

Diferencijalna dijagnoza poremećaja svijesti

Mudrovčić, Monika

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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:105:208175>

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

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



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Monika Mudrovčić

Diferencijalna dijagnoza poremećaja svijesti

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za Neurologiju Kliničkog bolničkog centra „Zagreb“ pod vodstvom doc. dr. sc. Željke Petelin Gadže i predan je na ocjenjivanje u akademskoj godini 2015./2016.

SADRŽAJ

3. UVOD	1
3.1. Na što mislimo kad kažemo „svijest“?	1
3.2. Funkcionalna neuroanatomija svijesti	3
3.2.1. Ascendentni retikularni aktivacijski sustav	3
3.2.2. Diencefalon	5
3.2.3. Moždana kora i neuralni korelati svjesnosti	7
3.3. Osnovna podjela poremećaja svijesti	8
4. KLINIČKA PROCJENA BOLESNIKA S POREMEĆAJEM SVIJESTI.....	10
4.1. Razine svijesti.....	10
4.1.1. Osnovna procjena razine svijesti	10
4.1.2. Opisivavanje svijesti pomoću ljestvica.....	12
4.2. Anamneza i pregled bolesnika s poremećajem svijesti	15
4.2.1. Anamneza	15
4.2.2. Fizikalni pregled	16
4.2.3. Neurološki pregled komatoznog bolesnika.....	18
4.3. Dijagnostička obrada pacijenta s poremećajem svijesti	24
4.3.1. Laboratorijske pretrage	24
4.3.2. Neuroimaging	25
4.3.3. Elektroencefalografija.....	26
5. UZROCI SNIŽENE RAZINE SVIJESTI	28
5.1. Strukturalni uzroci poremećaja svijesti	28
5.1.1. Kompresivne lezije kao uzrok poremećaja svijesti.....	28
5.1.2. Destruktivne lezije kao uzrok poremećaja svijesti.....	33
5.2. Metabolički uzroci poremećaja svijesti	35
5.3. Psihogeni uzroci poremećaja svijesti	37

6. PAROKSIZMALNI POREMEĆAJI SVIJESTI	39
6.1. Pristup bolesniku s paroksizmalnim poremećajem svijesti	39
6.2. Prvi epileptični napadaj	41
7. PROTRAHIRANA STANJA SNIŽENE SVIJESTI.....	43
7.1. Vegetativno stanje	43
7.2. Minimalno svjesno stanje (<i>Minimally conscious state, MCS</i>).....	45
7.3. <i>Locked-in</i> sindrom	46
8. MOŽDANA SMRT.....	47
9. LITERATURA.....	49
10. ŽIVOTOPIS	59

1. SAŽETAK

Brojna stanja u medicini, od hipoglikemije do traumatskih intrakranijskih krvarenja, kao vodeći simptom imaju promijenjenu svijest. Ta razdoblja promijenjene svijesti mogu trajati od nekoliko sekunda (primjerice, u sinkopi) do nekoliko dana i tjedana, pa sve do toga da pojedini pacijenti čitav život provedu s protrahiranim poremećajima svijesti kao što su minimalno svjesno stanje (*minimally conscious state*, MCS) ili perzistentno vegetativno stanje (PVS). Kako su napreci u medicinskoj znanosti i tehnologiji omogućili dulje preživljenje pacijenata u stanjima poremećene svijesti, svakim danom raste na važnosti problem njihovog međusobnost razlikovanja i ranog prepoznavanja njihovih uzroka.

Osnova za uspostavljanje ispravne dijagnoze poremećaja svijesti je, možda više nego li igdje drugdje u kliničkoj neurologiji, dobro poznavanje neuroanatomije i dobra vještina primjene tog znanja na ispitivanje neurološkog statusa. Ascendentni retikularni aktivacijski sustav (ARAS) moždanog debla, koji sadrži glavne strukture za regulaciju budnosti i spavanja, smješten je blizu jezgara čija se funkcija može klinički ispitati čak i u pacijenata bez svijesti, što omogućuje lokalizaciju potencijalne strukturalne lezije i procjenu štete. Radiološke, laboratorijske i elektrofiziološke pretrage služe daljnjem prepoznavanju različitih uzroka poremećaja svijesti. Ovaj rad ima za cilj dati kratak pregled tih uzroka, patofiziologije oštećenja koja stvaraju i specifičnosti u njihovoj manifestaciji na osnovi kojih se mogu razlikovati. Utvrđivanje potpunog prestanka moždane aktivnosti, poznatog kao moždana smrt, je također svakim danom sve relevantnije pitanje, a od posebne je važnosti u transplantacijskoj medicini.

Ključne riječi: svijest, koma, ascendentni retikularni aktivacijski sustav, moždana smrt

2. SUMMARY

A wide spectrum of disorders, ranging from intracranial hemorrhage to hypoglycemia, present with impaired consciousness as a leading symptom. The duration of these periods of impaired consciousness varies from less than a minute (for example, in syncope) to days and weeks at a time, with certain patients confined to a lifetime of disordered consciousness in states such as minimally conscious state (MCS) and persistent vegetative state (PVS). As improvements in medical science and technology increase the survival of patients in states of impaired consciousness, the problem of properly differentiating between these states and recognizing their causes early on steadily grows in importance.

The basis for establishing a correct diagnosis of these disorders is, perhaps even more so than in other areas of clinical neurology, a strong grasp of neuroanatomy and its skillful application in the neurological examination. The ascending reticular activating system (ARAS) of the brainstem, the main pathway regulating wakefulness and sleep, lies in close proximity to certain nuclei whose function can be clinically tested even in unconscious patients, allowing for localization of a potential focal lesion and assessment of damage. Neuroimaging, laboratory testing and electrophysiological studies can further identify different levels and causes of consciousness disorders. This paper aims to review these potential causes, the pathophysiology of the damage they cause and the specificities in their manifestation that can be used to differentiate between them. Determining the complete absence of brain activity, also known as “brain death”, is an increasingly important issue, especially relevant in transplantation medicine.

Keywords: consciousness, coma, ascending reticular activating system, brain death

3. UVOD

3.1. Na što mislimo kad kažemo „svijest“?

Koja je priroda svijesti? Kako je definirati? Može li se kategorizirati i kvantificirati? To su pitanja koja stoljećima zaokupljaju mislioce iz različitih područja ljudske djelatnosti. Ispočetka su se njima pretežno bavili filozofi, a otkad poznajemo metode za istraživanje neuralnih korelata uma koje su uvjetovale procvat neuroznanosti, ta pitanja sve više zadiru u domenu prirodne znanosti.^{1,2} Svijest je uvijek bila u sferi interesa liječnika kliničara zbog velikog broja bolesti i stanja koja se prezentiraju poremećajima svijesti, ali precizno određivanje svijesti postalo je još relevantnije za liječnike otkako su nam znanstveni i tehnološki napreci omogućili da manipuliramo sviješću putem anestezije i da održavamo na životu ljude s moždanim poremećajima koji nekoć nisu bili spojivi sa životom.²

Riječ „svijest“ u smislu u kojem se koristi u medicinskim znanostima je dovoljno slojevit i širokoobuhvatan pojam sama po sebi, a dodatno se komplicira ako se sjetimo svih drugih značenja koja joj se pridaju. Filozofi svijest najčešće definiraju kao „subjektivno iskustvo postojanja“.³ U tom smislu, često se može čuti kako se riječ „svijest“ koristi za svojstvo koje razdjeljuje ljude od „nižih“ životinja ili kako se govori o postizanju „višeg stanja svijesti“ kroz meditaciju. U području psihologije se vrlo često mogu čuti riječi „svijest“ i „svjesno“ – središnji su pojmovi u psihoanalitičkim teorijama; a pojavljuju se i kao sinonim za niz pojmova iz kognitivne neuroznanosti, uključujući volju, pažnju i percepciju.⁴ Zbog tog niza potencijalnih značenja, važno je što preciznije definirati na što mislimo kad govorimo o svijesti kako bismo izbjegli nesporazume.

U hrvatskim medicinskim udžbenicima svijest je opisana kao „spoznaja o vlastitom postojanju i okruženju“ ili kao „ukupno psihičko doživljavanje i raspoloživost psihičkih sadržaja u određenom trenutku“.^{5,6} To su vrlo široke definicije, a uz to se u praktičnim, kliničkim uvjetima javlja značajan problem da je teško klinički ispitati (a kamo li kvantificirati) sve ono što obuhvaćaju. Ono što se može klinički ispitati je koliko je osoba suvisla i sposobna odgovarati na vanjske podražaje. Kad liječnik kaže da je osoba „pri svijesti“, najčešće misli upravo na to – da ima otvorene oči, da reagira na upite i da se

spontano ophodi s okolišem. Stoga se može reći da je praktična, klinička definicija svijesti „sposobnost pojedinca da adekvatno odgovara na podražaje.“^{1,7} Takvo tumačenje također ima svojih ograničenja – postoje situacije kad osoba jest potpuno svjesna, ali svejedno ne reagira „adekvatno“, primjerice kod poremećaja nekog od osjetnih sustava nužnih za percepciju podražaja ili kod opsežnih stanja paralize što je *locked-in* sindrom – ali je za praktične svrhe dovoljno dobra aproksimacija.⁷ O *locked-in* sindromu kao diferencijalno dijagnostičkom problemu bit će govora kasnije u ovom radu.

Govoreći o svijesti u tom smislu, možemo razlikovati njezina dva osnovna aspekta koje promatramo.^{2,8} Jedan je *razina svijesti*, koju često nazivamo i budnost (*wakefulness*). To je kvantitativna komponenta svijesti koju možemo donekle objektivno odrediti. Na nju smo najčešće usredotočeni kad u medicini govorimo o svijesti i poremećajima svijesti.² Druga komponenta je *sadržaj svijesti*, koji se naziva još i svjesnost (*awareness*). Taj aspekt svijesti je kvalitativan, mnogo subjektivniji, teži za definirati i nemoguć za smjestiti na jednostavnoj ljestvici. Ima određena poklapanja s filozofskim definicijama svijesti kao „subjektivnog iskustva postojanja“. U najširem smislu, odgovara zbroju svih kortikalnih funkcija uključenih u kogniciju i afektivnost.

Promjene razine svijesti i promjene sadržaja svijesti najčešće su u pozitivnoj linearnoj korelaciji, kako u fiziološkim procesima (u ciklusu budnosti i spavanja), tako i u patološkim (primjerice u stanju kome).⁹ Iznimke svakako postoje. Poznata su stanja u kojima je prisutna budnost, ali svijest nema sadržaja (primjerice vegetativno stanje, o kojem će biti govora kasnije u tekstu); a i stanja kada osoba nije budna, ali znamo da ima sadržajnu moždanu aktivnost (primjerice u obliku živopisnih snova u REM (*rapid eye movement*) fazi spavanja).^{2,10} Možda iz Laureysa ubaciti graf? Ima i u talijanskom reviewu.

Spavanje je fiziološko, reverzibilno sniženje razine svijesti koje se po cirkadijanom ritmu izmjenjuje sa stanjem budnosti.^{7(p25)} Aktivan je proces koji se odvija radom jezgara u mozgu specijaliziranih za promoviranje spavanja. Ima karakterističnu strukturu s prepoznatljivim fazama koje se ciklički izmjenjuju. Svaki poremećaj razine svijesti zapravo potječe od patoloških promjena ili ometanja funkcije struktura odgovornih za normalnu regulaciju budnosti i spavanja. U narednom dijelu rada bit će nabrojane i detaljnije opisane te strukture.

3.2. Funkcionalna neuroanatomija svijesti

3.2.1. Ascendentni retikularni aktivacijski sustav

Još u vrijeme antičke Grčke bilo je poznato da su poremećaji svijesti zapravo poremećaji rada mozga. Dugo je vladalo uvjerenje da je budnost uvjetovana aferentnim osjetnim podražajima koji „stimuliraju“ mozak, a da je manjak budnosti (u smislu spavanja i u smislu poremećaja svijesti) naprosto posljedica odsutnosti tih osjetnih podražaja.¹¹

Značajan je rad Frederica Bremera iz 1935. godine gdje je snimao EEG mačkama kojima je razorio moždano deblo na različitim razinama. Tako je dobio mačkes lezijom na prijelazu produljene moždine u leđnu moždinu, što je nazvao „*encephale isolé*“, i mačke s lezijom na razini između gornjih i donjih kolikula mezencefalona, što je nazvao „*cerveau isolé*“. EEG zapis kod *encephale isolé* mačaka bio je jednak kao i prije, pokazujući budno stanje, dok su *cerveau isolé* mačke trajno imale potpuno sinkroniziran EEG sa sporim valovima velike amplitude, kakav se javlja u stanjima dubokog spavanja.¹² Iz toga je bilo jasno da postoji struktura u području moždanog debla, negdje između gornjih kolikula i prijelaza u leđnu moždinu, koja je odgovorna za budnost. Bremer je to objasnio time što je kod *encephale isolé* mačaka, premda im je prekinuta većina ascendentnih osjetnih puteva, još uvijek očuvan integritet puteva između osjetnih jezgara moždanih živaca koji se nalaze u ponsu i produljenoj moždini (kao što su *n. trigeminus* i *n. vestibulocochlearis*) i velikog mozga, zbog čega do moždane kore ipak dopire dovoljno osjetnih podražaja da ih drži budnima.

Sličan pokus učinili su Moruzzi i Magoun 1949. godine, no umjesto da lezijom zahvate cijeli presjek, ciljano su oštetili pojedine dijelove tegmentuma mezencefalona.¹³ Tako su imali pokusne životinje s lezijom u lateralnom tegmentumu mezencefalona, kuda prolaze lateralni i medijalni lemniskus noseći aferentne slušne i somatosenzorne podražaje. Takve su životinje, unatoč prekidi osjetnih puteva za koje se teoretiziralo da uvjetuju budnost, imale uredne cikluse budnosti i spavanja. Bile su gluhe i bez osjeta dodira, ali budne i s desinkroniziranim EEG-om. Životinje, pak, kojima su leziju smjestili u medijalni dio tegmentuma mezencefalona, utonule su u duboko stanje nesvijesti sa sinkroniziranim EEG-om kao kod *cerveau isolé* mačaka. Zaključak je bio da neka struktura ili strukture u medijalnom tegmentumu moždanog debla, u području ispunjenom raštrkanim jezgricama sive tvari koje se

naziva retikularna formacija, zapravo održava mozak budnim. Put kojim aktivacijski signali iz tog područja dopijevaju do mozga nazvan je ascendentni retikularni aktivacijski sustav (ARAS).

Daljnji pokusi s lezijama na laboratorijskim životinjama dokazali su da je spavanje također aktivan proces za čije je pravilno odvijanje (koje se može pratiti na EEG-u) nužan integritet struktura moždanog debla, hipotalamusa i mediobazalnog telencefalona.¹⁴ Taj su zaključak još desetljećima ranije dali nagovijestiti prikazi slučajeva bolesnika s nesanicom uslijed encefalitisa kojima je *post mortem* pronađeno oštećenje tih regija.¹⁵

Danas je poznato da ne postoji jedinstveni „centar za budnost“, već da ARAS čine uzlazni putevi iz anatomski, fiziološki i farmakološki raznolikih skupina jezgara.¹⁶ Uz tegmentum moždanog debla, neuroni koji se priključuju ARAS-u otkriveni su i u hipotalamusu i mediobazalnom telencefalonu. Saznanja koja imamo su, osim klasičnih istraživanja na pokusnim životinjama i prikaza slučaja, potvrđena i funkcionalnim *neuroimagingom*.¹⁷

Skupine neurona uključene u ARAS možemo definirati neurotransmiterima koje luče. Tako razlikujemo one koje sintetiziraju acetilkolin (primjerice pedunkulopontina jezgra u mezencefalonu ili *nucleus basalis* u mediobazalnom telencefalonu), serotonin (dorzalne i medijane rafe jezgre), noradrenalin (*locus coeruleus*), histamin (tuberomamilarna jezgra), dopamin (mezencefalički dopaminski sustav) ili neuropeptide. Priključuju im se i brojni glutamatergički neuroni iz osjetnih i drugih puteva, koji ipak donekle pridonose moždanoj aktivaciji.^{7(p18)} Osobito su zastupljene kolaterale spinotalamičkog trakta, što objašnjava snažan utjecaj bolnih podražaja na buđenje (o kojem će kasnije biti govora).^{5(p536)}

Niti jedna od navedenih skupina neurona nije se pokazala samostalno neophodnom za održavanje svijesti (klinički niti po nalazu kortikalnog EEG-a), što je zapravo i evolucijski logično – bilo bi riskantno da funkcija tako vitalna kao što je budnost bude koncentrirana isključivo u jednom usko ograničenom poručju mozga.^{18,19,20} Jedino globalna oštećenja moždane kore i lezije koje zahvaćaju veće dijelove tegmentuma ponsa i mezencefalona ili paramedijanog talamusa povezani su s protrahiranim stanjima snižene svijesti.²¹ Međutim, vrlo je vjerojatno da svaka od navedenih skupina ima specijaliziranu ulogu i da je za optimalan rad sustava ključna njihova funkcionalna povezanost.¹⁶

3.2.2. Diencefalon

Po svom daljnjem toku, ARAS se može grubo podijeliti na dvije osnovne grane.

Dio uzlaznih puteva (primjerice, acetilkolinski neuroni iz pedunkulopontine i laterodorzalne jezgre) nakon uspona kroz moždano deblo dolazi do talamusa, radi sinapsu s talamičkim neuronima i moduliranjem njihovog okidanja neizravno utječe na moždanu koru preko talamokortikalnih veza, tvoreći tzv. difuzni talamički projekcijski sustav (DTPS).²² Talamokortikalne veze jedan su od osnovnih izvora električnih podražaja za moždanu koru, stoga promjene u njihovoj aktivnosti objašnjavaju velik dio promjena na EEG-u koje se mogu primijetiti u različitim stupnjevima budnosti.

