

# Osvrt na eksperimentalne metode liječenja teških ozljeda mozga

---

**Ramić, Estera**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:100868>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-19**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Estera Ramić

OSVRT NA EKSPERIMENTALNE METODE LIJEČENJA TEŠKIH OZLJEDA MOZGA

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Estera Ramić

OSVRT NA EKSPERIMENTALNE METODE LIJEČENJA TEŠKIH OZLJEDA MOZGA

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Vlatka Sotošek, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof.dr.sc. Željko Župan, dr.med.
2. prof.dr.sc. Darko Ledić, dr.med.
3. prof.dr.sc. Alan Šustić, dr.med.

Rad sadrži 49 stranica, 1 sliku, 2 tablice i 62 literaturna navoda.

## **ZAHVALA**

Zahvaljujem se svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Vlatki Sotošek na nesebičnim savjetima, uloženom trudu i pristupačnosti tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Hvala cijeloj mojoj obitelji, a posebice roditeljima koji su kako u životu tako i za vrijeme studiranja uvijek neiscrpna podrška.

Hvala mom Matiji što je uvijek tu za mene.

## SADRŽAJ:

1. UVOD .....	1
2. SVRHA RADA.....	2
3. KLASIFIKACIJA OZLJEDA MOZGA.....	2
3.1. PREMA MEHANIZMU NASTANKA.....	2
3.2. PRIMARNE I SEKUNDARNE OZLJEDE .....	3
3.2.1. Primarne ozljede mozga .....	4
3.2.2. Sekundarne ozljede mozga.....	5
3.3. DIFUZNE OZLJEDE MOZGA .....	6
3.4. ŽARIŠNE OZLJEDE MOZGA.....	7
3.4.1. Nagnječenje i laceracije mozga .....	7
3.4.2. Intrakranijalna krvarenja.....	8
4. KLINIČKA PROCJENA.....	9
5. PATOFIZIOLOGIJA .....	12
6. LIJEČENJE.....	14
6.1. INICIJALNA OBRADA – ABCDE PRISTUP.....	15
6.2. INTENZIVNO LIJEČENJE .....	18
6.2.1. Opći pristup.....	18
6.2.2. Neuromonitoring .....	22
6.2.3. Specifično intenzivno liječenje .....	26
7. EKSPERIMENTALNE METODE LIJEČENJA .....	31

7.1. PROGESTERON.....	31
7.2. BLOKATORI KALCIJSKIH KANALA .....	33
7.3. ERITROPOETIN.....	34
7.4. TERAPIJA HIPERBARIČNIM KISIKOM .....	35
7.5. LITIJ .....	36
7.6. HIPOTERMIJA .....	37
7.7. KANABIS .....	39
8. ZAKLJUČAK .....	39
9. SAŽETAK .....	40
10. SUMMARY .....	41
11. LITERATURA .....	42
12. ŽIVOTOPIS .....	49

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

CVI - cerebrovaskularni inzult

ICP - eng. *intracranial pressure*; intrakranijski tlak

CPP – eng. *cerebral perfusion pressure*; cerebralni perfuzijski tlak

CBF – eng. *cerebral blood flow*; moždani protok krvi

MAP – eng. *mean arterial pressure*; srednji arterijski tlak

ATP – adenzin trifosfat

DOA – difuzna ozljeda aksona

SAH – eng. *subarachnoidal haemorrhage*; subarahnoidalno krvarenje

GCS – Glasgowska skala kome

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

LMA – laringealna maska

CO<sub>2</sub> – ugljikov dioksid

GUK – glukoza u krvi

CT – engl. *computed tomography*; kompjuterizirana tomografija

kPa - kilopaskal

FiO<sub>2</sub> – koncentracija kisika u udahnujtoj smjesi plinova

PEEP – eng. *positive end expiratory pressure*; pozitivni tlak na kraju izdisaja

V/Q – ventilacijsko perfuzijski omjer



CVT – centralni venski tlak

mmHg – milimetar stupca žive

kcal - kilokalorija

CSL – cerebrospinalni likvor

EEG - elektroencefalografija

PtiO<sub>2</sub> – parcijalni tlak kisika u tkivu mozga

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

NaCl – natrijev klorid

PaCO<sub>2</sub> – parcijalni tlak ugljikova dioksida u arterijskoj krvi

DC – dekompresivna kraniotomija

DVT – duboka venska tromboza

PTE – plućna tromboembolija

VAP – eng. *ventilator associated pneumonia*; ventilatorom uzrokovana upala pluća

IL - interleukin

## 1. UVOD

Ozljeda mozga je ozljeda moždanog tkiva koja uzrokuje privremeno ili trajno oštećenje i narušavanje moždane funkcije (1).

Ozljeda mozga može dovesti do poremećenog stanja svijesti i rezultirati oštećenjem kognitivnih sposobnosti ili fizičkog funkcioniranja. Oštećenja koja nastaju kao posljedica mogu biti privremena ili trajna te u konačnici mogu uzrokovati djelomični ili potpuni funkcionalni invaliditet te smrt. Ozljede glave i mozga ozbiljan su javnozdravstveni problem u svim industrijaliziranim zemljama i značajan čimbenik u približno polovici svih smrti uzrokovanih traumom. Trauma je glavni uzrok smrti stanovništva u dobi između prve i 44.godine, a u preživjelih nakon teških ozljeda zaostaju trajna oštećenja. Procijenjena incidencija svih ozljeda mozga je 200 na 100 000 stanovnika, od kojih je 80% blagih, 10% umjerenih i 10% teških ozljeda. Najčešći uzroci ozljeda glave jesu ozljede u prometu, fizički napadi, padovi, sportske ozljede i ozljede na radnom mjestu. Različiti čimbenici utječu na incidenciju teških ozljeda (2). Djeca u dobi od šest mjeseci do druge godine života, djeca školske dobi, muškarci u dobi između 15 i 30 godina, te starije osobe su skupine ljudi koje ubrajamo u najrizičnije za nastanak ozljede mozga (3).

Primarne ozljede mozga posljedica su izravnog utjecaja sile na tkivo mozga. Njima se pokreće kaskada događaja koja kroz određeno razdoblje rezultira nastankom sekundarne ozljede mozga, prema čijem su sprječavanju i ublažavanju usmjerene sve medicinske intervencije.

Usprkos značajnom napretku znanosti, liječenje teških ozljeda mozga i dalje je ograničeno. Postoje brojna istraživanja koja sugeriraju potencijal novih, farmakoloških metoda liječenja te je osvrt na njih prikazan u ovom radu.

## **2. SVRHA RADA**

Svrha ovog rada je prikazati nove, eksperimentalne metode liječenja teške ozljede mozga. Budući da je liječenje takve ozljede zasada ograničeno na održavanje fiziologije i snižavanje povišenog intrakranijalnog tlaka, velike se nade polažu u pronalazak novih i učinkovitih metoda. Većina dosad provedenih istraživanja je na pretkliničkoj razini te dok su neka od njih dosegla i kliničku razinu, nijedno dosad provedeno istraživanje nije u potpunosti relevantno da se uvrsti u smjernice za liječenje teške ozljede mozga.

## **3. KLASIFIKACIJA OZLJEDA MOZGA**

Postoji mnogo čimbenika prema kojima se mogu klasificirati ozljede mozga. Nema apsolutnog kriterija kojim bi se uspjele odrediti sve značajke ozljeda glave i moždanog tkiva, stoga je potrebno služiti se kombinacijom različitih podjela. Ipak, za ishod i liječenje najvažnija je klasifikacija kojom se određuje težina same ozljede pri čemu je ključna prosudba stanja svijesti (2).

### **3.1. PREMA MEHANIZMU NASTANKA**

Prema mehanizmu nastanka ozljede glave možemo grupirati u dvije velike skupine; otvorene i zatvorene. Otvorene su one u kojima postoji razdor integriteta kože, s ili bez ozljeda dubljih tkiva. Prema integritetu tvrde moždane ovojnice, dure mater, otvorene kraniocerebralne ozljede dalje dijelimo na nepenetrantne (one u kojih dura mater nije

oštećena) te penetrantne u kojima je dura ozljeđena i njenim razdorom dolazi do otvaranja neurokranija i stvaranja komunikacije između moždanog tkiva i okoline. Kod takve vrste ozljede ne postoji više očuvana anatomska zaprema koja priječi ulazak infekta iz okoline pa su moguće brojne komplikacije u vidu infekcija kao što su meningoencefalitis ili osteomijelitis. Moguć je i nastanak lokalnih nakupina gnoja i formiranja apscesa mozga ili subduralnih empijema. Pokazatelj koji može ukazati na otvorenu ozljedu je primjerice izlazak cerebrospinalnog likvora ili moždane mase iz rane, nosnica ili vanjskog zvukovoda. Daljnja podjela otvorenih ozljeda je na penetrantne i perforantne, pri čemu je kod penetrantnih prekinut kontinuitet dure mater, a kod perforantnih je oštećen i integritet kore mozga. Zatvorene kraniocerebralne ozljede su one u kojima nije narušen integritet kože i dubljih struktura te su obično posljedica tupih udaraca te naglih trzajnih i rotacijskih kretanja (2). Postoje tri tipa mehaničkih sila kojima se opisuje svaka ozljeda, bilo da se radi o samostalnom mehanizmu ili njihovoj kombinaciji. One uključuju izravni udarac u glavu (glava o čvrsto tijelo/čvrsto tijelo o glavu) kao najčešći mehanizam ozljede, distorziju i rotaciju te naglu promjenu smjera ili brzine kretanja glave (akceleracijsko/deceleracijske sile). Te sile na koncu izravno oštećuju neurone, aksone, dendrite, gliju i krvne žile, bilo žarišno ili difuzno što u konačnici može pokrenuti složeni niz staničnih, upalnih, mitohondrijskih, neurokemijskih i metaboličkih promjena (4).

### **3.2. PRIMARNE I SEKUNDARNE OZLJEDE**

Ozljede mozga možemo podijeliti na primarne i sekundarne. Primarne ozljede mozga su one ozljede koje su prouzročene izravnim djelovanjem sile na moždano tkivo, dok se sekundarne ozljede odnose na daljnja oštećenja tkiva i stanica koja se zbivaju minutama, satima ili danima nakon primarne ozljede.

### 3.2.1. Primarne ozljede mozga

Primarne ozljede mozga izravni su rezultat djelovanja vanjskih mehaničkih sila, a dovode do deformacije moždanog tkiva i poremećaja normalne funkcije mozga što se kliničkim znakovima može očitovati odmah po ozljedi. Težina primarnih ozljeda mozga izravno je proporcionalna trajanju djelovanja sile, kao i njenom smjeru i jačini.

Na jačinu primarnih ozljeda, kao posljedicu djelovanja mehaničkih sila može se djelovati primjenom preventivnih mjera. Međutim, nakon što do traume dođe, na neurološke ispade koji su posljedica primarne ozljede uglavnom se ne može utjecati. Primjerice, kada govorimo o ozljedi mozga, mjere prevencije uključuju korištenje zaštitne opreme pri radu na visinama ili korištenje kacige ili zaštitnog pojasa tijekom vožnje. Primarne ozljede kojima je uzrok infarktu mozga možemo nastojati spriječiti djelovanjem na čimbenike rizika; npr. kontrolom hipertenzije, hiperlipidemije, pretilosti itd. Međutim ono na što možemo utjecati su sekundarne ozljede mozga. Do sekundarne će ozljede vrlo vjerojatno doći u narednim trenucima, ali medicinskim intervencijama nju možemo učiniti više ili manje ekstenzivnom, čime će se značajno promijeniti funkcijski ishod bolesnika (5).

Tijekom primarne ozljede mozga aktiviraju se biokemijski, stanični i molekularni procesi koji uzrokujući kaskadu događaja mogu napredovati u odgođena i dugotrajna sekundarna oštećenja. Sekundarna ozljeda mozga može trajati od nekoliko sati pa sve do dugog niza godina te može biti reverzibilna i ireverzibilna, a uključuje ishemična i hipoksična oštećenja, cerebralni edem, porast intrakranijalnog tlaka, hidrocefalus i infekcije. Sustavna hipotenzija i hipoksija glavni su pogoršavači primarne ozljede mozga i glavni čimbenici koji su povezani s lošijim ishodom primarne ozljede mozga, lošijom kvalitetom života i povećanim mortalitetom (6, 7).

