsolutne vrijednosti. Povišeni ICP koji je podložan terapiji može povisiti omjere izgleda za smrtni ishod ili lošiji neurološki ishod 3-4 puta. Za razliku od toga, refraktorno povišeni ICP se povezuje sa značajnijim povišenjem omjera izgleda za smrtni ishod, OR=114,3 (95%CI; 40,5-322,3). Pri vrijednostima između 20 i 40 mmHg omjer izgleda za smrtni ishod je 3,5 (95%CI; 1,7-7,3), a iznad 40 mmHg 6,9 (95% CI; 3,9-12,4). (Treggiari et al. 2007)

Procjena i kontrola intrakranijalnog tlaka trebaju započeti što ranije, a u slučaju pojave neuroloških ispada koji bi ukazivali na hernijaciju potrebno je što prije pristupiti liječenju. Za povećanje ICP-a indikativni su unilateralna ili bilateralna fiksna midrijaza, znakovi dekortikacije ili decerebracije, bradikardija, hipertenzija i depresija disanja. Opći postupci održavanja normalnog intrakranijalnog tlaka uključuju podizanje glave za 30°-45°, održavanje vrata u neutralnom položaju i oprezno postupanje sa Schanzovim ovratnikom koji omogućavaju vensku drenažu iz intrakranijalnog prostora čime se smanjuje ICP, poboljšava CPP te smanjuje vjerojatnost nastanka pneumonije udružene s mehaničkom ventilacijom (VAP). Kod povećanja ICP-a treba izvršiti provjeru radi li se još o nekom od stanja koja mogu dovesti do njegovog rasta, na primjer opstrukcija dišnih putova, gubitak efekta miorelaksansa, rast arterijskog PaCO₂, rast tjelesne temperature ili epileptički napadaj, zatim dilucijska hiponatrijemija i odgođeno intrakranijalno krvarenje. (Miller 1993) Kontrola ICP-a se poboljšava i nadzorom nad centralnim venskim tlakom koji omogućava lakšu procjenu potrebe za nadoknadom tekućine čime se izbjegava hipervolemija.

Terapija je potrebna kada se dosegnu razine ≥ 20 mmHg, premda i pacijenti koji imaju ICP unutar prihvatljivih vrijednosti mogu razviti hernijaciju moždanih struktura pa su klinički pregled i CT nalaz bitne stavke u procjeni potrebe za intervencijom. (Bullock et al. 2007) U terapiji se mogu koristiti hiperventilacija, osmotska terapija manitolom i hipertoničnim otopinama, medikamentozna terapija te drenaža cerebrospinalnog likvora.

Po pitanju hiperventilacije nije još uvijek jasno koliki je omjer koristi i potencijalnih loših učinaka. (Roberts i Schierhout 2009) Primjerice, pronađena je veza između hiperventilacije, kroz 5 dana i lošijeg ishoda prvenstveno 3 mjeseca nakon ozljede. (Muizelaar 1991) U svakom slučaju, tijekom prvih 24 do 48 sati nakon ozljede hiperventilacija se ne preporuča. Njezin učinak je posredovan razinama PaCO₂ u krvi, koje kada se snize, uzrokuju vazokonstrikciju cerebralnih krvnih žila, smanjenje intracerebralnog volumena krvi i ICP-a te povećanje protoka krvi. (Coles et al. 2002) Međutim, pri dugotrajnoj hiperventilaciji može doći do preopsežne vazokonstrikcije i ishemijskih promjena. Strojnom ventilacijom se utječe i na intratorakalni tlak, a time centralni venski tlak koji, ukoliko je visok, može otežavati cerebralnu vensku drenažu.

U osmotskoj terapiji, hipertonična otopina manitola povećava osmolarnost plazme na 310-320 mOsm/L i na taj način stvara osmotski gradijent koji uklanja vodu iz moždanog tkiva, omogućuje dobru kontrolu ICP-a i poboljšava cerebralni protok krvi. (Bouma et al. 2012) Primjenjuje se uz nadzor elektrolita, bubrežne funkcije te serumske osmolarnosti, a s obzirom na to da uzrokuje pojavu osmotske diureze, potrebno je i pratiti hemodinamske pokazatelje i na vrijeme nadoknađivati volumen. Ne koristi se profilaktički i ne prije uspostave nadzora ICP-a, osim ako postoje klinički znakovi transtentorijalne hernijacije ili pojave neuroloških ispada koji se ne mogu pripisati drugim uzrocima osim povećanom ICP-u. Učestala primjena može dovesti do dehidracije stanica, hipotenzije, prerrenalnog zatajenja te hiperkalijemije, a može se i nagomilavati u moždanom tkivu, što dovodi do promjene smjera osmotskog gradijenta i povećanja ICP-a. Kontraindikacija za njegovu primjenu je zatajenje bubrega jer u tom slučaju može dovesti do plućnog edema i zatajenja srca zbog volumnog opterećenja, a ne koristi se niti u slučaju serumske osmolarnosti veće od 320 mOsm/L.

Potencijalna alternativna terapija su hipertonične NaCl otopine. Osim učinaka na smanjenje ICP-a, povećavaju i kontraktilnost srca, a potencijalni neželjeni učinci su dehidracija stanica, oštećenja barijere krv-mozak, povećana viskoznost krvi i cerebralna vazokonstrikcija. U nekim studijama zaključak je takav da bi hipertonična NaCl otopina mogla biti bolja od manitola u pogledu bolje kontrole ICP-a te rjeđih recidiva povišenog ICP-a, međutim, studije su uglavnom napravljene s malim brojem ispitanika ili rezultati nisu statistički značajni. (Kamel et al. 2011) (Violet et al. 2003) Iako hipertonične otopine uspješno snizuju ICP, nema čvrstih dokaza da imaju pozitivan utjecaj na ishod ili preživljenje u stanjima povišenog ICP-a. (Strandvik 2009)

Drenaža cerebrospinalnog likvora daje mogućnost liječenja povišenog ICP-a refraktornog na druge oblike terapije. Ova invazivna metoda je uspješna u smanjivanju ICP-a, ali detaljnija klinička istraživanja s obzirom na ishod i mortalitet nisu provedena pa se ova treba koristiti samo u rezistentnim slučajevima. (Bhargava et al. 2013) Drenaža se može odvijati pasivno kroz ventriklostomu ili brzinom od oko 1-2 mL/min tijekom 2-3 minute s

pauzama od 2-3 minute. U refraktornim slučajevima, u obzir dolaze i barbituratima inducirana koma, inducirana hipotermija i dekompresivna kranijektomija.

Sedacija može smanjiti ICP smanjivanjem metaboličkih potreba tkiva, protoka krvi i smanjenjem aktivacije simpatičkog sustava koja izaziva tahikardiju i hipertenziju. Međutim, lijekovi koji se koriste u svrhu sedacije izazivaju i učinke koji mogu pogoršati sekundarne ozljede mozga izazivanjem hipotenzije i cerebralne vazodilatacije. Može se koristiti propofol, koji ima kratko djelovanje i omogućava periodične provjere neurološkog statusa, a pretpostavlja se da ima i neuroprotektivne učinke. (Rossaint et al. 2009) (Adembri et al. 2007) Pri dugotrajnim infuzijama propofola moguć je razvoj metaboličke acidoze, rabdomiolize, hiperkalemije, zatajenja bubrega i kardiocirkulatornog kolapsa pa se preporuča praćenje EKG-a, pH statusa, kreatinina i mioglobina u krvi. Sedacija treba biti individualizirana i praćena monitoringom ICP-a.