Talamički neuroni imaju dva osnovna modusa aktivnosti. Prvi je tonički ili relejni modus, u kojem talamokortikalni neuroni bazalno blizu svog praga za akcijski potencijal, tako da okidaju na većinu podražaja koje prime s periferije, slobodno prenoseći osjetne informacije na moždanu koru i time je obilno ekscitirajući. Takav obrazac okidanja daje karakterističan izgled „desinkronizacije“ EEG-u u budnom stanju i REM-spavanju – električna izbijanja događaju se u nepravilnim vremenskim intervalima koji odražavaju frekvenciju pristizanja aferentnih osjetnih podražaja, a valovi imaju različite amplitude jer se izbijanja događaju u mnogo jezgara i mnogo smjerova istovremeno. Drugi je oscilacijski modus, u kojem talamički neuroni ne prenose slobodno podražaje jer su bazalno hiperpolarizirani pod utjecajem inhibicijskog neurotransmitera gama aminomaslačne kiseline GABA. Ta hiperpolarizacija uzrokuje otvaranje naponskih kalcijevih kanala, a struja kalcija polagano diže potencijal dok ne poraste toliko da se dogodi provala nekoliko akcijskih potencijala zaredom. Završetkom tih akcijskih potencijala ponovno dolazi do hiperpolarizacije i proces se neprestano, ritmički ponavlja. Amplituda i frekvencija valova na EEG-u su zbog toga pravilne i ujednačene, dajući „sinkroniziran“ izgled karakterističan za stanje sporovalnog spavanja.^{23,24}

Postoji nekoliko načina kako neuroni ARAS-a djeluju na talamus. Kao prvo, izravno povećavaju ekscitabilnost relejnih jezgara talamusa, od kojih svaka ima specifične ekscitacijske (glutamatne) projekcije u određeni dio moždane kore (primjerice *corpus geniculatum laterale* u primarnu vidnu koru). Potpomažu im depolarizaciju i približavaju ih prethodno opisanom toničkom modusu. Kao drugo, povećavaju ekscitabilnost intralaminarne jezgre (ILN) talamusa. Ona se nalazi u njegovom paramedijanom dijelu i ima difuzne

glutamatne projekcije po gotovo cijeloj moždanoj kori koje značajno doprinose ekscitiranju kortikalnih neurona. Kao treće, inhibiraju retikularnu jezgru talamusa. Retikularna jezgra talamusa nema talamokortikalne projekcije, nego radi sinapse s relejnim jezgrama samog talamusa, pri čemu ih GABA-ergički inhibira i dovodi talamičke neurone u prethodno opisani oscilacijski modus. ARAS, pak, inhibira aktivnost retikularne jezgre, čime neizravno dodatno potpomaže depolarizaciju relejnih jezgara.²⁵

Drugi dio ARAS-a nakon uspona tegmentumom moždanog debla prolazi kroz lateralni hipotalamus i izravno se, bez sinapse s talamičkim neuronima, difuzno projecira po moždanoj kori. Tu spadaju putevi iz monoaminskih jezgara – noradrenalinski neuroni iz *locus coeruleus*, serotoniniski iz rafe jezgara i dopaminski iz ventralne tegmentalne areje. Njihove uloge nisu do kraja istražene, ali zna se da (između ostalog) monoaminergički putevi imaju učinak prigušivanja pozadinske aktivnosti kako bi specifičan prijenos aferentnih talamičkih podražaja na pojedini dio korteksa bio što učinkovitiji.²⁶

Sam hipotalamus ima nekoliko dijelova važnih u regulaciji budnosti. Suprahijazmatska jezgra (SCN) hipotalamusa smatra se glavnim „zeitgeberom“, odnosno predvodnikom bioloških ritmova (uključujući izmjene budnosti i spavanja) u mozgu.²⁷ Tuberomamilarna jezgra u posteriornom hipotalamusu jedina je jezgra u mozgu koja proizvodi histamin, neurotransmiter kojem se pridaje važna uloga u održavanju budnosti.²⁸ U anteriornom dijelu hipotalamusa i susjednim dijelovima mediobazalnog telencefalona nalaze se jezgre ključni za poticanje spavanja.²⁹ Hipotalamus također sadrži neurone koji luče peptidne neurotransmitere kao što je oreksin (povezuje se s REM-fazom spavanja i pridaje mu se uloga u patofiziologiji narkolepsije) ili melanin-koncentrirajući hormon (također se luči tijekom REM-spavanja).^{30,31} Aktivacijskom sustavu priključuju se i brojni neuroni mediobazalnog telencefalona.³²

Navedeni dijelovi ARAS-a nemaju strogo tok kakav je opisan, već kod svake opisane skupine neurona postoje brojne kolaterale koje obilno komuniciraju s drugim putevima, povratno s vlastitom jezgrom, dijelovima talamusa, hipotalamusom i mediobazalnim telencefalonom, modulirajući učinak cjelokupnog sustava tako da fiziološke promjene stanja svijesti teku koordinirano i glatko.^{6(p22)}

3.2.3. Moždana kora i neuralni korelati svjesnosti

Konačni zbroj učinaka svih struktura uključenih u ARAS je promjena razine aktivacije moždane kore. Kvantitativna komponenta svijesti je, dakle, funkcija aktivnosti uzlaznih puteva iz moždanog debla i supkortikalnih struktura. Sadržaj svijesti se zatim formira radom tih aktiviranih kortikalnih polja. Ali koja su to zapravo polja odgovorna za „ukupnost psihičkih doživljavanja“? Što je to točno zahvaćeno kada je osoba budna, ali ipak nije svjesna?

Odgovor na ta pitanja donekle daje proučavanje pacijenata u vegetativnom stanju (VS), kvintesencijalnom primjeru razdvajanja kvantitativne od kvalitativne komponente svijesti. Neuropatološke studije potvrđuju da su u VS očuvane strukture moždanog debla koje se vežu uz budnost, dok su prisutna opsežna oštećenja bijele tvari hemisfera velikog mozga po tipu difuzne aksonske ozljede, kao i oštećenja talamusa.³³ Takvom degeneracijom bijele tvari gubi se funkcionalna integracija između talamusa i kore, ali i pojedinih dijelova kore međusobno. Tako se, primjerice, na slušni podražaj kod pacijenta u VS-u može aktivirati primarna slušna kora, ali se, zbog gubitka veze s asocijacijskim poljima višeg reda, taj zvuk ne prevede u smislenu informaciju.³⁴

Posebno je značajan gubitak te povezanosti u tzv. frontoparijetalnoj mreži.³⁵ Radi se o terminu koji je proizašao iz funkcionalnog *neuroimaginga*, a označava heteromodalna asocijacijska polja parijetalnih režnjića i konveksnih dijelova frontalnog režnja za koja je zapaženo da se aktiviraju zajedno. Dijelovi te mreže rasprostranjeni su široko po korteksu i nisu nužno anatomske bliski, ali su povezani bogatim kortiko-kortikalnim vezama. Pripisuje joj se niz složenih uloga, prije svega u usmjeravanju pažnje. Kod pacijenata u VS funkcionalnom magnetskom rezonancom dosljedno je uočena snižena metabolička aktivnost i snižena funkcionalna povezanost polja unutar te mreže.³⁶ Štoviše, zabilježeno je da se navedene promjene povlače kod kliničkog oporavka (u smislu povratka „svjesnosti“).³⁷ Slična su opažanja učinjena i kod stanja gdje dolazi do privremene budnosti bez svjesnosti, kao što su somnambulizam i *absence* napadaji – tijekom paroksizma je funkcionalnim pretragama zabilježena snižena aktivnost koja bi se nakon prestanka povukla.^{38,39} To upućuje na ideju da se subjektivan doživljaj koji povezujemo sa svjesnošću temelji upravo na bogatim i aktivnim kortiko-kortikalnim vezama. Osim asocijacijskih polja konveksiteta frontalnog i parijetalnog režnja, kao ključni za svijest spominju se *gyrus cinguli* i *insula*.

3.3. Osnovna podjela poremećaja svijesti

Kako je objašnjeno u dijelu 3.2., svijest i pravilno izmjenjivanje ciklusa budnosti i spavanja složeni su procesi koji ovise o funkcionalnoj integraciji velikog broja jezgara. Ako ljudsko tijelo sagledavamo mehanicistički (kako se to u kliničkoj medicini često čini), očuvanost svijesti je osnovno mjerilo fiziološkog funkcioniranja mozga, slično kao što je klirens kreatinina mjerilo funkcioniranja bubrega.^{5(p1009)} Liječnicima su time od posebnog interesa poremećaji svijesti – stanja kada je ta fiziološka ravnoteža narušena zbog oštećenja ili ometanja funkcije nekog od dijelova mozga zaduženih za svijest. Stanja koja ubrajamo u poremećaje svijesti imaju vrlo širok raspon mogućih etiologija i simptomatologija – od kratkotrajnih neurocirkulatornih disregulacija koje uzrokuju gubitak svijesti u trajanju nekoliko sekundi do opsežnih intrakranijskih krvarenja koja nepovratno razaraju strukturu mozga i vode do trajnog oštećenja svijesti. Liječniku kliničaru je cilj ta stanja prepoznati, međusobno razlikovati, kvantificirati i sukladno tome usmjeriti liječenje.

Poremećaje svijesti prije svega možemo didaktički podijeliti na poremećaje razine svijesti (kvantitativne) i poremećaje sadržaja svijesti (kvalitativne).^{1(p.902)} Kvantitativni poremećaji svijesti su oni kod kojih dolazi do sniženja razine budnosti, koju možemo donekle objektivno ocijentirati pregledom ili čak smjestiti na ljestvici. Kvalitativni su oni u kojima je budnost očuvana, ali je poremećena neka komponenta sadržaja svijesti. U ovom će radu više govora biti o kvantitativnim poremećajima svijesti, no treba uzeti u obzir didaktičku prirodu i ograničenost te podjele.⁶ Kvantitativni poremećaji svijesti imaju niz stupnjeva dubine o kojima će biti govora u nastavku rada.

Trajanje poremećaja svijesti može biti vrlo raznoliko. Neke vrste poremećaja traju nekoliko sekunda ili minuta i često se kod istog pacijenta periodički ponavljaju. To su tzv. paroksizmalni poremećaji svijesti, u koje spadaju sinkope, epileptički napadaji i psihogene neepileptičke atake. Druga, pak, stanja snižene svijesti mogu trajati satima, danima, tjednima i mjesecima. Svako takvo sniženje svijesti znak je ozbiljnog poremećaja mozga i moždane funkcije, životno ugrožava pacijenta i predstavlja hitno stanje koje je nužno što prije dijagnosticirati te simptomatski i (po mogućnosti) etiološki liječiti.⁴⁰

Uzroci snižene svijesti temeljno se dijele na strukturne i metaboličke.⁷

Strukturni uzrok podrazumijeva fizičko oštećenje ili razaranje nekih od moždanih struktura ključnih za održavanje svijesti. Kako smo objasnili neuroanatomiju svijesti, jasno je da će takav učinak imati lezije ARAS-a u području moždanog debla, obostrane lezije područja diencefalona ili obostrana oštećenja velikih dijelova moždanih hemisfera.^{7(p29)} Oštećenje može nastati tako da lezija izravno zahvati spomente dijelove mozga ili neizravno, tako da lezija koja zauzima višak prostora u lubanjskoj jami učinkom mase izazove pomak moždanog tkiva i hernijaciju na mjestima najmanjeg otpora.

Na metaboličke uzroke sumnja se kada je svijest poremećena bez prisutnosti strukturne lezije u vidu fokalnih neuroloških ispada ili pozitivnih nalaza neuroradioloških pretraga.⁴¹ Prepoznavanje i razlikovanje tih uzroka je posebno složena problematika koja zahtijeva detaljnu ne-neurološku obradu i hitno liječenje zbog reverzibilnosti velikog broja podležećih stanja. U metaboličke uzroke kome spadaju, primjerice, stanja manjka supstrata za moždani metabolizam (poput hipoglikemije), narušenja električne ravnoteže (uslijed patoloških izbijanja ili elektrolitnih disbalansa), ili prisutnosti neke toksične tvari (primjerice, amonijaka uslijed zatajenja jetre).¹

Kvantitativni poremećaji svijesti u pravilu su tranzitorna stanja koja rijetko traju dulje od nekoliko tjedana.⁷ Nekoliko je potencijalnih ishoda nakon stanja kome. Moguće je da se svijest potpuno oporavi i da bolesnik preživi uz eventualne fokalne neurološke ispade. Također je moguće da bolesnik umre od ozljede koja je prouzročila poremećaj svijesti ili da zaostalo oštećenje mozga bude toliko opsežno da se proglasi moždana smrt. I konačno, moguće je da osoba preživi, ali ostane u nekom od protrahiranih stanja snižene svijesti, kao što je vegetativno stanje ili minimalno svjesno stanje (*minimally conscious state*, MCS).

4. KLINIČKA PROCJENA BOLESNIKA S POREMEĆAJEM SVIJESTI

4.1. Razine svijesti

4.1.1. Osnovna procjena razine svijesti

Procjena razine svijesti relevantna je za svakog liječnika i u svakom okruženju. To je prva stavka koja se navodi u opisu općeg statusa pri pregledu pacijenta. Čak i kad na ulici susretnemo unesrećenog čovjeka, prva stvar koju ćemo provjeriti je je li pri svijesti.⁴²

Kao što je već definirano, svijest se prosuđuje na temelju toga koliko uspješno osoba odgovara na vanjske podražaje. Na najosnovnijoj razini to znači da se susljedno primjenjujemo sve intenzivnije podražaje kako bismo pacijentu privukli pažnju (od jednostavnog dozivanja do bolnih pritisaka na osjetljive točke) i zatim bilježimo koliki intenzitet podražaja je bio potreban da ih se razbudi. Stupanj svijesti se sukladno nalazu definira se kao potpuna budnost, zanesena svijest, somnolencija, sopor ili koma.⁶ Naravno, razlog zašto osoba ne odgovara na određeni podražaj može biti složen, a od pune svijesti do kome zapravo postoji kontinuiran spektar prelazaka, stoga je imenovati samo pet stupnjeva za opisivanje svijesti pomalo grubo i arbitrarno. Ipak, takva procjena razine svijesti je za prvu ruku dovoljno dobra, a ima prednost da se vrlo brzo i jednostavno izvodi i da su navedeni pojmovi razumljivi svakom liječniku.^{7(p39)}

Potpuno očuvana svijest stanje je kada osoba ima otvorene oči, spontano komunicira s okolinom i orijentirana je prema vremenu, prostoru i osobama.⁴³ Bolesnika koji ne pokazuje znakove pune svijesti treba najprije pokušati dozvati razgovornim tonom. Ukoliko to nema učinka, valja povikati ili protresti bolesnika. Konačno, ako ni to ne uspije, bolesnika možemo pokušati prizvati svijesti bolnim podražajem. Pritom treba odabrati takav podražaj da može dovoljno stimulirati pacijenta bez da ošteti tkivo. Najčešće za to biramo točke na tijelu koje su posebno osjetljive na pritisak. Tu spadaju sternum, korijen nokta, područje temporomandibularnog zgloba, izlazište supraorbitalnog živca i područje trapeziusa. Možda je najsretnije primijeniti bolni podražaj koji je lateraliziran (kao što je pritisak na korijen

nokta) jer promatranjem motoričkog ponašanja pacijenta nakog takvog podražaja na obje strane tijela možemo već u ovoj fazi posumnjati na strukturni uzrok poremećaja svijesti ili ga isključiti.^{7(p40)}

Pacijent koji je zanesene svijesti odgovara na dozivanje, ali doima se pospano, nezainteresirano za okolinu, spor je i teško održava kontakt te ima reducirane spontane kretnje.

Somnolentan pacijent je u stanju koje izvana nalikuje plitkom spavanju. Može se razbuditi dozivanjem i prodrmanjem dovoljno da se s njim ostvari kratkotrajni kontakt, ali čim prestane podraživanje, on krene tonuti natrag u san.

Sopor je još dublje sniženje razine svijesti. Takav pacijent ne budi se spontano, a može se privesti svijesti samo bolnim podražajem i to na vrlo kratko. Pritom će otvoriti oči, lokalizirati podražaj i pokušati ga otkloniti, ali teško će biti s njim uspostaviti kontakt.

Koma je najdublji kvantitativni poremećaj svijesti. Pacijent u stanju kome uvijek ima zatvorene oči i ne može se razbuditi čak niti najbolnijim podražajem. Ralikuju se plića i dublja stanja kome, uz razliku da je u plićima očuvani jednostavni motorički refleksi.^{6,7(p42)}

4.1.2. Opisivanje svijesti pomoću ljestvica

Precizniji i sistematičniji način za definirati razinu svijesti je korištenjem ljestvica. Najpoznatija je Glasgowska ljestvica kome (*Glasgow Coma Scale*, GCS), koja je prvotno razvijena za opisivanje svijesti kod pacijenata s traumom glave, ali je u međuvremenu ušla u široku uporabu kod sniženja svijesti bilo koje etiologije.^{44,45} Pacijenti se po GCS-u ocjenjuju tako da im se bilježe funkcije i reakcije u tri kategorije – otvaranje očiju, verbalni odgovor i motorički odgovor. Boduje se najbolji odgovor koji uspiju ostvariti u svakoj od te tri skupine. Pritom je maksimalan broj bodova koji označava punu svijest je 15, a minimalan broj bodova 3.

Otvaranje očiju:	4 = spontano
	3= na dozivanje
	2= na bolni podražaj
	1= ne otvara oči
Verbalni odgovor:	5= orijentiran
	4= smušen
	3= nesuvisao
	2= nerazumljiv
	1= nema verbalnog odgovora
Motorički odgovor:	6= izvršava zapovjedi
	5= lokalizira bol
	4= povlačenje udova
	3= abnormalna fleksija
	2= ekstenzija
	1= nema motoričkog odgovora.

Rezultat od 13 do 14 bodova veže se uz blagu ozljedu mozga, 9 do 12 bodova uz srednje tešku ozljedu mozga, a 3 do 8 uz tešku ozljedu mozga. Za osobu koja ima ispod 8 bodova možemo reći da je u komi.

Pouzdanost GCS-a, u smislu slaganja između ispitivača, je diskutabilna i rezultati studija koje se bave tom problematikom nisu međusobno doslijedni.^{46,47} Nedostatci GCS su i to što se ne

može primijeniti na intubirane pacijente samim time što jednu trećinu ocjene čini verbalni odgovor (a intubacija kod pacijenata s poremećajima svijesti nije rijetka); to što nedovoljno precizno diskriminira između pacijenata u nižim dijelovima ljestvice; i to što ne pruža informacije o očuvanosti moždanog debla.