### 3.2.2. Sekundarne ozljede mozga

Sekundarne ozljede mozga posljedica su intrakranijskih i ekstrakranijskih procesa i uvjeta i počinju se razvijati neposredno nakon primarne ozljede mozga. Osim navedene sustavne hipotenzije i hipoksemije, neki od ostalih značajnijih ekstrakranijalnih čimbenika su i poremećaji elektrolita, hiperkapnija, poremećaji koagulacije, povišena tjelesna temperatura (pireksija potiče citotoksična oštećenja stanica i nekrozu, dok blaga hipotermija može usporiti nastanak ili zaustaviti), anemija itd. Glavni intrakranijalni procesi koji su u vezi sa sekundarnim ozljedama mozga su povišeni intrakranijalni tlak (ICP, eng. Intracranial pressure), sniženi cerebralni perfuzijski tlak (CPP, eng. cerebral perfusion pressure), prisutna intrakranijska infekcija, poremećaji autoregulacije i cerebralna metabolička disfunkcija (8).

Nakon primarne ozljede mozga jedan od prvih poremećaja do kojih dolazi je poremećaj u protoku krvi kroz mozak (CBF, eng. cerebral blood flow). CBF je proporcionalan CPP koji se izračunava kao razlika između srednjeg arterijskog tlaka (MAP, eng. mean arterial pressure) i ICP. Budući da trauma uzrokuje sistemsku hipotenziju dolazi do pada MAP-a, a zbog oštećenja krvnih žila u mozgu i oštećenja krvno moždane barijere dolazi do porasta intrakranijalnog tlaka, što ukupno djeluje negativno na cerebralni perfuzijski tlak i na protok krvi kroz mozak. U fiziološkim uvjetima kada dođe do smanjenja CPP-a javljaju se mehanizmi autoregulacije koji nastoje održati protok krvi kroz mozak nepromijenjenim. U ozljedama mozga, kada dođe do gubitka autoregulacije, protok krvi kroz mozak ovisi o cerebralnom perfuzijskom tlaku tj. o MAP-u, pa zbog toga protok krvi može biti smanjen i dovesti do ishemije (8-10). Posljedica smanjenog protoka krvi u mozgu je smanjena doprema kisika stanicama mozga zbog čega dolazi do prelaska na anaerobni metabolizam i porasta laktata te smanjena doprema glukoze i time smanjena proizvodnja energije što dovodi do gubitka funkcije ionskih kanala i crpki ovisnih o ATP-u o čemu će nešto više riječi biti kasnije (11).

Edem mozga kao posljedica primarne ozljede mozga može nastati na dva načina. Budući da u traumi dolazi do oštećenja krvnih žila i krvno moždane barijere, to uzrokuje njenu povećanu propusnost i ekstravazaciju tekućine u izvanstanični prostor pri čemu nastaje vazogeni edem. Zbog disfunkcije ionskih kanala ovisnih o ATP-u dolazi do nakupljanja  $\text{Na}^+$  u stanicama i nakupljanju vode unutar stanične citoplazme te nastanka citotoksičnog edema. Također, tijekom nastanka primarne ozljede mozga, kao posljedica mehaničkog oštećenja može doći do razvoja upale budući da oštećena krvno moždana barijera omogućuje imunskim stanicama ulazak u moždani parenhim, ali i sama trauma mozga potiče lučenje citokina i kemokina u mozgu (12).

### **3.3. DIFUZNE OZLJEDE MOZGA**

Difuzna ozljeda mozga jedna je od manifestacija primarne ozljede mozga, a za razliku od žarišnih difuzne su ozljede teže i izazovnije za dijagnosticirati, jer su mikroskopske promjene vidljive nakon ozljede minimalne, a veliki broj se može dokazati tek biopsijom mozga nakon smrti (13).

Kao što samo ime kaže, difuzno oštećenje nam govori da ozljeda mozga nije ograničena samo na mjesto djelovanja sile, već može zahvatiti strukture udaljene od mjesta udarca pa zapravo govorimo o multifokalnim ozljedama. Difuzna ozljeda mozga podrazumijeva četiri osnovna patogenetska tipa ozljede mozga, a to su difuzno oštećenje aksona, hipoksičko – ishemijska ozljeda mozga, edem mozga i difuzna vaskularna ozljeda. Difuzne ozljede mozga nastaju različitim oštećenjima, istezanjem, rotacijama ili cijepanjem ili gnječenjem, Budući da su moždane strukture vrlo različite, kako konzistencijom tako i stupnjem fiksacije za druge

dijelove, kao rezultat djelovanja sila dolazi do sporijeg kretanja određenih dijelova mozga u odnosu na druge pri čemu nastaju oštećenja aksona kao i ozljede vaskularnih struktura (14).

Difuzna ozljeda aksona (DOA) ili difuzno aksonalno oštećenje oblik je difuzne primarne ozljede mozga koji najčešće zahvaća moždano deblo, a nastaje kao posljedica linearnih i rotacijskih sila koje uzrokuju ozljedu aksona ali i krvnih žila (15). Iako je moždano deblo najčešće zahvaćeno, DOA može zahvatiti i ostale dijelove mozga poput corpus callosuma (16). Bolesnici s DOA imaju vrlo lošu prognozu te često završe u vegetativnom stanju ili kao posljedicu imaju značajan invaliditet. Difuzna ozljeda aksona je važan čimbenik u prognozi oporavka bolesnika s teškom ozljedom mozga, budući da se povezuje s visokim stupnjem smrtnosti (17).

### **3.4. ŽARIŠNE OZLJEDE MOZGA**

Žarišne ozljede mozga lokalizirane su na mjestu djelovanja sile, a neurološki ispadi do kojih posljedično dolazi odraz su lokalizacije moždanih struktura koje su obuhvaćene ozljedom. U žarišne ozljede mozga svrstavamo nagnječenja (kontuzije), laceracije i krvarenja (18).

#### **3.4.1. Nagnječenje i laceracije mozga**

Nagnječenje mozga (lat. contusio cerebri) jest nagnječenje moždanog tkiva koje može i ne mora biti udruženo s prijelomom lubanje. Ono nastaje kada tupa trauma gnječi ili udara moždano tkivo bez raskida pije. Kontuzije zahvaćaju moždanu koru i obično oštećuju konverksitete vijuga, ostavljajući neoštećenu dubinu brazdi, a može doći i do zahvaćanja supkortikalne bijele tvari. Pri djelovanjima jake mehaničke sile, kada dođe do razdora pije ili



moždanog tkiva govorimo o laceraciji mozga. Oštećeno moždano tkivo tada nekrotizira i bude prožeto krvlju pa se govori o lokalnoj hemoragičnoj nekrozi. Ipak, najčešće oko kontuzijskog fokusa dolazi do oštećenja i okolnih struktura poput krvnih žila te su ta dva entiteta često udružena (19).

### **3.4.2. Intrakranijalna krvarenja**

Intrakranijalna krvarenja nastaju kao posljedica oštećenja krvnih žila, a danas su uzrok sve većeg morbiditeta i smrtnosti. Intrakranijska krvarenja su najčešće posljedica izravnog traumatskog oštećenja krvne žile, ali mogu biti posljedica i sekundarnog oštećenja mozga (npr. zbog poremećaja krvnog tlaka, poremećaja oksigenacije mozga ili proširenja prvotne traume) (19). Četiri oblika primarnih traumatskih krvarenja su epiduralno, subduralno, subarahnoidalno i intracerebralno (intraparenhimalno) krvarenje.

Epiduralni hematoma je akutni hematoma koji nastaje nakon pucanja jedne od meningealnih arterija (najčešće srednje meningealne arterije). Obično nastaje kao komplikacija prijeloma kosti lubanje, pri čemu fragmenti prelomljene kosti ozljede arteriju na mjestu gdje ona prolazi kroz samu kost i duru. Kliničku sliku epiduralnog hematoma karakterizira tzv. lucidni interval. Ozljeda će u početku dovesti do izravnog oštećenja moždanog tkiva što često za posljedicu ima gubitak svijesti, nakon čega se bolesnik osvijesti i ostane priseban sve dok pritisak hematoma na tkivo mozga ponovno ne izazove poremećaj svijesti (2, 19). Vrlo je važno prepoznati lucidni interval i ne dopustiti nastanak sekundarnog gubitka svijesti jer je tad prognoza lošija. Subduralni hematoma prema vremenu nastanka možemo podijeliti na akutni (nastaje unutar 48 do 72 sata), subakutni (između 3. i 20. dana) te kronični (simptomi tri i više tjedna nakon ozljede). Akutni subduralni hematoma većinom je posljedica ozljede glave. Tijekom traumatskog zbijanja dođe do kretanja mozga dok venski sinusi ostaju nepomični što

može uzrokovati oštećenje neke od tankih mostnih vena, najčešće na mjestu gdje probijaju duru (2, 18, 19). Klinička se slika vrlo brzo razvija, a kod teške ozljede mozga subduralni je hematoma najčešće smrtonosan. Kod subarahnoidalnog krvarenja (SAH, eng. subarachnoidal haemorrhage) dolazi do oštećenja malih subarahnoidalnih arterija i vena na površini mozga iako može nastati i kao posljedica ozljede koroidnog pleksusa i drugih periventrikularnih struktura. Posljedično dolazi do izljeva krvi u subarahnoidalni prostor. Može biti spontano koje nastaje kao posljedica ruptur aneurizme, ili može nastati kao rezultat ozljede (2, 20). Intracerebralna krvarenja mogu nastati u bilo kojem dijelu mozga, a budući da se često javljaju udružena sa epiduralnim i subduralnim krvarenjima te konzuzijama, dijagnoza im je nerijetko otežana. Mogu se javiti neposredno po ozljedi, a mogu se razvijati satima pa čak i danima nakon traume. Mogu biti površinska (kortikalna) te dubinska (19).

#### **4. KLINIČKA PROCJENA**

Iako postoje različite klasifikacije ozljeda mozga, najbitnija je klinička procjena o stupnju ozljede odnosno prosudba o stanju svijesti. Prosudba stupnja ozljede važan je faktor koji utječe na terapijske postupke, ali i na konačnu prognozu. Prihvaćena je podjela u tri kategorije s obzirom na rezultate Glasgowske ljestvice kome (GCS, eng. Glasgow coma scale) i to na blagu, umjerenu i tešku neurotraumu.

GCS ljestvica postoji od 1974. godine, a pruža praktičnu, brzu i jednostavnu metodu za procjenu stanja svijesti koja je i danas u širokoj uporabi. GCS je postala sastavni dio kliničke prakse i istraživanja širom svijeta, a dizajnirana je s ciljem da bude brza i jednostavna te da se može učiniti neposredno uz bolesnika (21).

GCS je neurološka ljestvica prema kojoj se ozljeđenikovo stanje procijenjuje bodovima od 3 do 15, a boduju se tri kategorije: otvaranje očiju, verbalni odgovor i motorički odgovor

(Tablica 1). Najmanji mogući zbroj bodova iznosi 3 i označava osobu koja ne otvara oči i nema ni motorički ni verbalni odgovor, dok najveći zbroj bodova 15 dobiva osoba koja suvislo odgovara na pitanja, spontano otvara oči i izvodi motoričke radnje. Dobivene vrijednosti upućuju nas na okvirnu procjenu težine ozljede na način da rezultat od 3 do 8 označava tešku ozljedu, 9-12 srednje tešku i 12-15 laku ozljedu. Osim što se koristi u inicijalnoj procjeni stanja svijesti koja nam govori o težini ozljede, GCS se koristi i kao metoda praćenja tijekom liječenja, ali i u procjeni ukupnog ishoda. Osim što inicijalni GCS  $\leq 8$  sugerira tešku ozljedu mozga, loš prognostički čimbenik je i pad u GCS-u za 2 ili više unutar sat vremena od ozljede. Vezano za preživljenje, GCS rezultat, a posebice GCS motorički rezultat ostaje jedan od najsnažnijih prediktora. Međutim, iz rezultata GCS ne može se procijeniti osnovna cerebralna patologija, a također različite strukturne abnormalnosti mogu rezultirati sličnom kliničkom slikom, stoga ju je bitno upotpuniti i ostalim kliničkim pokazateljima.(22)

Tablica 1. Glasgow koma skala

PARAMETAR	ODGOVOR BOLESNIKA	BODOVI
Otvaranje očiju	Oči spontano otvorene	4
	Oči se otvaraju na verbalni poticaj, govor ili naredbu	3
	Oči se otvaraju na bolni podražaj	2
	Ne otvara oči ni na bolni podražaj	1
Govor	Orijentiran	5
	Konfuzan govor, ali može odgovarati na pitanja	4
	Neprimjereni odgovori	3
	Nerazumljiv govor	2
	Ne govori	1
Motorički odgovor	Izvršava naredbe	6
	Odgovor na bol uz smislene pokrete (lokalizira)	5
	Povlačenje od bolnih podražaja	4
	Odgovor na bol fleksijskim grčevima	3
	Odgovor na bol ekstenzijskim grčevima	2
	Bez odgovora na bol	1

Bodovi dobiveni izračunom prema GCS koreliraju s mogućnošću oporavka. Također, prognoza ishoda preciznija je ako se u obzir uzmu vrijednosti dobivene drugog ili trećeg dana od ozljede, a ne one dobivene neposredno po događaju. Bolesnici koji imaju zbroj bodova tri ili četiri imaju čak 85% mogućnosti da ostanu u vegetativnom stanju ili da dožive smrt, za razliku od bolesnika s bodovima između jedanaest i petnaest kojima je vjerojatnost da dožive vegetativno stanje ili smrt 5-10%. Također, mlađi bolesnici i djeca imaju veće mogućnosti za potpuni oporavak i nakon lošijih vrijednosti GCS-a, dok bolesnici starije životne dobi s nižim vrijednostima obično znači lošiji ishod (23).