Dekompresivna kranijektomija i hemikranijektomija su kirurški zahvati koji se koriste ukoliko ostale, manje invazivne metode nemaju učinka, a pacijent je životno ugrožen zbog rastućeg intrakranijalnog tlaka. Pronađena je statistički značajna povezanost bifrontotemporoparietalne dekompresivne kraniektomije s boljom kontrolom ICP-a i kraćim boravkom u JIL-u, u usporedbi sa standardnom terapijom. Međutim, zabilježeni su veći izgledi za lošiji rezultat prema *Extended Glasgow Outcome Scale* (OR=1,84; 95%CI 1,05-3,24; p=0,03) te veće izgleda za lošiji ishod (OR=2,21; 95%CI 1,14-4,26; p=0,02), a smrtnost nakon 6 mjeseci je bila slična kao u kontrolnoj skupini. (Cooper et al. 2011) Potencijalno objašnjenje za takav rezultat je to da se nakon ovakve intervencije u trenutku kada dođe do ekspanzije moždanog tkiva aksoni istežu i oštećuju, a niz komplikacija se veže za sam kirurški zahvat.

CEREBRALNI PERFUZIJSKI TLAK

Kontrola cerebralnog protoka krvi bitna je u sprječavanju razvoja sekundarne ozljede mozga, a indirektna mjera protoka je cerebralni perfuzijski tlak (CPP), koji se dobije iz razlike MAP-a i ICP-a. S obzirom na to, ciljne vrijednosti CPP-a nastoje se ostvariti ili sprječavanjem razvoja hipotenzije kroz nadoknadu volumena i davanje vazopresora ili kontrolom ICP-a čime se ipak značajnije utječe na protok krvi te se postiže bolja kontrola CPP-a kod pacijenata s ozbiljnije narušenom autoregulacijom.

CPP ne bi trebao biti niži od 50 mmHg, odnosno, trebao bi se održavati na razinama iznad 60 mmHg onda kada nije prisutna cerebralna ishemija i iznad 70 mmHg ako je ishemija prisutna. (Bullock et al. 2007) Vrijednosti između 50 i 60 mmHg povezuju se s boljim ishodom nakon traumatske ozljede mozga. (Elf et al. 2005) U istraživanju u kojem se pratio utjecaj razine CPP-a na tkivnu oksigenaciju, mjerenu kao vrijednost PbtO₂, CPP iznad 60-100 mmHg (median: 70-75 mmHg) ne nose sa sobom bolju opskrbu tkiva s kisikom,

odnosno $P_{bt}O_2$ doseže plato, a mogu uzrokovati pojavu ARDS-a. S obzirom na relativno širok raspon vrijednosti idealnog CPP-a i različit odgovor cerebralnih krvnih žila na MAP, poželjan je individualni pristup svakom pacijentu. (Jaeger et al. 2010) Uspoređujući protokol koji je orijentiran na kontrolu ICP-a s onim koji je usmjeren na kontrolu CBF, pronađena je manja učestalost desaturacije jugularne venske krvi kod postupaka usmjerenih na kontrolu CBF-a, ali bez razlike u neurološkom ishodu što se pripisalo povećanoj učestalosti razvoja ARDS-a, ali i terapijskim postupcima koji su u tom slučaju provedeni u obje grupe. (Robertson et al. 1999)

ANALGEZIJA, SEDACIJA I PARALIZA

Morfij i njegovi derivati se koriste kod pacijenata s traumatskim ozljedama mozga zbog sedacije, suzbijanja bolova i smanjenja nagona na kašalj zbog intubacije. S obzirom na to da ICP može rasti i zbog agitacije, kašlja ili boli, primjena tih lijekova može biti od pomoći i u kontroli ICP-a, a smanjuje se i potrošnja kisika te proizvodnja CO_2 i $CMRO_2$. Primjenjuju se kontinuiranim infuzijama ili intermitentnim bolusima, a sedacija bi trebala imati brz nastup, ali i brz prestanak djelovanja, trebala bi postojati mogućnost jednostavne titracije doze, a poželjno je i antikonvulzivno djelovanje. Iako niti jedno sredstvo nije idealno, propofol je lijek izbora jer omogućuje periodične neurološke preglede upravo zbog brzog nastupa i prestanka djelovanja, a dodatna je prednost i jednostavna titracija. Međutim, treba ga izbjegavati kod pacijenata koji su hipotenzivni ili hipovolemični jer može pogoršati hemodinamiku, a treba razmišljati i o potencijalnim nuspojavama pri dugotrajnoj uporabi ili davanju visokih doza pri čemu se mogu javiti metabolička acidoza, rhabdomioliza, zatajenje bubrega i bradikardija. Osim propofola, koriste se i benzodiazepini, midazolam i lorazepam koji imaju dobro amnestičko i antikonvulzivno djelovanje. Neuromuskularni blokatori se mogu koristiti kao terapija kod refraktorno povišenog ICP-a, a udruženi su s povećanim rizikom za razvoj pneumonije, neuromuskularnih komplikacija i potencijalno produžavaju boravak u JIL-u. (Haddad i Arabi 2012)

TJELESNA TEMPERATURA

Hipotermija od $32^{\circ}C$ do $34^{\circ}C$ potencijalno djeluje protektivno na moždano tkivo i smanjuje vjerojatnost nastanka sekundarnih ozljeda mozga smanjujući metabolizam i time potrebu za kisikom i hranjivim tvarima pa je tkivo manje podložno oštećenjima u slučaju da dođe do određenog stupnja hipoperfuzije. Osim toga, primjenom hipotermije smanjuje se volumen krvi u mozgu i ICP, a CPP se povećava. U randomiziranom, kontroliranom istraživanju promatran je utjecaj hipotermije na ishod mjeren pomoću *Glasgow Outcome Scale* 3, 6 i 12 mjeseci nakon ozljede. Pacijenti su uvedeni u hipotermiju uglavnom 10 sati

nakon ozljede i održavani su na temperaturi 32°C do 33°C tijekom 24 sata, a nakon toga postepeno vraćani na temperaturu od 37°C do 38,5°C. Jedino statistički značajno poboljšanje u ishodu pronađeno je u skupini s GCS 5 do 7 nakon 3 i 6 mjeseci od ozljede (RR za loš ishod bio je 0,2; 95% CI 0,1 - 0,9). (Marion et al. 1997) Međutim, postoje randomizirane kontrolirane kliničke studije koje nisu dokazale postojanje boljeg ishoda u grupi koja je tretirana hipotermijom, za razliku od kontrolne grupe, čak ni u slučaju vrlo ranog snižavanja tjelesne temperature, 2,6h (SD; 1,2) do 35°C i 4,4h (SD; 1,5h) do 33°C. (Clifton et al. 2001) (Clifton et al. 2011) Pregledom literature, gdje su uzeta u obzir 23 istraživanja došlo se do zaključka da se hipotermija statistički značajno veže za smanjenje smrtnosti i učestalosti lošeg ishoda jedino u studijama lošije kvalitete, a kod onih visoke kvalitete nije pronađena veza hipotermije sa smanjenjem smrtnosti, ali rezultati također nisu bili statistički značajni. (Sydenham et al. 2009)

S obzirom na nedostatak dokaza koji podupiru rutinsku uporabu hipotermije, ona se treba koristiti u slučaju povišenog ICP-a refraktornog na druge oblike terapije. Povišena tjelesna temperatura se u svakom slučaju treba adekvatno suzbijati, zbog potencijalnog učinka na pogoršanje sekundarnih oštećenja mozga, a neinducirana hipotermija pri prijemu je povezana s povećanim mortalitetom (OR=2,9; 95%CI 1,3-6,7; $p < 0.013$). (Konstantinidis et al. 2011) U održavanju normotermije mogu se koristiti antipiretici, površinski uređaji za hlađenje ili endovaskularni kateteri.