Full Outline of Unresponsiveness (FOUR) je novija ljestvica za opisivanje poremećaja svijesti kojom se ocjenjuje pacijenta u 4 kategorije – pokreti očiju, motorički odgovor, refleksi moždanog debla i disanje – i u svakoj dodjeljuje 0-4 boda.⁴⁸

1. Odgovor očiju: 4= oči otvorene i prate ili trepću na zapovjed
 3= oči otvorene, ali ne prate
 2= oči zatvorene, ali se otvaraju na dozivanje
 1= oči zatvorene, ali se otvaraju na bolni podražaj
 0= oči zatvorene i nakon bolnog podražaja
2. Motorički odgovor: 4= na zapovjed pokazuje palac gore, „V“ ili stišće šaku
 3= lokalizira bol
 2= abnormalna fleksija na bol
 1= ekstenzija na bol
 0= bez odgovora na bolni podražaj ili generalizirani mioklonus
3. Moždano deblo: 4= uredan zjenični i kornealni refleksi
 3= jedna zjenica proširena i nereaktivna
 2= odsutan zjenični ili kornealni refleksi
 1= odsutni zjenični i kornealni refleksi
 0= odsutni zjenični, kornealni i faringealni refleksi
4. Disanje: 4= nije intubiran, pravilan obrazac disanja
 3= nije intubiran, Cheyne-Stokesovo disanje
 2= nije intubiran, nepravilan obrazac disanja
 1= intubiran, ali frekvencija disanja iznad postavke ventilatora
 0= frekvencija disanja na razini postavke ventilatora ili apneja

FOUR ima mnoge prednosti u odnosu na GCS. Kao prvo, ne zahtijeva verbalnu komunikaciju, zbog čega je pogodna za intubirane pacijente. Kao drugo, inkorporira u ocjenu i funkcije moždanog debla, što joj daje veću dijagnostičku i prognostičku vrijednost u odnosu na GCS, osobito u skupinama pacijenata koji imaju nizak zbroj ocjena na GCS-u.⁴⁹ Također pokazuje bolje rezultate slaganja među ispitačima u odnosu na GCS.^{50,51} Nažalost, nije

naišla na široku primjenu, vjerojatno zato što izvođenje pregleda potrebnog da bi se po njoj bodovalo nešto dulje traje i zbog relativne složenosti odvrća liječnike koji nisu neurolozi.

Također postoje jednostavnije ljestvice kao što je AVPU (*Alert, Vocal, Pain, Unresponsive*) koje koriste osnovnu procjenu dubine poremećaja svijesti, samo preciznije imenuju različite nalaze, eliminirajući problem da se za pojmove kao što su „somnolencija“ i „sopor“ u različitoj literaturi mogu naći vrlo različite definicije.⁵²

4.2. Anamneza i pregled bolesnika s poremećajem svijesti

4.2.1. Anamneza

Pažljivo uzeta anamneza i status ključan su dio obrade svakog neurološkog bolesnika. Bolesnici s poremećajima svijesti nisu iznimka, ali kod njih postoji otegotna okolnost da najčešće ne mogu sami dati anamnestičke podatke i da se na njima ne može izvesti dio pregleda koji zahtijeva suradnju ispitanika.

Podatke o pacijentu potrebno je, stoga, prikupiti heteroanamnestički od obitelji, prijatelja ili (u situaciji kada je poremećaj nastao naglo) svjedoka i hitnog medicinskog osoba koje je osobu zbrinjavalo. Najvažnije informacije su:

Kakav je vremenski bio razvoj stanja? Je li osoba već neko vrijeme u postupnoj deterioraciji (takvu bi sliku radio, primjerice, intrakranijski tumor) ili se poremećaj razvio naglo (kao, primjerice, kod infarkta u moždanom deblu)?

Koji su događaji i simptomi prethodili poremećaju svijesti? Je li osoba doživjela traumu? Je li se žalila na glavobolju, vrućicu ili imala fokalne neurološke ispade? Premonitorna glavobolja opisana kao „najgora u životu“ upućuje na subarahnoidno krvarenje ili trombozu venskih sinusa, dok subakutno nastala glavobolja koja se postupno pojačava i egzacerbirana je promjenom položaja tijela, kihanjem i kašljanjem upućuje na tumor; vrućica upućuje na infektivne uzroke; fokalni neurološki ispadi ukazuju na ekspanzivnu leziju.

Ima li bolesnik značajnih dijagnoza u osobnoj anamnezi? Primjerice, kad osoba s dijagnozom dijabetesa ima poremećaj svijesti, najprije ćemo posumnjati na hipoglikemiju, eventualno na dijabetičku ketoacidozu ili hiperosmolarni sindrom. Isto tako ćemo kod osoba s karcinomom u anamnezi posumnjati na moždane metastaze, kod bubrežnih i jetrenih bolesnika na metaboličke uzroke, a kod psihijatrijskih bolesnika na namjerno predoziranje lijekovima.^{7(p39)}

4.2.2. Fizikalni pregled

Puno podataka možemo dobiti pažljivom inspekcijom pacijenta, počevši od kože, sluznica i noktiju. Ružičasta boja kože s crvenilom poput trešnje oko usta i na sluznicama upućuje na trovanje ugljikovim monoksidom; žutilo kože i spider nevusi znakovi su jetrene bolesti; dok bljedilo i perutanje kože mogu značiti uremiju.⁵³ Modrice po glavi i tijelu upućuju na traumatsku etiologiju; treba posebno obratiti pažnju na znakove prijeloma baze lubanje kao što su periorbitalni hematomi („u obliku naočala“), Battleov znak (hematom u području mastoida), rinolikvoreja ili otolikvoreja. Petehije i ekhimoze upozoravaju na hemoragijsku dijatezu (primjerice, u sklopu diseminirane intravaskularne koagulacije), ali mogu nastati i zbog venske staze tijekom toničko-kloničkog napadaja.⁵⁴ Subungvalna krvarenja i krvarenja na stopalima upućuju na endokarditis. Bule na koži često se pojavljuju u sklopu predoziranja barbituratima.⁵⁵ Miris alkohola na pacijentu upućuje na akutnu intoksikaciju, dok miris na aceton karakterističan za dijabetičku ketoacidozu.

U fizikalnom pregledu je posebno važno obratiti pažnju na vitalne znakove. Kao prvo, prije nego što uopće počnemo razmišljati o etiologiji, potrebno je osigurati da su stabilni. Kao drugo, abnormalnosti u vitalnim znakovima mogu biti indikator uzroka poremećaja svijesti. Primjerice, povišene vrijednosti krvnog tlaka upućuju na hipertenzivno intracerebralno krvarenje kao mogući uzrok, dok snižene vrijednosti upućuju na cirkulacijski šok i moždanu hipoperfuziju (uslijed krvarenja, sepse, srčanog zatajenja...). Kod djece se pri povišenju intrakranijalnog tlaka javlja takozvani Cushingov trijas, koji se sastoji od hipertenzije, bradikardije i nepravilnog disanja.

Tjelesna temperatura pacijenta povišena je u infektivnim stanjima, ali i kod entiteta kao što je maligni neuroleptički sindrom, maligna hipertermija ili toplinski šok. Snižena može biti nakon pothlađivanja ili kod hipotalamičkih oštećenja.

Disanje je složena funkcija za čije fiziološko odvijanje je potrebna integracija funkcije struktura na gotovo svim razinama središnjeg živčanog sustava. Osnovni ritam disanja generira se u ventralnom dijelu produljene moždine, ali ovisan je o komunikaciji s visceralnim osjetnim jezgrama, parasimpatičkim neuronima i motoneuronima.⁵⁶ Također se mora uskladiti s refleksom gutanja (što se vjerojatno odvija u parabrahijalnoj jezgri na razini ponsa) i s govorom, mimikom i afektivnim stanjima (što se odvija na kortikalne razini i preko

hipotalamusa).⁵⁷ Zbog toga nepravilnosti u obrascu disanja imaju određenu (ali skromnu) lokalizacijsku vrijednost kod pacijenata s poremećajima svijesti.

Cheyne-Stokesovo disanje je patološki obrazac disanja kojeg karakterizira pravilan porast amplitude disanja (*crescendo* faza), nakon kojeg slijedi pravilan pad amplitude (*descrescendo* faza), a potom apneja od 10-20 sekundi.⁵⁸ Ima malu lokalizacijsku vrijednost – govori jedino da su respiracijski centri moždanog debla očuvani. Javlja se kod kome u kojoj postoji disfunkcija velikog mozga zbog metaboličkih uzroka, bilateralnog strukturnog oštećenja hemisfera ili početna transtentorijska hernijacija.

Hiperventilacija se može javiti kod poremećaja svijesti metaboličkog uzroka (primjerice, kod ketoacidoze ili sepse) i kod pacijenata s takozvanim neurogenim plućnim edemom. Opisana je i centralna neurogena hiperventilacija uzrokovana iritativnim lezijama mezencefalona i ponsa.⁵⁹

Apneustičko disanje karakterizirano je tzv. apneustičkim pauzama (stanke u disanju koje traju cijeli jedan ispiracijski ciklus) iza kojih slijedi protrahirani inspiratorni grč. Ima lokalizacijsku vrijednost za oštećenja ponsa.⁶⁰

Ataktično ili Biotovo disanje je potpuno nepravilan obrazac disanja kod kojeg se izmjenjuju duboki i plitki udisaji između kojih su nepravilne stanke. Uzrokovano je oštećenjima u području produljene moždine gdje se nalaze inspiracijski i ekspiracijski centri, takvima da se gubi njihova funkcionalna povezanost, ali zasebno i dalje rade.^{7(p52)} Taj tip disanja obično prethodi agonalnoj apneji.

4.2.3. Neurološki pregled komatoznog bolesnika

Prilikom izvođenja neurološkog pregleda na pacijentima s poremećajima svijesti je osobito korisno dobro poznavanje neuroanatomije. Ključne komponente ARAS-a opisane u dijelu I.II. nalaze se vrlo blizu jezgrama moždanih živaca i centrima za očne pokrete u tegmentumu moždanog debla.¹ Zbog toga ispitivanje funkcija moždanih živaca i promatranje očiju može dati preciznu informaciju o očuvanosti moždanog debla; a ako nije očuvano, o razini na kojoj se nalazi strukturne lezija u podlozi poremećaja svijesti, o njegovoj težini i eventualnoj reverzibilnosti. Pritom se, naravno, usredotočavamo na one funkcije koje kod bolesnika bez svijesti možemo ispitati, a to su mahom refleksi kao što su zjenični, kornealni, okulocefalički i okulovestibularni refleksi.

4.2.3.1. Pregled zjenica

Širina zjenica je u fiziološkim uvjetima ovisna o količini svjetlosti koje dopire do oka. To se postiže zjeničnim refleksom. Aferentni krak tog refleksa čini vidni živac, dok mu eferentni krak čine parasimpatička vlakna iz Edinger-Westphalove jezgre u tegmentumu mezencefalona koja rade miozu ili suženje zjenice, a do oka putuju III. moždanim živcem, *n. oculomotorius*. Središnji korak između aferentnog i eferentnog kraka odvija se u pretektalnoj jezgri mezencefalona.⁶¹ Simpatička vlakna (koja rade midrijazu ili širenje zjenice) potječu iz gornjeg cervikalnog ganglija i putuju do oka perivaskularno. Aferentni podražaji za midrijazu dolaze iz hipotalamusa i descendentno putuju do simpatičkih neurona leđne moždine kroz cijelo moždano deblo.⁶²

Tijekom pregleda zjenični refleks izazivamo obasjavanjem otvorenog oka svjetiljkom, pri čemu očekujemo da će se zjenica istog i suprotnog oka suziti. Opća visceralna eferentna vlakna odgovorna za zjenični refleks iznimno su otporna na metabolička oštećenja. Zbog toga je očuvanost zjeničnog refleksa jedan od najboljih čimbenika razlikovanja strukturnih od metaboličkih uzroka kome.^{7(p54)} Potvrđena je statistički značajna povezanost anizokorije (nejednaka veličina zjenica) i smanjene reakcija na svjetlost sa strukturnim oštećenjima mozga kod pacijenata s poremećajima svijesti.⁶³ Toksična i metabolička oštećenja mogu utjecati na bazalnu veličinu otvora zjenica (najčešće će biti nešto sužene), ali će gotovo uvijek biti simetrične i očuvane reaktivnosti. Vrlo uske, reaktivne zjenice klasično su uzrokovane

intoksikacijom opijatima, dok proširene zjenice mogu biti uzrokovane amfetaminima, kokainom ili sindromom ustezanja od opijata.

Hutchinsonova zjenica je unilateralno midrijatična i reflektorno nereaktivna zjenica. Klasični je znak započete unkalne hernijacije uslijed učinka ekspanzivne lezije.⁶⁴ Nastaje tako što se periferno oštete parasimpatička vlakna ipsilateralnog *n. oculomotorius* gnječenjem živca na *clivusu* zbog pomaka *uncusa* temporalnog režnja prema otvoru *tentorium cerebelli*.

Mezencefaličkim ozljedama nastaju nereaktivne, blago anizokorične zjenice koje mogu biti u središnjem položaju ili midrijatične, ovisno o očuvanosti descendntnih simpatičkih vlakana.^{7(p59)}

Oštećenja na razini ponsa (najčešće uzrokovana pontinim krvarenjima) daju iznimno miotične zjenice široke 1-2 mm („poput glavice pribadače“) kojima se pod povećanjem može uočiti očuvana reakcija na svjetlost. Takav učinak nastaje razaranjem silaznih puteva za aktivaciju simpatikusa i kolaterala koje uzlazni simpatički neuroni daju za inhibiciju parasimpatikusa.⁶²

4.2.3.2. Kornealni refleks

Kornealni refleks sastoji se od zatvaranja oka na dodirni podražaj bulbusa. Aferentni krak čini mu oftalmička grana V. moždanog živca, *n. trigeminus*, dok eferentni krak čini VII. moždani živac, *n. facialis*, inervacijom *m. orbicularis oculi*. Gubitak kornealnog refleksa još je jedan znak oštećenja ponsa i kranio-kaudalnog napredovanja hernijacije uzrokovane ekspanzivnom lezijom, ali ne mora nužno biti patološki znak jer se može izgubiti i, primjerice, kod ljudi koji dugo nose kontaktne leće.^{7(p64)}

4.2.3.3. Pokreti očiju i vestibularni sustav

Promatranjem položaja i pokreta očiju također se može diskriminirati između strukturnih i metaboličkih uzroka kome. Strukture uključene u usmjeravanje pogleda kod ljudi dobro su poznate. Budući da su anatomski vrlo blizu ARAS-u, rijetko se događa da koma zbog strukturnog oštećenja moždanog debla javlja bez pridruženog ispada konjugiranih očnih pokreta, a pojedine vrste ispada imaju veliku lokalizacijsku i prognostičku vrijednost.^{7(p65)}

Namjerni, sakadički očni pokreti kojima usmjeravano pogled započinju na kortikalnoj razini, u frontalnom očnom polju (*frontal eye field*, FEF). Projekcija iz FEF-a preko gornjih kolikula mezencefalona (koji sadrže retinotopnu mapu prostora) aktiviraju kontralateralne centre za

konjugirane očne pokrete u moždanom deblu, koji su svojevrsni ekvivalent premotornog korteksa za pokrete očiju. Centar za horizontalne pokrete očiju je paramedijana pontina retikularna formacija (PPRF), dok je centar za vertikalne pokrete u rostralnoj intersticijskoj jezgri *fasciculus longitudinalis medialisa* (FLM) u mezencefalonu.⁶⁵ PPRF usmjerava pogled ipsilateralno, aktivacijom odgovarajućih jezgara bulbomotornih moždanih živaca (*n. oculomotorius*, *n. trochlearis* i *n. abducens*). Tako će se pogled u lijevo ostvariti tako da se iz lijeve PPRF aktivira lijevi *n. abducens*, koji lijevo oko usmjerava prema lateralno; i desni *n. oculomotorius*, koji desno oko usmjerava prema medijalno. Komunikacija s jezgrama suprotne strane odvija se preko FLM-a, uzlaznog, ukriženog, mijeliniziranog snopa aksona.

Osim voljne kontrole, na pogled utječe i refleksna aktivnost vestibularnog sustava, koji je zadužen da usklađuje pokrete glave s pokretima očiju kako se pri pomicanju glave ne bi izgubila linija pogleda. Vestibularni organ, registrirajući akceleraciju glave u nekom smjeru, šalje signal da se oči kompenzatorno okrenu suprotno.⁶⁶ Za pravilno odvijanje očnih pokreta potrebna je, dakle, očuvanost kortikalnih očnih polja, gornjih kolikula mezencefalona, premotornih struktura mezencefalona i ponsa, FLM-a, jezgara bulbomotornih živaca u mezencefalonu i ponsu te vestibularnog sustava, od njegovih perifernih dijelova do *vestibulocerebelluma* i vestibularnih jezgara u ponsu.

