Uzroci, dijagnostika i terapija povišenog intrakranijskog tlaka

Terze, Petar

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:583162

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Petar Terze

Uzroci, dijagnostika i terapija povišenog intrakranijalnog tlaka

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Zdravke Poljaković i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

POPIS KORIŠTENIH KRATICA

AMP eng. mean pulse amplitude

ANP atrijski natrijuretski peptid

AVP arginin vazopresin

BBB eng. blood-brain barrier

BLB eng. blood-liquor barrier

CBV eng. cerebral blood volume

CBF eng. cerebral blood flow

CNS eng. central nervous system

CPC eng. choroid plexus carcinoma

CPP eng. cerebral perfusion pressure, choroid plexus papilloma

CSF eng. cerebrospinal fluid

CSL cerebrospinalni likvor

CT eng. computerised tomography

CVI cerebrovaskularni inzult

DC eng. decompressive craniectomy

DVCPH diffuse villous choroid plexus hyperplasia

EEG elektroencefalogram

FV eng. flow velocity

ICH intracerebralna hemoragija

ICP eng. intracranial pressure

IH intakranijalna hipertenzija (eng. intracranial hypertension)

IIH idiopatska intrakranijalna hipertenzija (eng. idiopathic intracranial hypertension)

MAP eng. mean arterial pressure

MMM multimodalni monitoring

MR magnetska rezonancija

NOS NO-sintaza

NPH eng. normal pressure hydrocephalus

OCT optička koherencijska tomografija (eng. optical coherence tomography)

OeI	eng. oedema index
OSA	eng. obstructive sleep apnea
PI	Goslingov indeks pulsatilnosti
PNC	pneumocefalus
PRx	indeks tlačne reaktivnosti
PTE	peritumorski edem
RNFL	eng. retinal nerv fiber layer
SAP	eng. systemic arterial pressure
SIH	sekundarna intrakranijska hipertenzija
TBI	eng. traumatic brain injury
TDP	eng. thermal diffusion probe
TP	tenzijski pneumocefalus
TRT	eng. total retinal thickness
UZV	ultrazvuk
VEGF	vaskularni endotelni čimbenik rasta
VEP	vizualni evocirani potencijali

SAŽETAK

Uzroci, dijagnostika i terapija povišenog intrakranijskog tlaka

Petar Terze

Ovaj rad donosi pregled literature o uzrocima, dijagnostici i terapiji povišenog intrakranijskog tlaka. Sama širina etiologije intrakranijalne hipertenzije uvjetuje potrebu za najraznovrsnijim dijagnostičkim i terapijskim postupcima. Unatoč tome, IH donosi i neke odrednice zajedničke svim stanjima. To se prvenstveno odnosi na patofiziološke mehanizme i kliničku sliku koju nalazimo kod pacijenata.

Uzroci IH mogu biti: cerebrovaskularni, trauma glave, hidrocefalus, kraniocerebralna disproporcija (tj. anomalije kranija), tumori mozga, infekcije CNS-a, metaboličke encefalopatije, lezije leđne moždine, idiopatska intrakranijalna hipertenzija itd. Osim uzroka jasno vezanih uz CNS intrakranijalna hipertenzija se može javiti i uz raznolika stanja vezana uz gotovo sve organske sustave tijela.

U dijagnostici IH, kao i u čitavoj medicini, ključno je započeti anamnezom i kliničkim statusom. Na to nadovezujemo neinvazivne metode dijagnostike – strukturne: CT, MR, okularni ultrazvuk, fundoskopija, OCT; i funkcijske: transkranijski Doppler UZV i VEP. Ipak, unatoč svojim nedostatcima, zlatni standard mjerenja ICP-a jest i dalje invazivan – intraventrikularna i intraparenhimska kateterizacija.

Od aktivne je terapije uvjek poželjnija prevencija zbog toga što je jednostavnija, sigurnija i ekonomski prihvatljivija. Sastoji se od identifikacije i uklanjanja potencijalnih rizičnih čimbenika, a na te je čimbenike potrebno misliti i u fazi aktivnog liječenja. Najznačajniji čimbenici rizika su: položaj glave koji uzrokuje suboptimalnu vensku drenažu, opstrukcija dišnih puteva, neadekvatna miorelaksacija, hipoksija, hiperkapnija, epileptički napadaji i epileptički status, pireksija, lijekovi s dilatativnim učinkom na cerebralnu vaskulaturu, hipovolemija, hiponatrijemija itd. U aktivnom liječenju koristi se konzervativna, u prvom redu medikamentna, terapija koja se desetljećima nije znatnije mijenjala: manitol, kortikosteroidi, acetazolamid, hiperosmolarne otopine, barbituratna koma sa snižavanjem metabolizma CNS-a i hipotermija. Kirurškom se liječenju pribjegava kada konzervativno ne daje zadovoljavajuće rezultate. Primjenjuje se npr. drenaža CSL-a shuntom. Tek u iznimnim slučajevima se radi dekompresijska kraniektomija s duroplastikom. Konačno, bitno je naglasiti da je najučinkovitija terapija IH ona usmjerena izravno na njen uzrok ako je on poznat i ako je takva terapija dostupna.

Ključne riječi: intrakranijalna hipertenzija, neurološke bolesti, dijagnostika, terapija.

SUMMARY

Causes, diagnostics, and therapy of raised intracranial pressure

Petar Terze

This diploma paper aims to explain the causes, diagnostic procedures, and therapies of increased intracranial pressure. The diversity of etiologies for the condition creates the need for a wide array of diagnostic procedures and treatments. Nevertheless, IH clinically expresses itself in a similar way in all the patients and has the same final part of the patophysiologic sequence across all the causes.

Some of the causes for IH are: cerebrovascular causes, hydrocephalus, head trauma, craniocerebral disproportion, brain tumors, CNS infections, methabolic encephalopaties, spinal cord lesions and IIH. Alongside these causes obviously related to the CNS, IH can also occur in many different conditions affecting almost all organ systems of the body.

The diagnostic assessment of a patient should, as always, start with the patient's medical history and a physical examination. Then, non-invsive procedures should be conducted before proceeding with invasive ones. The non-invasive diagnostic procedures can be structural (CT, MRI, ocular ultrasound, fundoscopy, OCT) and functinal (VEP, transcranial Doppler ultrasound). Regardless of advances made in non-invsive procedures, the best practice is still intraventricular or intraparenchimal catheterisation, invasive methods that nevertheless have some drawbacks.

When it comes to approaches to therapy, it is always preferable to use preventive measures beforehand than having to be forced into active treatment. The most common preventable risk factors are: head position which prevents optimal blood drainage, airway obstruction, inadequvate myorelaxation, hypoxia, hypercapnia, seasures and status epilepticus, pyrexia, dilatatory cerebrovascular drugs, hypovolemia, hyponatriemia, and others. Active treatment can be either conservative or surgical. Conservative treatment mainly implies medication and has not changed significantly over the last few decades. Still mannitol, hypertonic saline, corticosteroids, barbiturates, acetazolamide, and hyperthermia are used. Surgical procedures are performed after the conservative ones have proven to be ineffective. CSF drainage via a catheter between the ventricles and the right atrium or the peritoneum is the most commonly used surgical method even though it has an equal success rate as mannitol treatment. Decompressive craniectomy with duroplasty is nowadays a method used only in exceptional cases.

Keywords: intracranial hypertension, neurological conditions, diagnostics, therapy

1. SPOZNAJE O ICP-u KROZ POVIJEST

Prvi pokušaj definiranja i određivanja zakonitosti intrakranijalnog tlaka dogodio se 1783. godine. Škotski liječnik Monro postulirao je kako lubanja čini rigidnu strukturu koja sadrži nestlačivi mozak. Smatrao je da volumen krvi u lubanji ostaje isti dok se u nju ne secernira ili dovede tekućina ili masa koja će krv potisnuti van lubanje. 1824. Monroov bivši student Kellie te kasnje i patolog Abercrombie dalje su dokazivali teoriju ispitujući volumen krvi u mozgovima mrtvih ljudi i životinja. Otkrili su da je volumen vrlo sličan nevezano za uzrok smrti (vješanje ili iskrvarenje). To su protumačili kao potvrdu Monroove doktrine da će se volumen krvi promijeniti samo u slučaj prisustva dodatnog volumena u lubanjskoj šupljini. Danas znamo da je njihov nalaz relativno istih količina krvi u mozgovima kadavera učinak zaštite koju lubanja pruža mozgu od negativnog tlaka pri eventualnoj eksangvinaciji. Osim toga, nitko od njih ne spominje cerebrospinalni likvor. Tek je 1850-ih francuski fiziolog Magendi prikazao postojanje i cirkulaciju CSL-a. Nekoliko godina kasnije engleski liječnik Burrows inkorporirao je ulogu CSL-a u Monor-Kellievu doktrinu, a konačno je Harvey Cushing prezentirao oblik doktrine kakav danas poznajemo: uz neoštećenu lubanju, zbroj volumena mozga, krvi i CSL-a je konstantna. Povećanje volumena jednog vodi u smanjenje jednog ili oba preostala tkiva, a ako do toga ne dođe raste ICP [1]. U današnje vrijeme ova se doktrina ne smatra u potpunsti točnom, prvenstveno zbog nejednakog doprinosa ICP-u triju navedenih komponenti.

2. FIZIOLOGIJA INTRAKRANIJSKOG TLAKA

U fizilogiji ICP-a ulogu igraju statičke i dinamiče komponente. Statičke komponente su volumen lubanje i mozga koji za prosječnog odraslog muškarca iznose 1473 mL odnosno 1273 mL. Volumen i oblik lubanje se ne mijenjaju osim kod znatnih ozljeda, a mozak, iako donekle stlačljiv i pomičan, to ne čini znatnije u fiziološkim uvjetima. Zbog relativne nepromjenjivosti statičkih komponenti u fokusu interesa, kako fiziologije tako i kliničke medicine, nalaze se dinamičke komponente održavanja ICP-a. To su protok krvi moždanim arterijama i venama te produkcija i drenaža CSL-a. Normalni je ICP 5-15 mmHg iako na njega znatno utječu položaj glave i tijela tako npr. može biti 0 mmHg pri uspravnom stajanju [2]. Bilo bi pogrešno zaključiti kako krvna perfuzija i cirkulacija CSL-a jednako doprinose razini ICP-a što se može odmah na prvi pogled vidjeti iz brojčanih vrijednosti koje ih opisuju. CSL se proizvodi brzinom od 0,35 mL/min, promjene su rijetke, a drenaža također konstantna. U danom trenutku likvorski prostori sadrže oko 75 mL CSL-a. Nasuprot tomu perfuzija krvlju se odvija sa 700 mL/min, a u svakom trenutku u moždanim krvnim žilama nalazimo 100-130 mL krvi [1]. Iz navedenog proizlazi zaključak Millera, Langfitta i Staneka koji su 1970-ih prikazali ovisnost ICP-a o perfuziji mozga jednadžbom [3]:

$$CPP=MAP-ICP$$

U kasnijim istraživanjima validnost ove formule je potvrđena iako se stanje koje ona opisuje nalazi samo u fiziološkim uvjetima cerebralnog krvotoka. Naime, jednadža u obzir uzima samo arterijsku irigaciju bez spomena venske drenaže. I doista, u fiziološkim uvjetima doprinos venskog sustava je zanemariv, ali se isto tako pokazalo da promjene venske drenaže znatno dramatičnije utječu na ICP od promjena arterijske irigacije. Leonard Hill je postulirao da su venski i tlak CSL-a usklađeni i da tlak u gornjoj šupljoj veni odražava tlak CSL-a . Nadalje, dokazano je kako brzina protoka krvi u sagitalnom sinusu i drugim kranijalnim venskim strukturama, ustanovljena transkranijalnim Doppler UZV-om, linearno korelira s tlakom CSL-a [4]. Nakon podjele i opisa čimbenika koji doprinose održavanju ICP-a potrebno je razjasniti autoregulacijski mehanizam koji regulira perfuziju, a potom mehanizam produkcije i resorpcije CSL-a. Statičke komponente ne treba dalje razjašnjavati jer im sama njihova građa, u ovom slučaju, definira i funkciju.