KONTROLA EPILEPTIČKIH NAPADAJA

Ulogu u razvoju sekundarnih ozljeda mozga imaju i epileptički napadaji jer potencijalno povećavaju cerebralni protok krvi, ICP i metaboličke potrebe već oštećenog tkiva. Poseban oprez je potreban kod pojave epileptičkog statusa u uvjetima teške ozljede mozga jer može dovesti do smrtnog ishoda. Njihova učestalost u posttraumatskom razdoblju je u širokom rasponu od oko 4% do čak 53%, ovisno o istraživanju i težini ozljede, a učestalost unutar tjedan dana od ozljede se kreće od 2,1% do 16,9%, a nakon toga 1,9 do čak više od 30%. (Frey 2003) Kontinuiranim EEG monitoringom tijekom 14 dana nakon ozljede, konvulzivni i nekonvulzivni napadaji su se pojavili kod 22% pacijenata, a u više od polovice bili su nekonvulzivne prirode i bili su zabilježeni isključivo EEG monitoringom. (Vespa 1999) Postoje skupine pacijenata koje su pod nešto većim rizikom za razvoj ove komplikacije moždane ozljede, a to su pacijenti s napadajima nastalim ubrzo nakon ozljede (28%), s depresijom ulomaka lubanje (27%), subduralnim (24%) i epiduralnim (17%) hematonom, penetrantnom ozljedom (20%), GCS \leq 10 (20%) i kortikalnom kontuzijom (16%). (Temkin 2003)

Antikonvulzivna terapija smanjuje učestalost ranih napadaja, dakle onih koji nastaju unutar tjedan dana od traume, ali ne utječe na potencijalni kasniji razvoj epilepsije. Preporuča se

korištenje fenitoina, a alternativno u obzir dolaze valproati i levetiracetam. (Bullock et al. 2007) Profilaksa kasnih epileptičkih napadja, koji se razvijaju više od 7 dana nakon ozljede, se ne preporuča. Osim profilaktičke terapije, antikonvulzivi se koriste i pri pojavi konvulzija ili pri klinički nemanifestnim napadajima vidljivima samo na EEG-u.

GLUKOZA U KRVI

Hiperglikemija koja može nastati kao posljedica stresa kod teških ozljeda mozga, uzrokuje sekundarne ozljede i pogoršava ishod. (Jeremitsky et al. 2005) Patofiziološka podloga takve reakcije vjerojatno su hormonalni utjecaji molekula kao što su katekolamini, glukagon, korikosteroidi i somatotropin. Smatra se da povećana dostupnost glukoze u uvjetima djelomične ishemije dovodi do gomilanja produkata anaerobne glikolize laktata i vodikovih iona te snižavanja tkivnog pH, a intracelularna acidoza koja tada može nastati potencijalno pokreće procese koji vode staničnoj smrti. Glukoza je donor elektrona potreban da bi nastale molekule superoksidnih radikala koji doprinose staničnom oštećenju i smrti. (Suh et al. 2008) Moguće je i da moždane stanice u uvjetima traumatske ozljede nisu u mogućnosti metabolizirati glukozu oksidativnim procesima u mitohondrijima. (Rovlias i Kotsou 2000) Pacijenti s višim vrijednostima glukoze pri prijemu imaju lošiji ishod mjeren s *Glasgow Outcome Scale* nakon 18 dana, jednog mjeseca i jedne godine, ali su imali i inicijalno niži CGS, te manji porast bodova u GCS tijekom 18 dana. (Young et al. 1998) (Jeremitsky et al. 2005)

S lošim ishodima se povezuje i hipoglikemija koja je najčešće iatrogeno uzrokovana pokušajima da se razina glukoze u krvi što bolje kontrolira, odnosno da se spriječe epizode hiperglikemije. Tehnikom mikrodijalize se utvrdilo da stroga kontrola glikemije dovodi do neadekvatne koncentracije glukoze u moždanom tkivu i poremećaja njenog metabolizma, povećanog omjera laktat/piruvat i povećane razine glutamata bez povoljnog utjecaja na ishod. U studiji s 20 pacijenata u kojoj je analiziran 2131 nalaz mikrodijalize, stroga kontrola glikemije bila je definirana kao ona u kojoj se glukoza održavala na razinama od 4,4 - 6,7 mmol/L, a intermedijarna ona kod koje je glukoza u krvi bila 6,8 – 10 mmol/L. Proučavala se učestalost energetske krize, to jest učestalost koncentracije glukoze u moždanom tkivu <0,7 mmol/L te omjera laktat/piruvat >40, u jednoj i drugoj skupini. Stroga kontrola glikemije povezana s većom učestalošću energetske krize (25% vs. 17%, $p < 0.01$), a razine glukoze su bile niže kod pacijenata koji nisu preživjeli (0.46 ± 0.23 vs. 1.04 ± 0.56 mmol/L; $p < 0,05$). (Oddo et al. 2008) S obzirom na to, strogo održavanje razina glukoze u krvi kod pacijenata s teškom ozlijedom mozga nije preporučljivo. (Marion 2009)

KOAGULOPATIJE

Poremećaji koagulacije se kod pacijenata s traumatskom ozljedom mozga mogu javiti u obliku hemoragijske dijateze koja ima ulogu u povećanju zone krvarenja u moždanom tkivu ali i u obliku hiperkoagulabilnosti, odnosno generalizirane diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK). Poremećaji koagulacije posljedica su manjka trombocita ili faktora zgrušavanja zbog obilnog krvarenja ili potrošnje u sklopu DIK-a te otpuštanja tromboplastina i ostalih tkivnih faktora ozljeđenog mozga u cirkulaciju, a pogoršavaju se u acidozi, diluciji i hipotermiji. Treba misliti i na utjecaj terapije koju pacijent potencijalno uzima te lijekova, kao što su niskomolekularni ili nefrakcionirani heparin, koji se administriraju zbog rizika za razvoj duboke venske tromboze.

Smatra se da poremećaji koagulacije nastaju u 32,7% pacijenata nakon traumatske ozljede mozga, a povezani su s većim mortalitetom (OR=9; 95%CI: 7,3-11,6) te lošijim ishodom (OR= 36,3; 95%CI: 18,7-70,5). (Harhangi et al. 2007) Koagulopatija se veže i za veću vjerojatnost zatajenja jednog ili više organa i dulji boravak u bolnici. Progresija intrakranijalnog krvarenja nađena je u 80% pacijenata s koagulopatijom i 36% bez koagulopatije (p=0,0004), a nosi sa sobom 5 puta veće izgleda za smrtni ishod. (Allard et al. 2009)

Čimbenici koji se vežu za veću vjerojatnost njenog nastanka su GCS ≤ 8 , hipotenzija u ranoj fazi nakon ozljede, prehospitarna intravenska administracija ≥ 2000 mL tekućine te dob ≥ 75 godina. (Wafaisade et al. 2010) Koagulacijski parametri se trebaju izmjeriti svim pacijentima s teškom ozljedom mozga, a preporuča se održavanje INR-a ispod 1,4. U tu svrhu se koristi svježe smrznuta plazma, koncentrat protrombinskog kompleksa i vitamin K kod pacijenata koji uzimaju varfarin. Pripravci trombocita bi se trebali davati onda kada je indentificirana trombocitopenija $< 75000/\mu\text{L}$. Postoje naznake da bi rekombinantni faktor (rFVIIa) mogao omogućiti brzu korekciju koagulopatije kod ozljeda mozga i spriječiti rast hematoma, smanjiti mortalitet i poboljšati funkcionalni ishod iako to ne potvrđuju sva istraživanja. (Harhangi et al. 2008) Njegova potencijalna upotreba treba biti provedena s oprezom zbog mogućih tromboembolijskih komplikacija.

