

# Procjena terapijskih mogućnosti u bolesnika s apscesom mozga

---

**Penezić, Ana**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:481739>

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

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



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ana Penezić**

**Procjena terapijskih mogućnosti u  
bolesnika s apscesom mozga**

**DISERTACIJA**



**ZAGREB, 2016.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ana Penezić**

**Procjena terapijskih mogućnosti u  
bolesnika s apscesom mozga**

**DISERTACIJA**

**ZAGREB, 2016.**

Disertacija je izrađena u Zavodu za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu.

Provođenje ovog istraživanja omogućeno je sredstvima znanstvenoistraživačkog projekta koji vodi prof.dr.sc. Bruno Baršić, dr.med., „Procjena potrebe i učinkovitosti liječenja teških infekcija u JIM“ odobrenog od Ministarstva znanosti Republike Hrvatske pod šifrom projekta 108-1080002-0102.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Bruno Baršić.

Suvoditelj rada: prof. dr. sc. Pavle Miklić

*Zahvljajujem se prof.dr.sc. Brunu Baršiću i prof.dr.sc. Pavlu Mikliću na vodstvu i potpori tijekom izrade ove disertacije.*

*Hvala sestrama i liječnicima Zavoda za intenzivno liječenje i neuroinfektologiju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ na suradnji u godinama znanstvenog novaštva.*

*Hvala sestrama i liječnicima Klinike za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice.*

*Hvala mojim roditeljima na usađenim životnim vrijednostima, odricanju, potpori, vjeri i ljubavi koju su mi pružili.*

*Hvala mom suprugu Luki koji je moja stijena, pun ljubavi, razumijevanja i istinske dobrote. Hvala našoj ljepotici Dori koja je udahнула novi smisao mome životu.*

## **SADRŽAJ**

Popis oznaka i kratica .....	I
<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
1.1. Epidemiologija apscesa mozga.....	1
1.2. Etiologija apscesa mozga.....	3
1.2.1. Bakterijski uzročnici apscesa mozga.....	3
1.2.2. Gljivični uzročnici apscesa mozga.....	7
1.2.3. Protozoe i helminti kao uzročnici apscesa mozga.....	8
1.3. Patogeneza apscesa mozga.....	9
1.4. Stadiji razvoja apscesa mozga.....	14
1.5. Pristup bolesniku s apscesom mozga.....	16
1.5.1. Klinička slika apscesa mozga.....	16
1.5.2. Neuroradiološka metode dijagnostike.....	18
1.5.3. Mikrobiološke metode dijagnostike.....	21
1.6. Liječenje apscesa mozga.....	23
1.6.1. Antimikrobna terapija.....	23
1.6.2. Adjuvantna terapija u liječenju apscesa mozga.....	27
1.6.3. Neurokirurške metode liječenja apscesa mozga-dosadašnje spoznaje.....	29
1.6.3.1. Stereotaksijska aspiracija.....	29
1.6.3.2. Standardna kraniotomija.....	31
<b>2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>33</b>

2.1.	Hipoteza.....	33
2.2.	Ciljevi.....	33
<b>3.</b>	<b>BOLESNICI I METODE ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>34</b>
3.1.	Ispitanici.....	34
3.1.1.	Uključni kriteriji.....	34
3.1.2.	Isključni kriteriji.....	34
3.2.	Metode.....	35
3.3.	Statistička analiza.....	43
3.4.	Odobrenje etičkog povjerenstva.....	44
<b>4.</b>	<b>REZULTATI.....</b>	<b>45</b>
4.1.	Demografske karakteristike bolesnika s apscesom mozga.....	45
4.2.	Kliničke karakteristike bolesnika s apscesom mozga.....	49
4.3.	Neuroradiološke karakteristike bolesnika s apscesom mozga.....	53
4.4.	Mikrobiološke karakteristike bolesnika s apscesom mozga.....	55
4.5.	Vremenske karakteristike liječenja u bolesnika s apscesom mozga.....	57
4.6.	Ishod bolesnika s apscesom mozga.....	59
4.7.	Logistička regresijska analiza i propensity score.....	65
<b>5.</b>	<b>RASPRAVA.....</b>	<b>67</b>
<b>6.</b>	<b>ZAKLJUČCI.....</b>	<b>80</b>
<b>7.</b>	<b>SAŽETAK.....</b>	<b>81</b>
<b>8.</b>	<b>SUMMARY.....</b>	<b>82</b>

<b>9. LITERATURA.....</b>	<b>83</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>92</b>

# 1. UVOD

## 1.1. EPIDEMIOLOGIJA APSCESA MOZGA

Apsces mozga je fokalna intracerebralna infekcija koja počinje kao lokalizirano područje upale mozga (cerebritis) i obično se razvija u gnojnu kolekciju koja je ograničena dobro prokrvljenom kapsulom (1-3).

Ovisno o populaciji etiologija, incidencija i ishod apscesa mozga varira. U razvijenim zemljama apsces mozga je rijetka bolest u općoj populaciji (1, 2). Procjenjuje se da je incidencija u Sjedinjenim Američkim Državama 0.3-1.3 bolesnika na 100 000 stanovnika godišnje, odnosno registrira se 1500 do 2500 oboljelih godišnje (3). U razvijenim zemljama apsces mozga čini 1-2%, a u zemljama u razvoju do 8% spaciokompresivnih lezija (4). Češće se javlja u muškaraca (u omjeru 2:1 do 3:1, muškarci naspram žene), a medijan dobi je 30-40 godina (1-3). Jedna četvrtina bolesnika s apscesom mozga su djeca, najvećim dijelom u dobi od 4 do 7 godina. Apsces mozga u dječjoj populaciji najčešće je posljedica širenja infekcije krvnim putem kod cijanotične srčane greške ili kontinuiranog intrakranijskog širenja kao komplikacija otitisa i mastoditisa (1, 2).

Apsces mozga je životno ugrožavajuće stanje koje je krajem 19. i početkom 20. stoljeća imalo veliku smrtnost, a preživjeli bolesnici su nerijetko imali teška neurološka oštećenja. S razvojem znanja i tehnika u neurokirurgiji, novom antimikrobnom terapijom, te uz razvoj slikovnih metoda kompjuterizirane tomografije (CT) tijekom 70-tih godina dvadesetog stoljeća, dolazi do povećanja broja i smanjenog morbiditeta preživjelih bolesnika (1, 2, 5, 6). U današnje vrijeme mortalitet apscesa mozga u razvijenim zemljama iznosi 4 do 8%, dok u zemljama u razvoju dostiže 26% (5). Recentne studije pokazuju da 70% bolesnika s apscesom mozga ima dobar oporavak, bez ili s minimalnim neurološkim oštećenjima (7). Napredak u liječenju infekcija uha, paranazalnih sinusa te drugih infekcija u području glave i vrata (koje su nekada bile najčešći fokus infekcije) rezultirao



je smanjenom incidencijom apscesa mozga što je posljedica direktnog širenja infekcije (kontinuiranog širenja). U međuvremenu je došlo do porasta broja imunokompromitiranih bolesnika (transplantiranih bolesnika, HIV-bolesnika, bolesnika liječenih kemoterapijom i dr.), koji imaju veću vjerojatnost za sve infektivne bolesti, pa tako čine i posebno osjetljivu subpopulaciju kada se radi i o apscesu mozga. Tako se u posljednje vrijeme sve češće mogu susresti oportunističke i gljivične infekcije mozga (2,7).

## 1.2. ETIOLOGIJA

Pojedina predisponirajuća stanja mogu ukazati na mogućeg uzročnika apscesa mozga, te time odrediti empirijsku terapiju (3, 4, 7, 8). Predisponirajuća stanja i mogući mikrobiološki uzročnici apscesa mozga navedeni su u Tablici 1. Anaerobne bakterije vrlo su često uzrok apscesa mozga, te je poboljšanje tehnika kultiviranja ove grupe mikroorganizama pridonijelo značajnim promjenama u terapijskim smjernicama za antimikrobno liječenje apscesa mozga.

### 1.2.1. BAKTERIJSKI UZROČNICI APSCESA MOZGA

Streptokoki (aerobni, anaerobni i mikroaerofilni) su najčešće bakterije koje se izoliraju uz uzoraka bakterijskog apscesa mozga (70% izolata) (2, 9). Vrlo često su dio miješanih infekcija (30-60% slučajeva) (3, 4, 7, 8). Razred *Streptococcus anginosus* (nekadašnja skupina *milleri*), u koji ubrajamo bakterije *S.anginosus*, *S.constellatus* i *S.intermedius*, su stanovnici usne šupljine, crvuljka, ženskog genitalnog trakta, a u određenim uvjetima imaju povećanu sposobnost stvaranju apscesa. Iako streptokokni apscesi mozga najčešće nastaju u bolesnika s infekcijama usne šupljine ili infektivnim endokarditisom, često ih susrećemo i nakon neurokirurških ili drugih medicinskih postupaka (9). Zlatni stafilokok (*Staphylococcus aureus*) čini 10 do 20% mikrobioloških izolata u apscesu mozga, obično kod bolesnika s traumom kranija ili infektivnim endokarditisom (2, 7, 10).

U zadnjih nekoliko desetljeća povećala se učestalost izolacije anaeroba iz punktata apscesa mozga. *Bacteroides* i *Prevotella* spp. najčešći su među anaerobnim uzročnicima. Pojavljuju se u 20 do 40% pacijenata, osobito kod onih s miješanim infekcijama (3, 7, 11).

**Tablica 1.** Predisponirajuća stanja i mikrobiološki uzročnici apscesa mozga

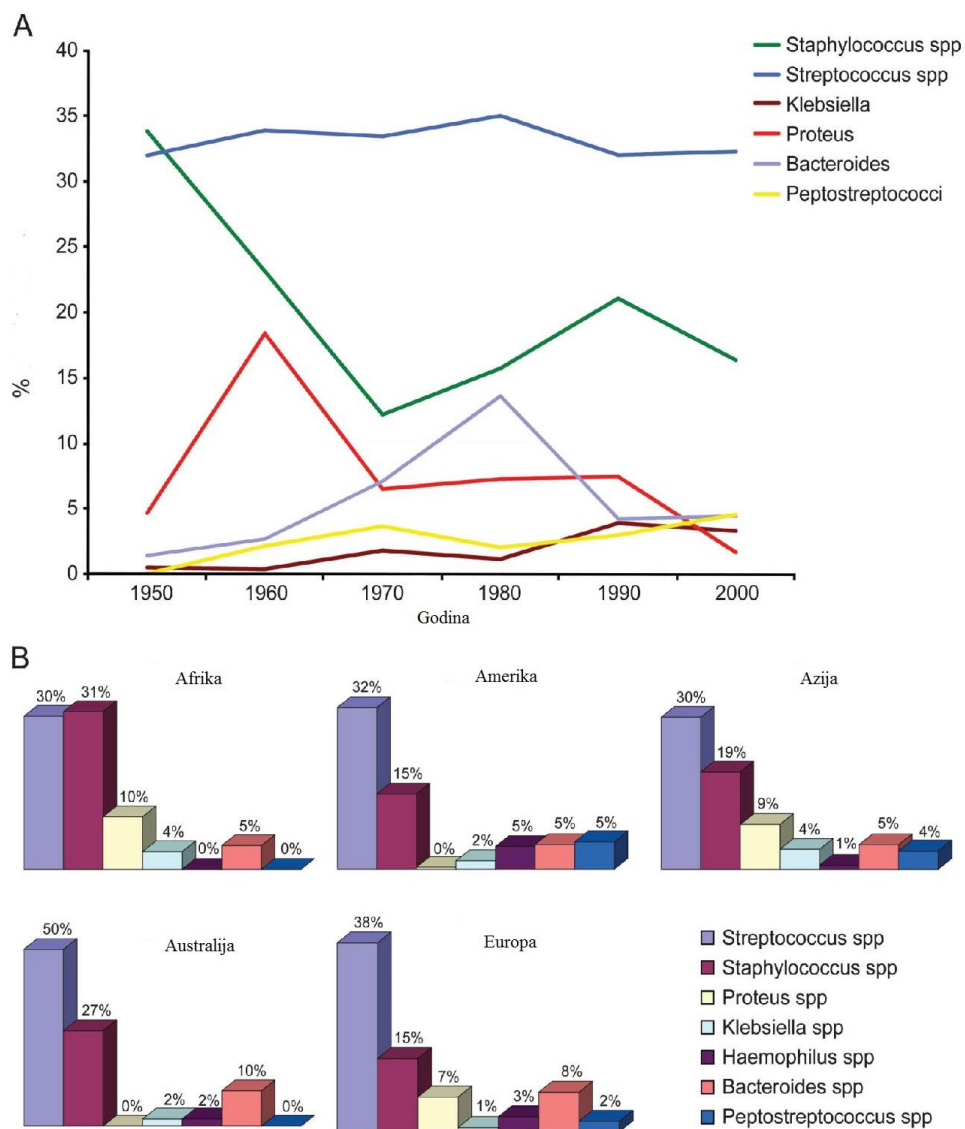
<b>Predisponirajuća stanja</b>	<b>Najčešći mikrobiološki uzročnici</b>
Upala srednjeg uha ili mastoiditis	Streptokoki (anaerobi ili aerobi), <i>Bacteroides</i> i <i>Prevotella</i> spp., <i>Enterobacteriaceae</i>
Sinitis (frontoetmoidalni ili sfenoidalni)	Streptokoki, <i>Bacteroides</i> spp., <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus</i> spp.
Zubne infekcije	Miješana flora; <i>Fusobacterium</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Actinomyces</i> , i <i>Bacteroides</i> spp., streptokoki
Penetrirajuće traume ili neurokirurški zahvat	<i>S. aureus</i> , streptokoki, <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Clostridium</i> spp.
Plućni apsces, empijem, bronhiektazije	<i>Fusobacterium</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Bacteroides</i> i <i>Prevotella</i> spp., streptokoki, <i>Nocardia</i> spp.
Bakterijski endokarditis	<i>Staphylococcus aureus</i> , streptokoki
Kongenitalne bolesti srca	Streptokoki, <i>Haemophilus</i> spp.
Neutropenija	Aerobni gram-negativni bacili, <i>Aspergillus</i> spp., Mucorales, <i>Candida</i> spp., <i>Scedosporium</i> spp.
Transplantacija	<i>Aspergillus</i> spp., <i>Candida</i> spp., Mucorales, <i>Scedosporium</i> spp., <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Nocardia</i> spp., <i>Toxoplasma gondii</i>
Infekcija virusom humane imunodeficijencije	<i>T. gondii</i> , <i>Nocardia</i> spp., <i>Mycobacterium</i> spp., <i>L. monocytogenes</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i>

Crijevni gram-negativni bacili (*Proteus* spp., *E.coli*, *Klebsiella* spp. i *Pseudomonas* spp.) uzrok su apscesa u 23 do 33% pacijenata. Često se identificiraju kod pacijenata s otogenim izvorom upale, septikemijom, nakon neurokirurških zahvata te kod imunokompromitiranih osoba (12-15). Pozitivne mikrobiološke kulture s više od jednog izoliranog uzročnika prema literaturi se susreću u 14-28% slučajeva (3, 4, 16-18). Učestalost negativnih kultura varira od 0 do 43% u odabranim serijama, a postotak često ovisi o prethodno započetoj empirijskoj antimikrobnoj terapiji (2-4, 7, 11, 16-20).

Iako su *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* i *Listeria monocytogenes* učestali uzročnici meningitisa, rijetko se izoliraju kod bakterijskih apscesa mozga (u manje od 1% slučajeva) (2, 5, 7). Oko 10% infekcija SŽS-a uzrokovanih *L.monocytogenes* manifestira se kao apsces mozga i to obično u populaciji imunokompromitiranih bolesnika (bolesnici s osnovnim bolestima kao što su leukemija, limfom, HIV infekcija, i oni koji imaju dugotrajnu upotrebu kortikosteroida ili druge imunosupresivne terapije) (21-23). Apscesi mozga uzrokovani *Nocardia* spp. (obično *Nocardia asteroides*) mogu se pojaviti kao izolirane lezije SŽS-a ili kao dio diseminirane infekcije povezane s plućnim ili kožnim oblikom bolesti (24). Kod pacijenata s poremećajem u stanično-posredovanoj imunosti (pacijenti na kortikosteroidnoj terapiji, pacijenti s transplantiranim organima, pacijenti s HIV infekcijom, te pacijenti oboljeli od tumorskih bolesti) *Nocardia* može biti uzročnik apscesa mozga češće nego u općoj populaciji (25-27). Čak 50% pacijenata s *Nocardia* spp. apscesom mozga nema nikakvo predisponirajuće stanje niti bolest (2,27).

Slika 1 prikazuje različitu distribuciju mikroorganizama tijekom godina i na kontinentima svijeta (85).

**Slika 1.** Promjena mikrobioloških uzročnika apscesa mozga tijekom godina (A) i prikaz njihove učestalosti na različitim kontinentima (B) (preuzeto i prilagođeno iz (85)).



### 1.2.2. GLJIVIČNI UZROČNICI APSCESA MOZGA

Incidencija gljivičnih apscesa mozga povećala se kao posljedica bolje dijagnostike, uporabe širokospektralnih antimikrobnih lijekova i kortikosteroida, te imunosupresivnih lijekova (28-30). Mnogi gljivični apscesi otkriju se tek na obdukciji, a *Candida spp.* najčešći je izolirani uzročnik (28). Druge gljive i plijesni koje uzrokuju apsces mozga su: *Aspergillus spp.*, *Rhizopus arrhizus (oryzae)*, te neki od uzročnika gljivičnih meningitisa: *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides spp.*, *Histoplasma capsulatum* i *Blastomyces dermatitidis* (29). Patološke lezije koje uzrokuju gljive u mozgu su: mikroapscesi, makroapscesi, granulomatozne lezije i difuzni glijalni čvorići (29). Gljivične apscese susrećemo i kod novorođenčadi s apscesom mozga, u pacijenata s neoplastičnim bolestima, neutropenijom, kroničnim granulomatoznim upalama, šećernom bolesti, teškim opeklinama, te kod pacijenata u jedinicama intenzivne skrbi koji imaju postavljene centralne venske katetere (29, 31-33).

### 1.2.3. PROTOZOE I HELMINTI KAO UZROČNICI APSCESA MOZGA

U literaturi je do sada prikazano i nekoliko slučajeva apscesa mozga uzrokovanih različitim vrstama protozoa i helminta, primjerice *Trypanosoma cruzi*, *Entamoeba histolytica*, *Schistosoma* spp. i *Paragonimus* spp. (34-36). Neurocisticerkoza, uzrokovana larvom *Taenia solium*, uzrok je moždanih lezija u zemljama u razvoju (37, 38).

Intracerebralne mase i encefalitis uzrokovani *T.gondii* u posljednje se vrijeme sve češće opisuju kod imunokompromitiranih bolesnika, posebno kod onih zaraženih virusom HIV-a (2, 7, 39). Prije početka uporabe visoko učinkovite antiretrovirusne terapije (HAART), u 5 - 47% bolesnika s latentnom infekcijom *T.gondii* došlo je do razvoja bolesti SŽS-a (40, 41). Uporabom profilakse trimetoprim-sulfametoksazolom i visoko učinkovite antiretrovirusne terapije (HAART) došlo je do pada incidencije moždanih infekcija uzrokovanih *Toxoplasma gondii* (41-44).

### 1.3. PATOGENEZA APSCESA MOZGA

Apsces mozga se razvija kao posljedica kontinuiranog širenja infekcije, hematogenog širenja ili može biti nepoznatog uzroka. Također se razvija kada je narušen integritet središnjeg živčanog sustava, bilo traumom, neurokirurškim zahvatom ili u nekim slučajevima zbog oba razloga (1-3). Klasifikacija apscesa mozga temelji se na najvjerojatnijem ishodišnom mjestu infekcije, jer se na taj način može predvidjeti o kojoj se mogućoj bakterijskoj flori radi u apscesu i odabrati optimalnu antimikrobnu terapiju (Slika 2).

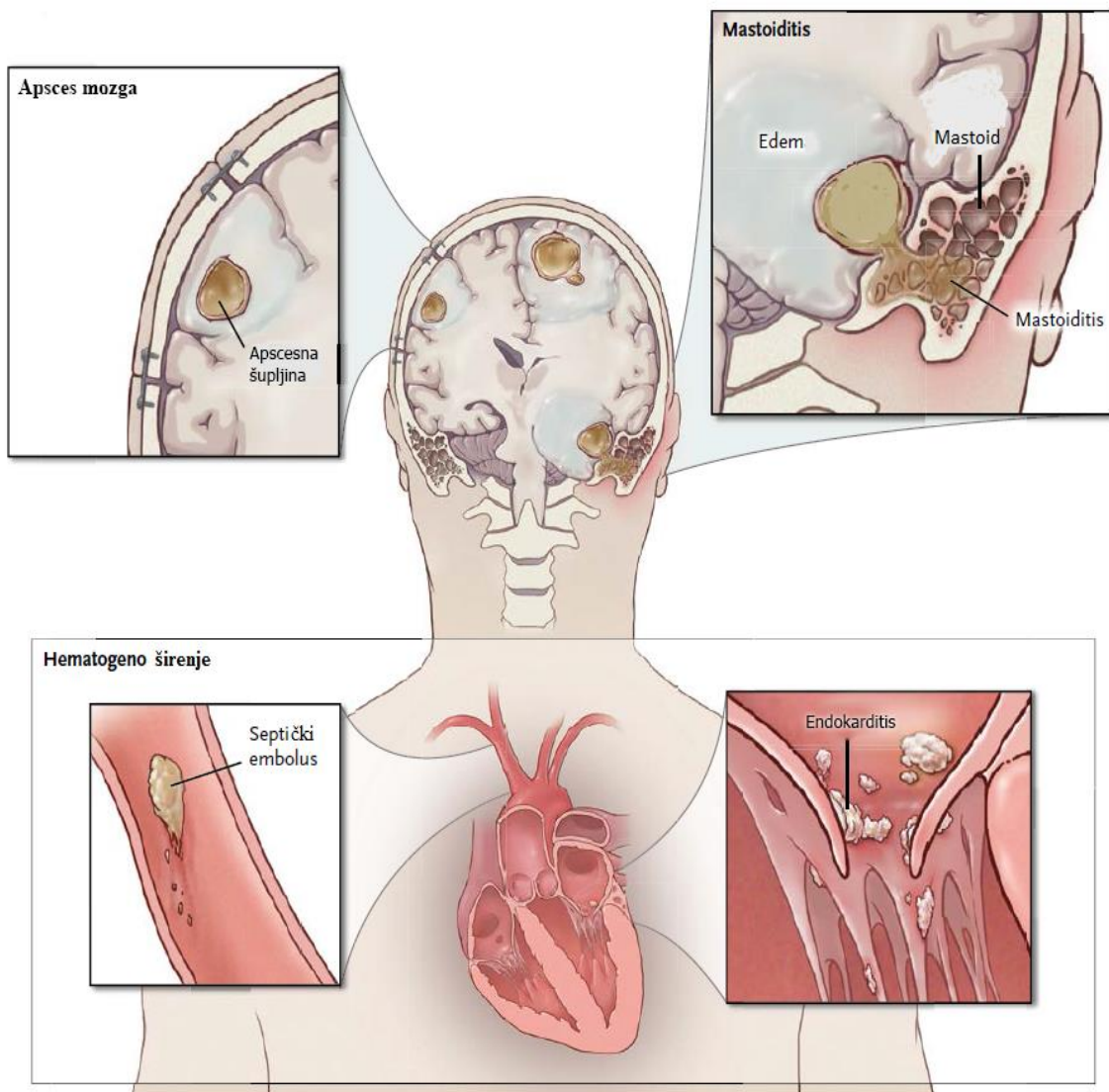
Najčešći put širenja je kontinuirano širenje lokalne infekcije kao što je paranazalni sinusitis, upala srednjeg uha, mastoida ili upala zubnog korijena. Iz ovih izvora bakterije ulaze u emisarne vene koje dreniraju te regije glave. Retrogradnim tokom inficirana krv ulijeva se u moždani venski sustav i na taj način dopijeva do mozga (1, 7). Komplikirana upala srednjeg uha s intrakranijskim širenjem infekcije dovodi do razvoja apscesa mozga lokaliziranog u temporalnom režnju ili cerebelumu. Pregledni rad Sennaroglu-a i suradnika opisao je 41 slučaj apscesa mozga kao posljedicu komplicirane upale srednjeg uha, te pokazao da je u 54% slučajeva apsces bio smješten u temporalnom režnju, u 44% slučajeva u malom mozgu, dok je u 2% slučajeva bio prisutan u obje navedene regije mozga (15). U posljednjih nekoliko godina, zahvaljujući agresivnoj i široko dostupnoj terapiji akutne i kronične upale uha, došlo je do smanjenja broja apscesa temporalnog moždanog režnja i cerebeluma povezanih s upalama uha (7, 15, 44).

