

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Lea Belošević**

**MONITORING OKSIGENACIJE MOZGA U ANESTEZIRANOG  
PACIJENTA**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2024.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu i terapiju boli Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Dinka Tonkovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

## POPIS KRATICA

**ACA** – prednja cerebralna arterija (eng. *anterior cerebral artery*)

**ATP** – adenzin trifosfat (eng. *adenosine triphosphate*)

**AVDO<sub>2</sub>** – arteriovenska razlika kisika (eng. *arteriovenous oxygen difference*)

**BBB** – krvno-moždana barijera (eng. *blood-brain barrier*)

**CA** – cerebralna autoregulacija (eng. *cerebral autoregulation*)

**CaO<sub>2</sub>** – arterijski sadržaj kisika (eng. *arterial oxygen content*)

**CBF** – cerebralni protok krvi (eng. *cerebral blood flow*)

**CjvO<sub>2</sub>** – sadržaj kisika u jugularnoj veni (eng. *jugular venous oxygen content*)

**CM** – cerebralna mikrodijaliza (eng. *cerebral microdialysis*)

**CMRO<sub>2</sub>** – moždana potrošnja kisika (eng. *cerebral metabolic rate of oxygen*)

**CPP** – cerebralni perfuzijski tlak (eng. *cerebral perfusion pressure*)

**CT** – računalna tomografija (eng. *computed tomography*)

**CVR** – cerebrovaskularni otpor (eng. *cerebrovascular resistance*)

**ECF** – izvanstanična tekućina (eng. *extracellular fluid*)

**EEG** – elektroencefalogram (eng. *electroencephalogram*)

**Hb** – hemoglobin (eng. *hemoglobin*)

**HbO<sub>2</sub>** – oksihemoglobin (eng. *oxyhemoglobin*)

**HHb** – deoksihemoglobin (eng. *deoxyhemoglobin*)

**ICA** – unutarnja karotidna arterija (eng. *internal carotid artery*)

**ICH** – intracerebralno krvarenje (eng. *intracerebral hemorrhage*)

**ICP** – intrakranijalni tlak (eng. *intracranial pressure*)

**IJV** – unutarnja jugularna vena (eng. *internal jugular vein*)

**JIL** – jedinica intenzivnog liječenja

**LPR** – omjer laktata i piruvata (eng. *lactate to pyruvate ratio*)

**LR** – Lindegaardov omjer (eng. *Lindegaard ratio*)

**MAP** – središnji arterijski tlak (eng. *mean arterial pressure*)

**MCA** – srednja cerebralna arterija (eng. *middle cerebral artery*)

**NIRS** – bliska-infracrvena spektroskopija (eng. *near-infrared spectroscopy*)

**PaO<sub>2</sub>** – parcijalni tlak kisika u arteriji (eng. *arterial partial pressure of oxygen*)

**PbtO<sub>2</sub>** – parcijalni tlak kisika u moždanom tkivu (eng. *brain tissue oxygenation*)

**PCA** – stražnja cerebralna arterija (eng. *posterior cerebral artery*)

**PjvO<sub>2</sub>** – parcijalni tlak kisika u jugularnoj veni (eng. *jugular venous oxygen partial pressure*)

**ROS** – reaktivni kisikovi spojevi (eng. *reactive oxygen species*)

**rSO<sub>2</sub>** – regionalna zasićenost kisika u mozgu (eng. *cerebral regional oxygen saturation*)

**SAH** – subarahnoidalno krvarenje (eng. *subarachnoid hemorrhage*)

**SaO<sub>2</sub>** – arterijska zasićenost kisikom (eng. *arterial oxygen saturation*)

**SjvO<sub>2</sub>** – jugularna venska saturacija kisikom (eng. *jugular vein oxygen saturation*)

**SRS** – prostorno razlučiva spektroskopija (eng. *spatially resolved spectroscopy*)

**TBI** – traumatska ozljeda mozga (eng. *traumatic brain injury*)

**TCD** – transkranijalni Doppler ultrazvuk (eng. *transcranial Doppler*)

**TDF** – termalna difuzijska metoda (eng. *thermal diffusion flowmetry*)

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>2. FIZIOLOŠKI MEHANIZMI OKSIGENACIJE I PERFUZIJE MOZGA .....</b>	<b>2</b>
2.1. Anatomija cerebralne cirkulacije.....	2
2.2. Regulacija moždane perfuzije .....	4
2.2.1. Cerebralna autoregulacija (CA).....	5
2.3. Metabolički zahtjevi mozga za kisikom.....	7
<b>3. PATOFIZIOLOGIJA ISHEMIJE MOZGA .....</b>	<b>9</b>
3.1. Kritični pragovi za ishemiju mozga .....	9
3.2. Globalna i fokalna ishemija.....	10
3.3. Mehanizmi cerebralne ishemije.....	11
<b>4. METODE MONITORIRANJA OKSIGENACIJE I PERFUZIJE MOZGA .....</b>	<b>14</b>
4.1. Monitoring moždane perfuzije .....	14
4.1.1. Transkranijalni Doppler ultrazvuk (TCD).....	15
4.1.2. Thermal diffusion flowmetry (TDF) .....	17

4.2. Monitoring oksigenacije mozga .....	19
4.2.1. Jugularna venska saturacija kisikom (SjvO <sub>2</sub> ) .....	20
4.2.2. Parcijalni tlak kisika u moždanom tkivu (PbtO <sub>2</sub> ) .....	24
4.2.3. Near-infrared spectroscopy (NIRS) .....	26
4.3. Cerebralna mikrodijaliza (CM) .....	29
<b>5. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>32</b>
<b>6. ZAHVALE .....</b>	<b>33</b>
<b>7. LITERATURA .....</b>	<b>34</b>
<b>8. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>41</b>

# SAŽETAK

**Naslov rada:** Monitoring oksigenacije mozga u anesteziiranog pacijenta

**Autor:** Lea Belošević

Mozak je organ izrazito osjetljiv na ishemiju, što proizlazi iz njegove visoke metaboličke stope i činjenice da je, za normalno funkcioniranje, nužan kontinuiran i strogo reguliran cerebralni protok krvi (CBF) i adekvatna opskrba tkiva kisikom. Osiguravanje normalne ravnoteže između cerebralne oksigenacije i metaboličkih zahtjeva posebno je važno kod pacijenata s akutnim ozljedama mozga, jer su ovi pacijenti pod visokim rizikom od sekundarnih ozljeda mozga, čije je sprječavanje glavni cilj praćenja moždane oksigenacije. Iako se u kliničkoj praksi za mjerenje protoka najčešće koriste neurološke slikovne tehnike kao što su PET, CT i MRI, postoji potreba za njihovom nadopunom kontinuiranim metodama praćenja CBF-a uz krevet pacijenta, a za to su dostupne dvije metode: transkranijalni Doppler ultrazvuk (TCD) i termalna difuzijska metoda (TDF). Monitoring oksigenacije mozga omogućuje brzo identificiranje potencijalnih problema s opskrbom kisika i poduzimanje ranih intervencija, u svrhu sprječavanja daljnjeg oštećenja tkiva i narušavanja neurološke funkcije. Dostupne metode monitoringa mogu se podijeliti na invazivne, poput praćenja jugularne venske saturacije kisikom ( $SjvO_2$ ) i parcijalnog tlaka kisika u moždanom tkivu ( $PbtO_2$ ), te neinvazivne, od kojih se trenutno koristi metoda bliske infracrvene spektroskopije (NIRS). Iako svaka od ovih metoda ima svoje prednosti i nedostatke, kao i specifičnu kliničku primjenu, veći se fokus stavlja na neinvazivne metode jer su brže, omogućuju kontinuirano praćenje promjena u stvarnom vremenu i, iako su nešto nepreciznije, uzrokuju manji broj komplikacija u usporedbi s invazivnim monitoringom. Unatoč trenutno većinski eksperimentalnoj primjeni, kroz daljnja istraživanja njihove djelotvornosti, opisane metode monitoringa oksigenacije mozga imaju veliki potencijal postati nezaobilazni dio standardnog neuromonitoringa i brige za pacijente u anesteziologiji.

**Ključne riječi:** ishemija, oksigenacija mozga, cerebralni protok krvi, invazivne metode, neinvazivne metode

## SUMMARY

**Title:** Brain oxygenation monitoring in an anesthetized patient

**Author:** Lea Belošević

The brain is an organ highly sensitive to ischemia due to its high metabolic rate and the fact that, for normal functioning, a continuous and strictly regulated cerebral blood flow (CBF) and adequate tissue supply with oxygen are necessary. Ensuring a proper balance between cerebral oxygenation and metabolic demands is especially important in patients with acute brain injuries, as these patients are at high risk of secondary brain injuries, the prevention of which is the main goal of brain oxygenation monitoring. Although neuroimaging techniques such as PET, CT, and MRI are commonly used in clinical practice to measure blood flow, there is a need for their supplementation with continuous methods of CBF monitoring at the patient's bedside, for which two methods are available: transcranial Doppler ultrasound (TCD) and thermal diffusion flowmetry (TDF). Brain oxygenation monitoring enables rapid identification of potential problems with oxygen supply and early intervention in order to prevent further tissue damage and neurological function impairment. Available monitoring methods can be divided into invasive, such as jugular venous oxygen saturation ( $SjvO_2$ ) and monitoring of the partial pressure of oxygen in brain tissue ( $PbtO_2$ ), and non-invasive methods, currently including near-infrared spectroscopy (NIRS). Although each of these methods has its advantages and disadvantages, as well as specific clinical applications, there is a greater focus on non-invasive methods because they are quick, allow continuous monitoring of changes in real time and, despite being somewhat less precise, cause fewer complications compared to invasive monitoring. Despite their predominantly experimental use at present, through further research into their effectiveness, described brain oxygenation monitoring methods have great potential to become an essential part of standard neuromonitoring and patient care in anesthesiology.

**Keywords:**

ischemia, brain oxygenation, cerebral blood flow, invasive methods, non-invasive methods



# 1. UVOD

Kontinuirana opskrba kisikom i uklanjanje ugljikovog dioksida ključni su za očuvanje normalne funkcije i strukture moždanog tkiva. U zdravih ljudi, mozak koristi aerobni metabolizam glukoze kao glavni izvor energije. Međutim, ovaj sustav može biti narušen prekidom dostave potrebnih supstrata i poremećajem u cerebralnom metabolizmu. U tom slučaju, dolazi do ishemijskih i hipoksičnih oštećenja mozga kao posljedica stanja poput traumatske ozljede mozga, moždanog udara i subarahnoidalnog krvarenja (1).

Monitoring cerebralne oksigenacije ključan je kod pacijenata s akutnim ozljedama mozga jer se kod tih pacijenata pokreće niz procesa koji rezultiraju promijenjenim cerebralnim metabolizmom, smanjenom dostavom kisika i povećanom potrošnjom kisika, što dodatno pogoršava težinu početne ozljede i postaje značajan čimbenik lošijih ishoda (2). Također, ovi su pacijenti pod povećanim rizikom za razvoj sekundarne ozljede mozga posljedično ishemiji ili uslijed porasta intrakranijalnog tlaka (ICP), a upravo je prevencija sekundarne ozljede jedan od najvažnijih ciljeva monitoriranja oksigenacije mozga, sa svrhom sprječavanja daljnjeg oštećenja mozga i propadanja neurološke funkcije (3).

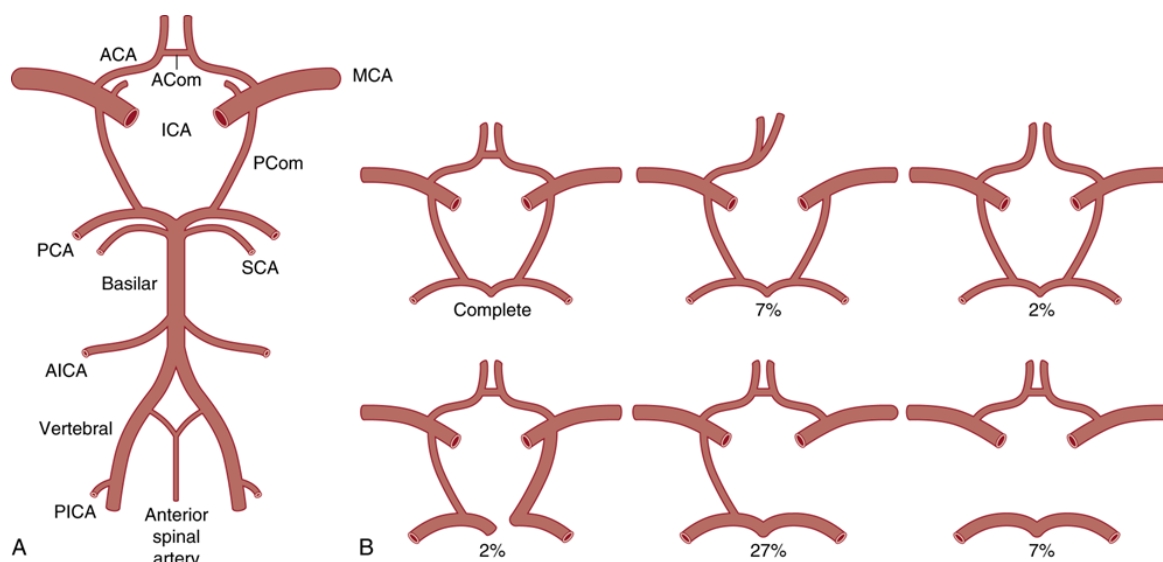
U posljednjih nekoliko godina, razvojem medicine i tehnologije, pojavile su se nove metode monitoringa koje nam omogućuju preciznije i pouzdanije praćenje oksigenacije mozga. Razvijene su različite invazivne i neinvazivne metode koje omogućuju kontinuirano praćenje razine kisika u moždanom tkivu, a koje se međusobno razlikuju u svojoj kliničkoj primjeni, tehničkim principima na kojima se baziraju, te svojim prednostima i nedostacima. Prije uvida u metode praćenja oksigenacije mozga, ali i cerebralnog protoka, potrebno je najprije razumjeti anatomiju i regulaciju cerebralne perfuzije, specifičnosti metabolizma mozga, ali i osnovne patofiziološke mehanizme kojima ishemija utječe na mozak. Svi ovi faktori ključni su za razumijevanje funkcioniranja mozga te su neizbježna područja prilikom razvoja novih metoda skrbi za pacijente.