2.1 CEREBRALNI AUTOREGULACIJSKI MEHANIZAM

Ovaj je mehanizam gotovo istovjetan sistemskom (izuzev pluća). Osnovna komponenta mehanizma jest vaskularni tonus čija je regulacija najizraženija u arteriolama i prekapilarnim sfinkterima, a najslabija u venskom stablu. Vaskularni mišićni tonus ima glavnu ulogu u određivaju promjera lumena krvne žile. Samim time određuje otpor koji pak regulira protok krvi vaskulaturom, a upravo je protok glavni parametar koji hemodinamski sustav pokušava održati konstantnim odnosno mijenjati prema potrebama tkiva. Od određene prosječne razine tonusa dalje je moguće izazvati vazokostrikciju i vazodilataciju s odgovarajućim učincima na otpor i protok. Kaskada vazokonstrikcije započinje porastom sistemskog arterijskog tlaka (SAP). To uvjetuje povećanje protoka, a samim tim i povećanu opskrbu tikiva kisikom i nutrijentima. Istovremeno povećan protok otplavljuje produkte staničnog metabolizma (H^+, CO_2, laktat, adenozin, K^+ itd.) sve redom jake vazodilatatore. Uz to, povećani protok uvjetuje i povećanje volumena u krvnim žilama tj. rastezanje stijenki žila. Rastezanje glatkih mišića u stijenkama doprinosi depolarizaciji njihovih membrana, a na taj način i volumen izravno sudjeluje u autoregulaciji protoka. Posljedica svega navedenog je kontrakcija glatkih mišića stijenke, porast otpora, pad protoka i u konačnici održavanje CBV-a, CBF-a i ICP-a u granicama normale. Kaskada vazodilatacije funkcionira upravo suprotno. Započinje padom SAP-a koji smanjuje protok cerebralnom vaskulaturom. Doprema kisika i nutrijenata je smanjena, a akumulacija produkata metabolizma povećana. Jasan rezultat jest relaksacija glatkih mišića stijenke s padom otpora, porastom protoka i ponovnom uspostavom potrebnih CBV-a, CBF-a i ICP-a. Potrebno je napomenuti da se autoregulacija, kao i sve fiziološke vrijednosti koleba oko određene srednje vrijednosti s povremenom prevagom jedne od strana. Uz to, bilo koji korak kaskade, ne samo promjene SAP-a, može pokrenuti autoregulacijski mehanizam (npr. hipoksija kod akutnog gušenja vodi u vazodilataciju neovisno o SAP-u). Ovakav općenit i grub prikaz autoregulacije može se primjeniti na sve organe i organske sustave (izuzev pluća), ali, kako sam napisao, moždani je sustav gotovo, a ne potpuno identičan

sistemskom. Na mozak otpada 14% SMV-a, 20% potrošnje kisika te je perfundiran s 50mL/100g krvi u minuti [1]. Sve to upućuej na potrebu za vrlo preciznim i osjetljivim mehanizmima kontrole protoka svojstvenima samo mozgu. To su:

2.1.1 **Segmentalna vaskularna rezistencja** – U moždanoj vaskulaturi znatan doprinos otporu osim već spomenutih arteriola i prekapilarnih sfinktera imaju i velike arterije. Takav se mehanizam razvio zbog specifične potrebe mozga za održavanjem određene opće razine protoka iako se distalno nalaze tkiva različitih metaboličkih potreba. Pojedinačne potrebe će biti regulirane lokalno, a generalna regulacija protoka služi za zaštitu organa u cijelosti (npr. od visokog SAP-a).

2.1.2 **Proboj autoregulacije** – ili eng. „breakthrough of autoregulation" je pojam koji se odnosi na gubitak moždane autoregulacije pri sistemnim tlakovma iznad 160 mmHg. Do gubitka autoregulacije dolazi i pri tlakovma nižim od 60 mmHg. Za razliku od prethodnog mehanizma ova pojava nije poželjna za mozak. Pri tlakovima iznad 160 mmHg dolazi do nadvladavanja lokalne sposobnosti vazokonstrikcije glatkih mišića i doslovnog proboja tako velikog protoka uz prisilnu vazodilataciju. Posljedično povećanje CBV-a, CBF-a i ICP-a će vrlo brzo dovesti do oštećenja BBB-a. To će pak uzrokovati kapilarno curenje uz pojavu generaliziranog moždanog edema. Ovaj se mehanizam neuralnog oštećenje pripisuje stanjma kao što su hipertenzivna encefalopatija i eklampsija. Na drugom kraju spektra nalazimo tlakove ispod 60 mmHg. Kod takvih stanja svi parametri cerebralne hemodinamike ovise isključivo o sistemskom arterijskom tlaku. U hipotenzivnim stanjima to znači linearan pad sa SAP-om.

2.1.3 **Neuralno-astrocitna regulacija** – Moždana vaskulatura, tj. mikrocirkulacija, specifična je po postojanju krvno-moždane barijere (BBB). BBB u osnovi tvore endotelne stanice krvnih žila povezane spojevima tight junctures oko kojih se nalaze obavijene nožice astrocita povezani spojevima gap junctures. Za neuro-astrocitnu regulaciju bitni su i spojevi supkortikalnih neurona s krvnim žilama (iako ne klasičnim neurovaskularnim spojevima) te astrocitima. Ova vrsta regulacije započinje upravo na tim neuronima. Oni, obzirom na nutritivne potrebe, secerniraju određene neurotransmitere (5-HT, NA, Ach itd.) koji primarno djeluju na astrocite, ali u manjoj mjeri i izravno na mikrocirkulaciju. Neuronalna će sekrecija na astrocitima uzrokovati egzocitozu Ca^{2+} kroz membranu astrocitnih nožica. Još nije u otpunosti poznato na koji način kalcijevi ioni reguliraju vaskularni tonus, ali se smatra da presudnu ulogu u postizanju vazokonstrikcije odnosno vazodilatacije ima koncentracija samog Ca^{2+}.

2.1.4 **Učinak CO_2** – Znatan je utjecaj CO_2 na vaskularni tonus cerebralnih krvnih žila. On djeluje na način da hiperkapnija izaziva izrazitu vazodilataciju. Povećanje razine CO_2 od 5% uzrokuje povećanje protoka od 50%, a razina od svega 7% za čak 100%. Osnovni

mehanizam je povećanje koncentracije H^+ iona u ekstracelularnoj tekućini proporcijonalno koncentraciji CO_2 ($CO_2+H_2O \Leftrightarrow H_2CO_3 \Leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$). Hipokapnija djeluje suprotno uzrokujući vazodilataciju [5].

2.2 PROIZVODNJA, CIRKULACIJA I REAPSORPCIJA CSL-a

Cerebrospinalni likvor tekućina je po sastavu vrlo slična krvnoj plazmi. Jedina doista značajna razlika je u tome što CSL ne sadrži gotovo nimalo plazmatskih proteina. Proizvodi se u moždanim ventrikulima iz kojih dalje cirkulira kroz moždane cisterne dok se konačno ne reapsorbira u sustav venskog krvotoka. Putem obavlja brojne, za mozak vitalno važne, funkcije. Likvor tako služi kao medij u kojem mozak pluta, štiti ga od mehaničke traume i umanjuje mu težinu za 60%. Služi kao konačni medij opskrbe tkiva nutrijentima i kao medi za odpuštanje i diluciju produkata staničnog metabolizma i neurotransmitera. Uz to, likvorom se transportiraju i brojni hormoni do svog ciljnog mjesta djelovanja. To su samo neke od funkcija i svojstava CSL-a u koje ovdje neću dalje ulaziti jer su za temu intrakranijalnog tlaka najbitnije njegova produkcija, cirkulacija i reapsorpcija.

2.2.1 **Produkcija CSL-a** – se odvija prvenstveno na koroidnim pleksusima. Čovječji mozak ih ima četiri od kojih su najznačajniji pleksusi lateralnih ventrikula. Smješteni su uz krov inferijornih rogova lateralnih ventrikula gdje prate rep nucleusa caudatusa prema corpusu ventrikula i nastavljaju se do Monroovih foramena. Ne pružaju se dalje u frontalne rogove niti prema posteriorno u okcipitalne. Kroz interventrikularne foramene prolaze u treću moždanu komoru. Koroidni pleksus treće moždane komore proteže se uz corpus calosum i fornix koji se nalaze u krovu komore. U četvrtom moždanom ventrikulu ga nalazimo uz posteriorni medularni velum [6]. Koroidni su pleksusi izrazito dobro prokrvljene strukture građene od velikog broja mikrovila sa svrhom povećanja sekretorne površine. Sami mikrovili su građeni od pokrovnog epitela povezanog spojevima tight junctures (modificirani ependim). Pod epitelom se nalazi rahlo vezivo i središnje smještene kapilare. Kapilare su fenestrirane i omogućuju nesmetan protok iona, malih molekula i vode, ali barijeru prema likvoru čini pokrovni epitel sa svojim spojevima. Tu barijeru nazivamo krvno-likvorska barijera (BLB) i građena je različito od BBB-a. Sama sekrecija se odvija na pokrovnom epitelu, a u osnovi procesa nalazimo polariziranu raspodjelu transportnih proteina između apikalne i bazolateralne membrane. Na bazolateralnoj membrani nalazimo Cl^-/HCO_3^- izmjenjivače, brojne oblike Na^+/HCO_3^- simporta i K^+/Cl^- simport. Na apikalnoj membrani nalazimo eksprimirane Na^+/K^+-ATPazu, kalijske kanale i $Na^+/2Cl^-/K^+$ kotransporter. Transport vode odvija se pomoću akvaporina 1, ali i paracelularno. Bez daljnjeg ulaženja u molekularne mehanizme, kemijske i fizikalne procese objasnit ću sumarni učinak čitavog procesa. Na bazolateralnoj membrani osnovni proces je akumulacija kloridnih iona uz kontinuiran

promet HCO_3^- u oba smijera u svrhu održavanja prikladnog pH i volumena u stanici. Na apikalnoj membrani akumulirani Cl^- potom izlazi u likvor i stvara na membrani ionski gradijent koji uzrokuje izlazak Na^+ (ovom se mehanizmu još pridodaje i aktivnost Na^+/K^+-ATPaze). Njihov zajednički transport uzrokuje nastanak osmotskog gradijenta kojeg prati voda izlazeći u likvor. Kalij se aktivno reapsorbira, a i na apikalnoj membrani kontinuiran je transport HCO_3^-. Konačan je učinak proizvodnja 0,35 mL/min likvora, prisutnost oko 75 mL likvora u likvorskim prostorima u svakom trenutku te izmjena čitavog likvora oko 4 puta na dan. Na ovaj se način na koroidnim pleksusima proizvodi oko 70% likvora. Ostatak nastaje transependimalno, filtracijom kroz stijenke kapilara [7].Ukupna proizvodnja likvora regulirana je pomoću nekoliko mehanizama. Koroidni pleksus prima kolinergičku i adrenergičku autonomnu inervaciju. Simpatikus suprimira, a parasimpatikus potencira sekreciju likvora. Monoamini i neuropeptidi (dopamin, serotonin, melatonin, atrijski natrijuretski peptid, arginin vazopresin) također utječu na razinu produkcije likvora. AVP i ANP smanjuju sekreciju, kao što im je i sistemski učinak usmjeren na centralizaciju volumena u vaskularnom prostoru. Mimo ove neurohumoralne regulacije postoji i mehanizam negativne povratne sprege u kojem porast tlaka CSL-a uzrokje pad u sekreciji zbog gubitka gradijenta tlaka na BLB-u. Bitno je napomenuti da se kapacitet ove sprege vrlo brzo nadmaši i njezina se funkcija potom gubi [8].

2.2.2 **Protok CSL-a** – Nekoliko je čimbenika koji uzrokuju usmjereno gibanje CSL-a. U velikim likvorskim prostorima (npr. ventrikuli) dominantan je učinak hidrostatskog tlaka koji nastaje samom produkcijom likvora. Uži djelovi likvorskih prostora (npr. cerebralni akvadukt) usmjeravaju kretanje likvora prvenstveno djelovanjem ependimalnih cilija (sindromi imotilnih cilija vrlo su rijetki, a i kada se razviju tek iznimno uzrokuju razvoj hidrocefalusa). Uz navedeno, protoku likvora doprinose i pulsacije velikih arterija. Ukupni protok je pulsatilan, a pulsacije odgovaraju sistoličkim tlakovima pulsa koroidnih arterija u pleksusima. Gibanje likvora započinje odmah po stvaranju likvora tj. na samim pleksusima (dominantno lateralnih ventrikula) te se nastavlja likvorskim prostorima sve do arahnoidnih granulacija. Iz lateralnih ventrikula likvor prolazi interventrikularnim Monroovim foramenima u treći ventrikul, a potom kroz aqueductus cerebri u četvrti moždani ventrikul. Samo na razini četvrtog ventrikula ventrikulski sustav komunicira sa subarahnoidalnim prostorom. Većina protoka se odvija medijanim Magendijevim foramenom u cisternu magnu. Manji dio likvora cirkulira kroz lateralne Luschkaine foramene u peripontini prostor. Tek vrlo mala količina likvora otječe u centralni kanal medule spinalis. Iz cisterne magne protok se odvija prema superiorno konveksitetom cerebeluma u cisternu lamine kvadrigemine te prema anteriorno u cisterne pontocerebelarnih kuteva, pontinu i interpedunkularnu cisternu na koju se nastavlja hijazmatska cisterna. Iz cisterni na bazi mozga (hijazmatska, interpedunkularna,

kvadrigemina) likvor prolazi konveksitetom cerebruma prema subarahnoidnim granulacijama uz venske sinuse gdje se konačno apsorbira. Osim navedenih postoje brojne manje cisterne koje obavijaju svaki dio moždanog reljefa. Zbog izrazitog kliničkog značaja spomenut ću još lumbalnu cisternu smještenu između medularnog konusa (L1-L2) i drugog sakralnog kralješka. Upravo se iz nje punkcijom izvlači likvor u najvećem broju slučajeva [6][8].