Bakterijski sinusitis i dalje je važan uzrok u patogenezi moždanog apscesa. Frontalni režanj je predominantno mjesto stvaranja moždanih apscesa uslijed upale sinusa (2, 7). Ako se sfenoidni sinusitis komplicira i dovede do intrakranijske infekcije, tada se razvoj apscesa može očekivati u temporalnom režnju ili u području *selle turcice* (2).



Infekcije koje potječu od nesaniranih zuba, najčešće molara, postaju manje značajne u patogenezi apscesa mozga, ali i kod njih najčešće dolazi do razvoja apscesa u frontalnom režnju (2).

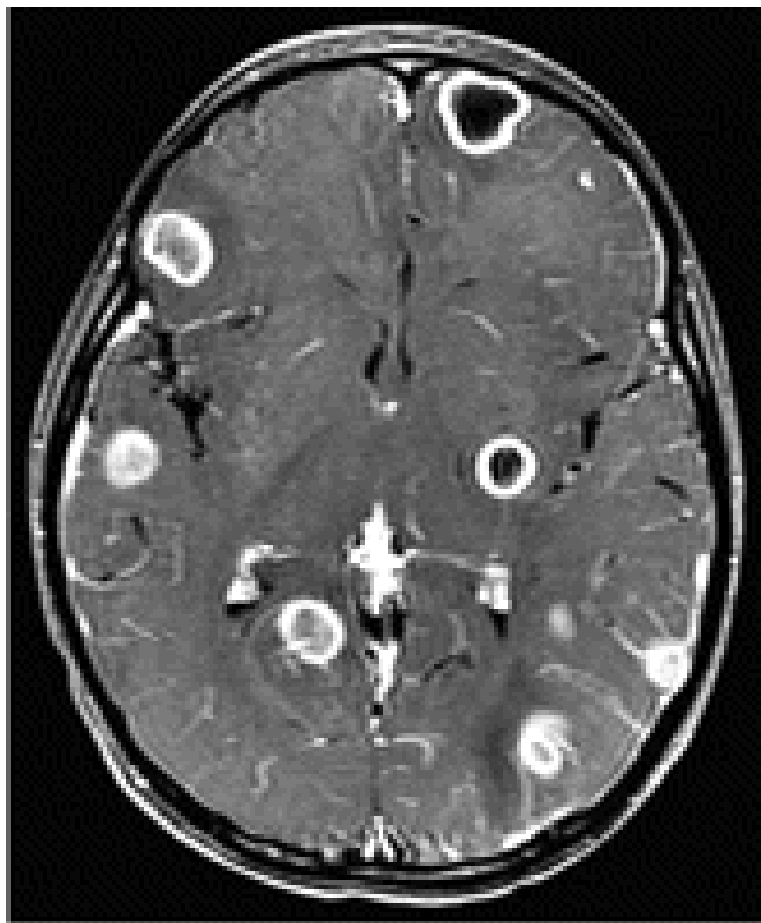
**Slika 2.** Prikaz mogućih puteva širenja infekcije kod moždanog apscesa. Preuzeto i prilagođeno iz (7).



Drugi patofiziološki mehanizam stvaranja apscesa mozga je hematogena diseminacija udaljenog fokusa infekcije u moždano tkivo. Takvi su apscesi najčešće multipli i multilobularni (Slika 3), te imaju veću stopu smrtnosti nego apscesi koji nastaju kontinuiranim širenjem infekcije (1-3, 7). Hematogeno širenje infekcije može nastati iz infekcija rane i kože, osteomijelitisa, zdjeličnih infekcija, kolecistitisa, te drugih intraabdominalnih infekcija. Također može nastati i iz nekih sjela kronične infekcije kao što su bolesti pluća: plućni apscesi, bronhiektazije, plućni empijem, cistična fibroza (1, 2). Jedno od važnih predisponirajućih bolesti u razvoju moždanog apscesa, posebice dječje dobi, su prirođene srčane greške. Računa se da one mogu biti uzrok u 5 do 15% slučajeva moždanog apscesa, a u pedijatrijskoj populaciji postotci su i veći (1, 45-49). Najčešće se nalazi u pacijenata s tetralogijom Fallot ili transpozicijom velikih krvnih žila. Pa ipak apsces mozga nastaje u manje od 5% slučajeva nakon bakterijskog endokarditisa bez obzira na prisutnost stalne bakterijemije u organizmu, što je vidljivo i kod bolesnika na slici 2 (1, 2, 49).

U 1% slučajeva kod pacijenata s hereditarnom hemoragijskom teleangiektazijom (Osler-Weber-Rendu sindrom) dolazi do razvoja apscesa mozga, te je zbog toga ova nasljedna bolest važan predisponirajući čimbenik kad je riječ o hematogenom širenju infekcije. Najčešće se nalazi u pacijenata s koegzistirajućom plućnom arterijsko-venskom malformacijom, što se može objasniti omogućavanjem prolaska septičkog embolusa plućnom cirkulacijom bez kapilarne filtracije ili pak razvojem bakterijske infekcije u sterilnom embolusu koji je stigao iz pluća u mozak (50-53) Rizik razvoja apscesa mozga kod pacijenata s Osler-Weber-Rendu sindromom iznosi od 5 do 9% i zapravo je 1000 puta veći nego u općoj populaciji (2).

**Slika 3.** Postkontrastni MR mozga u T1 mjerenoj slici, aksijalni presjek. Multiple, prstenasto rubno imbibirane ekspanzivne tvorbe, pretežito kortiko, subkortikalno u frontalnim, temporalnim i okcipitalnim režnjevima s blažim perilezionim edemom. U bolesnika je dokazan zlatni stafilokok u hemokulturi i endokarditis potvrđen UZV-om. (Snimka je preuzeta iz zbirke bolesnika dr. Klaudije Višković, Pročelnice Zavoda za radiološku dijagnostiku Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“.)



Trauma je treći patogenetski mehanizam u razvoju apscesa mozga, posljednjih godina iznimno važan zbog razvoja neurokirurških metoda liječenja. Moždani apsces nastaje sekundarno nakon otvorenog prijeloma kranijuma i prekida dure kao rezultat komplikacije neurokirurškog postupka ili tijekom oporavka od istog, te nakon ozljede mozga stranim tijelom (54). U novije vrijeme tijekom neurokirurškog liječenja tumora postavljaju se i mrežice („Gliadel wafers“) s djelatnom tvari (karmustinom) lokalno u tumor, no zabilježeno je da upravo te mrežice mogu poslužiti kao nidus za stvaranje infekcije (55). U vojničkoj populaciji incidencija stvaranja apscesa mozga nakon traume glave je nešto veća i iznosi od 3 do 17%, a apsces nastaje zbog retiniranog koštanog ulomka ili kontaminacije inicijalno sterilne ozljedne rane s bakterijama s područja kože, odjeće ili iz okoliša (56). U Hrvatskoj je tijekom domovinskog rata zabilježeno da je od 160 projektilom izazvanih kranocerebralnih ozljeda kod vojnika 21 liječenih neurokirurški, pri čemu kod svih ozlijeđenih nije u potpunosti ekstrahiran metalni ili koštani fragment, nego samo oni dostupni. Retinirani fragmenti stranog tijela nisu u ovoj studiji utjecali na povećanje broja infekcije, te su zabilježena samo 3 moždana apscesa (57). Još jedna retrospektivna studija provedena tijekom domovinskog rata na 88 pacijenata potvrdila je prethodnu. Naime kod 88 pacijenata s projektilnim ozljedama neurokranija učinjen je debridement rane i odstranjenje samo dostupnih koštanih i metalnih fragmenata; u 9 se razvio apsces mozga, a retinirani fragmenti nisu povisili vjerojatnost infekcije u ovih pacijenata (58).

U 10 do 35% slučajeva apsces mozga je kriptogen. Postoje razmišljanja da bi predisponirajuće stanje moglo biti perzistentni foramen ovale, a pregledom recentne literature kao rizični faktor u takvih ljudi izdvaja se Eustachijeva valvula (59, 60).

#### 1.4. STADIJI RAZVOJA APSCESA MOZGA

Na temelju histoloških nalaza moguće je pratiti promjene u tijeku nastanka apscesa mozga. Nekoliko animalnih modela bilo je proučavano kako bi se utvrdile patofiziološke posljedice i tijek razvoja apscesa mozga nakon inicijalne infekcije (2).

Tako histološki razlikujemo četiri stadija razvoja apscesa mozga: stadij ranog cerebritisa (1-3 dan) koji je vidljiv na slici 4; stadij kasnog cerebritisa (4-9 dan), rane kapsule (10-13 dan) i kasne kapsule (14 dana nakon inokulacije) (1). Faza ranog cerebritisa karakterizirana je akutnim upalnim odgovorom sa vidljivim bakterijama prilikom bojenja po Gramu i značajnim edemom područja oko lezije.

**Slika 4.** Stadij ranog cerebritisa. (Snimka je preuzeta iz zbirke bolesnika dr. Klaudije Višković, pročelnice Zavoda za radiološku dijagnostiku Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“.)



Centar lezije postaje nekrotičan tijekom faze kasnog cerebritisa, a makrofagi i fibroblasti počinju invadirati periferiju. Nekrotično se središte počinje smanjivati s početkom formiranja vezivne kapsule koja je manje uočljiva na ventrikularnoj strani lezije. Cerebralni edem izražen u početnim fazama upale počinje polako regredirati tijekom ove faze. Do kraja drugog tjedna od inokulacije mikroorganizma dolazi do potpunog formiranja kapsule koja se sada može pratiti cijelom cirkumferencijom lezije, a potom i do povećanja gustoće i debljine kapsule (1, 2).

Iako je ova podjela na stadije arbitražna, korisna je prilikom donošenja odluke o metodi liječenja, kao i u usporedbi virulencije mikroorganizama prilikom stvaranja apscesa mozga. Vrlo je važno znati u kojem je stadiju lezija prilikom odabira antimikrobne terapije, ali i metode i vremena neurokirurškog zahvata. Diferencijacija pojedinih stadija moguća je uz pomoć suvremene neuroradiološke dijagnostike.

## 1.5. PRISTUP BOLESNIKU S APSCESOM MOZGA

Kako bismo dobili optimalan ishod liječenja bolesnika s apscesom mozga, potrebno je postaviti točnu etiološku i patoanatomsku dijagnozu. Dijagnoza apscesa mozga postavlja se na temelju kliničke slike bolesti, neuroradioloških pretraga i mikrobioloških metoda dijagnostike.

### 1.5.1. KLINIČKA SLIKA APSCESA MOZGA

Klinička prezentacija bolesnika s apscesom mozga proizlazi iz 3 osnovna patofiziološka zbivanja u mozgu: 1) povišenog intrakranijskog tlaka, 2) infekcije, 3) fokalnog neurološkog oštećenja (1-3, 7, 8).

Simptomi povišenog intrakranijskog tlaka su glavobolja, povraćanje, konfuzija, razvoj edema papile, te poremećaji svijesti sve do kome. Infekcija dovodi do povišenja tjelesne temperature, osjećaja malaksalosti, promjena u krvnoj slici, porasta upalnih parametara kao što su ubrzana sedimentacija eritrocita i povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina, ali pridonosi i pojavi glavobolje zbog lokalnog učinka medijatora upale (1, 2). Glavobolja je najčešći simptom i prisutna je kod 70-75% pacijenata s apscesom mozga; dok vrućica i poremećaji svijesti u početku bolesti mogu izostati (2, 7). Iznenadno pogoršanje glavobolje, praćeno meningitičkim znakovima, može upućivati na intraventrikularnu rupturu, komplikaciju koja je u nekim serijama povezana s čak 85% smrtnosti (61, 62). Kod prvog pregleda manje od 50% pacijenata ima klasičnu trijadu: vrućicu, glavobolju i fokalni neurološki deficit (2). Fokalna neurološka oštećenja ovise o mjestu u mozgu u kojem se razvila upala. Najčešće se radi o kontralateralnim hemiparezama (ili hemiplegijama), afazijama, ispadima vidnog polja i slično (1-5, 16-18). Kod 25% pacijenata prvi znak apscesa mozga je epileptički napad (7). Simptomi i znakovi sistemske infekcije i/ili sepse mogu biti vodeći kod pacijenata s apscesom mozga

koji je posljedica bakterijskog endokarditisa (1, 63). Najčešći simptomi i znakovi apscesa mozga prikazani su u Tablici 2.

Klinička slika kod imunokompromitiranih pacijenata često je maskirana njihovim slabim inflamatornim odgovorom (2, 5).

**Tablica 2.** Česti simptomi i znakovi moždanog apscesa.

<b>Simptom ili znak</b>	<b>Učestalost (%)</b>
Glavobolja	49-97
Promjena mentalnog statusa	28-91
Fokalni neurološki deficit	23-66
Vrućica	32-79
Trijas: glavobolja, vrućica i fokalni neurološki deficit	<50
Epileptički napad	13-35
Mučnina i povraćanje	27-85
Nuhalna zakočenost	5-41
Edem papile	9-51

\* Klinička prezentacija ovisi o veličini i lokalizaciji apscesa mozga (1-3, 7-9, 16-20, 69, 70)

Apsces u frontalnom režnju često se prezentira glavoboljom, poremećajem svijesti (sa sklonošću pogoršanju mentalnog statusa) i pažnje, afazijom i hemiparezom. Promjene u ponašanju su suptilan, ali često prisutan znak frontalnog apscesa ili apscesa u desnom temporalnom režnju (7). Cerebelarni apscesi daju i simptome ataksije, nistagmusa, povraćanja i dizmetrije. Apsces temporalnog režnja može biti uzrokom istostranih glavobolja i afazije ukoliko je lezija u dominantnoj moždanoj hemisferi. Ispadi vidnog polja (primjerice gornja homonimna kvadrantopsija) mogu biti jedini znak moždanog apscesa u temporalnom režnju (1, 2). Apsces moždanog debla obično se manifestira istostranom slabošću mimične muskulature i ispadom osjeta, progresivnom glavoboljom, kontralateralnom hemiparezom, disfagijom i povraćanjem (1-3, 71, 72). U ograničenom



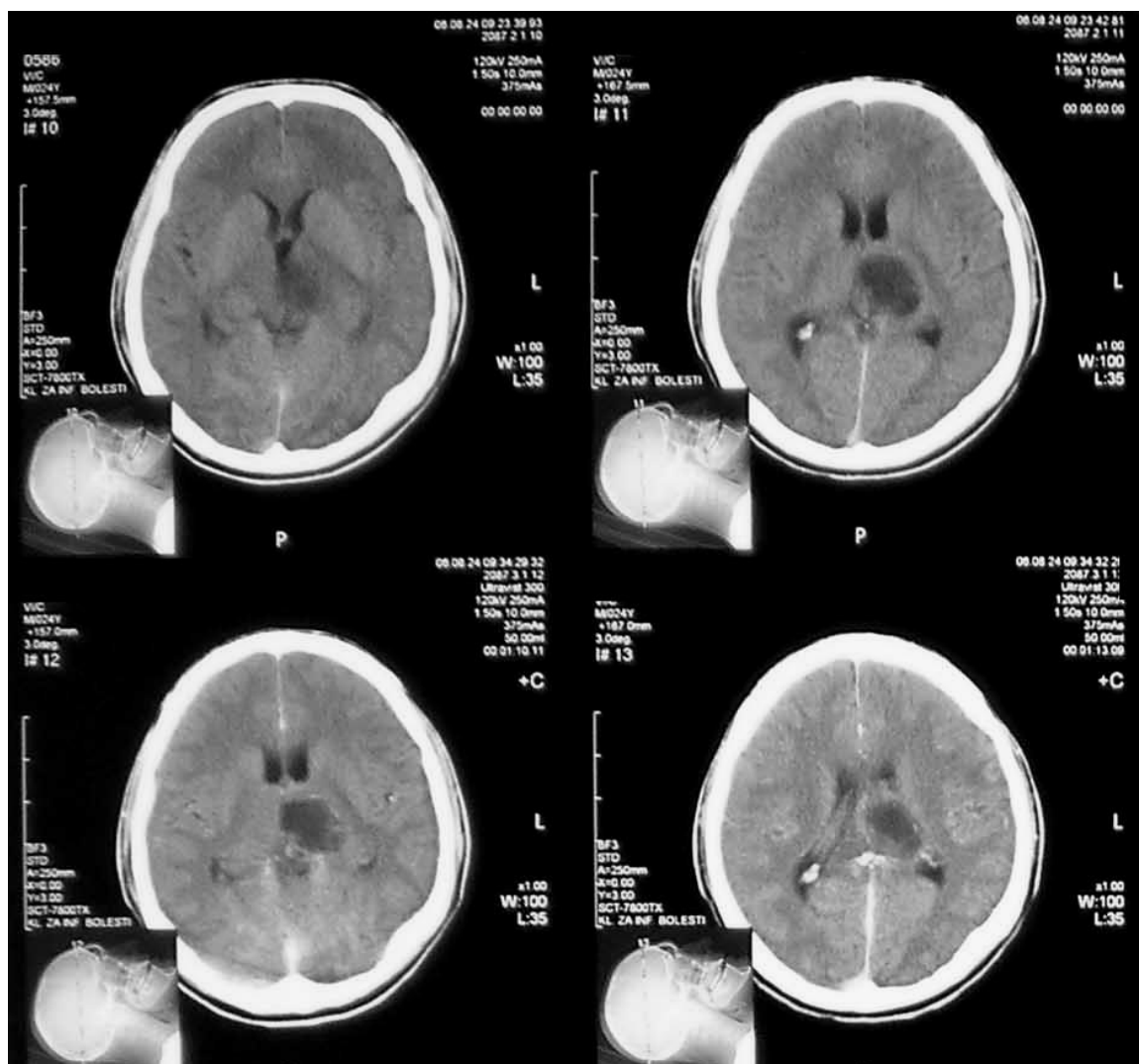
prostoru moždanog debla i malo povećanje volumena apscesa može rezultirati dramatičnim pogoršanjem kliničke slike (71, 72).

#### 1.5.2. NEURORADIOLOŠKE METODE DIJAGNOSTIKE

Kod svih bolesnika sa sumnjom na apsces mozga potrebno je učiniti neuroradiološku obradu mozga (1,2,7). Neuroradiološke metode kompjuterizirane tomografije (CT) i magnetske rezonance (MR), bitno su unaprijedile dijagnostiku fokalnih lezija u mozgu. Rad sa Sveučilišta California u San Franciscu pokazao je dramatično smanjenje stope smrtnosti sa 44% na 0% koliko je iznosila 3 godine nakon uvođenja CT metode 1977. godine (73). Ovakvo smanjenje smrtnosti povezano je s mogućnostima ranije dijagnoze (prikaza broja, veličine i lokalizacije apscesa) te preciznijeg praćenja bolesnika tijekom liječenja (73,74). Intravenska uporaba kontrastnog sredstva prilikom CT snimanja omogućuje prikaz lezija koje se ne vide na običnim snimkama (Slika 5).

Apsces mozga se u ranom stadiju prikazuje kao hipodenzno ograničeno područje koje aplikacijom kontrasta postaje bolje vidljivo. Razvojem apscesa dolazi do pojave svjetlijeg prstenastog obruba sa hipodenznim središtem nakon aplikacije kontrastnog sredstva (2,7,73,74). Također je moguće vidjeti varijabilnu zonu edema moždanog tkiva koje okružuje leziju (Slika 5), kao i pomak moždanih masa te hernijaciju (7, 8). Kompjuterizirana tomografija pokazala se izvrsnom u slikovnom prikazu paranazalnih sinusa, mastoida i srednjeg uha, koji su ujedno potencijalni izvori infekcije u bolesnika s apscesom mozga (74). CT tehnika također se upotrebljava za CT navigiranu stereotaksijsku aspiraciju prilikom uzimanja uzoraka za mikrobiološku dijagnozu i odstranjenja manjih moždanih apscesa (8, 17,19).