## **2. FIZIOLOŠKI MEHANIZMI OKSIGENACIJE I PERFUZIJE MOZGA**

### **2.1. Anatomija cerebralne cirkulacije**

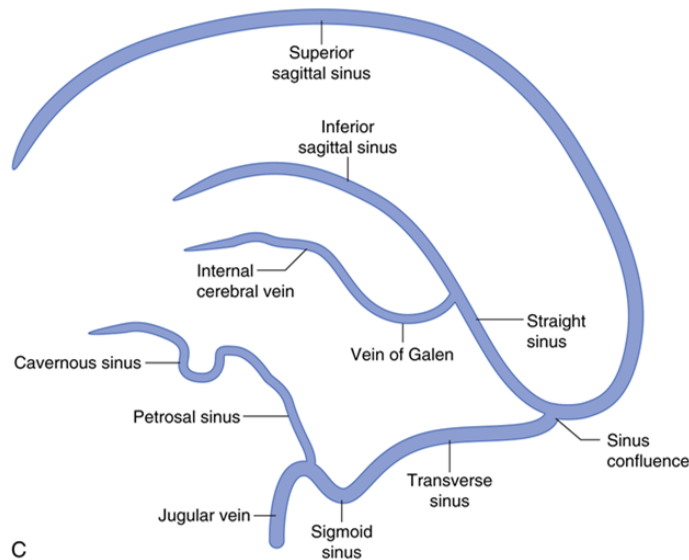
Arterijska opskrba mozga sastoji se od parnih desnih i lijevih unutarnjih karotidnih arterija (ICA), koje čine prednju cirkulaciju, te parnih desnih i lijevih vertebralnih arterija, koje tvore stražnju cirkulaciju. Spoj dviju vertebralnih arterija stvara bazilarnu arteriju. Unutarnje karotidne arterije i bazilarna arterija povezuju se stvarajući vaskularnu petlju poznatu kao Willisov krug na bazi mozga (4,5). Građa kompletnog Willisovog kruga te varijacije u građi i njihove prevalencije prikazani su na Slici 1 (4).

Iz Willisovog kruga potječu tri uparene arterije koje opskrbljuju mozak: prednje cerebralne arterije (ACA), srednje cerebralne arterije (MCA) i stražnje cerebralne arterije (PCA). Prednja cerebralna cirkulacija sastoji se od prednje i srednje cerebralne arterije, dok stražnju cerebralnu cirkulaciju čine stražnje cerebralne arterije (4,5). ACA opskrbljuju veći dio medijalnog dijela moždanih hemisfera, MCA opskrbljuju lateralne strane hemisfera, a PCA opskrbljuju okcipitalne i inferiorne dijelove temporalnih režnjeva (6). Cijeli Willisov krug zatvaraju prednja komunikacijska arterija i stražnje komunikacijske arterije, osiguravajući tako stabilan protok krvi u svim dijelovima mozga. Važno je naglasiti kako normalno stanje podrazumijeva da se krv iz prednjeg i stražnjeg krvotoka ne miješa zbog jednakih tlakova u oba sustava. No, u patološkim uvjetima, primjerice kod okluzije jedne od glavnih arterija, Willisov krug omogućuje kolateralizaciju, odnosno preusmjeravanje protoka krvi radi održavanja adekvatne opskrbe kisikom u zahvaćenim područjima mozga (4).



**Slika 1. Građa Willisovog kruga i varijacije u građi te postotak (%) njihovih prevalencija (modificirano prema referenci 4)**

S druge strane, cerebralne vene pokazuju određene specifičnosti i razlike u odnosu na druge vene u tijelu. Naime, venski sustav mozga razlikuje se od drugih venskih sustava u tijelu jer ne slijedi put povezanih cerebralnih arterija i još važnije, ne posjeduje zaliske. To omogućava dvosmjerni tok krvi, što je ključno za regulaciju intrakranijalnog tlaka (ICP) u odnosu na položaj tijela i cerebralni venski odljev. Ove karakteristike čine cerebralnu vensku cirkulaciju jedinstvenom i pomažu u zaštiti mozga od nekoliko kliničkih stanja (6). Nadalje, venski sustav sastoji se od površinskih vena mozga, koje se nalaze unutar pia mater na površini mozga, i dubokih vena koje odvođe krv iz dubljih struktura mozga. Ove vene se ulijevaju u duralne venske sinuse smještene između periostalnog i meningealnog sloja dure mater, od kojih su superiorni i inferiorni sagitalni sinus te ravni, poprečni i sigmoidni sinus glavni duralni sinusi. Na kraju se sve te vene ulijevaju u unutarnje jugularne vene (IJV) (4,6), a cjelokupna građa cerebralnog venskog sustava shematski je prikazana na Slici 2 (4).



**Slika 2. Shematski prikaz cerebralne venske cirkulacije (modificirano prema referenci 4)**

## 2.2. Regulacija moždane perfuzije

Mozak je organ visokih energetskehtva koji, iako čini samo 2-3% ukupne tjelesne mase, zahtijeva i troši oko 20% raspoloživog kisika i 15% srčanog minutnog volumena (7,8). Visoka metabolička stopa mozga, u kombinaciji s ograničenim zalihama energije, ističe važnost cerebralnog protoka krvi (CBF) za opskrbu tkiva kisikom i hranjivim tvarima potrebnima za njegovu metaboličku aktivnost, ali u isto vrijeme i za uklanjanje različitih staničnih, metaboličkih ili toksičnih nusprodukata (7,9). Važnost kontroliranja CBF-a očituje se u tome da i hipoperfuzija (nedovoljni CBF) i hiperperfuzija (prekomjerni CBF) mogu uzrokovati po život opasne komplikacije i u konačnici oštećenje mozga ako takvo stanje potraje. U prvom slučaju dolazi do ishemijske ozljede, a u drugom do narušavanja krvno-moždane barijere (BBB), što može rezultirati napadajima, glavoboljom, encefalopatijom te ishemijskim i hemoragijskim moždanim udarom (8,10). CBF se definira kao volumen krvi koji protječe po jedinici mase u jedinici vremena u moždanom tkivu i obično se izražava u jedinicama ml krvi/100 g tkiva/min. Normalni prosječni CBF kod odraslih ljudi je otprilike 50 mL/100 g/min, s nižim vrijednostima u bijeloj tvari (oko 20 ml/100 g/min) i višim vrijednostima u sivoj tvari (oko 80 ml /100 g/min) (7,8). Normalne vrijednosti CBF-a i ostalih fizioloških varijabli cerebralne cirkulacije prikazane su u Tablici 1 (4). Cerebralni protok krvi reguliran je složenim sustavom različitih faktora kao što su moždani perfuzijski tlak, moždana metabolička aktivnost, autonomna inervacija, vazodilatatori, lijekovi, a ovdje će poseban

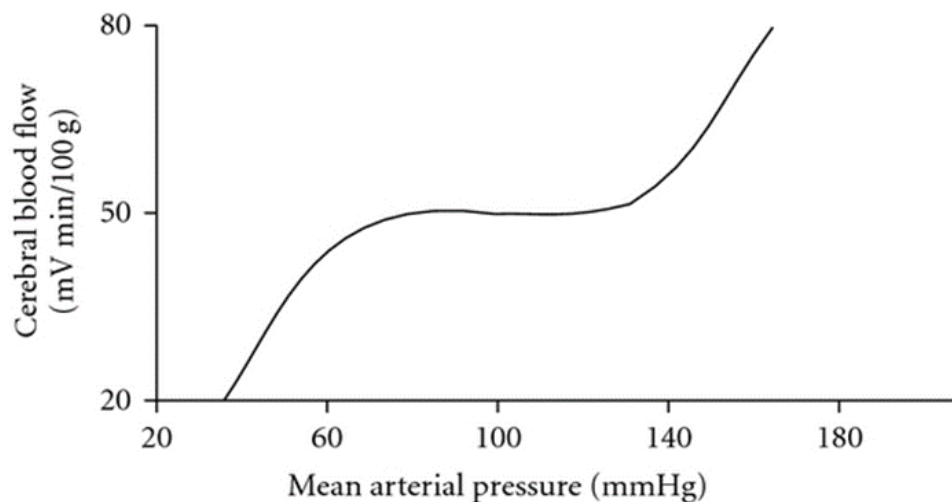
naglasak biti na cerebralnoj autoregulaciji kao ključnom lokalnom regulatornom mehanizmu za održavanje CBF-a relativno konstantnim unutar određenog raspona krvnog tlaka (9).

**Tablica 1. Normalne fiziološke vrijednosti mozga** (modificirano prema referenci 4)

<b>Globalni CBF</b>	<b>45 – 55 mL/100 g/min</b>
<b>Kortikalni CBF (uglavnom siva tvar)</b>	<b>75 – 80 mL/100 g/min</b>
<b>Subkortikalni CBF (uglavnom bijela tvar)</b>	<b>8 – 20 mL/100 g/min</b>
<b>CMRO<sub>2</sub></b>	<b>3 – 3,5 mL/100 g/min</b>
<b>CVR</b>	<b>1,5 – 2,1 mm Hg/100 g/min/mL</b>

### 2.2.1. Cerebralna autoregulacija (CA)

Jedan od najvažnijih mehanizama koji regulira moždani protok krvi je cerebralna autoregulacija. CA je ključan homeostatski proces kojim cerebralne arterije (posebice arteriole) održavaju konstantan protok krvi u mozgu (CBF) unatoč promjenama cerebralnog perfuzijskog tlaka (CPP) (8,9,11,12). CBF je ovisan o cerebralnom perfuzijskom tlaku (CPP) i cerebrovaskularnom otporu (CVR), gdje je CPP jednak razlici između srednjeg arterijskog tlaka (MAP) i intrakranijalnog tlaka (ICP) (formula:  $CPP = MAP - ICP$ ) (10). Stoga se kod zdravih odraslih osoba, mehanizmom autoregulacije, CBF održava na približno 50 mL po 100 g moždanog tkiva u minuti, pod uvjetom da su granice za CPP između 50 i 150 mmHg ili za MAP između 60 i 160 mmHg. Ispod ili iznad tih vrijednosti, autoregulacija više nije održana i CBF se značajno mijenja s CPP-om (11,12), što je i grafički prikazano na Slici 3 (11).



**Slika 3. Krivulja prikaza cerebralne autoregulacije** (modificirano prema referenci 11)

Autoregulacija se postiže regulacijom cerebrovaskularnog otpora (CVR), najefikasnije djelujući na promjer malih cerebralnih arterija i arteriola. U nedostatku CA, porast srednjeg arterijskog tlaka (MAP) uzrokovao bi porast CPP-a i posljedično povećanje protoka krvi u mozgu, čak i ako metabolički zahtjevi mozga ostaju konstantni. Stoga, mehanizam CA se može smatrati mehanizmom negativne povratne sprege koji se suprotstavlja povećanju MAP-a sužavanjem radijusa krvne žile (čime se povećava vaskularni otpor prema protoku) i tako u konačnici osigurava povratak CBF-a na početnu razinu. Nasuprot tome, u slučaju smanjenja MAP-a koji onda ima utjecaj na smanjenje CBF-a, regulatorni mehanizam uzrokuje širenje promjera žile kako bi se osigurao ponovni povratak CBF na normalnu razinu. Opisane reakcije cerebrovaskularnog sustava na promjenu MAP-a pojavljuju se kada CA funkcionira ispravno, no u slučajevima određenih patoloških stanja kada je autoregulacija narušena, CBF više ili manje pasivno prati promjene MAP-a (ovisno o stupnju narušenosti) (8,12).

Kroz autoregulaciju, čak i kratkotrajne oscilacije u cerebralnom perfuzijskom tlaku uzrokuju prilagodbe u vaskularnoj rezistenciji kako bi se održao stabilan moždani metabolizam (9). Postoje tri glavna mehanizma koja doprinose moždanoj autoregulaciji: metabolička, miogena i neurogena regulacija. Metabolički mehanizam podrazumijeva ravnotežu između zahtjeva metabolizma mozga i opskrbe tkiva kisikom putem cerebralnog protoka. Regulacija se provodi putem oslobađanja vazoaktivnih tvari (primjerice adenoizina) kao odgovora na promjenu u koncentracijama  $O_2$  i  $CO_2$ . Nadalje, u miogenom mehanizmu dolazi do odgovora glatkih mišićnih stanica krvnih žila na promjenu transmuralnog tlaka kroz depolarizaciju membrane arterija, što rezultira promjenama u koncentraciji  $Ca^{2+}$  i posljedično kontrakciji ili dilataciji krvnih žila. Zadnji, neurogeni mehanizam, podrazumijeva da perivaskularni neuroni imaju autoregulacijske učinke na arteriole mozga. Sveukupno gledajući, bez obzira koji je mehanizam odgovoran ili prevladavajući, CA je posredovana oslobađanjem kemijskih medijatora kojima je potrebno određeno vrijeme za regulaciju CVR-a i vraćanje CBF-a na izvornu vrijednost. (8,9)

Zaključno, CA se može procjenjivati statičkim i dinamičkim metodama. Statička autoregulacija mjeri stacionarne odnose između CBF-a i MAP-a, dok dinamička autoregulacija procjenjuje brze promjene u CBF-u kao odgovor na promjene u MAP-u. Statička autoregulacija oslanja se na dulje vremenske intervale za mjerenje (10 minuta ili više) gdje dobivene vrijednosti predstavljaju prosjek CBF-a i MAP-a tijekom tog razdoblja. Ovaj pristup bio je posljedica činjenice da povijesno gledano, mjerenje CBF-a kod ljudi je zahtijevalo najmanje 10 minuta za izvođenje. S druge strane, dinamička autoregulacija koristi

tehnike visoke vremenske rezolucije za mjerenje trenutnih i brzih promjena u CBF-u koje se događaju u sekundi. Stoga je ovaj princip omogućio da se mjerenjem brzih promjena u MAP-u uoči mnogo veća varijabilnost u CBF-u, za razliku od dotadašnjeg koncepta statičke autoregulacije (7,12).