KORTIKOSTEROIDI

Terapija kortikosteroidima se ne preporuča kod traumatske ozljede mozga. U CRASH studiji, u usporedbi s placebom, grupa koja je dobivala kortikosteroide imala je statistički značajno povećan rizik za smrtni ishod nakon dva tjedna. Broj smrtnih ishoda bio je 1052 (21.1%) u tretiranoj skupini i 893 (17.9%) u kontrolnoj skupini (RR=1,18; 95%CI 1,09-1,27; p = 0,0001). Nakon šestomjesečnog praćenja te brojke su se povećale na 26% za tretiranu i 22% za kontrolnu skupinu uz RR=1,15. (Roberts et al. 2004) (Edwards et al. 2005)

NEUROPROTEKTIVNA TERAPIJA

Do sada nisu pronađena sredstva koja bi dokazano djelovala neuroprotektivno i spriječila sekundarna oštećenja, ali lijekovi koji se spominju u tom kontekstu su blokatori kalcijских kanala, inhibitori glutamata, antagonisti NMDA i lijekovi za uklanjanje slobodnih radikala. (Maas et al. 2008) Proučava se i djelovanje progesterona, magnezija, hiperbarične komore, ciklosporina. Citokolin u istraživanjima nije pokazao djelotvornost u poboljšavanju ishoda liječenja pacijenata s traumatskom ozljedom mozga, kao ni amantadin. Većina anestetika djeluje neuroprotektivno jer smanjuju tkivne metaboličke potrebe i povećavaju toleranciju ishemije, a propofol različitim mehanizmima smanjuje i koncentraciju glutamata u tkivu i njegove ekscitotoksične učinke. Smatra se da propofol ima i antioksidativna svojstva zbog posjedovanja fenolne skupine kao α -tokoferol (vitamin E) koji je inhibitor lipidne peroksidacije. (Adembri et al. 2007)

PROGNOZA ISHODA

Prognoza nakon teške ozlijede mozga ovisi o samoj težini ozlijede, osobitostima pacijenta, komplikacijama i sekundarnim ozljedama. Razumijevanje čimbenika koji utječu na prognozu su značajni jer upućuju na to gdje je potrebno staviti naglasak u terapiji da bi ishodi bili što bolji, mogu pomoći u kliničkom odlučivanju te u procjeni kvalitete zdravstvene skrbi. Ishod se najčešće objektivizira pomoću *Glasgow Outcome Scale* u kojoj postoje kategorije: smrt, perzistirajuće vegetativno stanje, teška onesposobljenost, umjerena onesposobljenost i dobar oporavak.

Čimbenici ishoda za koje se pretpostavlja da bi mogli imati značajnu ulogu su GCS pri prijemu, hipotenzija, abnormalnosti zabilježene na CT-u (subarahnoidalno krvarenje, pomak moždanih masa s obzirom na središnju liniju), povišen ICP, snižen CPP, zjenični poremećaji, dob, dodatne ekstrakranijalne ozljede, povišena tjelesna temperatura, hemoragijska dijateza. Jedan od najbitnijih čimbenika povezanih s ishodom svakako je arterijski krvni tlak, odnosno njegove vrijednosti <90 mmHg. Ta činjenica je još bitnija ako se uzme u obzir da se hipotenzija može uspješno tretirati i u prehospitalnim i hospitalnim uvjetima. CT nalaz koji je bitan u ovom kontekstu je pomak medijalne linije ≥ 5 mm, a ICP vrijednosti su značajne >15 mmHg. GCS kao pokazatelj težine ozljede povezan je s ishodom posebno kod vrijednosti koje su <8 i bitniji je čimbenik od pokazatelja ekstrakranijalnih ozljeda, primjerice ISS (Injury Severity Scale) skora. GCS ima još veći značaj kada je povezan s dobi >55 godina. Nedostatak zjeničnih refleksa također je bitan u prognozi, a postoje razlike u mišljenjima postoji li utjecaj spola, rase, alkoholne intoksikacije i potrebe za kranijektomijom u svrhu kontrole ICP-a. (Murthy et al. 2005) (Schreiber et al. 2002)

Tablica 2. Glasgow outcome scale

Bodovi	Ishod	Definicija
1	Smrt	-
2	Vegetativno stanje	Pacijent nije svjestan sebe niti okoline
3	Teška onesposobljenost	Ne može samostalno živjeti
4	Umjerena onesposobljenost	Može samostalno živjeti, ali se ne može vratiti poslu/obrazovanju
5	Blaga onesposobljenost	Može se vratiti poslu/obrazovanju

ZAKLJUČAK

Ozljede središnjeg živčanog sustava značajan su čimbenik morbiditeta i mortaliteta. Cerebrovaskularni inzulti značajni su zbog učestalosti, ali i posljedične onesposobljenosti, a traumatke ozljede često nastaju kod djece i radno aktivne populacije. Adekvatna kontrola intrakranijalnih i ekstrakranijalnih sekundarnih ozljeda ima veliku ulogu u poboljšanju ishoda u takvim slučajevima. Način vršenja nadzora i kontrole nad nekim od tih čimbenika još uvijek zahtjeva detaljnija, opsežnija i kvalitetnija klinička istraživanja da bi se mogle donijeti jasne preporuke za kliničku praksu, kako za prehospitalne uvjete, tako i za uvjete u jedinicama intenzivnog liječenja. Preporukama i smjernicama vođen pristup treba, u svakom slučaju, biti individualiziran s obzirom na obilježja pacijenta, njegove komorbiditete, dob te s obzirom na težinu i prirodu primarne ozljede.

Detaljnija istraživanja su potreba i za evaluaciju novijih dijagnostičkih metoda te za procjenu utjecaja njihove implementacije u kliničku praksu, odnosno, za određivanje utjecaja intervencija vođenih rezultatima takvih pretraga na ishod. U središtu intervencija i terapijskih postupaka trebaju biti hemodinamska stabilnost uz nadzor nad prometom tekućina i elektrolita, adekvatna mehanička ventilacija i održavanje urednog CPP-a.

Preduvjet dobre skrbi svakako su i periodični klinički pregledi te nadzor nad vitalnim funkcijama, gdje su u središtu arterijski krvni tlak, saturacija krvi kisikom, temperatura, kapnografija te niz metoda kojima se bilježe intrakranijalni parametri, između ostalog ICP i oksigenacija moždanog tkiva. Uz sve to, bitne su potporne mjere, adekvatna parenteralna i enteralna prehrana, spriječavanje razvoja dekubitalnih lezija i toaleta dišnih putova. Iznimno su bitne i mjere spječavanja infekcija s obzirom na velik broj ulaznih mjesta za infektivne agense gdje poseban problem predstavljaju umjetni materijali koji se koriste za potrebe dijagnostičkih i terapijskih postupaka.

ZAHVALE

Zahvaljujem se svom mentoru doc. dr. sc. Anti Sekuliću na izdvojenom vremenu, strpljivosti i spremnosti na suradnju u svakom trenutku. Zahvaljujem se svojim roditeljima, baki i bratu na razumijevanju, usmjeravanju i bezuvjetnoj podršci u svakom smislu tijekom cijelog školovanja te rodbini i prijateljima na koje sam u svakom trenutku mogla računati.