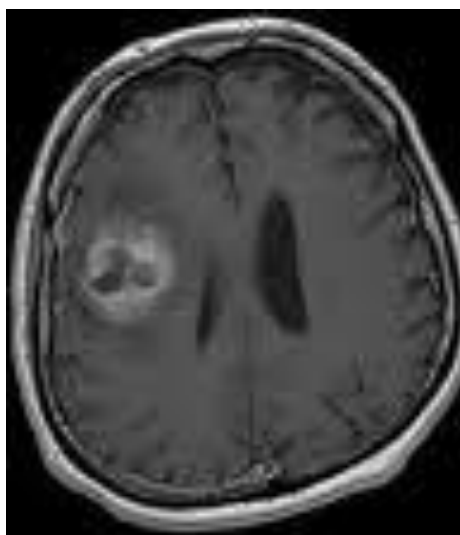
**Slika 5.** Aksijalni nativni i postkontrastni CT mozga. Vidljiva je hipodenzna, oštro ograničena, intenzivno rubno imbibirana ekspanzivna tvorba promjera oko 3x4 cm, u području lijevog talamusa. Nakon stereotaksijske evakuacije dobiveno je 20 ml gnojnog sadržaja. (Snimke su preuzete iz zbirke bolesnika dr. Klaudije Višković, pročelnice Zavoda za radiološku dijagnostiku Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević.”)



Slikovna metoda magnetske rezonance (MR) pokazala se osjetljivijom nego metoda kompjutorizirane tomografije. MR pruža značajnu prednost u postavljanju dijagnoze apscesa mozga u stadiju ranog cerebritisa (7,8,75). Osim toga daje veći kontrast između

moždanog parenhima i edematoznog područja mozga (Slika 6), kao i točniji prikaz širenja upale u ventrikule i subarahnoidalni prostor, te mogućnost rane detekcije satelitskih apscesa (75).

**Slika 6.** MR postkontrastna T1 mjerena slika apscesa mozga, aksijalni presjek. Fronto-parijetalno desno vidljiva je hipointenzna ekspanzivna tvorba s intenzivnom rubnom imbibicijom, perilezionim edemom i kompresijom desne lateralne komore. (Snimke su preuzete iz zbirke bolesnika dr. Klaudije Višković, pročelnice Zavoda za radiološku dijagnostiku Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“.)



Jedna prospektivna studija, u koju je bilo uključeno 115 pacijenata sa 147 cističnih moždanih lezija, od toga 97 pacijenata s apscesom mozga, pokazala je da je magnetska rezonanca imala specifičnost i osjetljivost 96% u razlikovanju moždanog apscesa od ostalih primarnih ili sekundarnih moždanih tvorbi (76).

Kod praćenja učinka liječenja, ovisno o dostupnosti slikovnih metoda prikaza (CT ili MR), potrebno je tjedno učiniti CT ili MR snimanje mozga (2,7,8). Temeljem

neuroradioloških kontrolnih nalaza slijedi daljnja odluka o nastavku terapije i eventualnom ponavljanju neurokirurškog zahvata.

### 1.5.3. MIKROBIOLOŠKE METODE DIJAGNOSTIKE

Materijal za mikrobiološku analizu uzima se najčešće tijekom neurokirurškog zahvata, te je potrebno učiniti bojenje po Gramu, aerobne i anaerobne metode kultivacije, kao i kultivaciju na *Mycobacterium spp.* i gljive. Osim kultiviranja materijala dobivenog iz apscesa, uzima se i bolesnikova krv, obris rana, te u iznimnim situacijama uzorci cerebrospinalne tekućine za mikrobiološku analizu (1,7). Lumbalnu punkciju potrebno je učiniti u bolesnika kod kojih postoji sumnja na meningitis ili rupturu apscesa u ventrikularni sustav i kada nema kontraindikacija za lumbalnu punkciju, kao što je pomak masa na CT/MR snimkama ili poremećaj koagulacije (7). Treba uvijek misliti na moguću hernijaciju prilikom izvođenja lumbalne punkcije kod bolesnika s apscesom mozga i odvagati korist i štetu od ovog dijagnostičkog postupka. Ukoliko se sumnja na izvor infekcije iz područja uha, sinusa, zuba, te kože, potrebno je uzeti odgovarajuće mikrobiološke uzorke iz tog područja.

Poboljšanje mikrobioloških tehnika izolacije mikroorganizama, posebno kultiviranje anaerobnih mikroorganizama, imalo je značajan utjecaj na dokazivanje uzročnika apscesa mozga i njihovo ciljano antimikrobno liječenje (8,11). Tako se u razvijenim zemljama bilježi pad incidencije otogenih apscesa, ali i porast incidencije apscesa mozga u bolesnika nakon transplantacije organa i drugih imunokompromitiranih bolesnika (7,8,13,22). Kod imunokompromitiranih bolesnika i onih s visokim rizikom za plućnu tuberkulozu ili oportunističku infekciju, potrebno je učiniti briseve i kulture na mikobakterije, *Nocardia spp.*, gljive, te prikupiti krv za reakciju lančane polimeraze (PCR) na *T.gondii*. Ukoliko postoji sumnja na apsces mozga, a rezultati kultiviranja su negativni, u nekim je zemljama postala dostupna

nova tehnika bazirana na PCR-u, sekvencioniranje 16S ribosomalne DNA, koja omogućuje točnu etiološku dijagnozu i ciljanu antimikrobnu terapiju (77). U radu s aspiratima apscesa mozga, Al Malasma i suradnici pokazali su kako je ovom metodom otkrivena bakterijska DNA u 83% bolesnika (59), u usporedbi s klasičnom metodom u kojoj je kultura bila pozitivna kod 42% bolesnika (30). Također su identificirali 80 različitih bakterijskih razreda, od čega njih 44 do tada nije bilo opisano kao uzročnici apscesa mozga, a 37 uzročnika nikada nije kultivirano iz aspirata (78). Upitno je jesu li sve ove vrste direktno uključene u patogenezu apscesa mozga, te koje je od njih potrebno obuhvatiti antimikrobnom terapijom.

## 1.6. LIJEČENJE APSCESA MOZGA

Liječenje apscesa mozga zahtijeva timski pristup različitih specijalističkih struka medicinskog područja, suradnju mikrobiologa, neuroradiologa, neuroinfektologa i neurokirurga. S obzirom da je bolest rijetka i vitalno ugrožavajuća, nema randomiziranih dvostruko slijepih studija koje bi objektivno pokazale najbolju terapijsku metodu. Terapijske smjernice za liječenje apscesa mozga dobivene su temeljem retrospektivnih studija i prijašnjih kliničkih iskustava.

### 1.6.1. ANTIMIKROBNA TERAPIJA

Empirijska antimikrobna terapija apscesa mozga temelji se na najvjerojatnijem mogućem putu širenja infekcije određenog mikrobiološkog uzročnika. Tablica 3 prikazuje antimikrobnu terapiju za apsces mozga temeljenu na najvjerojatnijem mikrobiološkom uzročniku.

Antimikrobna terapija ovisi i o nekim svojstvima samog antibiotika. Primjerice, koliko je sposoban penetrirati čahuru apscesa i koju koncentraciju postiže u apscenoj šupljini ne zaboravljajući pritom antimikrobni spektar. Iako na temelju studija o meningitisu postoje podaci o razinama anitmikrobnog lijeka u cerebrospinalnom likvoru, podaci o penetrantnosti u apscesne šupljine su ograničeni (1,5). Smatra se da je barijera krv-mozak drugačija od one krv-cerebrospinalni likvor, stoga podaci o koncentraciji antibiotika u CSL-u ne mogu uvijek poslužiti kao dokaz njihove aktivnosti u samom moždanom parenhimu (74).

**Tablica 3.** Antimikrobna terapija u bolesnika s apscesom mozga temeljena na mikrobiološkom uzročniku (preuzeto i prilagođeno iz (7)).

<b>BAKTERIJE</b>	<b>TERAPIJA*</b>
<i>Actinomyces spp</i> , <i>Streptococcus anginosus</i> grupa, drugi streptokoki	<b>Penicilin G</b> (2-4 milijuna i.j. svaka 4 sata ili u kontinuiranoj infuziji 12-24 milijuna i.j. dnevno)
<i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Fusobacterium spp</i> , <i>Prevotella melaninogenica</i>	<b>Metronidazol</b> (3-4x dnevno 500mg)
Enterobacteriaceae, <i>Haemophilus spp</i> ,	<b>Cefotaksim</b> (4-6 x dnevno 2g) ili <b>ceftriakson</b> (2x2g dnevno)
<i>Listeria monocytogenes</i> †	<b>Ampicilin</b> (6x2g) ili <b>penicilin G</b> (kako je navedeno)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<b>Izonijazid</b> (1x300mg oralno (p.o.)), <b>rifampicin</b> (1x600mg p.o.), <b>pirazinamid</b> (15-30 mg/kg p.o. dnevno), <b>etambutol</b> (15 mg/kg p.o. dnevno)
<i>Nocardia spp</i>	<b>Trimetoprim-sulfametaksazol</b> (10-20mg/kg trimetoprima + 50-100mg/kg sulfametaksazola, podijeljeno u 2-4 doze dnevno) ili <b>sulfadiazin</b> (4x1-1.5g p.o.), <b>meropenem</b> (3x2g)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> †	<b>Ceftazidim</b> (3x2g) ili <b>cefepim</b> (3x2g)
<b><i>S.aureus</i></b> -meticilin osjetljiv -meticilin rezistentan	<b>Nafcilin</b> (6x2g) ili <b>kloksacilin</b> (6x2g) <b>Vankomicin</b> (2-3 x 15 mg/kg dnevno kako bi se održala razina u serumu 15-20 µg/mL)
<b>GLJIVE</b>	
<i>Aspergillus spp</i>	<b>Vorikonazol</b> (početne 2 doze su 6mg/kg svakih 12h, zatim 4mg/kg svakih 12h)
<i>Candida spp</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Mucorales</i> ‡	<b>Amfotericin B otopina</b> (amfotericin deoksikolat 0.6-1.5 mg/kg svaka 24h; amfotericin B lipidni kompleks 5mg/kg svaka 24h; liposomalni amfotericin B 5-7.5 mg/kg svaka 24h)
<b>PROTOZOE</b>	
<i>Toxoplasma gondii</i>	<b>Pirimetamin</b> (1x25-75mg p.o.) plus <b>sulfadiazin</b> (4x1-1.5 g p.o.)

\*Izražene su dnevne doze antimikrobnih lijekova za odrasle osobe s urednom bubrežnom i jetrenom funkcijom za intravensku primjenu, osim ako drugačije nije naznačeno.

† Treba razmisliti o uključivanju aminoglikozida, na primjer: 1.7mg/kg gentamicina svakih 8h.

‡ Treba razmisliti o uvođenju flucitozina kod *Candida spp*. i *Cryptococcus neoformans*; 25 mg/kg flucitozina svakih 6h, serumske vrijednosti održavanja flucitozina: 50-100 µg/mL.

Tako primjerice vankomicin postiže visoku koncentraciju u gnojnom tkivu unutar apscesne šupljine dok je njegova penetracija u CSL relativno niska (75). Metronidazol ima odlična farmakokinetička svojstva, dobru oralnu apsorpciju i odličnu penetraciju u CSL i apscesne šupljine (76). Primjenjuje se uvijek u kombinaciji s antibiotikom djelotvornim protiv streptokoka, jer je vrlo često uzrok apscesa miješana infekcija aerobnim i anaerobnim mikroorganizmima. Cefalosporini treće generacije (cefotaksim i ceftriakson) izvrsno prolaze u CSL-u i imaju *in vitro* aktivnost protiv mnogih patogena, uključujući i dobru aktivnost i unutar same apscesne šupljine (2, 77). Meropenem je lijek izbora za piogene apscese mozga te nokardijalne apscese, a prednost pred imipenemom je njegova manja neurotoksičnost (78). Empirijska terapija meropenemom je rijetka, obično kod bolesnika s preosjetljivošću na cefalosporinske lijekove i metronidazol (7).

Antimikrobnu terapiju potrebno je započeti što ranije, jer je odgoda u početku liječenja prema nekim studijama povezana s lošijim ishodom (7, 79, 80). Već prilikom postavljanja radne dijagnoze apscesa mozga potrebno je započeti s empirijskom antimikrobnom terapijom, iako tada postoji veća vjerojatnost da će mikrobiološke kulture materijala uzetog tijekom neurokirurškog zahvata ostati negativne. Stoga je preporuka učiniti što prije neurokirurški zahvat kako bi se uzeo materijal za mikrobiološku analizu i smanjio povišeni ICP, te započela adekvatna antimikrobna terapija (7, 80). Po dobivanju mikrobioloških nalaza, empirijska antimikrobna terapija trebala bi biti zamijenjena ciljanom sa svrhom najveće učinkovitosti i smanjene mogućnosti razvoja rezistencije. U tablici 4 prikazane su empirijske sheme antimikrobnog liječenja apscesa mozga.

Antimikrobna terapija visokim dozama antibiotika primijenjenim parenteralnim putem trebala bi biti primijenjena kroz 6 do 8 tjedana u bolesnika s



apscesom mozga (2, 3, 7). Odluka o duljini trajanja antimikrobne terapije trebala bi se donositi za svakog bolesnika pojedinačno i ona ovisi o više faktora: osjetljivosti uzročnika na primijenjenu terapiju, veličini apscesa, adekvatnoj neurokirurškoj drenaži i bolesnikovom odgovoru na terapiju temeljem kliničkog i radiološkog nalaza (2). Radna skupina za infektivna stanja u neurokirurgiji Britanskog Društva za Antimikrobnu terapiju donijela je preporuku o liječenju apscesa mozga 1-2 tjedna intravenskom antimikrobnom terapijom, a potom, ovisno o kliničkom odgovoru na liječenje, primjenu peroralne antimikrobne terapije (81). Iako ovo pravilo nije usvojeno kao standard u liječenju bolesnika s apscesom mozga, kod određenih skupina bolesnika pokazalo se uspješnim (22, 82). Peroralna antimikrobna terapija kod tih bolesnika uključivala je metronidazol, ciprofloksacin i amoksicilin (82).

Standardne preporuke su nastavljanje s peroralnom antimikrobnom terapijom 2-3 mjeseca nakon primjene intravenske terapije, kako bi se „očistile“ rezidue infekcije i prevenirali relapsi bolesti (2, 7). Učinak liječenja potrebno je pratiti CT/MR slikovnim metodama i do 3 mjeseca nakon terapije kako bi se pravovremeno uočio eventualni neuspjeh ili novonastali apscesi (5, 7, 8). U suradljivih bolesnika, koji nisu kandidati za neurokirurške metode liječenja, preporuča se primijeniti samo antimikrobnu terapiju (5). Primijećeno je da apscesi mozga manji od 2 cm, smješteni u dobro vaskulariziranim kortikalnim regijama mozga dobro reagiraju na antimikrobnu terapiju kao jedini modalitet liječenja (83, 84). Glavni nedostaci ovakvog pristupa su potencijalna toksičnost empirijskog antimikrobnog liječenja kao i mogućnost pogoršanja kliničkog stanja bolesnika (primjerice zbog eventualne intraventricularne rupture apscesa mozga) ukoliko je odgođen kirurški zahvat.

**Tablica 4.** Empirijsko liječenje apscesa mozga ovisno o karakteristikama bolesnika (preuzeto i prilagođeno iz (7)).

<b>Empirijsko liječenje*</b>	
<b>Standardno</b>	Cefotaksim ili ceftriakson plus metronidazol; alternativno meropenem (dodati kloksacilin ili vankomicin ukoliko se sumnja na <i>S.aureus</i> )
<b>Za transplantirane bolesnike</b>	Cefotaksim ili ceftriakson plus metronidazol, vorikonazol i trimpetoprim-sulfametaksazol ili sulfadiazin
<b>Za HIV-bolesnike</b>	Cefotaksim ili ceftriakson plus metronidazol, pirimetamin i sulfadiazin (razmisliti o terapiji moguće <i>M.tuberculosis</i> infekcije)
<b>Nakon neurokirurškog zahvata ili otvorene traume glave</b>	Ceftriakson ili cefepim plus vankomicin plus metronidazol

\* Sve doze lijekova prikazane su u tablici 4.

Antimikrobna terapija kao jedini način liječenja primjenjuje se kroz duži vremenski period nego što je uobičajeno (i do 12 tjedana) uz vrlo pažljivo praćenje promjena u mozgu i kliničkog stanja bolesnika (5).

#### 1.6.2. ADJUVANTNA TERAPIJA U LIJEČENJU APSCESA MOZGA

Upotreba kortikosteroida u kontroli cerebralnog edema povezanog s apscesom mozga još nije istražena kroz randomizirane kliničke studije. Novija istraživanja daju preporuke kako bi upotrebu kortikosteroida kod bolesnika s apscesom mozga, generalno gledajući trebalo izbjegavati, osim ako bolesnik nema pridružene znakove meningitisa ili disproporcijski citotoksični edem koji ga životno ugrožava. Smatraju da kortikosteroidi smanjuju prolazak antimikrobnih lijekova u SŽS-u (7, 85). Također prilikom slikovnog prikaza, smanjuju kontrast koji daje stijenka apscesa na CT-u, što ponekad može biti pogrešno protumačeno kao znak rezolucije apscesa i ukazivati na efektivnost terapije, koja zapravo ne postoji (2, 64, 86, 87).

Kortikosteroidi mogu biti korisni kod bolesnika s povišenim intrakranijskim tlakom i u onih s prijetećom moždanom hernijacijom (7, 8, 16, 85, 86). Kratkotrajna

primjena visokih doza kortikosteroida je generalno gledajući sigurna, ali bi trebala biti rezervirana za pacijente s životno ugrožavajućim edemom mozga i moždanom hernijacijom

Epileptički napadi jedan su od čestih simptoma apscesa mozga, a mogu ostati i nakon izliječenja samog apscesa. Epileptički napad liječi se intravenski benzodiazepinom (primjerice lorazepamom 1 mg intravenski) i antiepilepticima (primjerice difenilhidantoinom ili karbamazepinom), koji se nastavljaju primjenjivati i u prevenciji daljnjih epileptičkih izbijanja (2). Kod bolesnika s prethodno negativnom anamnezom za epilepsiju antiepileptici se profilaktički primjenjuju tijekom ranog stadija liječenja i minimalno 3 mjeseca nakon kirurškog zahvata. Ovisno o tijeku bolesti u svakog pojedinog bolesnika i njegovoj rehabilitaciji odlučuje se o daljnjoj primjeni antiepileptika. Pacijentima s abnormalnim nalazom EEG-a preporuča se uzimanje profilaktičkih doza antiepileptika kroz neodređeno razdoblje. Pacijenti s normalnim EEG nalazom, a kojima je proteklo razdoblje od 2 godine nakon neurokirurškog zahvata, mogu postupno prestati uzimati terapiju (87). Studije koje uspoređuju različite kirurške tehnike nisu pokazale jasne dokaze da neurokirurška tehnika dugoročno utječe na pojavu epi- napada (8, 16, 18, 19). Još uvijek nedostaju randomizirane kliničke studije koje bi potvrdile ili opovrgnule profilaktičku upotrebu antiepileptika u bolesnika s apscesom mozga.

### 1.6.3. NEUROKIRUŠKE METODE LIJEČENJA APSCESA MOZGA-DOSADAŠNJE SPOZNAJE

Kirurško liječenje piogenih apscesa mozga značajno je napredovalo posljednjih nekoliko desetljeća kao posljedica razvoja preciznijih i manje invazivnih kirurških tehnika. Kirurško liječenje apscesa mozga prije je podrazumijevalo otvorenu kraniotomiju i drenažu ili eksciziju lezije zahvaćenog dijela mozga. Ovu tehniku postupno je zamijenila minimalno invazivna, zatvorena drenaža koju je moguće provesti i u lokalnoj anesteziji uz sedaciju bolesnika i CT navođenje (16-19, 83, 88). Odabir najprikladnije metode ovisi o bolesnikovom kliničkom stanju, neuroradiološkim karakteristikama apscesa (koje uključuju lokalizaciju, veličinu, broj apscesa i multilokularnost) i iskustvu neurokirurga koji izvodi zahvat (17).

#### 1.6.3.1. STEREOTAKSIJSKA ASPIRACIJA

Dvije različite tehnike stereotaksijske aspiracije iglom mogu biti učinjene u bolesnika s apscesom mozga. Obje zahtijevaju CT navođenje, ali više je precizna stereotaksijska aspiracija u kojoj je stereotaksijski obruč postavljen na glavu bolesnika kako bi se točno odredila lokacija pojedine lezije. Nakon što se izračuna položaj apscesa u prostoru određuje se najpoštedniji i najkraći pristup do njega. Zatim se napravi trepanacijski otvor na kaloti kroz koji se uvodi aspiracijska igla i u konačnici odstranjuje apsces (89). Ova metoda ima točnost od 1 do 2 mm, ali zahtijeva posebnu opremu i pripremu koja može trajati i do 24 sata (5).

Druga, takozvana „*freehand*“ tehnika ili stereotaksija bez okvira (*engl. frameless stereotaxy*), provodi se uz pomoć senzora koji su učvršćeni izravno na bolesnikovu lubanju koji onda omogućuju određivanje točne lokacije apscesa i položaj važnih anatomskih struktura (89). Skalp se sterilno opere i napravi se 5 mm incizija točno iznad mjesta gdje se nalazi apsces. Zatim se na kaloti napravi trepanacijski otvor

kroz koji se uvodi Field-Lee igla (13-gauge, promjera 3mm) za biopsiju. Plasiranjem igle sadržaj apscesa će se zbog visokog tlaka u apscesu u većini slučajeva sam početi drenirati, no ponekad je potrebna nježna aspiracija ili ispiranje fiziološkom otopinom. Trenutno smanjenje veličine apscesa dovodi do smanjenja spaciokompresivnih komplikacija i snižuje povišeni intrakranijski tlak. Točnost ove metode je 4 do 5 mm, a prednost je što ne zahtijeva nikakvu dodatnu opremu i može se izvesti u stanjima hitnosti (5). Kontraindikacije za izvođenje ovog zahvata su abnormalni rezultati testova zgrušavanja krvi i trombocitopenija, stoga se ovi poremećaji moraju korigirati prije početka zahvata.

Rizik od krvarenja pri samom zahvatu, kao i drugih mogućih komplikacija samog zahvata, smatra se općenito niskim. Ovu metodu moguće je ponoviti u više navrata u istog bolesnika ukoliko dođe do ponovnog punjenja apscesne šupljine i pojave apscesa. Zbog toga se koristi kao modalitet liječenja bolesnika s multiplim apscesima mozga. Također su važne činjenice da se aspiracija može izvesti u bilo kojoj histološkoj fazi evolucije apscesa mozga (8), da se koristi kod nepristupačnih i duboko smještenih apscesa, kao i kod apscesa smještenih u elokventnim zonama (2, 5). Tablica 6. prikazuje indikacije za stereotaksiju kod apscesa mozga. S obzirom da se većina apscesa mozga stvara površinski u konveksitetima hemisfera, zatvorena minimalno invazivna aspiracija iglom može se provoditi u mnogim slučajevima kao jedina uspješna kirurška metoda liječenja apscesa mozga.