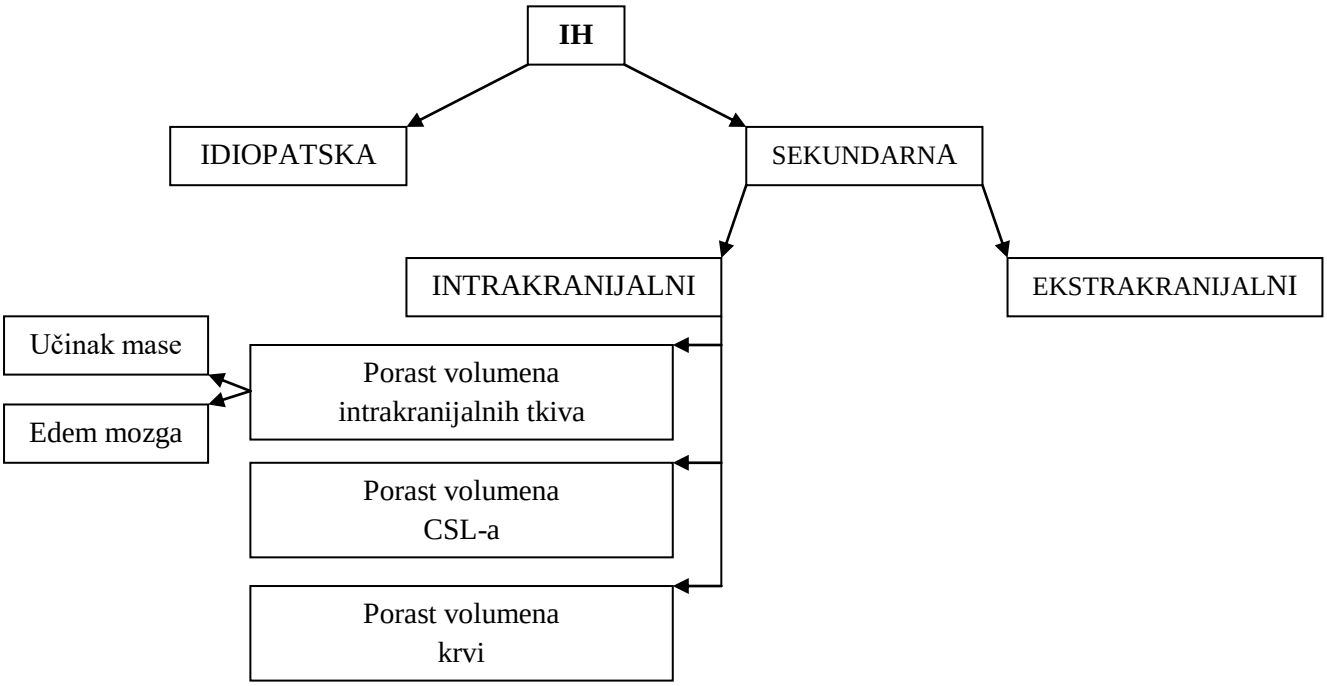
2.2.3 **Reapsorpcija CSL-a** – Mehanizam reapsorpcije CSL-a jednostavniji je od njegove sekrecije. Odvija se pretežno pomoću arahnoidnih granulacija koje likvor prenose u sustav venskih sinusa i dalje duž jugularnog sliva. Arahnoidne granulacije fini su izdanci vanjskog sloja arahnoideje mater obloženi ependimom koji probijaju duru i dreniraju se u lumen venskih sinusa. Gradijent tlaka od 3-5 mmHg između subarahnoidnog prostora i lumena sinusa nužan je za održavanje kontinuiranog protoka. Povećanje tlaka CSL-a uzrokuje razvoj mikrovila s povećanjem transportne površine te se na taj način pokušava održati konstantan promet likvora. U stanjima ovakvog opterećenja značajnu ulogu u dreniranju CSL-a imaju i arahnoidni vili u listovima dure koji obavijaju početne djelove kranijalnih i spinalnih živaca na njihovom izlasku iz CNS-a. Drenaža se, kao i u slučaju arahnoidnih granulacija pri venskim sinusima, odvija u venske sustave koji se nalaze uz korjene živaca. Iznimka od ovakve venske drenaže je eksperimentalno dokazana komunikacija između subarahnoidnog prostora i adventicije cerebralnih arterija. Iz vezivnog tkiva adventicije, označeni eritrociti injektirani u CSL, pronađeni su u cervikalnim limfnim čvorovima. Ovakva limfna drenaža i njezin značaj dobro su dokumentirani na animalnim modelima (pri normalnom ICP-u 10% cervikalne limfe je podrijetlom iz likvora, a u stanjima IH i do 80%). Takva istraživanja još nisu provedena na ljudima pa se o ulozi limfne drenaže CSL-a teško može sa sigurnošću govoriti. Osim adventicije cerebralnih arterija početna lokacija limfne drenaže CSL-a može biti i subependimalna ekstracelularna tekućina te submukozno vezivo na lamini cribrosi etmoidne kosti. Upravo je ovaj put drenaže odgovoran za eliminaciju eritrocita i proteina iz likvora pa vjerojatno ima ulogu u imunološkim obrambenim mehanizmima CNS-a. Uz vensku i limfnu drenažu zna se još i za postojanje komunikacije između subarahnoidnog prostora stažnje lubanjske jame i perilimfe pužnice. Ta je komunikacija ostvarena kohlearnim akvaduktom koji prolazi pars petrosom temporalne kosti. Ovaj sustav može pomoći u objašnjavanju učinka ICP-a na kohlearnu funkciju (tinitus) [8].

Naposlijetku, sumirane dinamičke komponente regulacije ICP-a unutar rigidnog okruženja lubanje daju rezultantnu vrijednost tlaka koju je moguće opisati i grafički prikazati. Taj prikaz od izuzetnog je značaja u dijagnostici i terapiji stanja koja mogu, djelujući na ICP, ugroziti život pacijenta. Pri tome treba imati na umu da su razlike u vrijednostima ICP-a između pojedinaca pa čak i kod samog

pojedinca značajne. Vrijednosti u trenutku ovise o dobi, položaju tijela, tjelesnoj konstituciji, dobu dana, kliničkom stanju i mnogim drugim čimbenicima. Ipak, ustanovljen je normalan raspon intrakranijalnog tlaka koji svi navedeni mehanizmi održavaju i unutar kojeg fluktuira krivulja koja ga opisuje i on iznosi 5-15 mmHg.

3. ETIOLOGIJA (patogeneza i epidemiologija) POVIŠENOG ICP-a

Etiologija svakog medicinskog stanja jedna je od njezinih najznačajnijih komponenti. Poznavanje etiologije omogućuje znatno lakše shvaćanje patofizioloških kaskada koje nastaju kao posljedica. Donekle, preko rasvijetljenih patofizioloških mehanizama, nam govori o nastupanju kliničke slike. Sama medicinska dijagnostika u potpunosti je usmjerena na otkrivanje etiologije, dok je terapija vrlo često otežana, a ponekad i potpuno onemogućena bez poznavanja etiologije. Sve navedeno nas navodi na zaključak o iznimnoj važnosti poznavanja čimbenika koji dovode do razvoja bolesti. Ovdje ću prikazati etiološke čimbenike povišenog intrakranijskog tlaka. Malo je reći da je razložiti uzroke IH kompliciranо. Vrlo su raznoliki i brojni te ih nalazimo u gotovo svim organskim sustavima (ne samo CNS-u). Patofiziološki mehanizmi se često preklapaju i prelaze iz jednog u drugi (npr. vazogeni i citotoksični edem kod CVI-a), ali unatoč poteškoćama podjelu je moguće prikazati na jasan način (*slika 1*). Prvi dokumentirani slučaj IH nalazimo u 16.st. Nizozemski istraživač Gerrit de Veer zabilježio je toksične učinke jetre polarnog medvjeda na članovima arktičke ekspedicije. Danas znamo da je tu bila riječ o pojavi IIH zbog trovanja vitaminom A kojeg u jetri polarnog medvjeda ima u letalnim koncetracijama. Prvi korak u podjeli IH je na primarnu i sekundarnu. Ta se podjela zasniva na tome da primarna IH nema poznatog uzroka dok je sekundarna posljedica nekog predležećeg poznatog stanja. Kako ukupno medicinsko znanje napreduje, sve više dijagnosticiranih IIH prelazi u SIH što je bio slučaj i kroz povijest.



Slika 1: Podjela uzroka intrakranijske hipertenzije

3.1 IDIOPATSKA IH

Od prvog spomena IIH za nju su korišteni brojni termini koji su danas mahom zastarjeli i nedovoljno precizni. U svrhu prikazivanja neuhvatljivosti etiologije i slabog poznavanja ovog stanja od početka 20.st. navest ću neke od korištenih naziva: otitički hidrocefalus, angioneurotski hidrocefalus, toksični hidrocefalus, meningealna hipertenzija, hipertenzivni meningealni hidrops, pseudoapsces, papiledem nepoznata uzroka, intrakranijalni pritisak bez tumora itd. Njemački liječnik Heinrich Quincke prvi ju je 1893. opisao kao serozni meningitis, a 1904. Max Nonne uvodi izraz pseudotumor cerebri. Benigna IH također je primjer termina koji, iako se javio znatno kasnije, ne odgovara pravoj prirodi stanja. Izraz benigna IH je uveden 1955. kako bi se IIH razlikovala od stanja koja dovode do pojave SIH koja su vrlo često akutno opasna po život. Konačan termin idiopatska intrakranijalna hipertenzija se uvodi 1989. kada se pokazalo da benigna IH ipak nije toliko benigna [9]. Kako uzrok pojave IIH nije poznat ova je dijagnoza zapravo dijagnoza isključenja. Prve je kriterije uveo neurokirurg Dandy 1937. Oni su od tada modificirani i danas je za postavljanje dijagnoze IIH potrebno ispuniti sljedeće uvjete:

A) Papiledem
B) Normalan neurološki status izuzev kranijalnih živaca
C) Slikovne metode (normalan moždani parenhim, odsutnost abnormalnosti meningea i tromboze venskog sinusa na MR-u i MR venografiji tj. kontrastnom CT-u kod kontraindikacija ili nedostupnosti)
D) Normalan sastav CSL-a

E) Povišen tlak CSL-a na uredno izvedenoj LP ($\geq$ 25 cmH_2O)

Dijagnoza je definitivna za ispunjene uvjete A-E, a vjerojatna za A-D uz tlak CSL-a manji od 25 cm vode. Što se tiče epidemiologije, generalno gledajući, IIH može zahvatiti sve dobne i spolne skupine svih rasa. Ipak, tipičan pacijent je pretila žena fertilne dobi. Kod takvih pojedinaca rizik obolijevanja i do 20 je puta veći nego kod opće populacije. Incidencija u općoj populaciji se kreće oko 1:100000 dok je kod navedene skupine oko 19:100000. Kod odraslih muškaraca IIH vrlo je rijetka te na njih otpada tek 9% oboljelih. U dječjoj populaciji takva se raspodjela ne nalazi. Nema predilekcije ni po spolu ni po indeksu tjelesne mase, a ona se počinje javljati tek u kasnoj adolescenciji [10]. Iznimka od ovog pravila su IH kao nuspojava lijekova te IH zbog stenoze (ne tromboze!) venskih sinusa. Iako je njihova klasifikacija pod IIH u suštini pogrešna i dalje se koristi. Samo zbog usklađenosti s literaturom i općeg konsenzusa ću ih spomenuti ovdje.

3.1.1 **Lijekovima uzrokovana IIH** – IIH sama po sebi je rijetko stanje. Slučajevi povezani s primjeno ljekova još su rjeđi, a sve to za sobom povlači slabu istraženost problema. Većina se spoznaja zasniva na pojedinačno prijavljenim prikazima slučaja. Najsnažnija povezanost je pronađena između IIH i retinoida, antibiotika (tetraciklina), dugoročne terapije kortikosteroidima i reproduktivnih hormona. **Retinoidi**. Upravo se kod retinoida nalazi najznačajnija povezanost s IIH. Sa sve većom primjenom derivata vitamina A u medicini vremenom se povećao i problem nuspojavne IIH. Danas se retinoidi primarno koriste u dermatologiji, hematologiji i kao dodatak prehrani dijabetičarima. Mehanizam djelovanja još nije razjašnjen, ali se smatra da visoke koncentracije retinola, nakon zasićenja membranskih receptora (RBP), odlaze u likvor. U likvoru djeluju toksično na transportni mehanizam arahnoidnih granulacija, a akumulacija likvora je jasan rezultat. **Antibiotici**. Od antibiotika s pojavom IH najčešće su povezani tetraciklini (tetraciklin, doksiciklin, minociklin), a najčešće su korišteni u dermatovenerologiji. Kao najvjerojatniji mehanizam se navodi inhibicija djelovanja cAMP-a i na taj način onemogućavanje funkcije apsorpcijskog mehanizma za likvor na arahnoidnim granulacijama. Prijavljeni su i rjeđi slučajevi pojave kroničnih glavobolja i papiledema s povišenim tlakom na LP (ali bez temeljite obrade) kod primjene sulfametoksazola, nitrofurantoina, kombinacije gentamicina s cefaleksinom, levofloksacina... **Kortikosteroidi**. Kortikosteroidi mogu dovesti do pojave IIH pri dugoročnoj primjeni ili ukidanju dugoročne terapije. Mehanizam djelovanja ostaje nepoznat, ali u vezu s pojavom IIH su dovedeni i drugi imunosupresivi (ciklosporin, mikofenolat) iako je važnost te povezanosti upitna obzirom na učestalu kombiniranu primjenu s kortikosteroidima. **Reproduktivni hormoni**. Primjena estrogena, progestina i testosterona i u obliku hormonske kontracepcije i hormonske nadomjesne terapije može dovesti do razvoja IIH.

Predloženi mehanizam djelovanja za kombinaciju estrogen-progestin se svodi na dobro poznatu pojavu trombofilije. Mikrotromboze arahnoidnih granulacija u venskim sinusima dovode do opstrukcije protoka likvora. Istim mehanizmom su mogući slučajevi IIH u PCOS-u i trudnoći. Za testosteron postoji više mogućih mehanizama djelovanja: izravna stimulacija sekrecije CSL-a (dokazana je prisutnost androgenih receptora na stanicama koroidnog pleksusa) te periferna transformacija u estrogen i potom stimulacija sekrecije ili pojava već opisane trombofilije. Svi ostali ljekovi koji su kao nuspojavu imali IIH su prijavljivani tek sporadično, slučajevi su bili nedovoljno temeljito ispitani (Dandy krieriji!) ili uopće nije bila riječ o ljekovima koji se propisuju na recept. Zbog navedenog ću ih samo pobrojati: rekombinantni hormon rasta, razni oblici nadomjesne tireoidne terapije, NSAID, IGF-1, litij, biljni suplementi (nonan, neem) itd [11][12].