LITERATURA

1. Adembri C, Venturi L, Pellegrini-Giampietro DE (2007) Neuroprotective Effects of Propofol in Acute Cerebral Injury. *CNS Drug Reviews*; 13(3):333–351.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1527-3458.2007.00015.x/epdf>
2. Allard CB, Scarpelini S, Rhind SG, Baker AJ, Shek PN, Tien H, Fernando M, Tremblay L, Morrison LJ, Pinto R, Rizoli SB (2009) Abnormal Coagulation Tests Are Associated With Progression of Traumatic Intracranial Hemorrhage. *J Trauma*;67(5):959-967.
3. Badjatia N, Carney N, Crocco TJ, Fallat ME, Hennes HM, Jagoda AS, Jernigan S, Letarte PB, Lerner EB, Moriarty TM, Pons PT, Sasser S, Scalea T, Schleien CL, Wright DW (2008) Guidelines for prehospital management of traumatic brain injury 2nd edition. *Prehosp Emerg Care.*;12(1):1-52.
<http://informahealthcare.com/doi/full/10.1080/10903120701732052>
4. Bhargava D, Alalade A, Ellamushi H (2013) Mitigating effects of external ventricular drain usage in the management of severe head injury. *Acta Neurochir*;155:2129-2132.
http://www.researchgate.net/profile/Andrew_Maas/publication/257448475_Mitigating_effects_of_external_ventricular_drain_usage_in_the_management_of_severe_head_injury/links/00b4952bfdd0c8f357000000.pdf
5. Bouma GJ, Muizelaar JP, Bandoh K, Marmarou A (1992) Blood pressure and intracranial pressure-volume dynamics in severe head injury: relationship with cerebral blood flow. *J. Neurosurg*;77:15-19.
http://ether.stanford.edu/library/neuroanesthesia/SNACC%20Reading%20List%20articles/Bouma_Blood%20pressure%20and%20intracranial%20pressure%20volume.pdf
6. Bulger EM, May S, Brasel KJ, Schreiber M, Kerby JD, Tisherman SA, Newgard C, Slutsky A, Coimbra R, Emerson S, Minei JP, Bardarson B, Kudenchuk P, Baker A, Christenson J, Idris A, Davis D, Fabian TC, Aufderheide TP, Callaway C, Williams C, Banek J, Vaillancourt C, Heest R, Sopko G, Hata JS, Hoyt DB, ROC investigators (2010) Out-of-Hospital Hypertonic Resuscitation Following Severe Traumatic Brain Injury: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*;304(13):1455-1464.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3015143/>
7. Bullock MR, Bratton S, Carney N, Chesnut RM, Coplin W, Ghajar J, Clifton GL, McConnell Hammond FF, Harris OA, Härtl R, Maas AIR, Manley GT, Marion DW, Narayan RK, Nemecek A, Newell DW, Pitts LH, Rosenthal G, Rosner MJ, Schouten J, Servedei F, Shutter LA, Stocchetti N, Timmons SD, Ullman JS, Videtta W, Walters BC, Wilberger JE, Wright DW (2007) Guidelines for the Management of Severe

Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*;24(1):1-106.

https://www.braintrauma.org/pdf/protected/Guidelines_Management_2007w_bookmarks.pdf

8. Bunn F, Roberts IG, Tasker R, Trivedi D (2008) Hypertonic versus near isotonic crystalloid for fluid resuscitation in critically ill patients (Review). *Cochrane Database Syst Rev.*;(3): DOI:10.1002/14651858.CD002045.pub2
9. Chefer VI, Thompson AC, Zapata A, Shippenberg TS (2010) Overview of Brain Microdialysis. *Curr Protoc Neurosci.*;DOI:10.1002/0471142301.ns0701s47
10. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, Levin HS (2002) Fluid thresholds and outcome from severe brain injury. *Crit Care Med*;30(4):739-745.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11940738>
11. Clifton GL, Miller E, Choi SC, Levin H, McCauley S, Smith KR, Muizelaar P, Wagner FC, Marion DW, Luerssen TG, Chesnut RM, Schwartz M (2002) Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med*;344(8):556-563.
<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM200102223440803>
12. Clifton GL, Valadka A, Zygun D, Coffey CS, Drever P, Fourwinds S, Janis LS, Wilde E, Taylor P, Harshman K, Conley A, Puccio A, Levin HS, McCauley SR (2011) Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia II): a randomised trial. *Lancet Neurol.*;10(2):131-139.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3628679/>
13. Coles JP, Minhas PS, Fryer TD, Smielewski P, Aigbirihio F, Donovan T, Downey SP, Williams G, Chatfield D, Matthews JC, Gupta AK, Carpenter TA, Clark JC, Pickard JD, Menon DK (2002) Effect of hyperventilation on cerebral blood flow in traumatic head injury: Clinical relevance and monitoring correlates. *Crit Care Med*;30(9):1950-1959. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352026>
14. Cooper JD, Myles PS, McDermott FT, Murray LJ, Laidlaw J, Cooper G, Tremayne AB, Bernard SS, Ponsford J (2004) Prehospital Hypertonic Saline Resuscitation of Patients With Hypotension and Severe Traumatic Brain Injury. A Randomized Controlled Trial. *JAMA*;291(11):1350-1357.
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=198369>
15. Cooper JD, Rosenfeld JV, Murray L, Arabi YM, Davies AR, D'Urso P, Kossmann T, Ponsford J, Seppelt I, Reilly P, Wolfe R (2011) Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *N Engl J Med.*;364(16):1493-502.
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1102077#t=article>
16. Edwards P, Arango M, Balica L, Cottingham R, El-Sayed H, Farrell B, Fernandes J, Gogichaisvili T, Golden N, Hartzenberg B, Husain M, Ulloa MI, Jerbi Z, Khamis H, Komolafe E, Laloë V, Lomas G, Ludwig S, Mazairac G, Muñoz Sánchez Mde L, Nasi

- L, Ollidashi F, Plunkett P, Roberts I, Sandercock P, Shakur H, Soler C, Stocker R, Svoboda P, Trenkler S, Venkataramana NK, Wasserberg J, Yates D, Yutthakasemsunt S; CRASH trial collaborators. (2005) Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury—outcomes at 6 months. *Lancet*;365:1957–59. http://ac.els-cdn.com/S014067360566552X/1-s2.0-S014067360566552X-main.pdf?_tid=61b67eb2-fa80-11e4-8120-0000aacb361&acdnat=1431639183_41e326f2a448cdfbf83ff59bf77e4911
17. Cruz J (1998) The first decade of continuous monitoring of jugular bulb oxyhemoglobin saturation: Management strategies and clinical outcome. *Crit Care Med*;26(2):344-351. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9468174>
 18. Cunningham AS, Salvador R, Coles JP, Chatfield DA, Bradley PG, Johnston AJ, Steiner LA, Fryer TD, Aigbirhio FI, Smielewski P, Williams GB, Carpenter TA, Gillard JH, Pickard JD, Menon DK (2005) Physiological thresholds for irreversible tissue damage in contusional regions following traumatic brain injury. *Brain*;128:1931–1942. <http://brain.oxfordjournals.org/content/brain/128/8/1931.full.pdf?ck=nck>
 19. Davis DP, Hoyt DB, Ochs M, Fortlage DBA, Holbrook T, Marshall LK, Lawrence K, Rosen P (2003) The Effect of Paramedic Rapid Sequence Intubation on Outcome in Patients with Severe Traumatic Brain Injury. *J Trauma*;54(3):444-453. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12634522>
 20. Eker C, Asgeirsson B, Grande PO, Schalen W, Nordstrom CH (1998) Improved outcome after severe head injury with a new therapy based on principles for brain volume regulation and preserved microcirculation. *Crit Care Med*.;26(11):1881-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9824083>
 21. Eisenberg HM, Frankowski RF, Contant CF, Marshal LF, Walker MD (1988) High-dose barbiturate control of elevated intracranial pressure in patients with severe head injury. *J Neurosurg*;69:15-23. http://ether.stanford.edu/library/neuroanesthesia/SNACC%20Reading%20List%20articles/Eisenberg_High-dose%20barbiturate%20control%20of.pdf
 22. Elf K, Nilsson P, Ronne-Engström E, Howells T, Enblad P (2005) Cerebral Perfusion Pressure between 50 and 60 mm Hg May Be Beneficial in Head-injured Patients: A Computerized Secondary Insult Monitoring Study. *Neurosurgery*;56(5):962-971. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15854244>
 23. Escobedo LVS, Habboushe J, Kaafarani H, Velmahos G, Shah K, Lee J (2013) Traumatic brain injury: A case-based review. *World J Emerg Med*;4(4):252-259. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4129904/>