### 1.6.3.2. STANDARDNA KRANIOTOMIJA

Neurokirurški zahvat u kojem izrezujemo dio koštanog svoda lubanje kako bismo pristupili strukturama lokaliziranim u endokraniju nazivamo kraniotomija. Potpuna ekscizija apscesa i kapsule često je jedina terapijska mogućnost u slučaju multilobularnih apscesa (onih s nekoliko šupljina unutar jedne kapsule) (2, 8). Zahvat je potrebno učiniti u fazi kasne kapsule ili nakon aspiracije. Upotrebljava se kod velikih površinski smještenih apscesa koji se ne uspiju isprazniti aspiracijskom metodom, ali i kod svih apscesa kod kojih aspiracija nije pokazala značajniju redukciju volumena apscesa. Kraniotomija je također izbor u bolesnika kod kojih su se stvorile priraslice za duru. Indikacije za kraniotomiju s ekscizijom kapsule apscesa prikazane su u tablici 5.

Cohen i suradnici pokazali su kako su apscesi koji sadrže plin rezistentni na uobičajnu antimikrobnu terapiju, te ih je bolje u cijelosti ekscidirati (90). Post-traumatski apscesi također zahtijevaju otvoreni pristup zbog mogućeg stranog tijela koje postaje izvor stalne infekcije kao i zaostalih koštanih fragmenata (8, 84). Trauma može biti uzrok i stvaranja fistula, a tada je potrebno u cijelosti ekscidirati inficirano granulacijsko tkivo i zatvoriti fistulu (8).

**Tablica 5.** Sažetak indikacija i kontraindikacija za neurokirurške metode liječenja apscesa mozga (preuzeto i prilagođeno iz (8)).

	<b>Aspiracija ili stereotaksijska aspiracija</b>	<b>Standardna kraniotomija s ekscizijom</b>
<b>Indikacije</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Apsces u fazi cerebritisa</li> <li>2. Duboko smješteni apscesi</li> <li>3. Multipli apscesi</li> <li>4. Apscesi lokalizirani u elokventnim regijama mozga</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Multilokularni apscesi</li> <li>2. Apscesi uzrokovani rezistentnim mikroorganizmima</li> <li>3. Apscesi koji sadrže plin/zrak</li> <li>4. Post-traumatski apscesi s retiniranim stranim tijelom ili kontaminirani zaostalim koštanim fragmentom</li> <li>5. Apscesi koji su uzrokovani fistuloznom komunikacijom</li> </ol>
<b>Kontraindikacije</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Multilokularni apscesi</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Apscesi u fazi cerebritisa</li> <li>2. Duboko smješteni apscesi</li> <li>3. Multipli apscesi mozga</li> </ol>

## 2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

### 2.1. HIPOTEZA

Bolesnici s apscesom mozga liječeni stereotaksijskom aspiracijom imaju jednaki ishod kao i oni liječeni standardnom kraniotomijom.

### 2.2. CILJEVI

#### OPĆI CILJ:

Ispitati utjecaj liječenja stereotaksijskom aspiracijom i standardnom kraniotomijom na ishod u bolesnika s apscesom mozga.

#### SPECIFIČNI CILJEVI:

1. Utvrditi utjecaj komorbiditeta bolesnika na ishod u bolesnika s apscesom mozga.
2. Utvrditi utjecaj inicijalnog zbroja Glasgowske ljestvice kome i ishoda u bolesnika s apscesom mozga.
3. Utvrditi utjecaj karakteristika samog apscesa i ishoda u bolesnika s apscesom mozga.
4. Utvrditi utjecaj vremenskih parametara liječenja i ishoda u bolesnika s apscesom mozga.
5. Utvrditi značaj *propensity score*-a u retrospektivnoj studiji.
6. Definirati skupinu bolesnika s apscesom mozga kod kojih je neophodan invazivniji terapijski pristup.



### 3. BOLESNICI I METODE ISTRAŽIVANJA

#### 3.1. ISPITANICI

Za potrebe ovog rada retrospektivno su pregledani podaci bolesnika koji su u periodu od 1. srpnja 2000. do 30. lipnja 2014. godine bili liječeni na Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu pod dijagnozom moždanog apscesa prema MKB-10 klasifikaciji bolesti. Bolesnici s apscesom mozga su incijalno primljeni u Kliniku za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ ili su bili upućeni iz drugih ustanova na liječenje. U tu su svrhu pregledane bolesničke povijesti bolesti, kao i arhivirani nalazi.

##### 3.1.1. KRITERIJI ZA UKLJUČIVANJE BOLESNIKA U ANALIZU

- Uključeni su bolesnici s moždanim apscesom koji je definiran kao lokalizirana kolekcija gnoja okružena dobro vaskulariziranom kapsulom vidljiva pomoću metoda kompjuterizirane tomografije ili magnetske rezonance.
- Uz prethodno navedeno bolesnici su imali jedan ili više od sljedećih simptoma: glavobolju, vrućicu, žarišni neurološki ispad ili promijenjenu svijest.
- Kriteriji za uključenje u studiju također su bili dokaz moždanog apscesa histološkim pregledom materijala uzetog iz suspektne moždane tvorbe i/ili pozitivna mikrobiološka kultura materijala uzetog iz suspektne moždane lezije.

##### 3.1.2. KRITERIJI ZA ISKLJUČIVANJE BOLESNIKA IZ ANALIZE

Iz istraživanja su isključeni:

- bolesnici s apscesom mozga mlađi od 18 godina života,
- bolesnici liječeni samo antimikrobnom terapijom (bez neurokirurškog zahvata),
- bolesnici sa subduralnim ili epiduralnim empijemom,
- bolesnici koji su imali recentni neurokirurški zahvat
- i/ili oni bolesnici kod koji nedostaju relevantni podaci u povijesti bolesti.

### 3.2. METODE

U cilju lakše obrade podataka napravljen je upitnik koji je uz opće podatke o pacijentu sadržavao potrebne ulazne i izlazne varijable, a koje su osnova za statističku obradu.

Kao varijable su promatrani:

#### 1. **Klinička prezentacija:**

- vrućica,
- glavobolja,
- mučnina i povraćanje,
- Glasgowska ljestvica kome (GCS),
- poremećaj svijesti,
- meningizam,
- epileptički napad,
- fokalni neurološki ispad.

**GCS (Glasgowska ljestvica kome)** je broj definiran kao zbroj vrijednosti 3 parametra: **najboljeg očnog odgovora** s najvećom vrijednosti 4, **najboljeg govornog odgovora** s najvećom vrijednosti 5 te **najboljeg motoričkog** odgovora s najvećom vrijednosti 6.

Tablica 6. prikazuje pojedine parametre Glasgowske ljestvice kome.

**Tablica 6.** Parametri Glasgowske ljestvice kome, preuzeto i prilagođeno iz (1).

<b>Najbolji očni odgovor (O)</b>	<b>Najbolji verbalni (govorni) odgovor (V)</b>	<b>Najbolji motorički odgovor (M)</b>
1. ne otvara oči	1. nema glasovnog odgovora	1. nema motoričkog odgovora
2. oči otvara na bolni podražaj	2. odgovara nerazumljivim zvukovima	2. odgovara ekstenzijom na bolni podražaj (tzv. decerebracijski odgovor)
3. oči otvara na glasovnu naredbu	3. odgovara besmislenim riječima	3. odgovara fleksijom na bolni podražaj (tzv. dekortikacijski odgovor)
4. spontano otvara oči	4. odgovora konfuzno	4. odmiče se od bolnog podražaja
	5. odgovara orijentirano	5. lokalizira bolni podražaj
		6. prati naredbe

## **2. Kronične i/ili prateće bolesti (ko-morbiditeti):**

- arterio-venske malformacije,
- šećerna bolest,
- alkoholizam,
- cerebralne bolesti (dobročudni i zloćudni tumori mozga, stanje nakon cerebrovaskularnog infarkta, degenerativne bolesti mozga i dr.),
- kardijalne bolesti,
- bolesti zuba,
- kronične bolesti pluća (kronična opstruktivna bolest pluća, astma, bronhiektazije, apsces pluća),
- bolesti krvotvornih organa (hematološki maligne bolesti kao kronična mijeloična leukemija i dr.).

## **3. Neuroradiološke karakteristike apscesa:**

- prisutnost kapsule;
- podaci o smještaju apscesa u mozgu;
- veličina apscesa (u milimetrima);
- broj apscesa (jedan ili više njih);
- prodor u ventrikule (intraventrikularna ruptura) prilikom prijema bolesnika u bolnicu;
- multilobularnost apscesa.

#### **4. Patogenetski mogući izvor infekcije:**

- komplicirane infekcije uha (mastoiditis, kronični otitis medija s kolesteatomom) ili paranzalnih sinusa (akutni pansinuitis),
- endokarditis,
- bronhopneumonija s bronhiektazijama ili apscesom pluća,
- meningitis,
- recentna neurotrauma,
- odontogene infekcije,
- infekcije kože i potkožja glave,
- nepoznati uzrok (kriptogeni apsces mozga).

#### **5. Podaci o uzročniku bolesti:**

- da li je izoliran,
- vrsta uzročnika,
- iz kojeg je materijala izoliran (hemokultura, bris rane u postneurokirurških bolesnika, bris gnojnog sekreta prilikom otogene infekcije, cerebrospinalni likvor, analiza materijala dobivenog neurokirurškim zahvatom-kraniotomijom ili stereotaksijskom aspiracijom).

#### **6. Primijenjena terapija:**

- standardna kraniotomija s antimikrobnom terapijom;
- stereotaksijska aspiracija s antimikrobnom terapijom;
- obje neurokirurške metode s antimikrobnom terapijom;
- konzervativno liječenje.

Pod stereotaksijskom aspiracijom se smatra aspiracija apscesa iglom ili kanulom kroz bušenu rupu na lubanji ili kroz manju kraniotomiju, ali bez uklanjanja kapsule gnojnog procesa, dok kraniotomija podrazumijeva kompletnu eksciziju kapsule apscesa. Bolesnici kod kojih je prvo učinjena stereotaksijska aspiracija, a zatim zbog ponovne pojave bolesti kraniotomija svrstani su u skupinu bolesnika liječenih kraniotomijom. S obzirom na liječenje bolesnici su podijeljeni u dvije skupine: liječeni standardnom kraniotomijom i liječeni stereotaksijskom aspiracijom.

Empirijska antimikrobna terapija započeta je kod svih bolesnika ovisi o predmnijevanom uzročniku. Kod bolesnika s apscesom mozga iz opće populacije primijenjene su visoke doze cefalosporina treće generacije (ceftriakson 2x2g/dnevno intravenski), metronidazol (4x500mg intravenski) i kloksacilin (6x2 g/dnevno intravenski). U bolesnika alergičnih na penicilin kloksacilin je zamijenjen vankomicinom. U bolesnika s postraumatskim apscesom ili apscesom nakon nedavnog neurokirurškog zahvata (nozokomijalni apsces mozga) inicijalna antimikrobna terapija bila je kombinacija meropenema i vankomicina. Postneurokirurški nozokomijalni bakterijski apsces mozga definiran je kao onaj koji je nastao unutar 1 mjeseca u bolesnika nakon traume glave ili kod bolesnika liječenih neurokirurškim postupcima (10, 91). Zbog većeg broja takvih bolesnika, a samim time i zahvata standardne kraniotomije, oni su isključeni iz daljnje analize. Time se spriječila pojava iskrivljenja (*biasa*) koji bi nastao zbog većeg broja postneurokirurških bolesnika (Dijagram 1.)

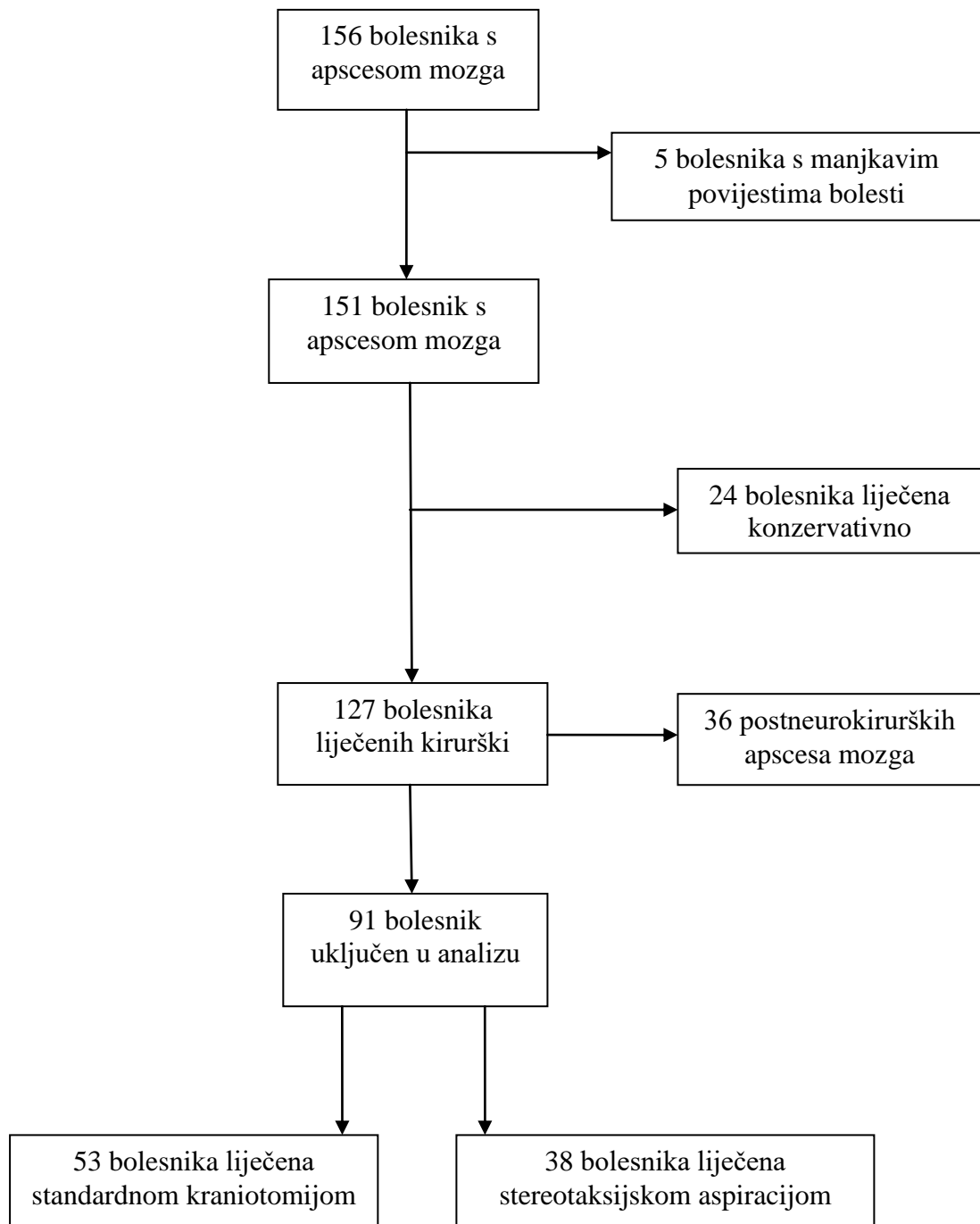
Nakon dobivanja pozitivnih mikrobioloških kultura učinjena je de-eskalacija antimikrobne terapije, te su primijenjeni antimikrobni lijekovi prema antibiogramu.

**7. Vremenski aspekti liječenja,** te tijeka bolesti do javljanja liječniku:

- vrijeme do javljanja liječniku (u danima),
- vrijeme do terapije (u danima),
- vrijeme do optimalne terapije (u danima),
- vrijeme do neurokirurškog zahvata (u danima),
- trajanje antimikrobne terapije prije neurokirurškog zahvata (u danima),
- trajanje antimikrobne terapije poslije neurokirurškog zahvata (u danima),
- ukupno trajanje terapije (u danima),
- vrijeme od početka bolesti do otpusta iz bolnice (u danima),
- vrijeme od početka bolesti do smrti (u danima).

**Optimalna terapija** je definirana kao ona koja je dovela do poboljšanja u kliničkom statusu bolesnika (prije svega poboljšanje GCS-a i pad vrućice) i/ili kontrolnog nalaza CT/MRI koji ukazuje na značajnu regresiju/nestanak apscesa.

**Dijagram 1.** Dijagram uključivanja bolesnika s apscesom mozga u studiju tijekom perioda 1.7.2000-1.7.2014., liječenih u Klinici za Infektivne bolesti „Dr.Fran Mihaljević“ u Zagrebu, Hrvatska.





## 8. Pokazatelji ishoda liječenja:

- Glasgowska ljestvica ishoda (GOS),
- smrtni ishod.

**Glasgowska ljestvica ishoda** (Glasgow Outcome Score (GOS)) procjenjuje pacijentovu sposobnost za preuzimanje normalnih socijalnih i radnih aktivnosti, bez obzira na moguće rezidualne defekte. Vrijednosti te skale su postavljene kako slijedi (92):

1. **Smrt;**
2. **Vegetativno stanje:** bolesnici su nesposobni za kontakt sa okolinom, ali mogu spontano disati, imati periode otvaranja očiju tijekom kojih prate pokretne objekte, imati periferne reflekse ili gutati hranu koja im je stavljena u usta. Ukoliko postoji i najmanji znak odgovaranja na naredbe ili verbalnog odgovora, ovi pacijenti prelaze u bolju kategoriju.
3. **Teška nesposobnost:** moguće je praćenje naredbi, ali nemoguć je samostalan život. Pacijenti su svjesni, ali zahtijevaju pomoć druge osobe za aktivnosti u rasponu od potpune ovisnosti (hranjenje i pranje) u najgorem slučaju, pa do pomoći za samo neke aktivnosti u najboljem slučaju.
4. **Umjerena nesposobnost:** moguć je samostalan život, ali je nemoguć povratak na posao ili u školu, zbog fizičkog ili mentalnog deficita.
5. **Dobar oporavak:** moguć povratak na posao ili u školu.

Bolesnici su za potrebe analize bili svrstani u dvije grupe ovisno o ishodu bolesti: povoljan ishod i nepovoljan ishod. Nepovoljan ishod bolesti imali su bolesnici s vrijednostima GOS 1, 2 ili 3, a povoljan oni s vrijednostima GOS 4 i 5.

### 3.3. STATISTIČKA ANALIZA

Pomoću univarijatne statistike za kontinuirane varijable izračunata je srednja vrijednost, standardna devijacija, medijan i interkvartalne vrijednosti. Vrijednosti kategoričkih varijabli prikazane su kao frekvencije pojavnosti i postotci.

Kao primarni ishod uzeta je vrijednost GOS-a. Pomoću bivarijantne analize analizirane su različitosti između dvaju grupa s obzirom na način liječenja. Sve relevantne demografske, kliničke i neuroradiološke varijable između dviju skupina su uspoređene. Razlike među kvantitativnim varijablama ispitane su Mann-Whitney testom. Za obradu kategoričkih varijabli  $\chi^2$ -kvadrat test i Fisherov dvosmjerni egzaktni test su upotrijebljeni. Logistička regresijska analiza provedena je kako bi izračunali *propensity score* za standardnu kraniotomiju. Pri tome je u model uključen širok izbor nezavisnih varijabli. Utjecaj izbora liječenja na ishod bolesti analiziran je logističkom regresijskom analizom nakon poravnanja prema rangovima *propensity score*-a. Uz rangove u model su uključene nezavisne varijable koje su u bivarijatnoj analizi pokazale značajnu razliku  $p < 0.1$ .

Sve *p*-vrijednosti su *two-tailed*, a vrijednost  $p \leq 0.05$  smatra se statistički značajnom. U statističkoj obradi podataka korišten je SAS for Windows, ver. 9.3. SAS Institute Inc.

### 3.4. ODOBRENJE ETIČKOG POVJERENSTVA

Ovo istraživanje je dio znanstvenih istraživanja obuhvaćenih projektom Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa „Procjena potrebe i učinkovitosti liječenja teških infekcija u Jedinicama intenzivne medicine (JIM)“ odobrenog od Ministarstva znanosti Republike Hrvatske pod šifrom projekta 108-1080002-0102, a čiji je glavni istraživač i voditelj projekta prof. dr. sc. Bruno Baršić.

Identitet bolesnika uključenih u istraživanje je povjerljiv i zaštićen. Istraživanje je učinjeno u skladu sa smjernicama Osnova dobre kliničke prakse i Helsinške deklaracije, a u skladu sa Zakonom o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 121/03) i Zakonom o pravima pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04).

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ i Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

## 4. REZULTATI

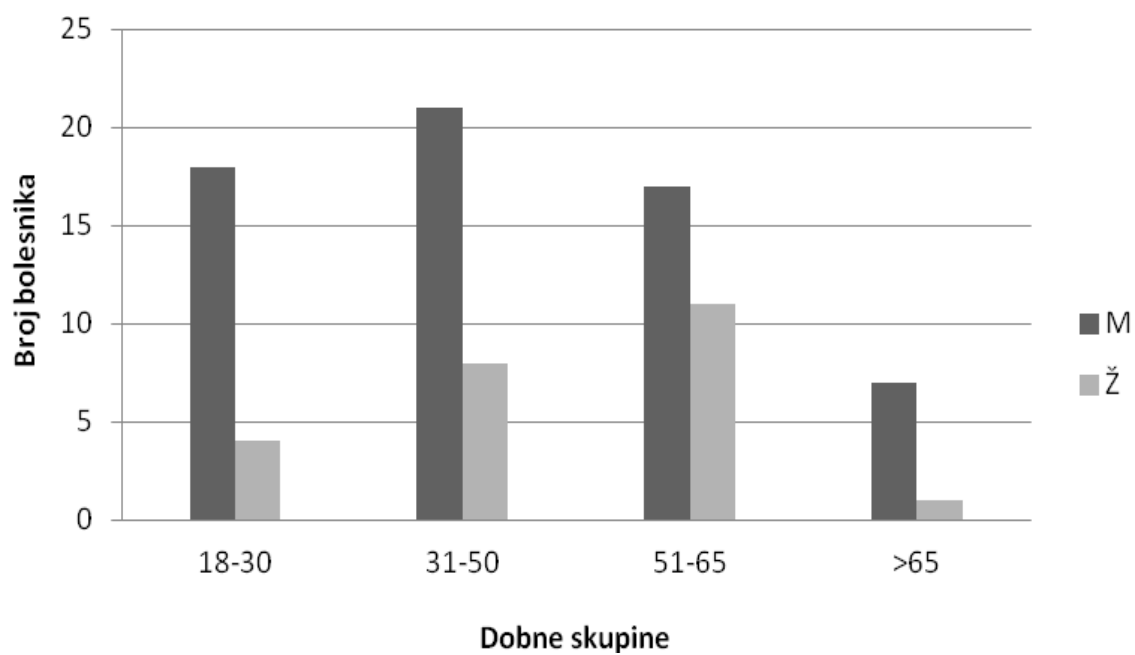
### 4.1. DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE BOLESNIKA S APSCESOM MOZGA

Na Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ je u 14 godina bilo liječeno 156 pacijenata s apscesom mozga starijih od 18 godina. Kod pet bolesnika nije bilo moguće doći do potpunih povijesti bolesti te su izuzeti iz analize. Nadalje, od 151 bolesnika njih 24 su liječena konzervativno, primjenom antimikrobnih lijekova. Od ostalih 127 bolesnika liječenih kirurški, njih 36 su izuzeti iz analize jer je riječ o postneurokirurškim apscesima mozga koji pridonose iskrivljenju stvarnih rezultata. U konačnici su analizirani podaci 91 bolesnika s apscesom mozga, od čega je njih 53 bilo liječeno standardnom kraniotomijom, a njih 38 metodom stereotaksijske aspiracije uz primjenu antimikrobne terapije u oba slučaja.