3.1.2 **IIH uzrokovana stenozom venskih sinusa** – unatoč klasifikaciji među IIH stenoza venskih sinusa dobro je poznat uzrok povišenja ICP-a s jasnim i logičnim patofiziološkim mehanizmom zasnovanim na jednostavnoj hemodinamici. Suženje lumena vodi povećanju otpora i padu protoka. Rezultat je akumulacija (veća ili manja) volumena ispred mjesta stenoze. Proksimalni djelovi krvotoka se nađu pod povećanim hidrostatskim tlakom i gubi se potrebna razlika tlakova od 3-5 mmHg na arahnoidnim granulacijama. Nakupljanje likvora povećava intrakranijalni tlak.

3.2 SEKUNDARNA IH

Ono što komplicira podjelu, dijagnostiku i terapiju povišenog ICP-a upravo je SIH. U prvom koraku uzroke možemo ugrubo podijeliti na intrakranijalne i ekstrakranijalne. Kažem ugrubo jer će i svi ekstrakranijalni uzroci u konačnici dati intrakranijalni patološki supstrat koji će se moći podvesti pod jednu od triju kategorija intrakranijskih uzroka (npr. venska kongestija sinusa pri povećanom intratorakalnom tlaku bilo koje etiologije). Sa stajališta neurologije neusporedivo su značajniji intrakranijalni uzroci koji su i objektivno češći i teži od ekstrakranijalnih. Intrakranijalne uzroke generalno možemo podijeliti na: povećanje volumena intrakranijalnog tkiva, povećanje volumena CSL-a i povećanje volumena krvi. Izuzetak od ovog pravila bio bi pneumocefalus, ali zbog svoje povezanosti s traumom i djelovanju nalik bilo kojoj drugoj masi opisat ću ga pod prvu navedenu skupinu.

3.2.1 **Povećanje volumena intrakranijalnih tkiva –** dva su osnovna supstrata u ovoj kategoriji: učinak mase i edem mozga.

Učinak mase. Pod učinkom mase podrazumijevamo bilo kakav višak tkiva koji svojom prisutnošću potiskuje ostale intrakranijalne strukture, zauzima prostor koji bi inače te strukture zauzimale te na taj način povisi tlak unutar rigidnih okvira koje zadaje lubanja. Takve tvorbe potom mogu opstruirati

protok krvi ili likvora te na svojim rubovima uzrokovati pojavu edema što će također povisiti ICP, ali tu je onda riječ o preklapanju patofizioloških mehanizama koje sam već spomenuo. U takve tvorbe spadaju tumori, apscesi, pneumocefalus, vaskularne malformacije, hematomi i krvarenja. Posljednja tri navedena uzroka, iako djeluju kao masa, ću opisati pod povećanje volumena krvi, a ne intrakranijalnih tkiva iz razloga što im učinak mase nije jedini mehanizam djelovanja. Važno je navesti kako neće svaka intrakranijalna tvorba vršiti ovaj učinak. Kada govorimo o učinku mase upravo je pojava potiskivanja okolnih tkiva ključna.

3.2.1.1 Intakranjalni tumri i tumori CNS-a heterogena su skupina bolesti koju možemo podijeliti po nekoliko osnova. Prema lokalizaciji, histološkom tipu, na primarne i sekundarne, maligne i benigne itd. Povišenje ICP-a mogu uzrokovati svi tumori koje nalazimo u CNS-u, ali su im mehanizmi i učestalost pojave IH različiti. Prema **lokalizaciji**, za pitanje povišenja ICP-a, tumore je najbolje podijeliti na intrakranijalne i tumore leđne moždine. Jasan je način na koji intrakranijalni tumori povisuju ICP – primarno volumenom samog tumora i volumenom peritumorskog edema (PTE) [13]. Često je učinak PTE veći od učinka mase samog tumora na ICP [14]. Tumori u području leđne moždine još nemaju u potpunosti razjašnjen mehanizam uzrokovanja IH. Kao najvjerojatniji odgovori se navode učinak visoke proteinorahije kod tumra na začepljenje arahnoidnih granulacija te učinak fibrinogena i/ili TGFß na prohodnost mikrovila s pojavom hidrocefalusa u oba slučaja. Fibrinogen se prevodi u fibrin i uzrokuje agregaciju sastavnica CSL-a na granulacijama, a proupalni citokin TGFß uzrokuje proliferaciju leptomeningealnih stanica s posljedičnim ožiljkavanjem i opstrukcijom granulacija [15]. **Histološki** se tip tumora nije pokazao kao bitan čimbenik u razvoju IH. Podjednake razine IH su zabilježene u različitim tipovima tumora. Prema **primarnom sijelu** tumore dijelimo na primarne tumore CNS-a i metastaze. U ovim dvama slučajevima nailazimo na razlike i u mehanizmu i intenzitetu nastanka IH. Primarni tumori uzrokuju veći pomak u središnjoj liniji i redovito su većeg volumena. Metastaze stvaraju relativno veći PTE tj. veći im je omjer volumena edema i volumena tumora – oedema index(OeI). [13] Sumarno, primarni tumori znatnije utječu na ICP, ali ipak treba uzeti u obzir da su metastaze i do 10 puta češće od primarnih tumora, da su prvi znak bolesti kod 5-10% pacijenata s malignitetom te da ih 80% daje simptome IH ili fokalnog neurološkog ispada [16]. Može se zaključiti da će se na IH češće nailaziti kod metastaza iako blažeg intenziteta nego kod primarnih tumora. Naposlijetku, iako je porast ICP-a (kao posljedica PTE-a i mase samog tumora) znatno češći i bolje dokumentiran kod **malignih,** i kod **benignih** se tumora nalazi i jedan je od vodećih uzroka smrti od benignih tumora mozga [17][18]. Kod tumora manjeg volumena dominantan je učinak PTE-a te nalazimo i visok OeI. Porastom tumora raste i PTE, ali zbog pada OeI vidimo da se doprinos edema porastu ICP-a smanjuje, a povećava učinak mase samog tumora [19]. Ipak, ni ove spoznaje nisu jednoglasno prihvaćene te neki navode kako oblik tumora [20] i njegova lokalizacija [19] imaju veći učinak na pojavu PTE, a time i IH.

3.2.1.2 Apsces mozga infektivna je bolest kod koje mehanizam povišenja ICP-a prati evoluciju samog apscesa. U početnim stadijima ulogu imaju povećanje promjera (mase) akutnog apscesa, koji još nije ograničen vezivnom kapsulom, i pojava vazogenog edema u okolnom tkivu. Kroz nekoliko dana dolazi do organizacije vezivnog tkiva na periferiji apscesa i formiranja vezivne kapsule. Ona jasno oštro odvaja apsces od okolnog tkiva. Posljedično se gubi učinak povećanja promjera apscesa te se daljnje povećanje ICP-a odvija samo na račun perikapsularnog edema koji može perzistirati ili se čak i povećavati zbog zaostalog oštećenje BBB-a. Opisana osnovna patogeneza porasta ICP-a kao posljedica moždanog apscesa može se javiti u različitim oblicima, prvenstveno u ovisnosti o težini infekcije. Mogući su: rapidna ekspanzija apscesa s pojavom IH i fokalnih neuroloških ispada (nalik malignom tumoru); apsces s dominacijom IH u kliničkoj slici (bitna lokalizacija koja neće rano dati fokalne ispade); difuzno destruktivni proces (destrukcija parenhima s neurološkim statusom u velikom nesrazmjeru s razinom povišenja ICP-a) i polagan fokalni rast s pojavom ispada, a bez znakova IH [21].

3.2.1.3 Pneumcefalus (PNC) je intrakranijalna akumulacija zraka. Kada PNC dovede do porasta ICP-a i neurološke deterioracije govorimo o tenzijskom pneumocefalusu (TP). Do akumulacije zraka može doći u epiduralnom, subduralnom, subarahnoidnom i intraventrikularnom prostoru, ali daleko je najčešća subduralna akumulacija i to frontalno. Pojava TP prvenstveno je povezana sa stvaranjem mehanizma ventila tokom traume ili neurokirurških zahvata koji omogućuje ulaz, ali ne i izlaz zraka. Vrlo rijetko uzrok mogu biti i bakterije koje produciraju plin. Akumulacija zraka kod TP-a uzrokuje progresivan učinak mase koji povisuje ICP [22].

Edem mozga. Dva su osnovna tipa cerebralnog edema: citotoksični (intracelularni) i vazogeni. Još se kao zasebne vrste mgu spomenuti osmotski i intersticijski. Iako se javljaju i samostalno vrlo često se njihova pojava preklapa u različitim stanjima (npr. citotoksični i vazogeni edem kod CVI-a).

3.2.1.4 Citotoksični edem karakteriziran je dvama tipičnim stanjima – očuvana BBB i hipoenergoza. Hipoenergoza je ključna za razvoj citotoksičnog edema i javlja se kod hipoksije-ishemije, trovanja (dinitrofeno, izoniazid, heksaklorofen itd.), teške hipotermije, hepatalne encefalopatije itd. Iako imaju različite etiološke čimbenike za razvoj hipoenergoze, sva stanja koja vode u citotoksični edem imaju zajednički mehanizam razvoja samog edema. **Hipoksija-ishemija** koje se javljaju kod CVI-a uzrokuju dva tipična vida oštećenja. U središnjoj zoni u kojoj je protok krvi ≤10 mL/100 g rapidno se razvija nekroza, dok se u penumbri koja je perfundirana s ≈ 20 mL/100 g ne razvija nekroza jer je, iako ograničena, ipak prisutna doprema O_2 [23]. Ograničena količina O_2 uzokuje nedovoljnu sintezu ATP-a oksidativnom fosforilacijom tj. nedovoljno je stvaranje energije. **Stanični otrovi** koji će dovesti do rasparivanja oksidacije i fosforilacije na membranama mitohondrija također će dovesti do smanjenja sinteze ATP-a. Dinitrofenol i heksaklorofen samo su neki od primjera koji na taj način mogu dovesti do pojave citotoksičnog edema [24]. **Teška i dugotrajna hipotermija** uzrokovat će smanjeno

iskorištavanje O_2 u moždanom tkivu koje premašuje smanjene metabolilčke potrebe koje nalazimo i u blažim hipotermijama. Smatra se da je to posljedica kombinacije povećanog afiniteta hemoglobina prema O_2 i smanjenja sposobnosti ekstrakcije O_2 perifernih tkiva u uvjetima hipotermije [25]. **Hepatalna encefalopatija**, prvenstveno kao posljedica hiperamonijemije, nastaje u sklopu zaobilaženja jetre portosistemskim anastomozama i ciroze jetre. Amonijak remeti metabolizam aminokiselina, stvaranje i iskorištavanje energije te izravno ometa transport iona staničnom membranom [26]. Kod svih navedenih stanja, a i brojnih drugih (npr. hipoksično-ishemična encefalopatija neonatusa), konačan je rezultat manjak ATP-a. Kao što sam već naveo to je osnovni preduvjet za razvoj citotoksičnog edema. Prvenstveno i najznačajnije je pogođena membrana. Na^+/K^+-ATPaza i izmjenjivač $3Na^+/2Ca^{2+}$ (uz ostale) gube svoju funkciju. Usljed disfunkcije ioni natrija i kalcija se više ne izbacuju iz stanice, već kontinuirano prolaze niz svoj elektrokemijski gradijent u stanicu. Zbog održavanja elektroneutralnsti Cl^- ih prati u stanicu te zajedno stvaraju znatan osmotski gradijent koji prati voda. Osim funkcionalnih poremećaja dolazi i do strukturnih oštećenja membrane. Produkcija slobodnih radikala inducibilnom i neuronalnom NO-sintazom te aktivacija proteolitičkih enzima (kaspaze i matriksne metaloproteinaze) citokinima (TNF, IL-1) osnovni su mehanizmi strukturnih oštećenja [27]. Rezultat funkcionalnih i strukturnih abnormalnost je bubrenje stanica, prvenstveno astrocita, ali i neurona te smanjenje volumena intersticijske tekućine s 20% na 4-10% ukupne tekućine. Kada budu nadjačani kompenzacijski mehanizmi stanica puca. Takva se smrt stanice uzrokovana bubrenjem naziva onkoza. Dok je očuvana BBB neće doći do povećanja ukupnog volumena moždanog tkiva jer nema transudacije ni eksudacije intravaskularne tekućine u intersticij. Ipak, na citotoksični se edem redovito u konačnici nadoveže i oštećenje BBB-a s pojavom i vazogenog edema.