Kod pacijenta poremećene svijesti najprije valja proučiti položaj i ponašanje bulbosa u mirovanju. Spori, lutajući spontani pokreti očnih jabučica (kakvi se nekad mogu primijetiti i u normalnom spavanju) znak su očuvanog integriteta moždanog debla i vjerojatnog metaboličkog uzroka kome.^{7(p71)} Konjugirana, tonička devijacija očiju u jednu stranu, osobito uz prisutnost hemiplegije suprotne strane tijela, znak je velike, destruktivne hemisferalne lezije ipsilateralno smjeru pogleda. Kada bolesnik, pak, „gleda u svoju paralizu“, to upućuje na oštećenje na razini ponsa, ispod razine na kojoj se križaju vlakna na putu od FEF-a do PPRF.^{6(p76)} Kratke, brze, konjugirane kretnje bulbosa prema dolje s brzim vraćanjem u početni položaj (u engleskoj literaturi poznato kao „*ocular bobbing*“) također su znak pontine lezije.⁶⁷ Asimetrična devijacija očnih jabučica u vertikalnom smjeru (takozvani *skew deviation*) znak je oštećenja prijelaza ponsa u produljenu moždinu.⁶⁸

Zatim se ispituje tzv. okulocefalički refleks. On se izaziva tako da se pacijentu glava pasivno rotira u jednu, a zatim u drugu stranu. Normalan odgovor na takav podražaj je konjugirani pokret očiju suprotno od smjera okretanja glave, a temelji se pokušajima vestibularnog sustava da neutralizira utjecaj rotacije glave na vid i ravnotežu. Kod budne osobe

okulocefalički refleks manje dolazi do izražaja zbog dominacije korteksa nad očnim pokretima, ali kod osobe snižene svijesti koja ima očuvane vestibularne i bulbomotorne strukture trebalo bi ga biti lako izazvati. Prije ispitivanja tog refleksa potrebno je isključiti kod bolesnika ozlijeđenu vratnu kralješnicu.^{7(p65)}

Drugi, nešto pouzdaniji način za ispitati veze vestibularnog sustava s očnim pokretima je ispitivanjem okulovestibularnog refleksa.⁴⁰ On se izaziva takozvanim kalorijskim pokusom – osobi se u zvukovod tijekom 1 minute ulije 10 mL ledene vode, pa se nakon 5 minuta isti postupak ponovi na zvukovodu druge strane.^{7(p65)} Tako aplicirana hladna voda izaziva konvekciju endolimfe lateralnog polukružnog kanalića unutarnjeg uha u takvom smjeru da se smanji frekvencija odašiljanja impulsa iz vestibularnog organa tog uha. Kod budne osobe rezultat će biti nistagmus s brzom komponentom u smjeru suprotnog uha – aktivnost receptora lateralnog kanalića jedne strane uzrokuje skretanje očiju u suprotnu stranu; ako je ta aktivnost smanjena, oči će skrenuti ipsilateralno tom uhu, a kortikalni centri za pokrete očiju će to iskorigrirati kontralateralnom sakadom. Budući da je za tu korektivnu sakadu potreban aktiviran korteks, kod bolesnika snižene budnosti (ali očuvanog moždanog debla) na primjenu hladne vode u zvukovod neće biti nistagmusa, nego će oči naprosto konjugirano skrenuti u smjeru uha na kojem izvodimo pokus. Okulovestibularni refleks je vrlo dobar način za prepoznavanje pacijenata s psihogenim poremećajem svijesti, jer će kod njih nistagmus ipak biti prisutan.^{7(p68)}

Odsutnost konjugiranih pokreta očiju ili prisutnost diskonjugiranih pokreta očiju pri ovim pokusima najčešće je znak oštećenja moždanog debla. Može se raditi o oštećenju jezgara nekog od bulbomotornih živaca; o oštećenju FLM-a, pri čemu neće biti adukcije ipsilateralnog oka (takozvana internuklearna oftalmoplegija); oštećenju PPRF-a (pri čemu neće biti horizontalnih pokreta ipsilateralno); ili oštećenju nekoliko navedenih struktura istovremeno (kao što je takozvani „sindrom jedan i pol“, u kojem su zahvaćeni PPRF i FLM). Često je kod bolesnika poremećene svijesti prisutna nemogućnost abdukcije na jednom ili oba oka. Treba imati na umu da je za taj pokret odgovoran *n. abducens*, živac koji je zbog oštrog zavoja pri ulasku u kavernozi sinus najosjetljiviji na promjene intrakranijalnog tlaka (iako je *n. trochlearis* puno duži).⁶⁹ Zato taj znak ne treba smatrati lokalizirajućim za ozljede moždanog debla.^{7(p61)}

4.2.3.4. Nepčani i ždrijelni refleksi

Nepčani refleksi i ždrijelni refleksi odvijaju se putem IX. i X. moždanog živca, *n. glossopharyngeus* i *n. vagus*, čija se specijalna motorička jezgra (*nucl. ambiguus*) nalazi u području produljene moždine. Nepčani refleksi ispituje se tako da se špatulom podraži lateralna stijenka nepčanih lukova s obje strane. Očekivani odgovor je simetrično odizanje mekog nepca i uvule. Ždrijelni refleksi ispituje se podraživanjem stražnje stijenke orofarinksa špatulom, a očekuje se simetrična kontrakcija ždrijelnih mišića. Ždrijelni refleksi su vrlo neugodan za ispitivanje na svjesnom pacijentu, ali je otporniji kod komatoznog bolesnika. Njegova odsutnost jedan je od znakova krajnjeg napredovanja strukturalne lezije.

4.2.3.5. Motoričke funkcije

Pri ispitivanju motoričkih funkcija kod bolesnika s poremećajem svijesti treba promatrati spontane kretnje, tonus, reflekse i reakciju na nociceptivne podražaje. Kod bolesnika s plćim poremećajima svijesti može se očekivati određena spontana motorička aktivnost koja upućuje na očuvanost viših kortikalnih centara.⁵³ Pritom možemo promatrati je li aktivnost na obje strane tijela simetrična, tražeći znakove eventualnih fokalnih lezija kortikospinalnog puta.

Kod bolesnika koji ne izvršava zapovjedi i nema spontane kretnje, motoričku aktivnost možemo pobuditi primjenom bolnog podražaja. Tehnike primjene bolnih podražaja opisane su u dijelu 4.1.1. Odgovor bolesnika na bolni podražaj može se karakterizirati kao „adekvatan“, „neadekvatan“ i „odsutan“.

Adekvatan odgovor podrazumijeva da bolesnik lokalizira bolni podražaj i reagira na njega smislenom kretnjom. Tu ubrajamo sve kretnje koje križaju središnju liniju tijela, koje pokušavaju otkloniti podražaj, odgurnuti ruku ispitivača ili se aktivno odmaknuti od podražaja. Govori o očuvanju osjetnih i motoričkih puteva barem do razine diencefalona.⁵³ Važno je takve radnje razlikovati od refleksa povlačenja, koji mogu izgledati slično, ali se odvijaju na spinalnoj razini, stereotipni su i ostaju očuvani i kod teških moždanih oštećenja.

7(p74)

Osim refleksa povlačenja, u neadekvatan odgovor spadaju i stereotipni položaji klasično poznati kao dekortikacijska i decerebracijska rigidnost. Ti abnormalni položaji prisutni su najčešće samo u odgovoru na bolni podražaj – ako se jave u odsutnosti vanjskog podražaja, to implicira da postoji unutarnji podražaj koji ih precipitira, primjerice, prepunjen mjehur.

Dekortikacijska rigidnost ili abnormalna fleksija je motorički odgovor koji se sastoji od fleksije lakta, šake i prstiju uz ekstenziju i unutarnju rotaciju kuka, ekstenziju u koljenu i planarnu fleksiju u gležnju. Fleksorni odgovor u ruci se od refleksa povlačenja može razlikovati po tome što je spor.^{7(p74)} Dekortikacijska rigidnost znak je lezije koja je smještena rostralno od prijelaza diencefalona u mezencefalon. Ondje se nalazi *nucleus ruber* iz koje polazi rubrospinalni put. Taj put kod ljudi pojačava tonus mišića fleksora, a zbog zakržljivosti dopire samo do dijela leđne moždine koji inervira mišiće ruke.^{11(p338-347)} To pojačanje tonusa dolazi do izražaja kad je kortikospinalni put narušen, dok je rubrospinalni put očuvan.

Decerebracijska rigidnost ili abnormalna ekstenzija sastoji se od adukcije ruke, ekstenzije u laktovima i šakama, pronacije podlaktica, ekstenzije nogu, opistotonusa i trizmusa. Ukazuje na leziju ispod razine *nucleus ruber* koja prekida i rubrospinalni put te dopušta da nad gornjim i donjim udova dominira vestibulospinalni put, koji pojačava tonus ekstenzora. Decerebracijska rigidnost je izrazito loš prognostički znak, odobito kod pacijenata s komom nakon traumatske ozljede glave. U studiji Jenneta i Teasdalea na 700 pacijenata u komi nakon traume, tek 10% onih s decerebracijskom rigidnošću doživjelo je oporavak.⁷⁰ Ta brojka je za dekortikacijsku rigidnost bila 37%.

Također je moguć odgovor u kojem su ruke u već opisanoj ekstenziji, dok su noge u abnormalnoj fleksiji. Takav se stav pripisuje lezijama donjeg dijela moždanog debla koje narušavaju vestibulospinalni put. Konačno, potpuna flakcidnost i izostanak ikakve reakcije na noksu znak je spinalnog šoka, periferne denervacije u području gdje je primijenjen podražaj ili potpune funkcionalne transekcije s razaranjem medulopontine retikularne formacije.⁶

4.3. Dijagnostička obrada pacijenta s poremećajem svijesti

Za dobivanje što preciznije informacije o uzroku poremećaja svijesti kliničaru je na raspolaganju širok asortiman pretraga, od laboratorijskih preko slikovnih do elektrofizioloških. Pritom valja naglasiti da se potreba za pojedinom pretragom procjenjuje sukladno kliničkoj slici. Zato su kvalitetno uzeta anamneza i obavljen pregled ključan dio obrade ovih bolesnika. Primjerice, pacijentu koji u anamnezi ima *diabetes mellitus* i tijekom pregleda ne pokazuje znakove strukturnog oštećenja mozga logično će biti prioritzirati mjerenje glukoze u krvi (već uz bolesnički krevet) i korigirati eventualnu hipoglikemiju prije nego što ga šaljemo na CT mozga.⁴⁰ S druge strane, kod pacijenta poremećene svijesti koji je doživio traumu glave, a u statusu ima znakove ekspanzivne lezije će *neuroimaging* biti vrlo visoko na listi prioriteta.

4.3.1. Laboratorijske pretrage

Svakom bolesniku s poremećajem svijesti preporučeno je napraviti osnovnu laboratorijsku analizu krvi i urina. To uključuje kompletnu krvnu sliku, serumske elektrolite, glukozu, ureu i kreatinin, jetrene probe, koagulaciju, upalne parametre, acidobaznu ravnotežu iz arterijske krvi te screening za najčešće toksične uzroke kome kao što su etanol, benzodiazepini, opijati, salicilati i paracetamol.⁵⁴ Kod bolesnika kojima sumnamo na neki specifičan uzrok koji se može dijagnosticirati laboratorijski indicirane su dodatne analize, primjerice hemokulture, krvni razmaz, hormoni štitne i nadbubrežne žlijezde, karboksihemoglobin, D-dimeri, te razine specifičnih toksičnih tvari poput metanola, antidepresiva ili organofosfata.

Lumbalna punkcija (LP) neizostavna je pretraga kod pacijenata s povišenom tjelesnom temperaturom i znakovima infekcije središnjeg živčanog sustava.⁷³ Indicirana je i kod pacijenata sa sumnjom na subarahnoidno krvarenje (SAH) koji imaju negativan nalaz CT-a. LP se najčešće izvodi tek nakon dobivenih nalaza CT-a kako bi se najprije isključila ekspanzivna lezija i pomak.⁷⁴ Razlog tome je strah da bi, u slučaju prisutnosti ekspanzivne lezije, gradijent koji bi nastao između odjeljka subarahnoidnog prostora oko leđne moždine (u kojem bi se istjecanjem likvora stvorio negativan tlak) i intrakranijskog prostora pod povišenim tlakom mogao izazvati ubrzanje hernijacije i naglo pogoršanje kod pacijenta. Nepoznato je koliki je točan rizik da se to dogodi jer se LP rijetko radi „naslijepo“ u eri rutinskih hitnih CT-a, kada možemo pouzdano znati ima li netko ima ekspanzivnu leziju i

koliki pomak ta lezija izaziva. Povijesne studije procjenjuju taj rizik na oko 10%, no valja naglasiti da su se odtad znatno promijenile tehnike izvođenja i indikacije za LP.^{75,76}

Orijentacijska informacija o stanju intrakranijalnog tlaka i riziku za hernijaciju može se dobiti pregledom očne pozadine. Vidni živac je izdanak mozga, a njegova ovojnica izdanak mekih moždanih ovojnica, stoga se promjene tlaka u lubanjskim prostorima odražavaju i na njega te se mogu pratiti na njegovom izlazištu (papili) koja se vizualizira oftalmoskopijom.

Zbog potrebe za isključenjem povišenog intrakranijalnog tlaka se na LP često dugo čeka. Kako kod infekcija SŽS čak i par sati odgađanja primjene antibiotika ili antivirusnih lijekova znatno smanjuje preživljenje, preporuča se da se liječenje započne empirijski čim se postavi sumnja, neovisno o tome što će to poremetiti nalaze kulture likvora.⁷⁷ Za ciljano liječenje mogu poslužiti nalazi hemokulture (pozitivna je kod 50-75% pacijenata s bakterijskim meningitisom), a na ostale parametre koje ispituje u likvoru (stanice, proteini, glukoza, protutijela) antimikrobni lijekovi neće posebno utjecati.⁷⁸

Prisutnost krvi u likvoru upućuje na SAH, ali je također moguće da je artefakt uslijed traumatske punkcije. SAH je vjerojatniji ako se izvade 3 epruvete likvora i u svima se izmjeri podjednaka količina eritrocita. Na preboljeli SAH upućuje i ksantokromija (žučkasta obojenost likvora zbog razgradnih produkata krvi) i oštećen izgled eritrocita pod mikroskopom na razmazu likvora.

4.3.2. Neuroimaging

Kompjuterizirana tomografija (CT) je osnovna radiološka pretraga središnjeg živčanog sustava. Moderni CT uređaji dovoljno su rašireni i dovoljno brzo vrše snimanje da se u većini bolnica CT može rutinski obaviti u hitnim uvjetima. Indiciran kod svih bolesnika poremećene svijesti kod kojih nije prisutan vrlo očit metabolički uzrok, osobito onih kojima je tijekom pregleda uočen fokalni neurološki ispad ili znakovi povišenog intrakranijalnog tlaka.^{7(p78)} CT je metoda izbora za dijagnozu intrakranijalnih krvarenja (gotovo 100% senzitivnosti za subarahnoidno krvarenje i intracerebralno krvarenje), a adekvatan je dijagnostički alat i za prepoznavanje akutnog hidrocefalusa, tumora, edema i velikih ishemijskih moždanih udara.⁷¹ Međutim, mnoga ozbiljna strukturna oštećenja mozga neće se vidjeti na CT-u (primjerice, okluzija bazilarne arterije ili tromboza venskih sinusa). Obavezno je neurološki pregledati bolesnika i uočiti znakove strukturne lezije kako bi se takav lažno negativni nalaz mogao pravilno protumačiti i bolesnik pravodobno uputiti na prikladniju pretragu.

CT-angiografija je dobra metoda za dijagnozu okluzije intrakranijalnih i ekstrakranijalnih krvnih žila. Uključuje intravensku primjenu kontrasta tijekom CT-snimanja i rekonstrukciju 3D slike moždanog krvotoka iz rezultata. Ima prednost što se, u usporedbi s drugim oblicima angiografije, može relativno brzo i jednostavno učiniti uz minimalan rizik i nelagodu za pacijenta.

Magnetska rezonanca (MR) je slikovna metoda koja je puno senzitivnija od CT-a za akutnu ishemiju, oštećenja bijele tvari i upalna zbivanja poput herpes encefalitisa. Manje je dostupna od CT-a i dugo traje, zbog čega nije sasvim prikladna u hitnim stanjima, ali indicirana je kod pacijenata kojima nakon ostale obrade nije pronađeno objašnjenje za poremećaj svijesti.⁷²

4.3.3. Elektroencefalografija

Elektroencefalografija (EEG) je pretraga kojom se pomoću elektroda postavljenih na meki oglavak bilježi električna aktivnost uzrokovana postsinaptičkim potencijalima kortikalnih neurona. Uređaj moždanu aktivnost zapisuje u obliku valova koji se razlikuju frekvencijom, amplitudom i sinkronizacijom s drugim odvodima. Po izgledu valova razlikujemo nekoliko osnovnih EEG ritmova koji su tipični za različite faze budnosti ili spavanja. Niskovoltazna, visokofrekventna (>13 Hz) i desinkronizirana beta aktivnost karakterizira aktivnu budnost. Alfa-ritam, frekvencije 8-13 Hz, prisutan je u stanjima mirovanja, a sinkronizirani i niskofrekventni theta (4-7 Hz) i delta (<3 Hz) valovi javljaju se kod dubokog, sporovalnog spavanja. EEG time može poslužiti kao orijentacijska metoda za procjenu razine budnosti kod pacijenta. Posebno je koristan za prepoznavanje psihogenih poremećaja svijesti, kada EEG nalaz pokazuje potpuno budan mozak.⁴⁰ Difuzna sinkronizacija i usporenje ritma mogu može biti znak toksične ili metaboličke encefalopatije, dok izrazita lateralizacija aktivnosti upućuje na strukturnu leziju.

EEG je nezaobilazna dijagnostička metoda u obradi epilepsije i epileptičkih napadaja. U kontekstu bolesnika s poremećajima svijesti posebno je važna problematika tzv. nekonvulzivnog *status epilepticus* (NCSE). NCSE je pojava epileptičnog napada bez konvulzivnih elemenata koji kontinuirano traje dulje od 30 minuta.⁷⁹ Može se javljati uz tipične znakove nekonvulzivnih epileptičnih napadaja kao što su orofacijalni automatizmi (mljackanje, žvakanje, treptanje), uz diskretne znakove kao što su nistagmoidni pokreti očiju, devijacija bulbusa ili sitni mioklonički trzajevi prstiju, ali moguće je i da poremećaj svijesti bude jedini simptom.

NCSE je stanje koje zahtijeva visok indeks sumnje. Naime, na uzorku od 236 bolesnika u koji odabranih tako da nisu imali nikakvih upadljivih znakova epileptičkih zbivanja učinjen je EEG i kod čak 8% njih pronađena su kontinuirana epileptička izbijanja.⁸⁰ Uvođenje kontinuiranog EEG monitoriranja u jedinice intenzivne skrbi potvrdilo je začuđujuće visoku prevalenciju ove pojave kod pacijenata s neobjašnjenim uzrokom poremećaja svijesti.⁸¹ Osobito je čest kod pacijenata koji su imali konvulzivni *status epilepticus* koji je naizgled saniran, pri čemu jedna studija koja je kontinuiranim EEG-om pratila 164 takvih pacijenta navodi čak 48% pojavnosti.⁸²

5. UZROCI SNIŽENE RAZINE SVIJESTI

5.1. Strukturalni uzroci poremećaja svijesti

Dva su osnovana principa po kojima strukturalne lezije mogu uzrokovati poremećaj svijesti:

Mogu svojim širenjem i zauzimanjem viška mjesta u intrakranijskom prostoru (tzv. „učinak mase“, engl. „*mass effect*“) uzrokovati kompresiju i pomak moždanih struktura, što će se prije ili kasnije odraziti na strukture središnje osi odgovorne za budnost. Takve lezije su najčešće unilateralne, ali zbog njihove osobine ekspanzivnosti im je učinak bilateralan. Tako se najčešće ponašaju tumori, intrakranijalna krvarenja i moždani apscesi.