Srednja dob bolesnika s apscesom mozga u našem istraživanju je 47 godina (medijan, interkvartilni raspon (IKV) 30-60), a njih 67 (73.6%) bili su muškarci. Omjer muških bolesnika naspram ženskih je 2.8:1. Na slici 7. vidljiva je dobno-spolna raspodjela bolesnika s apscesom mozga.

Iz drugih bolničkih ustanova u Kliniku za infektivne bolesti bila su upućena 82 bolesnika (90.1%), a njih 9 (9.9%) bilo je inicijalno pregledano u hitnoj službi Klinike za infektivne bolesti i primljeno na daljnje bolničko liječenje.

**Slika 7.** Prikaz dobno-spolne raspodjele bolesnika s apscesom mozga liječenih u razdoblju između 1. srpnja 2000. i 1. srpnja 2014. na Klinici za infektivne bolesti „Dr.Fran Mihaljević“ u Zagrebu.



U analizu je bio uključen 91 bolesnik liječen neurokirurškim zahvatom i antimikrobnom terapijom: 53 liječena standardnom kraniotomijom, a 38 stereotaksijskom aspiracijom. Usporedba dviju skupina bolesnika, liječenih različitim neurokirurškim zahvatima, prema osnovnim demografskim karakteristikama prikazana je u Tablici 7.

Ko-morbiditeti su bili prisutni kod 63 bolesnika (69.2%), a među njima su najviše bili prisutne cerebralne bolesti (tumori mozga, cerebrovaskularne bolesti, i sl.), prisutne kod 23 bolesnika (25.3%) te konične plućne bolesti prisutne kod 18 bolesnika (19.8%) Kao skupinu smo izdvojili bolesnike s arteriovenskim malformacijama (uključujući mozak), te smo u toj skupini imali 9(9.9%) bolesnika, od čega njih 6 s Rendu-Osler-Weber sindromom, dok su 3 bolesnika imali neklasificirane arteriovenske malformacije u mozgu.

Utvrđeno je da nema statistički značajne razlike među promatranim skupinama s obzirom na dob, spol i prisutne komorbiditete: alkoholizam, arterio-venske malformacije, bolesti SŽS-a, šećernu bolest, kardiovaskularne bolesti, plućne bolesti, bolesti zuba i hematološke bolesti (Fisherov dvosmjerni egzaktni test).

**Tablica 7.** Usporedba demografskih karakteristika bolesnika s apscesom mozga univarijatom analizom.

	<b>Standardna kraniotomija (n= 53)</b>	<b>Stereotaksijska aspiracija (n=38)</b>	<b>p-vrijednost</b>
<b>Dob u godinama</b> – medijan (interkvartilne vrijednosti-IKV) <sup>a</sup>	44.0 (29.0-55.0)	50.5 (32.0-60.0)	0.273
<b>Spol, muški</b> <sup>b</sup>	40 (75.5%)	27 (71.1%)	0.895
<b>Ko-morbiditeti</b> <sup>b</sup>			
Alkoholizam	6 (11.3%)	6 (15.8%)	0.774
A-V malformacije	3 (5.7%)	6 (15.8%)	0.277
Bolesti SŽS-a	14 (26.4%)	9 (23.7%)	0.974
Šećerna bolest	2 (3.8%)	4 (10.5%)	0.419
Kardiovaskularne bolesti	8 (15.1%)	5 (13.2%)	1.000
Kronične plućne bolesti	7 (13.2%)	11 (28.9%)	0.189
Hematološke bolesti	1 (1.9%)	3 (7.9%)	0.403
Bolesti zuba	7 (13.2%)	5 (13.2%)	1.000
<b>Premještaj</b> <sup>b</sup>	47 (88.7%)	35 (92.1%)	0.898

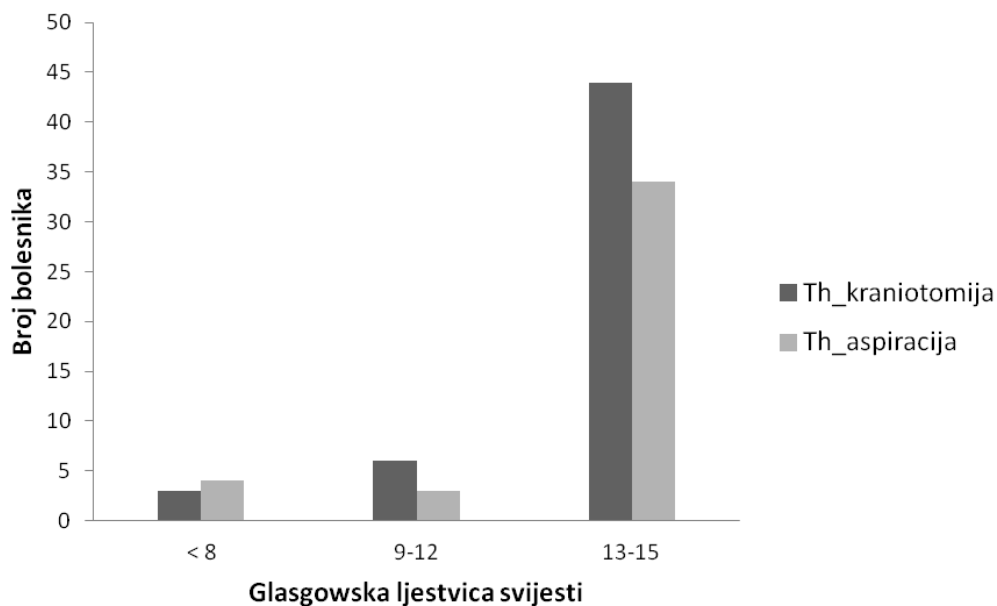
Legenda: IKV-interkvartilna vrijednost; <sup>a</sup> Kruskal-Wallis test, <sup>b</sup> Fisherov dvosmjerni egzaktni test.

#### 4.2. KLINIČKE KARAKTERISTIKE BOLESNIKA S APSCESOM MOZGA

Najčešći klinički znak prilikom postavljanja radne dijagnoze apscesa mozga bio je fokalni neurološki deficit (hemiplegija, afazija, pareza moždanog živca ili više njih, i dr.). On je bio prisutan u 60 bolesnika (65.9%) s apscesom mozga prilikom prijema u Kliniku za infektivne bolesti na liječenje (bilo iz druge ustanove ili iz hitne ambulante).

Slijede glavobolja i vrućica, prisutne u 58(63.7%) i 51(56.0%) bolesnika. Medijan vrijednosti GCS-a bio je pri primitku u bolnicu 15 (IQR 14.0-15.0). Većina bolesnika, njih 76 (83.5%), imala je GCS između 13 i 15 pri primitku, a GCS manji od 15 imao je 41 bolesnik (45.1%). Na slici 8 prikazane su vrijednosti GCS za bolesnike liječene standardnom kraniotomijom i stereotaksijskom aspiracijom. U tablici 8 prikazane su kliničke karakteristike bolesnika s apscesom mozga.

**Slika 8.** Vrijednosti GCS-a (Glasgowske ljestvice kome) pri prijemu kod bolesnika liječenih standardnom kraniotomijom i stereotaksijskom aspiracijom.





**Tablica 8.** Usporedba kliničkih karakteristika skupina bolesnika s apscesom mozga univarijantnom analizom.

	<b>Standardna kraniotomija (n= 53)</b>	<b>Stereotaksijska aspiracija (n=38)</b>	<b>p-vrijednost</b>
GCS pri primitku, median (IKV) <sup>a</sup>	15.0 (13.0-15.0)	15.0 (14.0-15.0)	0.806
Epileptički napadi <sup>b</sup>	17 (32.1%)	7 (18.4%)	0.359
Fokalni neurološki deficit <sup>b</sup>	34 (64.2%)	26 (68.4%)	0.916
Vrućica <sup>b</sup>	27 (50.9%)	24 (63.2%)	0.535
Glavobolja <sup>b</sup>	36 (67.9%)	22 (57.9%)	0.624
Meningizam <sup>b</sup>	15 (28.3%)	10 (26.3%)	1.000
Povraćanje <sup>b</sup>	9 (17.0%)	9 (23.7%)	0.711

Legenda: IKV-interkvartilna vrijednost; <sup>a</sup> Mann-Whitney test, <sup>b</sup> Fisherov dvosmjerni egzakti test.

Najčešća predmnijevana polazišna mjesta infekcije kod ispitivane skupine bolesnika s apscesom mozga bile su infekcije uha i paranazalnih sinusa, prisutne u ukupno 24 bolesnika (26.4%). Kod 38 (41.8%) bolesnika u studiji nije bilo poznato polazišno mjesto intrakranijske infekcije (tzv. kriptogeni apscesi). Također su česta polazišna mjesta razvoja apscesa mozga bili i infekcije moždanih ovojnica (14 bolesnika, 15.4%), kao i plućne i odontogene infekcije (svaka prisutna u 6 bolesnika, 6.6%). U tablici 9 prikazane su patogenetske karakteristike i usporedba bolesnika s apscesom mozga univarijantnom analizom. Statistički je značajna razlika među skupinama samo za bolesnike s otogenim apscesom mozga, i one apscese nastale kontinuiranim širenjem infekcije iz paranazalnih sinusa, jer je u toj skupini značajno više bolesnika liječeno standardnom kraniotomijom ( $p=0.013$ ).

**Tablica 9.** Usporedba skupina bolesnika s apscesom mozga s obzirom na predmnijevanu patogenezu univarijantnom analizom.

<b>Predmnijevana patogeneza</b>	<b>Standardna kraniotomija (n= 53)</b>	<b>Stereotaksijska aspiracija (n=38)</b>	<b>p-vrijednost</b>
Otitis/sinuitis <sup>a</sup>	20 (37.7%)	4 (10.5%)	0.013
Plućne infekcije <sup>a</sup>	2 (3.8%)	4 (10.5%)	0.419
Meningitis <sup>a</sup>	9 (17.0%)	5 (13.2%)	0.928
Trauma glave <sup>a</sup>	2 (3.8%)	0.0%	0.668
Odontogena infekcija <sup>a</sup>	2 (3.8%)	4 (10.5%)	0.419
Infekcije kože i potkožnog tkiva <sup>a</sup>	1 (1.9%)	0.0%	1.000
Kriptogeni apsces <sup>a</sup>	17 (32.1%)	21 (55.3%)	0.090

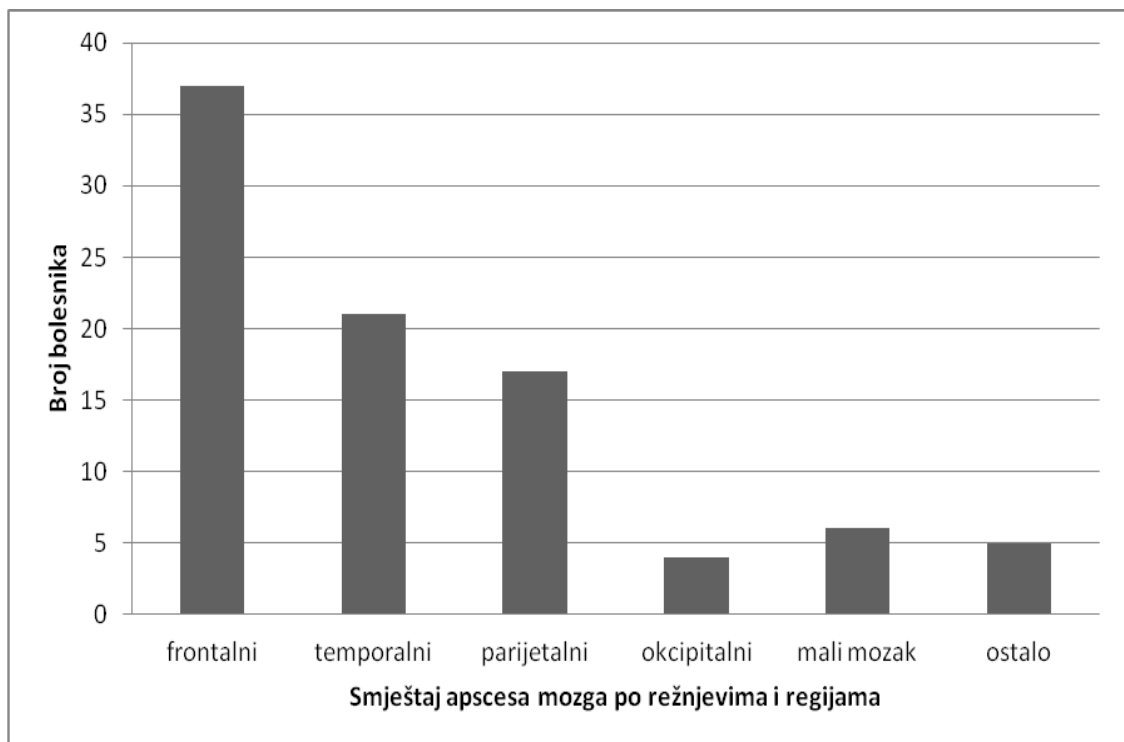
Legenda: IKV-interkvartilna vrijednost; <sup>a</sup> Fisherov dvosmjerni egzakti test.

#### 4.3. NEURORADIOLOŠKE KARAKTERISTIKE APSCESA MOZGA KOD ISPITANIKA

Neuroradiološkim pretragama utvrdili smo karakteristike apscesa mozga bolesnika uključenih u istraživanje. Kapsula je bila prisutna u 82 bolesnika (90.1%), a više od jednog apscesa imalo je 29 bolesnika (31.9%). Podatke o promjeru apscesa mogli smo očitati kod ukupno 78 bolesnika, te je promjer apscesa bio 30.0 milimetara (medijan, IKV 14.5-40.0). Multilobularnost je bila prisutna u 5 bolesnika (5.5%) i svi bolesnici s multilobularnim apscesom mozga bili su liječeni metodom standardne kraniotomije.

Intraventrikularna ruptura apscesa nađena je kod 7 bolesnika (7.7%) prilikom prijema. Većina apscesa bila je smještena u frontalnom (41%), u temporalnom režnju (23%), te u parijetalnom (19%) režnju mozga (slika 9).

**Slika 9.** Lokalizacije apscesa mozga u bolesnika liječenih u Klinici za infektivne bolesti „Dr.Fran Mihaljević“ u razdoblju 1.7.2000.-1.7.2014.



Prilikom usporedbe ispitivanih skupina, nađeno je da su se iste značajno razlikovale u broju bolesnika s intraventrikularnom rupturom apscesa (IVRA). U skupini bolesnika liječenih sa stereotaksijskom aspiracijom prilikom primitka je nađena IVRA kod njih 6 (15.8%), što je statistički značajno više ( $p = 0.020$ ). Detaljne neuroradiološke karakteristike apscesa mozga prikazane su u tablici 10.

**Tablica 10.** Usporedba skupina bolesnika s obzirom na neuroradiološke karakteristike apscesa mozga univarijantnom analizom.

	<b>Standardna kraniotomija (n= 53)</b>	<b>Stereotaksijska aspiracija (n=38)</b>	<b>p-vrijednost</b>
Formirana kapsula (%) <sup>a</sup>	45 (84.9%)	37 (97.4%)	0.074
Multilobularni apscesi (%) <sup>a</sup>	5 (9.4%)	0	0.073
Multipli apscesi (%) <sup>a</sup>	14 (26.4%)	15 (39.5%)	0.254
Intraventrikularna ruptura apscesa, pri prvom pregledu (%) <sup>a</sup>	1 ( 1.9%)	6 (15.8%)	0.020
Najveći promjer najvećeg apscesa (mm) - medijan (IKV) <sup>b,c</sup>	30.0 (14.5-40.0)	30.0 (20.0-35.0)	0.851

Legenda: IKV-interkvartilna vrijednost; <sup>a</sup> Fisherov dvosmjerni egzakti test; <sup>b</sup> Mann-Whitney test; <sup>c</sup>

Promjer apscesa bio je poznat kod 78 (85.7%) ispitivanih bolesnika, 44(75.9%) bolesnika liječena standardnom kraniotomijom i 34(89.5%) bolesnika liječena stereotaksijskom aspiracijom.

#### 4.4. MIKROBIOLOŠKE KARAKTERISTIKE APSCESA MOZGA

Mikrobiološkog uzročnika apscesa mozga identificirali smo kod 50 bolesnika (54.9%). Od toga je kod 36 bolesnika (39.6%) uzročnik identificiran iz intraoperativnog materijala.

Najčešće izolirani uzročnici su oni iz skupine *Streptococcus*- izolirani su kod 22 bolesnika (40.0%). Od toga su grupa uzročnika *Streptococcus milleri* bili najčešći (12/22, 54.5%). Stafilokokne infekcije bile su rijetke; koagulaza negativni stafilokok bio je izoliran u svega 4 bolesnika. Veliku skupinu izolata čine anaerobne bakterije, njih 29.1%, te gram negativne bakterije, 21.8%. Od ostalih uzročnika kod 2 bolesnika je izolirana *Nocardia* spp., kod jednog bolesnika apsces mozga bio je uzrokovan *Aspergillus nidulans* gljivom, te je kod jednog bolesnika uzročnik bila *Toxoplasma* spp. Polimikrobijalne kulture bile su izolirane kod 11 bolesnika. Detaljna analiza mikrobioloških uzročnika apscesa mozga bolesnika uključenih u studiju prikazana je u tablici 11.

**Tablica 11.** Mikrobiološki uzročnici izolirani kod bolesnika s apscesom mozga liječenih u Klinici za infektivne bolesti „Dr.Fran Mihaljević“ u razdoblju od 1.7.2000.- 1.7.2014. godine.

<b>Vrsta patogena</b>	<b>N, broj bolesnika (%)</b>
<b>STREPTOCOCCUS SPP.</b>	<b>22 (40%)</b>
<i>S. milleri</i> grupa	12
<i>S. viridians</i>	4
<i>Enterococcus</i> spp.	3
Drugi uzročnici	3
<b>STAPHYLOCOCCUS</b>	<b>4 (7.3%)</b>
Koagulaza-negativni stafilokok	4
<b>GRAM-NEGATIVNE BAKTERIJE</b>	<b>12 (21.8%)</b>
<i>P. mirabilis</i>	5
<i>Pseudomonas</i> spp.	2
<i>K. pneumoniae</i>	1
<i>H. influenzae</i>	3
Drugi uzročnici	1
<b>ANAEROBNE BAKTERIJE</b>	<b>16 (29.1%)</b>
<i>Peptostreptococcii</i>	7
<i>Bacteroides</i>	2
<i>Fusobacterium</i>	2
<i>Propionibacterium</i>	2
Drugi uzročnici	5
<b>Drugi uzročnici</b>	<b>4 (8.0%)</b>

#### 4.5. VREMENSKE KARAKTERISTIKE LIJEČENJA U BOLESNIKA S APSCESOM MOZGA

Za bolesnike liječene standardnom kraniotomijom trajanje bolesti do optimalne terapije bilo je 12.0 dana (interkvartilne vrijednosti (IKV) 7.0-20.0), a za bolesnike liječene stereotaksijskom aspiracijom 17.0 dana (IKV 8.0-33.0).

Trajanje bolesti do neurokirurškog zahvata bilo je 9.0 dana (IKV 5.0-20.0) za bolesnike liječene standardnom kraniotomijom i 16.0 dana (IKV 8.0-33.0) za bolesnike liječene stereotaksijskom aspiracijom. Statistički je značajno dulji vremenski period do neurokirurškog zahvata za skupinu bolesnika liječenih stereotaksijskom aspiracijom (Mann-Whitney test,  $p=0.004$ ).

Trajanje antimikrobne terapije nakon zahvata kod skupine bolesnika liječenih standardnom kraniotomijom iznosi 36.0 (IKV 30.0-45.0) dana, a kod bolesnika liječenih stereotaksijskom aspiracijom je 35.0 dana (IKV 28.0-46.0). U skupini bolesnika liječenih standardnom kraniotomijom ukupno trajanje terapije iznosilo je 43 dana (IKV 36.0-57.0), dok je u skupini bolesnika liječenih stereotaksijskom aspiracijom ukupno trajanje terapije bilo 52 dana (IKV 42.0-63.0). Nije nađena statistički značajna razlika između ispitivanih skupina s obzirom na trajanje antimikrobne terapije nakon zahvata i ukupnog trajanja terapije u danima, što se jasno vidi u tablici 12.



**Tablica 12.** Usporedba skupina bolesnika s apscesom mozga liječenih standardnom kraniotomijom i stereotaksijskom aspiracijom s obzirom na vremenske karakteristike liječenja univarijantnom analizom.

	<b>Standardna kraniotomija (n= 53)</b>	<b>Stereotaksijska aspiracija (n=38)</b>	<b>p-vrijednost</b>
<b>Trajanje bolesti do optimalne terapije (dani)</b> -medijan (IKV) <sup>a</sup>	12.0 (7.0-20.0)	17.0 (8.0-33.0)	0.084
<b>Trajanje bolesti do zahvata (dani)</b> -medijan (IKV) <sup>a</sup>	9.0 ( 5.0-20.0)	16.0 (8.0-33.0)	0.004
<b>Trajanje terapije nakon zahvata (dani)</b> -medijan (IKV) <sup>a</sup>	36.0 (30.0-45.0)	35.0 (28.0-46.0)	0.942
<b>Ukupno trajanje terapije (dani)</b> -medijan (IKV) <sup>a</sup>	43.0 (36.0-57.0)	52.0 (42.0-63.0)	0.122

Legenda: IKV- interkvartilna vrijednost; <sup>a</sup> Mann-Whitney test.