### **2.3. Metabolički zahtjevi mozga za kisikom**

Cerebralni metabolizam i protok krvi imaju ključnu ulogu u održavanju funkcionalnog stanja mozga zbog njegove visoke energetske potrošnje. Metabolizam mozga strogo ovisi o kisiku i glukozu, no zbog nemogućnosti pohrane, sva se energija mora osigurati preko CBF-a, koji stoga mora biti precizno reguliran kako bi se izbjegla hipoperfuzija tkiva i, u konačnici, ishemija mozga (13). Neurološke radiološke metode, kao što su PET skeniranje i MR spektroskopija pružaju statičke informacije o metabolizmu mozga, dok metoda cerebralne mikrodijalize (CM) omogućava dinamično i kontinuirano praćenje cerebralnog metabolizma, i sve to neposredno uz pacijentov krevet (14).

Iako su mnogi aspekti cerebralnog metabolizma zajednički s metabolizmom u drugim tkivima i organima tijela, postoje određene specifičnosti koje je važno istaknuti. Prvenstveno, mozak ima najveći energetske zahtjev po masi tkiva od bilo kojeg organa u tijelu (15,16). Iako masa mozga iznosi samo 2% ukupne tjelesne mase, odrasli mozak prima 15% srčanog minutnog volumena, troši 20% udahnutog kisika i iskorištava 20% ukupne energije koju tijelo proizvodi u mirovanju. U djece, mozak troši čak 50% energije tijela (8,13,15,16). Dakle, u stanju mirovanja, metabolizam mozga je po jedinici mase tkiva otprilike 7,5 puta veći od prosječnog metabolizma u tkivima izvan živčanog sustava. Većina se ovog povećanog metabolizma mozga odnosi na neurone, gdje se iskorištava za prijenos iona kroz njihove membrane, uglavnom za transport natrijevih i kalcijevih iona izvan stanične membrane neurona te kalijevih iona unutra, ispunjavajući tako funkcije održavanja i obnavljanja ionskih gradijenata preko stanične membrane i provođenja akcijskog potencijala. Stoga se, tijekom razdoblja opsežne moždane aktivnosti, metabolizam neurona može povećati čak 100 do 150% (15). Ostatak energetske potrošnje odnosi se na sintezu neurotransmitera i različitih molekula za stanične procese, sinaptičku aktivnost, aksonalni transport, a svi ovi energetske procesi zahtijevaju da mozak ima pouzdane mehanizme za osiguranje da opskrba bude usklađena s potrebama, odnosno razinom neuronske aktivnosti (16).

Nadalje, još jedna specifičnost cerebralnog metabolizma je ta, da za razliku od većine tkiva u tijelu koja mogu preživjeti nekoliko minuta bez kisika zahvaljujući anaerobnom metabolizmu pomoću kojeg se oslobađa energija djelomičnom razgradnjom glukoze i glikogena bez njihova vezanja s kisikom, mozak nema mogućnost za značajniji anaerobni metabolizam. Jedan je od razloga taj da, zbog intenzivnih metaboličkih potreba neurona, većina živčanih procesa ovisi o dopremi kisika svake sekunde iz krvi (15). Upravo su zbog te ograničene sposobnosti neurona za anaerobni metabolizam, gdje je pokazano da u mirovanju i do 92% adenozin trifosfata (ATP) u mozgu nastaje oksidativnim metabolizmom glukoze, kisik i kontinuirani CBF nužni za pravilno funkcioniranje mozga (8). Također, kao što je kisik nužan za metabolizam mozga, tako je i glukoza nezamjenjiv supstrat za dobivanje energije. Naime, u normalnim uvjetima mozak dobiva gotovu svu energiju iz glukoze u krvi (15). Iako se u nekim abnormalnim uvjetima mogu koristiti alternativni izvori energije kao što su ketonska tijela i laktat, samo aerobna upotreba glukoze može mozgu osigurati dovoljnu količinu energiju za održavanje normalne funkcije i strukture. Važnost glukoze očituje se u tome što je njen nedostatak brzo praćen poremećajima cerebralne funkcije u vidu promjena mentalnog stanja koje se kreću od blagih, subjektivnih senzoričkih poremećaja pa sve do kome, ovisno o stupnju i trajanju hipoglikemije (17). Što se tiče same dostave kisika i glukoze do mozga, opskrba kisikom se oslanja na hemoglobin i gradijent parcijalnog tlaka kisika između kapilarne krvi i tkiva, dok je cerebralni unos glukoze posredovan transporterima glukoze 1 (GLUT1) i glukoze 3 (GLUT3) (16). Promatrajući sve čimbenike zajedno, jasno je vidljivo zašto iznenadni prekid protoka krvi u mozgu ili iznenadno pomanjkanje kisika u mozgu može uzrokovati nesvjesticu za svega 5 do 10 sekundi (15), stoga je vrlo važna stroga kontrola i regulacija CBF-a, količine kisika i glukoze u mozgu kako bi se zadovoljile ogromne metaboličke potrebe mozga i samim time normalna cerebralna funkcija.



### **3. PATOFIZIOLOGIJA ISHEMIJE MOZGA**

Mozak je organ posebno osjetljiv na ishemiju. Potpuni prekid dotoka krvi u mozak tijekom samo 5 minuta izaziva smrt osjetljivijih neurona u nekoliko regija mozga, dok je s druge strane za smrt srčanih miocita ili bubrežnih stanica potrebno otprilike 20 – 40 minuta dugo razdoblje ishemije (18). Izrazita osjetljivost na ishemiju proizlazi iz visoke metaboličke stope mozga i činjenice da mozak energiju obično dobiva iz oksidativnog metabolizma glukoze, a budući da su zalihe glukoze u mozgu zanemarive, u situacijama kada CBF postane ozbiljnije i/ili dugotrajnije vrijeme smanjen, dolazi do nedostatka kisika i glukoze koji pokreće čitav niz mehanizama odgovornih za reverzibilni gubitak stanične funkcije i za ireverzibilnu smrt neurona (18–20). Ishemijski incidenti mogu biti fokalni ili globalni, kao i prolazni i praćeni reperfuzijom ili praktički trajni. Ovisno o tome koliko rano je reperfuzija započela, metabolička i ionska homeostaza može se vratiti i funkcija stanica može biti ponovno održana. Također, važno je naglasiti kako uz stanja gdje dolazi do ishemije u smislu primarne ozljede, kao što su moždani udar ili tijekom srčanog zastoja, sama ishemija može isto tako doprinijeti sekundarnoj ozljedi mozga u slučaju masivnih lezija, krvarenja ili traume (18,20).

#### **3.1. Kritični pragovi za ishemiju mozga**

Mozak ima visoke energetske zahtjeve, a vrlo ograničenu sposobnost pohrane i stvaranja rezervi energije, stoga je iznimno osjetljiv na prekid opskrbe supstratima, odnosno kisikom i glukozom. U normalnim uvjetima, globalni cerebralni protok krvi (CBF) održava se na približno 50 mL/100 g/min. Međutim, kada se CBF smanjuje, smanjuje se i dostava kisika do moždanog tkiva, pa neuronska funkcija počinje progresivno opadati. Važno je istaknuti kako postoji značajna rezerva ispod normalnih razina CBF-a u kojoj se znakovi ishemije još uvijek ne mogu primijetiti (4,7). Znakovi ishemije na elektroencefalogramu (EEG) postaju vidljivi tek kada CBF padne na približno 20 mL/100 g/min. Na razini CBF-a od oko 15 mL/100 g/min, kortikalni EEG postaje izoelektričan, no tek kada CBF padne na približno 6 do 10 mL/100 g/min, ubrzo postanu uočljivi znakovi potencijalno nepovratnog zatajivanja membrane, kao što su povećana ekstracelularna koncentracija kalija i gubitak direktnog kortikalnog odgovora. Kako CBF opada unutar raspona između 15 i 10 mL/100 g/min, dolazi do progresivnog gubitka opskrbe energijom, što na kraju dovodi do zatajivanja membrane i smrti neurona u vremenskom okviru koji može trajati satima, a ne minutama (21). Područja

mozga unutar ovog raspona CBF-a (6 – 15 mL/100 g/min) obuhvaćaju moždano tkivo u kojem je disfunkcija neurona privremeno reverzibilna i nije još došlo do nepovratnog oštećenja, ali će doći do smrti neurona ako se protok ne obnovi. Takve regije mozga nazivaju se ishemijska penumbra i tkivo unutar njih može odumrijeti ili se oporaviti, ovisno o brzini i opsegu obnove CBF-a. Ovaj koncept je izrazito važan jer otvara mogućnost takozvanog terapijskog vremenskog prozora unutar kojeg određene terapijske intervencije, s ciljem obnove cerebralnog protoka ili zaštite neurona od ishemijskog oštećenja, mogu spriječiti neposrednu staničnu smrt i apoptozu neurona (4,19).

### **3.2. Globalna i fokalna ishemija**

Ishemija se definira kao smanjenje cerebralnog protoka krvi (CBF) do kritičnog praga koji uzrokuje oštećenje mozga, uključujući cijeli mozak ili točno određenu regiju (22). Ishemija stoga može biti globalna ili fokalna; primjer kada može doći do globalne ishemije je srčani zastoj, dok s druge strane uzrok fokalne ishemije može biti lokalizirani moždani udar. Iako su mehanizmi oštećenja neurona slični kod oba tipa ishemije, ipak postoje određene važne razlike između njih (23).

Fokalna cerebralna ishemija podrazumijeva smanjenje regionalnog CBF-a u specifičnom vaskularnom području i obično se klinički susreće kao ishemijski moždani udar (22). Kod ovog tipa ishemije razlikujemo tri različita područja. Prvo područje, ishemijska jezgra, ne prima protok krvi i reagira na isti način kao globalno ishemijsko tkivo. Drugo područje, zvano ishemijska penumbra, prima kolateralni protok i djelomično je ishemično. Treće područje je normalno perfundirano. Ako ishemijski napad traje dugo, neuroni u penumbri umiru, čime se područje infarkta, odnosno ishemijske jezgre povećava. Nasuprot tome, ukoliko se poveća kolateralni protok krvi ili ako se pravovremeno uspostavi reperfuzija otvaranjem blokirane žile, određeni dio neurona u području penumbre može „preživjeti“ i povratiti normalnu funkciju. Stoga histopatološki ishod nakon fokalne ishemije uglavnom ovisi o težini i trajanju ishemijskog razdoblja (22,23).

S druge strane, globalna cerebralna ishemija podrazumijeva smanjenje CBF-a u cijelom mozgu, a klinički se susreće kao posljedica srčanog zastoja (22). Kod ovog tipa ishemije, obnova cirkulacije je kritična i samo veoma kratak period ishemije (reda nekoliko minuta) može omogućiti oporavak funkcije neurona i glija stanica. Ovdje je važno naglasiti kako reperfuzija, iako obnavlja CBF, može dovesti do sekundarne ozljede mozga uzrokovane

priljevom neutrofila i povećanjem reaktivnih kisikovih spojeva (ROS) koji potom, aktivacijom čitave kaskade događaja, mogu dovesti do stanične smrti (22,23). Nadalje, selektivno neurološko oštećenje nakon globalne ishemije uglavnom je posljedica različite osjetljivosti određenih neurona i regija mozga na ishemične uvjete. Za primjer toga može se uzeti hipokampus, područje mozga koje je izrazito osjetljivo na ishemijsko oštećenje, pa je stoga gubitak sposobnosti učenja i pamćenja čest nakon globalne ishemije i hipoksije (23).

### **3.3. Mehanizmi cerebralne ishemije**

Iako točni stanični procesi ishemije i infarkta nisu u potpunosti opisani kod ljudi, smatra se kako postoje četiri glavna preklapajuća mehanizma koji se odvijaju: ekscitotoksičnost, depolarizacija, upala i stanična smrt (u obliku apoptoze ili nekroze). Ekscitotoksičnost i depolarizacija su procesi koji se događaju unutar minuta i sati od ishemijskog napada, dok se upala i apoptoza događaju unutar sati i dana. Klinička važnost ovih različitih mehanizama leži u potencijalu za dizajniranje terapija koje djeluju na točno određenim razinama staničnih procesa, čime se sprječava ili odgađa oštećenje neurona i povećava mogućnost oporavka, odnosno neuroprotekcije. Sažetak osnovnih principa ovih mehanizama nalazi se u Tablici 2 (19).

Smatra se kako je središnji događaj koji izaziva oštećenje zbog ishemije smanjena proizvodnja energije uzrokovana blokadom oksidativne fosforilacije. Taj energetski deficit rezultiran je smanjenom razinom ATP-a potrebnog za održavanje normalnog ionskog gradijenta membrane. Aktivnost ATP-ovisnih ionskih pumpi je smanjena, pa se unutarstanične koncentracije natrija ( $\text{Na}^+$ ) i kalcija ( $\text{Ca}^{2+}$ ) povećavaju, dok se unutarstanične razine kalija ( $\text{K}^+$ ) smanjuju. Ove ionske promjene uzrokuju depolarizaciju neurona i otpuštanje velike količine ekscitatornih neurotransmitera, posebno glutamata. Visoke razine glutamata dodatno depolariziraju neurone, a aktivacijom svojih receptora, glutamat doprinosi ulasku  $\text{Na}^+$  i  $\text{Ca}^{2+}$  u stanicu, što pokreće dodatne štetne puteve, ponajprije poticanjem oslobađanja  $\text{Ca}^{2+}$  iz unutarstaničnih skladišta koji onda pokreće druge biokemijske procese. Ionski unos popraćen je unosom vode, te dolazi do oticanja neurona i stvaranja edema, ubrzo nakon depolarizacije membrane. Ozljeda nastala zbog viška glutamata naziva se ekscitotoksičnost i uzrokovana je aktivacijom glutamatnih receptora i popratnim ionskim i biokemijskim promjenama (4,19,23).