3.2.1.5 Vazogeni edem, za razliku od citotoksičnog, nastaje kao posljedica strukturnih oštećenja BBB-a. Mogu biti zahvaćene sve komponente BBB-a, ali središnje mjesto djelovanja oštećenja su spojevi tigh junctures među endotelnim stanicama. Posljedično su omogućeni izlazak vode i plazmatskih proteina u ekstracelularni prostor. Osmotska aktivnost sastavnica plazme pogoršava stanje. Značajnije su zahvaćeni i ekstracelularni matriks i bazalna membrana barijere koji na taj način olakšavaju akumulaciju edemske tekućine. Specifični mehanizmi ovise o uzrocima oštećenja, a najznačajniji od njih su: trauma, arterijska hipertenzija, tumori, upale i ishemija. **Ishemija** dovodi do razvoja vazogenog edema preko nekoliko mehanizama. Već opisanim mehanizmom dovodi do onkoze ili nekroze staničnih komponenti barijere; potiče lučenje glutamata koji pak potiče oslobađanje NO djelovanjem NOS (povećanje permeabilnosti kapilara); aktivira proteaze koje razgrađuju ekstracelularni matriks [27][28]. **Traumatska ozljeda mozga** (TBI) se sastoji od dvaju komonenti. Primarna se ozljeda definira kao djelovanje mehaničke sile na moždano tkivo tokom same traume, a sekundarna ozljeda kao djelovanje disautoregulacije moždanih krvnih žila i BBB-a. Mehanizmi sekundarne ozljede vrlo su kompliciranii uključuju poremećaje ionske homeostaze, oslobađanje

neurotransmitera (npr. glutamatna ekscitotoksičnost), mitohondrijsku disfunkciju, neuronalnu apoptozu, lipidnu degeneraciju i inicijaciju upalnog i imunosnog odgovora. Bez zaplitanja u detalje svakog pojedinog mehanizma važno je reći da svi oni egzacerbiraju mehanička oštećenja nastala primarnom ozljedom, dovode do razvoja edema, porasta ICP-a i smanjenja CPP-a [29]. **Arterijska hipertenzija** tj. hipertenzivna encefalopatija u sklopu maligne hipertenzije djeluje mehanizmom već opisanog proboja autoregulacije i dovode do generaliziranog oštećenja BBB-a. S **tumorima mozga** povezan vazogeni edem nastaje i u samom tumoru i u okolnom tkivu. Kapilare tumorskog tkiva ne posjeduju uobičajenu funkciju BBB-a. To omogućuje znatno lakši promet vode i plazmatskih sastavnica između intravaskularnog i ekstracelularnog prostora. Posrednik ove pojave je vaskularni endotelni čimbenik rasta (VEGF) [30]. U okolnom tkivu disfunkciju BBB-a uzrokuje tumorska produkcija vazoaktivnih za endotel toksičnih spojeva (arahidonska kiselina, ekscitatorni neurotransmiteri, eikozanoidi, bradikinin, histamin, slobodni radikali itd.). **Upale** u području CNS-a dovode do pojave edema kao i u svim ostalim tkivima.

3.2.1.6 Osmotski edem nastaje kao posljedica poremećaja osmolalnosti krvne plazme. U fiziološkim uvjetima osmolalnost plazme nešto je viša od osmolalnosti CSL-a i intersticijske tekućine [27]. Kada dođe do pada tj. porasta osmolalnosti odgovarajućih odjeljaka uslijedit će osmoza vode u moždani intersticij i razvoj edema. Poremećaji uglavnom zahvaćaju Na^+, a neki od njih su SIADH, Addisonova bolest, psihogena polidipsija (koji će smanjiti koncentraciju Na^+ u vaskularnom prostoru) te razvoj citotoksičnog edema (koji će smanjiti ekstracelularni Na^+ i H_2O i uzrokovati njihov kompenzatorni transport preko BBB-a) [28].

3.2.1.7 Intersticijski edem se razvija u opstruktivnom hidrocefalusu zbog popuštanja likvorsko-moždane barijere. CSL transependimalno napušta ventrikule i nakuplja se u ekstracelularnom prostoru moždanog parenhima. Ključna razlika prema vazogenom edemu je izostanak osmotske aktivnosti plazmatskih proteina kojih u likvoru gotova da i nema.

3.2.2 **Povećanje volumena CSL-a** – Do povećanja volumena CSL-a dolazi pri poremećaju ravnoteže između njegove produkcije i reapsorpcije. U fiziološkim uvjetima likvorski prostori sadrže oko 75 mL CSL-a, a svako povećanje tog volumena generalno definiramo kao hidrocefalus. Sam hidrocefalus se dijeli u četiri tipa: komunicirajući, nekomunicirajući, hidrocefalus s normalnim ICP-om (NPH) i hidrocefalus *ex vacuo.* Za pitanje povećanja ICP-a takva je podjela manje bitna. NPH i *ex vacuo* varijanta javljaju se bez povećanja ICP-a (NPH ga tek periodično povisi), a u patogenezi akumulacije CSL-a manje je bitna razina na kojoj nasrtaje opstrukcija (jedan od kriterija razlikovanja komunicirajućeg i nekomunicirajućeg hidrocefalusa). Stoga uzroke akumulacije likvora možemo

podijeliti na one koji dovode do povećanja produkcije i one koji ometaju reapsorpciju.

Poremećaj produkcije CSL-a. IH kao posljedica povećane produkcije likvora znatno je rijeđa od opstruktivnog povećanja ICP-a. Tek nekoliko stanja dovodi do hiperprodukcije: hiperplazija pleksusa koroideusa, tumori pleksusa koroideusa, infekscije CSL-a i meningitisi te idiopatsko povećanje produkcije.

3.2.2.1 Difuzna vilozna hiperplazija koroidnog pleksusa (DVCPH) stanje je u kojem je pleksus povećan čitavom svojom duljinom i posljedično tomu producira veće količine likvora [31]. Do 2006. dobro je dokumentirano tek pet slučajeve DVCPH-a, ali napredci u slikovnim metodama obećavaju lakšu dijagnostiku. Dijagnozu je moguće postaviti MR-om, a potvrditi patohistološki. Pravilna je dijagnoza bitna jer terapija nije postavljanje ventrikulskih shuntova već ekscizija ili endoskopska koagulacija pleksusa [32].

3.2.2.2 Tumori koroidnog pleksusa rijetki su tumori mozga podrijetlom iz epitelnog tkiva pleksusa. Godišnja im je incidencija na razini od 0,3 na milijun te na njih otpada 0,4 – 0,8 % svih tumora mozga. Dijele se na maligne karcinome (CPC) i benigne papilome (CPP) [33]. Ispitivanja na psima su pokazala kako najvjerojatnije ipak nije riječ samo o hiperprodukciji u patogenezi akumulacije CSL-a i porasta ICP-a. Iako proliferirano i neoplastički promijenjeno tkivo pleksusa povećava ukupnu proizvodnju CSL-a značajnu ulogu igra i opstrukcija reapsorpcije. Ta opstrukcija može nastati kao posljedica lokalizacije samog tumora ili već opisanih promjena na granulacijama duralnih sinusa u sklopu tumorske bolesti CNS-a [34].

3.2.2.3 Infekcije CSL-a i meningitisi imaju, kao i tumori, dvojak mehanizam povišenja ICP-a. Uz poticanje pojačane produkcije CSL-a istovremeno dovode do oštećenja transportnog mehanizma na arahnoidnim granulacijama (fibroza, opstrukcija upalnim eksudatom itd.). Štoviše, i nakon provedene uspješne antimikrobne terapije sa smanjenjem produkcije CSL-a IH može perzistirati upravo kao posljedica ireverzibilnih opstruktivnih oštećenja na granulacijama.

3.2.2.4 Idiopatska hiperprodukcija CSL-a vrlo je rijetko stanje u kojem su kao uzrok hiperprodukcije isključeni svi prethodno navedeni mehanizmi. Do 2014. su zabilježena samo dva slučaja. Iako patofiziološka podloga nije razjašnjena u dvama dokumentiranim slučajevima povećanje produkcije bilo je doista impresivno s trostrukim odnosno četverostrukim povećanjem (s fizioloških 500 mL/ dan na 1500 odnosno 2000 mL/ dan) [35].

Opstrukcija reapsorpcije CSL-a. Opstrukcija protoka CSL-a može nastati na svim razinama od lateralnih ventrikula, u kojima ga se najviše producira, pa do jugularnog venskog sliva i desnog atrija. Nevezano za etiologiju, mehanizam povišenja ICP-a uvijek je isti – mehanička opstrukcija vodi u

akumulaciju CSL-a koji svojim volumenom, prema Monro-Kellievoj doktrini, potiskuje druge dvije intrakranijalne komponente, povisuje ICP i snižava CPP. U *tablici* 1 navedeni su najznačajniji uzroci podjeljeni prema anatomskoj lokalizaciji patološkog procesa [36][37][38].

3.2.3 **Povećanje volumena krvi –** Krv je uz moždano tkivo i CSL treća komponenta koja sudjeluje u određivanju razine ICP-a. Mehanizmi kojima povećanje volumena krvi dovodi do IH mahom su već opisani u prethodnom tekstu pa ću ih ovdje samo pridružiti odgovarajućim patološkim stanjima. Osnovni entiteti koji dovode do povećanja volumena krvi unutar kranija su: krvarenja (SAH, ICH, subduralni i epiduralni hematom) i cerebralne vaskularne malformacije.

Tablica 1: Etiologija opstrukcije reapsorpcije CSL-a

Lateralni ventrikuli i foramina interventriculare Monroi	Upala i ožiljkavanja u sklopu TORCH infekcija
	Kongenitalna atrezija
	Vaskularne malformacije i intrave. hemoragija
	Neoplastični procesi (koloidne ciste, subependimalni gigantocel. tumori povezani s tuberoznom sklerozom, subependimalni noduli i hamartomi)
Treći ventrikul i aqueductus Silvii	Neoplastični procesi (samog ventrikula i okolnih struktura)
	Kongenitalna stenoza akvedukta (npr. Brickers-Adams- Edwardsov X-vezani hidrocefalus)
	Račvanje akvedukta (multipli akvedukti)
	Ciklička glioza i formiranje septuma (kao nastavak prethodne stenoze)
	Vaskularne malformacije i interventrikularna hemoragija
Četvrti ventrikul, foramina Luschke i Magendi i distalni opstruktivni hidrocefalus*	Neoplastični procsi (najčešće ependimomi)
	Vaskularne malformacije i interventrikularna hemoragija
	*Membrane otvora četvrtog ventrikula
	*Chiarijeva malformacija (najčešće tip II – Arnold-Chijarijeva malformacija)
	*Stečena Chiarijeva malformacija (atlantookcipitalna hipermobilnost kod Marfanova i Ehlers-Danlosova sindroma)
	*Dandy-Walker malformacija
	*Intercisternalna vanjska opstrukcija
Subarahnoidne cisterne	Neoplastični pocesi
	Vaskularne malformacije i SAH
	Traumatska ozljeda glave
	Meningitis
	Preuranjene i primarne kraniosinostoze
Duralni venski sinusi i ekstrakranijalni venski sustav	Tromboza sinusa (propagacija infekcije, trauma itd.)
	Stenoza sinusa
	Brojni ekstrakranijali uzroci venske staze u slivu v. cavae superior

3.2.3.2 SAH i ICH djeluju na relativno sličan način i do povišenja ICP-a dovode kombinacijom nekoliko mehanizama. Cerebralni edem nastaje kao posljedica ishemije, glutamatne ekscitotoksičnosti, generaliziranog vazospazma (koji može uzrokovati daljnje ishemije i pojavu odgođenog edema), nastali hematom vrši učinak mase, a opstruktivni hidrocefalus se razvija zbog kongestije likvorskih cisterni. Porast ICP-a kao posljedica bilo kojeg od navedenih hemoragijskih stanja vrlo je loš prognostički znak [39].

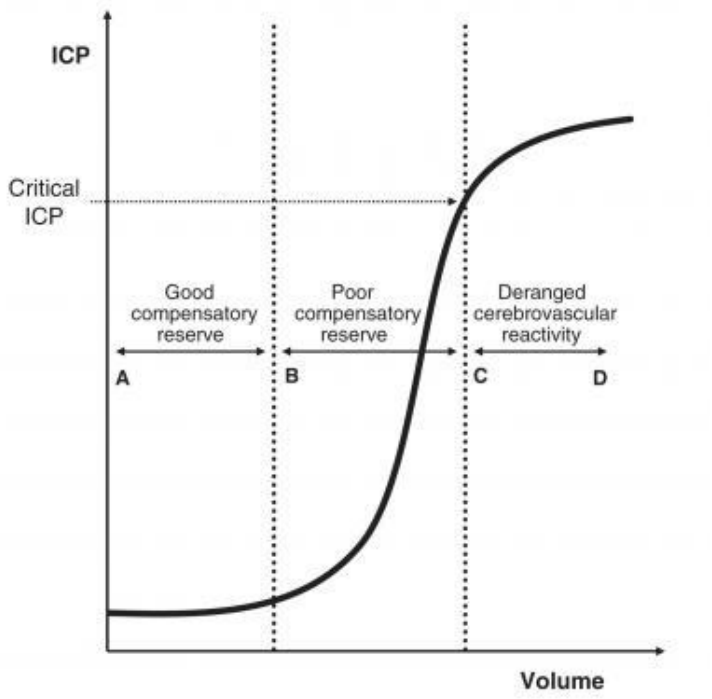
3.2.3.3 Cerebralne vaskularne malformacije vrlo su rijedak uzrok porasta ICP-a. Može ih se podijeliti po više osnova – visokog i niskog protoka, sa ili bez shunta, na venske, arterijske i kapilarne itd. Od svih oblika malformacija za povišenje ICP-a najznačajnije su arteriovenske malformacije (AVM) koje mogu biti intraparenhimske tj. subependimalne, pialne i duralne. Ono što ih čini najrizičnijima, a ujedno je i odgovorno za mehanizam pojave IH, jest visok protok i postojanje shunta između arterijskog i venskog sustava. Takva izravna komunikacija dvaju bazena uzrokuje povećanje volumena krvi u venama i njihovu kongestiju. Na to se nadovezuje i opstruktivni hidrocefalus kao posljedica otežane ili onemogućene reapsorpcije likvora. Kod ovakvih, ali i ostalih vrsta malformacija, postoji značajan rizik od rupture i hemoragije koja će onda IH uzrokovati prethodno opisanim mehanizmima [40].