Mogu izravno razoriti ARAS i/ili njegove ciljne strukture. Da bi nastao poremećaj svijesti, takvo oštećenje mora biti bilateralno – u velikom mozgu to podrazumijeva velike, difuzne lezije, dok u moždanom deblu, zbog malog presjeka, takav učinak mogu imati i male lezije. Tako se ponašaju infarkti i krvarenja u ponsu ili mezencefalonu, centralna pontina mijelinoliza ili rombencefalitis.⁸³

5.1.1. Kompresivne lezije kao uzrok poremećaja svijesti

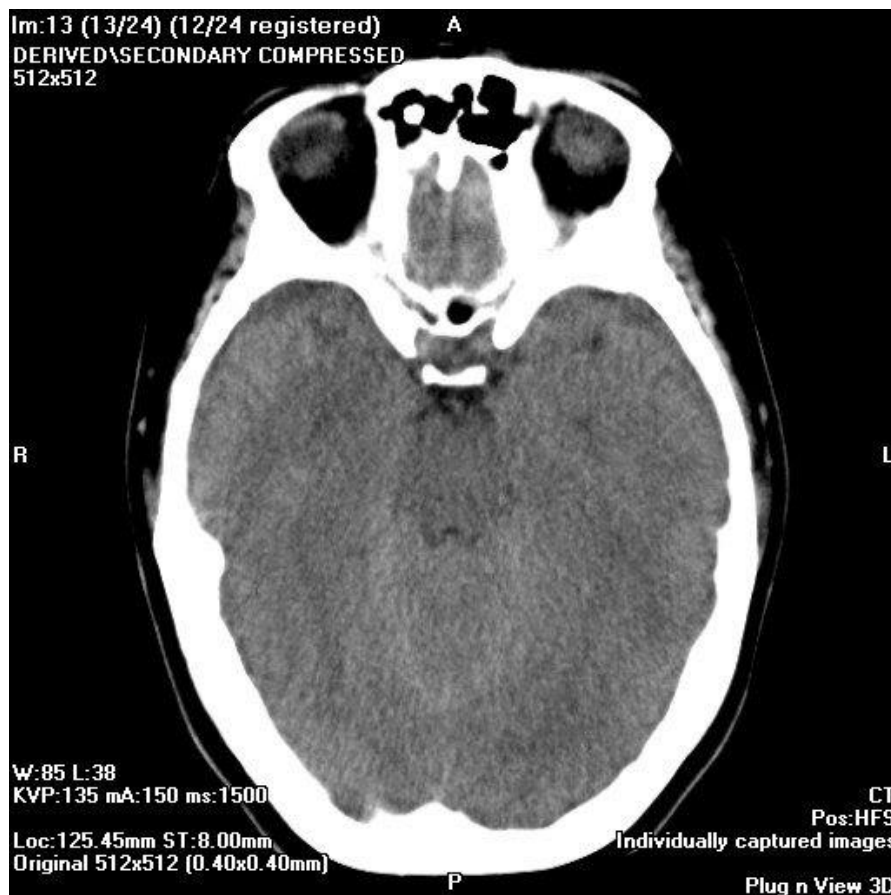
Patofiziologija oštećenja mozga ekspanzivnim lezijama je složena, ali poznato je nekoliko načela kojima možemo objasniti njihov učinak.

Kao prvo, ekspanzivne lezije direktno ometaju funkciju živčanog tkiva blizu kojeg se nalaze kompresijom na njega, čak i kad nema ishemije. Vjerojatno je objašnjenje da pritiskom sprječavaju protok tvari niz aksone. Neometan aksonalni transport je neuronima nužan jer bez njega njihovi izdanci ne dobivaju proteine i organele proizvedene u somi i nemaju kako eliminirati otpadne produkte^{7(p90)}

Nadalje je važno spomenuti Monro-Kelliejevu hipotezu. Ona skreće pažnju na to kako je lubanjska šupljina zatvoren prostor konstantnog volumena, tako da zbroj volumena komponenti njezinog sadržaja – moždanog tkiva, cerebrospinalnog likvora i krvi – također mora biti konstantan.⁸⁴ Porast volumena bilo koje od navedenih komponenti narušava ravnotežu i izaziva porast intrakranijalnog tlaka. Porast intrakranijalnog tlaka može se relativno dobro kompenzirati ako je polagan (primjerice, ako nastaje zbog rasta meningeoma) i neće sam po sebi izazivati fokalne neurološke ispade. Međutim, dovoljno brz i velik porast intrakranijalnog tlaka omest će perfuziju moždanog tkiva i uzrokovati globalnu ishemiju.

Brzina porasta intrakranijskog tlaka zapravo raste s rastom ekspanzivne lezije – ispočetka se porast volumena kompenzira istiskivanjem likvora, no smanjenje udjela likvora smanjuje i prosječni *compliance* moždanog tkiva, čime porast tlaka za porast volumena postaje veći.

Veliku ulogu u patofiziologiji igra učinak ekspanzivnih lezija na krvne žile. Deformacijom moždanog tkiva razvlače se žile koje su pričvršćene za mozak i služe za njegovu opskrbu. Tim razvlačenjem im se zapravo smanjuje kalibar, što (osobito u slučaju malih arterija) izazivaju ishemiju u njihovom opskrbnom području. Oko ekspanzivnih lezija – bilo da je riječ o tumoru, apscesu ili učajurenom hematomu – se također pod utjecajem upalnih faktora odvija angiogeneza, pri čemu nastaju kapilare koje nemaju karakteristike potrebne za održavanje krvno-moždane barijere. Sve to ima za posljedicu nastanak edema mozga.

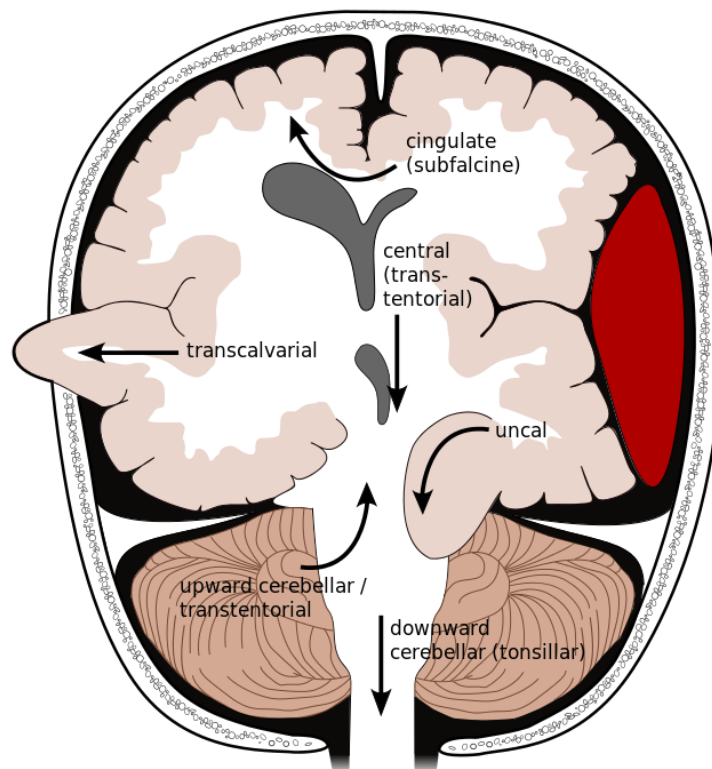


Slika 1 – CT snimak. Edem mozga posljedično virusnom encefalitisu; uočiti manjak vidljivih izdanaka subarahnoidnog prostora. Izvor: Radiopaedia.org (slobodno za nekomercijalnu uporabu)

Razlikujemo dvije vrste edema – vazogeni i citotoksični. Vazogeni edem nastaje tako da novostvorene kapilare (koje ne funkcioniraju kao zdrave moždane kapilare) dopuštaju

tekućini iz krvnog bazena da neometano difundira u izvanstanični prostor moždanog tkiva. Citotoksični edem nastaje tako što ishemične moždane stanice nemaju dovoljno energije za održavanje ionskih gradijenata aktivnim transportom, zbog čega u njih utječe višak natrija i uzrokuje im bubrenje. Nastanak moždanog edema uzrokuje da lezija lokalno ima još jači kompresivni učinak i da time još više razvlači krvne žile i povišuje intrakranijalni tlak. Porast intrakranijalnog tlaka također vodi do ishemije, a ishemija je jedan od precipitatora edema. Tako zapravo nastaje začarani krug koji uzrokuje progresivno napredovanje lezije sve do smrti ukoliko se ne zaustavi.

Ultimativno takve lezije vode do procesa tzv. hernijacije moždanog tkiva. Naime, jednom kad se kapacitet za kompenzaciju istiskivanjem likvora iscrpi, neizbježno će se početi pomicati moždano tkivo. Zbog krutosti lubanjske stijenke širit će se linijom manjeg otpora u druge odjeljke lubanje. Pritom će se dijelovi moždanog tkiva oštetiti protiskivanjem pored čvrstih duplikatura *durae mater* koje razdjeljuju odjeljeljke; dijelovi će se oštetiti kompresijom tim pomaknutim dijelova, a dijelovi će stradati time što su pritisnute ili rastegnute krvne žile koje ih opskrbljuju pa će doći do ishemije.



Slika 2 – Različiti oblici moždane hernijacije. Izvor: Wikimedia Commons

Lezije smještene u hemisferama velikog mozga mogu izazvati subfalcinu hernijaciju, u kojoj se medijalni dijelovi frontalnog režnja (*gyrus cinguli*) podvlače ispod *falx cerebri* (sagitalna pregrada koja dijeli dvije hemisfere velikog mozga) i šire na suprotnu stranu. Time oštećuju sebe, ekvivalentne strukture suprotne strane i sve dijelove pod krvnom opskrbom perikalozalnog dijela *a. cerebri anterior*.⁸⁵



Slika 3 – CT snimak. Veliki desnostrani subduralni hematom uzrokuje pomak moždanog tkiva preko središnje linije i subfalcinu hernijaciju; uočiti pomak lateralnih komora. Izvor:

Radiopaedia.org (slobodno za nekomercijalnu uporabu)

Daljnijom progresijom kompresivnog učinka nastaje tzv. transtentorijska hernijacija. Radi se o hernijaciji moždanog tkiva kroz *tentorium cerebelli*, transverzalnu pregradu koja dijeli veliki mozak od malog mozga i moždanog debla. Transtentorijska hernijacija može biti unkalna (učinkom lezije koja se nalazi lateralno u hemisferama) ili centralna (učinkom lezije koja se nalazi u području verteksa ili progresijom drugih oblika hernijacije). Unkalna hernijacija podrazumijeva utiskivanje krajnjeg medijalnog dijela temporalnog režnja kroz lateralni rub otvora *tentorium cerebelli*. Klasični znakovi koji time nastaju objašnjavaju se pritiskanjem struktura mezencefalona koje se nalaze u razini *tentoriuma* na njegov kruti brid. Oštećuje se ipsilateralni *n. oculomotorius*, i to tako da se prvo pojavljuju ispadi zjeničnih refleksa jer se

parasimpatička vlakna tog živca nalaze perifernije od bulbotornih.⁸⁶ Tako nastaje midrijatična, nereaktivna zjenica ipsilateralno leziji – tzv. Hutchinsonova zjenica. Također se pritiskanjem oštećuje kontralateralni *crus cerebri*, koji sadrži vlakna kortikospinalnog puta (tzv. Kernohanov usjek).⁸⁷ Time nastaje hemipareza ipsilateralno ekspanzivnoj leziji. Može se pritisnuti i *a. cerebri posterior* koja prolazi tim područjem, čime nastaje ishemija okcipitalnog režnja s homonimnom hemianopsijom.⁸⁸

Kod centralne transtentorijske hernijacije čak i mali pomaci uzrokuju poremećaj svijesti i fokalne neurološke ispade jer se diencefalon (čija je važnost u održavanju svijesti objašnjena u dijelu 3.2.2.) opskrbljuje arterijama malog kalibra koje su osjetljive na razvlačenje. Jednom kad dođe do ovog stupnja, hernijacija može progredirati vrlo brzo. U statusu ćemo tijekom te kaudalne progresije uočavati ispad funkcije svih struktura moždanog debla rostralno od oštećenja. Progresijom do mezencefalona pronaći ćemo gubitkom pupilarnih refleksa i bulbotorne funkcije *n. oculomotorius*, a progresijom do ponsa će se izgubiti kornealni refleks i konjugirani očni porekti te će nastati decerebracijska rigidnost.

Početak poremećaja svijesti kod hernijacije jako dobro korelira s lateralnim pomakom diencefaličkih struktura, koji se može promatrati na CT-u praćenjem položaja kalcificirane pinealne žlijezde (koja je dio diencefalona smješten u mediosagitalnoj liniji).^{89,90} Pomak od 0-3 mm veže se uz očuvanu svijest, 3-5 mm uz somnolenciju, 6-8 mm uz sopor i 9-13 mm uz komu.⁹¹ Važno je naglasiti da se radi o lateralnom pomaku diencefaličkih struktura i mezencefalona bez unkalne hernijacije.

Posljednji stupanj je tonzilarna hernijacija. Nastaje tako što, napredovanjem kompresije, ona zahvati i najkaudalnije strukture moždanog debla sve do *foramen magnum*, „izlaza“ iz lubanjske šupljine. To uzrokuje da tonzile malog mozga (najkaudalniji dio malog mozga koji je inače položen tako da gotovo viri iz *foramen magnum*) zaglave u njemu, postanu ishemične i edematozne. Takve vrše pritisak na vitalne centre produljene moždine.⁹² Kad se to dogodi, bolesnikovo disanje postaje nepravilno sve dok ne dođe do potpune apneje.

Do mezencefaličke razine je hernijacija većinom reverzibilna, vjerojatno zato što je isprva uzrokovana ometanjem aksonskog transporta (prvim opisanim mehanizmom), a ne ishemijom.⁹³ Zato je bitno kod pacijenata prepoznati simptomatologiju ekspanzivnih lezija, uputiti ih na neuroradiološke pretrage, saznati uzrok i pravodobno liječiti. Liječiti se može konzervativno (antiedematoznom terapijom) a kod nekih bolesnika indicirane su i neurokirurške intervencije. (primjerice, u slučaju epiduralnog hematoma).

5.1.2. Destruktivne lezije kao uzrok poremećaja svijesti

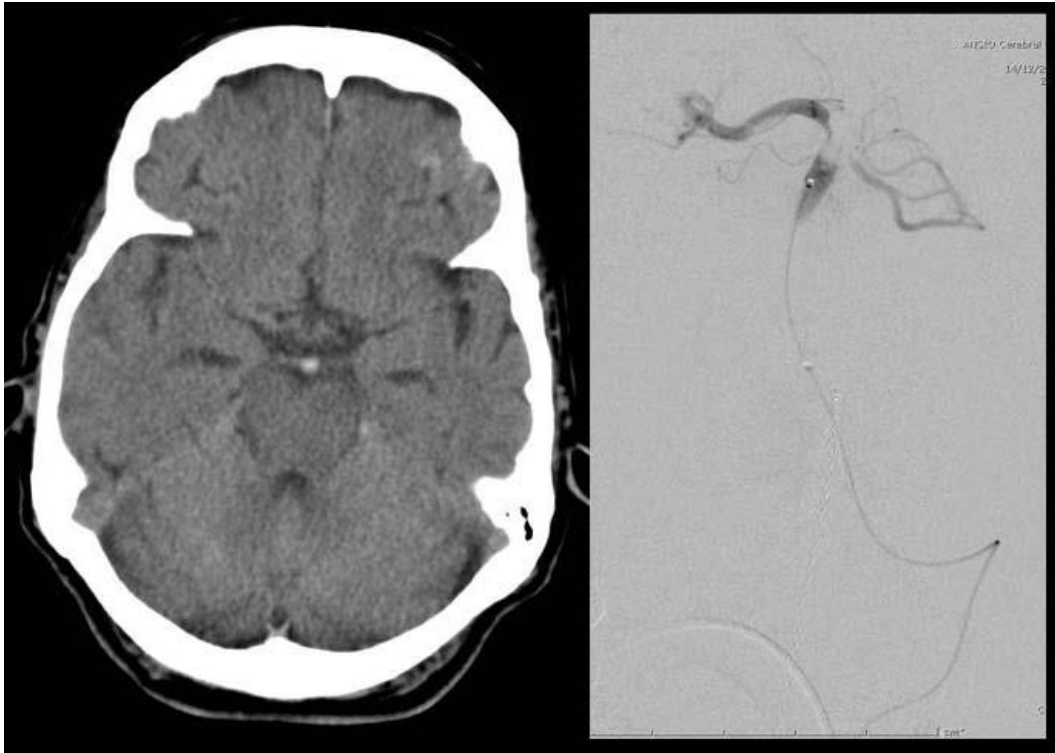
Pod destruktivnim lezijama podrazumijevaju se one koje učinak ostvaruju izravnim izazivanjem smrti stanica u području u kojem se nalaze. Da bi izazvala poremećaj svijesti, destruktivna lezija mora biti smještena tako da izravno prekine puteve ARAS-a ili eliminira njihove ciljne strukture, bez „širenja“ uslijed *mass effecta*.

Također će znakovi koje pronađemo neurološkim pregledom biti specifični za lokalizaciju umjesto da samo pokazuju težinu kaudalne progresije kao kod kompresivnih lezija. Tako će, primjerice, destruktivna lezija u ponsu izazvati ekstremno miotične, ali reaktivne zjenice (odražavajući oštećenje kolateralna simpatikusa koje prolaze kroz pons); dok će kompresivna lezija koja je zahvatila pons ići uz zjenice srednje veličine i bez zjeničnog refleksa (odražavajući uništenje Edinger-Westphalove jezgre u mezencefalonu zajedno s kolateralama simpatikusa u ponsu).

Destruktivne lezije u hemisferama velikog mozga koje remete svijest moraju biti opsežne, bilateralne i difuzne. Najčešće su posljedica globalnog ishemijskog oštećenja nakon dulje hipoenergoze, primjerice zbog srčanog aresta, trovanja ugljikovim monoksidom ili dugotrajne i duboke hipoglikemije.⁹⁴ Mnogi autori smatraju da je mehanizam kojim nastaju takva difuzna kortikalna oštećenja u ishemiji tzv. ekscitotoksičnost.⁹⁵ Teorija ekscitotoksičnosti tvrdi da u ishemičnim stanicama gubitak ionskih gradijenata uzrokuje spontano oslobađanje neurotransmitera (a najčešći je glutamat) u sinapse. Vezanje previše glutamata uzrokuje masovno utjecanje kalcijevih iona u stanice koje u mitohondrijima pokreće apoptotičnu kaskadu. Tom procesu su najpodložnije one stanice koje imaju najviše sinapsi – upravo heteromodalna asocijacijska polja odgovorna za svjesnost objašnjena u dijelu 3.2.3. Ekscitotoksičnost zahvaća i oligodendrocite, oštećujući i bijelu tvar.

Klasičan primjer destruktivne lezije u moždanog debla je okluzija bazilarne arterije. Bazilarna arterija je neparna i ometanje protoka kroz nju može oštetiti posteriornu moždanu cirkulaciju bilateralno, stoga joj je koma vrlo čest simptom. Može biti uzrokovana trombozom (karakteristično kod hipertoničara i dijabetičara), embolijom (uz aritmije i greške zalistaka) ili čak disekcijom vertebralne arterije. Karakteristični je da se, za razliku od priče s kompresivnim lezijama, klinička slika od početka simptoma do nastanka poremećaja svijesti razvija momentalno. Ovisno o razini na kojoj je bazilarna arterija okludirana, mogu biti zahvaćene strukture ponsa, malog mozga, mezencefalona, pa čak i diencefalona.⁹⁶ O

lokalizaciji se moguće orijentirati tražeći ispade funkcije tih struktura neurološkim pregledom, a za potvrdu se mogu učiniti neuroradiološke pretrage. Na CT-u se bazilarna okluzija, kao i većina ishemijskih lezija, slabo vidi u akutnoj fazi. Zato se najbolje poslužiti nekom od angiografskih metoda. U KBC Zagreb se kod pacijenata sa sumnjom na ishemijski moždani udar koji su unutar vremenskog okvira za intervenciju rutinski radi CT angiografija.