Nadalje, unutarstanično povećanje sekundarnog glasnika kalcija pokreće niz štetnih citoplazmatskih i nuklearnih događaja koji dovode do ishemijskog oštećenja. Aktiviraju se proteolitički enzimi, koji razgrađuju citoskeletne proteine kao što su aktin i spektrin. Također, aktivirani ciklooksigenazni i fosfolipazni enzimi stvaraju slobodne radikale koji nadmašuju endogene mehanizme za uklanjanje slobodnih radikala i uzrokuju peroksidaciju lipida i oštećenje membrana, kao i pokretanje upale i apoptoze (19). Također, povećana razina kalcijevih iona u citosolu i slobodni radikali pokreću ekspresiju niza proupalnih gena, što potiče ishemijskom zahvaćene neurone na proizvodnju upalnih medijatora kao što su interleukin-1b, faktor nekroze tumora i faktor aktivacije trombocita. Ekspresija adhezijskih molekula u cerebralnoj vaskulaturi je isto tako inducirana, a sve to zajedno rezultira razgradnjom krvno-moždane barijere (BBB), stvaranjem edema te daljnjim ishemijskim oštećenjem (19,22).

Zaključno, istraživanja su pokazala da cerebralna ishemija rezultira dvama glavnim procesima koji dovode do smrti neurona, a to su apoptoza i nekroza. Svaki proces ima karakteristične morfološke i molekularne značajke, a razlika između njih temelji se na morfološkim nalazima na elektronskoj mikroskopiji (22). Apoptoza, ili programirana stanična smrt, je proces koji je uvjetovan proizvodnjom, aktivacijom i djelovanjem kaspaza, enzima za cijepanje proteina koji razgrađuju citoskeletne proteine i enzime odgovorne za stanični popravak. Za razliku od nekroze, stanica umire bez raspadanja i nema aktivacije imunoloških odgovora s potencijalom za pretjerano oštećenje i ozljedu okolnog tkiva. Također, važna je nakon manjeg ishemijskog oštećenja, stoga se apoptotični neuroni obično nalaze u području penumbre (za razliku od neurona u jezgri koji su nekrotični). S druge strane, nekroza je proces koji nije „reguliran ili programiran“ te se obično opaža kao posljedica teške cerebralne ishemije. Karakterizirana je poremećajem stanične homeostaze zbog nedostatka energije uslijed teškog oštećenja mitohondrija, što dovodi do oticanja stanica, lize membrane, aktivacije imunološkog odgovora i upale, vaskularnog oštećenja i stvaranja edema (19,22,23).

**Tablica 2. Sažetak glavnih mehanizama cerebralne ishemije (modificirano prema referenci 19)**

<b>MEHANIZAM</b>	<b>DOGAĐAJI</b>
<b>Ekscitotoksičnost</b>	Kao rezultat poremećene proizvodnje energije uzrokovane blokadom oksidativne fosforilacije, dolazi do depolarizacije membrane i posljedično štetne aktivnosti sekundarnih glasnika.
<b>Depolarizacija</b>	Lokalna depolarizacija uzrokovana fokalnom hipoksijom dodatno narušava već ugroženi metabolizam u penumbri i tako proširuje područje ishemijskog oštećenja.
<b>Upala</b>	Dolazi do ozljede tkiva posredovane enzimskim (proteaze i kolagenaze), staničnim (neutrofili i makrofagi) i vaskularnim procesima.
<b>Apoptoza</b>	Programirana stanična smrt posredovana enzimima kaspazama.

## **4. METODE MONITORIRANJA OKSIGENACIJE I PERFUZIJE MOZGA**

### **4.1. Monitoring moždane perfuzije**

Monitoriranje moždane perfuzije ključno je za razumijevanje i brigu o različitim neurološkim stanjima pacijenata, posebno u onih s akutnom ozljedom mozga. Metabolička funkcija mozga ovisi isključivo o kisiku i glukozi, a budući da ih nije sposoban pohraniti, sva se energija osigurava putem protoka krvi, koji stoga mora biti strogo kontroliran kako bi se izbjegla hipoperfuzija i u konačnici ishemija te kako bi se omogućila pravovremena i precizna klinička intervencija (13).

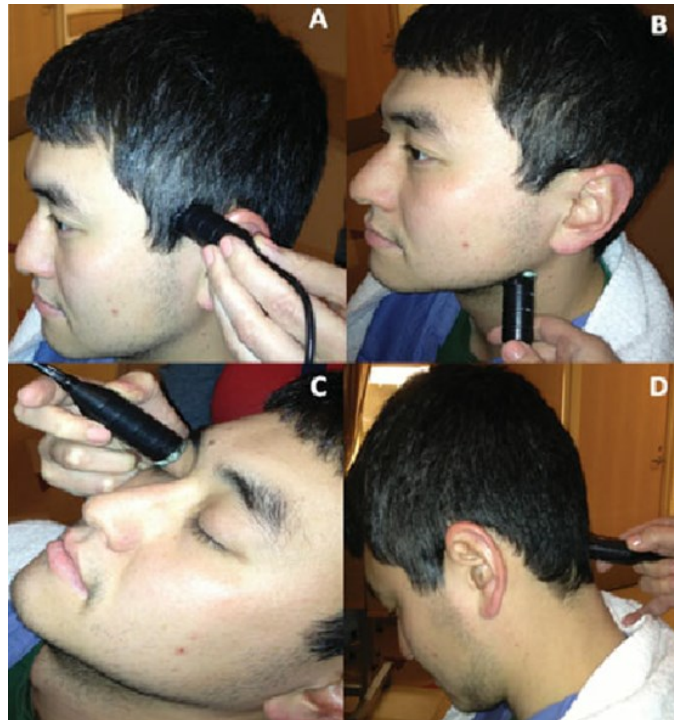
Napredak u tehnologiji i računalnim znanostima omogućio je razvoj različitih neuroloških slikovnih tehnika koje mogu precizno procijeniti cerebralni protok krvi (CBF), kao što su pozitronska emisijska tomografija (PET), perfuzijska računalna tomografija (CT), magnetska rezonancija (MRI). Ove tehnike mogu biti vrlo učinkovite u pružanju hemodinamskih (uključujući cerebralni protok krvi) i metaboličkih informacija o više promatranih moždanih regija od interesa te se stoga često primjenjuju u kliničkoj praksi. (13,14,24) Međutim, postoje i određena ograničenja i nedostaci koje treba razmotriti. Prvenstveno, cerebralni protok krvi je dinamičan proces, a ove metode pružaju trenutni uvid u CBF u određenom vremenskom trenutku kada se one izvode. Također, još jedan zajednički nedostatak je taj što se pacijenti u kritičnom stanju trebaju transportirati s intenzivne njege na radiološki odjel, što svakako nosi sa sobom rizik od komplikacija i opasnosti za pacijente (13,24).

Zbog ovih ograničenja, postoji potreba za nadopunom ovih metoda kontinuiranim praćenjem CBF-a uz krevet pacijenta, u cilju dobivanja sveobuhvatnije slike o stanju cerebralne perfuzije. U današnje vrijeme, dostupne su dvije metode za neprekidno procjenjivanje protoka krvi u mozgu, a to su transkranijalni Doppler ultrazvuk (TCD) i termalna difuzijska metoda (TDF) koja, iako je invazivna i pruža informacije samo za fokusirano područje mozga, zbog svoje mogućnosti pružanja kontinuiranih informacija o CBF-u, ima veliki potencijal za kliničku primjenu kao i TCD (14,25).

#### **4.1.1. Transkranijalni Doppler ultrazvuk (TCD)**

Transkranijalni Doppler ultrazvuk (TCD) jednostavna je, neinvazivna tehnika koja omogućava uvid u protok krvi u intracerebralnim žilama u stvarnom vremenu, dodajući tako fiziološke podatke strukturnom snimanju. TCD je relativno pristupačan, može se provoditi uz krevet pacijenta i omogućuje praćenje kako u hitnim slučajevima, tako i kontinuirano kroz dulja vremenska razdoblja, a sve to sa sposobnošću visoke vremenske rezolucije. Sve to ga čini izvrsnom opcijom za proučavanje dinamičkih odgovora cerebrovaskularnog sustava (26). Ova metoda temelji se na Dopplerovom efektu, pri kojem se ultrazvučni valovi reflektiraju od pokretnih objekata poput eritrocita. Kada se valovi reflektiraju od objekta koji se približava sondi, njihova frekvencija raste, dok pri refleksiji od objekta koji se udaljava, frekvencija pada (27). Razlika u frekvenciji između emitiranih i reflektiranih valova, poznata i kao Dopplerov pomak frekvencije, izravno je proporcionalna brzini kretanja crvenih krvnih stanica (odnosno brzini protoka krvi) (28). Ovaj princip omogućuje mjerenje brzine CBF-a u velikim krvnim žilama mozga, gdje eritrociti služe kao pokretni objekti prema ili od sonde (27).

TCD koristi nisko-frekventnu ultrazvučnu sondu (oko 2 MHz) koja se postavlja preko odgovarajućeg takozvanog „akustičkog prozora“, mjesta na lubanji kroz koje ultrazvučni valovi mogu relativno neometano prolaziti zbog tanje kosti. Općenito govoreći, opisana su četiri glavna akustička prozora: transtemporalni, transorbitalni, submandibularni i subokcipitalni prozor, a prikazani su na Slici 4 (28). Iako svaki prozor ima specifične prednosti i indikacije za različite arterije, u praksi se najčešće koristi transtemporalni prozor, kroz koji se mogu analizirati brzine protoka krvi kroz srednju (MCA), prednju (ACA) i stražnju (PCA) cerebralnu arteriju (28). CBF se obično istražuje kroz srednju cerebralnu arteriju (MCA) jer je protok u ovoj arteriji manje podložan promjenama sistoličkog krvnog tlaka, razinama PaCO<sub>2</sub> (parcijalni tlak ugljikovog dioksida u arteriji) te učincima vazoaktivnih ili sedativnih lijekova. To pomaže smanjiti jedan od potencijalno glavnih izvora nepravilnosti, a to je varijacija u promjeru ispitivane krvne žile (13).



**Slika 4. Prikaz četiri akustička prozora koji se koriste pri pregledu TCD-om: :** transtemporalni (A), submandibularni (B), transorbitalni (C), subokcipitalni prozor (D) (modificirano prema referenci 28)

Transkranijalni Doppler prvenstveno se koristi za otkrivanje vazospazma kod subarahnoidalnog krvarenja (SAH) i time doprinosi identifikaciji pacijenata s rizikom od odgođene ishemije (14). Pouzdaniji je za procjenu prednje cirkulacije, a srednja brzina protoka u MCA veća od 200 cm/s visoko je indikativna za klinički značajan vazospazam (29). Međutim, povećana brzina protoka može ukazivati na vazospazam (smanjen promjer) ili hiperemiju (povećan protok). Za razlikovanje ovih dvaju stanja koristi se Lindegaardov omjer (LR), koji predstavlja omjer najveće brzine protoka u MCA i najveće brzine protoka u ekstrakranijalnom dijelu unutarnje karotidne arterije. U uvjetima povećane brzine protoka, vrijednosti  $LR < 3$  smatraju se hiperemijom,  $LR$  između 3 i 6 smatra se blagim do umjerenim vazospazmom, dok  $LR > 6$  podrazumijeva teški vazospazam (14,30). Osim za otkrivanje vazospazma kod SAH-a, TCD se može koristiti uz niz drugih testova za kliničku dijagnostiku mnogih cerebrovaskularnih poremećaja. Primjerice, primjenjuje se kod akutnog ishemijskog moždanog udara, vazospazma, traumatske ozljede mozga i cerebralne mikroembolizacije. Također, TCD je vrlo koristan za otkrivanje kolateralnog protoka, za intraoperativno praćenje cerebralne perfuzije, može biti indirektni pokazatelj povišenog ICP-a, a pomaže i u



upravljanju cerebrovaskularnim aterosklerotskim bolestima. Nadalje, kod djece s anemijom srpastih stanica, koja su u riziku od moždanog udara, TCD omogućava ranu detekciju i pravovremeno liječenje transfuzijom krvi. Osim toga, ova metoda ima i značajnu ulogu u potvrđivanju moždane smrti. S druge strane, TCD je našao i svoje mjesto u istraživačkom okruženju, gdje se koristi za proučavanje cerebralne autoregulacije, vaskularne reaktivnosti na CO<sub>2</sub> i različitih neurovaskularnih spojeva u zdrave i bolesne populacije. Dublje razumijevanje ovih fizioloških procesa može dovesti do novih terapijskih ciljeva u liječenju akutnog ishemijskog moždanog udara, vazospazma, traumatskih ozljeda mozga i demencije, gdje su trenutno kliničke intervencije najviše ograničene (26,28,31).

Jedna od glavnih prednosti TCD-a je da pruža brze, neinvazivne mjere cerebrovaskularne funkcije u stvarnom vremenu. Fiziološki podaci dobiveni ovim mjerenjima nadopunjuju strukturalne podatke dobivene različitim trenutno dostupnim tehnikama vaskularnog snimanja. TCD se brzo razvija od jednostavnog neinvazivnog dijagnostičkog alata do metode snimanja sa širokim spektrom kliničkih primjena, a s obzirom na praktičnost i brojne mogućnosti koje ova metoda pruža, očekuje se da će se klinička i istraživačka primjena samo nastaviti povećavati i u mnogim drugim cerebrovaskularnim poremećajima (26,28). Međutim, TCD ima i određena ograničenja koja trenutno sprječavaju još širu njegovu primjenu. Prvenstveno, tehnika je visoko ovisna o operatoru, jer zahtijeva stručnost i detaljno trodimenzionalno poznavanje cerebrovaskularne anatomije. Također, otprilike 10 – 15% pacijenata ima neadekvatne akustičke prozore kroz temporalnu kost. Ovo se najčešće zamjećuje kod Afroamerikanaca, Azijata i žena starije dobi, a povezano je s debljinom i poroznošću temporalne kosti koja smanjuje prijenos ultrazvučne energije (26,31).