24. Flower O, Hellings S (2012) Sedation in Traumatic Brain Injury. *Emergency Medicine International* Volume 2012; doi:10.1155/2012/637171
25. Frey LC (2003) Epidemiology of Posttraumatic Epilepsy: A Critical Review. *Epilepsia*;44(10):11–17. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1528-1157.44.s10.4.x/full>
26. Giacino JT, Whyte J, Bagiella E, Kalmar K, Childs N, Khademi A, Eifert B, Long D, Katz DI, Cho S, Yablon SA, Luther M, Hammond FM, Nordenbo A, Novak P, Mercer W, Maurer-Karattup P, Sherer M (2012) Placebo-Controlled Trial of Amantadine for Severe Traumatic Brain Injury. *N Engl J Med*;366:819-26. <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1102609>
27. Goodman JC, Robertson CS (2009) Microdialysis: Is it ready for prime time? *Curr Opin Crit Care*;15(2):110-117. DOI:10.1097/MCC.0b013e328325d142
28. Gopinath SP, Robertson CS, Contant CF, Hayes C, Feldman Z, Narayan RK, Grossman RG (1994) Jugular venous desaturation and outcome after head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;57:717-723. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1072976/>
29. Grände PO, Asgeirsson B, Nordström CH (2002) Volume-targeted therapy of increased intracranial pressure: the Lund concept unifies surgical and non-surgical treatments. *Acta Anaesthesiol Scand.*;46:929-941. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1034/j.1399-6576.2002.460802.x/full>
30. Griesdale DE, Sekhon MS, Menon DK, Lavinio A, Donnelly J, Robba C, Sekhon IS, Taylor A, Henderson WR, Turgeon AF, Gupta AK (2014) Hemoglobin Area and Time Index Above 90 g/L are Associated with Improved 6-Month Functional Outcomes in Patients with Severe Traumatic Brain Injury. *Neurocrit Care*; DOI 10.1007/s12028-014-0096-3
31. Haddad SH, Arabi YM (2012) Critical care management of severe traumatic brain injury in adults. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.*;20:12. <http://www.sjtem.com/content/20/1/12>
32. Harhangi BS, Kompanje EJO, Leebeek FWG, Maas AIR (2008) Coagulation disorders after traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)*;150:165–175. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18166989>
33. Hawthorne C, Piper I (2014) Monitoring of Intracranial Pressure in Patients with Traumatic Brain Injury. *Front Neurol.*;5:121 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4100218/>
34. Helm M, Hauke J, Lampl L (2002) A prospective study of the quality of pre-hospital emergency ventilation in patients with severe head injury. *Br J Anaesth*;88(3):345-349. <http://bj.oxfordjournals.org/content/88/3/345.long>

35. Hinson HE, Rowell S, Schreiber M (2015) Clinical evidence of inflammation driving secondary brain injury: A systematic review. *J Trauma Acute Care Surg.*; 78(1):184–191. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4297199/>
36. Jaeger M, Dengl M, Meixensberger J, Schuhmann M (2010) Effects of cerebrovascular pressure reactivity-guided optimization of cerebral perfusion pressure on brain tissue oxygenation after traumatic brain injury. *Crit Care Med*;38(5):1343-1347. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20154598>
37. Jeremitsky E, Omert LA, Dunham CM, Wilberger J, Rodriguez A (2005) The Impact of Hyperglycemia on Patients With Severe Brain Injury. *J Trauma*;58(1):47-50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15674149>
38. Konstantinidis A, Inaba K, Dubose J, Barmparas G, Talving P, David JS, Lam L, Demetriades D (2011) The impact of nontherapeutic hypothermia on outcomes after severe traumatic brain injury. *J Trauma.*;71(6):1627-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21537207>
39. Kossmann T, Stahel PF, Lenzlinger FM, Redl H, Dubs RW, Trentz O, Schlag G, Morganti-Kossmann MC (1997) Interleukin-8 Released into the Cerebrospinal Fluid After Brain Injury Is Associated with Blood-Brain Barrier Dysfunction and Nerve Growth Factor Production. *J Cereb Blood Flow Metab.*;17:280-289. <http://www.nature.com/jcbfm/journal/v17/n3/full/9590203a.html>
40. Kamel H, Navi BB, Nakagawa K, Hemphill JC, Ko NU (2011) Hypertonic saline versus mannitol for the treatment of elevated intracranial pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care Med.*;39(3):554-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21242790>
41. Krejza J, Mariak Z, Szydlak JP, Lewko J, Ustymowicz A (1999) Transcranial Color Doppler Sonography of Basal Cerebral Arteries in 182 Healthy Subjects: Age and Sex Variability and Normal Reference Values. *AJR Am J Roentgenol*;172:213-218. <http://www.ajronline.org/doi/pdf/10.2214/ajr.172.1.9888770>
42. Lavinio A, Menon DK (2011) Intracranial pressure: why we monitor it, how to monitor it, what to do with the number and what's the future? *Curr Opin Anaesthesiol.*;24(2):117-123. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21293261>
43. Leal-Noval SR, Muñoz-Gómez M, Murillo-Cabezas F (2008) Optimal hemoglobin concentration in patients with subarachnoid hemorrhage, acute ischemic stroke and traumatic brain injury. *Curr Opin Crit Care.*;14(2):156-162. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18388677>
44. Lee SK, Goh JPS (2010) Neuromonitoring for Traumatic Brain Injury in Neurosurgical Intensive Care. *Proceedings of Singapore Healthcare*;19(4):319-333.

http://www.singhealthacademy.edu.sg/Documents/Publications/Vol19No42010/07_Neuromonitoring.pdf

45. Lewis S, Myburgh JA, Thornton EL, Reilly PL (1996) Cerebral oxygenation monitoring by near-infrared spectroscopy is not clinically useful in patients with severe closed-head injury: A comparison with jugular venous bulb oximetry. *Crit Care Med*;24(8):1334-1338. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8706488>
46. Maas AIR, Stocchetti N, Bullock R (2008) Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol*.;7:728–41. http://ac.els-cdn.com/S1474442208701649/1-s2.0-S1474442208701649-main.pdf?_tid=27b9ee24-fa85-11e4-b5c9-00000aab0f6b&acdnat=1431641233_1a20f7340230f597fdb6e4ae20c31f37
47. Maas AIR (2013) Mitigating effects of external ventricular drain usage in the management of severe head injury. *Acta Neurochir*; 155:1343-1344. http://www.researchgate.net/profile/Andrew_Maas/publication/257448475_Mitigating_effects_of_external_ventricular_drain_usage_in_the_management_of_severe_head_injury/links/00b4952bfdd0c8f357000000.pdf
48. Maloney-Wilensky E, Gracias V, Itkin A, Hoffman KMS, Bloom S, Yang W, Christian S, LeRoux P (2009) Brain tissue oxygen and outcome after severe traumatic brain injury: A systematic review. *Crit Care Med*.;37(6):2057-2063. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19384213>
49. Manley G, Knudson MM, Morabito D, Damron S, Erickson V, Pitts L (2001) Hypotension, Hypoxia, and Head Injury Frequency, Duration, and Consequences. *Arch Surg*.;136(10):1118-1123. <http://archsurg.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=392263>
50. Marion DW, Penrod L, Kelsey S, Obrist WD, Kochanek PM, Palmer AM, Wisniewski SR, Dekonsky ST (1997) Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med*.;336:540-546. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199702203360803#t=article>
51. Marion DW (2009) Optimum serum glucose levels for patients with severe traumatic brain injury. *F1000 Med Rep*.;1:42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2924725/>
52. Mascia L, Zvala E, Bosma K, Pasero D, Decaroli D, Andrews P, Isnardi D, Davi A, Arguis MJ, Berardino M, Ducati A (2007) High tidal volume is associated with the development of acute lung injury after severe brain injury: An international observational study. *Crit Care Med*.;35(8):1815-1820. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17568331>
53. Meier M, Béchir M, Silke L, Sommerfeld J, Keel M, Steiger P, Stocker R, Stover JF (2008) Differential temporal profile of lowered blood glucose levels (3.5 to 6.5 mmol/l