Slika 4 – Lijevo: CT nalaz kod pacijenta s akutnom hemiparezom i poremećajem svijesti; Desno: nalaz digitalne subtraksijske angiografije kod istog pacijenta, vidljiva okluzija vrha bazilarne arterije. Izvor: Radiopaedia.org (slobodno za nekomercijalnu uporabu)

Okluzija bazilarne arterije je neurointervencijsko hitno stanje. Ukoliko se angiografijom potvrdi da se radi o bazilarnoj okluziji, pacijent nema kontraindikacija i unutar je vremenskog okvira, indiciran je pokušaj rekanalizacije žile trombolizom ili trombektomijom. Važno je naglasiti da tromboza bazilarne arterije bez intervencijskog liječenja ima 75-80% smrtnosti.⁹⁷ Nakon rekanalizacije se ta brojka spušta na 40%.⁹⁸

Kod drugih oblika destruktivnog oštećenja moždanog debla se, osim suportivne terapije, ne može puno učiniti u vidu liječenja. Tu spadaju krvarenje (koje u malom prostoru moždanog debla ima više destruktivan nego li kompresivan učinak), rombencefalitis i centralna pontina mijelinoliza/sindrom osmotske demijelinizacije.

5.2. Metabolički uzroci poremećaja svijesti

Termin „metabolički“ obuhvaća sve uzroke poremećaja svijesti koji učinak ostvaruju difuznim djelovanjem na cijeli mozak tako da mu primarno ometaju funkciju bez stvaranja strukturnih oštećenja. Otprilike 2/3 poremećaja svijesti je metaboličkog uzroka.⁷

O mnogim metaboličkim uzrocima kome možemo naslutiti iz heteroanamneze i fizikalnog pregleda, kako je opisano u dijelu 4.2. Tipično kod njih neurološkim pregledom nećemo pronaći znakove fokalnih ispada (već je navedena, primjerice, velika dijagnostička vrijednost očuvanosti zjeničnih refleksa u komi). Nalazi neuroradioloških pretraga će također većinom biti negativni. Za potvrdu dijagnoze oslanjamo se na laboratorijske pretrage i pregled drugih sustava.

Hepatička encefalopatija (HE) događa se kao posljedica zatajenja jetre. Ono može biti akutno (primjerice, u fulminantnom virusnom hepatitisu ili trovanju paracetamolom) ili kronično, kod bolesnika s dugogodišnjom cirozom jetre kojima se slika komplicira i portokavalnim anastomozama. Način na koji kronično oštećenje jetre utječe na mozak nije sasvim poznat, ali postoje teorije se da višak amonijaka u krvi pojačava djelovanje inhibitornog neurotransmitera GABA, da narušava funkciju astrocita i izaziva edem, da remeti metabolizam aminokiselina i narušava izlučivanje svih neurotransmitera...^{99,100} Kod akutnog zatajenja vrlo je izražen edem mozga i simptomatologija će biti slična onoj kod kompresivne lezije s nadovezanim jetrenim simptomima.¹⁰¹

Hepatička encefalopatija se po težini simptomatologije dijeli u 4 stupnja, od kojih je 1. stupanj promjena osobnosti i poremećaj pažnje, a 4. stupanj koma. Sva četiri se javljaju i u akutnoj i u kroničnoj HE, samo što u akutnoj puno brže progrediraju. Od specifičnih nalaza pretraga kod HE valja napraviti laboratorijsku analizu jetrenih enzima (ALT, AST, ALP, GGT), te bilirubina i amonijaka u krvi i mokraći. Od ostalih nalaza ističu se karakteristični trifazički valovi na EEG-u.

Uremička encefalopatija je moždana manifestacija poremećene funkcije bubrega i obično nastane kad glomerularna filtracija padne ispod 15 mL/min. Zatajenjem bubrega zadržavaju se u tijelu razgradni produkti proteina i narušava ravnoteža elektrolita. Smatra se da se učinak na mozak barem djelomično može objasniti sekundarnim hiperparatiroidizmom, koji utjecajem na promet kalcija remeti lučenje neurotransmitera u stanicama.¹⁰²

Kod uremičke encefalopatije u laboratorijskim nas pretragama zanimaju znakovi kroničnog zatajenja bubrega – povišena urea i kreatinin, povišen kalij te fosfati. Ukoliko se identificira uremija kao uzrok poremećaja svijesti, indicirana je dijaliza koja bi trebala uzrokovati potpuno povlačenje simptoma.¹⁰³

Pacijenti s dijabetesom sklone su poremećajima svijesti zbog hipoglikemije ili hiperglikemije. Pritom je hipoglikemija puno češća. Ona nastaje ukoliko su pacijenti na terapiji inzulinom ili sulfonilurejama i uzmu ih nepravodobno ili u prevelikim količinama. Njihov jak hipoglikemički učinak snizi glukozu u krvi (GUK) toliko naglo da mozak akutno ostane bez supstrata za metabolizam. To isprva uzrokuje simptome aktivacije simpatikusa – znojenje, tahikardiju, tresavicu te osjećaj anksioznosti i gladi. Dovoljnom progresijom dovest će do slabosti, omaglice, zbunjenosti i zamućenja vida, a još daljom progresijom može izazvati i komu.

Hipoglikemija je jedan od najčešćih uzroka poremećaja svijesti. Pacijentu s čak i minimalnom sumnjom treba bez oklijevanja dati glukozu.⁴⁰ GUK se može izmjeriti iz prsta pored bolesničkog kreveta i to je jedna od prvih stvari koje treba napraviti osobi s neobjašnjenim poremećajem svijesti.

Od ostalih endokrinoloških bolesti, Hashimotov tiroiditis se veže uz Hashimotovu encefalopatiju, koja nastaje rekurentno u prisutnosti visokog titra anti-tiroidnih antitijela. Nastup simptoma je subakutan, a prolaze na kortikosteroidnu terapiju.¹⁰⁴ Insuficijencija nadbubrežne žlijezde također uzrokuje poremećaj svijesti.

5.3. Psihogeni nereaktivnost

Studija iz 1990. na uzorku od 4470 neuroloških pacijenata pokazala je da su kod njih 406 (9%) simptomi bili psihogeni.¹⁰⁵ Psihogeni neurološki poremećaji predstavljaju značajan diferencijalno dijagnostički problem. Osim što mogu biti vrlo uvjerljivi i sami po sebi teški za razlikovati od strukturno uzrokovanih poremećaja, zbunjuje činjenica da se u velikom broju slučajeva zapravo javljaju kod pacijenata koji imaju realnu organsku bolest (vjerojatno kao oblik poremećaja prilagodbe na tu bolest). Studija na 89 pacijenata s konverzivnim poremećajem utvrdila je da je kod 67% njih bilo prisutno organsko oboljenje, a kod 48% se pritom radilo o oboljenju koje zbilja i zahvaća sam mozak (ali ne može objasniti simptome).¹⁰⁶

Poremećaji svijesti nisu česta manifestacija psihogenih poremećaja, prisutni su tek u 5% konverzivnih pacijenata.¹⁰⁷ Procjenjuje se da se 3-4% svih koma mogu objasniti psihogenim poremećajem.⁷ Psihogeni poremećaji svijesti mogu se podijeliti na konverzivne poremećaje, katatoniju i simulaciju. Od toga su konverzivni poremećaji najčešći, premda je njih teško (ako ne i nemoguće) objektivno razlikovati od simulacije. Osnovna razlika je u tome što pacijenti s konverzivnim poremećajem ne „lažu“ – funkcionalnim pretragama kao što je PET ili SPECT se kod njih uistinu može uočiti regionalno snižena metabolička aktivnost u dijelovima mozga povezanih s njihovim simptomom koja se povuče nakon „izlječenja“.¹⁰⁸

Bolesnik s konverzivnim poremećajem svijesti najčešće će imati čvrsto zatvorene oči koje se aktivno opiru otvaranju. Kada ih i uspijemo otvoriti, težit će brzom zatvaranju (u usporedbi sa polaganim, ravnomjernim zatvaranjem očiju osobe koja je uistinu bez svijesti). Isto je tako jako teško imitirati spore, lutajuće pokrete očiju često prisutne u metaboličkoj komi. Može postojati tonička devijacija pogleda, ali često će to neovisno o tome kako okrenemo pacijenta biti u smjeru poda. Okulocefalički refleksi su često odsutni, ali kalorijsko testiranje će karakteristično inducirati nistagmus s brzom komponentom u suprotnu stranu (kakav bi se javio i u budnom stanju) umjesto devijacije bulbusa (koja se javlja kod snižene svijesti). Tonus i miotatski refleksi će najčešće biti uredni, ali neće biti reakcije na bol.^{7(p305)}

Katatonija je stanje koje se klasično opisivalo kao oblik shizofrenije, ali se javlja u sklopu raznih psihičkih oboljenja, od afektivnih poremećaja do reaktivnih psihoza do posttraumatskog stresnog poremećaja.¹⁰⁹ Radi se o psihogenoj nereaktivnosti koja je udružena

s karakterističnim promjenama tonusa mišića – opiru se pasivnom pokretanju, a kad ih se namjesti u neki položaj će često unedogled zadržati taj položaj čak i ako je izrazito neudoban ili bizaran (tzv. katalepsija). Za razliku od konverzivnih poremećaja, oči su vrlo često otvorene i bulje u jednu točku. Zjenični, okulovestibularni i miotatski refleksi najčešće će, kao i kod konverzivnih pacijenata, biti uredni.

Osim kliničkog pregleda, za diferencijaciju psihogenih od organskih poremećaja mogu poslužiti funkcionalne dijagnostičke metode. Najčešće se koristi kotinuirano video-EEG poligrafsko monitoriranje, koji bi kod pacijenata s psihogenom nereaktivnošću u odsutnosti drugih bolesti trebao biti potpuno uredan.¹¹⁰ Dobro je imati na umu već navedeni podatak da psihogena nereaktivnost zapravo i nije toliko česta. Kod bolesnika s psihijatrijskim poremećajima viši indeks sumnje treba imati za toksično uzrokovanu komu uslijed namjernog predoziranja lijekovima.¹¹¹

6. PAROKSIZMALNI POREMEĆAJI SVIJESTI

6.1. Pristup bolesniku s paroksizmalnim poremećajem svijesti

Pacijenta s paroksizmalnim poremećajem svijesti najčešće ćemo susresti nakon što je epizoda već završio. Stoga je zadatak kliničara da iz posrednih podataka koje ima pokuša retrogradno rekonstruirati događaj.

Osnovna diferencijalna dijagnoza kod osobe s kratkotrajnim gubitkom svijesti bit će između sinkope i epileptičkog napadaja. Stoga je prvi korak u procjeni jednog takvog pacijenta utvrditi postoje li znakove nekog od ta dva stanja. Kao potencijalne dijagnoze u obzir dolaze još i psihogene neepileptičke atake, tranzitorne ishemijske atake, tranzitorna globalna amnezija, migrena, poremećaji pokreta, poremećaji spavanja, panični napadaji i vertigo.

Kao osnovni izvor informacija u ovom nam stadiju služe podatci dobiveni anamnezom i – budući da je većina napadaja praćena gubitkom svijesti koji onemogućuje da pacijent sam rekonstruira događaj – heteroanamnezom (uzetom od osobe koja je svjedočila napadaju). Ispravno uzeta anamneza ima do 94% uspješnosti u razlikovanju epilepsije od sinkope.¹¹² Stavke koje upućuju na epileptični napadaj su:

- ugriz jezika
- konvulzivni elementi
- okretanje glave na jednu stranu/neobičan položaj tijela
- prisutnost prodromalnih simptoma koji bi odgovarali auri
- secessus urina ili fecesa
- postiktalna smušenost

Za sinkopu će, pak, govoriti:

- osjećaj omaglice, slabosti i mučnine koji prethodi događaju (tzv. presinkopa)
- karakteristični precipitirajući čimbenici (snažne emocije, dugo stajanje, vrućina, glad, umor)
- karakteristične radnje koje su prethodile epizodi (ustajanje, mokrenje, defekacija)

- brz i potpun oporavak svijesti

Fizikalni pregled ima manju ulogu. Eventualno je kod epileptičke atake moguće pregledom dokazati tragove inkontinencije, znakove naglog pada ili ugriz jezika. Ugriz jezika (osobito njegovih lateralnih bridova) je nalaz od osobite dijagnostičke vrijednosti.¹¹³ Nije osjetljiv (25-38%), ali jest visoko specifičan (96-100%) za toničko-kloničke napadaje.¹¹⁴ Jednostavnije rečeno, manji je broj ukupnih epileptičkih napadaja praćen ugrizom jezika, ali ako je ugriz jezika prisutan, gotovo je sigurno da je između raznih diferencijalnih dijagnoza kod pacijenta riječ upravo o epileptičkom napadaju. Inkontinencija ima podjednaku osjetljivost, ali znatno manju specifičnost (57%).¹¹⁵

6.2. Prvi epileptični napadaj

Ukoliko smo potvrdili da epizoda koju je pacijent doživio uistinu odgovara epileptičnom napadaju, to ne znači da ima epilepsiju. Idući korak je isključiti da se radi o akutnom simptomatskom napadaju – drugim riječima, utvrditi postoji li neki očiti čimbenik koji akutno uzrokuje epileptička izbijanja u mozgu pacijenta koji inače ne bi bio sklon tome. Takvi napadaji opisuju se kao „prigodni“ i čine do 40% prvih napadaja.¹¹⁶ Neka od češćih stanja koja se povezuju s nastankom akutnih simptomatskih napadaja su:

- apstinencijski sindrom (osobito kod ovisnosti o alkoholu ili benzodiazepinima)
- stanja intoksikacije (alkoholom, lijekovima, ilegalnim drogama)
- infekcije SŽS
- trauma mozga
- akutni moždani udar
- hipoglikemija
- poremećaji elektrolita (hiponatremija, hipokalcemija, hipomagnezemija)
- hipoksija
- eklampsija

Potrebno je obratiti posebnu pažnju na eventualne znakove i simptome navedenih stanja u anamnezi i statusu. Sukladno nalazu, svakako je nužno učiniti i dodatne pretrage kao što su laboratorijski testovi (glukoza, elektroliti, urea i kreatinin, jetreni enzimi, toksikologija)¹¹⁷ ili CT kako bi se ta stanja isključila ili dokazala. Ukoliko se dijagnosticira određeno stanje, potrebno je uz opće terapijske mjere provesti i prikladne specifične mjere (primjerice, primjena diazepama kod osobe sa sindromom ustezanja od alkohola, nadoknada glukoze i korekcija antidijabetičke terapije kod hipoglikemije). To je važno jer je pacijentima s akutnim simptomatskim napadajima u razdoblju 30 dana do 8,9 puta povećana smrtnost.¹¹⁸ Antiepileptici se ponekad daju u akutnom razdoblju, ali nije potrebno nastaviti s njihovom primjenom nakon stabilizacije stanja.

Važno je naglasiti da se akutni simptomatski napadaji ne računaju za dijagnozu epilepsije, iako se oni uzrokovani cerebrovaskularnim inzultom, traumom glave i infekcijom SŽS povezuju s povećanim rizikom za kasniji razvoj epilepsije (do 10% pacijenata). Kod metaboličkih uzroka napadaja, taj rizik nije veći od onog za opću populaciju.

Većini napadaja ipak ne uspijemo pronaći neposredan uzrok. To je znak da mozak te osobe, iz kojeg god razloga, ima intrinzičnu sklonost k epileptičkim izbijanjima. Tu se ubrajaju i slučajevi kada napadaj jest simptomatski, odnosno kada možemo klinički ili radiološki dijagnosticirati stanje koje je potencijalni uzrok napadaja, ali ono nije akutno nastalo.²⁰ Primjer su epileptički napadaji kod osoba s tumorom mozga ili kod pacijenta koji je imao ozljedu glave, ali više od tjedan dana prije nastanka napadaja. Nakon jednog takvog, neprovociranog napadaja, bez liječenja je šansa za pojavu još jednog napadaja u roku od 2 godine 51% .¹¹⁹ Tek nakon što je pacijent doživio dva potvrđena neprovocirana napadaja u razmaku većem od 24 sata možemo mu definitivno postaviti dijagnozu epilepsije.¹²⁰

Jedna od osnovnih karakteristika epilepsije je stereotipnost napadaja. To je pojava da se kod jednog oboljelog patološka izbijanja uvijek šire iz istog dijela mozga i istim obrascem, zbog čega se ponavlja ista fenomenologija napadaja i elektroencefalografski nalaz.¹²¹ U skladu s time, epilepsije se mogu dijeliti prema vrsti napadaja kojima se manifestiraju. Osnovna razina te podjele je na:

- generalizirane napadaje, koji naizgled potječu iz cijele moždane kore istovremeno, očituju se difuzno promijenjenim EEG-om, poremećajem svijesti i bilateralnom simptomatologijom
- fokalne napadaje, koji imaju električki i/ili klinički prepoznatljivo žarište s vidljivom lateralizacijom ili poremećajima karakterističnim za određeni dio mozga.

7. PROTRAHIRANA STANJA SNIŽENE SVIJESTI

Koma je privremeno stanje. Malo je pacijenata koji ostaju komatozni dulje od 10-14 dana.^{7(p357)} Prosječno će nakon tog razdoblja doći do razrješenja kome na jedan od tri načina.

Prvo što se može dogoditi je oporavak i povratak pacijenta k svijesti uz više ili manje rezidualnih fokalnih neuroloških ispada. Druga opcija je smrt pacijenta. Treća opcija je da pacijent iz stanja kome prijeđe u jedno od protrahiranih stanja snižene svijesti. Ta stanja predstavljaju djelomičan oporavak struktura ARAS-a, ali bez oporavka kortikalnih struktura odgovornih za sadržaj svijesti.

Dva osnovna protrahirana stanja snižene svijesti koja razlikujemo su vegetativno stanje i minimalno svjesno stanje. Oba su zapravo primarno definirana obrascima ponašanja pacijenata. Tu nastaje problem jer procjena ponašanja može biti jako subjektivna. Optimizam ispitivača može dovesti do pripisivanja smisla radnjama koje ga nemaju, ali isto tako ispitivač može previdjeti neke smislene reakcije bolesnika, kao što se često događa pacijentima u *locked-in* stanju. Zbog toga se javlja potreba za pronalaskom objektivnijih metoda procjene.