#### **4.1.2. Thermal diffusion flowmetry (TDF)**

Termalna difuzijska metoda (TDF) predstavlja inovativnu tehniku koja omogućava kontinuirano i u stvarnom vremenu mjerenje apsolutnog cerebralnog krvnog protoka (CBF). Ova metoda ima velik potencijal za sve širu primjenu u kliničkoj praksi, osobito kod pacijenata s teškim akutnim neurološkim ozljedama (primjerice TBI), jer pruža mogućnost ranog otkrivanja moždanog tkiva zahvaćenog ishemijom i time sprječavanje sekundarnih ozljeda mozga (32). Za razliku od tradicionalnih radiografskih metoda, kao što su PET i CT, koje omogućavaju samo trenutačne procjene i mogu biti neprikladne za nestabilne pacijente

kojima transport radi snimanja predstavlja rizik, TDF omogućava kontinuirano praćenje i gotovo trenutna mjerenja (1-2 sekunde) (27,32).

Princip rada TDF-a temelji se na korištenju dva senzora, u ovom slučaju termistora, koji su smješteni u blizini, pri čemu se jedan senzor zagrijava (aktivni termistor), a drugi (pasivni termistor) mjeri osnovnu temperaturu okolnog tkiva. Razlika u temperaturi između ovih senzora obrnuto je proporcionalna toplinskoj vodljivosti moždanog tkiva između senzora (13,27). Sonde korištene u TDF-u, građene od već spomenutih senzora, debljine su oko 1 mm te se postavljaju na kortikalnu površinu od interesa ili izravno u moždani parenhim (27,32). Izmjerena temperaturna razlika između senzora odražava prijenos topline te se pretvara u kvantificirane vrijednosti regionalnog protoka krvi u mozgu, izražene u mL/100 g/min (24). Manja temperaturna razlika ukazuje na veći protok, i obrnuto, stoga se vrijednosti CBF-a mogu dobiti jednostavnim izračunom (13).

Ova metoda nudi značajne prednosti u praćenju CBF-a, posebno kod pacijenata s akutnim neurološkim stanjima. Jednostavna je i učinkovita u pružanju stvarnih vremenskih i kontinuiranih informacija o stanju CBF-a. Ta sposobnost kontinuiranog mjerenja pruža mogućnost ranog otkrivanja ishemijskih promjena i samim time brze intervencije radi sprječavanja daljnjih oštećenja (13). Također, regionalni protok krvi u mozgu, mjeren ovom metodom, pokazuje dobru povezanost s mjerenjima oksigenacije u moždanom tkivu. Iako je dostupan ograničen broj istraživanja, postoje dokazi koji ukazuju na povezanost između abnormalnosti u regionalnom protoku utvrđenih pomoću TDF-a i intrakranijalne hipertenzije te lošijih funkcionalnih ishoda za pacijente. Međutim, tu je potrebno naglasiti kako su potrebna daljnja istraživanja prije nego što TDF može postati široko primjenjiv u kliničkoj praksi (24). S druge strane, ova tehnika ima i određene nedostatke. Postavljanje sonde sa sobom nosi rizik od komplikacija kao što su oštećenje tkiva, krvarenje ili infekcija. Nadalje, intenzivna operativna svjetla, pozicioniranje sonde iznad krvne žile ili hematoma, pokreti te febrilnost pacijenta mogu uzrokovati nepravilnosti u mjerenju i analizi CBF-a (13,27).

Uzevši sve u obzir, TDF predstavlja obećavajuću opciju za kontinuirano praćenje regionalnog cerebralnog protoka kod pacijenata s težim neurološkim stanjima. Ova metoda omogućuje brzo mjerenje apsolutnih vrijednosti CBF-a, a time pruža mogućnosti rane intervencije s ciljem smanjenja rizika od dodatnih oštećenja mozga. No, TDF se trenutno smatra eksperimentalnom opcijom jer su potrebna daljnja istraživanja i evaluacije kako bi ova metoda postala standard primjene u široj kliničkoj praksi (32).

## 4.2. Monitoring oksigenacije mozga

Osiguravanje adekvatne opskrbe mozga kisikom prema metaboličkim potrebama ključno je u zbrinjavanju pacijenata s akutnim ozljedama mozga u Jedinici intenzivnog liječenja (JIL). Ovo je posebno važno za pacijente s traumatskom ozljedom mozga (TBI), intracerebralnim (ICH) ili subarahnoidalnim krvarenjem (SAH), kao i tijekom perioperativnog zbrinjavanja u neurokirurgiji, kardiokirurgiji i vaskularnoj kirurgiji. Ovi pacijenti su pod visokim rizikom od sekundarnih ozljeda mozga zbog hipoksije i ishemije (33), stoga je procjena oksigenacije tkiva ključna za nadzor pacijenata u intenzivnoj njezi jer hipoksija, definirana kao smanjenje oksigenacije tkiva ispod razine potrebne za održavanje staničnih funkcija i metabolizma, može dovesti do značajnog pogoršanja stanja pacijenta (34). Također, mozak je visoko ovisan o kisiku, stoga je svrha praćenja oksigenacije identificirati ishemiju u ranoj fazi kako bi se na vrijeme mogle poduzeti odgovarajuće intervencije. Kada opskrba kisikom postane manja od potrošnje, najprije dolazi do povećanja ekstrakcije kisika, što rezultira padom razine kisika u venskoj krvi, a kada opskrba padne ispod kritične razine, nastupa ishemija (27).

Nedostatak praćenja zasićenosti krvi kisikom može dovesti do ozbiljnih posljedica za moždano tkivo i funkciju. Ako je opskrba krvlju i kisikom potpuno prekinuta, osoba može izgubiti svijest u roku 8 do 15 sekundi, a nakon 6 do 10 minuta anoksični uvjeti mogu uzrokovati ireverzibilna oštećenja mozga. Zbog toga je neophodna učinkovita metoda za praćenje zasićenosti krvi kisikom u mozgu tijekom kirurških postupaka i postoperativnog razdoblja kako bi se zaštitila cerebralna funkcija i poboljšala kognitivna funkcija nakon operacije (35), ali i kako bi se smanjila mogućnost sekundarne ozljede mozga.

Dostupne metode monitoriranja mogu se podijeliti na neinvazivne i invazivne tehnike (33). Neinvazivna tehnika koja se trenutno koristi je bliska infracrvena spektroskopija (NIRS), dok invazivne metode uključuju praćenje jugularne venske saturacije kisikom ( $SjvO_2$ ) i parcijalnog tlaka kisika u moždanom tkivu ( $PbtO_2$ ). Svaka od ovih metoda temelji se na različitim tehnikama te ima svoje prednosti i nedostatke (opisane u Tablici 3), kao i specifične kliničke primjene (33,34,36).

**Tablica 3. Prednosti i nedostaci metoda za monitoring oksigenacije mozga (modificirano prema referencama 35, 36, 39)**

<b>METODA</b>	<b>PREDNOSTI</b>	<b>NEDOSTACI</b>
<b>SjvO<sub>2</sub></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procjena globalne oksigenacije</li> <li>• Mjerenje u stvarnom vremenu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Invazivna procedura ( rizik od hematoma, probijanja karotide i venske tromboze tijekom produljenog praćenja)</li> <li>• Nije osjetljivo na regionalnu ishemiju</li> <li>• Pretpostavlja stabilnost CMRO<sub>2</sub> za zaključivanje promjena CBF-a</li> </ul>
<b>PbtO<sub>2</sub></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fokalni monitor omogućuje selektivno praćenje kritično prokrvljenih tkiva</li> <li>• Mjerenje u stvarnom vremenu</li> <li>• Najefikasnija metoda otkrivanja cerebralne ishemije uz krevet pacijenta</li> <li>• Relativno sigurna metoda s niskom stopom hematoma (&lt;2%, obično mali i klinički neznčajni)</li> <li>• Nema prijavljenih infekcija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fokalni monitor - položaj sonde je ključan</li> <li>• Može propustiti važnu patologiju udaljenu od mjesta praćenja</li> <li>• Invazivna procedura</li> <li>• Potrebno jednosatno prilagođavanje, pa rane hipoksične/ishemijske epizode mogu proći nezapaženo</li> </ul>
<b>NIRS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Visoka prostorna i vremenska razlučivost</li> <li>• Neinvazivna metoda</li> <li>• Procjena nekoliko područja interesa istovremeno</li> <li>• Jednostavna i sigurna metoda</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mogućnost ekstrakranijalne kontaminacije</li> <li>• Nedostatak standardizacije između komercijalnih uređaja</li> <li>• Pragovi za cerebralnu hipoksiju/ishemiju nisu određeni</li> <li>• Trenutni uređaji samo prate relativne promjene u oksigenaciji</li> </ul>

#### **4.2.1. Jugularna venska saturacija kisikom (SjvO<sub>2</sub>)**

Monitoriranje oksigenacije mozga predstavlja ključni aspekt u nadzoru bolesnika s različitim neurološkim stanjima, uključujući traumatske ozljede mozga i subarahnoidalna krvarenja. Jedna od najpouzdanijih metoda za procjenu cerebralne oksigenacije je mjerenje saturacije

kisikom u jugularnoj veni ( $SjvO_2$ ). Ova metoda omogućava globalnu procjenu oksigenacije mozga i daje vrijedne informacije o ravnoteži između opskrbe kisikom i cerebralne metaboličke potrošnje kisika (33).

Monitoriranje jugularne venske saturacije kisikom ( $SvjO_2$ ) invazivna je metoda koja, putem intervalnog uzorkovanja krvi iz katetera u jugularnom bulbusu ili kontinuirano putem fiberoptičkog katetera, pruža uvid u globalnu oksigenaciju mozga (24). Jugularni bulbus, smješten ispod baze lubanje, predstavlja prošireni dio unutarnje jugularne vene te je preferirano mjesto za uzimanje uzoraka krvi koja sadrži malo ekstracerebralne kontaminacije. Iako je krv u jugularnom bulbusu podrijetla objiju moždanih hemisfera (oko 70% sa strane na kojoj se nalazi bulbus i 30% suprotno), smatra se da većina osoba ima dominantnu stranu venske drenaže, i to obično desnu (37).

Za mjerenje  $SjvO_2$  koristi se retrogradno postavljeni kateter u dominantnu jugularnu venu, pri čemu se vrh katetera pozicionira u jugularnom bulbusu. Točna pozicija katetera potvrđuje se RTG snimkom lubanje. Na lateralnom rendgenskom snimku lubanje, vrh katetera trebao bi ležati kranijalno od intersticijskog prostora C1-C2, dok bi na AP snimku trebao biti kranijalno od linije koja povezuje dva mastoidna procesa i kaudalno od donje granice orbite. Dominantna strana jugularne vene identificira se veličinom jugularnog otvora na CT-u glave i odgovorom intrakranijalnog tlaka (ICP) na kompresiju jugularne vene. Strana za postavljanje katetera trebala bi, po mogućnosti, biti dominantna strana mozga ili strana s najizraženijom patologijom, ukoliko postoji (27,38). Kontaminacija uzoraka ekstrakranijalnom cirkulacijom mora se izbjegavati. Minimalna je kada vrh katetera leži iznad donje granice prvog vratnog kralješka na lateralnom rendgenskom snimku vrata. Također, prebrzo aspiriranje krvi ( $>2$  mL/min) može rezultirati ekstrakranijalnom kontaminacijom iz vena lica, čak i kada je kateter pravilno pozicioniran (24).

Normalne vrijednosti za  $SjvO_2$  kreću se između 55% i 75%. Desaturacija jugularne vene može ukazivati na relativnu cerebralnu hipoperfuziju zbog smanjenog CPP-a ili povećane metaboličke stope bez pratećeg povećanja opskrbe supstratom. S druge strane, vrijednosti  $SjvO_2 > 85\%$  ukazuju na relativnu hiperemiju ili arteriovenski šant. Važno je napomenuti da  $SjvO_2$  predstavlja globalnu, protokom određenu mjeru koja može propustiti regionalne ishemijske promjene (39).

SjvO<sub>2</sub> odražava ravnotežu između opskrbe kisikom i cerebralne metaboličke potrošnje kisika. U stanjima gdje zahtjevi mozga za kisikom premaše dostupnu opskrbu, doći će do smanjenja vrijednosti SjvO<sub>2</sub>. Kada dođe do pada cerebralnog protoka krvi ispod kritičnog praga, mozak više ne može kompenzirati utjecaj niskog protoka krvi na metabolizam mozga jednostavno povećavajući unos kisika iz krvi. Kao rezultat, potrošnja kisika u mozgu postupno se smanjuje, što je praćeno prijelazom s aerobnog na anaerobni metabolizam, i u konačnici povećanim razinama laktata u krvi. S druge strane, kada je opskrba mozga kisikom veća od njegove potrošnje, vrijednosti SjvO<sub>2</sub> će se povećati (35). Faktori koji utječu na vrijednosti SjvO<sub>2</sub> prikazani su u Tablici 4 (27).

**Tablica 4. Prikaz faktora koji utječu na vrijednosti SjvO<sub>2</sub> (modificirano prema referenci 27)**

NISKA SjvO <sub>2</sub> (<50%)	VISOKA SjvO <sub>2</sub> (>75%)
<p><u>A) SMANJENA OPSKRBA O<sub>2</sub>:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Smanjen cerebrospinalni protok (niski cerebralni perfuzijski tlak, visoki intrakranijalni tlak)</li> <li>• Smanjen srčani minutni volumen</li> <li>• Anemija</li> <li>• Hiperventilacija</li> <li>• Snižen PaO<sub>2</sub></li> </ul> <p><u>B) POVEĆANA POTRAŽNJA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertermija</li> <li>• Napadaji</li> </ul>	<p><u>A) POVEĆANA OPSKRBA O<sub>2</sub>:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arteriovenske malformacije</li> <li>• Cerebralna hiperemija</li> <li>• Hiperkapnija</li> <li>• Bohr efekt (pH &gt; 7,6, pomak disocijacijske krivulje kisika ulijevo sprječava disocijaciju O<sub>2</sub>)</li> <li>• Cerebralni infarkt</li> <li>• Moždana smrt</li> </ul> <p><u>B) SMANJENA POTRAŽNJA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotermija</li> </ul>

Za zdrav mozak, CMRO<sub>2</sub> i CBF često su korelirani. Prema Fickovom zakonu, CMRO<sub>2</sub> se može izračunati kao: (35)

$$CMRO_2 = CBF \times (CaO_2 - CjvO_2) *$$

A  $CaO_2$  i  $CjvO_2$  se izračunavaju iz formula:

$$CaO_2 = (Hb \times 1.34 \times SaO_2 + 0.003 \times PaO_2)$$

$$CjvO_2 = (Hb \times 1.34 \times SjvO_2 + 0.003 \times PjvO_2)$$

gdje je  $CMRO_2$  (moždana potrošnja kisika),  $CBF$  (moždani protok krvi),  $CaO_2$  (arterijski sadržaj kisika),  $CjvO_2$  (sadržaj kisika u jugularnoj veni),  $Hb$  (hemoglobin),  $SaO_2$  (arterijska zasićenost kisikom),  $SjvO_2$  (zasićenost kisikom u jugularnoj veni),  $PaO_2$  (parcijalni tlak kisika u arteriji),  $PjvO_2$  (parcijalni tlak kisika u jugularnoj veni)

S obzirom na zanemarivost otopljenog kisika i stabilnost ukupnog hemoglobina, sadržaj kisika u mozgu je proporcionalan zasićenosti kisikom u cerebralnoj krvi. Stoga se arteriovenska razlika kisika ( $AVDO_2$ ) može odrediti kao razlika između  $SaO_2$  i  $SjvO_2$ , a formula (\*) se može pretvoriti u:

$$AVDO_2 = CMRO_2 / CBF$$

Iz svega navedenog proizlazi da je  $SjvO_2$  fiziološki parametar povezan sa  $SaO_2$ ,  $CBF$  i  $CMRO_2$ . Kada  $CMRO_2$  raste, ali  $CBF$  ne raste,  $AVDO_2$  će se povećati zbog cerebralne ekstrakcije kisika, što rezultira smanjenjem  $SjvO_2$  (35).