- versus 5 to 8 mmol/l) in patients with severe traumatic brain injury *Critical Care*;12(4):R98. <http://ccforum.com/content/12/4/r98>
54. Maier B, Lefering R, Lehnert M, Helmut LL, Wolf IS, Edmund NA, Marzi I (2007) Early versus late onset of multiple organ failure is associated with differing patterns of plasma cytokine biomarker expression and outcome after severe trauma. *Shock*;28(6):668-674. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18092384>
 55. Miller JD (1993) Head injury. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*;56:440-447. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1014997/pdf/jnnpsyc00478-0008.pdf>
 56. Moppett IK, Mahajan RP (2004) Transcranial Doppler ultrasonography in anaesthesia and intensive care. *Br J Anaesth.*;93(5):710-24. <http://bj.oxfordjournals.org/content/93/5/710.long>
 57. Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD, Kontos HA, Choi SC, Becker DP, Gruemer H, Young HF (1991) Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J Neurosurg.*;75(5):731-9. http://ether.stanford.edu/library/neuroanesthesia/SNACC%20Reading%20List%20articles/Muizelaar_Adverse%20effects%20of%20prolonged%20hyperventilation.pdf
 58. Murray GD, Butcher I, McHugh GS, Lu J, Mushkudiani NA, Maas AI, Marmarou A, Steyerberg EW (2007) Multivariable prognostic analysis in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma.*;24(2):329-37. http://www.researchgate.net/profile/Ewout_Steyerberg/publication/6431321_Multivariable_prognostic_analysis_in_traumatic_brain_injury_results_from_the_IMPACT_study/links/02bfe512a0aa26d5f7000000.pdf
 59. Murthy TVSP, Bhatia P, Sandhu K, Prabhakar T, Gogna RL (2005) Secondary Brain Injury: Prevention and Intensive Care Management. *Indian Journal of Neurotrauma*;2(1):7-12. <http://medind.nic.in/icf/t05/i1/icft05i1p7.pdf>
 60. Myburgh J, Cooper DJ, Finfer S, Bellomo R, Norton R, Bishop N, Kai Lo S, Vallance S (2007) Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med.*;357(9):874-84. <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa067514>
 61. Nangunoori R, Maloney-Wilensky E, Stiefel M, Park S, Andrew Kofke W, Levine JM, Yang W, Le Roux PD (2012) Brain tissue oxygen-based therapy and outcome after severe traumatic brain injury: a systematic literature review. *Neurocrit Care.*;17(1):131-8. doi: 10.1007/s12028-011-9621-9. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12028-011-9621-9>

62. Nordström CH (2005) Physiological and biochemical principles underlying volume-targeted therapy--the "Lund concept". *Neurocrit Care.*;2(1):83-95.
<http://link.springer.com/article/10.1385%2FNC%3A2%3A1%3A083>
63. Oddo M, Schmidt M, Carrera E, Badjatia N, Connolly ES, Presciutti M, Ostapkovich ND, Levine JM, Le Roux P, Mayer SA (2008) Impact of tight glycemic control on cerebral glucose metabolism after severe brain injury: A microdialysis study. *Crit Care Med*;36(12): 3233-3238. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18936695>
64. Oddo M, Levine JM, Kumar M, Iglesias K, Frangos S, Maloney-Wilensky E, Le Roux PD (2012) Anemia and brain oxygen after severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med.*;38(9):1497-504. <http://link.springer.com/article/10.1007/s00134-012-2593-1/fulltext.html>
65. Perkins ZB, Wittenberg MD, Nevin D, Lockey DJ, O'Brien B (2013) The relationship between head injury severity and hemodynamic response to tracheal intubation. *J Trauma Acute Care Surg.*;74(4):1074-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23511147>
66. Ract C, Vigué B (2001) Comparison of the cerebral effects of dopamine and norepinephrine in severely head-injured patients. *Intensive Care Med.*;27(1):101-6.
http://download-v2.springer.com/static/pdf/341/art%253A10.1007%252Fs001340000754.pdf?token2=exp=1431676582~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F341%2Fart%25253A10.1007%25252Fs001340000754.pdf*~hmac=6b887d4d65b964f0af3e8d933812c536053a765286690ac9b0dbd6b463aa3274
67. Roberts I, Yates D, Sandercock P, Farrell B, Wasserberg J, Lomas G, Cottingham R, Svoboda P, Brayley N, Mazairac G, Laloë V, Muñoz-Sánchez A, Arango M, Hartzenberg B, Khamis H, Yutthakasemsunt S, Komolafe E, Oildashi F, Yadav Y, Murillo-Cabezas F, Shakur H, Edwards P; CRASH trial collaborators (2004) Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet*;364:1321–28. http://ac.els-cdn.com/S0140673604171882/1-s2.0-S0140673604171882-main.pdf?_tid=56c777a4-fa80-11e4-9aeb-0000aacb362&acdnat=1431639164_9fae62792cf6e4ba5362261158861567
68. Robertson CS, Valadka AB, Hannay HJ, Contant CF, Gopinath SP, Cormio M, Uzura M, Grossman RG (1999) Prevention of secondary ischemic insults after severe head injury. *Crit Care Med.*;27(10):2086-95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10548187>
69. Ropper AH (2012) Hyperosmolar therapy for raised intracranial pressure. *N Engl J Med.*;367(8):746-52. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMct1206321>

70. Rossaint J, Rossaint R, Weis J, Fries M, Rex S, Coburn M (2009) Propofol: neuroprotection in an in vitro model of traumatic brain injury. *Crit Care.*;13(2): R61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2689510/>
71. Rotim K (2006) *Neurotraumatologija*. Zagreb: Medicinska naklada.
72. Rovlias A, Kotsou S (2006) The influence of hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head injury. *Neurosurgery.*;46(2):335-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10690722>
73. Sakowitz OW, Stover JF, Sarrafzadeh AS, Unterberg AW, Kiening KL (2007) Effects of mannitol bolus administration on intracranial pressure, cerebral extracellular metabolites, and tissue oxygenation in severely head-injured patients. *J Trauma.*;62(2):292-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17297315>
74. Salim A, Hadjizacharia P, DuBose J, Brown C, Inaba K, Chan L, Margulies DR (2008) Role of anemia in traumatic brain injury. *J Am Coll Surg.*;207(3):398-406. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1072751508003220>
75. van Santbrink H, Schouten JW, Steyerberg EW, Avezaat CJ, Maas AI (2002) Serial transcranial Doppler measurements in traumatic brain injury with special focus on the early posttraumatic period. *Acta Neurochir (Wien).*;144(11):1141-9. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00701-002-1012-8>
76. Schreiber MA, Aoki N, Scott BG, Beck JR (2002) Determinants of mortality in patients with severe blunt head injury. *Arch Surg.*;137(3):285-90. <http://archsurg.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=212202>
77. Sekhon MS, McLean N, Henderson WR, Chittock DR, Griesdale DE (2012) Association of hemoglobin concentration and mortality in critically ill patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care.*;16(4):R128. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3580711/>
78. Shafi S, Diaz-Arrastia R, Madden C, Gentilello L (2008) Intracranial pressure monitoring in brain-injured patients is associated with worsening of survival. *J Trauma.*;64(2):335-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18301195>
79. Sharma D, Vavilala MS (2011) Lund concept for the management of traumatic brain injury: a physiological principle awaiting stronger evidence. *J Neurosurg Anesthesiol.*;23(4):363-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21908990>
80. Schierhout G, Roberts I (2000) Hyperventilation therapy for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev.*; (2) DOI:10.1002/14651858.CD000566
81. Shiozaki T, Hayakata T, Tasaki O, Hosotubo H, Fujita K, Mouri T, Tajima G, Kajino K, Nakae H, Tanaka H, Shimazu T, Sugimoto H (2005) Cerebrospinal fluid concentrations of anti-inflammatory mediators in early-phase severe traumatic brain injury. *Shock*;23(5):406-410. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4297199/>