3.2.4 **Ekstrakranijalni uzroci IH** – Kao što je ranije naglašeno, svi ekstrakaranijalni uzroci povišenja ICP-a u konačnici će dati određeni intrakranijalni patološki supstrat prema kojem će se moći svrstati u jednu od tri osnovne patofiziološke skupine (povećanje volumena moždana tkiva, krvi ili CSL-a). Poznavajući dosad opisane mehanizme razvoja povišenog ICP-a lako je zaključiti kako gotovo svaki organski sustav može stvoriti odgovarajuće uvjete za razvoj tog stanja. Zbog toga u daljnjem tekstu navodim tek poneke primjere opisanih sistemskih poremećaja i njihove mehanizme povišenja ICP-a. **Opstruktivna apneja sna** (OSA) je stanje karakterizirano intermitentnim prekidima disanja tokom sna, najčešće u REM fazi. Dio mehanizama povišenja ICP-a dijeli sa svim uzrocima povišenja intratorakalnog i intraabdominalnog tlaka dok ih je dio svojstven samo OSA-i: aktivacija simpatikusa s centralizacijom krvotoka u fazama apneje, konkomitantno povišenje MAP-a, cerebralna vazodilatacija usljed hiperkapnije i hipoksije, povišenje intratorakalnog tlaka na kraju apnoičnih epizoda, povišenje intraabdominalnog tlaka zbog učestale pretilosti pacijenata s OSA-om. Bitno je naglasiti da kod polovice pacijenata IH perzistira i u budnom stanju te da im je ICP viši ujutro nego uvečer [41]. **Reyeov sindrom** bolest je dječje dobi karakterizirana zatajenjem jetre i encefalopatijom, a nastaje nakon akutne respiratorne ili gastrointestinalne infekscije uz primjenu salicilata. Smrt zbog

povišenja ICP-a s herniacijom struktura moždanog debla nastupa kod 40 % pacijenata. IH nastaje kao posljedica progresivnog moždanog edema u sklopu encefalopatije. Do encefalopatije dolazi uslijed metaboličkih poremećaja koji uzrokuju hiperamonijemiju, hipoglikemiju i metaboličku acidozu [42]. **Kronično zatajivanje bubrega** može dovesti do razvoja IH i samim napredovanjem bolesti i terapijom – hemodijalizom. Nije u potpunosti razjašnjeno kako osnovna bolest povisi ICP, ali se smatra da ulogu igraju zadržavanje otpadnih produkata metabolizma, volumena i posljedična arterijska hipertenzija (oštećenja BBB-a) te povišena serumska koncentracija vitamina A (IIH). Hemodijaliza može uzrokovati IH u sklopu sindroma disekvilibrija, dobro poznate, ali slabo istražene komplikacije procedure. Osnovne značajke sindroma su upravo moždani edem i povišenje ICP-a. IH se razvija usljed naglog nastupanja sistemske hipotenzije (koja će refleksno povisiti ICP) te bržeg uklanjanja osmotski aktivnih produkata metabolizma (prvenstveno ureje) iz krvi nego iz moždanog tkiva (osmotski edem) [43][44]. **Behçetova bolest** je vaskulitis koji se najčešće prezentira oralnim, genitalnim, očnim i kožnim lezijma. Zahvaćenost CNS-a je rijetka, ali zabilježena. Usljed vaskulitisa i meningoencefalitisa (jedna od prezentacija zahvaćenosti CNS-a) dolazi do opstrukcije apsorpcije CSL-a s razvojem hidrocefalusa, upalna reakcija uzrokuje vazogeni edem u okolnom tkivu, a zabilježeni su i slučajevi tromboze cerebralnih vena [45]. **Sarkoidoza**, odnosno neurosarkoidoza, još je jedan primjer bolesti koja rijetko pogađa CNS, ali tada može uzrokovati razvoj IH. Dva oblika neurosarkoidoze posebno su povezana s pojavom IH: akutni i kronični leptomeningitis (komunicirajući opstruktivni hidrocefalus) te subependimalni granulomi ventrikulskog sustava (nekomunicirajući opstruktivni hidrocefalus). **Sistemski lupus eritematodes** može dovesti do pojave IH na sličan način kao i sarkoidoza. Imunosno i inflamatorno zahvaćanje moždanih ovojnica i parenhima, tromboza venskih sinusa te razvoj IH posljedično dugoročnoj terapiji kortikosteroidima [46]. **Addisonova bolest** može uzrokovati povećanje produkcije i opstrukciju reapsorpcije CSL-a. Oba mehanizma su posredovana povećanom koncentracijom arginin vazopresina u plazmi i samom CSL-u. Uz to, povećanju ICP-a može doprinijeti i dugoročna nadomjesna terapija glukokortikoidima [47]. **Primarni i sekundarni hipoparatireoidizam** uzrokuju IH samo u stanjima teške hipokalcemije. Iako mehanizam nije potpuno rasvijetljen smatra se da hipokalcemija uzrokuje povećanje sekrecije CSL-a [48].

Konačno, nakon pregleda brojnih stanja koja uzrokuju intrakranijalnu hipertenziju, potrbno je još opisati način kojim će ICP rasti. U početnim stadijima povišenja ICP-a kompenzacijski mehanizmi,

iako oskudni, uspjet će suprimirati učinak etiološkog čimbenika. Određeni volumen CSL-a bit će potisnut u paraspinalni prostor kroz foramen magnum, a krv iz intrakranijalnih u ekstrakranijalne venske prostore. Međutim, krivulja popustljivosti (compliance) intrakranijalnih tkiva nije linearna i kada ovi mehanizmi budu nadvladani intrakranijalna popustljivost naglo pada te čak i male promjene volumena uzrokuju znatne promjene ICP-a (*slika 2*). ICP ima kritičnu ulogu u regulaciji CPP-a, a CPP u regulaciji CBF-a. Zbog toga je u zbrinjavaju pacijenta s povišenim ICP-om nužno sve dijagnostičke i terapijske napore usmjeriti na održavanje primjerene moždane perfuzije [49].



Slika 2: Intracranial pressure (ICP) volume curve [50].

4. DIJAGNOSTIČKE METODE IZRAČUNAVANJA INTRAKRANIJSKIH TLAKOVA

Prije bilo kakve daljnje, neinvazivne ili invazivne dijagnostike, u čitavoj medcini, a posebice neurologiji dolaze anamneza i status.

4.1 ANAMNEZA I STATUS

Simptomi i znakovi povezani s povišenim ICP-om nespecifični su, ali imajući ih na umu u odgovarajućim kliničkim uvjetima mogu nas navesti da posumnjamo, a daljnim dijagnostičkim metodama relativno lako i potvrdimo povišenje ICP-a. U anamnezi najčešće nalazimo kombinaciju glavobolje s povraćanjem te letargiju i dezorjentaciju. U statusu nalazimo nespecifične znakove povišenja ICP-a kao što su poremećaji svijesti različite dubine (od somnolencije do kome), hipertenzija, papiledem, Cushingova trijada (hipertenzija s refleksnom bradikardijom i poremećaj

respiracije) i spontani periorbitalni hematomi. Uz navedene, u statusu nalazimo znakove koji, iako mogu upućivati na stvarnu lokaciju lezije, su uglavnom lažno lokalizacijski znakovi. Nastaju prvenstveno kompresijom kranijalnih živaca zbog pomaka dijelova moždanog tkiva, a ne izravnim djelovanjem tako lokalizirane lezije. U takve znakove najčešće spada pareza nervusa abducensa, unilateralna ili bilateralna, s ispadima abdukcije oka. Također je moguće naći hipoaktivnost, ali i hiperaktivnost nervusa trigeminusa i nervusa facialisa s pojavom periferne pareze facijalisa i trigeminalne neuropatije odnosno hemfacijalnog spazma i neuralgije trigeminusa. Ispadi V. i VII. živca često se javljaju u kombinaciji s ispadima VI. Zabilježeni su i ispadi nervusa oculomotoriusa u obliku Hutchinsonove zjenice kontralateralno primarnoj leziji. Ta se pojava uglavnom pripisuje centralnom poremećaju pri kompresiji moždanoga debla. Unilateralni papiledem s kontralateralnim ispadima vida upućuje na Foster-Kennedyjev sindrom, ali unilateralni papiledem može nastati i kao posljedica visoke proteinorahije (npr. u tumorima leđne moždine) što bi nas pogrešno uputilo na traganje za ekspanzivnom tvorbom prednje lubanjske jame [51]. Ipak, lažni se lokalizacijski znakovi uglavnom javljaju u kasnijim fazama bolesti, a prethode im stvarni znakovi na koje se možemo osloniti u lokalizaciji lezije klinikoanatomskim principima.

4.2 NEINVAZIVNE METODE

Neinvazivne metode mjerenja ICP-a nalaze svoje mjesto između nepouzdanosti kliničkog nalaza s jedne strane i visoke cijene i komplikacija invazivnih metoda s druge strane. Dijelimo ih na strukturne i funkcionalne.

4.2.1

Strukturne metode – Kompjutorizirana tomografija (CT) zbog svoje je dostupnosti i brzine izvođenja danas jedna od najznačajnijih neinvazivnih metoda procjene ICP-a. Glavni nedostatci su varijabilna osjetljivost i preciznost te izlaganje pacijenata relativno visokim dozama zračenja. Najizraženija povezanost je pronađena između povišenog ICP-a (> 20 mmHg) i pomaka u središnjoj liniji, kompresije/obliteracije ventrikula i cisterni te prisutnosti krvi u subarahnoidnom prostoru. Osim toga se na CT-u može očitati i dijametar ovojnice nervusa opticusa (optic nerve sheath diameter - ONSD) koja zbog svoje povezanosti sa subarahnoidnim cisternama govori o povišenju ICP-a. **Magnetska rezonancija (MR)** se u procjeni ICP-a koristi na nekoliko načina. MR nam daje mogućnost da mjereći volumen krvi i CSL-a te brzinu protoka CSL-a izračunamo elasticitet moždanog tkiva. Elasticitet se izražava kao omjer promjene tlaka i promjene volumena ($E = \Delta p/\Delta V$) iz čega jasno vidimo kako će viši elasticitet, koji odgovara niskoj popustljivosti parenhima, govoriti u prilog visokom ICP-u. MR-om je također moguće odrediti brzine protoka krvi u unutarnjim karotidnim arterijama i protoka likvora Silvijevim akveduktom. U stanjima povišeng ICP-a

brzine protoka obiju tekućina su smanjene. Uz navedeno, MR-om se kao i CT-om, mjer ONSD. Osnovni nedostatci pretrage su nešto viša cijena i relativna nedostupnost, a osjetljivost i preciznost su varijabilne. **Okularni ultrazvuk** je metoda mjerenja ONSD-a. Jeftina je, brza i neškodljiva, ali ima određene značajne nedostatke. Osjetljivost i specifičnost, pokazalo se, znatno ovise o stručnosti ultrasoničara te o postavljenim graničnim vrijednostima za proglašavanje nalaza abnormalnim. **Fundoskopija** je općeprihvaćena i već dugo korištena metoda procjene ICP-a prema nalazu papiledema. Unatoč tomu osjetljivost metode u akutnim stanjima vrlo je niska (14-40 %) i znatno je bolja za primjenu u stanjima kronično povišenog ICP-a. Težina papiledema se određuje u 6 razreda gdje 0 označava disk bez znakova edema, a 5 teški oblik edema optičkog diska. **Optička koherentna tomografija** (optical coherence tomography - OCT) metoda je dobivanja snimki optičkog diska mikronske rezolucije. Djeluje na način da obrađuje svjetlost reflektiranu od različitih slojeva retine te interferencijom pojedinih signala stvara sliku. Osnovni parametri koji se mjere su debljina peripapilarnog sloja retinskih živčanih vlakana (peripapilary retinal nerv fiber layer - RNFL), ukupna debljina retine (total retinal thickness - TRT), makularna debljina te visina i volumen optičkog diska. Osnovni nedostatak ove metode su specifičnost i osjetljivost tek nešto više od fundoskopije.

4.2.2 **Funkcionalne metode** – **Transkranijski Doppler ultrazvuk** (TCD) je metoda koja, kroz adekvatan akustični prozor na temporalnoj kosti, mjeri brzine protoka krvi u intrakranijskim krvnim žilama. Fiziološki, pri porastu ICP-a dijastolička brzina protoka pada znatnije od sistoličke. Posljedično raste amplituda pulsa između sistole i dijastole. Goslingov indeks pulsatilnosti (PI) se definira kao:

$$PI = (FV_{sist} - FV_{diast})/FV_{sist}$$

gdje su sistoličke brzine protoka (FV_{sist}) brzine u samoj amplitudi pulsa, a dijastolička brzina protoka (FV_{diast}) brzine s kraja dijastole. Prema tome, s porastom ICP-a raste i PI. Osnovni su nedostatci potreba za iskusnim ultrasoničarem i adekvatnim akustičnim prozorom, ali mimo toga osjetljivost i specifičnost su se za TCD pokazele obećavajućima (68,0 % tj 84,3 %). **Vizualni evocirani potencijali** (VEP) sumarna su električna aktivnost okcipitalnog reržnja u odgovoru na vizualni podražaj snimljena standardnim elektroencefalogramom (EEG). VEP daje prikaz funkcije čitavog vidnog puta, od retine do korteksa. Iako je metoda dobra u prikazu oštećenja vidnog puta (npr. oštećenja optičke radiacije

distenzijom ventrikula) znatne inter- i intraindividualne razlike ograničavaju korist metode [52].