Monitoriranje  $SjvO_2$  uglavnom se koristi u jedinicama intenzivne njege za pacijente s traumatskom ozljedom mozga i subarahnoidalnim krvarenjem. Intraoperativna primjena tijekom neurokirurških zahvata omogućuje često otkrivanje epizoda smanjene zasićenosti krvi kisikom, a u kombinaciji s transkranijalnim Doppler ultrazvukom (TCD) može utjecati na donošenje kliničkih odluka s ciljem poboljšanja moždane funkcije (38). Jedno od istraživanja o povezanosti između desaturacije jugularne vene i lošeg neurološkog ishoda u pacijenata nakon teže ozljede glave je pokazalo kako je loš ishod zabilježen kod 55% pacijenata bez epizoda desaturacije, 74% s jednom epizodom i kod 90% pacijenata s višestrukim epizodama je u konačnici zabilježen loš neurološki ishod (40). Međutim, važno je istaknuti da velika randomizirana klinička ispitivanja koja istražuju utjecaj intraoperativnog praćenja  $SjvO_2$  na ishod pacijenata još uvijek nedostaju (38).

Iako je praćenje  $SjvO_2$  veoma korisno u nadziranju zasićenosti kisikom u cijelom mozgu i detektiranju promjena u stvarnom vremenu, osobito tijekom moždane ishemije, ova metoda

ima i mnoga ograničenja i nedostatke. Prvenstveno, budući da  $SjvO_2$  procjenjuje razinu kisika u krvi cijelog mozga, metoda je manje osjetljiva na regionalnu ishemiju i hipoksiju (35). Istraživanje pokazuje da se teškoća  $SjvO_2$  u detektiranju regionalne ishemije očituje u tome da je otprilike 13% mozga zahvaćeno ishemijom prije nego što  $SjvO_2$  padne ispod 50% (41). Nadalje, niske vrijednosti  $SjvO_2$  ukazuju na neravnotežu kisika, ali ne pružaju informacije o uzroku te neravnoteže, već su za to potrebni dodatni sustavni monitori. Niti uzorci krvi iz lijeve niti iz desne jugularne vene ne mogu točno predstavljati cerebralnu vensku krv te postoji razlika u vrijednostima  $SjvO_2$  koje se prate na svakoj strani. Također, budući da je za metodu potrebno uvođenje katetera, moguće su komplikacije u vidu ozljede brahijalnog plexusa i karotidne arterije tijekom postavljanja, a sa što duljim vremenom praćenja pacijenta, povećavaju se rizici od razvoja infekcije, hematoma i venske tromboze. Upravo zbog svih navedenih ograničenja i potencijalnih rizika, nužna je pažljiva procjena koristi i rizika prije primjene ove metode (27,35).

#### **4.2.2. Parcijalni tlak kisika u moždanom tkivu ( $PbtO_2$ )**

Monitoriranje parcijalnog tlaka kisika u moždanom tkivu ( $PbtO_2$ ) tehnika je kojom se mjeri parcijalni tlak kisika u međustaničnom prostoru mozga, samim time i količina kisika dostupna za mitohondrijsku oksidativnu fosforilaciju kojom se stvara ATP.  $PbtO_2$  odražava ravnotežu između dostave i potrošnje kisika, a određen je CBF-om i razlikom u cerebralnom arterijskom i venskom sadržaju kisika ( $AVDO_2$ ) (27,42). To je invazivna metoda mjerenja regionalne oksigenacije mozga, kojom se, umetanjem mikrokatetera (elektroda) u bijelu tvar, u područje s visokim rizikom od ishemije, omogućuje analiza parcijalnog tlaka kisika, temperature i pH vrijednosti moždanog tkiva. Kroz ovu tehniku, moguće je pratiti regionalni energetskei metabolizam i cirkulaciju tvari unutar moždanog tkiva, što omogućuje bolju ravnotežu između potrošnje i opskrbe kisikom. Osim toga, praćenje  $PbtO_2$  može pokazati je li određena regija mozga pretrpjela ireverzibilne promjene zbog ishemije i hipoksije (14,35).

Postoje dvije komercijalno dostupne sonde za praćenje  $PbtO_2$ : Licox sustav (temelji se na modificiranoj Clarkovoj elektrodi) i Neurovent-PTO sustav (temelji se na tehnici optičke fluorescencije). U Clarkovoj elektrodi kisik, koji je difundirao iz moždanog tkiva preko polupropusne membrane, reducira se na polarografskoj katodi proizvodeći tok električne struje izravno proporcionalan koncentraciji kisika. Važno je naglasiti kako ovaj proces ovisi o



temperaturi te da je Clark-tip elektrode prekalibriran pa nakon umetanja treba najmanje sat vremena kako bi se sustav stabilizirao i potom obavila stvarna mjerenja. S druge strane, princip korištenja optičke fluorescencije temelji se na tome da senzori sadrže izvor svjetlosti koji osvjetljava boju u mediju. Ta boja apsorbira svjetlost, ali proces apsorpcije mijenja se prisustvom kisika. Što je veća koncentracija kisika u mediju, manje fotona detektor svjetlosti apsorbira, a zatim tu izmjerenu količinu svjetlosti pretvara u električni signal i pojačava. Na taj način, dobivamo očitavanje PbtO<sub>2</sub>, gdje veća količina kisika rezultira manjom apsorpcijom svjetlosti. Za razliku od prijašnje tehnike, ovdje je potrebna kalibracija s poznatom koncentracijom kisika prije umetanja (14,27,42,43).

Obje sonde učinkovito mjere sadržaj kisika u susjednoj bijeloj tvari, ali uz to, Licox sustav dodatno omogućuje praćenje ICP-a i temperature mozga, dok Neurovent-PTO sustav mjeri i parcijalni tlak CO<sub>2</sub> i pH (14,42). Također, vrijednosti različitih sondi se ne mogu uspoređivati jer područje mozga praćeno Licox sondom iznosi oko 14 -18 mm<sup>2</sup>, dok je kod Neurovent-PTO oko 24 mm<sup>2</sup>. Sonde za mjerenje PbtO<sub>2</sub> su tanki kateteri promjera otprilike 0,5 - 0,8 mm. One se pažljivo postavljaju u bijelu tvar, idealno oko 3,5 cm ispod dure, u područje koje je pogođeno ozljedom. Kod difuznih ozljeda, kateter se obično smješta u nedominantni frontalni režanj. Pritom, važno je da se položaj sonde provjeri CT-om glave (27,42).

PbtO<sub>2</sub> je fokalno mjerenje, što znači da se mjeri parcijalni tlak kisika u određenom, lokaliziranom području moždanog tkiva. Iz tog razloga, kod difuznih ozljeda mozga, vrijednosti koreliraju s globalnim načinima monitoriranja, kao što je mjerenje SjvO<sub>2</sub>. Nadalje, izmjerene vrijednosti ovise o položaju sondi i difuziji kisika iz kapilara (27). Normalne vrijednosti PbtO<sub>2</sub> kreću se između 20 i 35 mmHg (odnosno 2,66 - 4,66 kPa). U kliničkom kontekstu, vrijednosti PbtO<sub>2</sub> od 15 - 20 mmHg ukazuju na cerebralnu ishemiju, dok vrijednosti < 10 mmHg označavaju tešku hipoksiju mozga. Preporuka je da su intervencije obično potrebne kada je PbtO<sub>2</sub> < 20 mmHg, budući da su takve vrijednosti povezane s lošijim ishodom (27,44).

Monitoriranje PbtO<sub>2</sub> pouzdana je metoda za procjenu i upravljanje cerebralnom oksigenacijom kao dijelom liječenja pacijenata s teškom traumatskom ozljedom mozga (sTBI). Ima svoju primjenu i kod subarahnoidalnog krvarenja, gdje s jedne strane metoda može biti korisna za identificiranje odgođene cerebralne ishemije kod SAH-a prije porasta ICP-a ili kliničkog pogoršanja, a s druge strane koristi se i kao dodatak TCD-u i radiološkim metodama za otkrivanje vazospazma kod komatoznih pacijenata sa SAH-om. Također,

analiza PbtO<sub>2</sub> daje ključne podatke za titraciju i optimizaciju mnogih terapijskih intervencija, korisna je i za određivanje praga primjene transfuzije, a između ostalog može pomoći i u određivanju pravog trenutka za dekompresivnu kraniotomiju kod pacijenata s povišenim ICP-om. U nekim centrima koristi se i tijekom operacija intrakranijskih aneurizmi i arteriovenskih malformacija (24,27).

S druge strane, PbtO<sub>2</sub> ima i određena ograničenja i nedostatke zbog čega njena klinička primjena i dalje nije svugdje jednaka i ustaljena. Budući da je to fokalna mjera parcijalnog tlaka kisika, regionalne razlike u protoku krvi i metabolizmu mogu utjecati na očitavanja, osobito kod teških ozljeda glave, gdje će onda relevantnost dobivenih rezultata biti manja. Također, postoje rizici povezani s postavljanjem sonde, uključujući infekcije, krvarenja i pogreške u funkcioniranju samih sonde (27). Nadalje, određena istraživanja su pokazala da, iako može produžiti trajanje liječenja i boravak na intenzivnoj njezi, praćenje PbtO<sub>2</sub> zajedno s praćenjem intrakranijskog tlaka (ICP) može poboljšati ishode kod teških traumatskih ozljeda mozga (sTBI) i u konačnici smanjiti smrtnost, u usporedbi s praćenjem samo ICP-a. (45). Međutim, provedena su i istraživanja čiji su rezultati pokazali da, u usporedbi s terapijom usmjerenom samo na kontrolu ICP/ CPP, dodatak praćenja PbtO<sub>2</sub> nije pružio poboljšanje preživljavanja ili funkcionalnog statusa pri otpustu pacijenta. Stoga se može zaključiti kako će biti potrebno provesti daljnja istraživanja kako bi se utvrdila prava klinička korist praćenja PbtO<sub>2</sub> (46).

### **4.2.3. Near-infrared spectroscopy (NIRS)**

Bliska infracrvena spektroskopija (NIRS) je neinvazivna i kontinuirana tehnika nadzora nad cerebralnom oksigenacijom koja se zasniva na mjerenju regionalne zasićenosti kisikom u mozgu (rSO<sub>2</sub>) (27). Ova tehnika se temelji na činjenici da svjetlost u NIR spektru (700 – 950 nm) može proći kroz biološko tkivo zbog relativne prozirnosti tkiva prema svjetlosti u danom rasponu valnih duljina, a uz to i nekoliko bioloških molekula, zvane kromofori, imaju različite apsorpcijske spektre u području bliskog infracrvenog zračenja. Klinički najrelevantniji kromofori koji se mjere u NIRS tehnici su oksihemoglobin (HbO<sub>2</sub>) i deoksihemoglobin (HHb) (47). Budući da oksigeniranost hemoglobina utječe na njegovu apsorpciju, HbO<sub>2</sub> i HHb imaju karakteristične i različite vrijednosti apsorpcije u NIR spektru, stoga se korištenjem Lambert-Beerovog zakona koji opisuje odnos između apsorpcije zračenja koje prolazi kroz tkivo i

koncentracije tvari, određuju njihove relativne koncentracije u moždanom tkivu koristeći se vrijednostima apsorpcije u navedenom području valnih duljina (24,48). Apsorpcije na različitim valnim duljinama omogućuju procjenu rSO<sub>2</sub>, koja odražava ravnotežu između opskrbe i potrošnje kisika na regionalnoj razini (38). Pritom je važno naglasiti kako se, za razliku od pulsne oksimetrije, ovom tehnikom ne može razlikovati arterijska od venske krvi, pa se dobivena cerebralna oksigenacija odnosi na miješanu krv, većim dijelom na kapilarno-vensku regionalnu zasićenost kisikom (27,48).

Za mjerenje zasićenja moždanog tkiva koristi se senzor, nazvan i optoda, koji se sastoji od izvora svjetlosti i dva detektora. Ovisno o tipu uređaja izvor svjetlosti može biti dioda ili laser, a njegova uloga je emitiranje elektromagnetskog zračenja u NIR spektru. Senzori se postavljaju na kožu iznad promatranog tkiva, obično na čelo, na razini 2 - 3 cm iznad ruba orbite, a detektori se postavljaju na različitoj udaljenosti od izvora svjetlosti. Detektor bliži izvoru svjetlosti bilježi mjerenja s površinskih slojeva, a potom se ta vrijednost oduzima od vrijednosti zabilježene daljim senzorom kako bi se dobila procjena zasićenja krvi u mozgu. Također, kako bi se ispravno interpretirala oksigenacija mozga, nužno je odrediti referentnu vrijednost, to jest zasićenost mozga prije indukcije anestezije, kako bi se mjerenja provedena tijekom operacije mogla uspoređivati s ovom vrijednošću. Smatra se da je intraoperativno smanjenje zasićenja mozga za više od 20 - 25% od početne vrijednosti, te smanjenje apsolutne vrijednosti zasićenja ispod 50%, povezano s postoperativnim kognitivnim poteškoćama, kao i većim rizikom od moždanog udara ili kome (48).