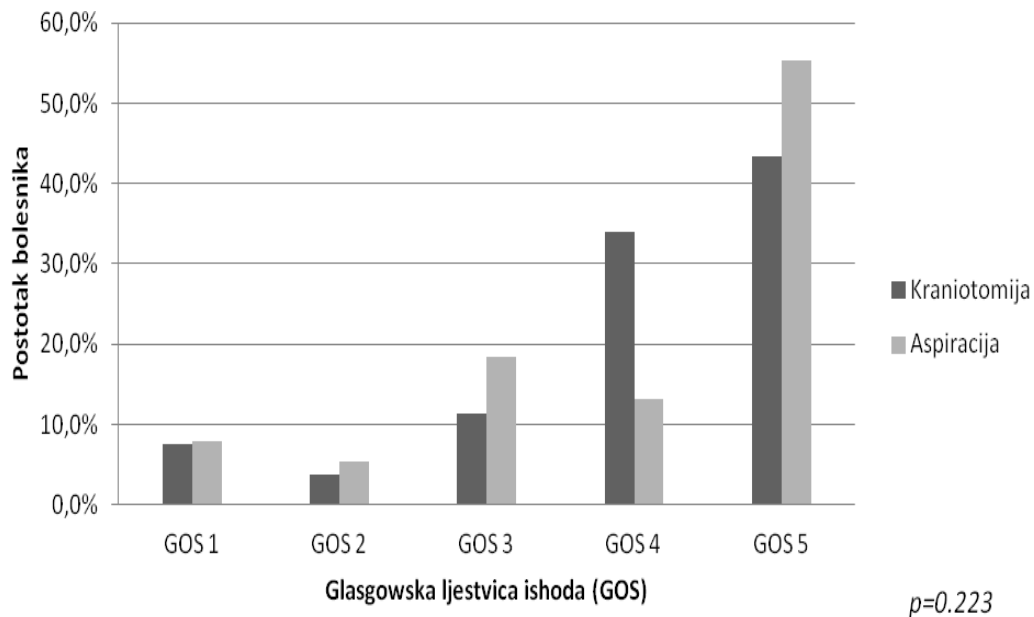
#### 4.6. ISHOD BOLESNIKA S APSCESOM MOZGA

Od 91 bolesnika s apscesom mozga, kod 53 bolesnika (58.2%) učinjena je standardna kraniotomija, a kod njih 38(41.8%) stereotaksijska aspiracija. Tri bolesnika (3.3%) liječena su pomoću obje neurokirurške tehnike. To su bolesnici koji imali ponavljajuće stereotaksijske aspiracije (3 i više), a zatim je zbog rezidue apscesa ili kliničkog pogoršanja kod bolesnika učinjena potpuna ekscizija apscesa metodom standardne kraniotomije.

Smrtni ishod zabilježen je u sedam bolesnika (7.7%), od toga su 4 bolesnika (7.5%) iz skupine liječene standardnom kraniotomijom, te 3 bolesnika (7.9%) iz skupine liječene stereotaksijskom aspiracijom. Uspoređujući dvije neurokirurške tehnike liječenja s obzirom na smrtni ishod nije nađena statistički značajna razlika (Fisherov dvosmjerni egzakti test,  $p=1.000$ ).

Ishod smo definirali kao povoljan i nepovoljan pomoću Glasgowske ljestvice ishoda (GOS), pa su GOS 4 i 5 označavali povoljan ishod, a GOS 1, 2 ili 3 nepovoljan ishod. Tako je povoljan ishod zabilježen kod ukupno 67 bolesnika (73.6%), a nepovoljan kod njih 24 bolesnika (26.4%). Slika 10 prikazuje stupnjeve Glasgowske ljestvice ishoda kod bolesnika liječenih metodama stereotaksijske aspiracije i standardne kraniotomije.

**Slika 10.** Glasgowska ljestvica ishoda (GOS) među ispitivanim skupinama bolesnika.



Nije nađena statistički značajna razlika među ispitivanim skupinama za bolesnike s povoljnim ishodom (Fisherov dvosmjerni egzaktni test,  $p=0.348$ ), što je vidljivo u tablici 13. Ukupno je 11 bolesnika imalo recidiv bolesti, a njih 29 rezidualni neurološki deficit.

**Tablica 13.** Usporedba skupina bolesnika s apscesom mozga liječenih standardnom kraniotomijom i stereotaksijskom aspiracijom s obzirom na ishod bolesti univarijantnom analizom.

	<b>Standardna kraniotomija (n= 53)</b>	<b>Stereotaksijska aspiracija (n=38)</b>	<b>p-vrijednost</b>
Kasniji recidiv <sup>a</sup>	8 (15.1%)	3 (7.9%)	0.349
Rezidualni neurološki deficit <sup>a</sup>	19 (35.8%)	10 (26.3%)	0.370
Nepovoljan ishod bolesti (GOS 1-3) <sup>a</sup>	12 (22.6%)	12 (31.6%)	
Povoljan ishod bolesti (GOS 4-5) <sup>a</sup>	41 (77.4%)	26 (68.4%)	0.348
Smrtni ishod <sup>a</sup>	4 (7.5%)	3 (7.9%)	1.000

Legenda: GOS- Glasgowska ljestvica ishoda; <sup>a</sup> Fisherov dvosmjerni egzakti test

Bolesnike smo također podijelili u dvije skupine prema ishodu te usporedili sve njihove karakteristike: demografske podatke, komorbiditete, patogenezu apscesa, kliničku prezentaciju bolesti, neuroradiološke karakteristike apscesa mozga, te vremenske aspekte liječenja, kako bi našli moguće razlike među skupinama. Rezultati su prikazani u tablici 14.

**Tablica 14.** Usporedba bolesnika s povoljnim ishodom (GOS 4 i 5) i nepovoljnim ishodom (GOS 1-3) prema demografskim podacima, komorbiditetima, patogenezi apscesa, kliničkoj prezentaciji bolesti, neuroradiološkim karakteristikama apscesa, te vremenskim aspektima liječenja.

	<b>Nepovoljan ishod, GOS 1- 3, n= 24 (26.4%)</b>	<b>Povoljan ishod, GOS 4 i 5, n=67 (73.6%)</b>	<b>P-vrijednost</b>
<b>Dob u godinama</b> - medijan (IKV) <sup>a</sup>	54.5 (39.5-63.5)	45.0 (28.0-55.0)	0.111
<b>Spol, muški (%)</b> <sup>b</sup>	20 (83.3%)	47 (70.1%)	0.453
<b>Ko-morbiditeti</b> <sup>b</sup>			
Alkoholizam	6 (25.0%)	6 (9.0%)	0.131
Arterio-venske malformacije	2 (8.3%)	7 (10.4%)	1.000
Cerebralne bolesti	8 (33.3%)	15 (22.4%)	0.527
Šećerna bolest	5 (20.8%)	1 (1.5%)	0.009
Kardiovaskularne bolesti	6 (25.0%)	7 (10.4%)	0.213
Kronične plućne bolesti	8 (33.3%)	10 (14.9%)	0.153
Hematološke bolesti	2 (8.3%)	2 (3.0%)	0.528
<b>Patogeneza apscesa mozga</b> <sup>b</sup>			
Otogene infekcije/sinuitis	7 (29.2%)	17 (25.4%)	0.945
Plućne infekcije	3 (12.5%)	3 (4.5%)	0.349
Meningitis	5 (20.8%)	9 (13.4%)	0.658
Trauma glave	0	2 (3.0%)	1.000
Odontogene infekcije	1 (4.2%)	5 (7.5%)	1.000
Koža i mekotkivn infekcije	1 (4.2%)	0	0.247
Kriptogeni apscesi	7 (29.2%)	31 (46.3%)	0.349
<b>Klinička prezentacija</b>			
<b>GCS pri prijemu, medijan (IKV)</b> <sup>c</sup>	13.0 (10.5-14.5)	15.0 (14.0-15.0)	<0.001
Epileptički napad <sup>b</sup>	6 (25.0%)	18 (26.9%)	1.000
Fokalni neurološki deficit <sup>b</sup>	18 (75.0%)	42 (62.7%)	0.568

Vrućica <sup>b</sup>	15 (62.5%)	36 (53.7%)	0.782
Glavobolja <sup>b</sup>	13 (54.2%)	45 (67.2%)	0.536
Meningizam <sup>b</sup>	9 (37.5%)	16 (23.9%)	0.436
Povraćanje <sup>b</sup>	3 (12.5%)	15 (22.4%)	0.616
<b>Neuroradiološke karakteristike apscesa</b>			
Formirana kapsula (%) <sup>b</sup>	24 (100.0%)	58 (86.6%)	0.162
Multilobularni apscesi (%) <sup>b</sup>	1 (4.2%)	4 (6.0%)	1.000
Multipli apscesi (%) <sup>b</sup>	8 (33.3%)	21 (31.3%)	1.000
Intraventrikularna ruptura apscesa (%) <sup>b</sup>	3 (12.5%)	4 (6.0%)	0.540
Najveći promjer najvećeg apscesa (mm) - medijan (IKV) <sup>c</sup>	30.0 (20.0-40.0)	30.0 (22.0-37.0)	0.824
<b>Vremenski aspekti liječenja</b>			
Dani od početka bolesti do optimalne terapije - medijan (IKV) <sup>c</sup>	21.5 (11.5-40.5)	12.0 (6.0-21.0)	0.008
Dani od početka bolesti do kirurškog zahvata - medijan (IKV) <sup>c</sup>	16.0 (11.0-33.0)	10.0 (5.0-20.0)	0.007
Duljina antimikrobne terapije nakon neurokirurškog zahvata u danima - medijan (IKV) <sup>c</sup>	39.5 (24.5-49.0)	35.0 (30.0-45.0)	0.746
Ukupno trajanje antimikrobne terapije u danima - medijan (IKV) <sup>c</sup>	55.0 (38.5-66.5)	45.0 (37.0-57.0)	0.113

Legenda: IKV= Interkvartilne vrijednosti; <sup>a</sup> Kruskal-Wallis test; <sup>b</sup> Fisherov dvosmjerni egzaktan test; <sup>c</sup> Mann-Whitney test. <sup>d</sup> Promjer apscesa bio je dostupan u 78 bolesnika (85.7%).

#### 4.7. LOGISTIČKA REGRESIJSKA ANALIZA I PROPENSITY SCORE

Nakon univarijantne analize i usporedbe bolesnika s nepovoljnim (GOS 1-3) i povoljnim (GOS 4 i 5) ishodom pristupili smo multivarijantnoj analizi metodom logističke regresije. Izračunali smo *propensity score* za kirurški zahvat standardne kraniotomije primjenom logističko-regresijskog modela u koji je uključen niz varijabli, a koje bi mogle utjecati na izbor kirurškog zahvata. U model su uključene slijedeće varijable: spol, dob, GCS, epileptički napadi, veličina apscesa, fokalni ispadi, multilobularnost, broj apscesa, IVRA (intraventricularna ruptura apscesa) i poremećaj svijesti. Nakon izračunavanja *propensity score*-a, bolesnike smo rangirali u 5 skupina prema vrijednostima *propensity score*-a.

Ponovili smo logističku regresijsku analizu, a u model smo uključili dob, GCS, vrstu neurokirurškog zahvata te rang *propensity score*-a (po tim varijablama su se razlikovale skupine bolesnika s povoljnim i nepovoljnim ishodom). Hosmer-Lemeshow test pokazao je adekvatnost modela ( $p=0.205$ ) i visoku eksplanatornu vrijednost ( $c=0.745$ ). Nakon poravnanja prema vrijednostima *propensity score*-a, logistička regresijska analiza (tablica 15) pokazala je da veća šansa za neurokirurški zahvat standardne kraniotomije kod bolesnika s apscesom mozga nije povezana s lošim ishodom (OR (odds ratio) 0.125, 95% CI (Confidence interval) 0.011-1.454,  $p=0.097$ ).

Rezultati logističke regresijske analize prikazani su u tablici 15. Iz nje je vidljivo da ni vremenski aspekti liječenja (OR 0.998, 95% CI 0.981-1.015,  $p=0.825$ ), niti izbor neurokirurškog zahvata ne utječu na ishod (OR (odds ratio) 1.181, 95% CI (Confidence interval) 0.349-3.995,  $p=0.789$ ).

Lošiji ishod bio je jedino povezan s inicijalno niskim vrijednostima GCS-a (OR 0.787, 95% CI 0.656-0.944,  $p=0.010$ ).



**Tablica 15.** Logistička regresijska analiza utjecaja incijalnog GCS-a, *propensity score*-a za standardnu kraniotomiju, vremenskog aspekta liječenja (dani od početka bolesti do neurokirurškog zahvata), te izbora neurokirurškog zahvata na ishod u bolesnika s apscesom mozga.

Varijable	Omjer šansi (Odds ratio, OR)	95%		p- vrijednost
		Interval pouzdanosti (Confidence Interval, CI)		
Dani od početka bolesti do kirurškog zahvata	0.998	0.981	1.015	0.825
GCS zbroj	0.787	0.656	0.944	0.010
Stereotaksijska aspiracija vs. Standardna kraniotomija	1.181	0.349	3.995	0.789
<i>Propensity score</i> za standardnu kraniotomiju	0.125	0.011	1.454	0.097

## 5. RASPRAVA

Tijekom posljednjih 40 godina došlo je do značajnog pada smrtnosti uzrokovane apscesom mozga, prije svega zahvaljujući napretku neuroradioloških slikovnih tehnika i neurokirurških metoda. Uvođenjem CT-a kao dijagnostičke metode apscesa mozga, nakon 1975. je zabilježen značajan pad smrtnosti s 30-60% na 4-20% (2, 6, 17). Ratna i suradnici su u meta-analizi 2013. godine prikazali pregled studija o smrtnosti apscesa mozga u razdoblju od 1950. do 2009., te su utvrdili da je smrtnost bolesnika s apscesom mozga pala s 43% na svega 5% (6).

U relevantnoj literaturi postoji cijeli niz studija koje ispituju utjecaj neurokirurških tehnika na ishod kod bolesnika s apscesom mozga (5, 6, 8, 16-20, 22, 64, 65, 85, 86, 88, 94-97). Njihova mana je što su retrospektivne opservacijske studije, a nedostaju randomizirane prospektivne studije koje je zbog prirode bolesti i etičkih načela teško dizajnirati. Stoga i dalje ostaje otvoreno pitanje komparacije učinkovitosti metoda po pitanju ishoda bolesnika s apscesom mozga.

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi utjecaj neurokirurških metoda standardne kraniotomije i stereotaksijske aspiracije na ishod bolesnika s apscesom mozga koji su tijekom 14 godišnjeg razdoblja bili liječeni u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“. Studija je pokazala kako vrsta neurokirurškog zahvata ne utječe na ishod bolesti kod bolesnika s apscesom mozga (tablica 15).

Liječenje apscesa mozga primarno je fokusirano na eradikaciju uzročnika i smanjenje intrakranijskog tlaka. Stoga je ono određeno: karakteristikama moždanog apscesa (njegovom veličinom, lokalizacijom, brojem apscesa, stadijem formiranosti), karakteristikama bolesnika (dobi, spolom, ko-morbiditetima, neurološkim statusom), te

kirurgovim preferencijama (iskustvom, znanjem, dostupnošću opreme, materijala i osoblja).

Stereotaksijska aspiracija upotrebljava se i u dijagnostičke i u terapijske svrhe. Obično se izvodi kod bolesnika s apscesom mozga u elokventnim zonama, kod onih s duboko smještenim apscesima mozga, te kod multiplih apscesa mozga (2, 7, 8, 18, 83, 94, 95). U slučaju iznimno povišenog intrakranijskog tlaka i prijeteće hernijacije dekompresija velikog apscesa mozga moguća je putem *burr-hole* aspiracije, kombinirajući pri tome dijagnostički postupak sakupljanja mikrobiološkog uzorka za analizu i terapijsku dekompresiju, kao i moguću primjenu antimikrobnog lijeka intratekalno.

Aspiraciju je moguće ponavljati nekoliko puta, pa je tako većina radova pokazala da se aspiracija kod istog bolesnika vrlo često ponavlja 2 do 3 puta (2, 8, 95, 96). U našem istraživanju nismo bilježili broj repeticija aspiracije u pojedinim bolesnika, ostavljajući mjesto za daljnja istraživanja uspješnosti aspiracije kao metode u određenoj populaciji bolesnika.

Neuspjeh stereotaksijske aspiracije moguć je u imunokompromitiranih bolesnika, zbog nepostavljanja drenažnog katetera, zbog neadekvatne antimikrobne terapije ili neadekvatne prve (i/ili svake slijedeće) aspiracije (8, 97). Nakon nekoliko neuspješnih aspiracija i/ili pogoršanja kliničke slike kod bolesnika potrebno je učiniti standardnu kraniotomiju. U ovoj studiji tri su bolesnika bila liječena s obje neurokirurške metode; prvo je kod svakog u više navrata (najmanje tri puta) bila učinjena stereotaksijska aspiracija, a zatim je kao konačan zahvat bila izvedena standardna kraniotomija. Ishod zahvata u toj skupini bolesnika bio je raznolik. Dva su bolesnika imali povoljan ishod (GOS 4 i 5), dok je jedan bolesnik imao nepovoljan ishod (GOS 2). Pomnijim praćenjem skupine bolesnika s ponavljanim aspiracijama kroz dulje vremensko razdoblje, mogli bi se

utvrditi razlozi ponavljanih (neuspjelih) aspiracija u tih bolesnika, kao i njihov ishod tih konačnici.

Standardna kraniotomija još je uvijek prva metoda izbora u bolesnika: onih s velikim površinskim apscesima mozga kod kojih nije uspjela aspiracija, onih koji imaju priraslice za duru ili kod kojih apsces zahvaća veću površinu mozga i/ili je smješten u stražnjoj lubanjskoj jami (2, 6-8, 83, 94-96). Također je to metoda izbora kod multilobularnih apscesa mozga ili ako postoji sumnja na specifične mikroorganizme (npr. *Mycobacterium tuberculosis*, gljive, *Actinomyces* spp., *Nocardia* spp.) (2, 7, 8). Standardna kraniotomija uz totalnu eksciziju apscesa izvodi se i kod bolesnika s posttraumatskim apscesom, ukoliko postoji sumnja na zaostale koštane fragmente ili strano tijelo koje može poslužiti kao nidus za stvaranje apscesa mozga (8, 84), kako bi se spriječio recidiv apscesa. Često se izvodi i kod bolesnika s postoperativnim apscesima, te kod stvaranja fistula nakon traume ili kongenitalnih dermalnih sinusa, te kod apscesa koji sadrže plin ili zrak (8, 89, 90, 94).

U ovom su istraživanju 53 bolesnika s apscesom mozga bila liječena metodom standardne kraniotomije uz primjenu antimikrobne terapije, a njih 38 stereotaksijskom aspiracijom uz antimikrobnu terapiju. Veći broj bolesnika operiranih standardnom kraniotomijom u istraživanju može se objasniti i patogenezom apscesa. Izuzevši postoperativne apscese, utvrdili smo da je najčešći patogenetski put razvoja apscesa u Hrvatskoj i dalje kontinuirano širenje infekcije iz srednjeg uha ili paranazalnih sinusa. U nedavno objavljenom preglednom radu Brouwer i suradnici prikazuju kako i dalje postoji značajan broj bolesnika s apscesom mozga koji je nastao kontinuiranim širenjem infekcije iz područja uha ili paranazalnih sinusa. To je sistematski prikaz i meta-analiza studija o apscesu mozga objavljenih u razdoblju između 1970. i 2013. godine, a koje su imale barem 10 bolesnika s apscesom mozga, uključivale manje od 50% empijema mozga i nisu

izvještavale o apscesu mozga uzrokovanom samo jednim patogenom. Njihovi rezultati pokazuju kako su u ukupno 9 699 bolesnika najčešća predisponirajuća stanja bila upala srednjeg uha i/ili mastoiditis (33%, 95% CI 31-33%), sinusitis (10%, 95% CI 9-11%), meningitis (6%, 95% CI 5-6%) i odontogena upala (5%, 95% CI 4-6%) (85). U ovoj studiji najčešća predisponirajuća stanja bila su također upale uha i paranazalnih sinusa (zbirno 24/91, 26,4% bolesnika). Zbog kombiniranog pristupa mastoidektomije i potom standardne kraniotomije u području temporalnog režnja kod otogenih apscesa, te pristupa na frontalni sinus i frontalni režanj kod širenja upale iz frontalnog sinusa, veći je udio bolesnika sa standardnom kraniotomijom. Još jedan razlog nešto većeg broja bolesnika operiranih metodom standardne kraniotomije su i 4 bolesnika sa specifičnim patogenima (Tablica 11). Tako su među ostalim uzročnicima zabilježena 2 apscesa uzrokovana *Nocardia* spp., 1 gljivični apsces, te jedan toksoplazmatski apsces. Prema literaturi takvi apscesi uz ciljnu antimikrobnu terapiju zahtijevaju i totalnu eksciziju (Tablica 5) koja je jedina moguća uz primjenu metode standardne kraniotomije.

Bolesnike liječene standardnom kraniotomijom i stereotaksijskom aspiracijom analizirali smo i prema dobi, spolu, ko-morbiditetima, kliničkoj prezentaciji bolesti, neuroradiološkim karakteristikama apscesa, vremenskim aspektima liječenja i ishodu. Rezultati su pokazali odstupanja između uspoređivanih skupina u nekim neuroradiološkim karakteristikama, te u vremenskim aspektima liječenja (tablica 10 i 12).