U konačnici, unatoč velikoj raznolikosti metoda neinvazivne procjene ICP-a i brojnih prednosti svake pojedine metode sve dijele isti, za bilo koju dijagnostičku metodu ključan, nedostatak. Nedovoljna preciznost mjerenja i dosljednost u dijagnosticiranju IH čine ih nedostatnima kao potpuna zamjena invazivnim metodama u pristupu pacijentu s povišenim ICP-om.

4.3 INVAZIVNE METODE

Zbog prethodno navedenih razloga zlatni standard u mjerenju i praćenju ICP-a ostaju invazivne metode. Unatoč određenim nedostatcima u modernoj medicini ne postoji bolja alternativa u zbrinjavanju pacijenata s IH. Obzirom na anatomsku lokaciju njihove primjene metode dijelimo na: intraventrikulske, intraparenhimske, subduralne i epiduralne. U slučajevima kada postoji komunikacija likvorskih prostora kao zadovoljavajuća metoda može se koristiti i lumbalna punkcija.

3.2.1 **Eksterna ventrikulska drenaža** (EVD) metoda je uvođenja katetera kroz trepaniranu lubanju (eng. burr hole) u jedan od ventrikula i smatra se zlatnim standardom mjerenja ICP-a čak i među ostalim invazivnim metodama. Sam je neurokirurški zahvat postavljanja katetera jedostavan. U lubanjsku šupljinu najčešće se pristupa trepanacijom u Kocherovoj točki (frontalno) iako pristup može biti i okcipitalno, postero-parijetalno i okcipito-parijetalno. Kateter se najčešće uvodi u treći ventrikul. Poteškoće u postavljanju može uzrokovati veličina ventrikulskih prostora (djeca, anatomske varijacije itd.). Jednom postavljen EVD služi za više namjena. Kontinuirano mjerenje ICP-a osnovna mu je funkcija, ali po potrebi služi i u terapijeske svrhe za drenažu likvora ili krvi u svrhu snižavaja ICP-a. Nedostatci EVD-a slični su nedostatcima svih invazivnh postupaka, ali pravilnom primjenom eventualne komplikacije mogu se svesti na minimum. Postoperativna hemoragija jedna je od mogućih komplikacija, ali kod većine provedenih istraživanja klinički značajne hemoragije javljale su se kod vrlo malog broja pacijenata, oko 0,5 %. Bakterijska kolonizacija kao posljedica postupka javlja se u različitim oblicima, od kožne infekcije na mjestu uvođenja do meningitisa i ventrikulitisa. Osim infekcija i hemoragija javljaju se i jatrogena oštećenja moždanog tkiva pri malpoziciji katetera. Malpozicija može pospješiti i inače moguću opstrukciju djelićem tkiva ili trombom.

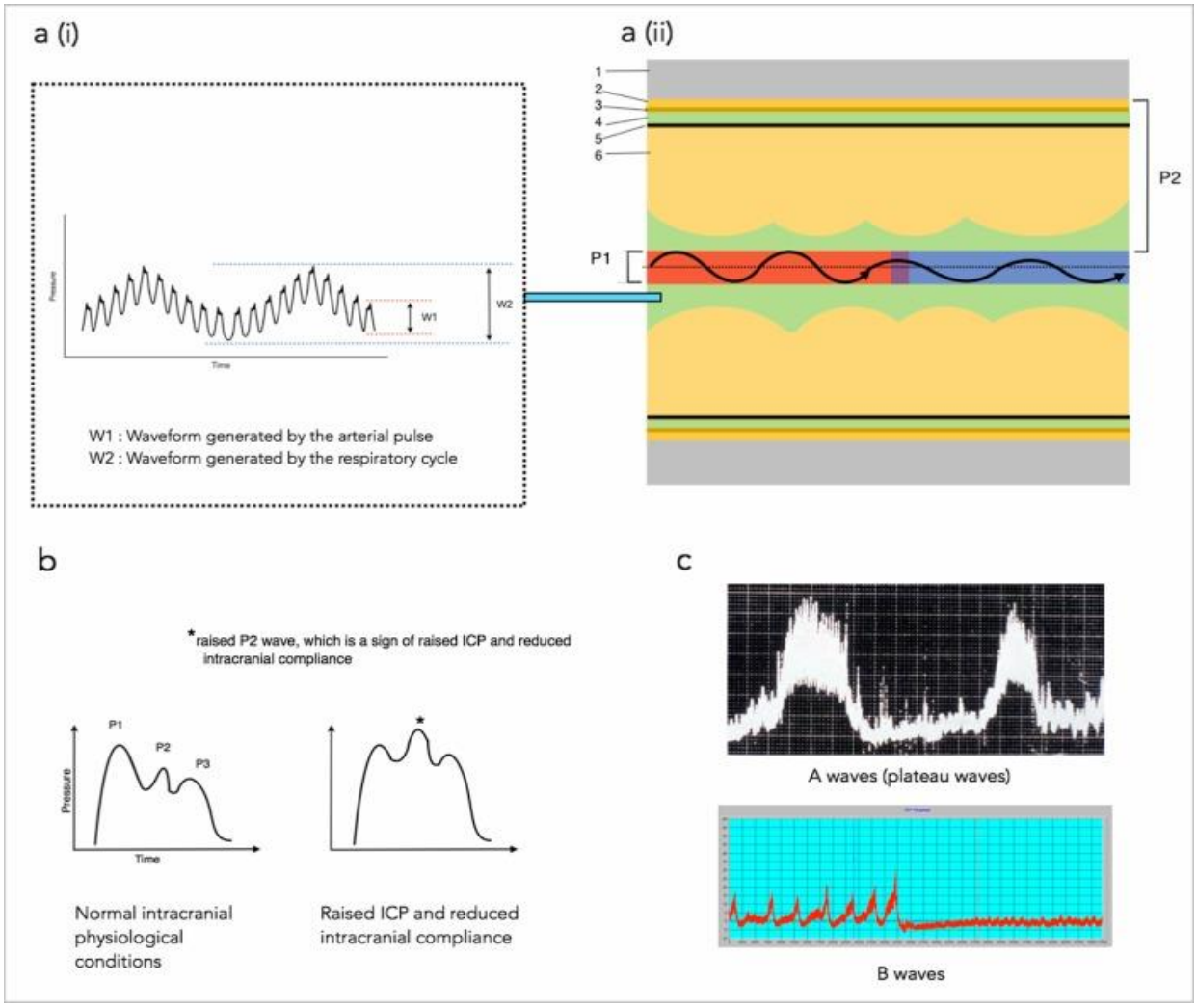
3.2.2 **Senzori s mikroprijenosnikom** skupina su uređaja koji se dijele na fiber-optičke uređaje, mjerače s tenzometrom i pneumatske senzore. Svaki od tih uređaja ima različit način djelovanja, ali i isti način primjene i nedostatke. Uvode se na način kao i EVD, ali za razliku od EVD-a uglavnom ih se postavlja intraparenhimski

(desni frontalni režanj na dubini od 2 cm). Epiduralna i subduralna primjena su moguće, ali rijetke. Fiber-optički uređaji na svom kraju imaju ogledalo koje mijenja položaj s promjenama ICP-a, a vrijednosti se dobivaju izračunom iz različito reflektiranih svjetlosnih signala prenesenih optičkim vlaknima. Mjerači s tenzometrom koriste piezoelektrični kristal na svom kraju. Protok CSL-a uzrokuje promjene oblika a time i električni signal u kristalu koji se onda prevodi u vrijedost ICP-a. Pneumatski senzori se u tu svrhu služe balonom na svom kraju. Protok CSL-a uzrokuje promjene oblika te se taj signal prevodi u brojčanu vrijednost ICP-a. Također se mogu koristiti i za mjerenje popustljivosti moždanog tkiva. Nedostatci svih navedenih uređaja su, kao i kod EVD-a, povezani s neurokirurškim zahvatom, ali za razliku od EVD-a senzore s mikroprijenosnikom nije moguće rekalibrirati. EVD se lako rekalibrira podešavanjem prijenosnika na atmosfersku vrijednost tlaka na razini referentne točke – foramen Monroi dnosno tragus, što osigurava kontinuiranu preciznost mjerenja [53].

3.2.3 **Osnovni principi neuromonitoringa** – Osnovni cilj multimodalnog neurološkog monitoringa (MMM) kod pacijenata u kritičnom stanju je rano otkrivanje sekundarnih moždanih oštećenja praćenjem promjena u fiziološkim funkcijama pacijenata. Na taj način MMM omogućuje individualiziranu i pravovremenu terapijsku intervenciju sa znatnim poboljšanjem preživljenja. Monitorirani parametri uključuju: ICP, CPP, CBF, oksigenaciju moždanog tkiva, moždani metabolizam i EEG (*slika 4*). Samo za TBI postoje jasne smijernice o tome kada je monitoriraje indicirano, ali njima se može voditi i u drugima stanjima IH. To su: Glasgow Coma Scale (GCS) 3-8, abnormalnosti na CT-u, i barem dva od sljedećih kriterija – dob > 40 godina, sistolički arterijski tlak < 90 mmHg, abnormalna motorička postura.

4.3.3.1 ICP i CPP. U prethodnom tekstu opisani su načini praćenja ICP-a, njihove prednosti i nedostatci. Produkt monitoriranja ICP-a je grafički prikaz, tj. krivulja vala intrakranijalnog tlaka. Normalne vrijednosti ICP-a leže između 5 i 15 mmHg, a vrijednosti preko 20 mmHg u trajanju > 5 min smatramo intrakranijalnom hipertenzijom. Osim apsolutih brojčanih vrijednosti ICP-a, nužno je obratiti pažnju i na izgled krivulje tlaka.Val tlaka koji nastaje ima svoju kardijačnu komponentu, respiratornu komponentu i spore vazogene valove. Kardialna i respiracijska komponenta su fiziološke. Raspiracijska komponenta je odgovorna za generalno sinusoidalan oblik krivulje tlaka, a kardijačna komponenta daje veliki broj valova manje valne duljine i amplitude na osnovnoj sinusoidi (*slika 3,* a(i)). Respiracijska komponenta nastaje djelovanjem intratorakalnog tlaka tokom disanja na venski sustav, a kardijačna komponenta ima tri vrška koja odgovaraju tlaku pulsa, popustljivosti intrakranijalnih tkiva i zatvaranju aortne valvule (*slika 3*, b: P1, P2, P3). U fiziološkim uvjetima P1 >

P2, ali kod povišenja ICP-a i pada popustljivosti moždanog tkiva dolazi do obrata odnosa (*slika 3, b*). Spori vazogeni valovi nastaju kao posljedica promjena intravskularnog volumena u cerebralnim arterijama. Te su promjene cikličke i pod kontrolom autoregulacije. Razlikujemo A valove (plato valovi), koji uvijek ukazuju na patološke promjene i očekivano pogoršanje neurološkog statusa, i B valove koji često mogu biti prisutni fiziološki (*slika 3*, c) [54].



Slika 3: An illustration of the ICP waveform components [54]

Cerebralni perfuzijski tlak razlika je MAP-a i ICP-a te je odgovoran za održavanje CBF-a, a time i adekvatne oksigenacije moždanog tkiva. Normalno iznosi > 50 mmHg, a za optimalno preživljenje pacijenata u kritičnom stanju se preporučuje održavati ga između 60 i 70 mmHg. Ipak, prema najnovijim smjernicama, u zbrinjavanju akutne ozljede mozga treba se voditi prvenstveno vrijednostima ICP-a, a tek sekundarno CPP-a [55]. Osim CPP-a, za praćenje moždane perfuzije bitno

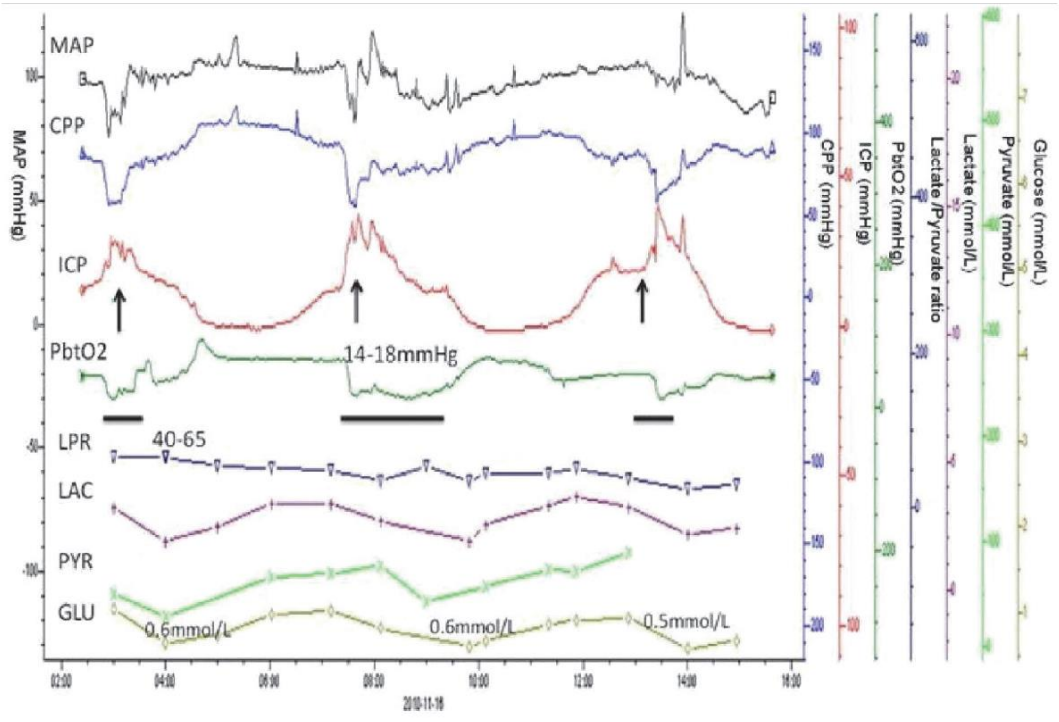
je nadzirati i autoregulacijsku sposobnost moždane vaskulature. Zdravi mozak može regulirati CBF u granicama MAP-a od oko 50 do oko 150 mmHg. Ozlijeđeni mozak, bez kompetentne autoregulacije pod rizikom je razvoja kako hipo- tako i hiperperfuzije. Sposobnost autoregulacije moguće je kvantificirati indeksom tlačne reaktivnsti (PRx). PRx mjeri odnos između MAP-a i promjena ICP-a. Smanjen mortalitet zabilježen je kod vrijednosti PRx < 0,25 (na skaliod -1,0 do +1,0)