Način na koji će se prezentirati ozljeda mozga ovisi o nizu faktora kao što su lokalizacija same ozljede, veličina i broj ozljeda te koje je vrijeme prošlo od ozljede. Simptomi mogu varirati i nisu kod svakog jednako izraženi, a možemo ih svrstati u tri skupine; osjetne, kognitivne i fizičke, kao što je prikazano niže u tablici 2.

Tablica 2. Simptomi ozljede mozga

	<b>Blaga ozljeda mozga</b>	<b>Umjerena do teška ozljeda</b>
<b>Somatski</b>	Gubitak svijesti nekoliko sekunda do 30 minuta, a ako nema gubitka svijesti, osoba može biti u stanju uznemirenosti, zbunjenosti ili dezorijentiranosti; izraženi su glavobolja, mučnina ili povraćanje, umor ili pospanost, teškoće govora, smetnje spavanja, vrtoglavica ili gubitak ravnoteže	Gubitak svijesti od nekoliko minuta do nekoliko sati; neprestana glavobolja ili glavobolja koja se pogoršava, ponavljano povraćanje ili mučnina, konvulzije, proširenje jedne ili obje zjenice, curenje bistrte tekućine iz nosa ili ušiju, smetnje buđenja iz sna, slabost ili ukočenost u okrajinama, gubitak koordinacije
<b>Osjetni</b>	Senzorni problemi poput zamagljenog vida, zvonjenja u ušima, čudnog okusa u ustima ili smetnje njuha, osjetljivost na svjetlost ili zvuk	Promjena ili gubitak osjeta boli, temperature, dodira, vibracije, kinestezije
<b>Kognitivni/mentalni</b>	Problemi s pamćenjem i koncentracijom, PTA < 1 dan, promjene raspoloženja, osjećaj tjeskobe	Teža konfuzija, agitiranost, agresivnost ili druga neuobičajena ponašanja, PTA > 1 dan, nerazgovijetan govor

## 5. PATOFIZIOLOGIJA

Vrlo je važno poznavanje patofizioloških procesa koji se zbivaju za vrijeme i nakon teških ozljeda mozga kako bi se što usješnije moglo utjecati na sekundarna oštećenja mozga te njihovo liječenje. Nakon primarne ozljede mozga dolazi do aktivacije različitih patofizioloških mehanizama na molekularnoj razini koji potom utječu na stanična, kemijska i vaskularna zbivanja (24).



Slika 1: Mehanizam nastanka ozljede mozga

Procesi započinju neadekvatnim protokom krvi kroz mozak koji nastaje kao posljedica vazospazma, ozljede krvne žile ili okluzije, a nastavljaju se hipoksijom, poremećajima metabolizma, poremećajem autoregulacije žilja mozga te ekscitotoksičnim oštećenjima. Također, dolazi do promjena na staničnoj razini kao posljedica poremećene funkcije mitohondrija, elektrolitnog disbalansa te oštećenja stanica i smrt stanica koja su uzrokovana upalnim odgovorom (25).

Prvu fazu teške ozljede mozga karakteriziraju oštećenja tkiva i poremećena regulacija protoka krvi kroz mozak te poremećaji metabolizma. Do poremećaja u protoku krvi kroz mozak odnosno cerebralne ishemije dolazi zbog niza različitih mehanizama, primjerice zbog izravne ozljede krvne žile, mehaničke kompresije, hipotenzije i smanjene perfuzije zbog neadekvatne autoregulacije, smanjenje dostupnosti dušikova oksida ili prostagladinima inudcirane vazokonstrikcije. Zbog smanjenja protoka krvi kroz mozak i smanjene dostave kisika dolazi do prelaska s aerobnog na anaerobni metabolizam razgradnje glukoze, čime dolazi do nakupljanja produkta anaerobne glikolize mliječne kiseline odnosno laktata. Moždana je funkcija potpuno ovisna o aerobnom metabolizmu i gotovo 95% energije dobiva aerobnim metabolizmom razgradnje glukoze. Budući da je anaerobni metabolizam neadekvatan za održavanje energetski ovisnih staničnih procesa, dolazi do smanjenja ATP-a i poremećaja u funkcioniranju ATP ovisnih membranskih ionskih kanala (26). Zbog disfunkcije  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  crpke dolazi do povećane propusnosti membrana i nakupljanja iona  $\text{Na}^+$  u stanicama koje uzrokuje stvaranje staničnog edema i porast ICP-a. Dolazi do povećanog otpuštanja glutamata i aspartata odnosno ekcitacijskih neurotransmitora koji u povećanim količinama djeluju ekscitotoksično na tkivo mozga. Također, dolazi do aktivacije o naponu ovisnih  $\text{Ca}^{2+}$  i  $\text{Na}^+$  kanala što uzrokuje osim daljnjeg povećanja unutarstanične koncentracije  $\text{Na}^+$ , i ulazak iona kalcija u stanice.  $\text{Ca}^{2+}$  aktivira lipidne peroksidaze, proteaze i fosfolipaze koje zauzvrat povećavaju unutarstaničnu koncentraciju slobodnih masnih kiselina i slobodnih radikala i dovode do stanja oksidativnog stresa. Dolazi i do aktivacije kaspaza, translokaza i endonukleaza koji uzrokuju fragmentaciju DNK i inhibiciju njenog popravka te doprinose razvoju nekrotične ili programirane stanične smrti (25, 26).

Krvnomoždana barijera je slabo i selektivno propusna membrana koja ima najvažniju funkciju u regulaciji moždanog volumena. Posjeduje vlastiti autoregulacijski mehanizam koji za cilj ima održavanje stalnog volumena krvi mozgu kada dođe do sustavne hipotenzije ili

hipertenzije. Međutim, autoregulacijski mehanizmi nisu neiscrpn i funkcioniraju u granicama MAP-a između 50 i 150 mmHg. Pad vrijednosti CPP-a ispod 40 mmHg dovodi do gubitka autoregulacije, stoga je za održavanje normalnog CPP-a iznad 40 mmHg potrebno održavati i MAP iznad 90 mmHg (25).

Unutar rigidnog okvira lubanje volumen zauzimaju tri nestlačive komponente. To su mozak (80%), cerebrospinalni likvor (10%) i krv (10%). Između te tri komponente postoji ravnoteža o čemu govori Monroe – Kellieva hipoteza kojom se može pojasniti patofiziologija povišenog intrakranijalnog tlaka. Ako poraste jedna od tri komponente smještene unutar lubanjske šupljine, druge dvije će se recipročno smanjiti kako bi se održala ravnoteža, a ako do toga ne dođe, doći će do porasta ICP-a. U patološkim se stanjima razvija dodatni, četvrti volumen (hematom, edem, tumor) koji svojim rastom sprječava kompenzacijske mehanizme i dovodi do porasta ICP-a (27, 28).

## **6. LIJEČENJE**

Cilj svih metoda intervencije i liječenja jest prvenstveno ograničiti sekundarnu ozljedu. Kada će u bolesnika s teškom ozljedom mozga doći do razvoja sekundarne ozljede, pravilnim prepoznavanjem i ranom intervencijom moguće je sekundarnu ozljedu „ublažiti“. Teška ozljeda mozga može biti uzrokovana različitim mehanizmima i može se očitovati različitim kliničkim stanjem bolesnika te je stoga prvi korak u zbrinjavanju takve ozljede samo prepoznavanje i procjena težine nastale primarne ozljede (29). Kod procjene i pristupa bolesniku s poremećenom svijesti i teškom ozljedom mozga preporuča se korištenje ABCDE protokola, odnosno „*smjernica za napredno održavanje života*“. Sama primarna procjena bolesnika vrlo je bitna kako bi se postavile početne vrijednosti s kojima će se kasnije

uspoređivati dobiveni rezultati svake sljedeće procjene. Glavni cilj liječenja je ograničiti sekundarnu ozljedu na način da se pokuša izbjeći nastanak hipoksije, hiperkarbije, hipotenzije i povišenja ICP-a. Potrebno je što ranije prepoznati spriječiti razvoj hipoksije i hipotenzije u bolesnika s teškom ozljedom mozga.

## **6.1. INICIJALNA OBRADA – ABCDE PRISTUP**

Procjena bolesnika s gubitkom svijesti i sumnjom na tešku ozljedu mozga je usmjerena na ABCDE pristup. ABCDE pristup je strukturirani pristup procjene stanja i liječenja bolesnika, a proizlazi iz engleske skraćenice za: A (eng. airway – dišni put), B (eng. breathing - disanje), C (eng. circulation - cirkulacija), D (eng. disability – stanje svijesti) i E (eng. exposure – okolišni čimbenici) (30, 31).

Kako su hipoksija i hiperkarbija jedni od mehanizama nastanka sekundarne ozljede mozga, a problemi s prohodnosti dišnog puta (slovo A) i s disanjem (slovo B) mogu dovesti do nastanka oba od ta potencijalno opasna stanja, bolesniku je iznimno važno osigurati dišni put i prikladnu ventilaciju. Dišni put se može osigurati zabacivanjem glave (paziti kod ozljede vratne kralježnice kada se vrši modificirani trostruki hvat), korištenjem orofaringealnog i nazofaringealnog airwaya, supragotičnim pomagalicama (laringealna maska (LMA), I-gel tubus) te endotrahealnim tubusom. Endotrahealna intubacija podrazumijeva invazivnu metodu održavanja dišnog puta, a kao takva predstavlja idealni način i zlatni standard održavanja dišnog puta budući da sprječava aspiraciju želučanog sadržaja. Za lakše izvođenje endotrahealne intubacije poželjno je bolesnika anestezirati, kako zbog prikladnoga prikaza ulaska u dušnik, tako i zbog prevencije porasta ICP-a (29, 30) Kod osoba s  $GCS \leq 8$  apsolutna je indikacija postavljanje endotrahealnog tubusa budući da takvi bolesnici nemaju održane reflekse gutanja, kašljanja i održavanja dišnog puta. Kod njih također postoji povećan rizik od hipoventilacije i porasta  $PaCO_2$  što će dodatno pogoršati intrakranijalnu hipertenziju.



Otvaranjem dišnog puta i oksigenoterapijom kisikom u visokom protoku može se održati adekvatna saturacija i spriječiti hipoksija, međutim kako bi se spriječila hiperkarbija potrebno je pod kontrolom imati razinu izdahnutog CO<sub>2</sub>. CO<sub>2</sub> je metabolit preko kojeg se vrši autoregulacija krvnog protoka u mozgu, jer povišene vrijednosti CO<sub>2</sub> dovode do vazodilatacije koja dovodi do povećanog volumena krvi unutar lubanjske šupljine i porasta ICP-a. S druge strane hiperventilacijom dolazi do smanjenja koncentracije CO<sub>2</sub>, vazokontrikcije i pada količine krvi unutar lubanjske šupljine a time i smanjenja ICP-a.

Pod slovom B nadziru se frekvencija disanja, saturacija, odizanje prsnog koša te šum disanja. Ciljne vrijednosti saturacije su od 94 do 98%, jer se adekvatnom oksigenacijom čuvaju neuroni i time utječe na funkcionalni ishod ozljede. Također, potrebno je obratiti pažnju na posebne obrasce disanja koji se mogu javiti u sklopu kliničke slike teške ozljede mozga, a mogu nam sugerirati lokalizaciju oštećenja.

U Chayne – Stokesovu disanju bolesnik izmjenjuje različite obrasce disanja (apneja – hipoventilacija - hiperventilacija – apneja), a nastaje zbog smanjene osjetljivosti centra za disanje na promjene razine CO<sub>2</sub> u krvi s odgođenom reakcijom respiracijskog centra i može upućivati na oštećenja bazalnih centara te na nisku ozljedu u moždanom deblu (u razini transtentorijalne hernijacije). Biotovo disanje je u potpunosti nepravilan obrazac disanja koji nam govori da se oštećenje spustilo dosta nisko u području moždanog debla (produljena moždina) i da su zahvaćeni inspiracijski i ekspiracijski centri. Takav obrazac disanja obično prethodi apneji koja nastaje zbog potpunog zatajenja respiratornog centra (ekvivalent transforaminalnoj hernijaciji) nakon koje pacijent umire u vrlo kratkom periodu. Nakon procjene dišnog puta i disanja slijedi procjena i zbrinjavanja cirkulacije (C) bolesnika. U ovom je koraku važna procjena MAP-a i ICP-a budući da razlika ta dva parametra određuje cerebralni perfuzijski protok. Sve što dovede do pada MAP-a i povećanja ICP-a dovest će i do pada CPP-a, stoga je za očuvanje neurona i održavanje adekvatnog CPP-a bitno održavati i po

potrebi podizati MAP i koristiti manevre za sniženje ICP-a. Budući da sustavna hipotenzija znatno pridonosi lošijem ishodu nakon teške ozljede mozga, potrebno je održavati sistolički tlak iznad 110 mmHg i MAP iznad 90 mmHg. Potrebno je primijeniti intravensku nadoknadu tekućine (fiziološka otopina ima prednost jer ima veću osmolarnost od ostalih kristaloida i neće pogoršati moždani edem) te po potrebi i vazokonstriktornu terapiju. U inicijalnim fazama ozljeda mozga kad postoji oštećenje velikog mozga, a moždano je deblo i dalje očuvano, dolazi do aktivacije simpatikusa i povišenja krvnog tlaka i tahikardije, što predstavlja kompenzacijski mehanizam budući da podizanjem krvnog tlaka mozak nastoji osigurati i dotok dovoljne količine svih metabolita koji su mu neophodni, u prvom redu kisika i glukoze. Progresijom ozljede i zahvaćanjem moždanog debla dolazi do pojave tzv. Cushingova trijasa koji označava veći stupanj oštećenja od početne aktivacije simpatikusa, a očituje se visokim sistoličkim tlakom, bradikardijom i nepravilnim disanjem. U sljedećoj fazi kada oštećenje debla progredira možemo očekivati nepravilno disanje s hipoventilacijom i apnejom zbog oštećenja respiracijskog centra i kompletni hemodinamski urušaj zbog oštećenja cirkulacijskog centra, što prethodi smrti pacijenta. Zbog svih je navedenih razloga izrazito bitno izbjegavanje hipotenzije jer je to jedan od ključnih mehanizama razvoja sekundarne ozljede.

Kod slova D cilj je izbjeći odnosno liječiti povišenje ICP-a. Boleniku se mjeri koncentracija glukoze u krvi, procjenjuju se zjenice te se radi brza procjena stanja svijesti po AVPU skali odnosno GCS ljestvici. Zjenice su normalno srednje široke, simetrične i reaktivne na svjetlo. Kod intrakranijalne patologije možemo očekivati nekoliko različitih obrazaca zjenica. Anizokorične zjenice (jedna široka i nereaktivna na svjetlo, druga srednje široka i reaktivna) su znak da je došlo do pritiska okulomotornoga živca odnosno njegovih parasimpatičkih vlakana, što se najčešće događa u trenutku transtentorijalne hernijacije, i povezano je s lošijom prognozom. Obje široke i areflektične zjenice mogu upućivati na obostrano oštećenje

kore velikog mozga s pritiskom na moždano deblo. Uske, punktiformne zjenice mogu biti znak trovanja opioidima ili mogu upućivati na infarkt bazilarne arterije. Sve navedene promjene zjenica ukazuju na povišenje ICP-a, a patologija zjenica obično se očituje na strani oštećenja mozga (ipsilateralno), a progresijom ozljede proširi se i kontralateralno (8, 18, 30).

Nakon primarne procjene bolesnika i zbrinjavanja akutnih stanja potrebno je učiniti detaljne dijagnostičke pretrage. Primarno se pristupa kompjuteriziranoj tomografiji (CT, eng. computed tomography) snimci glave.

## **6.2. INTENZIVNO LIJEČENJE**

Sekundarne ozljede mozga proizlaze iz sustavnih i intrakranijalnih uzroka i mogu se dogoditi bilo kada tijekom početne reanimacije, stabilizacije i tijekom intenzivnoga liječenja. Liječenje bolesnika s teškom ozljedom mozga tijekom intenzivnog liječenja usmjereno je na optimizaciju cerebralne perfuzije, oksigenacije i izbjegavanje, odnosno ublažavanje sekundarnih ozljeda.

### **6.2.1. Opći pristup**

#### *6.2.1.1. Ventilacijska potpora*

Strojna ventilacija upotrebljava se kod onih bolesnika kojima je nužno smanjiti razinu potrebnih metabolita tijekom analgosedacije, kao što je to kod bolesnika s teškom ozljedom mozga. Bolesnici s teškom ozljedom mozga zahtijevaju strojnu ventilaciju kako bi održali adekvatnu oksigenaciju i zadovoljavajuću ventilaciju. Hipoksija i hiperkarbija predstavljaju

mehanizme nastanka sekundarne ozljede mozga koje se na ovaj način nastoji prevenirati. PaO<sub>2</sub> bi trebalo održavati iznad 13 kPa dok bi PaCO<sub>2</sub> trebalo održavati između 4.5 kPa i 5 kPa. (32, 33) Povišena razina CO<sub>2</sub> dovodi do vazodilatacije i povećanja ICP-a stoga je vrijednosti CO<sub>2</sub> poželjno održavati na donjoj granici normale. FiO<sub>2</sub> odnosno frakciju kisika trebalo bi održavati između 0,3 i 0,6 kako bi se spriječilo toksično djelovanje kisika. Hipoksiju je potrebno spriječiti održavajući saturaciju iznad 90%, zbog izravne hipoksične ozljede, ali i kako bi se izbjegla hipoksična cerebralna vazodilatacija i povećanje ICP-a. Potrebno je održavati vrijednosti pozitivnoga tlaka na kraju ekspirija (PEEP, eng. positive end expiratory pressure) na 5-10 cmH<sub>2</sub>O kako ne bi došlo do kolapsa alveola u distalnim dišnim putevima uz nastanak atelektaza, što može značajno remetiti ventilacijsko perfuzijske odnose u plućima (V/Q) (30, 33, 35).

#### *6.2.1.2. Sedacija i analgezija*

Sedacija se često koristi u akutnoj fazi liječenja bolesnika s teškom ozljedom mozga. Sedacija poboljšava toleranciju endotrahealoga tubusa, promiče usklađenost sa strojnom ventilacijom i izbjegava porast ICP-a povezan s kašljanjem. Dodatno, sedacijom se smanjuje moždani metabolizam i potreba za hranjivim tvarima te potrošnja kisika. Adekvatna sedacija umanjuje bol, tjeskobu i uznemirenost čime pridonosi u kontroli ICP-a (36).

Sedativ prve linije je obično propofol ili benzodiazepin, od kojih svaki ima određene prednosti i nedostatke. Propofol je skuplji lijek koji lakše uzrokuje sniženje krvnog tlaka i hipotenziju. Iako formalne usporedbe pokazuju kako je postizanje kontrole intrakranijalnog tlaka s oba lijeka jednako učinkovito, midazolam može biti manje učinkovit u kontroliranju refrakcijske intrakranijalne hipertenzije. Također, uporabom ovog lijeka može doći do

tahifilaksije što zahtjeva povećanje doza rezultirajući akumulacijom metabolita i odgođenim „buđenjem“ iz sedacije. S druge strane, unatoč dobroj kontroli intrakranijalne hipertenzije, prolongirana uporaba većih količina propofola (>4-5 mg/kg/sat) povećava rizik od nastanka sindroma infuzije propofola kojeg karakterizira refraktorna bradikardija praćena rhabdomiolizom, metaboličkom acidozom i bubrežnim zatajenjem ili hiperlipidemijom (37). Analgezija se može osigurati infuzijom opioda, kao što su fentalin, sufentalnil, remifentanil, ili morfij, koji svi imaju minimalne učinke na cerebralnu hemodinamiku. Neuromuskularni blok koristi se kako bi se kašalj i naprezanje koji mogu povisiti ICP sveli na najmanju moguću mjeru. Neuromišićni blok osiguran je uz boluse ili infuziju nedepolarizirajućih relaksansa mišića kao što su atrakurij ili rokuronij (30, 34, 36).

#### *6.2.1.3. Hemodinamska potpora*

Bolesnici s teškom ozljedom mozga vrlo su skloni hemodinamskoj nestabilnosti. Održavanje hemodinamske stabilnosti je jedan od ključnih koraka u liječenju bolesnika s teškom ozljedom mozga, budući da hemodinamskom neravnotežom može doći do gubitka sposobnosti autoregulacije, bilo globalno ili lokalno. Sustavna hipotenzija pridonosi nepovoljnom ishodu nakon teške ozljede mozga, dok s druge strane hipertenzija može pogoršati vazogeni edem s nepovoljnim učinkom na ICP (38). Ravnoteža je postignuta identificiranjem i ciljanim vrijednostima CPP-a što se postiže nadzorom i kontrolom MAP-a. Hipotenzija uzrokuje smanjenje cerebralnog protoka krvi (CBF, eng. cerebral blood flow), što rezultira cerebralnom ishemijom. Za održavanje vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka u samom početku ključna je nadoknada tekućine korigiranjem hipovolemije i to kristaloidima ili koloidima. Najzastupljenija je fiziološka otopina odnosno 0.9% otopina NaCl, koju se preporuča koristiti budući da je veće osmolarnosti od drugih kristaloida i ne doprinosi

vazogenom edemu mozga. Budući da je u ranoj fazi ozljede mozga aktivnost simpatikusa pojačana, tlak može ostati stabilan što nas ne smije spriječiti u nadoknadi tekućine, već u obzir treba uzeti i centralni venski tlak (SVT) te količinu izmokrenog urina (39). Cilj nadoknade tekućine je održavanje srednjeg arterijskog tlaka  $>90$  mmHg kako bi CPP ostao konstantan. Ako nakon nadoknade intravaskularnog volumena nisu postignute ciljne vrijednosti arterijskog tlaka, preporuča se uvođenje vazoaktivnih lijekova.

Prije uspostavljanja nadzora ICP-a, hipertenzija se ne smije liječiti osim ako je srednji arterijski tlak iznad 120 mmHg budući da visoki krvni tlak održava adekvatan protok krvi kroz moždano tkivo. Za liječenje hipertenzije da bi se postigao ciljni CPP može se primjeniti infuzija beta blokatora kratkotrajnog djelovanja. Ovi lijekovi ne uzrokuju cerebralnu vazodilataciju, u usporedbi s nitratima i blokatorima kalcijevih kanala, pa prema tome ne povećavaju volumen cirkulirajuće krvi u mozgu i ICP (38, 39).

#### *6.2.1.4. Nutritivna potpora*

Jednom kad se postigne hemodinamska stabilnost preporuča se započeti s ranom nutritivnom potporom bolesnika s teškom ozljedom mozga. Smatra se kako rano hranjenje može biti povezano s boljih ishodom, smanjujući stopu invaliditeta i mortaliteta. Put primjene može se razlikovati ovisno o kliničkom stanju, ali nema razlike u ishodu nakon ozbiljne ozljede mozga kod bolesnika hranjenih enteralnim ili parenteralnim putem. Cilj prehrane bolesnika je osigurati 140% bazalnog metabolizma tijekom prva tri ili četiri dana od ozljede, što iznosi otprilike 30 kcal/kg/dan (40, 41).

Iako put primjene nema utjecaja na ukupni ishod bolesnika s teškom ozljedom mozga, prednost se uvijek daje enteralnoj primjeni budući da je fiziološka, jeftinija i nosi manji rizik

od komplikacija. Kod bolesnika s pridružom ozljedom trbušnih organa, ili velikog rezidualnog volumena u želucu, može se koristiti kombinirana ili isključivo parenteralna prehrana.

Neovisno o metodi hranjive potpore, potrebno je odgovarajuće nadgledanje metabolizma kako bi se izbjegle nuspojave kao što su hiperglikemija, ketoacidoza, dijareja koja dovodi do dehidracije i relativna hipovolemija koja ugrožava hemodinamsku stabilnost (42).

## **6.2.2. Neuromonitoring**

Korištenjem multimodalnog neurološkog monitoriranja upotpunjuju se podaci dobiveni kliničkom procjenom bolesnika s teškom ozljedom mozga i usmjeravaju se daljnji postupci i liječenje. Na taj se način olakšava individualizacija terapijskih postupaka čime se postiže bolji funkcionalni ishod. U nastavku će biti obrađeni monitorirani parametri kod bolesnika s teškom ozljedom mozga, a to su ICP i CPP te dodatne metode poput oksigenacije mozga, elektroencefalografije (EEG) i moždanog metabolizma (43).

### *6.2.1.2. ICP MONITORIRANJE*

Intrakranijalni tlak određuju volumen mozga, volumen likvora i intrakranijalni volumen krvi u zatvorenom sustavu rigidnog okvira lubanje. Moždano tkivo je najznačajnija komponenta intrakranijalnog volumena. Ako dođe do porasta volumena bilo koje od tri intrakranijalne komponente, porast mora biti kompenziran redukcijom drugih volumena kako ne bi došlo do porasta ICP-a. Intrakranijalni tlak može se povisiti putem više mehanizama, a

kod teške ozljede mozga on je uzrokovan porastom intrakranijalnog volumena (hemoragija ili edem mozga) (43).

Porast ICP-a može rezultirati životno ugrožavajućim stanjima kao što su hernijacija moždanih struktura, cerebralna ihemija ili edem. Zbog tih razloga ICP je jedna od temeljnih vrijednosti koje je nužno nadzirati kod bolesnika s teškom ozljedom mozga. Normalne vrijednosti intrakranijalnog tlaka, kada se osoba nalazi u horizontalnom položaju iznose 10 – 15 mmHg. Na vrijednosti ICP-a utječe položaj glave i tijela pa tako on može poprimiti i negativne vrijednosti kod zdravih ljudi ako se osoba nalazi u uspravnom položaju (18, 44).

U bolesnika sa sumnjom na tešku ozljedu mozga ili kod onih kod kojih je ozljeda mozga dokazana, ICP je potrebno prema smjernicama nadzirati kod svih bolesnika s teškom ozljedom mozga, kod patološkog nalaza CT-a glave, te ukoliko su dva ili više navedena čimbenika pozitivna: dob >40 godina, unilateralno ili bilateralno patološka ekstenzija/fleksija, ili sistolički tlak <90 mmHg. Također, ICP bi trebalo nadzirati i nakon učinjene dekompresivne kraniotomije (45).

Kod bolesnika s teškom ozljedom mozga tipično je da ICP tijekom prvih nekoliko dana od ozljede raste nakon čega slijedi razdoblje platoa. Visoke vrijednosti ICP-a povezane su sa većom smrtnosti, pa čak i epizode intrakranijalne hipertenzije u trajanju dužem od pet minuta. Svi ovi podaci govore u prilog tome kako je izrazito važno nadzirati vrijednosti ICP-a, međutim, i dalje nedostaju podaci o tome koje su to „kritične vrijednosti“ koje opravdavaju korištenje terapije koja unatoč svim prednostima može imati i toksične učinke na organizam (34).

Intrakranijski tlak se može mjeriti invazivnim ili neinvazivnim metodama. Neinvazivne tehnike poput Doppler ultrazvuka, ili mjerenja tlaka pomoću promjera ovojnice optičkog živca izmjenog pomoću CT-a ili ultrazvuka nisu precizne kao invazivne te se pomoću njih



ICP ne može mjeriti kontinuirano, stoga se prednost uvijek daje invazivnim metodama. Invazivno mjerenje ICP-a najčešće se vrši pomoću katetera koji se pozicionira u jedan od ventikula mozga, i to najčešće u treći. Taj je kateter povezan na vanjski prijenosnik tlaka preko sustava ispunjenog tekućinom, a njime se mjeri tlak cerebrospinalnog likvora (CSL) i istovremeno omogućuje drenaža likvora ili intratekalna primjena lijekova (34, 44).

#### 6.2.2.2. CPP MONITORING

Intrakranijalni tlak i MAP imaju ključnu ulogu u regulaciji CPP-a, a CPP u regulaciji protoka krvi kroz mozak te dostavi kisika i hranjivih tvari moždanom tkivu. Zbog tih je povezanosti vrlo važno sve dijagnostičke i terapijske postupke kod bolesnika s povišenim ICP usmjeriti k održavanju adekvatne moždane perfuzije. Cerebralni perfuzijski tlak ne može se izravno mjeriti već se dobiva izračunom razlike MAP-a i ICP-a prema formuli:

$$CPP = MAP - ICP$$

Normalna vrijednost CPP-a je >50 mmHg, a preporuča se da se kod bolesnika s teškom ozljedom mozga on održava na vrijednostima između 60 i 70 mmHg. Kako bismo dobili precizan izračun, MAP i ICP se moraju mjeriti na istom mjestu, a osobito treba obratiti pažnju na to kada je uzglavlje bolesnika podignuto. Ako se MAP i ICP mjere na različitim mjestima može doći do značajnih razlika u izmjerenim i stvarnim vrijednostima.

U bolesnika s teškom ozljedom mozga kod kojih dolazi do poremećaja autoregulacije, važno je nadzirati CPP kako bi se spriječile komplikacije smanjenog protoka krvi u mozgu koji dovodi do ishemije. Kako bi se prijeteca ishemija spriječila potrebno je osigurati adekvatan protok dobro oksigenirane krvi kroz moždano tkivo. Dva načina kontrole CPP-a su podizanje i održavanje MAP-a te snižavanje ICP-a. Srednji arterijski tlak podiže se korekcijom

hipovolemije nadoknadom tekućine, a ukoliko to nije dovoljno uvode se vazoaktivni lijekovi. ICP se snižava metodama koje su navedene u nastavku rada (46).

### *6.2.2.3. Dodatne metode monitoringa*

U napredne metode monitoriranja bolesnika s teškom ozljedom mozga spadaju mjerenje cerebralne oksigenacije, mikrodijaliza i EEG.

Cerebralna oksigenacija može se mjeriti invazivnim ili neinvazivnim metodama. Novija invazivna metoda je izravno mjerenje parcijalnog tlaka kisika u mozgu (PtiO<sub>2</sub>). Parcijalni tlak kisika u mozgu pokazao se kao izrazito važan pokazatelj cerebralne oksigenacije, budući da je prepoznato da unatoč urednim vrijednostima ICP-a i CPP-a može doći do moždane ishemije. Ovakav način mjerenja cerebralne oksigenacije postiže se postavljanjem katetera u subkoralnu bijelu tvar, i njime se određuje PtiO<sub>2</sub> u moždanom tkivu ukupne površine otprilike 17 mm<sup>2</sup>, zbog čega je vrlo važno znati pozicioniranost katetera. Podaci o globalnoj oksigenaciji mozga mogu se dobiti mjerenjem zasićenosti krvi u veni jugularis (SvjO<sub>2</sub>) čime je s druge strane moguće da lokalizirana ishemija ostane neprepoznata.

Neinvazivna metoda cerebralne oksigenacije je NIRS odnosno bliska infracrvena spektroskopija. NIRS uređajima moguće je mjeriti zasićenost moždanog tkiva kisikom na više mjesta, a temelji se na apsorpciji i transmisiji svjetla valne duljine bliske duljini infracrvenog svjetla (47).

Mikrodijaliza je metoda koja omogućuje kontinuiranu analizu biokemije mozga, odnosno analizu unaprijed određenih spojeva u mozgu pomoću katetera umetnutog u parenhim mozga. Mikrodijalizat se polako, konstantnom brzinom ubrizgava u kateter i dolazi do polupropusne membrane koja omogućuje difuziju tvari između moždanog parenhima i mikrodijalizata koji

se zatim analizira. Glavne molekule proučavane ovom metodom su glukoza, piruvat, glutamat, laktat i glicerol. Analiziranim podacima dobije se uvid u biokemijske promjene koje se događaju unutar mozga tijekom sekundarne ozljede mozga, poput podataka o postojanju ishemije ili metabolizmu glukoze (45, 46).

Bolesici s teškom ozljedom mozga imaju povišen rizik za razvoj posttraumatskih napadaja, koje po vremenskom okviru javljanja možemo podijeliti na rane (unutar 7 dana od ozljede) i kasne (>7 dana od ozljede). Kontinuiranim EEG –om može se zamjetiti velika količina nekonvulzivnih napadaja koji su povezani sa nepovoljnim ishodom zbog utjecaja na metabolizam i ICP (46, 47).

### **6.2.3. Specifično intenzivno liječenje**

Iako su mnogi klinički protokoli usmjereni na praćenje CPP-a, i dalje se smatra kako je ICP glavni neovisni pokazatelj ishoda kod teške ozljede mozga te mu treba pridati najviše pozornosti.

Trenutne metode intenzivnog liječenja bolesnika s teškom ozljedom mozga zasnovane su na održavanju fiziologije kako bi se ublažile sekundarne ozljede mozga koje su neizbježne i slijede primarnu ozljedu, posebice tijekom prvih nekoliko dana.

Sekundarna ozljeda može nastati kao rezultat sustavnih (hipotenzija, hipoksemija, hiperkarbija, hipo- ili hipertermija ili metabolički) poremećaja ili intrakranijalnih uzroka (intrakranijalna hipertenzija, ishemija, hiperemija, edem ili krvarenje). Kliničko pristupanje bolesnicima s teškom ozljedom mozga izuzetno varira između bolesnika stoga je bitan cjelovit i individualizirani pristup. Središnji cilj liječenja je kontrola ICP-a i održavanje CPP-a. ICP, a time i CPP mogu se kontrolirati na nekoliko načina, uključujući smanjenje

metaboličkih potreba korištenjem sedacije, induciranom hiperventilacijom, hiperosmolarnom terapijom i kirurškim tehnikama. O njima će se sada raspravljati pojedinačno.

#### *6.2.3.1. Liječenje povišenog intrakranijalnog tlaka*

Budući da je intrakranijalna hipertenzija izravno povezana s većom smrtnosti i lošijim ishodom, postaje glavna meta kod intenzivog liječenja bolesnika s teškom ozljedom mozga. Normalne vrijednosti intrakranijalnog tlaka su između 10 i 15 mmHg, a vrijednosti iznad 20 mmHg smatraju se intrakranijskom hipertenzijom i tada dolazi do potrebe za medicinskom intervencijom. Također, vrijednost ICP-a uvijek treba promatrati u okviru sa kliničkim nalazom i nalazom CT-a.

Prvi korak u zbrinjavanju bolesnika sa znakovima povišenog intrakranijalnog tlaka jest podizanje uzglavlja na krevetu između 15 i 30° kako bi se osigurala neometana venska drenaža te postavljanje glave u neutralni položaj (48).

Endotrahealna intubacija i strojna ventilacija su važni koraci u zbrinjavanju dišnog puta kod bolesnika s teškom ozljedom mozga. Njima se nastoji osigurati optimalna oksigenacija arterijske krvi i adekvatna razina CO<sub>2</sub> u krvi. CO<sub>2</sub> je cerebralni vazodilatator i hiperkapnija može uzrokovati povišenje ICP-a, dok s druge strane hipokapnijska vazokonstrikcija može rezultirati smanjenjem ICP-a kada je on visok. Endotrahealni tubus trebao bi biti zalijepljen budući da njegovim vezivanjem može doći do opstrukcije venske drenaže mozga. Kako bi se bolesnike moglo endotrahealno intubirati potrebno ih je sedirati. Sedacijom se postiže i smanjenje metaboličkih potreba tkiva mozga i sprječava se potencijalno naprezanje bolesnika koje može dovesti do povećanja ICP-a. Koriste se opiodi, propofol ili kratkodjelujući

benzodiazepini, a za mišićnu relaksaciju i neruomuskularnu blokadu preporuča se rokuronij bromid (49).

Ako bolesnik i dalje ima povišen ICP preporuča se uporaba manitola. Manitol je osmotski diuretik koji se obično koristi kod akutnih povišenja ICP-a. Podjednako učinkovita kao manitol je i hipertonična otopina NaCl-a, međutim potrebno je pratiti koncentracije serumskog natrija koji smije dosegnuti vrijednosti do 155 mmol/L. Manitol se primjenjuje bolusno, u dozi 0,5-1 g/kg u ponavljajućim dozama svakih 4-6 sati, po potrebi. Hipertonična otopina NaCl-a dolazi u različitim koncentracijama, a primjenjuje se također bolusno, bilo samostalno ili kombinirano s manitolom. Kod primjene hiperosmolane terapije mora se pratiti osmolarnost plazme. Ako povišeni ICP i dalje perzistira potrebno je intenzivirati hiperosmolarnu terapiju i postaviti nove ciljne vrijednosti osmolarnosti plazme te ih nadzirati svakih 4-6 sati. Ako bolesnik ima postavljen kateter za monitoriranje ICP-a, kroz njega se može učiniti i drenaža cerebrospinalnog likvora.

Sljedeća metoda u snižavanju ICP-a je primjena barbiturata (najčešće fenobarbiton) kojima se bolesnika uvodi u tzv. fenobarbitonsku komu. Započinje se primjenom fenobarbitona u dozama 10-15 mg/kg tijekom 1 – 2 sata, a zatim se nastavlja s dozom održavanja od 1-2 mg/kg/sat tijekom sljedećih 1 – 4 dana. Budući da fenobarbiton može prouzročiti značajnu hipotenziju potrebno je održavati normolovemiju nadoknadom tekućine te upotrijebiti vazoaktivne lijekove jer je za održavanje adekvatnog protoka krvi kroz mozak važno održavati vrijednosti MAP-a (48).