82. Soldatos T, Karakitsos D, Chatzimichail K, Papathanasiou M, Gouliamos A, Karabinis A (2008) Optic nerve sonography in the diagnostic evaluation of adult brain injury. *Crit Care.*; 12(3): R67. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2481450/>
83. Sookplung P, Siriussawakul A, Malakouti A, Sharma D, Wang J, Souter MJ, Chesnut RM, Vavilala MS (2011) Vasopressor Use and Effect on Blood Pressure After Severe Adult Traumatic Brain Injury. *Neurocrit Care.*;15(1):46–54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3133822/>
84. Steiger HJ, Aaslid R, Stooss R, Seiler RW (1994) Transcranial Doppler monitoring in head injury: relations between type of injury, flow velocities, vasoreactivity, and outcome. *Neurosurgery.*;34(1):79-85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7907170>
85. Steiner LA, Johnston AJ, Czosnyka M, Chatfield DA, Salvador R, Coles JP, Gupta AK, Pickard JD, Menon DK (2004) Direct comparison of cerebrovascular effects of norepinephrine and dopamine in head-injured patients. *Crit Care Med.*;32(4):1049-54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15071400>
86. Steiner LA, Andrews PJ (2006) Monitoring the injured brain: ICP and CBF. *Br J Anaesth.*;97(1):26-38. <http://bjaoxfordjournals.org/content/97/1/26.long>
87. Stover JF (2011) Actual evidence for neuromonitoring-guided intensive care following severe traumatic brain injury. *Swiss Med Wkly.*;141:w13245. DOI:10.4414/smw.2011.13245
88. Strandvik GF (2009) Hypertonic saline in critical care: a review of the literature and guidelines for use in hypotensive states and raised intracranial pressure. *Anaesthesia.*;64(9):990-1003. DOI:10.1111/j.1365-2044.2009.05986.x.
89. Suh SW, Shin BS, Ma H, Van Hoecke M, Brennan AM, Yenari MA, Swanson RA (2008) Glucose and NADPH oxidase drive neuronal superoxide formation in stroke. *Ann Neurol.*; 64(6):654–663. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4304737/>
90. Sydenham E, Roberts I, Alderson P (2009) Hypothermia for traumatic head injury. *Cochrane Database Syst Rev.*; (2):CD001048. DOI:10.1002/14651858.CD001048.pub4.
91. Temkin NR (2003) Risk factors for posttraumatic seizures in adults. *Epilepsia.*;44(10):18-20. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1528-1157.44.s10.6.x/full>
92. Tisdall MM, Smith M (2007) Multimodal monitoring in traumatic brain injury: current status and future directions. *Br J Anaesth.*;99(1):61-7. <http://bjaoxfordjournals.org/content/99/1/61.long>
93. Treggiari MM, Schutz N, Yanez ND, Romand JA (2007) Role of intracranial pressure values and patterns in predicting outcome in traumatic brain injury: a systematic

review. *Neurocrit Care.*;6(2):104-12.

<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12028-007-0012-1>

94. Vespa P, Boonyaputthikul R, McArthur DL, Miller C, Etchepare M, Bergsneider M, Glenn T, Martin N, Hovda D (2006) Intensive insulin therapy reduces microdialysis glucose values without altering glucose utilization or improving the lactate/pyruvate ratio after traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2006 Mar;34(3):850-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16505665>
95. Vespa P, Nuwer MR, Nenov V, Ronne-Engstrom E, Hovda DA, Bergsneider M, Kelly DF, Martin NA, Becker DP (1999) Increased incidence and impact of nonconvulsive and convulsive seizures after traumatic brain injury as detected by continuous electroencephalographic monitoring. *J Neurosurg.*;91(5):750–760.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4347935/>
96. Vialet R, Albanèse J, Thomachot L, Antonini F, Bourgouin A, Alliez B, Martin C (2003) Isovolume hypertonic solutes (sodium chloride or mannitol) in the treatment of refractory posttraumatic intracranial hypertension: 2 mL/kg 7.5% saline is more effective than 2 mL/kg 20% mannitol. *Crit Care Med.*;31(6):1683-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12794404>
97. Vilke A, Bilskienė D, Šaferis V, Gedminas M, Bieliauskaitė D, Tamašauskas A, Macas A (2014) Predictive value of early near-infrared spectroscopy monitoring of patients with traumatic brain injury. *Medicina (Kaunas).*;50(5):263-8.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1010660X14000871>
98. Wafaisade A, Lefering R, Tjardes T, Wutzler S, Simanski C, Paffrath T, Fischer P, Bouillon B, Maegele M (2010) Acute coagulopathy in isolated blunt traumatic brain injury. *Neurocrit Care.*;12(2):211-9. <http://link.springer.com/article/10.1007/s12028-009-9281-1/fulltext.html>
99. Wahlström MR, Olivecrona M, Ahlm C, Bengtsson A, Koskinen LOD, Naredi, Hultin M (2014) Effects of prostacyclin on the early inflammatory response in patients with traumatic brain injury—a randomised clinical study. *Springerplus.*;3: 98.
DOI:10.1186/2193-1801-3-98
100. Ward KR, Yealy DM (1998) End-tidal carbon dioxide monitoring in emergency medicine, Part 1: Basic principles. *Acad Emerg Med.*;5(6):628-36.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1553-2712.1998.tb02473.x/epdf>
101. Ward KR, Yealy DM (1998) End-tidal carbon dioxide monitoring in emergency medicine, Part 2: Clinical applications. *Acad Emerg Med.*;5(6):637-46.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1553-2712.1998.tb02474.x/epdf>
102. Werner C, Engelhard K (2007) Pathophysiology of traumatic brain injury. *Br J Anaesth.*; 99:4–9. <http://bjaoxfordjournals.org/content/99/1/4.full.pdf+html>

103. Yosefy C, Hay E, Nasri Y, Magen E, Reisin L (2004) End tidal carbon dioxide as a predictor of the arterial PCO₂ in the emergency department setting. *Emerg Med J*;21:557–559. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1726446/>
104. Young B, Ott L, Dempsey R, Haack D, Tibbs P (1989) Relationship between admission hyperglycemia and neurologic outcome of severely brain-injured patients. *Ann Surg.*;210(4):466-72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1357925/>

ŽIVOTOPIS

Rođena sam 03.12.1990. godine u Banja Luki, Bosna i Hercegovina. Osovnu školu i opću gimnaziju sam pohađala u Zadru. Medicinski faklutet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2009. godine. Bila sam demonstrator na Katedri za internu medicinu i član sam studentske pedijatrijske sekcije. Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom.