

Sekundarna ozljeda mozga - patofiziologija i liječenje

Habijanec, Mislav

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:184:307381>

Rights / Prava: [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-28**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
STUDIJ MEDICINA

Mislav Habijanec

SEKUNDARNA OZLJEDA MOZGA – PATOFIZIOLOGIJA I LIJEČENJE

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
STUDIJ MEDICINA

Mislav Habijanec

SEKUNDARNA OZLJEDA MOZGA – PATOFIZIOLOGIJA I LIJEČENJE

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

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

Diplomski rad ocijenjen je dana 21. lipnja 2023. u/na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Alen Protić, dr. med.
2. doc. dr. sc. Janja Tarčuković, dr. med.
3. prof. dr. sc. Darko Ledić, dr. med.

Rad sadrži 43 stranica, 6 slika, 5 tablica, 61 literaturnih navoda.

ZAHVALA

Ovaj rad posvećujem svojoj obitelji, tati Branku, mami Dijani, bratu Mati i sestri Marti koji su mi bili podrška u svakom trenutku, za svaki ispit, za svaki izazov.

Veliko hvala mentorici prof. dr. sc. Vlatki Sotošek, dr. med. na srdačnosti, stručnosti i savjetovanju. Uvijek ću se rado sjetiti riječke anesteziologije.

Hvala svima koji su ovih godina bili moja potpora, hvala na svakoj lijepoj riječi, osmijehu i razumijevanju, značilo mi je puno i kad to možda niste znali.

Hvala Gradu Ivancu na stipendiranju tijekom studija.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. OZLJEDA MOZGA	1
2. SVRHA RADA.....	2
2.1. EPIDEMIOLOGIJA	2
2.2. ETIOLOGIJA.....	3
2.3. KLASIFIKACIJA OZLJEDE MOZGA.....	5
2.3.1. KLASIFIKACIJA TBI PREMA KLINIČKOJ TEŽINI.....	5
2.3.2. NEURORADIOLOŠKA KLASIFIKACIJA	8
2.4. PRIMARNA OZLJEDA MOZGA.....	10
2.5. SEKUNDARNA OZLJEDA MOZGA.....	12
2.5.1. PATOFIZIOLOGIJA.....	12
2.5.2. LIJEČENJE BOLESNIKA S TBI	21
2.5.2.1. INICIJALNO ZBRINJAVANJE BOLESNIKA S TBI.....	22
2.5.2.2. NEUROMONITORING	24
2.5.2.3. SPECIFIČNO LIJEČENJE	26
3. RASPRAVA	31
4. ZAKLJUČAK	33
5. SAŽETAK.....	34
6. SUMMARY.....	35
7. LITERATURA.....	36
ŽIVOTOPIS	43

Popis skraćenica i akronima

ARAS – ascendentni aktivirajući retikularni sustav

ATP – adenzin trifosfat

CNS – *engl. Central nervous system*, središnji živčani sustav

CPK – cerebralni protok krvi

CPP – *engl. Cerebral perfusion pressure*, cerebralni perfuzijski tlak

CSF – *engl. Cerebrospinal fluid*, cerebrospinalna tekućina

CT – *engl. Computed tomography*, računalna tomografija

DAO – difuzna aksonalna ozljeda

DK – dekompresivna kraniotomija

DNA – *engl. Deoxyribonucleic acid*, deoksiribonukleinska kiselina

EEG – elektroencefalografija

EPH – epiduralni hematoma

GCS – *engl. Glasgow Coma Scale*, Glasgowska ljestvica za procjenu stanja svijesti

GLAST – glutamat-aspartat transporter

GLT-1 – glutamat transporter 1

ICH – *engl. Intracerebral hemorrhage*, intracerebralno krvarenje

ICP – *engl. Intracranial pressure*, intrakranijski tlak

INR - internacionalni normirajući omjer

KMB – krvno-moždana barijera

LOC – *engl. Loss of consciousness*, duljina gubitka svijesti

MAP – *engl. Mean arterial pressure*, srednji arterijski tlak

MR – magnetska rezonancija

NMDA – N-metil-D-aspartat

PbrO₂ – oksigenacija moždanog tkiva

PTA – posttraumatska amnezija

ROS – *engl. Reactive oxygen species*, reaktivni kisikovi spojevi

RNS – *engl. Reactive nitrogen species*, reaktivni dušikovi spojevi

RSI – *engl. Rapid sequence intubation*, intubacija u brzom slijedu

SAH – *engl. Subarachnoid hemorrhage*, subarahnoidalno krvarenje

SDH – *engl. Subdural hemorrhage*, subduralno krvarenje

SjO₂ – jugularna venska saturacija kisikom

TBI – *engl. Traumatic brain injury*, traumatska ozljeda mozga

TCD – *engl. Transcranial Doppler*, transkranijski dopler

VDL – vanjska drenaža likvora

VTE – venska tromboembolija

1. UVOD

1.1. OZLJEDA MOZGA

Ozljeda mozga (TBI, od engl. *traumatic brain injury*) je pojam koji označava stečenu ozljedu mozga uslijed djelovanja vanjske mehaničke sile, odnosno ozljedu mozga zbog vanjskog uzroka. Vanjski uzrok jesu ozljede koje predstavljaju važan javnozdravstveni problem s obzirom na ukupnu stopu mortaliteta i morbiditeta, kako u svijetu tako i u Hrvatskoj. Procjenjuje se da godišnje na globalnoj razini 27 do 69 milijuna ljudi zadobi TBI. Prema mehanizmu nastanka ozljeda najčešće su ozljede nastale u prometu i padovi. Također, ozljede su vodeći uzrok smrti u djece i mladih osoba. Osim visokih stopa mortaliteta, TBI jedan je od vodećih uzroka onesposobljenosti i invaliditeta praćenog visokim ekonomskim izdancima u liječenju što je svrstava kao značajan socioekonomski problem (1,2).

Primarna i sekundarna ozljeda mozga jesu patofiziološki entiteti koji opisuju TBI. Primarna ozljeda mozga nastaje u trenutku djelovanja vanjske sile, tj. traume. Sekundarna ozljeda mozga predstavlja niz molekularnih mehanizama koji nastaju posljedično traumi mozga, a razvijaju se satima i danima nakon djelovanja primarnog uzroka (3). Sekundarna je ozljeda mozga glavni cilj zbrinjavanja u neurointenzivnom liječenju osoba s TBI, a u ovome radu bit će opisana patofiziologija i liječenje bolesnika s TBI, osobito sekundarne ozljede mozga.

2. SVRHA RADA

Svrha ovog rada je prikazati važnost evaluacije ozljede mozga s obzirom na patofiziološke procese koji nastaju uslijed i nakon djelovanja vanjske mehaničke sile na tkivo mozga. Rad nastoji prikazati teorijski pregled teme uz epidemiologiju, klasifikaciju, etiologiju i liječenje TBI. Posebna važnost rada posvećena je sekundarnoj ozljedi mozga s ciljem naglašavanja prevencije njezina nastanka. Patofiziološki slijed događaja koji slijedi nakon djelovanja traume i nastanka primarne ozljede mozga dovodi do smrti neurona, edema mozga i povećanog intrakranijskog tlaka što dodatno pogoršava primarnu ozljedu. Sve navedeno obuhvaća pojam sekundarne ozljede mozga i predstavlja glavni uzrok mortaliteta u bolesnika s TBI.

2.1. EPIDEMIOLOGIJA

Ozljeda mozga vodeći je uzrok invaliditeta u globalnim razmjerima. Studija o globalnom teretu bolesti (engl. *Global Burden of Disease*) iz 2016. godine iznijela je podatke o incidenciji, prevalenciji, uzrocima i socio-demografskim čimbenicima TBI. Međutim, trenutni podatci upućuju na to da učestalost TBI značajno varira među zemljama i regijama svijeta (4).

Godišnja incidencija TBI iznosi 27 milijuna s dobno standardiziranom stopom incidencije od 369 na 100 000 stanovnika. Međutim, određene studije procjenjuju da je godišnja incidencija TBI viša s obzirom na epidemiološke podatke o ozljedama u prometu. Prema tome, procjenjuje se da godišnja incidencija na globalnoj razini iznosi 27 do 69 milijuna ljudi s TBI. Prevalencija TBI u svjetskim se razmjerima procjenjuje

da iznosi 55.5 milijuna s dobno standardiziranom stopom prevalencije od 759 na 100 000 stanovnika (1,4).

Padovi su najčešći uzrok TBI. Nakon padova drugi najčešći uzrok TBI jesu prometne nesreće. Smatra se da je smanjenje TBI u razvijenim zemljama s visokim socio-demografskim indeksom rezultat bolje prometne regulacije i sigurnosti na cestama. Ostali uzroci TBI jesu udarci u glavu predmetima, nenamjerni i namjerni (napadi i samoozljeđivanje), eksplozivne i blast ozljede te pokušaji suicida (3,5,6).

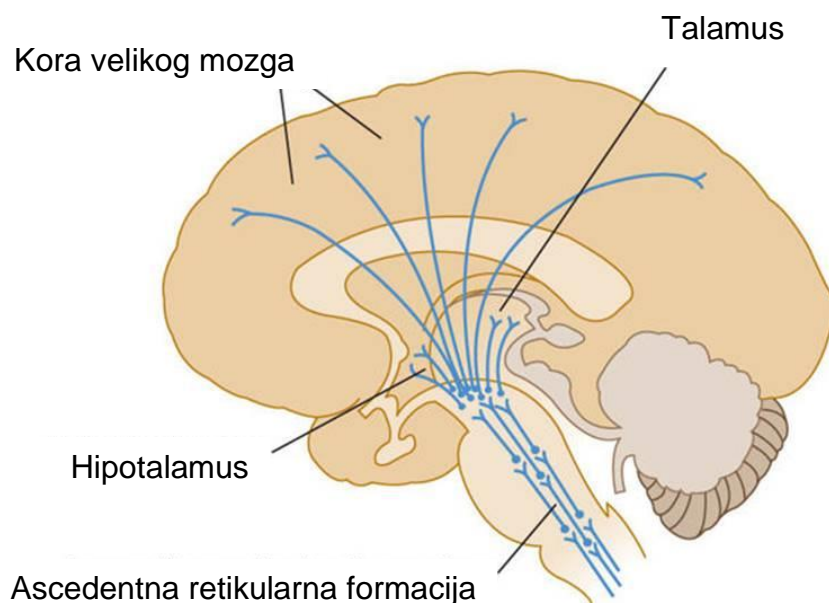
Analiza stopa smrtnosti i incidencije otkrila je da TBI ima značajno veću pojavnost među muškarcima nego među ženama (6). S obzirom na dob najveću incidenciju TBI ima dobna skupina iznad 75 godina. U toj dobnoj skupini najčešći uzrok ozljede mozga jesu padovi. Ozljede su vodeći uzrok smrti u djece i mladih osoba, pa je TBI u dobnoj skupini do 17 godina druga po incidenciji. Padovi su u djece i mladih osoba isto glavni mehanizam nastanka TBI (7). Prometne nesreće glavni su uzrok TBI u osoba između 18 i 75 godina (3,8,9).

Među rizične čimbenike za TBI svrstavaju se niži socioekonomski status, uporaba alkohola i droga te podležeći psihijatrijski i kognitivni poremećaji (10).

2.2. ETIOLOGIJA

Ozljeda mozga nastaje djelovanjem snažne sile tijekom akceleracijsko-deceleracijskih kretnji glave uz djelovanje tupe sile. Kretanja mozga nastaje istodobno s kretanjem glave. Mozak se nalazi unutar zatvorenog prostora intrakranijske šupljine te nema načina za kompenzacijskim širenjem izvan zacrtanog prostora. Najčešći uzroci ozljede mozga jesu padovi, prometne nesreće, udarci u glavu tupim predmetima, sportske ozljede te eksplozivne i blast ozljede (3,11).

Akceleracijsko-deceleracijske kretnje glave uslijed djelovanja sile jakog intenziteta dovode do istezanja i rotacijskih kretnji mozga. Navedene kretnje mozga dovode do razmicanja i pucanja živčanih vlakana, odnosno aksona, osobito u dijelovima mozga kojim se proteže retikularna formacija i ascendentni aktivirajući retikularni sustav (ARAS) koji kontrolira svijest (*slika 1*). Nagli gubitak svijesti zbog toga prati ozljede koje uzrokuju istežanje i rotacijske kretnje mozga (11).



Slika 1. Ascendentni retikularni aktivirajući sustav s kompleksnom mrežom neurona koja povezuje produljenu moždinu, subtalamičku jezgru, subkortikalne i kortikalne strukture (12)

Ozljeda glave dijeli se na otvorenu ili penetrantnu i zatvorenu ili nepenetrantnu ozljedu. Zatvorena ozljeda mozga obuhvaća potres mozga (*lat. commotio cerebri*) i nagnječenje ili kontuziju mozga (*lat. contusio cerebri*). Sekundarnim nastankom ozljede su mozga uzrokovane porastom intrakranijskog tlaka (ICP, od engl. *intracranial pressure*), edemom mozga, intracerebralnim, subduralnim i subarahnoidalnim

krvarenjem (SAH, od engl. *subarachnoid hemorrhage*). Sekundarne ozljede rezultiraju kompresivnim pomakom moždanih struktura. Otvorena ozljeda mozga predstavlja ozljedu s prekidom kontinuiteta koštanog dijela lubanje i tvrde moždane ovojnice (*lat. dura mater*) te nastanak komunikacije između mozga i vanjske okoline (11).

Ozljede mogu biti žarišne ili fokalne kao što su nagnječenja (kontuzije) i hematomi, te mogu biti difuzne. Difuzna ozljeda mozga (DAO, difuzna aksonalna ozljeda) označuje prekid aksona i mijelinskih ovojnica na difuznoj razini, tj. na razini jednog, više ili svih reznja i moždanog debla. Uočljivih strukturnih promjena na mozgu nema, ali se DAO može prikazati magnetskom rezonancijom (MR) (13,14).

2.3. KLASIFIKACIJA OZLJEDE MOZGA

TBI kao entitet predstavlja široku heterogenost. Postoji mnogo različitih načina za kategorizaciju bolesnika s TBI s obzirom na kliničku sliku, mehanizam ozljede i patofiziologiju, od kojih svaki može utjecati na prognozu i liječenje. Upravo je heterogenost TBI jedna od najznačajnijih prepreka i izazova u pronalaženju učinkovitih terapijskih intervencija (15).

2.3.1. KLASIFIKACIJA TBI PREMA KLINIČKOJ TEŽINI

Klasifikacija TBI se najčešće dijeli prema stupnjevima kliničke težine ozljede. U tu svrhu najčešće se koriste ljestvice ili skale za kliničku procjenu bolesnika. Glasgowska ljestvica za procjenu stanja svijesti (GCS, od engl. *Glasgow Coma Scale*) najčešće se koristi te je univerzalno prihvaćena za podjelu TBI prema kliničkoj težini s obzirom na jednostavnost, mogućnost brze ponovne procjene i predikcijske vrijednosti za

cjelokupnu prognozu. GCS podrazumijeva procjenu stanja svijesti u 3 kategorije: otvaranje očiju, verbalni odgovor i motorički odgovor. Svaki odgovor iz pojedine kategorije vrijedi određeni bod prema bodovnoj skali (*tablica 1*). Najniža moguća ukupna vrijednost prema bodovnoj skali je 3, a najviša moguća vrijednost prema GCS-u je 15 (16).

Tablica 1. Glasgowska ljestvica za procjenu stanja svijesti (GCS) (17)

OTVARANJE OČIJU (O)	Bodovi
Spontano	4
Na verbalnu zapovijed	3
Na bol	2
Bez odgovora	1
VERBALNI ODGOVOR (V)	
Orijentiran	5
Konfuzan	4
Neadekvatne riječi	3
Nerazumljive riječi	2
Bez odgovora	1
MOTORIČKI ODGOVOR (M)	
Izvršava zapovijed	6
Lokalizacija boli	5
Povlačenje na bol	4
Fleksija na bol (dekortikacija)	3
Ekstenzija na bol (decerebracija)	2
Bez odgovora	1

Prema GCS-u razlikuje se blaga, umjerena i teška ozljedu mozga. GCS rezultat od 8 ili manje predstavlja tešku TBI, GCS rezultat od 9 do 12 predstavlja umjerenu TBI, a GCS rezultat od 13 do 15 blagu TBI. Međutim, opažanja su pokazala da trećina bolesnika s TBI i GCS vrijednosti 13 imaju potencijalno po život opasne intrakranijalne lezije što je dovelo do ponovne evaluacije klasifikacije temeljene samo na GCS-u. Iako revidirana klasifikacija nije široko prihvaćena, naglašeno je da GCS rezultat od 9 do 13 predstavlja TBI s umjerenim rizikom od smrti ili dugotrajnog invaliditeta, tj. potencijalno tešku TBI, dok izraz blaga TBI bi trebao biti rezerviran za bolesnike s GCS rezultatom od 14 ili 15 bez veće intrakranijalne patologije na slikovnom pregledu (3,16). GCS bodovni sustav za klasifikaciju kliničke težine TBI ograničen je čimbenicima kao što su medicinska sedacija i paraliza, endotrahealna intubacija i intoksikacija. Prema tome, uvedena je alternativna bodovna ljestvica FOUR skala (od engl. *Full Outline of UnResponsiveness Score*) koja nadilazi gore navedene čimbenike. U nju su uključeni neurološki pregled moždanog debla i procjena respiracije (17,18).

Osim GCS skale u procjeni težine TBI koriste se parametri posttraumatske amnezije (PTA), duljine gubitka svijesti (LOC, od engl. *loss of consciousness*) i radiološke slikovne evaluacije gdje se koristi uglavnom računalna tomografija (CT, od engl. *computed tomography*) (tablica 2) (19).

Tablica 2. Smjernice za dijagnostiku težine ozljede mozga

	BLAGA TBI	UMJERENA TBI	TEŠKA TBI
GCS	13-15	9-12	3-8
LOC	≤ 30 min	> 30 min, ali < 24 h	≥ 24 h
PTA	≤ 24 h	> 24 h, ali < 7 dana	≥ 7 dana
Slikovni nalaz	Bez abnormalnosti na CT-u	Abnormalan nalaz CT-a	Abnormalan nalaz CT-a

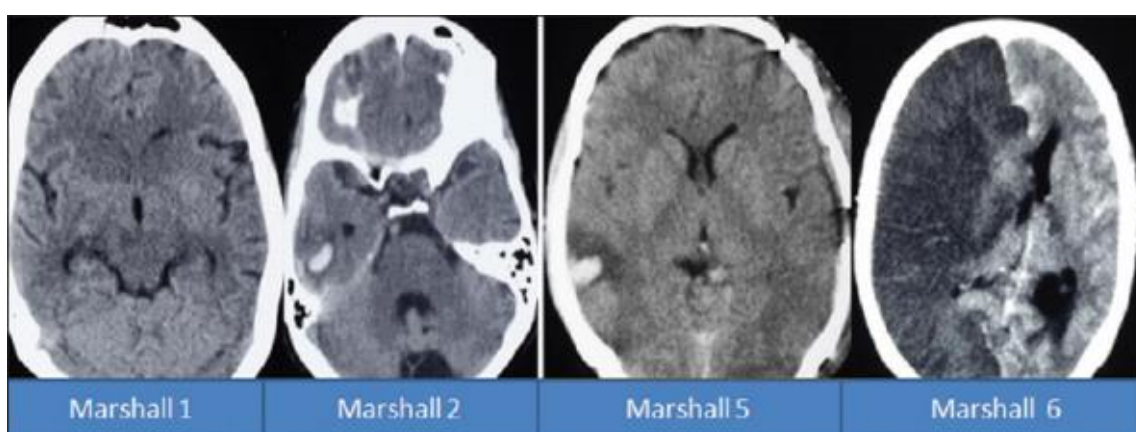
2.3.2. NEURORADIOLOŠKA KLASIFIKACIJA

TBI uzrokuje nekoliko patoloških entiteta koji se većinom mogu prikazati i identificirati neuroradiološkom obradom. Za tu svrhu koriste se CT i MR kojim se mogu dijagnosticirati prijelom lubanje, epiduralni hematom (EPH), subduralni hematom (SDH), SAH, intracerebralno krvarenje (ICH), intraventrikularno krvarenje, kontuzija mozga te žarišni i difuzni obrasce ozljede aksona s cerebralnim edemom (3).

Neuroradiološka se klasifikacija također oslanja na ljestvicama, tj. skalama temeljenim na CT-u. Trenutno se u kliničkoj praksi koriste Marshallova skala i Rotterdamska skala. Marshallova klasifikacija je sustav koji svrstava bolesnike u jednu od šest kategorija (I do VI) rastuće težine na temelju nalaza CT-a mozga bez kontrasta (tablica 3). Opisuje dvije značajke: stupanj pomaka moždanih struktura u odnosu na središnju liniju i/ili kompresija bazalnih cisterni te prisutnost i veličinu kontuzija/krvarenja. Marshallova klasifikacija u širokoj je upotrebi u neurotraumatskim centrima te se pokazalo da točno predviđa rizik od povećanog ICP i ishod u odraslih. Rotterdamska klasifikacija uključuje četiri neovisno bodovana elementa. Kao i Marshallov sustav, uključuje: 1) stupanj kompresije bazalne cisterne i 2) stupanj pomaka središnje linije. Međutim, ne uključuje kontuzije, već razlikuje masovne lezije na 3) epiduralne hematome i 4) intraventrikularno i/ili subarahnoidalno krvarenje (20-22) (*slika 2*).

Tablica 3. Marshallova klasifikacija traumatske ozljede mozga (20-22)

MARSHALLOVA KLASIFIKACIJA	OPIS CT NALAZA
Kategorija I	Bez vidljivih intrakranijskih lezija
Kategorija II	Vidljivi ventrikuli uz medijani pomak < 5 mm i/ili bez prisutne lezije visokog ili mješanog denziteta > 25 cm ³
Kategorija III	Komprimirani ili odsutni ventrikuli s medijanim pomakom 0-5 mm, bez visoko ili miješano denzih lezija >25cm ³
Kategorija IV	Medijani pomak > 5 mm, bez lezija visokog ili mješanog denziteta > 25 cm ³
Kategorija V	Bilo koja kirurški evakuirana lezija
Kategorija VI	Lezije visokog ili mješanog denziteta > 25 cm ³ koje nisu kirurški uklonjene



Slika 2. Nalazi CT-a s različitim kategorijama Marshallove klasifikacije (23)

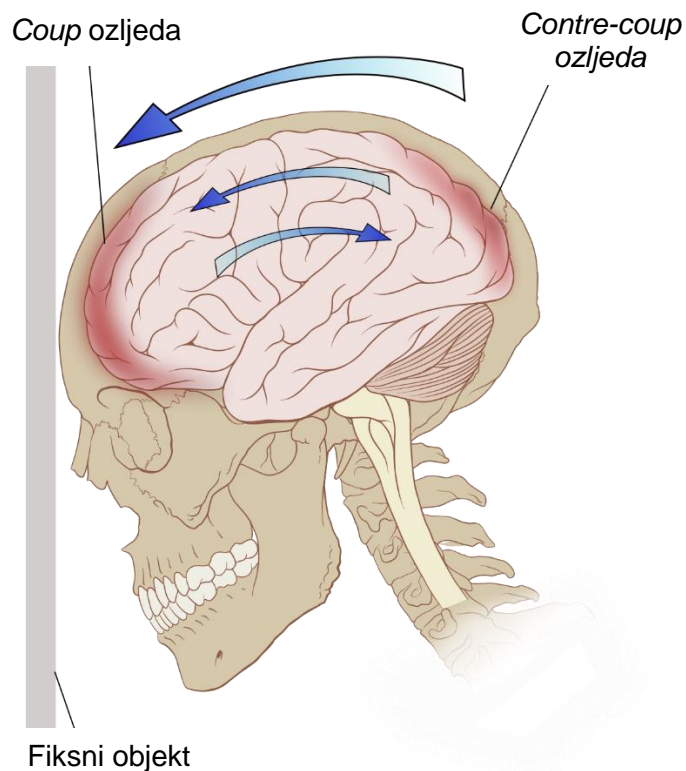
2.4. PRIMARNA OZLJEDA MOZGA

Ozljeda mozga obuhvaća niz patofizioloških mehanizama podijeljenih u dvije odvojene, ali povezane kategorije – primarna ozljeda mozga i sekundarna ozljeda mozga. Navedena podjela na dva patofiziološka entiteta trenutno značajno olakšava klinički pristup u zbrinjavanju TBI (3,24).

Primarna ozljeda mozga nastaje u trenutku djelovanja vanjske mehaničke sile koja se prenosi intrakranijalno na moždano tkivo. Uobičajeni mehanizmi djelovanja mehaničke sile jesu izravni udarac, sile akceleracije i deceleracije, penetrantna ozljeda i blast, tj. eksplozivna ozljeda. Posljedice djelovanja vanjske mehaničke sile na moždano tkivo uključuju kombinaciju žarišnih lezija poput kontuzija i hematoma, kao i difuzne lezije (istezanje i odsijecanje aksonskim puteva koji čine bijelu tvar - DAO). Mehanizmi istežanja i pucanja aksona dovode do DAO. Osobe s teškom DAO prezentiraju se prolongiranim komatoznim stanjem bez povišenog intrakranijskog tlaka (ICP, od engl. *intracranial pressure*). S druge strane, žarišne cerebralne kontuzije su najčešće lezije. Kontuzije najčešće nastaju u bazalnim frontalnim i temporalnim područjima koja su posebno osjetljiva na silu izravnog udara u području baze lubanje u kontekstu akceleracijsko-deceleracijskih ozljeda. Kontuzijska žarišta nastaju zgušnjavanjem tkiva s povećanjem tlaka na mjestu udara (*coup*) s istodobnim sniženjem tlaka s razmicanjem tkiva na suprotnoj strani. Taj mehanizam poznat je pod nazivom *contre-coup* ozljede (*slika 3*). Ostale žarišne lezije uključuju hematome. Sile istežanja koje djeluju na moždano tkivo prati i oštećenje te prekid kontinuiteta vaskularnih struktura mozga. Hematomi nastaju tijekom djelovanja sile na lubanjski svod i najpovršnije slojeve mozga. Smješteni su ekstraaksijalno, a razlikuju se epiduralno krvarenje (EPH, od engl. *epidural hemorraghe*), subarahnoidalno krvarenje (SAH, od engl.

subarachnoid hemorrhage) i subduralno krvarenje (SDH, od engl. *subdural hemorrhage*) (11,25,26).

Lezije koje nastaju tijekom djelovanja vanjske mehaničke sile, a pripadaju primarnoj ozljedi mozga zahtijevaju kirurško liječenje, osobito EPH i SDH. Evaluacija i zbrinjavanje primarne ozljede mozga dio je inicijalnog i početnog liječenja TBI u cjelini (3).



Slika 3. Mehanizam nastanka contre-coup ozljeda (Preuzeto sa:

<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Contrecoup.svg>)

2.5. SEKUNDARNA OZLJEDA MOZGA

Sekundarna je ozljeda mozga patofiziološki slijed kaskadnih molekularnih mehanizama započetih nastankom primarne ozljede mozga. Sekundarna ozljeda se nastavlja i razvija satima i danima nakon inicijalne (primarne) ozljede mozga. Ti molekularni mehanizmi dovode do smrti neuronskih stanica, moždanog edema i povišenog ICP-a koji dodatno pogoršavaju ozljedu mozga. Zbog toga je sekundarna ozljeda mozga glavni cilj prevencije egzacerbacije već postojećeg oštećenja mozga nastalog primarnom ozljedom.

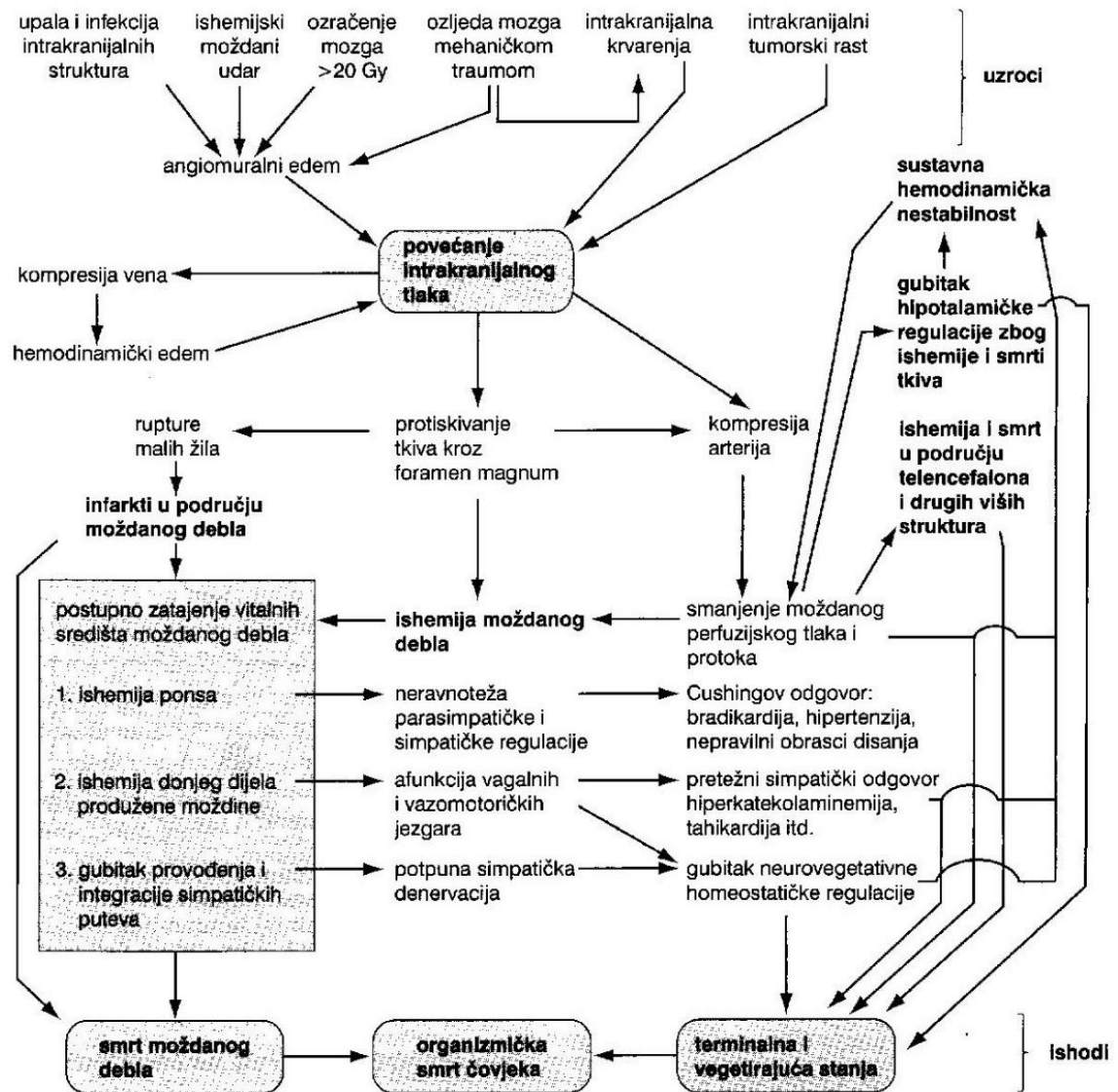
2.5.1. PATOFIZIOLOGIJA

Molekularni mehanizmi inicirani primarnom ozljedom jesu: nastanak moždanog edema, poremećaj moždanog protoka krvi uz povišeni ICP, ekscitotoksičnost posredovana ekscitacijskim aminokiselinama, disfunkcija mitohondrija, oksidacijski stres, poremećaj moždanog metabolizma, upalni odgovor, apoptoza i sekundarna ishemija (3).

Moždani se edem počinje razvijati ubrzo nakon ozljede mozga. Uzrok nastanka edema mozga je kombinacija strukturalnog oštećenja mozga i osmotske neravnoteže uzrokovane primarnom ozljedom mozga (27). Razvoj edema dodatno pogoršava ozljedu mozga i doprinosi ishemiji. Razlikuje se vazogeni (intersticijski) edem i citotoksični (intracelularni) edem. Vazogeni edem nastaje zbog mehaničke i fiziološke disfunkcije sloja endotelnih stanica koje formiraju krvno-moždanu barijeru (KMB), ali i zbog refleksne dilatacije krvnih žila mozga. Tako oštećena KMB omogućava ekstravazaciju tekućine u intersticijski prostor pa se edem koji nastaje

naziva i intersticijskim edemom. Oštećena KMB omogućava prijenos iona i proteina iz intravaskularnih u intersticijske prostore što je praćeno ekstrasvazacijom vode. Citotoksični edem obilježava intracelularno nakupljanje vode u astrocitima, mikroglia stanicama i neuronima neovisno o oštećenju KMB. Posljedica je promjena u staničnoj osmolalnosti s nesposobnosti stanice da kontrolira svojim ionskim gradijentima zbog manjka adenozin trifosfata (ATP), disfunkcije ionskih pumpi i reapsorpcije osmotski aktivnih tvari. Glija stanice i neuroni posebno su osjetljivi na citotoksična oštećenja stanica. Citotoksični edem dodatno doprinosi nastanku komplikacija kao što su povišen ICP, smanjen cerebralni protok krvi (CPK) i ishemija mozga (3,26,28-30).

U patogenetskom slijedu događaja TBI uzrokuje povećanje mase tkiva i volumena tekućine intrakranijski (edem) pa se brzo razvija povišenje ICP-a. Povišen ICP smanjuje cerebralni perfuzijski tlak (CPP, od engl. *cerebral perfuison pressure*) koji je određen razlikom srednjeg arterijskog tlaka (MAP, od engl. *mean arterial pressure*) ICP, dakle: $CPP = MAP - ICP$. CPK je u granicama normale kad je MAP između 6,7 i 20 kPa. U trenucima nakon traume može doći do sustavne hipotenzije i pada MAP-a. Svaki porast ICP-a uzrokuje pad cerebralne perfuzije. Reakcija tijela na pad CPP-a uzrokuje povećanje sustavnog krvnog tlaka i dilataciju moždanih krvnih žila. Povećanje sustavnog krvnog tlaka i dilatacija moždanih krvnih žila povećava ukupni volumen krvi koja se doprema mozgu, a s time se isto povećava ICP što dodatno smanjuje CPP. To za posljedicu ima opsežno smanjenje cerebralne perfuzije i protoka, što u konačnici rezultira infarktom mozga i ishemijom. Povišen ICP dodatno pogoršava napredovanja intrakranijskih hematoma koji brže krvare te dodatno povećavaju ICP (*slika 4*) (26,30,31).



Slika 4. Etiopatogenetski slijed događaja uslijed povećanog intrakranijskog tlaka.

(30)

Ekscitotoksičnost označava patološki proces oštećenja živčanih stanica – neurona zbog prekomjerne stimulacije receptora kao što su NMDA (N-metil-D-aspartat) i AMPA receptori, tj. stimulacije glutamatnih receptora. Ubrzo nakon TBI koncentracije se ekstracelularnog glutamata izrazito povećavaju. Zbog ishemije, smanjenog dotoka kisika i anaerobnog metabolizma nastaje manjak ATP-a pa stanice mozga postaju

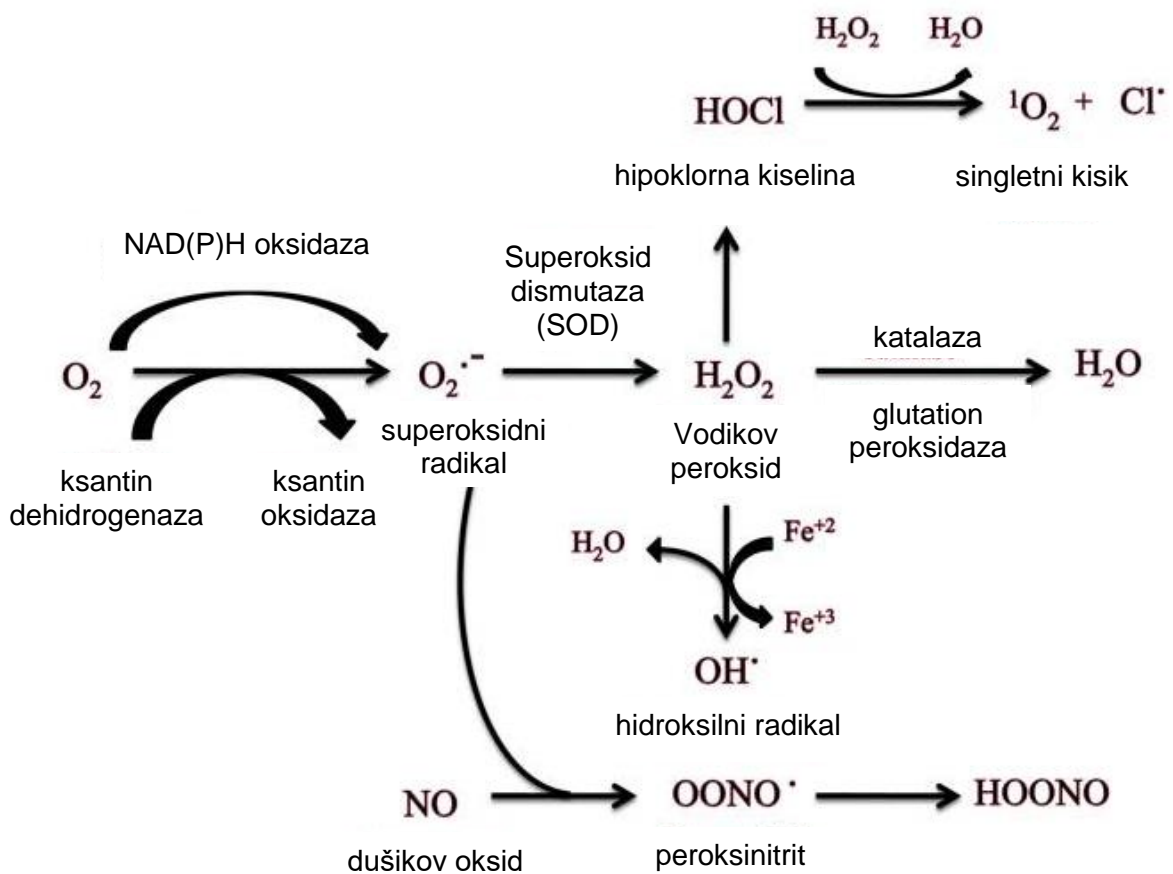
nesposobne u održavanju ionskog gradijenta te ionske pumpe zakazuju. Zbog ishemijske ozljede i energetske manjke te smanjene aktivnosti ATP-ovisnog glutamat transportera ekstracelularnog glutamata ostaju trajno visoke. Povišene koncentracije glutamata stimuliraju receptore, uzrokuju povećan utok natrija (Na^+) i kalcija (Ca^{2+}) u stanice što konačno dovodi stanicu u stanje velikog intracelularnog preopterećenja s Ca^{2+} . Zbog toga se aktivira intracelularni signalni put za pokretanje procesa apoptoze, tj. stanične smrti preko kaskade proteolitičkih enzima kaspaza. Ekscitotoksičnost posredovana glutamatom prvotno nastaje u neuronima, dok astrociti predstavljaju prvu liniju obrane od povišenih koncentracija glutamata služeći se mehanizmom ponovnog unosa glutamata. Astrociti na taj način nastoje uz transporter glutamata - aspartata (GLAST) i transporter glutamata-1 (GLT-1) smanjiti koncentracije glutamata pretvarajući ga u glutamin. Međutim, i ti procesi u konačnici dovode do povećanih metaboličkih potreba i do dezintegracije KMB (26,32-34).

Ekscitotoksičnost, tj. neurotoksičnost glutamata uzrokuje oštećenje mitohondrija u neuronima. Zbog intracelularnog preopterećenja visokim razinama Ca^{2+} mitohondriji također trpe preopterećenje s Ca^{2+} što rezultira mitohondrijskim stvaranjem reaktivnim dušikovim spojevima (RNS, *eng. Reactive nitrogen species*) i reaktivnih kisikovih spojeva (ROS, *eng. Reactive oxygen species*). RNS i ROS nazivaju se slobodnim radikalima. Slobodni radikali ciljaju neuronske mitohondrije pune Ca^{2+} što dovodi do alteracije proteina i proizvodnje mitohondrijske membrane. Dolazi do ireverzibilnog gubitka mitohondrijske funkcije, mitohondrijske puferske sposobnosti u uklanjanju viška Ca^{2+} , sposobnosti oksidacijske fosforilacije i staničnog disanja. Konačno dolazi do energetske kolapsa stanica pa nastaje disfunkcija mitohondrija. Uslijed TBI na unutarnjoj membrani mitohondrija formira se prijelazna pora mitohondrijske propusnosti (mPTP) omogućavajući prijenos Ca^{2+} iz matriksa mitohondrija u

citoplazmu. Nastaje pozitivna povratna sprega u staničnom preopterećenju kalcijem uz indukciju oksidativnog stresa što neizbježno vodi prema apoptozi stanice (26,35-37).

Oksidacijski stres je neravnoteža između proizvodnje slobodnih radikala i sposobnosti organizma da neutralizira njihov štetni učinak uz pomoć antioksidansa. Ekscitotoksičnost i ograničenje endogenih antioksidacijskih sustava (kao što je superoksid dismutaza, glutation peroksidaza i katalaza) uzrokovani ozljedom mozga uzrokuju prekomjerno stvaranje ROS-a i sličnih reaktivnih spojeva (npr. RNS, superoksida, vodikovog peroksida i peroksinitrita). Slobodni radikali imaju visoku sposobnost reakcije sa spojevima s kojima dođu u doticaj zbog nesparenog elektrona. Oksidacijski stres inducira oksidaciju proteina, cijepanje deoksiribonukleinske kiseline (DNA), peroksidaciju stanice, a time i inhibiciju mitohondrijskog transportnog lanca elektrona. Navedeni mehanizmi pokreću i uzrokuju upalne procese, trenutnu smrt stanica i apoptozu. TBI prvotno dovodi do stvaranja superoksidnog radikala. Proizvodnja superoksidnog radikala ($O_2^{\cdot-}$) odvija se nakon TBI zbog nekoliko čimbenika. Promjena ksantin dehidrogenaze u ksantin oksidazu zajedno s disfunkcijom mitohondrija rezultira proizvodnjom $O_2^{\cdot-}$. Povećanjem intracelularnog Ca^{2+} inducira se proizvodnja $O_2^{\cdot-}$ autooksidacijom neurotransmitera i sl. Superoksid dismutaza stvoreni superoksidni radikal pretvara u vodikov peroksid koji zatim katalaza u peroksisomima te glutation peroksidaza u citosolu i mitohondrijima reduciraju u vodu (H_2O). Hidroksilni radikal nastaje radiolizom vode i/ili reakcijom H_2O_2 s Fe^{2+} ionima, tzv. Fentonova reakcija. Hidroksilni radikal oštećuje staničnu membranu peroksidacijom lipida, oštećuje DNA, uzrokuje oksidaciju proteina i propadanje citoskeleta rezultirajući staničnom smrću. S druge strane, dušikov oksid (NO , *eng. Nitric oxide*) djeluje kao neuralni medijator u središnjem živčanom sustavu (CNS, *eng.*

central nervous system). Uslijed TBI, NO sa superoksidnim radikalom stvara izrazito reaktivan spoj - peroksinitrit (ONOO), koji djeluje kao jak oksidans (slika 5). Koncentracije NO također su povišene nakon TBI. NO reverzibilno uzrokuje inhibiciju staničnog disanja, a ireverzibilno tijekom dulje izloženosti ili u kombinaciji s drugim RNS (26,30,38,39).

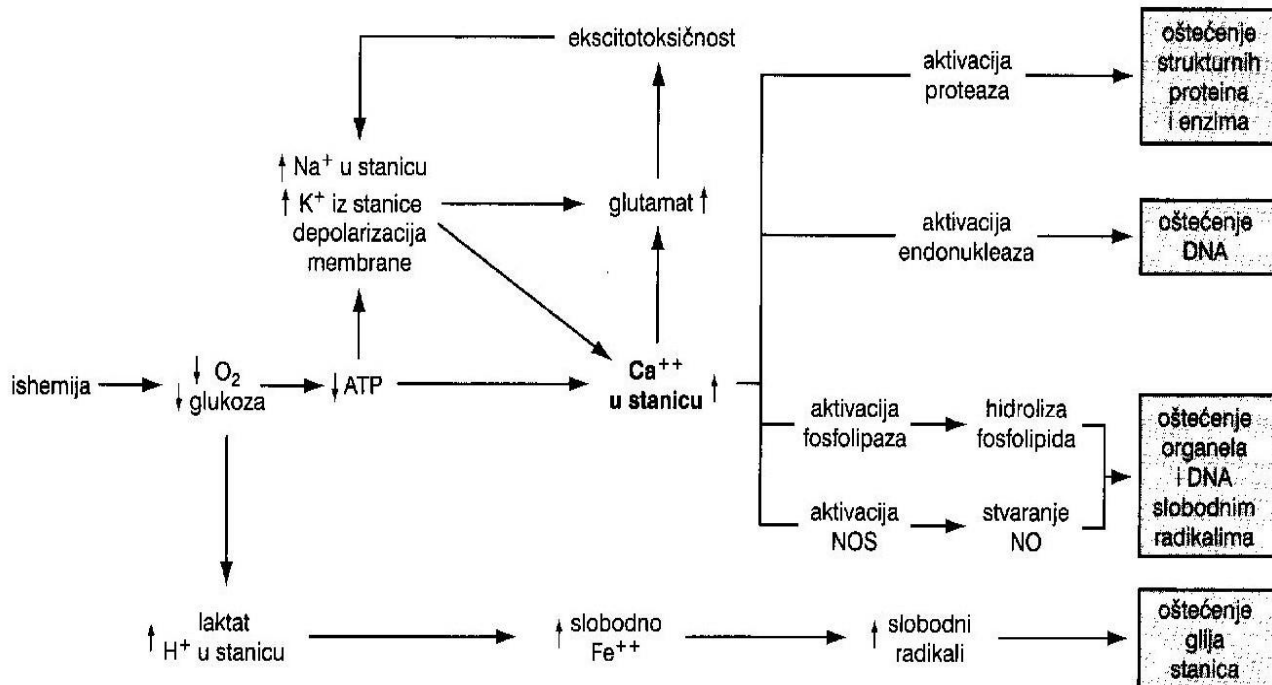


Slika 5. Nastanak slobodnih radikala i oksidativnog stresa (26)

Masa mozga čini 2 % sveukupne tjelesne mase, međutim metabolizam mozga čini oko 15 % ukupnog metabolizma u tijelu. Metabolizam mozga većinski se odnosi na metaboličke funkcije neurona, dok mali dio otpada na potporne glija stanice. Neuroni najviše iskorištavaju energiju (ATP) za rad ionskih crpki suprotno ionskom

koncentracijskom gradijentu u svrhu depolarizacije stanice i stvaranja akcijskog potencijala te ponovne repolarizacije stanice. Zbog stalnih i intenzivnih potreba za energijom neuroni su potpuno ovisni o dotoku kisika putem krvi, te za normalno funkcioniranje neurona anaerobni metabolizam nije prikladan. Osim kisika, u normalnim uvjetima, neuroni iskorištavaju glukozu kao glavni izvor energije. Transport glukoze u neurone nije uvjetovan djelovanjem inzulina, stoga neuroni imaju normalnu funkciju i u stanjima hipoinzulinemije kao zaštitni mehanizam (40). Primarna ozljeda je glavni faktor za metaboličku disfunkciju. Ishemijska oštećenja mozga uvjetovana primarnom ozljedom smanjuju dotok kisika i glukoze u mozak što smanjuje stvaranje ATP-a u stanicama. Studije su pokazale da TBI uzrokuje značajno povećanje iskorištenja glukoze nakon prvih 30 minuta od ozljede, nakon čega slijedi pad iskorištenja glukoze, a zatim se održava na niskim razinama oko 5-10 dana (41). Energetski deficit uzrokuje zatajenje ionskih crpki pa Na^+ ulazi u stanicu, a K^+ izlazi iz stanice uzrokujući depolarizaciju i posljedičnu hipersekreciju glutamata te povećan utok Ca^{2+} intracelularno. Ekscitotoksičnost posredovana ponajprije glutamatom dodatno oštećuje neurone čime se zatvara patogenetski krug i stvara se *circulus vitiosus*. Anaerobni metabolizam rezultira povišenjem laktata i pojačanim utokom vodikovih (H^+) iona u stanicu, a s time se povisuju koncentracije željeza. Povišene koncentracije željeza i kalcija uzrok su brojnim oštećenjima neurona koja nastaju što dovodi do disfunkcije mitohondrija popraćene smanjenom dostupnošću nikotinskih

koenzima i posljedičnog poremećaja staničnog disanja te intramitohondrijskim Ca^{2+} preopterećenjem. (slika 6) (26,30,42).



Slika 6. Patogenetska kaskada ishemijske kao glavnog čimbenika disfunkcije moždanog metabolizma (31)

TBI uzrokuje upalni odgovor u mozgu. Upala kao mehanizam djeluje pro-regeneracijski na moždano tkivo, ali s druge strane dodatno pogoršava ozljedu. S djelovanjem ozljede inicira se lučenje kemokina i citokina. Primarna i sekundarna ozljeda uzrokuju izlučivanje staničnih medijatora koji uključuju proupalne citokine – faktor tumorske nekroze α ($\text{TNF}\alpha$, od engl. *tumor necrosis factor alpha*), interleukin 1β ($\text{IL-1}\beta$) i interleukin 6 (IL-6), prostaglandine, slobodne radikale i komponente komplementa. Oštećena KMB omogućava ulaz imunskih stanica i kemijskih glasnika u moždano tkivo. Upalna aktivacija stanica mikroglije potiče oporavak tkiva procesom koji uključuje

fagocitozu staničnog raspadnog materijala (43). Međutim, prekomjerno izlučivanje citokina i kemokina produljuje upalni proces i dodatno pridonosi ozljedi mozga. Upalni medijatori aktiviraju polimorfonuklearne leukocite koji infiltriraju ozlijeđeno tkivo zajedno s makrofagima i limfocitima T. Infiltraciju tkiva upalnim stanicama omogućavaju aktivirane endotelne stanice s izraženim adhezijskim molekulama kao što su ICAM-1 (od engl. *Intercellular adhesion molecules*) i VCAM-1 (od engl. *Vascular cell adhesion molecule 1*). Upala u tkivu pospješuje edem, polimorfonuklearni leukociti stvaraju ožiljno tkivo te se povećavaju razine pro- i protuupalnih citokina. Oštećenje tkiva uzrokovano upalom može nastati zbog otpuštanja neurotoksičnih medijatora, NO i citokina. Otpuštanje leukotriena i prostaglandina koji djeluju kao vazokonstriktori uz nastanak edema i oštećenje KMB dodatno pogoršava moždani protok krvi te u konačnici pogoršava sekundarnu ozljedu mozga (26,30,44).

Razlikuju se dvije vrste patogenetskih mehanizama smrti stanice uslijed TBI. To su nekroza stanice i programirana stanična smrt ili apoptoza. Nekroza predstavlja morfološki vidljivo oštećenje stanice zbog vanjskog uzroka. Nekrozu prati ispuštanje litičkih enzima iz stanice u okolno tkivo te nakupljanje ostataka nekrotičnih stanica. Ona nastaje kao reakcija na ozbiljnu mehaničku ili ishemijsku (hipoksičnu) destrukciju tkiva uz tešku metaboličku disfunkciju. TBI je jedan od primjera ozbiljne destrukcije tkiva mozga. Nekroza može imati i ozbiljne posljedice za organizam u širem smislu, dok apoptoza nema sustavnih učinaka. Apoptoza neurona i potpornih glija stanica vezana je uz intaktnu, morfološki blagu patologiju ozljede mozga (45). Neuroni koji su ušli u proces apoptoze morfološki su neoštećeni tijekom posttraumatske faze s dovoljnim stvaranjem ATP-a što rezultira fiziološkim membranskim potencijalom. Takvi se neuroni nalaze unutar kontuzijskih žarišta, ali su udaljeni od mjesta direktne ozljede te opstaju nekoliko dana i tjedana nakon ozljede (44). U oštećenim traktovima bijele

tvari mozga nalaze se apoptotični oligodendrociti i astrociti koje prati postupna razgradnja mijelinske ovojnice, staničnih membrana glija stanica, fragmentacija DNA i kondenzacija kromatina. Na proces ulaska stanice u apoptozu utječe više čimbenika. Povećanje intracelularnog Ca^{2+} , ROS i ekscitacijskih aminokiselina jedan je od glavnih načina indukcije apoptoze. Promjena u ravnoteži između anti- i pro-apoptotičkih proteinskih čimbenika uz prevladavanje proteina koji pridonose smrti stanice važni su čimbenici programirane smrti stanice (tumor-supresorski gen, p53, Bax, N-terminalna kinaza i proteaze - kaspaze) (26,30).

TBI je jedan od uzroka ozbiljne komplikacije, hernijacije mozga. Hernijacija mozga uključuje pomak i uklještenje dijelova mozga na kritičnim mjestima u lubanjskoj (intrakranijskoj) šupljini. Hernijacija mozga nastaje uslijed povišenog ICP-a. Opisani patofiziološki mehanizmi sekundarne ozljede mozga (edem mozga, oksidacijsko oštećenje, nekroza i upala mozga) doprinose povišenju ICP-a. Razlikuje se supratentorijska (subfalcina, unkalna, centralna transtentorijska i cerebelarna) i infratentorijska (tonzilarna) hernijacija mozga (11,26,30,46).

2.5.2. LIJEČENJE BOLESNIKA S TBI

Postupci liječenja TBI uključuju sve mjere prevencije i liječenja povišenog ICP-a, održavanje optimalnog CPK, optimalne oksigenacije i krvnog tlaka, regulaciju tjelesne temperature, glukoze, prevenciju epileptičkih napadaja i progresije sekundarnih oštećenja mozga. Pristup liječenju ovisi o težini TBI i nastalim komplikacijama. Uvijek vrijedi pravilo da liječenje treba biti individualizirano i temeljiti se na pojedinom bolesniku te nalazu kliničkog i fizikalnog pregleda (9,24).

2.5.2.1. INICIJALNO ZBRINJAVANJE BOLESNIKA S TBI

Glavni je cilj početnog zbrinjavanja i prehospitalne skrbi bolesnika s TBI prevencija i liječenje hipotenzije i hipoksije. Hipotenzija i hipoksija glavni su čimbenici koji doprinose nastanku i progresiji sekundarne ozljede mozga. Bolesnika s TBI potrebno je klinički evaluirati i stabilizirati što prije je moguće. Inicijalno zbrinjavanje započinje procjenom stanja svijesti pomoću GCS skale i ABCDE protokolom (24).

Zbrinjavanje dišnog puta (A, od engl. *airway*) prvi je korak. U bolesnika s TBI i GCS zbrojem < 9 preporučena je endotrahealna intubacija. Intubacija u brzom slijedu (RSI, od engl. *rapid sequence intubation*) preporučena je medicinski postupak osiguravanja dišnog puta uz brzu primjenu sedativa i paralitičkih lijekova na terenu, a u svrhu zaštite i osiguranja dišnog puta, ventilacije i oksigenacije te sprječavanja aspiracije želučanog sadržaja. Ako je intubacija indicirana, a iz nekog razloga ne može se izvesti (neiskustvo, otežana intubacija) potrebno je osigurati dišni put osnovnim tehnikama otvaranja dišnog puta te upotrebom nekih od pomagala (orofaringealni ili nazofaringealni tubus, maska za ventilaciju, samošireći balon za ventilaciju ili supraglotična pomagala) (24,47).

Tablica 4. Indikacije za intubaciju kod TBI (24)

Nizak GCS zbroj
Neodgovarajuća ventilacija usprkos adekvatnom zbrinjavanju dišnog puta (uz upotrebu pomagala)
SpO₂ < 90% ili do 93% unatoč aplikaciji kisika
Klinički znakovi hernijacije mozga
Znakovi aspiracije
Dugo vrijeme transporta

Evaluacija disanja (B, od engl. *breathing*) podrazumijeva procjenu frekvencije disanja u minuti, procjenu odizanja prsnog koša prilikom udisaja i izdisaja, auskultaciju pluća te procjenu saturacije (zasićenosti) krvi kisikom (SpO_2). Bolesnici koji nisu intubirani trebali bi primati kisik prema potrebi za održavanje SpO_2 barem od 90 do 93 %. $\text{SpO}_2 < 90$ % unatoč primjeni dodatnog kisika također je indikacija za intubaciju kao i slabo odizanje prsnog koša unatoč korištenju osnovnih pomagala u održavanju dišnog puta. Evaluacija cirkulacije (C, od engl. *circulation*) usmjerena je na procjenu frekvencije, ritmičnosti i punoće pulsa, procjenu vremena kapilarnog punjenja, procjenu boje, vlažnosti i topline kože te procjenu krvnog tlaka. Hipotenzija (vrijednost sistoličkog krvnog tlaka < 90 mmHg) u bolesnika s TBI povezana je s povezan s većom vjerojatnosti od lošeg ishoda, a čak i niski normalni krvni tlak može biti povezan s lošim ishodima. Prevencija hipotenzije u inicijalnom zbrinjavanju najbolje se postiže uspostavom adekvatnog venskog puta i davanjem tekućine pomoću izotoničnih kristaloida (24).

Važno je često procjenjivati stanje svijesti prema GCS skali jer se stanje svijesti može promijeniti u kratkom vremenskom razdoblju što zahtijeva brze intervencije, kao što su intubacija (u bolesnika koji nisu prethodno intubirani) i prebacivanje na višu razinu skrbi. Također, potrebno je pretpostaviti i procijeniti rizik od ozljede kralježnice u bolesnika s TBI. Prema tome treba poduzeti odgovarajuće mjere opreza za stabilizaciju i imobilizaciju kralježnice tijekom transporta. Za pacijente s umjerenim TBI koji se jave hitnoj pomoći unutar tri sata od ozljede, preporuča se primjena transeksamične kiseline u svrhu antifibrinolitичke profilakse (9,24,48).

Tablica 5. Predskazatelji lošeg ishoda nakon ozljede mozga (48)

Dob > 55 godina
Oslabljena reaktivnost zjenica (obostrano proširene i nereaktivne povezane s lošim neurološkim ishodom i smrću od čak 90%)
GCS zbroj ≤ 9
Hipotenzija (sistolički tlak < 90 mmHg)
Hipoksija (SpO₂ < 90%)
Nepovoljna intrakranijalna dijagnoza na temelju radioloških značajki (CT, Marshallova klasifikacija)
Hiperglikemija (> 11,1 mmol/L)

2.5.2.2. NEUROMONITORING

Fokus liječenja umjerene do teške TBI je rano prepoznavanje neurološkog pogoršanja i prevencija sekundarne ozljede mozga. Uređaji za dinamični nadzor fizioloških parametara središnjeg živčanog sustava (neuromonitoring) koji se koriste na odjelima intenzivne medicine mogu pomoći u procjeni patofizioloških procesa i prilagodbi terapije. Sastavni su dio neurointenzivnog praćenja i liječenja (48,49).

Transkranijски dopler (TCD, od engl. *transcranial Doppler*) je ultrazvučna metoda koja se temelji na mjerenju brzine i smjera protoka krvi u moždanim krvnim žilama pomoću visokofrekventnih valova. Uz pomoć TCD-a mjere se srednje, vršne sistoličke i krajnje dijastoličke vrijednosti brzine protoka krvi u velikim moždanim arterijama te se neizravno procjenjuje CPK. TCD se koristi kao metoda za prepoznavanje vazospazma u bolesnika s TBI ili SAH-om. U bolesnika s TBI, brzine protoka su smanjene, a

poremećena je i vaskularna autoregulacija. Uporabom TCD-a i saturacije jugularne vene kisikom (SjO_2) može se koristiti za određivanje optimalne vrijednosti CPP-a.

Optimalne vrijednosti CPP-a za adekvatno liječenje i postizanje povoljnih ishoda iznose 60 do 70 mmHg. U fiziološkim uvjetima mehanizmom autoregulacije mozak održava odgovarajući CPP u širokom rasponu od 50 do 150 mmHg MAP-a (49).

ICP je jedan od glavnih parametara neuromonitoringa. Mjeri se invazivnim ili neinvazivnim tehnikama. Zlatni standard mjerenja je metoda vanjske drenaže likvora (VDL) uz pomoć postavljanja intraventrikularnog katetera u jedan od lateralnih ventrikula spojenog na vanjski prijenosnik tlaka. Takva metoda zapravo mjeri tlak cerebrospinalne tekućine (CSF, od engl. *cerebrospinal fluid*), te u isto vrijeme služi kao metoda vanjske drenaže likvora. Mane invazivnih metoda mjerenja ICP-a jesu rizik od krvarenja i infekcija. Fiziološke vrijednosti ICP-a jesu između 3 i 15 mmHg. Ciljani ICP iznosi ≤ 22 mmHg te se preporučuje za povoljan ishod nakon TBI. Terapijske mjere za smanjenje vrijednosti ICP-a uključuju drenažu CSF-a, sedaciju i analgeziju (24,49).

Krvni tlak uz ICP predstavlja osnovne parametre neurointenzivnog liječenja i praćenja. Prioritet je izbjegavanje hipotenzije. Smjernice preporučuju održavanje sistoličkog tlaka ≥ 100 mmHg za bolesnike od 50 do 69 godina i ≥ 110 mmHg za bolesnike od 15 do 49 ili > 70 godina (49).

Mjerenje oksigenacije moždanog tkiva ($PbrO_2$) izvode se uvođenjem malog katetera osjetljivog na kisik u moždano tkivo (normalne vrijednosti $PbrO_2$, 25-30 mmHg). Povećanje ICP i smanjenje CPP-a ili arterijske oksigenacije uz hiperventilaciju mogu rezultirati smanjenim $PbrO_2$. CPP iznad 60 mm Hg identificiran je kao najvažniji čimbenik koji određuje adekvatnu oksigenaciju moždanog tkiva. SjO_2 koristi se također u mjerenju oksigenacije moždanog tkiva. Ona je globalnog tipa, te ne može predvidjeti

lokaliziranu ishemiju. Koriste se uređaji s optičkim vlaknima i fotosenzorima koji djeluju na temelju refrakcijske svjetlosti (49,50).

Mikrodijaliza je metoda monitoringa metaboličkog stanja mozga. Ona omogućuje mjerenje kemijskih tvari u izvanstaničnoj tekućini moždanog tkiva kao što su laktat, piruvat, glukoza, glutamat, glicerol, metabolite raznih biokemijskih procesa i elektrolita te tako pruža uvid u bioenergetski status mozga. Mjeri koncentraciju navedenih metabolita samo na ograničenom dijelu parenhima mozga ovisno o lokalizaciji postavljenog katetera. Povišeni laktati, smanjena glukoza te povišeni omjer laktat/glukoza ukazuju na ubranu anaerobnu glikolizu. Ovaj metabolički obrazac obično se javlja kod cerebralne ishemije ili hipoksije, a povećana glikoliza povezana je s lošim ishodom (24,49,50).

Elektroencefalografija (EEG) bila je prva klinička neurodijagnostička metoda koja je otkrila abnormalnu funkciju mozga nakon TBI. Za otkrivanje ozljede mozga, EEG može biti osjetljiviji od kliničkog neurološkog pregleda. Konvencionalni EEG odnosi se na standardno kliničko (analogno ili digitalno) snimanje električne aktivnosti koju stvara mozak pomoću elektroda na tjemenu. U neuromonitoringu važan je dijagnostički alat u evaluaciji abnormalne električne aktivnosti mozga uslijed ozljede (konvulzije) te je važan važan za procjenu posttraumatske epilepsije (51).

2.5.2.3. SPECIFIČNO LIJEČENJE

Specifično se liječenje sastoji od kirurškog liječenja, optimizacije ICP-a i CPP-a, nutritivske potpore i kontrole glikemije te profilakse konvulzija i venske tromboembolije. Kirurško liječenje rezervirano je za slučajeve umjerene i teške TBI s dokazanim intrakranijskim lezijama na CT-u kao što su veliki hematomi uključujući i procese s

pomakom medijane linije. Vrše se kirurške evakuacije EPH-a, SDH-a, SAH-a i ICH-a, površinski debridman i duralno zatvaranje za sprječavanje istjecanja CSF-a kod penetrantnih ozljeda te kirurška obrada otvorenih fraktura lubanje. Svaka navedena primarna ozljeda doprinosi povišenju ICP-a te kao takva životno ugrožava bolesnika s TBI (24).

Ciljani je $ICP \leq 22$ mmHg. Optimizacija i liječenje povišenog ICP-a uključuje nekoliko koraka, a započinje osnovnim mjerama, zatim svaki sljedeći korak ovisi o uspješnosti smanjenja ICP-a. Osnovne mjere predstavljaju adekvatan položaj bolesnika, endotrahealnu intubaciju i strojnu ventilaciju, normotermiju, normokapniju, adekvatnu oksigenaciju te regulaciju krvnog tlaka. Adekvatan položaj bolesnika podrazumijeva neutralan položaj glave uz podignuto uzglavlje kreveta za $15^\circ - 30^\circ$ što omogućava odgovarajuću vensku drenažu iz mozga bez ugrožavanja moždane perfuzije (24).

Sljedeći korak je analgosedacija. Sedacija temeljena na analgeziji sastoji se od upotrebe same infuzije opioida, titrirane na dovoljno visoke doze da se postigne cilj sedacije bez popratne infuzije sedativa. Ako postoji izrazito povećan ICP preporuča se liječenje s učinkovitim sedativom u kombinaciji s infuzijom opioida. Na taj se način postiže smanjenje moždane metaboličke potrebe, a s time i smanjenje CBF-a te volumena cerebralne krvi. Učinkovita analgezija kritičan je prvi korak u liječenju povišenog ICP-a. Najčešće se koriste infuzije fentanila ili morfija. Za razliku od morfija, fentanil osigurava bolju učinkovitost (potentniji od morfija) i ne dovodi do hemodinamske nestabilnosti (52,53). Propofol je preferirani sedativ zbog svoje učinkovitosti u smanjenju cerebralnih metaboličkih potreba i ICP-a, kao i zbog svog kratkog trajanja djelovanja koje omogućuje povremenu kliničku neurološku procjenu. Također, upotrebljavaju se kratkorajni benzodiazepini (midazolam) u svrhu sedacije. Važno je optimizirati volumen krvi kod upotrebe opioida (morfij) jer mogu dovesti do

hipotenzije. Neuromuskularna blokada (nedepolarizirajući mišićni relaksans) može smanjiti povišenje ICP-a. Međutim, ne preporučuje se rutinska uporaba paraličkih lijekova, budući da ti agensi mogu rezultirati produljenom neuromuskularnom slabošću i odgoditi odvajanje od mehaničke ventilacije (24, 52).

Ako osnovne mjere i analgosedacija nisu dovoljne u optimizaciji ICP-a potrebno je primijeniti metode drenaže CSF-a što omogućava VDL preko intraventrikularnog katetera koja je ujedno i metoda monitoringa ICP-a.

Dalje slijedi osmotska terapija. Osmotska terapija (upotreba manitola ili hipertonične fiziološke otopine) općenito se koristi u bolesnika s TBI koji imaju kliničke simptome moždanog edema ili imaju povišenje ICP-a koje ne reagira na početne mjere kao što su drenaža CSF-a, analgezija i sedacija. Koristi se infuzija 3%-tne NaCl da se postigne vrijednost natrija od 145 do 155 mmol/L u bolesnika s povišenim ICP-om. Manitol se prema potrebi daje u bolusima od 0,25 do 1 g/kg svakih četiri do šest sati (11,24,54).

Ukoliko je ICP i dalje iznad 22 mmHg primjenjuje se hiperventilacija. Parcijalni tlak ugljikovog dioksida (PaCO_2) treba biti 30 – 40 mmHg. Uz to, važno je pratiti oksigenaciju i PbrO_2 .

Ako je ICP i dalje povišen, osobito ako brzo raste, potrebno je ponoviti CT glave kako bi se identificirala patologija koje je indicirana za kirurško liječenje. Ukoliko postoje znakovi nove lezije potrebno je učiniti hitnu kraniotomiju te ukloniti uzrok povišenja ICP-a.

Bolesnici s povišenim ICP-om koji je refraktoran na gore opisane mjere mogu se liječiti dekompresivnom kraniotomijom, barbituratnom komom ili hipotermijom (24).

Uredan CT nalaz bez novih intrakranijskih lezija, ali s trajnim povišenjem ICP-a indicira dalje primjenu barbiturata te induciranje barbituratne kome. Mogu se koristiti infuzije pentobarbitala i tiopentala za liječenje povišenog ICP-a otpornog na druge terapije. Ovi

lijekovi duboko smanjuju cerebralne metaboličke potrebe, CSF i cerebralni volumen krvi. Tipično se primjenjuje udarna doza od 5 do 20 mg/kg tiopentala, nakon čega slijedi 1 do 4 mg/kg na sat. Koristi se kontinuirano praćenje EEG-a, uz titriranje infuzije pentobarbitala do pojave tzv. „*burst-suppression*“ obrasca. Iako učinkoviti za kontrolu ICP-a, barbiturati su povezani s različitim nuspojavama i povećanim morbiditetom (24,55).

Dekompresivna kraniotomija (DK) kirurška je metoda kojom se znatan dio lubanje uklanja kako bi se omogućilo moždanom tkivu da nabubri izvan granica svoda lubanje. DK vrši se u bolesnika s teškom TBI i refraktornim povišenjem ICP-a unatoč korištenju svih prethodnih vrsta specifičnog liječenja povišenog ICP-a. Najnovije kliničke studije DECRA (*engl. Decompressive Craniectomy in Patients With Severe TBI*) i RESCUEicp (*engl. Trial of Decompressive Craniectomy for Traumatic Intracranial Hypertension*) postavile su temelj preporuka za *Brain Trauma Foundation* u svrhu DK uslijed ranog i kasnog refrakcijskog povišenja ICP-a. One navode razinu IIA preporuka kao temelj za DK u svrhu poboljšanja stope mortaliteta i boljih ishoda te kontrolu ICP-a. Preporuke su: 1) za kasno refraktorno povišenje ICP-a preporučuje se DK zbog dokazanog smanjenja mortaliteta i povoljnijih ishoda, 2) za rano refraktorno povišenje ICP-a ne preporučuje se DK za s obzirom da ne doprinosi poboljšanju mortaliteta i povoljnijim ishodima, 3) velika frontotemporoparijetalna DK preporučuje se umjesto male frontotemporoparijetalne DK zbog dokazane smanjene smrtnosti i boljeg neurološkog ishoda u bolesnika s teškom TBI (56).

Inducirana ili terapijska hipotermija predložena je kao opcija za liječenje TBI na temelju njezinog potencijala da smanji ICP kao i da pruži neuroprotekciju i spriječi sekundarnu ozljedu mozga. Iako učinkovita kao terapija, nije uvjerljivo dokazano da poboljšava ishode. Terapeutsko liječenje hipotermijom trebalo bi stoga biti ograničeno na klinička

ispitivanja ili na bolesnike s povišenim ICP-om otpornim na druge terapije, nakon razgovora s obitelji i drugim skrbnicima bolesnika (57).

Smjernice preporučuju da se osnovne nutritivske potrebe nadoknade najkasnije pet do sedam dana od ozljede i da se razmotri enteralna prehrana kako bi se smanjila stopa upale pluća uzrokovane strojnom ventilacijom. I hiperglikemija i hipoglikemija povezane su s pogoršanim ishodom u raznim neurološkim stanjima uključujući tešku TBI. Oba stanja pogoršavaju sekundarnu ozljedu. Kontrola glikemije osigurava se u rasponu od 7,8 do 10,0 mmol/L, no potrebne su daljnje studije kako bi se razjasnio optimalni ciljni raspon glukoze u serumu i trajanje terapije (24).

Bolesnici s TBI imaju povećan rizik od venske tromboembolije (VTE). Profilaksa uključuje primjenu intermitentnu pneumatsku kompresiju (upotreba kompresivnih čarapa) te primjenu nefrakcioniranog heparina od 5000 jedinica tri puta dnevno ili enoksaparina od 40 mg tijekom 24 sata. Iako se rizik od VTE može dodatno smanjiti primjenom antitrombotičke terapije, to se mora odvagati u odnosu na potencijalni rizik od pogoršanja krvarenja, koji je najveći u prvih 24 do 48 sati od ozljede (24).

Parametri koagulacije se trebaju izmjeriti kod svih bolesnika s umjerenom ili teškom TBI. Otprilike jedna trećina bolesnika s umjerenom ili teškom TBI razvije koagulopatiju, koja je povezana s povećanim rizikom od pogoršanja krvarenja, loših neuroloških ishoda i smrti. Koagulopatija može biti posljedica postojećih lijekova koje bolesnik uzima kao što su varfarin ili antiagregacijski lijekovi. Također, sustavno otpuštanje tkivnog faktora i moždanih fosfolipida u cirkulaciju kao posljedica traume dovodi do koagulopatije. Kada se utvrdi koagulopatija, moguće je koristiti svježe smrznutu plazmu, koncentrat protrombinskog kompleksa i/ili vitamin K za poništavanje varfarina. Ciljne vrijednosti internacionalnog normirajućeg omjera (INR) jesu $< 1,4$ (25).

Antikonvulzivni lijekovi općenito se preporučuju za prevenciju i liječenje posttraumatskih napadaja u bolesnika s TBI. Čak 15 – 25% bolesnika s teškom TBI ima rane posttraumatske napadaje. Pokazalo se da uporaba lijekova protiv napadaja u akutnom liječenju TBI smanjuje učestalost ranih napadaja, ali ne sprječava kasniji razvoj epilepsije. Razlozi za sprječavanje ranih napadaja uključuju rizik od epileptičkog statusa, koji ima visoku stopu smrtnosti te potencijal napadaja da pogoršaju sustavnu ozljedu. Najčešće se koriste fenitoin, levetiracetam i valproat (25,51).

Više metoda liječenja TBI je danas u procesu istraživanja. Neke studije proučavaju transkranijску stimulaciju istosmjernom strujom, transkranijску magnetsku stimulaciju i duboku moždanu stimulaciju. Također, upotreba progesterona i eritropoetina pokazale su neuroproteksijsko djelovanje u istraživanjima na animalnim modelima, dok su u kliničkim istraživanjima rezultati pokazali smanjenu smrtnost bolesnika nakon TBI. Da bi se potvrdila eventualna korist i dokazali bolji ishodi nakon primjene navedenih metoda liječenja potrebna su daljnja istraživanja od kojih su brojna u tijeku (24,59-61).

3. RASPRAVA

Ozljeda je mozga važan javnozdravstveni problem. Ozljede imaju visoku incidenciju morbiditeta i mortaliteta, a posebno u populaciji djece i mladih te radno aktivnog stanovništva. Ozljeda je mozga pojam povezan s visokim stopama trajnog neurološkog oštećenja, invaliditeta i smrti. Posebno su umjerena i teška TBI povezane s neurološkim i funkcionalnim oštećenjima. Padovi i prometne nesreće najznačajniji su čimbenici nastanka ozljede. Još uvijek postoje trendovi porasta broja osoba s TBI te se predviđa porast broja bolesnika u narednim desetljećima, a posebno se to odnosi na zemlje u razvoju i tranziciji. Visoko razvijene zemlje od 1990. bilježe pad stope

incidencije za 9,4%, dok je stopa globalne incidencije porasla za 3,6%. Razlog su tome bolje prometne regulacije u visoko razvijenim zemljama, dok s druge strane zemlje u razvoju bilježe porast incidencije prometnih nesreća. Također, problem predstavlja dostupnost kvalitetnih epidemioloških podataka koji su većinom dostupni iz razvijenih zemalja, dok podatci iz zemalja s niskim i srednjim dohotkom ili nisu dostupni ili ih je malo (2,3).

Poznavanje koncepta sekundarne ozljede je ključ za razumijevanje središnje problematike TBI i neuspjeha farmakoloških ispitivanja u TBI. Osnovna tvrdnja govori o šteti učinjenoj u trenutku ozljede mozga i leđne moždine (poznate kao primarna ozljeda) koja se ne može poništiti niti jednom vrstom terapije. Liječe se komplikacije i posljedice primarne ozljede te sekundarna ozljeda. Klasično se misli na sekundarnu ozljedu kao kaskadu međusobno povezanih molekularnih procesa koji se odvijaju na odgođen način nakon početne (primarne) ozljede koji mogu uzrokovati progresivno i odgođeno oštećenje CNS-a, što se može spriječiti ako je terapija usmjerena prema unutarstaničnom molekularnom miljeu prije nego što šteta kaskada prouzroči dodatna oštećenja. Mnoge vrste farmakoloških intervencija mogu se primijeniti kako bi se smanjio ICP, edem, oksidativni stres i ekscitotoksičnost. Potrebno je pravilno praćenje ozlijeđenog mozga (neuromonitoring) kako bi se liječenje prilagodilo specifično svakom bolesniku zasebno. Iako su provedena mnoga istraživanja u području patofiziologije TBI, još uvijek nemamo dovoljno znanja. S većim razumijevanjem i dodatnim istraživanjima patofiziologije ozljede mozga stvara se put prema pružanju različitih terapija u budućnosti (3,9,14,26).

4. ZAKLJUČAK

TBI predstavlja jedinstven, dinamičan i kompleksan proces koji uključuje veliki broj patofizioloških staničnih puteva. Glavni mehanizmi sekundarne ozljede uključuju nastanak moždanog edema, poremećaj moždanog protoka krvi uz povišeni ICP, ekscitotoksičnost posredovana ekscitatornim aminokiselinama, disfunkciju mitohondrija, oksidacijski stres, poremećaj moždanog metabolizma, upalni odgovor, apoptozu i sekundarnu ishemiju. Bolesnici s umjerenom (GCS 9-13) i teškom TBI (GCS < 9) zbrinjavaju se u specijaliziranim neurotraumatološkim centrima uz neurokirurškoj neurointenzivno liječenje uz korištenje smjernica. Sprječavanje hipoksije ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$) i hipotenzije (sistolčki krvni tlak < 100 mmHg) prioriteti su u liječenju bolesnika s umjerenom ili teškom TBI počevši od njihove prehospitalne skrbi. Hitna evaluacija podrazumijeva i česte neurološke procjene i CT glave. Specifično se liječenje sastoji od mjera snižavanja ICP-a (analgozsedacija, osmotska terapija, drenaža CSF, hiperventilacija, dekompresivna kraniotomija, indukcija barbituratne kome ili hipotermije). Ciljana vrijednost ICP-a je $\leq 22 \text{ mmHg}$. Profilaksa je namijenjena prevenciji VTE, koagulopatije i posttraumatskih napadaja.

5. SAŽETAK

Ozljeda mozga je pojam koji označava stečenu ozljedu mozga uslijed djelovanja vanjske mehaničke sile. Prometne nesreće i padovi su najčešći uzroci ozljeda glave i mozga. Procjenjuje se da godišnja incidencija TBI na globalnoj razini iznosi 27 do 69 milijuna. Također, TBI je vodeći uzrok invaliditeta u globalnim razmjerima. Ozljede mogu biti žarišne ili fokalne i difuzne, otvorene ili penetrantne i zatvorene ili nepenetrantne. TBI se najčešće dijeli prema stupnjevima kliničke težine ozljede na tešku, umjerenu i blagu TBI. Klinička težina TBI procjenjuje se GCS ljestvicom. Osim Neuroradiološka se klasifikacija oslanja na ljestvicama temeljenim na CT-u. U kliničkoj se praksi koriste Marshallova skala i Rotterdamska skala. Patofiziološki se razlikuje primarna i sekundarna ozljedu mozga. Primarna ozljeda nastaje u trenutku djelovanja vanjske sile. Sekundarna ozljeda predstavlja niz molekularnih mehanizama koji nastaju posljedično traumi mozga, a razvijaju se satima i danima nakon djelovanja primarnog uzroka. Glavni napori liječenja usmjereni su na sekundarnu ozljedu mozga. Postupci liječenja uključuju sve mjere prevencije i liječenja povišenog ICP, održavanje optimalnog CPK, optimalne oksigenacije i krvnog tlaka, regulacija temperature, glukoze, prevenciju posttraumatskih napadaja i progresije sekundarnih oštećenja mozga. Hipotenzija i hipoksija glavni su čimbenici koji doprinose nastanku i progresiji sekundarne ozljede mozga koji se zbrinjavaju inicijalno. Neuromonitoring (uređaji za dinamični nadzor fizioloških parametara CNS-a) koristi se u intenzivnom liječenju može pomoći u procjeni patofizioloških procesa i prilagodbi terapije.

Ključne riječi: cerebralni perfuzijski tlak, edem mozga, intrakranijski tlak, sekundarna ozljeda mozga

6. SUMMARY

Brain injury is a term that denotes an acquired brain injury due to the action of an external mechanical force. Traffic accidents and falls are the most common causes of head and brain injuries. The annual incidence of TBI globally is estimated to be 27 to 69 million. TBI is the leading cause of disability on a global scale. Injuries can be focal and diffuse, open or penetrating and closed or non-penetrating. TBI is most often divided according to the degrees of clinical severity of the injury into severe, moderate and mild TBI. The clinical severity of TBI is assessed by the GCS scale. Neuroradiological classification relies on CT-based scales. In clinical practice, the Marshall scale and the Rotterdam scale are used. In pathophysiology we differentiate between primary and secondary brain injury. Primary injury occurs at the moment of external force. Secondary injury represents a series of molecular mechanisms that arise as a result of brain trauma, and develop hours and days after the action of the primary cause. The main treatment efforts are focused on the secondary brain injury. Treatment procedures include all measures of prevention and treatment of elevated ICP, maintenance of optimal CPP, optimal oxygenation and blood pressure, regulation of temperature, glucose, prevention of post-traumatic seizures and progression of secondary brain damage. Hypotension and hypoxia are the main factors that contribute to the progression of secondary brain injury, which are treated initially. Neuromonitoring (devices for dynamic monitoring of physiological parameters of the CNS) used in intensive treatment can help to assess pathophysiological processes and adjust therapy.

Key words: brain edema, cerebral perfusion pressure, intracranial pressure, secondary brain injury

7. LITERATURA

1. Dewan MC, Rattani A, Gupta S, Baticulon RE, Hung YC, Punchak M, et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2018; 1–18.
2. Brkić Biloš I, Čukelj P i sur. *Ozljede u Republici Hrvatskoj*. Zagreb: Hrvatski Zavod za Javno Zdravstvo; 2021.
3. Williamson C, Rajajee V. Traumatic brain injury: Epidemiology, classification, and pathophysiology. U: UpToDate, Aminoff MJ ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2023 [citirano 20.05.2023.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
4. James SL, Theadom A, Ellenbogen RG, Bannick MS, Montjoy-Venning W, Lucchesi LR, et al. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2019; 18(1): 56–87.
5. Roozenbeek B, Maas AIR, Menon DK. Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol*. travanj 2013; 9(4): 231–6.
6. Traumatic Brain Injury–Related Deaths by Race/Ethnicity, Sex, Intent, and Mechanism of Injury — United States, 2000–2017. *MMWR* [Internet]. 22.11.2019. [citirano 21.05.2023.]; 2019; 68(46); 1050–1056. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/mm6846a2.htm>
7. Ilie G, Boak A, Adlaf EM, Asbridge M, Cusimano MD. Prevalence and correlates of traumatic brain injuries among adolescents. *JAMA*. 2013; 309(24): 2550–2.
8. Report to Congress on Traumatic Brain Injury Epidemiology and Rehabilitation | Concussion | Traumatic Brain Injury. CDC Injury Center [Internet]. 2019 [citirano 22.05.2023.]. Dostupno na: https://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/pubs/congress_epi_rehab.html

9. Capizzi A, Woo J, Verduzco-Gutierrez M. Traumatic Brain Injury: An Overview of Epidemiology, Pathophysiology, and Medical Management. *Med Clin North Am.* 2020; 104(2): 213–38.
10. Liao CC, Chiu WT, Yeh CC, Chang HC, Chen TL. Risk and outcomes for traumatic brain injury in patients with mental disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012; 83(12): 1186–92.
11. Brinar V i sur. *Neurologija za medicinare.* 2.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
12. Waxman SG, author; Weitz M, Kearns B, editors. *The Reticular Formation.* U: *Clinical Neuroanatomy [Internet].* 28. izd. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017 [citirano 02.06.2023.]. Dostupno na: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1137638591>
13. *Diffuse Axonal Injury Imaging and Diagnosis: Practice Essentials, Computed Tomography, Magnetic Resonance Imaging [Internet].* [ažurirano 27.10.2021.; citirano 02.06.2023.]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/339912-overview>
14. Mesfin FB, Gupta N, Hays Shapshak A, Taylor RS. *Diffuse Axonal Injury.* U: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citirano 02.06.2023.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448102/>
15. Saatman KE, Duhaime AC, Bullock R, Maas AIR, Valadka A, Manley GT, et al. Classification of traumatic brain injury for targeted therapies. *J Neurotrauma.* 2008; 25(7): 719–38.
16. Webb A, Angus D, Finfer S, Gattinoni L, Singer M. *Oxford Textbook of Critical Care.* 2nd ed. Oxford University Press; 2016.
17. Evans RW, Whitlow CT. Acute mild traumatic brain injury (concussion) in adults. U: *UpToDate, Aminoff MJ, ed. UpToDate [Internet].* Waltham, MA: UpToDate; 2022 [citirano 31.05.2023.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com>

18. Stead LG, Wijdicks EFM, Bhagra A, Kashyap R, Bellolio MF, Nash DL, et al. Validation of a new coma scale, the FOUR score, in the emergency department. *Neurocrit Care*. 2009; 10(1): 50–4.
19. Hu L, Yang S, Jin B, Wang C. Advanced Neuroimaging Role in Traumatic Brain Injury: A Narrative Review. *Front Neurosci*. 2022; 16:872609.
20. Maas AI, Hukkelhoven CW, Marshall LF, Steyerberg EW. Prediction of outcome in traumatic brain injury with computed tomographic characteristics: a comparison between the computed tomographic classification and combinations of computed tomographic predictors. *Neurosurgery*. 2006; 57(6): 1173-82.
21. Mishra R, Vasquez H, Rojas-Suarez J, Agrawal A, Moscote-Salazar L, Florez Perdomo WA, et al. Predictive Value of Rotterdam Score and Marshall Score in Traumatic Brain Injury: A Contemporary Review. *Indian Journal of Neurotrauma*. 2021; 19(02): 069-077.
22. Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, Van Berkum Clark M, Eisenberg H, Jane JA, et al. The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. *J Neurotrauma*. 1992; 9 Suppl 1: S287-292.
23. Munakomi S, Bhattarai B, Srinivas B, Cherian I. Role of computed tomography scores and findings to predict early death in patients with traumatic brain injury: A reappraisal in a major tertiary care hospital in Nepal. *Surg Neurol Int*. 2016; 7:23.
24. Rajajee V. Management of acute moderate and severe traumatic brain injury. U: UpToDate, Wilterdink JL ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2023 [citirano 02.06.2023.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
25. Vieira R de CA, Paiva WS, de Oliveira DV, Teixeira MJ, de Andrade AF, de Sousa RMC. Diffuse Axonal Injury: Epidemiology, Outcome and Associated Risk Factors. *Front Neurol*. 2016; 7:178.

26. Kaur P, Sharma S. Recent Advances in Pathophysiology of Traumatic Brain Injury. *Curr Neuropharmacol*. 2018; 16(8): 1224-38.
27. Smith-Seemiller L, Fow NR, Kant R, Franzen MD. Presence of post-concussion syndrome symptoms in patients with chronic pain vs mild traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2003; 17(3): 199–206.
28. Unterberg AW, Stover J, Kress B, Kiening KL. Edema and brain trauma. *Neuroscience*. 2004; 129(4): 1021–29.
29. Marmarou A, Fatouros PP, Barzó P, Portella G, Yoshihara M, Tsuji O, et al. Contribution of edema and cerebral blood volume to traumatic brain swelling in head-injured patients. *J. Neurosurg*. 2000; 93(2): 183–93.
30. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. *Patofiziologija*. 8. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
31. Steiner LA, Andrews PJ. Monitoring the injured brain: ICP and CBF. *Br. J. Anaesth*. 2006; 97(1): 26–38.
32. Žlender V. Apoptosis - Programmed Cell Death. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*. 2003; 54(4): 267–74.
33. Rousseaux CG. A Review of Glutamate Receptors I: Current Understanding of Their Biology. *J Toxicol Pathol*. 2008; 21(1): 25–51.
34. Floyd CL, Gorin FA, Lyeth BG. Mechanical strain injury increases intracellular sodium and reverses Na⁺/Ca²⁺ exchange in cortical astrocytes. *Glia*. 2005; 51(1): 35–46.
35. Lemasters JJ, Theruvath TP, Zhong Z, Nieminen AL. Mitochondrial calcium and the permeability transition in cell death. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1787(11): 1395–401.

36. Lifshitz J, Sullivan PG, Hovda DA, Wieloch T, McIntosh TK. Mitochondrial damage and dysfunction in traumatic brain injury. *Mitochondrion*. 2004; 4(5-6): 705–13.
37. Fiskum, G. Mitochondrial participation in ischemic and traumatic neural cell death. *Journal of Neurotrauma*. 2000; 17(10): 843–55.
38. Keynes RG, Garthwaite J. Nitric oxide and its role in ischaemic brain injury. *Curr Mol Med*. 2004; 4(2): 179–91.
39. Calabrese V, Mancuso C, Calvani M, Rizzarelli E, Butterfield DA, Stella AMG. Nitric oxide in the central nervous system: neuroprotection versus neurotoxicity. *Nat Rev Neurosci*. 2007; 8(10): 766–75.
40. Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija (Guyton & Hall)*. 12. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
41. Madikians A, Giza CC. A clinician's guide to the pathophysiology of traumatic brain injury. *Indian J Neurotrauma*. 2006; 3(1): 9–17.
42. Tavazzi B, Signoretti S, Lazzarino G, Amorini AM, Delfini R, Cimatti M, Marmarou A, Vagnozzi R. Cerebral oxidative stress and depression of energy metabolism correlate with severity of diffuse brain injury in rats. *Neurosurgery*. 2005; 56(3): 582–9.
43. Das M, Leonardo CC, Rangooni S, Pennypacker KR, Mohapatra S, Mohapatra SS. Lateral fluid percussion injury of the brain induces CCL20 inflammatory chemokine expression in rats. *J Neuroinflammation*. 2011;8:148.
44. Lucas SM, Rothwell NJ, Gibson RM. The role of inflammation in CNS injury and disease. *Br J Pharmacol*. 2006; 147 Suppl 1(Suppl 1): S232-40.
45. Uzan M, Erman H, Tanriverdi T, Sanus GZ, Kafadar A, Uzun H. Evaluation of apoptosis in cerebrospinal fluid of patients with severe head injury. *Acta Neurochir*. 2006; 148(11): 1157–64.

46. Munakomi S, M Das J. Brain Herniation. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citirano 06.06.2023.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542246/>
47. Šišić P. Klinički osvrt na protokol intubacije u brzom slijedu u odraslih. [Internet]. University of Rijeka. Faculty of Medicine. Department of Anaesthesiology, reanimatology and Intensive Care; 2017 [citirano 03.06.2023.]. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:796984>
48. Stock MC, Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan M. Handbook of Clinical Anesthesia, 7th Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
49. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GWJ, Bell MJ, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. Neurosurgery. 2017; 80(1): 6–15.
50. Hemphill JC, Morabito D, Farrant M, Manley GT. Brain tissue oxygen monitoring in intracerebral hemorrhage. Neurocrit Care. 2005; 3(3): 260–70.
51. Ianof JN, Anghinah R. Traumatic brain injury: An EEG point of view. Dement Neuropsychol. 2017; 11(1): 3-5.
52. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. Crit Care Med. 2018; 46(9): e825–73.
53. Pandharipande P. Hayhurst CJ. Pain control in the critically ill adult patient. U: UpToDate, Finlay G ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2023 [citirano 08.06.2023.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>

54. Ropper AH. Hyperosmolar therapy for raised intracranial pressure. *N Engl J Med.* 2012; 367(8): 746-52.
55. Roberts I, Sydenham E. Barbiturates for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 12(12): CD000033.
56. Hawryluk GWJ, Rubiano AM, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Bratton SL, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury: 2020 Update of the Decompressive Craniectomy Recommendations. *Neurosurgery.* 2020; 87(3): 427-34.
57. Lewis SR, Evans DJ, Butler AR, Schofield-Robinson OJ, Alderson P. Hypothermia for traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 9(9): CD001048.
58. Salottolo K, Offner P, Levy AS, Mains CW, Slone DS, Bar-Or D. Interrupted pharmacologic thromboprophylaxis increases venous thromboembolism in traumatic brain injury. *J Trauma.* 2011; 70(1): 19-26.
59. Pink AE, Williams C, Alderman N, Stoffels M. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) following traumatic brain injury (TBI): A scoping review. *Neuropsychol Rehabil.* 2021; 31(3): 479-505.
60. Zaninotto AL, El-Hagrassy MM, Green JR, Babo M, Paglioni VM, Benute GG, Paiva WS. Transcranial direct current stimulation (tDCS) effects on traumatic brain injury (TBI) recovery: A systematic review. *Dement Neuropsychol.* 2019; 13(2): 172-9.
61. Kundu B, Brock AA, Englot DJ, Butson CR, Rolston JD. Deep brain stimulation for the treatment of disorders of consciousness and cognition in traumatic brain injury patients: a review. *Neurosurg Focus.* 2018; 45(2): E14.

ŽIVOTOPIS

Mislav Habijanec rođen je 06. listopada 1998. godine u Varaždinu. Osnovnoškolsko i srednjoškolsko razdoblje provodi u Ivancu. Sudjeluje na natjecanjima iz povijesti, biologije i kemije, te 2016. na državnom natjecanju mladih Hrvatskog Crvenog Križa. Opću gimnaziju u Ivancu završava 2017. godine s odličnim uspjehom. Iste godine upisuje medicinu na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Tijekom studija medicine dvije godine obavlja dužnost demonstratora na Zavodu za medicinsku kemiju i biokemiju te jednu godinu kao demonstrator na katedri za Medicinsku fiziologiju, patofiziologiju i imunologiju. Kroz vrijeme pandemije COVID-19 sudjeluje u radu Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije na mikrobiološkom odjelu te pomaže u uzimanju uzoraka, sortiranju i administrativnim poslovima. Sudjeluje kao član i volonter Međunarodne udruge studenata medicine Hrvatska – CroMSIC u raznim aktivnostima i projektima. Aktivno se služi engleskim i njemačkim jezikom. U slobodno vrijeme bavi se planinarenjem i speleologijom. Član je speleološke udruge Kraševski zvirni iz Ivanca. Sudjeluje na međunarodnim speleološkim ekspedicijama na Sjevernom Velebitu 2018. i 2019. godine.