Hiperventilacija je također jedna od metoda snižavanja ICP-a, međutim pri provođenju hiperventilacije treba biti oprezan. PaCO<sub>2</sub> treba biti otprilike 30 mmHg, a PtiO<sub>2</sub> iznad 10 mmHg te je potrebno cijelo vrijeme monitorirati cerebralnu oksigenaciju. Glavni cilj hiperventilacije je postizanje hipokapnije. Hiperkapnija uzrokuje vazodilataciju i povećanje

cerebralnog protoka krvi a time i ICP-a, dok hipokapnija uzrokuje vazokonstrikciju cerebralnog žilja čime se smanjuje protok krvi kroz mozak i volumen krvi, a time i ICP. Međutim, treba biti oprezan jer cerebralnom vazokonstrikcijom dolazi do smanjenjena protoka krvi kroz mozak u trenucima kada je on već ionako smanjen, zbog čega može doći do cerebralne ishemije. Bolesnika se nebi trebalo hiperventilirati duže od 6 sati, niti unutar 24 sata od primarne ozljede mozga (zbog rizika od ishemije), a s hiperventilacijom treba prestajati postupno, nikako naglo jer se tako povećava rizik od reaktivnog povišenja ICP-a. Intrakranijalni tlak se može nastojati sniziti i blagom do umjerenom hipotermijom koja smanjuje aktivnost moždanog metabolizma te potrebe za hranjivim tvarima i kisikom. Učinak se može ostvariti infuzijom rashlađenih tekućina ili vanjskim hlađenjem, međutim uvijek treba biti oprezan i strogo nadzirati tjelesnu temperaturu (11, 48, 49).

Liječenje povišenog ICP-a može se provoditi agresivnim ili manje agresivnim metodama. Uvijek se započinje sa manje intenzivnim metodama koje su opisane iznad, međutim ako one ne dovode do rezultata sljedeći korak su metode koje možemo svrstati u pojam dekompresijska kirurgija (11).

Eksterna ventrikularna drenaža spomenuta kod metoda monitoriranja ICP-a, a osim dijagnostičke svrhe ima i onu terapijsku budući da se uvedenim kateterom može ostvariti drenaža cerebrospinalnog likvora ili krvi i time smanjiti ICP. Dekompresijska kraniotomija (DC) je kirurški zahvat kojim se dio rigidne lubanje kirurški uklanja i time smanjuje ICP. Može biti primarna i sekundarna. Primarna se najčešće primjenjuje u akutnim stanjima u kojima je došlo do naglog porasta intrakranijalnog tlaka iznad 25 do 35 mmHg. U tim je situacijama DC prva linija liječenja. Sekundarna DC se najčešće vrši kao posljednja metoda zbrinjavanja teške ozljede mozga, nakon što su isprobane i neuspješne ostale, manje invazivne metode (48).

### 6.2.3.2. Profilaksa

Kod bolesnika s teškom ozljedom mozga nije neuobičajeno da dođe do razvoja posttraumatskih napadaja. U otprilike 12% slučajeva dolazi do kliničkog razvoja napadaja, a u 20 – 25% bolesnika napadaji su subklinički, detektirani EEG-om (50). Rizični čimbenici za razvoj napadaja su  $GCS \leq 10$ , napadaj unutar 24 sata od ozljede, kontuzija kore mozga, depresivna fraktura lubanje, subduralni hematom, epiduralni hematom, cerebralno krvarenje, penetrantna ozljeda, dob  $\leq 65$ , posttraumatska amnezija u trajanju  $> 30$  minuta (50). Ako do napada dođe unutar sedam dana od ozljede klasificira se kao rani napadaj, a ako se jave nakon više od sedam dana govori se o kasnim napadajima. Profilaktički se daju antikonvulzivi, i to najčešće fenitoin ili valproat za koje se pokazalo da su korisni u prevenciji ranih napadaja. Početna doza iznosi 15-20 mg/kg intravenski kroz 30 minuta, a zatim 100 mg svakih 8 sati kroz 7 dana. Bolesnike je potrebno nadzirati zbog potencijalnih nuspojava lijekova (50, 51).

Bolesnici s teškom ozljedom mozga imaju značajno povećan rizik za razvoj tromboembolijskih događaja, uključujući duboku vensku trombozu (DVT) i plućnu tromboemboliju (PTE). Bolesnici su u povećanom riziku zbog hiperkoagulabilnosti uzrokovane primarnom ozljedom, dugotrajne imobilizacije i žarišnih motoričkih deficita. Ukoliko se ne liječi, DVT može rezultirati potencijalno fatalom plućnom embolijom. Profilaktički se preporuča primjena kompresijskih čarapa kod svih bolesnika dok se ne počnu kretati, osim kod onih koji imaju prateću ozljedu donjih ekstremiteta. Osim ove mehaničke profilakse, može se uvesti i farmakološka, primjenom niskomolekularnog heparina ili niskih doza nefrakcioniranog heparina. Budući da se primjenom antikoagulantnih lijekova može pogoršati postojeće intrakranijalno krvarenje, ili izazvati novo, preporuka je uvođenja farmakološke profilakse onda kada je ozljeda mozga stabilna, ili kada se smatra da je korist uvođenja veća od potencijalne štete (50, 51).

Bolničke infekcije predstavljaju značajan problem i postoji velika potreba za smanjenjem nozokomijalnih infekcija i minimiziranjem njihova djelovanja na bolnički morbiditet, mortalitet i duljinu hospitalizacije. Bolesnici s teškom ozljedom mozga imaju povećan rizik od razvoja infekcija zbog potrebe za strojnom ventilacijom i invazivnim monitoringom intrakranijalnog tlaka. Iako je profilaktičkom primjenom antibiotika uočena smanjena učestalost pneumonija kod bolesnika s teškom ozljedom mozga, ne postoji razlika u konačnom ishodu i smrtnosti. Zaključeno je kako korist od profilaktičke primjene antibiotika ne nadmašuje štetu od razvoja rezistentnih organizama stoga se prema trenutnim smjericama antibiotici ne primjenjuju profilaktički nakon teške ozljede mozga (50).

## **7. EKSPERIMENTALNE METODE LIJEČENJA**

### **7.1. PROGESTERON**

Progesteron je steroidni hormon dobro poznat po svojoj funkciji u menstrualnom ciklusu. Ne proizvode ga samo jajnici i posteljica kod žena, već i nadbubrežne žlijezde i mozak u oba spola. Upravo je njegova proizvodnja u mozgu ključna za razumijevanje njegove funkcije u neuralnoj homeostazi.

U posljednjih 20-ak godina, pretklinička istraživanja više su puta pokazala da progesteron ima snažna neuroprotektivna svojstva. Postoje dokazi da također igra mnogo širu ulogu u korekciji i održavanju homeostaze nakon fiziološkog stresa i ozljeda izvan središnjeg živčanog sustava. Neuroprotektivan učinak progesterona zasada je dokazan na štakorima. Studije su otkrile kako infuzija progesterona nakon ozljede mozga rezultira smanjenim moždanim edemom i sekundarnom ozljedom i kod mužjaka i kod ženki štakora. Također,



testiran je funkcionalni oporavak štakora izloženih progesteronu i placebo nakon eksperimentalno izazvane ozljede mozga. Štakori liječeni progesteronom su na naknadnim zadacima prostornog učenja imali bolji rezultat od placebo skupine (53, 54).

I na središnjoj i na sistemskej razini progesteron suzbija sintezu proupalnih citokina kao što su čimbenik tumorske nekroze alfa (TNF- $\alpha$ , eng. Tumor necrosis factor alpha), interleukin (IL)-1, IL-6, IL-9, IL-10 i IL-11 ograničavajući upalu, aktivaciju mikroglije i daljnju ozljedu neurona. Također postoje dokazi da progesteron smanjuje lipidnu peroksidaciju i stvaranje slobodnih radikala te pojačava mehanizme uklanjanja reaktivnih vrsta kisika. Progesteron također pomaže stabilizirati krvno-moždanu barijeru posredovanjem izmjene tekućine i iona kroz membranske akvaporine i regulirajući sintezu p-glikoproteina, proteina transportera koji pomažu u uklanjanju reaktivnih vrsta kisika i medijatora upale unutar središnjeg živčanog sustava. Kumulativno, ove funkcije služe za smanjenje moždanog edema i pospješivanje preživljavanja stanica u kritičnim satima i danima nakon primarne ozljede mozga. Također, progesteron ograničava apoptozu (programiranu staničnu smrt) neurona inhibicijom mitohondrijski specifičnih proapoptotičnih enzima kao što je citokrom C, aktivirane kaspaze-3 i promotor smrti povezan sa Bcl-2. Progesteron kroz mitohondrijsku regulaciju i stabilizaciju igra ulogu u održavanju staničnog integriteta i preživljavanja (11).

Osim eksperimentalnih podataka, progesteron je privukao pozornost i u kliničkim ispitivanjima. Ispitujući učinkovitost progesterona nakon teške ozljede mozga u studiji koju je objavio ProTECT, nisu uočene ozbiljne nuspojave, a u usporedbi s placebo skupinom prijavljena je manja 30-dnevna smrtnost (54).

Novija studija otkrila je da je pet dana primjene progesterona u bolesnika s teškom ozljedom mozga s GCS-om  $\leq 8$  dovelo do značajnog poboljšanja tijekom tromjesečnog praćenja u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (55). Također, zamijećeno je sinergističko

djelovanje progesterona i vitamina D kada su se primjenili intramuskularno unutar 8 sati od ozljede mozga. Zamijećene su bolje stope oporavka, bolji GCS ishod i smanjena smrtnost. (56)

Unatoč pozitivnim ishodima u različitim studijama, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se potvrdila sigurnost i učinkovitost infuzije progesterona nakon akutne ozljede mozga. Uz to, s obzirom na relativno malu veličinu uzorka, potrebna je veća kohorta kako bi se rezultati studije mogli generalizirati.

## **7.2. BLOKATORI KALCIJSKIH KANALA**

Blokatori kalcijevih kanala (poznati i kao antagonisti kalcija) smanjuju priljev kalcija u stanicu blokirajući kalcijske kanale. Njihova uporaba predložena je za prevenciju ili liječenje cerebralnog vazospazma nakon akutne ozljede mozga, na temelju hipoteze da ti lijekovi mogu smanjiti priljev izvanstaničnog kalcija u glatkomišićne stanice krvnih žila mozga i na taj način spriječiti vazokonstrikciju, smanjeni priljev krvi u mozak i ishemiju. Studijama se nastoji dokazati mogu li blokatori kalcijevih kanala smanjiti učestalost ishemije u bolesnika s ozljedom mozga, te nadmašuje li korist od primjene štetu od potencijalnih nuspojava.

Metaanalizom dosad objavljenih studija zaključeno je kako ne postoji razlike u stopi smrtnosti kod pacijenata s teškom ozljedom mozga liječenih blokatorima kalcijevih kanala i kontrolnom skupinom (57).

Zasada je provedeno šest prihvatljivih ispitivanja koja su uključivala 1862 bolesnika. Rezultati ukazuju da nema dovoljno dokaza koji podupiru uporabu blokatora kalcijevih kanala u liječenju bolesnika s teškom ozljedom mozga. Međutim, postoje neki dokazi da blokator kalcijevih kanala nimodipin može potencijalno biti koristan za neke bolesnike sa

subarahnoidnim krvarenjem, iako postoje i naznake određenih nuspojava koje treba dodatno istražiti. Dokazi o primjeni blokatora kalcijevih kanala zasada su neuvjerljivi, a čini se kako poznate nuspojave lijekova (inducirana hipotenzija, cerebralna vazodilatacija i smanjena cerebrovaskularna reaktivnost) mogu nadmašiti koristi (57). Iz ovih je podataka očigledno kako su potrebne veće, dobro osmišljene studije kako bi se utvrdilo postoji li bilo kakva klinička korist od upotrebe blokatora kalcijevih kanala u liječenju bolesnika s teškom ozljedom mozga.

### **7.3. ERITROPOETIN**

Eritropoetin je faktor rasta koji stimulira proizvodnju crvenih krvnih stanica, a proizvodi se uglavnom u bubrezima te u manjim količinama u jetri, slezeni, koštanoj srži i mozgu. Eritropoetin se također pokazao kao perspektivno neuroprotektivno terapijsko sredstvo kod različitih neuroloških oštećenja uključujući i tešku ozljedu mozga (58).

U eksperimentalnim modelima dokazano je da eritropoetin stimulira hematopoezu i posjeduje neuroproteksijske i neuroregeneracijske učinke smanjenjem apoptoze, ublažavanjem upale, oksidativnog stresa i ekscitotoksičnosti. Metaanaliza učinka eritropoetina na životinjskim modelima pokazala je kako eritropoetin može smanjiti volumen lezije i poboljšati neurobihevioralne ishode, što bi moglo biti korisno u liječenju bolesnika s teškom ozljedom mozga (53, 59). Prema nekim izvorima eritropoetin bi mogao smaniti ukupnu smrtnost i skratiti vrijeme hospitalizacije ne utječući pritom na neurološki ishod bolesnika. Klinički su podaci vrlo oskudni i zasada daju oprečne rezultate budući da je jednom studijom pokazana smanjena smrtnost nakon primjene eritropoetina, a drugom studijom nije pronađena razlika u neurološkom ishodu bolesnika (45, 53).