7.1. Vegetativno stanje

Osnovna razlika između kome i vegetativnog stanja je što pacijenti u vegetativnom stanju spontano otvaraju oči.¹⁰ Za razliku od komatoznih pacijenata koji se po definiciji ne bude, oni imaju pravilne cikluse izmjenjivanja razdoblja otvorenih očiju i razdoblja zatvorenih očiju koji nalikuju ciklusima budnosti i spavanja. Također imaju jednostavnu refleksnu i stereotipnu motoričku aktivnost, čak se smiješe i ispuštaju glasove. No te radnje nisu voljne, u njima radnjama nema smislenosti niti naznaka interakcije sa svijetom. Ne pokazuju naznake da razumiju govor niti ponašanje drugih i općenito ne pokazuju nikakve naznake spoznajnih funkcija.

Vegetativno stanje smatra se perzistentnim ako traje dulje od mjesec dana, a permanentnim ako traje 3 mjeseca uz netraumatski uzrok ili godinu dana uz traumatski uzrok.¹²² Hipotalamus i vitalni centri dovoljno su im očuvani da sami dišu i održavaju krvni tlak, tako da mogu preživjeti dulje vrijeme uz adekvatnu njegu i hranjenje. Prosječno preživljenje je 2-5 godina, no zabilježen je i slučaj gdje je bolesnica živjela u vegetativnom stanju pune 42 godine.¹²³

O neuroanatomskoj podlozi vegetativnog stanja bilo je govora u dijelu 3.2.3. Funkcionalne radiološke pretrage pokazuju da kortikalna aktivnost kod takvih bolesnika postoji, ali je fragmentirana i nije funkcionalno integrirana s drugim kortikalnim poljima.

7.2. Minimalno svjesno stanje (*Minimally conscious state, MCS*)

Minimalno svjesno stanje je stupanj iznad vegetativnog stanja na povratku svjesnosti. Često je privremeno stanje s boljom prognozom nego VS. U jednoj studiji koja je tijekom 5 godina pratila 51 pacijenta u VS i MCS, niti jedan VS pacijent se nije oporavio, dok se MCS pacijenata oporavila jedna trećina.¹²⁴ Zbog te prognostičke važnosti, bitno je pacijente u MCS što preciznije razlikovati od pacijenata u VS.

Takvi pacijenti pored funkcija koje imaju i pacijenti u VS pokazuju znakove smislenog ponašanja i donekle su sposobni komunicirati s okolišem. Primjerice, MCS pacijenti moći će ponekad voljno pratiti pogledom što se zbiva oko njih i izvršavati jednostavne verbalne zapovjedi.¹²⁵

Budući da je promatranje ponašanja subjektivno, teško je samo na osnovu toga pouzdano razlučiti pacijente s MCS od pacijenata s VS. Idealno bi bilo svakog pacijenta objektivno obraditi funkcionalnim neuroradiološkim pretragama. PET i fMRI studije potvrđuju kod MCS pacijenata kortikalnu integraciju i složenu aktivaciju na podražaje koja je kod VS odsutna i dobre su metode za diferencijaciju tih stanja.¹²⁶ Međutim, nedostatak je što funkcionalni *neuroimaging* nije ni približno dostupan u svakodnevnoj praksi.

Najkorištenija standardizirana ljestvica kojom se pokušava nešto objektivnije procijeniti bolesnike u kroničnim stanjima snižene svijesti i međusobno razlikovanje VS od MCS i raznih stupnjeva unutar njih je „*Coma Recovery Scale – Revised*“ (CRS – R).¹²⁷ Sastoji se od šest podljestvica koje opisuju budnost te slušne, vidne, motoričke, verbalne, komunikacijske funkcije. Najniži broj bodova na svakoj podljestvici dodjeljuje se za refleksne radnje, dok se najviši broj bodova dodjeljuje za potpuno voljne radnje. Ovisno o broju bodova na toj ljestvici, pacijenti u minimalno svjesnom stanju mogu se klasificirati kao „MCS -“ i „MCS +“. Najveća razlika između ta dva stupnja je što su „MCS +“ pacijenti sposobni za razumijevanje jezika i djelomičnu verbalnu komunikaciju.⁹

7.3. Locked-in sindrom

Locked-in sindrom nije poremećaj svijesti, ali ga je govoreći o poremećajima važno spomenuti kao diferencijalno dijagnostički problem. Radi se o stanju kada je moždano deblo oštećeno ispod razine ključnih struktura ARAS-a i bez zahvaćanja centara za vitalne funkcije produljene moždine, ali uz transekciju korikospinalnih puteva i oštećenja motoričkih jezgara moždanih živaca *ponsa* i produljene moždine. Rezultat je osoba koja je potpuno svjesna, ali je toliko opsežno paralizirana da može pomicati samo očne mišiće. Najčešći uzrok stanja je krvarenje u bazi *ponsa*.¹²⁸

Locked-in sindrom često se zabunom dijagnosticira kao perzistentno vegetativno stanje, minimalno svjesno stanje ili čak moždana smrt. Prosječno vrijeme od nastupa oštećenja do postavljanja ispravno dijagnoze je čak 2,5 mjeseca.¹²⁹ Zato je kod svih pacijenata koji imaju odgovarajuću strukturnu leziju potreban visok indeks sumnje. Jedan od najjednostavnijih načina kako se *locked-in* sindrom može objektivno prepoznati je EEG jer će, za razliku od svih stanja na koja nalikuju, pacijenti s *locked-in* sindromom imati uredan do minimalno promijenjen nalaz.¹³⁰

8. MOŽDANA SMRT

Moždana smrt definira se kao potpun i ireverzibilan gubitak moždanih funkcija, uključujući i one odgovorne za vitalne funkcije.¹³¹

U eri napredne reanimatologije i tehnologije održavanja života, kada je gotovo svim ostalim organima moguće (privremeno) nadomjestiti funkciju, problematika utvrđivanja moždane smrti postaje sve relevantnija. Umjetno održavanje bolesnika na životu produljuje patnju obitelji, čini trošak za bolnicu i ugrožava vijabilnost organa koji se potencijalno mogu iskoristiti za transplantaciju.^{7(p331)}

Da bi se moždana smrt mogla utvrditi, prije svega je potrebno imati jasnu i sigurnu dijagnozu koja objašnjava uzrok nastanka poremećaja. Mora se eliminirati čimbenike zabune koji mogu imitirati kliničku sliku moždane smrti, kao što su hipotermija ili intoksikacija lijekovima koji deprimiraju disanje i krvotok.¹³²

Zatim je neurološkim pregledom nužno utvrditi odsutnost moždanih funkcija. Pri pregledu se utvrđi:

- stanje duboke kome
- zjenice medioponirane i bez reakcije na svjetlo
- odsutnost kornealnog refleksa
- odsutnost mandibularnog refleksa
- odsutnost okulovestibularnih refleksa
- odsutnost faringealnog refleksa
- odsutnost refleksa kašlja nakon bronhalne sukcije
- potpuna odsutnost motoričke aktivnosti s izvorom u mozgu, uključujući reakcije na bol, patološke stavove, primitivne reflekse i fenomene oslobađanja, epileptične napadaje

Također je nužno da bude pozitivan test apneje. Njemu se bolesnik iz sigurnosnih razloga podvrgava tek kada svi drugi kriteriji budu zadovoljeni. Izvodi se tako da se bolesnika isključi s ventilatora na 10 minuta, daje mu se 6L 100%-tnog kisika u minuti i zatim prati hoće li

udahnuti. Time se bolesnik ne izlaže hipoksiji, ali mu raste pCO₂, koji je najjači stimulator za respiracijski centar. Na kraju testa izmjeri se pCO₂ i pH.¹³³

Test apneje je pozitivan ako bolesnik ne udahne spontano u razdoblju dok je isključen s ventilatora, a na kraju izmjeren pCO₂ mu je >60 mmHg ili >20 mmHg iznad bazalnog, dok mu je pH krvi 7,24.

Novije verzije testa koriste 3%-tni CO₂ u kombinaciji s O₂ kako bi egzogeno stvorili kontroliran respiracijski poriv, a pacijenta ostavljaju spojenog na ventilator koji pruža minimalnu ventilaciju i registrira bolesnikov respiracijski napor.¹³⁴

Nakon što svi uvjeti budu zadovoljeni, valja pričekati 6 sati za konačnu dijagnozu moždane smrti. Kod osoba s hipoksično-ishemijskom encefalopatijom je to razdoblje 24h.¹³⁵

Za potvrdu dijagnoze može se učiniti i niz dodatnih pretraga. Zlatni standard je digitalna subtraksijska angiografija koja pokazuje izostanak protoka od karotidne bifurkacije nadalje. Nedostatak joj je invazivnost, zbog čega su CT angiografija i MR angiografija prihvatljive alternative.¹³⁶

SPECT (*single photon emission computed tomography*) s heksametilpropilenaminoksimom (HMPAO) obilježenim radioaktivnim tehnecijem kao radiofarmakom ima vrlo visoku senzitivnost i specifičnost. Kod moždane smrti očekujemo nalaz „prazne lubanje“, odnosno izostanak ulaska radioaktivnog HMPAO u moždani parenhim.¹³⁷

Odsutnost protoka kroz velike krvne žile mozga na transkranijском Doppleru (TCD) također ima impresivnih 70,5% senzitivnosti i 97,4-100% specifičnosti za dijagnozu moždane smrti.¹³⁸ Prednost TCD-a je što je jeftin, a nedostatak što zahtijeva iskusnog ispitivača.

Nalaz izostanka aktivnosti na EEG-u pojačane osjetljivosti tijekom 30 minuta je koristan, ali varaju ga već spomenuti čimbenici zbunjivanja i ne pokazuje rezidualnu aktivnost moždanog debla. Vrlo su obećavajući somatosenzorni evocirani potencijali, na koje minimalno utječu lijekovi i hipotermija i dobar su pokazatelj funkcije moždanog debla.¹³⁹

9. LITERATURA

1. Saper CB. Brain Stem Modulation of Sensation, Movement, and Consciousness. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds. *Principles of Neural Science*. Vol 3.; 2000:890-909.
2. Zeman A. What do we mean by “conscious” and “aware”? *Neuropsychol Rehabil*. 2006;16(4):356-376. doi:10.1080/09602010500484581.
3. Nagel T. What Is It Like to Be A Bat? *Philos Rev*. 1974;83(4):435-450. doi:10.2307/2183914.
4. Gregurek R. Psihološka medicina. Zagreb: Medicinska naklada; 2011:31-58
5. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i sur. *Patofiziologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2011:535-547.
6. Brinar V. Svijest i poremećaj svijesti. In: Brinar V, ed. *Neurologija za medicinare*. Zagreb: Medicinska naklada; 2009:99-109.
7. Posner JB, Saper CB, Schiff ND, Plum F. *Plum and Posner's Diagnosis of Stupor and Coma, 4th edition*; New York, NY: Oxford University Publishing; 2007.
8. Baars BJ. *A Cognitive Theory of Consciousness*. San Diego, CA: Cambridge University Press; 1988.
9. Di Perri C, Stender J, Laureys S, Gosseries O. Functional neuroanatomy of disorders of consciousness. *Epilepsy Behav*. 2014;36:153. doi:10.1016/j.yebeh.2014.04.004.
10. Calabrò RS, Milardi D, Cacciola A, et al. Moving into the wide clinical spectrum of consciousness disorders: Pearls, perils and pitfalls. *Med*. 2016;52(1):11-18. doi:10.1016/j.medici.2016.01.002.
11. Judaš M, Kostović I. *Temelji neuroznanosti*. 1. izdanje. Zagreb: 1997: 191-203
12. Bremer F. CR. *Soc Biol* 118, 1235–1241, 1935.
13. Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1949;1(1-4):455-473. doi:10.1016/0013-4694(49)90219-9.
14. Zernicki B, Gandolfo G, Glin L, Gottesmann C. Cerveau isole and pretrigeminal rats. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 1984;44(4):159-177.
15. Von Economo C. Sleep As a Problem of Localization. *J Nerv Ment Dis*. 1930;71:249-259. doi:10.1097/00005053-193003000-00001.

16. Robbins T, Everitt B. Arousal systems and attention. *Biol Psychol.* 1995;45:57-71. <http://psycnet.apa.org/psycinfo/1994-98810-044>.
17. Buchsbaum MS, Gillin JC, Wu J, et al. Regional cerebral glucose metabolic rate in human sleep assessed by positron emission tomography. *Life Sci.* 1989;45(15):1349-1356.
18. Steriade M. Arousal: Revisiting the Cortical Activating System. *Science.* 1996; 272(5259):225-6
19. Dringenberg HC, Vanderwolf CH. Neocortical activation: Modulation by multiple pathways acting on central cholinergic and serotonergic systems. *Exp Brain Res.* 1997;116(1):160-174. doi:10.1007/PL00005736.
20. Zeman A. Consciousness. *Brain.* 2001;124(Pt 7):1263-1289. doi:10.1093/Brain/124.7.1263.
21. Plum F. Coma and related global disturbances of the human conscious state. *Cereb Cortex.* 1991;9:359-425. doi:10.1007/978-1-4615-6622-9_9.
22. Hallanger AE, Levey AI, Lee HJ, et al. The origins of cholinergic and other subcortical afferents to the thalamus in the rat. *J Comp Neurol.* 1987; 262:105–124
23. Steriade M, Llinás RR. The functional states of the thalamus and the associated neuronal interplay. *Physiol Rev.* 1988; 68:649–742.
24. Jahnsen H, Llinás R. Electrophysiological properties of guinea-pig thalamic neurones: an in vitro study. *J Physiol.* 1984;349:205-226. doi:10.1113/jphysiol.1984.sp015154.
25. McCormick D, Bal T. Sleep and arousal: thalamocortical mechanisms. *Annu Rev Neurosci.* 1997;20:185-215. doi:10.1146/annurev.neuro.20.1.185.
26. Bassant MH, Ennouri K, Lamour Y. Effects of iontophoretically applied monoamines on somatosensory cortical neurons of unanesthetized rats. *Neuroscience.* 1990;39(2):431-439. doi:10.1016/0306-4522(90)90279-D.
27. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature.* 2005;437(7063):1257-1263. doi:10.1038/nature04284.
28. Parmentier R, Ohtsu H, Djebbara-Hannas Z, Valatx J-L, Watanabe T, Lin J-S. Anatomical, physiological, and pharmacological characteristics of histidine decarboxylase knock-out mice: evidence for the role of brain histamine in behavioral and sleep-wake control. *J Neurosci.* 2002;22(17):7695-7711. doi:22/17/7695[pii].
29. Sherin JE, Shiromani PJ, McCarley RW, Saper CB. Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science.* 1996;271(5246):216-219. doi:10.1126/science.271.5246.216.

30. Lee MG, Hassani OK, Jones BE. Discharge of Identified Orexin/Hypocretin Neurons across the Sleep-Waking Cycle. *J Neurosci*. 2005;25(28):6716-6720. doi:10.1523/jneurosci.1887-05.2005.
31. Bittencourt JC, Frigo L, Rissman RA, Casatti CA, Nahon JL, Bauer JA. The distribution of melanin-concentrating hormone in the monkey brain (*Cebus apella*). *Brain Res*. 1998;804(1):140-143. doi:10.1016/S0006-8993(98)00662-3.
32. McCarley RW. Sleep neurophysiology: Basic mechanisms underlying control of wakefulness and sleep. In: Chokroverty S. ed. *Sleep Disorder Medicine*. Boston: Butterworth Heinemann; 1999:21-50
33. Adams JH, Graham DI, Jennett B. The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult. *Brain*. 2000;123:1327-1338. doi:10.1093/brain/123.7.1327.
34. Laureys S, Faymonville ME, Degueldre C, et al. Auditory processing in the vegetative state. *Brain*. 2000;123 (Pt 8):1589-1601. doi:10.1093/brain/123.8.1589.
35. Laureys S. The neural correlate of (un)awareness: Lessons from the vegetative state. *Trends Cogn Sci*. 2005;9(12):556-559. doi:10.1016/j.tics.2005.10.010.
36. Laureys S, Goldman S, Phillips C, et al. Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: preliminary investigation using PET. *Neuroimage*. 1999;9(4):377-382. doi:10.1006/nimg.1998.0414.
37. Laureys, S. Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1999;67:121–133
38. Salek-Haddadi A, Lemieux L, Merschhemke M, Friston KJ, Duncan JS, Fish DR. Functional magnetic resonance imaging of human absence seizures. *Ann Neurol*. 2003;53(5):663-667. doi:10.1002/ana.10586.
39. Bassetti C, Vella S, Donati F, Wielepp P, Weder B. SPECT during sleepwalking. *Lancet*. 2000;356(9228):484-485. doi:10.1016/S0140-6736(00)02561-7.
40. Edlow JA, Rabinstein A, Traub SJ, Wijdicks EFM. Diagnosis of reversible causes of coma. *Lancet*. 2014;384(9959):2064-2076. doi:10.1016/S0140-6736(13)62184-4.
41. Stevens RD, Cadena RS, Pineda J. Emergency Neurological Life Support: Approach to the Patient with Coma. *Neurocrit Care*. 2015;23:69-75. doi:10.1007/s12028-015-0174-1.
42. <https://www.acls.net/bls-als-algorithm.htm>
43. Tindall S. Level of Consciousness. In: Walker HK ed. *Clinical Methods, 3rd edition*. Boston, MA: Butterworth; 1990:296-299
44. Teasdale G, Jennett B. Assessment and prognosis of coma after head injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 1976;34(1-4):45-55. doi:10.1007/BF01405862.