Istraživanje je pokazalo da je bilo značajno više bolesnika s inicijalnom intraventrikularnom rupturom apscesa u skupini operiranih stereotaksijskom aspiracijom ( $p=0.020$ ). Lee i suradnici su 2007. objavili rad u kojem su proučavali faktore koji mogu utjecati na ishod kod bolesnika s intraventrikularnom rupturom apscesa (62). U radu su bila uključena 62 bolesnika, od kojih je 45 imalo intraventrikularnu rupturu apscesa (IVRA) inicijalno kod prijema, a njih 17 je imalo rupturu tijekom hospitalizacije. Od toga

je 9 bolesnika bilo liječeno konzervativno, a 53 bolesnika su liječena kirurški: 28 standardnom kraniotomijom i 25 stereotaksijskom aspiracijom. Među faktorima koji su utjecali na mogućnost rupture apscesa u ventrikularni sustav utvrđeno je da bolesnici koji imaju duboko smještene, multilokularne apscese i one koji su u bliskom kontaktu s ventrikularnim zidom ( $<1\text{mm}$ ) imaju veću šansu IVRA. Smrtnost je iznosila 27.4% i na nju nije utjecao neurokirurški zahvat. Odabir zahvata temeljio se na dobi, neurološkom stanju, lokalizaciji i stadiju razvoja apscesa, patogenezi i broju apscesa (62). Rad Takeshita i suradnika navodi kako agresivna CT-vođena aspiracija duboko smještenih apscesa, posebice u parijeto-okcipitalnoj regiji mozga, sa znakovima moguće IVRA-e može spriječiti rupturu samog apscesa, te time poboljšati ishod kod tih bolesnika (61). U našoj studiji 3 bolesnika s IVRA-om imalo je nepovoljan ishod, a četvero bolesnika povoljan ishod liječenja, pokazujući da sama IVRA, ako je dijagnosticirana pri prijemu, nema značajan utjecaj na preživljenje i neurološki ishod (Fisherov dvosmjerni egzaktni test,  $p=0.540$ ) bez obzira na metodu neurokirurškog liječenja.

Bolesnici liječeni stereotaksijskom aspiracijom i standardnom kraniotomijom razlikovali su se prema univarijantnoj analizi u vremenskim aspektima liječenja (tablica 12), prije svega trajanju bolesti do kirurškog zahvata ( $p=0.004$ ). Tome može biti razlog bolje opće stanje bolesnika koji su u konačnici bili podvrgnuti zahvatu stereotaksijske aspiracije. Slika 9 prikazuje kako je ipak nešto veći broj bolesnika s GCS-om zbrojem 15 pri primitku bio u skupini operiranih stereotaksijskom aspiracijom. Vrijeme od početka bolesti do optimalne terapije, također je nešto dulje u grupi stereotaksijske aspiracije, što također možemo pripisati gore navedenoj činjenici da su ti bolesnici imali bolji ulazni neurološki status, te je kod njih prvo bila primjenjivana konzervativna terapija dulje vrijeme. To se očituje i u produljenom ukupnom trajanju antimikrobne terapije, te gotovo jednakom postoperativnom trajanju antimikrobne terapije (tablica 12). Smith i suradnici

uspoređivali su bolesnike s apscesom mozga liječene stereotaksijskom aspiracijom i standardnom kraniotomijom, te su ispitivali vrijeme trajanja peroralne antimikrobne terapije nakon zahvata i ukupnu duljinu trajanja hospitalizacije. Iako ne značajno, vrijeme trajanja peroralne antimikrobne terapije bilo je produljeno u skupini bolesnika kod kojih je učinjena stereotaksijska aspiracija apscesa (34.3 dana naspram 16.3 dana,  $p=0.207$ ). Produljeno trajanje postkirurške antimikrobne terapije kod njih je bilo prikazano kao nesigurnost liječnika u učinkovitost aspiracije kao definitivnog zahvata u liječenju apscesa mozga. Studija Kao i suradnika (98) također je ispitivala utjecaj vremenskih varijabli na ishod liječenja bolesnika s apscesom mozga, pokazavši kako je produljeno vrijeme od početka bolesti do neurokirurškog zahvata povezano s lošim ishodom ( $p<0.05$ ). Mana te studije što su sve varijable, pa tako i ova povezana s vremenskim intervalom analizirane samo univarijantnom analizom (chi-kvadrat test i t-test su upotrebljavani u studiji), ne uzimajući u obzir moguće iskrivljenje zbog različitih terapijskih postupaka.

Vrijeme do optimalne terapije ( $p<0.008$ ) i do neurokirurškog zahvata ( $p<0.007$ ) pokazalo se značajno duljim kod bolesnika s nepovoljnim ishodom. Zbog toga smo vremenski parametar duljine trajanja bolesti do neurokirurškog zahvata uvrstili u logističku regresijsku analizu, koja nije pokazala da bolesnici s duljim vremenskim intervalom do zahvata imaju značajnije lošiji ishod (OR 0.998, 95%CI 0.981-1.015,  $p=0.825$ ).

Iako smo u radu prikazali najčešće mikrobiološke uzročnike, zbog relativno malog broja bolesnika u pojedinim skupinama i ukupno (50 bolesnika) nismo uspjeli izračunati njihovu značajnost za ishod metodom logističke regresijske analize jer bi došlo do iskrivljenja rezultata. Mali broj bolesnika s pozitivnim kulturama rezultat je najčešće već započete empirijske antimikrobne terapije, koja je u mnogih bolesnika i definitivna. Stoga smo prikazali najvažnije uzročnike, koji su isti kao i u drugim promatranim populacijama

bolesnika s apscesom mozga (85). Najčešći izolirani mikroorganizmi bili su iz vrste Streptokoka i to oni iz grupe *milleri* (*S.mitis*, *S.mutans*, *S.salivarius*, *S.sanguinis* i *S.constellatus*), čineći 24% ukupno pozitivnih kultura (12 bolesnika). Streptococcus viridans koji je vrlo blizak grupi milleri streptokoka je bio izoliran u 4 bolesnika. Ovi streptokoki pokazuju kako je patogenezna važan dio odrednice liječenja bolesnika s apscesom mozga, jer ih najčešće nalazimo u apscesima mozga nastalim kontinuiranim širenjem upale iz područja uha, nosa ili zuba (tablica 1). Slični rezultati objavljeni su i u istraživanju Lu i kolega iz 2002. godine gdje je ta skupina činila 21.3% pozitivnih izolata (13). Jedanaest bolesnika imalo je polimikrobijalne kulture, što ukazuje na značajan udio apscesa s patogeneom upale sinusa i zuba (73). Također je važno istaknuti kako je najveći dio pozitivnih kultura bio izoliran iz intraoperativnih uzoraka, naglašavajući time važnost intraoperativne dijagnostike za ciljano antimikrobno liječenje apscesa mozga.

Neke od studija ispitivale su povezanost između mikrobioloških uzročnika i ishoda. Tako je studija Prasad i suradnika uključila 118 bolesnika u osmogodišnjem razdoblju, te su uzročnici bili inokulirani na aerobne i anaerobne medije odmah pri prikupljanju materijala (4). U 81.4% bolesnika uzročnik je izoliran, a najčešći uzročnik bio je iz skupine viridans streptokoka. Dokazano je kako su Gram-negativni mikroorganizmi povezani s lošijim ishodom u bolesnika s apscesom mozga ( $p=0.02$ ). Studija Tsenga i suradnika je ispitivala faktore koji utječu na ishod kod 142 bolesnika s apscesom mozga, te je pokazala kako su Gram-pozitivni koki izolirani kod bolesnika s apscesom mozga povezani s boljim ishodom (18). U konačnici možemo reći da bolesnici s apscesom mozga uzrokovanim Gram-pozitivnim kokima imaju bolji ishod od onih s apscesom mozga uzrokovanim Gram-negativnim mikroorganizmima (4, 18), te da dobar ishod bolesnika u našoj studiji odgovara mikrobiološkoj analizi koja pokazuje veći udio apscesa uzrokovanih Gram-pozitivnim kokima. Pojava specifičnih patogena, poput *Nocardia*



spp., i gljiva bila je češća u posljednjim godinama istraživanja, što možemo objasniti pojavom novih skupina bolesnika, kao što su imunokompromitirani bolesnici. Od 2 bolesnika sa nokardijalnim apscesom, 1 bolesnica je imala ortotopičnu transplantaciju srca godinu dana prije nastanka apscesa, a 1 bolesnica je imala hereditarnu hemoragijsku teleangiektaziju (Rendu-Osler-Weber sindrom) uz apsces mozga. Obje bolesnice bile su starije od 50 godina. Bolesnik sa gljivičnim apscesom mozga (40 godina) također je imao A-V malformaciju mozga, te je bio liječen imunosupresivnom terapijom radi hematološke bolesti.

Više studija prikazivalo je povezanost između predisponirajućih stanja i ishoda (4, 6, 13, 16, 18, 22, 64, 65, 80, 95, 98). Među skupinama bolesnika s povoljnim i nepovoljnim ishodom univarijantnom smo analizom utvrdili da se razlikuju u ko-morbiditetima (Tablica 14). Tako su bolesnici sa šećernom bolesti imali značajnije lošiji ishod ( $p=0.009$ ). U skupini s lošijim ishodom, iako ne statistički značajno, bili su i alkoholičari ( $p=0.131$ ), oni s kardiovaskularnim ( $p=0.213$ ) i kroničnim plućnim bolestima ( $p=0.153$ ).

Studije koje su ispitivale utjecaj prognostičkih faktora na ishod kod bolesnika s apscesom mozga su navedene u tablici 16. Ko-morbiditeti, kao što su šećerna bolest, alkoholizam, ovisnost o opijatima smanjuju imunokompetentnost bolesnika i time ga čine osjetljivijim za pojavu apscesa mozga. Osim toga imunokompromitiranost odgađa proces enkapsulacije apscesa, što dovodi do stvaranja veće nekrotične lezije i oštećenja veće površine mozga (100). Rad Xiao i suradnika iz 2005. pokazao je kako su ko-morbiditeti (prije svega imunodeficijenta stanja organizma) povezani s lošijim ishodom u bolesnika s apscesom mozga (16). U toj je studiji multivarijantnom analizom pokazano kako bolesnici sa imunodeficijencijom imaju nepovoljan ishod ( $p<0.004$ ). Također je pokazano kako su bolesnici koji nisu imali ko-morbiditete imali bolji ishod bolesti u konačnici ( $p=0.012$ ).

**Tablica 17.** Studije koje ispituju utjecaj različitih faktora na ishod bolesnika s apscesom mozga.

Prognostički faktor	Dob	Spol	GCS	Ko-morbiditeti	Tip NRK zahvata	Mikrobiološki uzročnici	Vremenski aspekti	Sepsa	Drugi faktori
Takeshita, 1998.	-	-	+	-	-	-	-	-	+ Duboko smješteni apscesi
Lu, 2002.	-	-	-	0	-	0	-	+	-
Kao PT, 2003.	-	-	-	-	0	0	+	0	-
Xiao, 2005.	-	-	+	+	+	-	-	-	0
Hakan, 2006.	-	-	+	-	+	-	-	0	+ Veličina apscesa
Tseng, 2006.	-	+	+	-	-	+	-	+	-
Tonon, 2006.	-	-	+	0	-	-	-	-	0
Carpenter, 2007.	-	-	-	+	-	-	-	-	+ Patogeneza
Ratnaike, 2011.	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Helweg- Larsen, 2012.	-	-	+	+	-	-	-	-	+ IVRA
Zhang, 2014.	-	+	-	+	-	0	0	0	+ Broj apscesa

Legenda: GCS-Glasgowska ljestvica ishoda, NRK-neurokirurški zahvat, IVRA-intraventrikularna ruptura apscesa; (-) nema povezanosti; (+) postoji povezanost; (0) nije ispitivano postoji li povezanost između određenog prognostičkog faktora i ishoda.

Rad Helweg-Larsena i suradnika iz Danske publiciran 2012. godine analizirao je podatke 102 bolesnika s apscesom mozga u 15-godišnjem razdoblju (80). Iako je univarijatna analiza pokazala kako su GCS pri primitku, dob, prisutnost komorbiditeta, meningitis i IVRA povezani s lošijim ishodom, rezultati multivarijantne analize su pokazali da samo GCS pri prijemu ( $p=0.013$ ), prisutnost ko-morbiditeta ( $p=0.014$ ) i IVRA ( $p=0.002$ ) utječu na lošiji ishod u bolesnika s apscesom mozga.

Rad Zhanga i suradnika objavljen 2014. godine analizirao je podatke 60 bolesnika s apscesom mozga u desetogodišnjem razdoblju (99), pokazavši logističkom regresijskom analizom kako su faktori povezani s lošim ishodom: spol ( $p=0.015$ ), predisponirajući faktori (postneurokirurški apsces, post-traumatski apsces mozga, kongenitalne srčane greške, imunosuprimiranost bolesnika, kronična upala uha,  $p=0.050$ ) i broj apscesa ( $p=0.028$ ).

Studija Carpentera i suradnika iz 2007. uključila je 49 bolesnika liječena pod dijagnozom apscesa mozga u četverogodišnjem razdoblju u St George's Hospital u Londonu (Velika Britanija) (22). Njihov je rad pokazao kako bolesnici koji imaju apsces mozga kao rezultat kontinuiranog širenja infekcije, oni s post-neurokirurškim apscesom mozga nakon traume i operacije dobroćudnih lezija mozga imaju bolju prognozu od onih bolesnika koji su razvili post-neurokirurški apsces mozga, a operirani su radi zloćudnog tumora ili su imali prisutne druge ko-morbiditete (primjerice srčane greške). Također su primijetili da su u prvoj skupini bili znatno mlađi bolesnici, a u drugoj, prognostički lošijoj skupini stariji bolesnici.

Studije koje su ispitivale utjecaj neurokirurškog zahvata (standardna kraniotomija vs. stereotaksijska apsiracija) na ishod bolesnika s apscesom mozga prikazane su u tablici 16.

Analizirajući prognostičke faktore multivarijantnom analizom ova studija je pokazala da bolesnici s niskim GCS-om pri prijemu imaju lošiji ishod (OR 0.787, 95%CI 0.656-0.944,  $p=0.010$ ). Slične rezultate dobili su: Takeshita 1998., Xiao 2005., Tseng, Hakan i Tonon 2006., te Helweg-Larsen 2012. (16-18, 65, 80, 95). To samo potvrđuje da je GCS pri prijemu iznimno važan prognostički faktor ishoda liječenja apscesa mozga, te da bolesnici s izrazitim poremećajem svijesti prije započinjanja terapije imaju lošiji ishod od bolesnika s malim ili neznatnim poremećajem svijesti.

Iako naša studija nije pokazala da neuroradiološke karakteristike apscesa mozga utječu na ishod, neke studije govore tome u prilog. Tako je primjerice rad Takeshita i suradnika iz 1998. pokazao kako pacijenti s duboko smještenim apscesima imaju lošiji ishod od onih s površinskim(95). S obzirom na dostupnost neuroradioloških metoda i sofisticiranost uređaja za analizu slika, bilo bi korisno detaljnije analizirati karakteristike apscesa mozga i njihov utjecaj na odluku o liječenju i ishodu kod bolesnika s apscesom mozga.

Studije koje su pokazale da tip neurokirurškog zahvata utječe na ishod su prije opisana studija Ratnaike i suradnika koja se temelji na pretraživanju medicinske literature (meta-analiza studija od 1950. -2009. godine), a koja je pokazala kako bolesnici operirani stereotaksijskom aspiracijom imaju manju smrtnost(6.6%) od bolesnika operiranih standardnom kraniotomijom(12.7%). Nekoliko je mana njihove studije; prije svega to je pregled različito dizajniranih studija, studija koje su vrlo široko definirale postupak stereotaksijske aspiracije i standardne kraniotomije, te je u konačnici u njihovu meta-analizu bilo uključeno više studija koje su isticale prednosti stereotaksijske aspiracije.

Studija Hakana i suradnika je retrospektivna analiza 96 bolesnika s apscesom mozga u trinaestogodišnjem razdoblju (17). U njoj je hi-kvadrat testom pokazano kako bolesnici operirani standardnom kraniotomijom imaju visoki stupanj oporavka ( $p<0.01$ ), dok je u skupini operiranih metodom stereotaksijske aspiracije bio veći stupanj smrtnosti i

invalidnosti ( $p < 0.05$ ). Studija Xiao i suradnika (16) je također retrospektivna analiza, koja je uključila 178 bolesnika s apscesom mozga, te su također pokazali kako bolesnici operirani standardnom kraniotomijom imaju manju smrtnost od onih liječenih stereotaksijskom apsiracijom ( $p = 0.02$ ).

Mana ovih studija je u njihovom dizajnu- to su opservacijske studije bez randomiziranih skupina bolesnika zbog prirode bolesti. Kako bi se reduciralo iskrivljenje (*bias*) neki autori predlažu upotrebu *propensity score*-a u analizi različito operiranih bolesnika (93, 101, 102).

*Propensity score* je uvjetovana vjerojatnost dodjeljivanja pojedinom modalitetu liječenja kojem je dan vektor osnovnih varijabli (93). Osim za nemjerljive potencijalno zbunjujuće faktore, dva bolesnika s istim *propensity score*-om, a koji su prošli različite oblike liječenja, smatraju se kao dvije randomizirane grupe bolesnika. Stoga, poravnanje prema *propensity score* vrijednostima u studijama koje promatraju ishod različito liječenih bolesnika može balansirati promatrane varijable i ukloniti iskrivljenje koje je uzrokovano zbunjujućim faktorima (*confounders*). Ova prilagodba može se postići ili: 1) odabirom podudarnih parova bolesnika svakog na drugačijem modalitetu liječenja, ali sa sličnim *propensity score*-om, 2) stratificirajućim uzorkom za *propensity score*, izračunavanjem efekta liječenja unutar pojedinog sloja i zatim povlačeći slojno specifičnu procjenu učinka liječenja ili 3) *propensity score*-om koji je sam po sebi varijabla u modelu ishoda.

*Propensity score* omogućuje direktnu procjenu komparabilnosti modaliteta liječenja ocjenom ravnoteže varijabli između grupa. Nesposobnost uravnoteženja zbunjujućih faktora mora alarmirati istraživače da se modaliteti liječenja ne preklapaju dovoljno i da selekcijsko iskrivljenje (*selection bias*) možda neće moći biti otklonjeno. Tradicionalni modeli multivarijatnih regresijskih analiza u tom slučaju to ne mogu direktno otkriti.

Težeći za dobro dizajniranom studijom koja bi pokazala koliki je utjecaj pojedinog neurokirurškog modaliteta na ishod izračunali smo vrijednosti propensity score-a za metodu standardne kraniotomije za svakog bolesnika uključenog u studiju. Pri tome smo upotrijebili logistički regresijski model koji je uključivao dob, GCS, spol, promjer najvećeg apscesa, vremenski interval u danima od početka bolesti do optimalne terapije i do neurokirurškog zahvata. Zatim smo te rezultate uključili u model konačne logističke regresijske analize (tablica 15) koja je uključivala redom: inicijalni GCS, vremenski interval u danima od početka bolesti do neurokirurškog zahvata, metodu neurokirurškog zahvata i *propensity score* za standardnu kraniotomiju, sve kao nezavisne varijable. U ovoj studiji pokazano je kako veća vjerojatnost za zahvat standardne kraniotomije ne utječe na ishod kod bolesnika s apscesom mozga (OR 0.125, 95% CI 0.011-1.454,  $p=0.097$ ), kao niti vrsta neurokirurškog zahvata (OR 1.181, 95%CI 0.349-3.995),  $p=0.789$ ).

Rezultati ovog istraživanja potvrdili su postavljenu hipotezu da bolesnici s apscesom mozga liječeni stereotaksijskom aspiracijom imaju jednaki ishod kao bolesnici liječeni standardnom kraniotomijom. Ishod bolesnika s apscesom mozga ovisi o inicijalnom neurološkom statusu bolesnika, a odluku o vrsti neurokirurškog zahvata trebalo bi temeljiti na karakteristikama bolesnika i samog apscesa mozga.

## 6. ZAKLJUČCI

Cilj istraživanja bio je ispitati utjecaj liječenja stereotaksijskom aspiracijom i standardnom kraniotomijom na ishod u bolesnika s apscesom mozga.

1. Stereotaksijska aspiracija i standardna kraniotomija kao metode neurokirurškog liječenja ne utječu na ishod u bolesnika s apscesom mozga. Bolesnici s apscesom mozga operirani metodama stereotaksijske aspiracije ili standardne kraniotomije imaju jednako preživljenje i jednako dobar neurološki ishod.
2. Komorbiditeti prisutni u bolesnika s apscesom mozga ne utječu na ishod.
3. Incijalni Glasgow Coma Score zbroj utječe na ishod, odnosno ulazno neurološko stanje utječe na ishod kod bolesnika s apscesom mozga. Bolesnici s apscesom mozga koji imaju nizak inicijalni GCS zbroj imaju lošiji ishod, odnosno veću stopu smrtnosti.
4. Karakteristike samog apscesa koje se neuroradiološkim metodama mogu prikazati za svakog bolesnika ne utječu na ishod.
5. Duljina bolesti do optimalne terapije i neurokirurškog zahvata nemaju utjecaja na ishod kod bolesnika s apscesom mozga. Bolesnici s apscesima mozga liječeni stereotaksijskom metodom često su inicijalno nepromijenjenog neurološkog statusa, te zbog suptilnog tijeka bolesti njihovo je vrijeme do kirurškog liječenja produljeno.
6. Statistička metoda *propensity score*-a u opservacijskim studijama o apscesu mozga može poslužiti umjesto randomizacije bolesnika liječenih različitim neurokirurškim metodama, te ukloniti iskrivljenje zbog različitog terapijskog pristupa u kritično bolesnih pacijenata.

## 7. SAŽETAK

**Uvod:** Cilj naše studije bio je definirati utjecaj različitih neurokirurških metoda na ishod bolesnika s apscesom mozga upotrebom *propensity score* modela. **Metode:** Analizirali smo ishod u neurokirurški liječenih bolesnika s apscesom mozga, ispitujući utjecaj metode liječenja i karakteristika bolesnika tijekom 14-godišnjeg razdoblja. Ishod je definiran kao povoljan ukoliko je Glasgowska ljestvica ishoda (GOS) pri otpustu bila 4 ili 5. Za svakog bolesnika smo izračunali vjerojatnost za standardnu kraniotomiju (*propensity score*). Izračunata je logistička regresijska analiza koja je pokazala koji faktori utječu na ishod u bolesnika s apscesom mozga. **Rezultati:** Analizirali smo podatke 91 neurokirurški liječenog bolesnika: 53 liječena standardnom kraniotomijom i 38 stereotaksijskom aspiracijom. Fokalni neurološki deficit bio je najčešći simptom pri primitku prisutan u 60 bolesnika (65.9%). Šezdeset sedam bolesnika (73.6%) imali su povoljan ishod, a 7 je bolesnika umrlo tijekom liječenja (7.7%). Izbor neurokirurškog zahvata nije utjecao na ishod kod bolesnika s apscesom mozga (OR 1.181, 95% CI 0.349-3.995,  $p=0.789$ ), kao niti vrijeme od postavljanja dijagnoze do neurokirurškog zahvata (OR 0.998, 95% CI 0.981-1.015,  $p=0.825$ ). Veća vjerojatnost za kraniotomiju također nije utjecala na ishod kod bolesnika (OR 1.181, 95% CI 0.349-3.995,  $p=0.097$ ). Lošiji ishod bio je nezavisno povezan sa zbrojem Glasgowske ljestvice kome pri primitku (OR 0.787, CI 0.656-0.944,  $p=0.010$ ). **Zaključak:** Izbor neurokirurškog zahvata ne utječe na ishod bolesnika s apscesom mozga. Lošiji ishod imaju bolesnici s nižim GCS zbrojem pri hospitalizaciji. U retrospektivnim studijama, *propensity score* model može poslužiti za uklanjanje iskrivljenja u analizi ishoda bolesnika liječenih različitim terapijskim metodama. **Ključne riječi:** apsces mozga, kraniotomija, stereotaksijska aspiracija, Glasgowska ljestvica kome.