Međutim, mehanizam djelovanja eritropoetina samo je djelomično shvaćen kroz laboratorijske pokuse, a potencijalne koristi i mogući rizici za bolesnike s teškom ozljedom mozga još se uvijek trebaju istražiti.

#### **7.4. TERAPIJA HIPERBARIČNIM KISIKOM**

Kao što je ranije više puta spomenuto, primarna ozljeda mozga progredira u sekundarnu kojoj je jedan od glavnih precipitirajućih čimbenika hipoksija. Zbog smanjene dopreme kisika stanicama mozga, mozak prelazi na anaerobni metabolizam što rezultira neadekvatnom proizvodnjom energije u mozgu i na koncu smrti moždanih stanica. Terapija hiperbaričnim kisikom (HBO<sub>2</sub>, engl. hyperbaric oxygen therapy) usmjerena je na ishemiju izazvanu primarnom ozljedom mozga. Bolesnici se smještaju u komore u kojima se 100% -tni kisik dostavlja pod tlakom većim od atmosferskog. Pretpostavka je kako se tim načinom povećava koncentracija kisika u plazmi, a time i difuzija kisika u mozak, te da smanjuje intrakranijalni tlak, smanjuje omjer laktat/piruvat i unaprijeđuje metabolizam tkiva.

Međutim, učinkovitost primjene HBO<sub>2</sub> kod teških ozljeda mozga i dalje nije precizirana. Navode se i potencijalni štetni učinci takve vrste terapije kao što je barotrauma i trovanje kisikom, te klinički značaj ovih rizika u odnosu na koristi još nije u potpunosti definiran. Također, otežavajući čimbenik je sam transport intubiranog bolesnika s teškom ozljedom mozga i mogućom politraumom u hiperbaričnu komoru.

Iako korištenje hiperbarične oksigenoterapije ima potencijalan neuroproteksijski učinak i čini se kako bi mogla biti uspješna intervencija u liječenju bolesnika s teškom ozljedom mozga, potrebno je pristupiti kritički i sagledati sve moguće potencijalne rizike te premašuju li oni koristi. Također, potrebna su daljnja istraživanja kojima bi se precizno definirale skupine

bolesnika kod kojih terapija hiperbaričnim kisikom može dovesti do boljeg funkcionalnog ishoda te vrijeme početka primjene terapije i njeno trajanje (35, 45, 52).

## **7.5. LITIJ**

Litij je lijek koji se prvenstveno koristi u liječenju bipolarnog poremećaja. Pretklinička ispitivanja pokazala su kako litij ima značajne neuroprotektivne učinke koje ostvaruje smanjenjem ekscitotoksičnosti, ishemijskih oštećenja i apoptoze. Istraživanja ukazuju na to da litij može ublažiti neurološke deficite nastale kao posljedica teške ozljede mozga i time imati značajnu ulogu u ostvarivanju boljeg funkcionalnog ishoda bolesnika.

U literaturi je pronađeno šest studija. U tim je studijama težina ozljede značajno varirala, a vrijeme liječenja se kretalo od 6 tjedana do 17 godina nakon ozljede. Bolesnike se je pratilo od nekoliko dana do nekoliko mjeseci nakon liječenja. Dnevna doza litija varirala je od 600 do 1200 mg dnevno. Ishodi su bili različiti, u nekih bolesnika je došlo do poboljšanja, a u drugima pogoršanja. Nijedna od ovih studija nije uključivala monitoring, volumetrijsku analizu mozga ili histološku analizu nakon smrti (53).

S druge strane, provedena su brojna pretklinička istraživanja koja daju pozitivne rezultate. U eksperimentalnim modelima teške ozljede mozga dokazani su snažni korisni učinci litija koji uključuju redukciju lezije mozga izazvanu ozljedom, supresiju neuroinflamacije i očuvanje integriteta krvno-moždane barijere. Također je uočen bolji funkcionalni ishod u vidu blažih neuroloških deficita i boljeg učenja i pamćenja (59).

Ova otkrića povećavaju mogućnost da se stabilizatori raspoloženja litij i valproat, bilo samostalno ili u kombinaciji, mogu prenamijeniti u lijekove koji se mogu koristiti u kliničkim uvjetima za liječenje više kategorija neuropatologije uključujući one s ekscitotoksičnom

komponentom, poput akutne ozljede mozga. Uz to, zbog njihove duge povijesti, sigurne kliničke primjene i sinergijskih učinaka koji zahtijevaju manje doze, daljnja istraga je svakako opravdana, kako u laboratoriju tako i u kliničkim uvjetima.

## **7.6. HIPOTERMIJA**

Pothlađenost ili hipotermija definira se kao tjelesna temperatura niža od 35°C. Hipotermija se može podijeliti na blagu (32°C-35°C), umjerenu (28°C-32°C), ili tešku (<28°C), a u kliničkoj se praksi najčešće primjenjuje blaga ili umjerena hipotermija.

Hipotermija kao neuroproteksijsko sredstvo već je u upotrebi kod stanja u kojima dolazi do globalne ishemije kao što su neonatalna hipoksično-ishemijska encefalopatija te nakon srčanog zastoja. Također, dokazano je kako terapijska hipotermija može sniziti povišeni intrakranijalni tlak, međutim njeno djelovanje na ishod i smrtnost kod teške ozljede mozga još se istražuje (60).

Postoji nekoliko vjerojatnih mehanizama pomoću kojih hipotermija može ublažiti učinke teške ozljede mozga, a oni uključuju smanjenje ICP-a, smanjenje upalnog odgovora i smanjenje moždanog metabolizma. Međutim, treba pronaći ravnotežu između tih utjecaja i rizika od koagulopatija, imunosupresije, hipotenzije, pneumonije, ozljede bubrega koje hipotermija sa sobom nosi.

U akutnoj fazi ozljede mozga kada dolazi do ishemije, energetske zalihe u neuronima se iscrpljuju. Hipotermijom odnosno pothlađivanjem postiže se smanjenje metaboličke aktivnosti mozga - za svaki stupanj tjelesne temperature metabolička aktivnost opada za 6%. Kada tjelesna temperatura dosegne 32°C metaboličke se potrebe smanje na 50-65% od vrijednosti normalnih potreba, čime se značajno smanjuje potrošnja glukoze i kisika u tkivu

mozga. Manjom potrošnjom kisika i glukoze može se održavati sinteza ATP-a, aerobni metabolizam i smanjeno nakupljanje laktata. Hipotermijom se smanjuje oslobađanje slobodnih kisikovih radikala i neurotransmitora, stabiliziraju se lipidne membrane i inhibiraju destruktivski enzimski procesi čime se smanjuje moždani edem, a time i ICP (60).

Zasada su provedene različite studije s ciljem utvrđivanja koristi u primjeni hipotermije kod bolesnika s teškom ozljedom mozga, međutim rezultati su oprečni. Primjerice, autori Cochraine analize uključili su 23 randomizirane studije s ukupno 1614 bolesnika (61). Istraživao se učinak hipotermije na neurološki ishod i mortalitet i prikazan je učinak pothlađivanja na  $<35^{\circ}\text{C}$  tijekom minimalno 12 sati. Rezultati govore o boljem neurološkom ishodu i smanjenoj smrtnosti hipotermičnih bolesnika u usporedbi s normotermičnim. Međutim, neka od istraživanja uključenih u ovu meta-analizu bila su metodološki niže kvalitete. S druge strane, gledajući podatke istraživanja metodološki visoke kvalitete nije pronađeno smanjenje smrtnosti i bolji neurološki ishod kod pacijenata tretiranih hipotermijom. Kliničko ispitivanje (POLAR-RCT, 2018) ocjenjivalo je ishode rane, profilaktičke, hipotermije ( $33\text{--}35^{\circ}\text{C}$ ), u trajanju od najmanje 72 sata do 7 dana kod bolesnika s teškom ozljedom mozga. Istraživana skupina obuhvaćala je ukupno 500 bolesnika kojih je 260 bilo izloženo hipotermiji, a 240 normotermiji. Rezultati studije ne pokazuju nikakve koristi od rane profilaktičke hipotermije u neurološkim ishodima i smrtnosti unutar 6 mjeseci od ozljede u usporedbi s normotermijom (60).

Rezultati različitih studija ne mogu se promatrati kao cjelina, niti se njihovi podaci mogu generalizirati budući da su obuhvaćene vrlo heterogene dobne skupine te različito vrijeme početka primjene hipotermije i duljina trajanja. Potrebno je uskladiti podatke o ciljnoj tjelesnoj temperaturi, vremenu početka primjene, brzini zagrijavanja kao i vremenu održavanja te bi u tom smjeru trebalo provoditi buduća ispitivanja na što većem uzorku.

## 7.7. KANABIS

Uloga kanabisa u upravljanju neurokognitivnim i neuropsihijatrijskim posljedicama teške ozljede mozga još se istražuje. Pretklinička istraživanja teških ozljeda mozga sugeriraju da kanabinoidi imaju neuroproteksijska i psihoterapeutska svojstva. Pokazalo se da kanabis smanjuje upalu i oštećenje neurona nakon ozljede mozga inhibiranjem neurotoksičnosti posredovane TNF-om. Suprotno tome, rekreacijska upotreba kanabisa pokazuje štetne učinke na mozak. Kanabis, osim što postaje tvar koja se može zloupotrijebiti, može povećati rizik od razvoja depresije, psihoze, rjeđe manije, a može povećati ili smanjiti anksioznost. Ti su rizici posebno važni kod mladih odraslih i adolescenata. Zbog oskudnosti literature koja procjenjuje uporabu kanabisa kod teške ozljede mozga, proučavani su i dokazi o uporabi kanabisa među pacijentima koji nemaju traumu mozga čime je pokazano da kanabis može imati pozitivan učinak u psihozi, depresiji, PTSP-u i ovisnostima. Međutim, dosadašnje kliničko iskustvo i literatura upućuju da bi uporaba kanabisa mogla imati iste koristi i štete kod bolesnika s ili bez ozljede mozga (61).



## 8. ZAKLJUČAK

Teške ozljede mozga jedan su od vodećih uzroka invalidnosti i smrtnosti u svijetu, a unatoč velikim ulaganjima u pronalazak djelotvornog lijeka, terapijske su mogućnosti i dalje ograničene.

S obzirom na mehanizme nastanka, primarnu se ozljedu mozga može samo djelomično pokušati spriječiti, primjerice nošenjem zaštitne opreme, kacige ili kontrolom rizičnih čimbenika za razvoj cerebrovaskularnog infarkta. Prevencija sekundarnih ozljeda mozga koje se razvijaju minutama, satima, danima nakon primarne ozljede glavni je cilj svih metoda liječenja. Nakon prepoznavanja i osnovnog zbrinjavanja po život opasnih stanja, pristupa se specifičnom liječenju. Sve su intervencije uglavnom usmjerene na održavanje hemodinamske stabilnosti, adekvatne strojne ventilacije, snižavanje povišenog ICP-a i održavanje normalnog CPP-a čime se održava zadovoljavajuć protok krvi kroz mozak. Budući da su dosada dostupne metode liječenja bazirane na održavanju fiziologije, javila se potreba za pronalaskom specifičnih intervencija kojima bi se ublažili učinci traume živčanog sustava i koje bi dovele do boljeg funkcionalnog ishoda i kvalitete života.

Provedena su brojna preklinička ispitivanja i uočen je veliki potencijal u neuroprotektivnim učincima različitih metoda. Neke od metoda već su pokazale svoju djelotvornost i u kliničkim ispitivanjima, međutim zasada se i dalje koriste samo kao eksperimentalna liječenja. Zbog obećavajućih rezultata pretpostavka je kako će se neke od njih moći koristiti i u budućnosti, međutim potrebno je provesti dodatna detaljnija istraživanja kako bi se njihova primjena u potpunosti opravdala.

## **9. SAŽETAK**

Ozljede mozga važan su javnozdravstveni problem. Mogu se podijeliti na primarne i sekundarne, a glavni je cilj liječenja ograničiti sekundarnu ozljedu na način da se pokuša izbjeći nastanak hipoksije, hiperkarbije, hipotenzije i povišenja intrakranijalnog tlaka. Upravljanje teškom ozljedom mozga tijekom intenzivnog liječenja usmjereno je na optimizaciju cerebralne perfuzije i održavanje hemodinamske stabilnosti i adekvatne oksigenacije te izbjegavanje odnosno ublažavanje sekundarnih ozljeda. Tijekom liječenja potrebno je koristiti neuromonitoring. Brojna istraživanja ukazuju na nove metode liječenja koje bi u budućnosti mogle postati dio protokola za liječenje teških ozljeda mozga, ukoliko se dokaže njihova korist.