45. Sacco RL, VanGool R, Mohr JP, Hauser WA. Nontraumatic coma. Glasgow coma score and coma etiology as predictors of 2-week outcome. *Arch Neurol*. 1990;47(11):1181-1184. doi:10.1001/archneur.1990.00530110035013.
46. Heard K, Bebartá VS. Reliability of the Glasgow Coma Scale for the emergency department evaluation of poisoned patients. *Hum Exp Toxicol*. 2004;23(4):197-200. doi:10.1191/0960327104ht436oa.
47. Beveridge R, Ducharme J, Janes L, Beaulieu S, Walter S. Interrater reliability of Glasgow Coma Scale scores in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2004;43(February):215-223. doi:10.1016/mem.2004.421.
48. Wijdicks EFM, Bamlet WR, Maramattom B V., Manno EM, McClelland RL. Validation of a new coma scale: The FOUR score. *Ann Neurol*. 2005;58(4):585-593. doi:10.1002/ana.20611.
49. Booth CM, Boone RH, Tomlinson G, Detsky AS. Is this patient dead, vegetative, or severely neurologically impaired? Assessing outcome for comatose survivors of cardiac arrest. *JAMA*. 2004;291(7):870-879. doi:10.1097/01.sa.0000158603.14916.a6.
50. Kevric J, Jelinek G a, Knott J, Weiland TJ. Validation of the Full Outline of Unresponsiveness (FOUR) Scale for conscious state in the emergency department: comparison against the Glasgow Coma Scale. *Emerg Med J*. 2011;28(6):486-490. doi:10.1136/emj.2009.085845.
51. Kramer A, Wijdicks EFM, Snively VL. A multicenter prospective study of interobserver agreement using the Full Outline of Unresponsiveness score coma scale in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2012;40(9):2671-2676. doi:10.1097/CCM.0b013e318258fd88.
52. McNarry AF, Goldhill DR. Simple bedside assessment of level of consciousness: comparison of two simple assessment scales with the Glasgow Coma scale. *Anaesthesia*. 2004;59:34-37. doi:10.1111/j.1365-2044.2004.03526.x.
53. Barac B. *Neurologija*. Zagreb: Školska knjiga; 1989: 424-430
54. Young GB. Stupor and coma in adults. In: Ted W. Post ed. *UpToDate*. Walton, MA: UpToDate; 2016.
55. Rocha J, Pereira T, Ventura F, Pardal F, Brito C. Coma Blisters. *Case Rep Dermatol*. 2009;1(1):66-70. doi:10.1159/000249150.
56. EW, Jordan D, Coote JH. Central control of the cardiovascular and respiratory systems and their interactions in vertebrates. *Physiol Rev*. 1999;79(3):855-916.

57. Chamberlin NL, Saper CB. Topographic Organization of Respiratory Responses to Glutamate Microstimulation of the Parabrachial Nucleus in the Rat. *J Neurosci*. 1994;14(11):6500-6510. doi:10.1002/cne.903260207.
58. Cherniack NS, Longobardo G, Evangelista CJ. Causes of Cheyne-Stokes respiration. *Neurocrit Care*. 2005;3(3):271-279. doi:NCC:3:3:271 [pii]r10.1385/NCC:3:3:271.
59. Tarulli AW, Lim C, Bui JD, Saper CB, Alexander MP. Central neurogenic hyperventilation: a case report and discussion of pathophysiology. *Arch Neurol*. 2005;62(10):1632-1634. doi:10.1001/archneur.62.10.1632.
60. El-Khatib MF, Kiwan RA, Jamaledine GW. Buspirone treatment for apneustic breathing in brain stem infarct. *Respir Care*. 2003;48(10):956-958.
61. Büttner-Ennever JA, Cohen B, Horn AKE, Reisine H. Pretectal projections to the oculomotor complex of the monkey and their role in eye movements. *J Comp Neurol*. 1996;366(2):348-359. doi:10.1002/(SICI)1096-9861(19960304)366:2<348::AID-CNE12>3.0.CO;2-L.
62. Loewy AD, Araujo JC, Kerr FWL. Pupillodilator pathways in the brain stem of the cat: Anatomical and electrophysiological identification of a central autonomic pathway. *Brain Res*. 1973;60(1):65-91. doi:10.1016/0006-8993(73)90851-2.
63. Tokuda Y, Nakazato N, Stein GH. Pupillary evaluation for differential diagnosis of coma. *Postgrad Med J*. 2003;79(927):49-51. doi:10.1136/pmj.79.927.49.
64. Simonetti F, Uggetti C, Farina L, Martelli A, Savoldi F, Ceroni M Uncal displacement and intermittent third nerve compression. *Lancet*. 1993;342(8884):1431
65. Goldberg ME. The Control of Gaze. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds. *Principles of Neural Science*. Vol 3.; 2000:783-800
66. Goldberg ME, Hudspeth AJ. The Vestibular System. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds. *Principles of Neural Science*. Vol 3.; 2000:800-813
67. Mehler MF. The clinical spectrum of ocular bobbing and ocular dipping. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(5):725-727. doi:10.1136/jnnp.51.5.725.
68. Keane JR. Ocular skew deviation. Analysis of 100 cases. *Arch Neurol*. 1975;32(3):185-190. doi:10.1001/archneur.1975.00490450065009.
69. Hanson R a, Ghosh S, Gonzalez-Gomez I, Levy ML, Gilles FH. Abducens length and vulnerability? *Neurology*. 2004;62(1):33-36. doi:10.1212/WNL.62.1.33.
70. Jennett B, Teasdale G. Aspects of Coma after Severe Head Injury. *Lancet*. 1977;309(8017):878-881. doi:10.1016/S0140-6736(77)91201-6.

71. Suarez JI, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med*. 2006;354(4):387-396. doi:10.1056/NEJMra052732.
72. Sundgren PC, Reinstrup P, Romner B, Holtås S, Maly P. Value of conventional, and diffusion- and perfusion weighted MRI in the management of patients with unclear cerebral pathology, admitted to the intensive care unit. *Neuroradiology*. 2003;44(8):674-80. doi:10.1007/s00234-002-0777-z
73. Gorelick PB, Biller J. Lumbar puncture. Technique, indications, and complications. *Postgrad Med*. 1986;79(8):257-268.
74. Fitch MT, van de Beek D. Emergency diagnosis and treatment of adult meningitis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(3):191-200. doi:10.1016/S1473-3099(07)70050-6.
75. Korein J, Cravioto H, Leicach M. Reevaluation of lumbar puncture; a study of 129 patients with papilledema or intracranial hypertension. *Neurology*. 1959;9(4):290.
76. Lubic LG, Marotta JT. Brain tumor and lumbar puncture. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 1954 Nov;72(5):568-72.
77. Koster-Rasmussen R, Korshin A, Meyer CN. Antibiotic treatment delay and outcome in acute bacterial meningitis. *J Infect*. 2008;57(6):449-454. doi:10.1016/j.jinf.2008.09.033.
78. Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ. Community-acquired bacterial meningitis: Risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. *Ann Intern Med*. 1998;129(11):862-869. doi:10.7326/0003-4819-129-11_Part_1-199812010-00004.
79. Hajnšek S, Nanković S, Petelin Gadže Ž. Epileptični status. U: Gašparović V, ed. *Hitna medicina*. 2014:208-221.
80. Benbadis SR, Tatum WO. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology*. 2000;55(9):1421-1423. doi:10.1212/WNL.54.2.340.
81. Claassen J, Mayer S a, Kowalski RG, Emerson RG, Hirsch LJ. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology*. 2004;62(10):1743-1748. doi:10.1212/01.WNL.0000125184.88797.62.
82. DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne a R, et al. Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 1998;39(8):833-840. doi:10.1111/j.1528-1157.1998.tb01177.x.
83. Parvizi J, Damasio AR. Neuroanatomical correlates of brainstem coma. *Brain*. 2003;126(Pt 7):1524-1536. doi:10.1093/brain/awg166.
84. Mokri B. The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology*. 2001;56(12):1746-1748. doi:10.1212/WNL.56.12.1746.

85. Rothfus WE, Goldberg AL, Tabas JH, Deeb ZL. Callosomarginal infarction secondary to transfalcial herniation. *Am J Neuroradiol*. 1987;8(6):1073-1076.
86. Kerr FW, Hallowell OW. Localization of the pupillomotor and accommodation fibers in the oculomotor nerve: experimental observations on paralytic mydriasis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1964;27:473-481.
87. Pearce JMS. Kernohan's notch. *Eur Neurol*. 2006;55(4):230-232. doi:10.1159/000093876.
88. Sata M, Tanaka S, Kohama A, Fujii C. Occipital lobe infarction caused by tentorial herniation. *Neurosurgery*. 1986;18(3):300-305. doi:10.1227/00006123-198603000-00007.
89. Ropper AH. A preliminary MRI study of the geometry of brain displacement and level of consciousness with acute intracranial masses. *Neurology*. 1989;39(5):622-627.
90. Ropper a H. Syndrome of transtentorial herniation: is vertical displacement necessary? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56(8):932-935. doi:10.1136/jnnp.56.8.932.
- 91.. Ropper AH. Lateral displacement of the brain and level of consciousness in patients with an acute hemispherical mass. *N Engl J Med*. 1986;314(15):953.
92. Simonetti F, Pergami P, Ceroni M, et al. About the original description of cerebellar tonsil herniation by Pierre Marie. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* . 1997;63 (3);412.
93. Zervas NT, Hedley-Whyte J. Successful treatment of cerebral herniation in five patients. *N Engl J Med*. 1972;286 (20);1075-1077.
94. Busl KM, Greer DM. Hypoxic-ischemic brain injury: Pathophysiology, neuropathology and mechanisms. *NeuroRehabilitation*. 2010;26(1):5-13. doi:10.3233/NRE-2010-0531.
95. Snider BJ, Gottron FJ, Choi DW. Apoptosis and necrosis in cerebrovascular disease. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;893:243-253.
96. Schwarz S, Egelhof T, Schwab S, Hacke W. Basilar artery embolism. Clinical syndrome and neuroradiologic patterns in patients without permanent occlusion of the basilar artery. *Neurology*. 1997;49(5):1346-1352. doi:10.1212/WNL.49.5.1346.
97. Schonewille WJ, Algra A, Serena J, Molina CA, Kappelle LJ. Outcome in patients with basilar artery occlusion treated conventionally. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(9):1238-1241. doi:10.1136/jnnp.2004.049924.
98. Davis SM, Donnan GA. Basilar artery thrombosis: recanalization is the key. *Stroke*. 2006 Sep. 37(9):2440.
99. Schafer DF, Jones EA. Hepatic encephalopathy and the gamma-aminobutyric-acid neurotransmitter system. *Lancet (London, England)*. 1982;1(8262):18-20.

100. Rose CF. Ammonia-lowering strategies for the treatment of hepatic encephalopathy. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92(3):321-331. doi:10.1038/clpt.2012.112.
101. Scott TR, Kronsten VT, Hughes RD, Shawcross DL. Pathophysiology of cerebral oedema in acute liver failure. *World J Gastroenterol.* 2013;19(48):9240-9255. doi:10.3748/wjg.v19.i48.9240.
102. Seifter JL, Samuels MA. Uremic encephalopathy and other brain disorders associated with renal failure. *Semin Neurol.* 2011;31(2):139-143. doi:10.1055/s-0031-1277984.
103. Moe SM, Sprague SM. Uremic encephalopathy. *Clin Nephrol.* 1994;42(4):251-256.
104. Chong JY. Hashimoto encephalopathy. In: *Neurobiology of Disease.* ; 2007:217-221. doi:10.1016/B978-012088592-3/50022-0.
105. Lempert T, Dieterich M, Huppert D, Brandt T. Psychogenic disorders in neurology: frequency and clinical spectrum. *Acta Neurol Scand.* 1990;82(5):335-340. doi:10.1111/j.1600-0404.1990.tb03312.x.
106. Guze SB, Woodruff RA, Clayton PJ. A Study of Conversion Symptoms in Psychiatric Outpatients. *Am J Psych.* 1971;128(5):643-646
107. Merskey H, Buhrich NA. Hysteria and organic brain disease. *Br J Med Psychol.* 1975;48:359-366. doi: 10.1111/j.2044-8341.1975.tb02342.x
108. Vuilleumier P, Chicherio C, Assal F, Schwartz S, Slosman D, Landis T. Functional neuroanatomical correlates of hysterical sensorimotor loss. *Brain.* 2001;124(Pt 6):1077-1090. doi:10.1093/brain/124.6.1077.
109. Gelenberg A. The catatonic syndrome. *Lancet.* 1976;307(7973):1339-1341. doi:10.1016/S0140-6736(76)92669-6.
110. Carroll BT, Boutros NN. Clinical electroencephalograms in patients with catatonic disorders. *Clin Electroencephalogr.* 1995;26(1):60-64. doi:10.1177/155005949502600108.
111. Young JL, Rund D. Psychiatric Considerations in Patients with Decreased Levels of Consciousness. *Emerg Med Clin North Am.* 2010;28(3):595-609. doi:10.1016/j.emc.2010.03.010.
112. Benbadis S. The differential diagnosis of epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav.* May 2009; 15(1):15-21. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.02.024. Epub 2009 Feb 21.
113. Sheldon R, Rose S, Ritchie D et al. Historical criteria that distinguish syncope from seizures. *ACC Current Journal Review.* 2002;11(6):74. doi:10.1016/s1062-1458(02)00959-5.
114. Benbadis S. Value of tongue biting in the diagnosis of seizures. *Arch Intern Med.* 1995 Nov 27; 155(21): 2346.

115. Brigo F, Storti M, Lochner P et al. Tongue biting in epileptic seizures and psychogenic events. *Epilepsy & Behavior*. 2012;25(2):251-255. doi:10.1016/j.yebeh.2012.06.020.
116. Brigo F, Nardone R, Ausserer H et al. The diagnostic value of urinary incontinence in the differential diagnosis of seizures. *Seizure*. 2013;22(2):85-90. doi:10.1016/j.seizure.2012.10.011.
117. Belezá P. Acute Symptomatic Seizures. *The Neurologist*. 2012;18(3):109-119. doi:10.1097/nrl.0b013e318251e6c3.
118. Moore-Sledge CM. Evaluation and management of first seizures in adults. *Am Fam Physician*. Sep 1997; 56(4):1113-20.
119. Hesdorffer D, Benn E, Cascino G, Hauser W. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia*. 2009;50(5):1102-1108. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01945.x.
120. Fisher R, Acevedo C, Arzimanoglou A. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* Apr 2014; 55(4):472-82
121. Berg A, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: A quantitative review. *Neurology*. 1991;41(7):965-965. doi:10.1212/wnl.41.7.965.
121. Engel J. Report of the ILAE Classification Core Group. *Epilepsia*. 2006;47(9):1558-1568. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00215.x.
122. Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures. *Epilepsia*. 1981;22(4):489-501. doi:10.1111/j.1528-1157.1981.tb06159.x.
123. Cruse D, Chennu S, Chatelle C, et al. Bedside detection of awareness in the vegetative state: A cohort study. *Lancet*. 2011;378(9809):2088-2094. doi:10.1016/S0140-6736(11)61224-5.
124. https://en.wikipedia.org/wiki/Aruna_Shanbaug_case
125. Maucort-Boulch D, Tell L, et al. Long-term outcomes of chronic minimally conscious and vegetative states. *Neurology*. 2010;75(3):246-252. doi:10.1212/WNL.0b013e3181e8e8df.
126. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, et al. The minimally conscious state: Definition and diagnostic criteria. *Neurology*. 2002;58(3):349-353. doi:10.1212/WNL.58.3.349.
127. Laureys S, Perrin F, Faymonville M-E, et al. Cerebral processing in the minimally conscious state. *Neurology*. 2004;63(5):916-918. doi:10.1136/jnnp.2003.034876.
128. Bekinschtein, T. Emotion processing in the minimally conscious state. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75;788
129. <http://www.tbims.org/combi/crs/CRS%20Syllabus.pdf>

130. Patterson JR, Grabois M. Locked-in syndrome: a review of 139 cases. *Stroke*. 1986;17(4):758-764. doi:10.1161/01.STR.17.4.758.
131. León-Carrión J, van Eeckhout P, Domínguez-Morales MDR, Pérez-Santamaría FJ. The locked-in syndrome: a syndrome looking for a therapy. *Brain Inj*. 2002;16(7):571-582. doi:10.1080/02699050110119781.
132. Markand ON. Electroencephalogram in “locked-in” syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1976;40(5):529-534. doi:10.1016/0013-4694(76)90083-3.
133. Young GB. Diagnosis of brain death. In: Post TW, ed. *UpToDate*. Waltham, MA:2016.
134. Wijdicks EFM, Varelas PN, Gronseth GS, Greer DM, Neurology AA of. Evidence-based guideline update: determining brain death in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010;74(23):1911-1918. doi:10.1212/WNL.0b013e3181e242a8.
135. Sharpe MD, Young GB, Harris C. The apnea test for brain death determination: an alternative approach. *Neurocrit Care*. 2004;1(3):363-366. doi:10.1385/NCC:1:3:363.
136. Bradac GB, Simon RS. Angiography in brain death. *Neuroradiology*. 1974;7(1):25-28.
137. Facco E, Zucchetta P, Munari M, et al. 99mTc-HMPAO SPECT in the diagnosis of brain death. *Intensive Care Med*. 1998;24(9):911-917. doi:10.1007/s001340050689.
138. Dosemeci L, Dora B, Yilmaz M, Cengiz M, Balkan S, Ramazanoglu A. Utility of transcranial doppler ultrasonography for confirmatory diagnosis of brain death: two sides of the coin. *Transplantation*. 2004;77:71-75. doi:10.1097/01.TP.0000092305.00155.72.
139. Facco E, Munari M, Gallo F, et al. Role of short latency evoked potentials in the diagnosis of brain death. *Clin Neurophysiol*. 2002;113(11):1855-1866. doi:10.1016/S1388-2457(02)00259-6.

10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 17.7.1991. godine u Sisku, gdje živim s roditeljima Matom i Blankom koji su oboje umirovljeni tvornički radnici.

Osnovnu i srednju školu pohađala sam u Sisku. 2010. završila sam školovanje u Gimnaziji Sisak, položila državnu maturu i stekla spremu maturanta opće gimnazije. Tijekom srednjoškolskog obrazovanja zanimali su me strani jezici i biologija. 2010. godine ostvarila sam 2. mjesto na državnom natjecanju u znanju biologije i 2. mjesto na državnom natjecanju iz engleskog jezika.

U srpnju 2010. godine upisala sam studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Studij prolazim redovito, s prosječnom ocjenom 4,625. Zbog odličnih ocjena sam dobila Dekanovu nagradu za uspjeh u akademskoj godini 2013./2014.

Tijekom studija obavljala sam ulogu demonstratora na kolegijima:

Anatomija (2011./2012.-2013./2014.)

Temelji neuroznanosti (2012.-2013.-2015./2016.)

Klinička propedeutika (2014./2015.-2015./2016.).

Posebno me zanima područje kliničke neurologije. Aktivan sam član Studentske sekcije za neuroznanost od 2013. godine. Redovito objavljujem tekstove u časopisu "Gyrus" koji izdaje Studentska sekcija za neuroznanost. Početkom 2015. godine postala sam pridruženi urednik Gyruza, a od proljeća 2016. sam vršitelj dužnosti glavnog urednika.

Prvi sam autor postera "Steroid Unresponsive Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Treated with Plasma Exchange - a Case Report and Discussion of Pathophysiology" izloženog na Međunarodnom neuropsihijatrijskom kongresu u Puli u lipnju 2016. godine.

Engleski jezik čitam, pišem i govorim na C2 razini. Imam pripadajući Cambridge English Language Assessment certifikat i iskustvo rada kao lektor za engleski jezik. Njemački jezik čitam na B2, a pišem i govorim na B1 razini.