Osnova svih NIRS tehnika je mjerenje optičke atenuacije, odnosno ukupnog gubitka svjetlosti uzrokovanog apsorpcijom i raspršivanjem. Postoji nekoliko tehnika koje se koriste za to: diferencijalna spektroskopija, prostorno razlučiva (SRS), frekvencijski razlučiva (ili domenska) i vremenski razlučiva spektroskopija. Diferencijalna spektroskopija koristi modificirani Lambert-Beerov zakon i danas je rijetko korišten model u kliničkoj praksi. Ona se temelji na pretpostavci da su duljina puta i količina raspršene svjetlosti konstantni, stoga su izmjerene promjene u atenuaciji uzrokovane samo promjenama u apsorpciji. S druge strane, prostorno razlučiva (uređaji *Invos*, *Equanox*) spektroskopija često se koristi u komercijalnim cerebralnim oksimetrima. Ona koristi niz blisko smještenih detektora kako bi mjerila atenuaciju svjetlosti u ovisnosti o razmaku između izvora i detektora. Nadalje, frekvencijski razlučiva (uređaj *Oxipler*) modulira intenzitet svjetlosti na poznatoj radio frekvenciji i omogućuje mjerenje apsolutne koncentracije kromofora. Za kraj, vremenski razlučiva koristi

ultrakratki puls svjetlosti (trajanja nekoliko pikosekundi), emitiran laserski. Potom se izrađuje histogram broja detektiranih fotona i njihovog vremena dolaska do detektora, iz čega se u konačnici procjenjuje apsolutna koncentracija kromofora (27,47).

U današnje vrijeme NIRS je široko korištena metoda za praćenje cerebralne oksigenacije, osobito u kardiovaskularnoj kirurgiji, zahvatima poput karotidne endarterektomije, u jedinicama intenzivne neonatalne njege. Nedavno se primjena proširila i na druga područja gdje je veliki rizik od ozljede mozga i kognitivnih poremećaja, kao što su intervencijski neuroradiološki postupci, operacije koje zahtijevaju neku vrstu mehaničke potpore cirkulaciji, operacije kod visokorizičnih pacijenata (primjerice starije osobe) (27,49). Međutim, među kliničarima nema suglasnosti o korisnosti i pouzdanosti praćenja moždane oksigenacije NIRS-om, što dovodi do različite primjene u kliničkoj praksi širom svijeta. Ova nesigurnost proizlazi iz nedostatka jasnih dokaza o učinkovitosti primjene NIRS tehnike u poboljšanju ishoda pacijenata u većini istraživanja koja su provedena (49,50). Također, ne postoje jasno definirane referentne vrijednosti za dobivene rezultate, a i nedostaje standardizacija između različitih komercijalnih uređaja koji se razlikuju po brojnim karakteristikama, uključujući vrstu svjetlosnog izvora, valne duljine emitirane svjetlosti, broj svjetlosnih emitera i detektora, udaljenost između njih, dubinu prodora svjetla u tkivo, kao i specifične algoritme korištene za procjenu zasićenosti kisikom. Iz svih tih razloga, ova metoda još nije pronašla ustaljeno mjesto u rutinskoj kliničkoj praksi (47,51).

Praćenje cerebralne oksigenacije temeljeno na NIRS-u ima mnoge prednosti, uključujući neinvazivnost, visoku vremensku i prostornu rezoluciju, mogućnost istovremenog monitoriranja više regija od interesa te jednostavnu interpretaciju rezultata i njihov prikaz u stvarnom vremenu, što omogućuje brze intervencije i povećava sigurnost anestezije (47,48). S druge strane, metoda ima i nekoliko nedostataka i ograničenja. U slučaju atrofije mozga, koja je nerijetka u starijih pacijenata, ili subduralnog/epiduralnog hematoma, zrake svjetlosti ne mogu doprijeti do moždanog tkiva, pa je u takvim situacijama mjerenje onemogućeno (48). Glavni nedostatak NIRS tehnike je ekstrakranijalna kontaminacija signala, iako neki komercijalni sustavi pomoću različitih algoritamskih formula pokušavaju riješiti taj problem. Također, NIRS uređaji se postavljaju na čelo pacijenata, stoga se ishemijska područja udaljena od promatranog mjesta lako mogu propustiti (47). Nadalje, prisutnost abnormalnih vrijednosti hemoglobina i bilirubina može rezultirati pogrešnim vrijednostima rSO<sub>2</sub>, a u obzir treba uzeti i situaciju kada se vazopresori, poput noradrenalina, primjenjuju radi održavanja arterijskog

tlaka, jer može doći do promjena u rSO<sub>2</sub> kao posljedica promjena u protoku krvi u koži (38). Uzevši sve u obzir, tehnika NIRS ima dobar potencijal za praćenje regionalne cerebralne oksigenacije, hemodinamike i metabolizma te usmjeravanje terapijskih opcija za zaštitu i očuvanje moždanih funkcija, ali su potrebna daljnja istraživanja i tehnološki napredak prije nego što se može šire uvesti u kliničku praksu (47).

### **4.3. Cerebralna mikrodijaliza (CM)**

Cerebralna mikrodijaliza (CM) invazivna je tehnika monitoriranja koja omogućava kontinuirano praćenje cerebralnog metabolizma, analizom sastava izvanstanične tekućine (ECF) u tjelesnim tkivima, kod pacijenata s ozbiljnim ozljedama mozga, kao što su teška traumatska ozljeda mozga (TBI) ili subarahnoidalno krvarenje (SAH) (52,53). Umjesto mjerenja glutamata i glicerola, fokus je na mjerenju glukoze, laktata i omjera laktat/piruvat, što se pokazalo korisnijim za razumijevanje cerebralnih procesa (54). Osim kliničkih primjena, mikrodijaliza ima i važnu ulogu u znanstvenim istraživanjima koja se bave karakterizacijom neuroinflamacije, procjenom potencijalnih neuroprotektivnih lijekova te intraparenhimalnom dostavom supstrata putem retrodijalize (53). Iako je mikrodijaliza prvotno razvijena kao istraživački alat za razumijevanje patofiziologije bolesti poput traumatske ozljede mozga i subarahnoidalnog krvarenja, tijekom vremena, postala je koristan komplementarni klinički instrument za individualizirano liječenje pacijenata, osobito na odjelima intenzivne njege. Međutim, njezina primjena i korisnost u operacijskoj dvorani još uvijek nisu u potpunosti istražene (38).

CM se izvodi postavljanjem katetera u cerebralni parenhim, preciznije u onaj dio mozga gdje se žele pratiti biokemijski procesi unutar lokalnog tkiva i bilježiti metabolički poremećaji i promjene. Dokazano je kako postoje značajne razlike u vrijednostima izmjerenim mikrodijalizom u područjima koja su blizu i udaljena od žarišnih traumatskih lezija. Postavljanje mikrodijaliznog katetera u 'rizično' tkivo, poput regije oko masivne lezije nakon traumatske ozljede mozga (TBI) ili vaskularnog područja koje najvjerojatnije može biti zahvaćeno vazospazmom nakon subarahnoidalnog krvarenja (SAH), omogućuje mjerenje biokemijskih promjena u dijelu mozga najpodložnijem sekundarnim oštećenjima. Radi važnosti preciznog postavljanja, komercijalni CM kateteri imaju zlatni vrh kako bi se položaj vrha katetera mogao naknadno potvrditi CT-om (55). Vrh katetera se sastoji od dvije koncentrične cijevi, pri čemu je vanjski zid polupropusna mikrodijalizna membrana.

Perfuzijska tekućina (otopina od 147 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 1.2 mM CaCl<sub>2</sub>, 0.85 mM MgCl<sub>2</sub> u vodi) prolazi kroz prostor između dijalizne membrane i unutarnje cijevi pri niskoj brzini protoka od 0.3 μL/min. Membrana omogućuje molekulama difuziju u oba smjera između moždane ECF i perfuzijske tekućine unutar katetera, a budući da je kraj katetera zatvoren, perfuzijska tekućina se vraća nazad kroz središnju cijev katetera kako bi se prikupila u bočici za laboratorijsku analizu (52).

CM kateteri imaju različite granične vrijednosti za veličinu pora membrane, poput 20 kD, 100 kD i 10 kD, koje omogućuju procjenu različitih tvari. Kateteri s membranom od 20 kD koriste se za praćenje metaboličkih supstrata poput glukoze, laktata, piruvata, glicerola i glutamata, 100 kD membrana koristi se za procjenu citokina, interleukina i neurotrofičnih faktora, dok se 10 kD koristi za procjenu neurotransmitera kao što su acetilkolin i noradrenalin (27). Mikrodijalizna mjerenja uključuju markere moždanog metabolizma (glukoza, laktat, piruvat), neurotransmitere (glutamat, asparaginska kiselina, GABA), markere oštećenja membrane (glicerol) i upale (citokini) (52). Ova metoda omogućuje praćenje promjena u moždanom metabolizmu unutar kratkog vremenskog okvira, što je ključno za razumijevanje sekundarnih ozljeda nakon traumatske ozljede mozga ili subarahnoidalnog krvarenja (56).

U ozlijeđenom mozgu, neravnoteža između opskrbe i potražnje za glukozom može dovesti do cerebralne metaboličke krize, bilo zbog ishemijskih ili neishemijskih uzroka. Cerebralna mikrodijaliza jedinstvena je među tehnikama praćenja uz bolesnički krevet jer može prepoznati oba ova stanja. Najčešće se analiziraju koncentracije glukoze, laktata, piruvata, glutamata i glicerola. Glutamat služi kao pokazatelj hipoksije/ishemije i ekscitotoksičnosti, dok je glicerol jedna od komponenti stanične membrane i njegovo nakupljanje ukazuje na njenu razgradnju i u konačnici predstavlja nespecifični marker stanične smrti povezane s hipoksijom/ishemijom. Najvažniji parametar koji se mjeri je omjer laktata i piruvata (LPR) jer povećani LPR u kombinaciji s niskim razinama piruvata ukazuje na značajno smanjenje opskrbe energijskim supstratom, što je znak klasične ishemijske. Nasuprot tome, povećani LPR uz normalne ili visoke razine piruvata sugerira neishemijski uzrok, često povezan s disfunkcijom mitohondrija, sa ili bez povećane metaboličke potražnje (24). Klinički značajni omjer laktat/piruvat (LPR) iznad 40 ukazuje na anaerobni metabolizam i može biti pokazatelj pogoršanja sekundarne ozljede. Niska razina glukoze u mozgu (<0.7–1 mmol/L) kombinirana s povišenim LPR-om sugerira tešku hipoksiju/ishemiju, korelirajući s lošim ishodom. No, važno je istaknuti kako u kliničkoj praksi, parametri izmjereni ovom metodom pružaju dovoljno informacija jedino ako se koriste u kombinaciji s drugim nalazima (57).

Cerebralna mikrodijaliza značajan je alat za praćenje cerebralnog metabolizma u kritičnim stanjima, pružajući vrijedne informacije koje mogu pomoći u individualizaciji liječenja pacijenata. Unatoč njezinoj korisnosti u istraživačkim postavkama, njezina klinička primjena još uvijek je ograničena na specijalizirane centre, a daljnja istraživanja su potrebna kako bi se potvrdila njezina učinkovitost u poboljšanju ishoda liječenja (24).

## 5. ZAKLJUČAK

Mozak je organ izuzetno osjetljiv na stanja hipoksije i ishemije jer ovi uvjeti vrlo brzo dovode do oštećenja mozga i narušavanja neurološke funkcije, ukoliko se ne uoče i liječe pravovremeno. Uspostava adekvatne perfuzije i oksigenacije tkiva glavni je cilj liječenja pacijenata s akutnim ozljedama mozga u JIL-u. Stoga je neophodna učinkovita metoda za praćenje oksigenacije mozga tijekom kirurških zahvata i postoperativnog razdoblja u cilju zaštite cerebralne funkcije, ali i smanjenja mogućnosti za razvoj sekundarnih ozljeda mozga koje bi dovele do daljnjeg oštećenja cerebralnog tkiva i pogoršanja neurološkog stanja pacijenta. Dostupne metode za monitoring oksigenacije mozga dijele se na invazivne i neinvazivne, a svaka od metoda ima svoje mjesto u kliničkoj praksi, kao i svoje prednosti i nedostatke. Invazivne metode koje se koriste su praćenje jugularne venske saturacije kisikom ( $S_{jvO_2}$ ) i parcijalnog tlaka kisika u moždanom tkivu ( $P_{btO_2}$ ), a posebno korisna neinvazivna metoda je bliska infracrvena spektroskopija (NIRS).

Monitoring oksigenacije mozga neprocjenjiv je alat u suvremenoj medicini koji, preciznim praćenjem i brzom intervencijom, osigurava optimalnu oksigenaciju mozga i time doprinosi poboljšanju ishoda i unaprjeđenju kvalitete skrbi za pacijente s akutnim ozljedama mozga. No, važno je naglasiti kako su potrebna daljnja istraživanja u svrhu usavršavanja postojećih tehnika, razvoja novih te procjene njihovog utjecaja na implementaciju u kliničku praksu i na dugoročne ishode pacijenata. Unatoč velikom potencijalu ovih metoda za širokom primjenom u kliničkoj praksi, njihova djelotvornost još uvijek nije u potpunosti dokazana, stoga se za sada mogu koristiti samo u domeni eksperimentalnog liječenja. Međutim, ukoliko se dokaže djelotvornost, njihova uporaba bi mogla biti od značajne koristi u budućnosti neuromonitoringa i brige za pacijente u anesteziologiji.



## 6. ZAHVALE

Zahvaljujem se svom mentoru prof. dr. sc. Dinku Tonkoviću na izdvojenom vremenu, savjetima i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

Posebno se zahvaljujem svojoj mami, jer je kroz čitav život moj oslonac i „vjetar u leđa“, te svojem bratu i baki na bezuvjetnoj podršci tijekom cijelog školovanja, na riječima ohrabrenja i vjeri u moj uspjeh.