## 8. SUMMARY

**Title:** The estimation of therapeutical possibilities in patients with brain abscess

**Background:** The aim of the study was to define influence of different surgical methods and patients' characteristics on the outcome using propensity score model.

**Methods:** Demographic characteristics, microbiology, clinical presentation and treatment outcome were analyzed for surgically treated adult patients with brain abscess over a fourteen-year period. Propensity score model for standard craniotomy was calculated for each patient. The outcome was favourable if Glasgow Outcome Score (GOS) was 4 or 5 on the day of hospital discharge. Logistic regression analysis was performed to show which factors may influence the outcome in patients with brain abscess.

**Results:** We analyzed 91 adult surgically treated patients, from which 53 had standard craniotomy and 38 stereotactic aspiration of brain abscess. Focal neurological deficit was the most common symptom present in 60 (65.9%) patients on admission. Sixty seven patients (73.6%) had a favourable outcome (GOS 4 and 5) and seven patients (7.7%) died during treatment. The choice of surgery did not influence the outcome (OR 1.181, 95% CI 0.349-3.995), neither did time from diagnosis to surgery (OR 0.998, 95% CI 0.981-1.015). Propensity toward standard craniotomy procedure had not influence outcome in brain abscess patients (OR 1.181, 95%CI 0.349-3.995) Worse outcome was independently associated with Glasgow Coma Score on admission (OR 0.787, CI 0.656-0.944).

**Conclusions:** The choice of neurosurgical procedure does not influence the outcome in patients with brain abscess. Patients with brain abscess who have lower GCS on admission have worse outcome.

**Key words:** brain abscess, craniotomy, stereotactic aspiration, Glasgow Coma Score.

## 9. LITERATURA

1. Tešović G. Apsces mozga. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S. Infektologija, 1.izdanje, Profil International; 2006, str.455-78.
2. Tunkel AR: Brain abscess. U: Mendell GL, Bennett JE, Dolin R, ur. Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010, str.1265-1278.
3. Kastenbauer S, Pfister HW, Wispelwey B, i sur. Brain abscess. U: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM, eds. Infections of the Central Nervous System. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2004:479-507.
4. Prasad KN, Mishra AM, Gupta D, i sur. Analysis of microbial etiology and mortality in patients with brain abscess. J Infect 2006;53(4):221-7.
5. Mathisen GE, Johnson JP. Brain abscess. Clin Infect Dis 1997;25:763-81.
6. Ratnaik TE, Das S, Gregson BA, Mendelow AD. A review of brain abscess surgical treatment-78 years: Aspiration versus Excision. World Neurosurg 2011;76:431-6.
7. Brouwer MC, Coutinho JM, van de Beek D. Clinical characteristics and outcome of brain abscess: systematic review and meta-analysis. Neurology 2014;82:806-13.
8. Lu CH, Chang WN, Lui CC. Strategies for the management of bacterial brain abscess. J Clin Neurosc 2006;13:979-85.
9. Su TM, Lin YC, Lu CH, i sur. Streptococcal brain abscess: Analysis of clinical features in 20 patients. Surg Neurol 2001;56:189-194.
10. Yang KY, Chang WN, Ho JT, Wang HC, Lu CH. Postneurosurgical nosocomial bacterial brain abscess in adults. Infection 2006;34; 247-51.
11. De Louvois J, Gortvai P, Hurley R. Bacteriology of abscesses of the central nervous system: A multicentre prospective study. BMJ 1977;2:981-984.
12. Liliang PC, Lin YC, Su TM, i sur. Klebsiella brain abscess in adults. Infection 2001;29:81-86.

13. Lu CH, Chang WN, Lin YC, i sur. Bacterial brain abscess: Microbiological features, epidemiological trends and therapeutic outcomes. *QJM* 2002;95:501-509.
14. Rau CS, Chang WN, Lin YC, i sur. Brain abscess caused by aerobic gram-negative bacilli: Clinical features and therapeutic outcomes. *Clin Neurol Neurosurg* 2002;105:60-65.
15. Sennaroglu L, Sozeri B. Otogenic brain abscess: Review of 41 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;123:751-755.
16. Xiao F, Tseng MY, Teng LJ, i sur. Brain abscess: Clinical experience and analysis of prognostic factors. *Surg Neurol* 2005;63:442-450.
17. Hakan T, Ceran N, Erdem I, i sur. Bacterial brain abscesses: An evaluation of 96 cases. *J Infect* 2006;52:359-366.
18. Tseng JH, Steng MY. Brain abscess in 142 patients: Factors influencing outcome and mortality. *Surg Neurol* 2006 65:557-562.
19. Mampalam TJ, Rosenblum ML. Trends in the management of bacterial brain abscesses: A review of 102 cases over 17 years. *Neurosurgery* 1988;23:451-458.
20. Yang SY. Brain abscess: A review of 400 cases. *J Neurosurg* 1981;55:794-799.
21. Lorber B. Listeriosis. *Clin Infect Dis* 1997;24:1-11.
22. Carpenter J, Stapleton S, Holliman R. Retrospective analysis of 49 cases of brain abscess and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:1-11.
23. Eckburg PB, Montoya JG, Vosti KL. Brain abscess due to *Listeria monocytogenes*: Five cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:223-235.
24. Lerner PI. Nocardiosis. *Clin Infect Dis* 1996;22:891-905.
25. Peleg AY, Husain S, Qureshi ZA. Risk factors, clinical characteristics, and outcome of *Nocardia* infection in organ transplant recipients: A matched case-control study. *Clin Infect Dis* 2007;44:1307-1314.

26. Pamukçuoğlu M, Emmez H, Tunçcan OG, i sur. Brain abscess caused by *Nocardia cyriacigeorgica* in two patients with multiple myeloma: novel agents, new spectrum of infections. *Hematology* 2014;19(3):158-62.
27. Alijani N, Mahmoudzadeh S, Hedayat Yaghoobi M, Geramishoar M, Jafari S. Multiple brain abscesses due to nocardia in an immunocompetent patient. *Arch Iran Med* 2013;16(3):192-4.
28. Cortez KJ, Walsh TJ. Space-occupying fungal lesions. U: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM (ur.) *Infections of the Central Nervous System*, 3.izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004; str.713-734.
29. Salaki JS, Louria DB, Chmel H: Fungal and yeast infections of the central nervous system: A clinical review. *Medicine* 1984;63:108-132.
30. Hagensee ME, Bauwens JE, Kjos B, i sur. Brain abscess following marrow transplantation: Experience at the Fred Hutchinson Cancer Center, 1984-1992. *Clin Infect Dis* 1994;19:402-408.
31. Simsek H, Kutlay M, Colak A, i sur. Concomitant tubercular and fungal cerebellar abscess in an immunocompromised girl. *Turk Neurosurg* 2013;23(1):88-94.
32. Ancalle IM, Rivera JA, García I, García L, Valcárcel M. *Candida albicans* meningitis and brain abscesses in a neonate: a case report. *Bol Asoc Med P R* 2010;102(1):45-8.
33. Malhotra A, Bajpai A, Hunt RW. Central diabetes insipidus in association with neonatal brain abscess. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23(3):235-6.
34. Finsterer J, Auer H. Parasitoses of the human central nervous system. *J Helminthol* 2013;87(3):257-70.
35. Walker M, Kublin JG, Zunt JR: Parasitic central nervous system infections in immunocompromised hosts: Malaria, microsporidiosis, leishmaniasis, and African trypanosomiasis. *Clin Infect Dis* 2006;42:115-125.
36. Petri WA, Haque R. *Entamoeba histolytica* brain abscess. *Handb Clin Neurol*. 2013;114:147-52.

37. White Jr AC: Neurocysticercosis: A major cause of neurological disease worldwide. *Clin Infect Dis* 1997;24:101-115.
38. Marconi VC, Garcia HH, Katz JT: Neurocysticercosis. *Curr Infect Dis Rep* 2006;8:293-300.
39. Luft BJ, Sivadas R. Toxoplasmosis of the central nervous system. U: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM, ur. *Infections of the Central Nervous System*, 3. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004, str.755-776.
40. Porter SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992;327:1643-1648.
41. Skiest DJ. Focal neurological disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2002;34:103-115.
42. Sacktor N, Lyles RH, Skolasky R, i sur. HIV-associated neurologic disease incidence changes: Multicenter AIDS Cohort Study, 1990-1998. *Neurology* 2001;56:257-260.
43. Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D, i sur. Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients before and during the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis* 2001;33:1747-1755.
44. Szyfter W, Kruk-Zagajewska A, Borucki L, Bartochowska A. Evolution in management of otogenic brain abscess. *Otol Neurotol* 2012;33:393-295.
45. Yang SY. Brain abscess associated with congenital heart disease. *Surg Neurol* 1989;31:129-132.
46. Park SC, Neeches WH. The neurologic complications of congenital heart disease. *Neurol Clin* 1993;11:441-462.
47. Takeshita M, Kagawa M, Yato S, i sur. Current treatment of brain abscess in patients with congenital cyanotic heart disease. *Neurosurgery* 1997;41:1270-1279.
48. Attenhofer Jost CH, Connolly HM, Scott CG, Burkhart HM, Ammash NM, Dearani JA. Increased Risk of Possible Paradoxical Embolic Events in Adults with Ebstein Anomaly and Severe Tricuspid Regurgitation. *Congenit Heart Dis* 2014;9(1):30-7.

49. García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, i sur. Group for the Study of Cardiovascular Infections of the Andalusian Society of Infectious Diseases; Spanish Network for Research in Infectious Diseases. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation*. 2013;127(23):2272-84.
50. Press OW, Ramsey PG. Central nervous system infections associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med* 1984;77:86-92.
51. Gelfand MS, Stephens DS, Howell EI, i sur. Brain abscess: Association with pulmonary arteriovenous fistula and hereditary hemorrhagic telangiectasia—report of three cases. *Am J Med* 1988;85:718-720.
52. Dupuis-Girod S, Giraud S, Decullier E, i sur. Hemorrhagic hereditary telangiectasia (Rendu-Osler disease) and infectious diseases: An underestimated association. *Clin Infect Dis* 2007;44:841-845.
53. Sell B, Evans J, Horn D. Brain abscess and hereditary hemorrhagic telangiectasia. *South Med J* 2008;101:618-625.
54. Tunkel AR, Turtz AR. Posttraumatic infection of the central nervous system. U: Evans RW, ur. *Neurology and Trauma*, 2.izd. Oxford: Oxford University Press, 2006, str.628-638.
55. McGovern PC, Lautenbach E, Brennan PJ, i sur. Risk factors for postcraniotomy surgical site infection after 1,3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea (Gliadel) wafer placement. *Clin Infect Dis* 2003; 36:759-765.
56. Rish BL, Careness WF, Dillon JD, i sur. Analysis of brain abscess after penetrating craniocerebral injuries in Vietnam. *Neurosurgery* 1981;9:535-541.
57. Splavski B, Sisljagic V, Peric LJ, i sur. Intracranial infection as a common complication following war missile skull base injury. *Injury* 2000;31:233-237.
58. Hecimovic I, Dmitrovic B, Kurbel S, i sur. Intracranial infection after missile brain wound: 15 war cases. *Zentralblatt Neurochir* 2000;61:95-102.

59. Kawamata T, Takeshita M, Ishizuka N, i sur. Patent foramen ovale as a possible risk factor for cryptogenic brain abscess: Report of two cases. *Neurosurgery* 2001;49:204-207.
60. Horiuchi Y, Kato Y, Dembo T, Takeda H, Fukuoka T, Tanahashi N. Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic brain abscess: case report and review of the literature. *Intern Med* 2012; 51(9):1111-4.
61. Takeshita M, Kawamata T, Izawa M, i sur. Prodromal signs and clinical factors influencing outcome in patients with intraventricular rupture of purulent brain abscess. *Neurosurgery* 2001; 48:310-317.
62. Lee TH, Chang WN, Thung-Ming S, i sur. Clinical features and predictive factors of intraventricular rupture in patients who have bacterial brain abscess. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78:303-309.
63. Ferreyra MC, Chavarria ER, Ponieman DA, Olavegogeoascoechea PA. Silent brain abscess in patients with infective endocarditis. *Mayo Clin Proc* 2013;88:422-3.
64. Seydoux C, Francioli. Bacterial brain abscess: factors influencing mortality and sequelae. *Clin Infect Dis* 1992;15:394-401.
65. Tonon E, Scotton PG, Galluci M, Vaglia A. Brain abscess: clinical aspects of 100 patients. *Int J Infect Dis* 2006;10:103-9.
66. Wait SD, Beres EJ, Nakaji P. Bacterial abscess of the medulla oblongata. *J Clin Neurosci.* 2009;16(8):1082-4.
67. Hamamoto Filho PT, Zanini MA. Brainstem abscess of undetermined origin: microsurgical drainage and brief antibiotic therapy. *Sao Paulo Med J.* 2014;132(2):121-4.
68. Rosenblum ML, Hoff JT, Norman D, Weinstein PR, Pitts L. Decreased mortality from brain abscesses since advent of computerized tomography. *J Neurosurg.* 1978 Nov;49(5):658-68.
69. Miller ES, Dias PS, Uttley D. CT scanning in the management of intracranial abscess: a review of 100 cases. *Br J Neurosurg.* 1988;2(4):439-46.

70. Haimes AB, Zimmerman RD, Morgello S, Weingarten K, Becker RD, Jennis R, Deck MD. MR imaging of brain abscesses. *Am J Roentgenol* 1989;152(5):1073-85.
71. Reddy JS, Mishra AM, Behari S, i sur. The role of diffusion weighted imaging in the differential diagnosis of intracranial cystic mass lesions: a report of 147 lesions. *Surg Neurol* 2006;66:246-50.
72. Al Masalma M, Armougom F, Scheld WM, i sur. The expansion of the microbiological spectrum of brain abscesses with use of multiple 16S ribosomal DNA sequencing. *Clin Infect Dis* 2009;48:1169-78.
73. Al Masalma M, Lonjon M, Richet H, i sur. Metagenomic analysis of brain abscesses identifies specific bacterial associations. *Clin Infect Dis* 2012;54:202-10.
74. Kramer PW, Griffith RS, Campbell RL. Antibiotic penetration of the brain. A comparative study. *J Neurosurg* 1969;31(3):295-302.
75. Levy RM, Gutin PH, Baskin DS, Pons VG. Vancomycin penetration of a brain abscess: case report and review of the literature. *Neurosurgery* 1986;18(5):632-6.
76. Ingham HR, Sisson PR. Activity of metronidazole in mixed cultures. *J Antimicrob Chemother* 1988;22(3):387.
77. Sjölin J, Eriksson N, Arneborn P, Cars O. Penetration of cefotaxime and desacetylcefotaxime into brain abscesses in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35(12):2606-10.
78. Martin-Canal G, Saavedra A, Asensi JM, Suarez-Zarracina T, Rodriguez-Guardado A, Bustillo E, i sur. Meropenem monotherapy is as effective as and safer than imipenem to treat brain abscesses. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35(3):301-4.
79. Gutiérrez-Cuadra M, Ballesteros MA, Vallejo A, i sur. Brain abscess in a thirdlevel hospital: epidemiology and prognostic factors related to mortality. *Rev Esp Quimioter* 2009;22:201-6.
80. Helweg-Larsen J, Astradsson A, Richhall H, Erdal J, Laursen A, Brennum J. Pyogenic brain abscess, a 15 year survey. *BMC Infect Dis* 2012; 12:332.



81. Infection in Neurosurgery Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. The rational use of antibiotics in the treatment of brain abscess. *Br J Neurosurg* 2000;14:525-30.
82. Skoutelis AT, Gogos CA, Maraziotis TE, Bassaris HP. Management of brain abscesses with sequential intravenous/ oral antibiotic therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:332-5.
83. Dyste GN, Hitchon PW, Menezes AH, VanGilder JC, Greene GM. Stereotaxic surgery in the treatment of multiple brain abscesses. *J Neurosurg*. 1988;69(2):188-94.
84. Mamelak AN, Mampalam TJ, Obana WG, Rosenblum ML. Improved management of multiple brain abscesses: a combined surgical and medical approach. *Neurosurgery* 1995;36(1):76-85.
85. Brouwer MC, Coutinho JM, van de Beek D. Clinical characteristics and outcome of brain abscess: systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2014;82(9):806-13.
86. Muzumdar D, Jhawar S, Goel A. Brain abscess: an overview. *Int J Surg* 2011;9:136-144.
87. Legg NJ, Gupta PC, Scott DF. Epilepsy following cerebral abscess: a clinical and EEG study of 70 patients. *Brain* 1973;96:259–68.
88. Stapleton SR, Bell BA, Uttley D. Stereotactic aspiration of brain abscesses: is this the treatment of choice? *Acta Neurochir (Wien)* 1993;121(1-2):15-9.
89. Šimunović VJ. Apsces mozga. U: *Neurokirurgija*. Medicinska naklada, Zagreb 2008.
90. Cohen JE, Mierez R, Tsai EC. Postcraniotomy gas-containing brain abscess: a neurosurgical emergency. Case report. *Surg Neurol* 1999;51(5):568-70.
91. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988;16:128–140.
92. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975;1:480-4.

93. Austin PC, Platt RW. Survivor treatment bias, treatment selection bias, and propensity scores in observational research. *J Clin Epidemiol* 2010;63:136-138.
94. Cavusoglu H., Kaya RA, Turkmenoglu ON, Colak I, Aydin Y. Brain abscess: analysis of results in a series of 51 patients with combined surgical and medical approach during 11-year period. *Neurosurg Focus* 2008;24:E9.
95. Takeshita M, Kagawa M, Izawa M, Takakura K. Current strategies and factors influencing outcome in patients with bacterial brain abscess. *Acta Neurochir (Wien)* 1998;140:1263-70.
96. Sarmast AH, Showkat HI, Kirmani AR, Bhat AR, Patloo AM, Ahmad SR, Khan OM. Aspiration versus excision: a single center experience of forty-seven patients with brain abscess over 10 years. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2012;52:724-30.
97. Kondziolka D, Duma CM, Lunsford LD. Factors that enhance the likelihood of successful stereotactic treatment of brain abscess. *Acta Neurochir (Wien)* 1994;127:85-90.
98. Kao PT, Tseng HK, Liu CP, Su SC, Lee CM. Brain abscess: clinical analysis of 53 cases. *J Microbiol Immunol Infect* 2003;36(2):129-36.
99. Zhang C, Hu L, Wu X, Hu G, Ding X, Lu Y. A retrospective study on the aetiology, management and outcome of brain abscess in an 11-year, single-centre study from China. *BMC Infectious Diseases* 2014;14:311.
100. Enzmann DR, Brant-Zawadzki M, Britt RH. CT of central nervous system infections in immunocompromised patients. *AJR Am J Roentgenol* 1980;135:263-7.
101. Liem YS, Wong JB, Hunink MM, de Charro FT, Winkelmayr WC. Propensity scores in the presence of effect modification: A case study using the comparison of mortality on hemodialysis versus peritoneal dialysis. *Emerg Themes Epidemiol* 2010;7:1. doi: 10.1186/1742-7622-7-1.
102. Tleyjeh IM, Ghomrawi HK, Steckelberg JM, Hoskin TL, Mirzoyev Z, Anavekar NS, Enders F, Moustafa S, Mookadam F, Huskins WC, Wilson WR, Baddour LM. The impact of valve surgery on 6-month mortality in left sided infective endocarditis. *Circulation* 2007;116:1721-8.

## 10. ŽIVOTOPIS

Ana Penezić (rođ. Pangerčić) rođena je 17.08.1983. godine u Zagrebu. Završila je XV. gimnaziju matematičko-informatičkog smjera 2002. godine, kada je i upisala Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom studija 2 godine je bila glavna i odgovorna urednica studentskog časopisa Medicinar, a 2007. godine dobila je Dekanovu nagradu za najbolji studentski znanstveni rad: *Imunocitokemijsko ispoljavanje p16INK4 u normalnim i displastičnim pločastim stanicama citoloških razmaza vrata maternice* (mentorica prof.dr.sc. Marina Kos). Diplomirala je 2008. godine, a od 2009. do 2011. radila je kao znanstveni novak Medicinskog fakulteta u Zagrebu na Katedri za infektologiju pod mentorstvom prof.dr.sc. Brune Baršića (projekt: „Procjena potrebe i učinkovitosti liječenja teških infekcija u jedinicama intenzivne medicine“). Tijekom novačkog staža sudjelovala je u nastavi iz infektologije na dodiplomskom studiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu na hrvatskom i engleskom jeziku. 2011. godine započela je specijalizaciju iz otorinolaringologije i kirurgije glave i vrata na Klinici za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, KBC „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu. Dobitnica je 2 stipendije za mlade istraživače Europske Akademije za alergologiju i imunologiju (2012. na godišnjem kongresu Akademije u Genevi, Švicarska, te 2013. na Simpoziju o eksperimentalnoj rinologiji i imunologiji nosa u Leuvenu, Belgija), te nagrade za najbolji poster na Hrvatskom kongresu otorinolaringologa u Vodicama 2013. godine. 2012. godine primila je stipendiju Zaklade ADRIS za najuspješnijeg doktoranda u Republici Hrvatskoj. Od 2009. do 2012. završila je Doktorski studij Biomedicina i zdravstvo na Medicinskom fakultetu u Zagrebu, a u godini 2012./13. pohađala je specijalistički poslijediplomski studij iz otorinolaringologije. Publicirala je kao autor ili ko-autor 7 CC indeksiranih radova, te 5 znanstvenih radova u drugim indeksima. Tijekom znanstvenog novaštva radila je kao dio većih istraživačkih timova u istraživanjima o endokarditisu, a čiji su rezultati objavljeni u 7 CC indeksiranih radova.