Ključne riječi: eksperimentalne metode; liječenje; teška ozljeda mozga

## **10. SUMMARY**

Brain injuries are an important public health problem. They can be divided into primary and secondary, and the main goal of treatment is to limit the secondary injury by trying to avoid the occurrence of hypoxia, hypercarbia, hypotension, and elevated intracranial pressure. Management of severe brain injury during intensive care is aimed at optimizing cerebral perfusion and maintaining hemodynamic stability and adequate oxygenation and avoiding or alleviating secondary injuries. Neuromonitoring should be used during treatment. Numerous studies suggest new methods of treatment that could become part of protocols for the treatment of severe brain injuries in the future, if their benefits are proven.

Key words: experimental methods; severe brain injury; treatment

## 11. LITERATURA

- 1- Vodanović M. Potres mozga sa sudsko-medicinskog aspekta [Diplomski rad]. Split: Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet; 2018 [pristupljeno 24.05.2021.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:015093>
- 2- Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I i sur. Kirurgija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2007.
- 3- Majdan M, Plancikova D, Brazinova A, Rusnak M, Nieboer D, Feigin V, et al. Epidemiology of traumatic brain injuries in Europe: a cross-sectional analysis. *Lancet Public Heal.* 2016;1(2):e76–83.
- 4- Nolan S. Traumatic Brain injury. *Crit Care Nurs.* 2005; 28(2):188-94.
- 5- Finfer SR, Cohen J. Severe traumatic brain injury. *Resuscitation.* 2001; 48(1): 77–90.
- 6- Dixon KJ. Pathophysiology of Traumatic Brain Injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2017;28 (2):215–25.
- 7- Lazaridis C, Rusin CG, Robertson CS. Secondary Brain Injury: Predicting and Preventing Insults. *Neuropharmacology.* 2018; 17(6): 145-152
- 8- Mustafa AG, Al-Shboul OA. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Neurosciences.* 2013; 18(3): 222–34.
- 9- McGinn MJ, Povlishock JT. Pathophysiology of Traumatic Brain Injury. *Neurosurg Clin N Am.* 2016; 27(4): 397–407.
- 10- White H, Venkatesh B. Cerebral Perfusion Pressure in Neurotrauma: A Review. *Anesth Analg.* 2008; 107(3): 979–88.

- 11- Algattas H, Huang JH. Traumatic Brain Injury pathophysiology and treatments: Early, intermediate, and late phases post-injury. *Int J Mol Sci.* 2013; 15(1): 309–41.
- 12- Sarić D. Intenzivno liječenje pacijenta s ozljedom mozga [Diplomski rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2018 [pristupljeno 26.05.2021.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:05104>
- 13- Granacher R. Traumatic brain injury: Methods for Clinical and Forensic Neuropsychiatric Assessment. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2015.
- 14- Gentry LR, Godersky JC, Thompson B. MR imaging of head trauma: review of the distribution and radiopathologic features of traumatic lesions. *AJR Am J Roentgenol.* 1988; 150(7): 663–72.
- 15- Gregorović A. Ozljede glave i mozga obrađivane u Kliničkom bolničkom centru Rijeka [Diplomski rad]. Rijeka: Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet; 2018 [pristupljeno 03.05.2021.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:056846>
- 16- Kovač R. CT mozga u dijagnostici neurotraume [Diplomski rad]. Rijeka: Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet; 2016 [pristupljeno 31.05.2021.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:932570>
- 17- Vieira RC i sur. Diffuse Axonal Injury: Epidemiology, Outcome and Associated Risk Factors. *Front Neurol.* 2016; 7:178.
- 18- Webb A, Angus D, Finfer S, Gattinoni L, Singer M. Oxford Textbook of Critical Care. 2nd ed. Oxford University Press; 2016.
- 19- Damjanov I, Jukić S, Nola M. Patologija. 3.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.

- 20-Gavranić A, Šimić H, Škoro I, Stanković B, Rotim K, Kolić Z. Subarahnoidalno krvarenje. *Medicina Fluminensis* [Internet]. 2011 [pristupljeno 30.04.2021.];47(2):143-156. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/70130>
- 21-Teasdale G, Maas A, Lecky F, Manley G, Stocchetti N, Murray G. The Glasgow Coma Scale at 40 years: standing the test of time. *The Lancet Neurology*. 2014; 13(8), 844–854.
- 22-Andriessen TM, Jacobs B, Vos PE. Clinical characteristics and pathophysiological mechanisms of focal and diffuse traumatic brain injury. *J Cell Mol Med*. 2010; 14(10), 2381–2392.
- 23-Demarin V, Trkanjec Z. *Neurologija za stomatologe*. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
- 24-Stiver SI, Manley GT. Prehospital management of traumatic brain injury. *Neurosurg Focus*. 2008; 25(4):E5.
- 25-Sedić M. Sekundarne ozljede mozga [Diplomski rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2015 [pristupljeno 30.04.2021.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:890137>
- 26-Werner C, Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Br J Anaesth*. 2007; 99(1): 4–9.
- 27-Kumar R, Singhi S, Singhi P (2012) Raised intracranial pressure (ICP): Management in emergency department. *Indian Journal of Pediatrics*, 79(4), 518–524.
- 28-Meštrović M. Hipotermija u liječenju teške traumatske ozljede mozga [Diplomski rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2014 [pristupljeno 30.04.2021.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:818824>

- 29-Jukić M, Husedžinović I, Majerić Kogler V, Perić M, Žunić J, Kvolik S. Klinička anesteziologija. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
- 30-Šustić A., Sotošek Tokmadžić V i sur. Priručnik iz Anesteziologije, reanimatologije i intenzivne medicine za studente preddiplomskih, diplomskih i stručnih studija. Viškovo: DigitalIN; 2014.
- 31-Župan V. Utjecaj sastava timova na kvalitetu provođenja ABCDE pristupa u izvanbolničkoj hitnoj medicinskoj službi [Diplomski rad]. Osijek: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet; 2016 [pristupljeno 30.04.2021.]  
Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:596646>
- 32-Oertel M, Kelly DF, Lee JH, et al. Efficacy of hyperventilation, blood pressure elevation, and metabolic suppression therapy in controlling intracranial pressure after head injury. *J Neurosurg.* 2002; 97(5): 1045– 53
- 33- Miklić Bubić M, Matas M, Sekulić A. Primjena normobarične hiperoksije u neuroanesteziji. *Acta Med Croatica.* 2018; 72: 55-60
- 34-Menon DK, Ercole A. Critical care management of traumatic brain injury. *Handb Clin Neurol.* 2017; 140: 239-274
- 35-Whitaker-Lea WA, Valadka AB. Acute Management of Moderate-Severe Traumatic Brain Injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2017; 28(2): 227–43.
- 36- Oddo M, Crippa IA, Mehta S, Menon D, Payen JF, Taccone FS, et al. Optimizing sedation in patients with acute brain injury. *Crit Care.* 2016; 20(1):128-138.
- 37-Kam PC, Cardone D. Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia.* 2007; 62(7): 690-701.

- 38-Grande PO, Asgeirsson B, Nordstrom C. Aspects on the cerebral perfusion pressure during therapy of a traumatic head injury. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997; 110: 36–40  
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9248525/>
- 39-Brambrink AM, Kirsch JR. *Essentials of Neurosurgical Anesthesia & Critical Care.* Springer; 2012.
- 40-Lucke-Wold BP, Logsdon AF, Nguyen L, et al. Supplements, nutrition, and alternative therapies for the treatment of traumatic brain injury. *Nutr Neurosci.* 2018;21(2):79-91.
- 41-Perel P, Yanagawa T, Bunn F, Roberts I, Wentz R, Pierro A. Nutritional support for head-injured patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 2006(4): CD001530.
- 42-Borzotta AP, Pennings J, Papisadero B, et al. Enteral versus parenteral nutrition after severe closed head injury. *J Trauma* 1994; 37: 459 – 68
- 43-Mardešić D i sur. *Pedijatrija.* 8.izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016.
- 44-Pickard JD, Czosnyka M. Management of raised intracranial pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993; 56(8): 845-858.
- 45-Wartenberg KE, Shukri K, Abdelhak T. *Neurointensive Care: A Clinical Guide to Patient Safety.* 1st ed. Springer International Publishing; 2015.
- 46-Kirkman MA, Smith M. Multimodality Neuromonitoring. *Anesthesiol Clin.* 2016; 34(3): 511– 23.
- 47-Kirkman MA, Smith M. Brain Oxygenation Monitoring. *Anesthesiol Clin.* 2016; 34(3): 537–56.

- 48-Terze P. Uzroci, dijagnostika i terapija povišenog intrakranijskog tlaka [Diplomski rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2018 [pristupljeno 17.05.2021.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:58316>
- 49- Newfield P, Cottrell JE. Handbook of Neuroanesthesia. 5th ed. Anesthesia & Analgesia. Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
- 50-Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ulman JS, Hawryluk GWJ, Bell MJ, et al. Guideline for the Management of Severe Traumatic Brain Injury. 4th ed. Neurosurgery. 2016; 80(1): 6-15.
- 51-Haddad SH, Arabi YM. Critical care management of severe traumatic brain injury in adults. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2012; 20(1) :12-0.
- 52-Crawford, C, Teo L, Yang E, Isbister C, Berry K. Is Hyperbaric Oxygen Therapy Effective for Traumatic Brain Injury? A Rapid Evidence Assessment of the Literature and Recommendations for the Field. Journal of Head Trauma Rehabilitation. 2017; 32(3): 27–37.
- 53-Diaz-Arrastia R, Kochanek PM, Bergold PJ, Kenney K i sur. Pharmacotherapy of Traumatic Brain Injury: State of the Science and the Road Forward: Report of the Department of Defense Neurotrauma Pharmacology Workgroup. Journal of Neurotrauma. 2014; 31(2): 135–158.
- 54-Wright DW, Kellermann AL, Hertzberg VS, Clark PL, Frankel M., Goldstein FC, et al. ProTECT: A randomized clinical trial of progesterone for acute traumatic brain injury. Ann. Emerg. Med. 2007; 49(4) :391–402.



- 55- Shakeri M., Boustani MR, Pak N, Panahi F, Salehpour F, Lotfinia I, et al. Effect of progesterone administration on prognosis of patients with diffuse axonal injury due to severe head trauma. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2013; 115(10): 2019–2022.
- 56- Aminmansour B., Nikbakht H., Ghorbani A., Rezvani M., Rahmani P., Torkashvand M., et al. Comparison of the administration of progesterone versus progesterone and vitamin D in improvement of outcomes in patients with traumatic brain injury: A randomized clinical trial with placebo group. *Adv. Biomed. Res.* 2012; 1:58.
- 57- Xu GZ, Wang MD, Liu KG, Bai YA, Wu W, Li W. A meta-analysis of treating acute traumatic brain injury with calcium channel blockers. *Brain Res Bull.* 2013; 99: 41-47
- 58- Liu M, Wang AJ, Chen Y, Zhao G, Jiang Z, Wang X, et al. Efficacy and safety of erythropoietin for traumatic brain injury. *BMC Neurol.* 2020; 20(1): 399
- 59- Leeds PR, Yu F, Zhifei W, Chiu C, Zhang Y, Yan L, et al. A New Avenue for Lithium: Intervention in Traumatic Brain Injury. *ACS Chemical Neuroscience.* 2014; 5(6): 422–433.
- 60- Penzar I. Terapijska hipotermija nakon ozljede mozga [Diplomski rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2014 [pristupljeno 24.05.2021.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:34778>
- 61- Lewis SR, Evans DJ, Butler AR, Schofield-Robinson OJ, Alderson P. Hypothermia for traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 9(9):CD001048.
- 62- Grenier K, Ponnambalam F, Lee D, Lauwers R, Bhalerao S. Cannabis in the Treatment of Traumatic Brain Injury: A Primer for Clinicians. *Can J Neurol Sci.* 2019;1-7.

## 12. ŽIVOTOPIS

Estera Ramić rođena je 23. 11. 1994. u Rijeci. Školovanje započinje 2001.godine u Osnovnoj školi Podmurvice, a zatim završava Gimnaziju Andrije Mohorovičića u Rijeci, opći smjer. Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij Medicina na Medicinskom fakultetu u Rijeci upisuje akademske godine 2015./2016.

Tijekom studija obnašala je dužnost demonstratora na Katedri za anatomiju te na Katedri za internu medicinu. Dobitnica je dekanove nagrade za izniman volonterski rad u Kliničkom bolničkom centru Rijeka za vrijeme COVID-19 pandemije. Aktivno vlada engleskim te pasivno talijanskim jezikom.