Hvala i svim mojim prijateljima i kolegama na savjetima, potpori i razumijevanju, značilo mi je puno što sam u svakom trenutku imala osjećaj da mogu računati na vas.

## 7. LITERATURA

1. Zauner A, Daugherty WP, Bullock MR, Warner DS. Brain oxygenation and energy metabolism: part I-biological function and pathophysiology. *Neurosurgery*. 2002;51(2):289–301; discussion 302.
2. Taran S, Pelosi P, Robba C. Optimizing oxygen delivery to the injured brain. *Curr Opin Crit Care*. 2022;28(2):145–56.
3. Macmillan CSA, Andrews PJD. Cerebrovenous oxygen saturation monitoring: practical considerations and clinical relevance. *Intensive Care Med*. 2000;26(8):1028–36.
4. Patel PM, Drummond JC, Lemkuil BP. Cerebral Physiology and the Effects of Anesthetic Drugs. U: *Miller's Anesthesia* [Internet]. 9th izd. Elsevier; 2020 [citirano 26. svibnja 2024.]. str. 294–332. Dostupno na: <https://www.elsevier.com/books-and-journals/deleted-doi>
5. Cipolla MJ. Anatomy and Ultrastructure. U: *The Cerebral Circulation* [Internet]. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2009 [citirano 11. lipnja 2024.]. (Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function). Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53081/>
6. Tan A, Roberts D. Cerebral circulation 1: anatomy. *BJA Educ*. 2021;21(10):390–5.
7. Claassen JAHR, Thijssen DHJ, Panerai RB, Faraci FM. Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation. *Physiol Rev*. 2021;101(4):1487–559.
8. Fantini S, Sassaroli A, Tgavalekos KT, Kornbluth J. Cerebral blood flow and autoregulation: current measurement techniques and prospects for noninvasive optical methods. *Neurophotonics*. 2016;3(3):031411.
9. Aaslid R. Cerebral Autoregulation and Vasomotor Reactivity. U: Baumgartner RW, ur. *Handbook on Neurovascular Ultrasound* [Internet]. Basel: KARGER; 2006 [citirano

12. lipnja 2024.]. str. 216–28. (Frontiers of Neurology and Neuroscience). Dostupno na: <https://karger.com/books/book/2529/chapter/5741407>
10. Ferioli S, Shutter L. Normal anatomy and physiology of the brain. U: Webb A, Angus DC, Finfer S, Gattinoni L, Singer M, ur. Oxford Textbook of Critical Care [Internet]. second. Oxford University Press; 2016 [citirano 12. lipnja 2024.]. str. 1040–2. Dostupno na: <https://academic.oup.com/book/35534/chapter/305803959>
11. Peterson EC, Wang Z, Britz G. Regulation of Cerebral Blood Flow. *Int J Vasc Med.* 2011;2011:1–8.
12. Armstead WM. Cerebral Blood Flow Autoregulation and Dysautoregulation. *Anesthesiol Clin.* 2016;34(3):465–77.
13. Rasulo F, Matta B, Varanini N. Cerebral Blood Flow Monitoring. U: *Neuromonitoring Techniques* [Internet]. Elsevier; 2018 [citirano 07. lipnja 2024.]. str. 31–56. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128099155000024>
14. Tasneem N, Samaniego EA, Pieper C, Leira EC, Adams HP, Hasan D, i sur. Brain Multimodality Monitoring: A New Tool in Neurocritical Care of Comatose Patients. *Crit Care Res Pract.* 2017;2017:1–8.
15. Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija*. 13. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. str. 787–794.
16. Brown DA, Rinaldo L, Meyer J, Meyer FB. Cerebral Blood Flow and Metabolism and Cerebral Ischemia. U: *Youmans and Winn Neurological Surgery*. 8th Edition. Elsevier; 2022. str. 3207-3207.e41.
17. Clarke DD, Sokoloff L. Substrates of Cerebral Metabolism. U: Siegel G, Agranoff B, Albers R, i sur., ur. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*. 6th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999.
18. Lee JM, Grabb MC, Zipfel GJ, Choi DW. Brain tissue responses to ischemia. *J Clin Invest.* 2000;106(6):723–31.
19. Pendlebury ST, Giles MF, Rothwell PM. Pathophysiology of acute cerebral ischemia. U: *Transient Ischemic Attack and Stroke: Diagnosis, Investigation and Management*

- [Internet]. 1. izd. Cambridge: Cambridge University Press; 2009 [citirano 15. lipnja 2024.]. str. 49–54. Dostupno na:  
<https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9780511575815/type/book>
20. Bramlett HM, Dietrich WD. Pathophysiology of Cerebral Ischemia and Brain Trauma: Similarities and Differences. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2004;24(2):133–50.
21. Astrup J, Symon L, Branston NM, Lassen NA. Cortical evoked potential and extracellular K<sup>+</sup> and H<sup>+</sup> at critical levels of brain ischemia. *Stroke.* 1977;8(1):51–7.
22. Harukuni I, Bhardwaj A. Mechanisms of Brain Injury after Global Cerebral Ischemia. *Neurol Clin.* 2006;24(1):1–21.
23. Cottrell JE, Kass IS, Abramowicz AE, Hou JY, Lei B. Brain Metabolism, the Pathophysiology of Brain Injury, and Potential Beneficial Agents and Techniques. U: Cottrell & Patel's Neuroanesthesia [Internet]. 7th izd. Elsevier; 2024 [citirano 26. svibnja 2024.]. str. 1–21. Dostupno na:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323932738000018>
24. Kirkman MA, Kumaria A, Smith M. Multimodality Neurologic Monitoring. U: Cottrell & Patel's Neuroanesthesia [Internet]. 7th izd. Elsevier; 2024 [citirano 26. svibnja 2024.]. str. 156–66. Dostupno na:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323932738000080>
25. Roh D, Park S. Brain Multimodality Monitoring: Updated Perspectives. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16(6):56.
26. Tsivgoulis G, Alexandrov AV, Sloan MA. Advances in transcranial doppler ultrasonography. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2009;9(1):46–54.
27. Ramesh VJ, Radhakrishnan M. Neuromonitoring. U: Essentials of Neuroanesthesia [Internet]. Elsevier; 2017 [citirano 26. svibnja 2024.]. str. 133–60. Dostupno na:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128052990000087>
28. Purkayastha S, Sorond F. Transcranial Doppler Ultrasound: Technique and Application. *Semin Neurol.* 2012;32(04):411–20.

29. Vora YY, Suarez-Almazor M, Steinke DE, Martin ML, Findlay JM. Role of transcranial Doppler monitoring in the diagnosis of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 1999;44(6):1237–47; discussion 1247-1248.
30. White H, Venkatesh B. Applications of transcranial Doppler in the ICU: a review. *Intensive Care Med*. 2006;32(7):981–94.
31. Naqvi J, Yap KH, Ahmad G, Ghosh J. Transcranial Doppler Ultrasound: A Review of the Physical Principles and Major Applications in Critical Care. *Int J Vasc Med*. 2013;2013:1–13.
32. Mathieu F, Khellaf A, Thelin EP, Zeiler FA. Continuous Thermal Diffusion-Based Cerebral Blood Flow Monitoring in Adult Traumatic Brain Injury: A Scoping Systematic Review. *J Neurotrauma*. 2019;36(11):1707–23.
33. Crnjaković M. Brain oxygenation monitoring. *Liječnički Vjesnik [Internet]*. 29. studeni 2023. [citirano 30. svibnja 2024.];145(Supp 4). Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/310058>
34. Oddo M, Bösel J; Participants in the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring. Monitoring of Brain and Systemic Oxygenation in Neurocritical Care Patients. *Neurocrit Care*. 2014;21(S2):103–20.
35. Zhong W, Ji Z, Sun C. A Review of Monitoring Methods for Cerebral Blood Oxygen Saturation. *Healthcare*. 2021;9(9):1104.
36. Robba C, Taccone FS, Citerio G. Monitoring cerebral oxygenation in acute brain-injured patients. *Intensive Care Med*. 2022;48(10):1463–6.
37. Schell RM, Cole DJ. Cerebral Monitoring: Jugular Venous Oximetry: *Anesth Analg*. 2000;90(3):559–66.
38. Defresne A, Bonhomme V. Multimodal Monitoring. *U: Essentials of Neuroanesthesia [Internet]*. Elsevier; 2017 [citirano 26. svibnja 2024.]. str. 161–80. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128052990000099>
39. Kirkman MA, Smith M. Brain Oxygenation Monitoring. *Anesthesiol Clin*. 2016;34(3):537–56.

40. Gopinath SP, Robertson CS, Contant CF, Hayes C, Feldman Z, Narayan RK, i sur. Jugular venous desaturation and outcome after head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57(6):717–23.
41. Coles JP, Fryer TD, Smielewski P, Chatfield DA, Steiner LA, Johnston AJ, i sur. Incidence and Mechanisms of Cerebral Ischemia in Early Clinical Head Injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004;24(2):202–11.
42. Nortje J, Gupta AK. The role of tissue oxygen monitoring in patients with acute brain injury. *Br J Anaesth*. 2006;97(1):95–106.
43. Ngwenya LB, Burke JF, Manley GT. Brain Tissue Oxygen Monitoring and the Intersection of Brain and Lung: A Comprehensive Review. *Respir Care*. 2016;61(9):1232–44.
44. Le Roux P, Menon DK, Citerio G, Vespa P, Bader MK, Brophy GM, i sur. Consensus summary statement of the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring in Neurocritical Care: A statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2014;40(9):1189–209.
45. Hoffman H, Abi-Aad K, Bunch KM, Beutler T, Otite FO, Chin LS. Outcomes associated with brain tissue oxygen monitoring in patients with severe traumatic brain injury undergoing intracranial pressure monitoring. *J Neurosurg*. 2021;135(6):1799–806.
46. Green JA, Pellegrini DC, Vanderkolk WE, Figueroa BE, Eriksson EA. Goal Directed Brain Tissue Oxygen Monitoring Versus Conventional Management in Traumatic Brain Injury: An Analysis of In Hospital Recovery. *Neurocrit Care*. 2013;18(1):20–5.
47. Ghosh A, Elwell C, Smith M. Cerebral Near-Infrared Spectroscopy in Adults: A Work in Progress. *Anesth Analg*. 2012;115(6):1373–83.
48. Biedrzycka A, Lango R. Tissue oximetry in anaesthesia and intensive care. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2016;48(1):41–8.

49. Pisano A, Di Fraja D, Palmieri C. Monitoring Cerebral Oximetry by Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) in Anesthesia and Critical Care: Progress and Perspectives. U: Cascella M, ur. *General Anesthesia Research* [Internet]. New York, NY: Springer US; 2020 [citirano 02. lipnja 2024.]. str. 75–96. (Neuromethods; sv. 150). Dostupno na: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-9891-3\\_4](http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-9891-3_4)
50. Yu Y, Zhang K, Zhang L, Zong H, Meng L, Han R. Cerebral near-infrared spectroscopy (NIRS) for perioperative monitoring of brain oxygenation in children and adults. Cochrane Anaesthesia Group, ur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 17. siječanj 2018. [citirano 03. lipnja 2024.];2018(1). Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010947.pub2>
51. Fellahi JL, Butin G, Fischer MO, Zamparini G, Gérard JL, Hanouz JL. Dynamic evaluation of near-infrared peripheral oximetry in healthy volunteers: A comparison between INVOS and EQUANOX. *J Crit Care*. 2013;28(5):881.e1-881.e6.
52. Shannon RJ, Carpenter KLH, Guilfoyle MR, Helmy A, Hutchinson PJ. Cerebral microdialysis in clinical studies of drugs: pharmacokinetic applications. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2013;40(3):343–58.
53. Stovell MG, Helmy A, Thelin EP, Jalloh I, Hutchinson PJ, Carpenter KLH. An overview of clinical cerebral microdialysis in acute brain injury. *Front Neurol*. 2023;14:1085540.
54. Hutchinson PJ, Jalloh I, Helmy A, Carpenter KLH, Rostami E, Bellander BM, i sur. Consensus statement from the 2014 International Microdialysis Forum. *Intensive Care Med*. 2015;41(9):1517–28.
55. Tisdall MM, Smith M. Cerebral microdialysis: research technique or clinical tool. *Br J Anaesth*. 2006;97(1):18–25.
56. De Lima Oliveira M, Kairalla AC, Fonoff ET, Martinez RCR, Teixeira MJ, Bor-Seng-Shu E. Cerebral Microdialysis in Traumatic Brain Injury and Subarachnoid Hemorrhage: State of the Art. *Neurocrit Care* [Internet]. 26. rujana 2013. [citirano 28. svibnja 2024.]; Dostupno na: <http://link.springer.com/10.1007/s12028-013-9884-4>

57. Goodman JC, Robertson CS. Microdialysis: is it ready for prime time?: *Curr Opin Crit Care*. 2009;15(2):110–7.



## 8. ŽIVOTOPIS

Moje ime je Lea Belošević, a rođena sam 6. listopada 1999. godine u Zagrebu. Nakon završetka osnovne i srednje škole u Velikoj Gorici, 2018. godine upisala sam Integrirani preddiplomski i diplomski studij Medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Tokom fakultetskog obrazovanja, bila sam aktivna članica studentskih sekcija za kardiologiju i pedijatriju, kao i autorica različitih tematskih članaka za časopis Medicinar. Također, bila sam edukatorica na projektu mRAK, članica organizacijskog tima 18. međunarodnog znanstvenog kongresa studenata i mladih znanstvenika biomedicinskog područja pod nazivom CROSS (Croatian Student Summit), kao i volonterka studentske udruge CROMSIC gdje sam se bavila organizacijom društvenih programa studenata na razmjeni. Dodatno sam se usavršavala pohađajući ljetnu školu hitne medicine u Zadru u ljeto 2023. godine. Aktivno se služim engleskim jezikom te pasivno njemačkim jezikom. U slobodno vrijeme, volim se rekreativno baviti odbojkom te putovati i upoznavati različite kulture.