4.3.3.2 Cerebralni protok krvi može se precizno izmjeriti neinvazivnim metodama (perfucijski CT i MR te TCD). Nedostatak ovih metoda, naročito MR-a i CT-a, je davanje informacije o CBF-u samo u trenutki snimanja. Zbog toga ih ne možemo smatrati monitoringom u užem smislu riječi. Iako je riječ o preciznim metodama, za dobivanje kontinuiranih informacija pacijente bi trebalo redovito transportirati do uređaja i natrag, što veliki dio pacijenata kojima je MMM potreban ne može podnijeti. TCD je u tom pogledu bolji jer je riječ o uređaju koji se može prenositi. On pak ima specifične nedostatke, a najznačajniji su: veća brzina protoka intrakranijalnim žilama može ukazivati i na vazospazam (smanjen promjer žile), ali i na hiperperfuziju, potreba za iskusnim ultrasoničarem i subjektivnost nalaza. Invazivna metoda monitoriranja CBF-a je termalna difuzijska sonda (TDP). Sonda se primjenjuje tako da se uvede izravno u bijelu tvar mozgovine i to pomogućnosti u područje najvećeg rizika hipoperfuzije. Sonda bilježi protok kontinuirano, a kao granica hipoperfuzije se uzima 15mL/100g/min.

4.3.3.3 Cerebralna oksigenacija mjeri se dvijema invazivnim metodama, $PbtO_2$ i $SjVO_2$. $PbtO_2$ mjera je oksigenacije moždanog tkiva. Oksigenacija je produkt CBF-a i razlike u oksigenaciji arterijske i venske krvi, a mjeri se sondom uvedenom u bijelu moždanu tvar. Sondu je potrebno uvesti u područje najvećeg rizika (izuzev pacijenata s TBI-om), a ono se određuje pomoću protoka krvi na MR-u. Granična vrijednost pri kojoj je potrebna intervencija je 20 mmHg, a normalne vrijednosti $PbtO_2$ su 23-35 mmHg. $SjVO_2$ mjera je oksigenacije venske krvi. Mjeri se uvođenjem mikrokatetera u samo polazište vene jugularis interne na bazi lubanje, po mogućnosti dominantne. Uz konstantne vrijednosti hemoglobina i saturacije arterijske krvi, vrijednosti izmjerene pomoću $SjVO_2$ govore o moždanoj potrošnji i potrebi za kisikom. Uredan raspon saturacije je 60-75 %. Desaturacija < 50 % znak je moždane ishemije, a saturacija > 75 % govori u prilog hiperemiji ili infarciranom tkivu. Ove vrijednosti su odlične adjuvantne mjere praćenja i pomažu u individualizaciji terapije, ali ne može se samo njima voditi u zbrinjavanju pacijenata s akutnom moždanom ozljedom.

4.3.3.4 Cerebralni metabolizam. Mjerenje cerebralnog metabolizma također se smatra dopunskim monitoringom koji će poboljšati ishod terapije vođene ICP-om i CPP-om, ali ne može biti jedini oblik monitoringa. Monitoring se vrši cerebralnim mikrodijalizatorom, a usmjeren je prvenstveno na određivanje koncentracija glukoze i njenih metabolita, ali mogu se pratiti razine neurotransmitera (glutamat, glicerol). Kateter presvučen semipermeabilnom membranom se uvodi u moždano tkivo; za TBI u desni forntalni režanj, za fokalne lezije u perilezijsu bijelu tvar, a za SAH u irigacijsko područje prednje i srednje cerebralne arterije. Kateter je perfundiran vrlo niskim protokom fiziološke ili

Ringerove otopine, a sastavnice ekstracelularne tekućine moždanog tkiva mogu slobodno difundirati niz svoj koncentracijski gradijent. Tekućina prikupljena na ovaj način analizira se svakih sat vremena i kao rezultat se dobiju koncentracije željenih metabolita. Prosječna koncentracija glukoze bi trebala iznositi oko 1,7 ± 0,9 mmol/L. Snižene razine nastaju u stanjima hipoperfuzije, povećanog iskorištavanja te snižene sistemske razine glukoze. Sva tri stanja ukazuju na rizik razvoja hipoenergoze kod pacijenta. Povišene pak razine ukazuju na hiperperfuziju, povišenu sistemsku razinu glukoze te snižen metabolizam moždanog tkiva. Uz samu glukozu značajno je mjerenje i njezinih metabolita. Aerobnim metablizmom nastaje piruvat, a anaerobnim laktat. Upravo se omjer laktata prema piruvatu koristi za procjenu rizika od razvoja hipoenergoze jer ukazuje na prevladavanje anaerobnog metabolizma, vrijednosti omjera > 40 smatraju se indikativnima. Kao znakove ishemije i staničnog oštećenja moguće je također mjeriti razine glutamata i glicerola. 4.3.3.4 Elektroencefalografija se koristi za detekciju nekonvulzivnih napadaja kod pacijenata u kritičnom stanju. Javljaju se kod 4-30 % pacijenata s akutnom ozljedom mozga. Njihov je značaj u tome što su indikatori sekundarnog moždanog oštećenja, a za njihovo otkrivanje potrebno je kontinuirano snimanje EEG-a tokom 48 sati. Ograničenja EEG-a u uvjetima intenzivnog liječenja su uglavnom slaba prostorna razlučljivost, nizak omjer signala prema buci, interferencija prisutnih električnih uređaja i slabo prijanjanje odvoda na skalp. Nekim od poteškoća je moguće doskočiti primjenom dubinskih elektroda kroz otvore lubanje načinjene za primjenu EVD-a [56].



Slika 4: Real-time relationship of patient's physiological parameters with acute brain injury [56]

5. TERAPIJSKI PRISTUP BOLESNIKU S POVIŠENIM INTRAKRANIJSKIM TLAKOM

Povišeni intrakranijski tlak u najvećm broju slučajeva hitno je stanje koje je potrbno zbrinuti prije razvoja komplikacija kao što su herniacija moždanog tkiva ili daljne ishemične ozljede koje su akutno životno ugrožavajuće. Terapija se provodi medikamentno i fizikalniim metodama a tokom samog terapijskog i postupka monitoriranja, koje se uvodi kad za to budu ispunjenu uvjeti, se razmatra neurokirurški zahvat kao zbrinjavanje osnovne bolesti koja uzrokuje povišenje ICP-a. Upravo je etiološka terapija konačno i najučinkovitije rješenje problema IH te joj treba pristupiti kad to bude dopušteno stanjem pacijenta.

5.1 NULTA RAZINA

Pristup pacijentu započinjemo procjenom cirkulacije, dišnog puta i respiracije, a glavu pacijenta je potrebno elevirati > 30º kako bi se omogućila neometana venska drenaža. To su postupci iz šireg opsega mjera za procjenu i minimalizaciju provocirajućih čimbenika (neadekvatna miorelaksacija, nepotpuna sedacija i analgezija, epileptički napadaji, hipertermija, primjena ljekova s dilatativnim cerebrovaskularnim učinkom, hipovolemija, hiponatremija itd.). Zatim se započinje s terapijom visokim dozama kortikosteroida. Oni su dokazano učinkoviti u snižavanju ICP-a kod relativno kroničnih stanja, ali u TBI pozitivan učinak kortikosteroidne terapije na ICP nije dokazan. Njihov učinak se očituje na BBB-u na kojoj svojim protuupalnim i imunosupresivnim djelovanjem poništavaju promjene koje dovode do nastanka vazogenog edema. Zbog toga su indicirani u stanjima kao što su tumori mozga i apscesi. Lijek izbora je deksametazon zbog svog minimalnog mineralokortikoidnog djelovanja [2]. Ukoliko već nije, snima se CT glave za procjenu stanja i odlučivanje o daljnjoj terapiji.

5.2 PRVA RAZINA

Za akutna povišenja ICP-a uvodi se hiperosmolarna terapija. Ona čini osnovu prve razine, a uz nju se može primijeniti hiperventilacija. Manitol i hipertonična otopina NaCl su se pokazali podjednako učinkovitima. Manitol se primjenjuje kao intravenozni bolus u perifernu venu u dozi od 0,5-1 g/kg. Uz praćenje osmolalnsti plazme manitol se ponavlja svako 4-6 sati. Hipertonična otopina NaCl je dostupna u koncentracijama od 2 % do 23,4 %, a može se primjenjivati samostalno ili u kombinaciji s manitolom. Primjenjuje se u bolusu na način da se otopine koncentracije < 7,5 % daju u perifernu venu (poželjno većeg promjera), a one koncentracja > 7,5 % kroz centralni venski kateter. U primjeni hiperosmolarne terapije potrbno je odrediti ciljne vrijednosti osmolalnosti plazme te ako je terapija uspješna održavati ih titrirane prema ICP-u. Rjeđe primjenjivana hiperosmolarna terapija je i glicerol primjenjen oralno u dozi od 30 mL svakih 4-6 h ili intravenozno 50 g razrijeđenih u 500 mL 2,5 % otopine NaCl. Dan intravenozno, smanjuje ICP u trajanju od 70 min, a brzina gubitka njegovog učinka

je posljedica vrlo lakog transporta BBB-om i posljedičnog gubitka osmotskog gradijenta [57]. Kao privremena mjera (< 2 h) može se uvesti i hiperventilacja do konačnog zbrinjavanja pacijenta. Provodi se do postizanja $PaCO_2$ 30-35 mmHg. Ako se na prethodno provedenom CT-u pronašao opstruktivni hidrocefalus indicirano je hitno postavljanje EVD-a ili ako je već postavljen dreniranje 5-10 mL CSL-a. Potvrđeni hidrocefalus također se liječi primjenom acetazolamida. Acetazolamid je inhibitor karboanhidraze i suprimira produkciju CSL-a. Maksimalna dozvoljena doza je 4 g/dan podijeljena u 1-4 odvojene doze od 500-1000 mg. Kod uspjeha u regulaciji ICP-a potrebno je nastaviti pratiti pacijenta i ponoviti CT snimku. Kod neuspjeha metoda prve razine treba razmotriti postupke dekompresijske kirurgije, a ako su one neodgovarajuće prijeći na metode druge razine.

5.3 DRUGA RAZINA

Terapija se nastavlja intenziviranjem hiperosmolarne terapije. Postavljaju se nove ciljne vrijednosti plazmatske osmolalnosti i koncentracije Na^+ s ciljem postizanja stabilizacije ICP-a. Bitno je napomenuti da se razine navedenih parametara moraju pratiti svakih 4-6 sati te da daljnje povišenje vrijednosti iznad > 320 mOsmol/kg odnosno 160 mmol/L neće polučiti bolji terapeutski učinak. Uz stabilizaciju ICP-a potrebno je održavati postignute vrijednosti osmolalnosti i koncentracije Na^+ do razrješenja moždanog edema. Uvodi se i sedacija propofolom. Propofol djeluje na način da smanjuje metaboličke potrebe moždanog tkiva i CBF te na taj način snižava ICP i istovremeno smanjuje rizik od nastanka daljnje ishemične ozljede mozga. Primjenjuje se u bolusu u dozi od 1-3 mg/kg, a moguće ga je dalje i kontinuirano primjenjivati infuzijom u maksimalnom protoku od 200 μg/kg/min. Takve maksimalne doze primjenjuju se samo kratkotrajno zbog znatnih nuspojava. Propofol uzrokuje depresiju cirkulacije koju je potrebno korigirati primjenom volumena i vazopresijom za održavanje CPP-a, ali u takvim situacijama treba imati na umu da povišenje CPP povisi i ICP! Kod neuspjeha terapijskih postupaka druge razine potrebno je razmotriti dekompresijsku kirurgiju kao opciju ili prijeći na treću razinu.

5.4 TREĆA RAZINA

Treća razina se sastoji od najagersivnijih metoda liječane s najvećim rizikom od razvoja nuspojava. Nastavlja se sa sedacijom pacijenta uvođenjem u fenobarbitonsku komu. Fenobarbiton se primjenjuje u fazama: prvo se daje bolus 10 mg/kg tokom 30 min-2 h, zatim se primjena nastavlja s 5 mg/kg/h tokom 3 h, a na to se nastavlja doza održavanja 1-4 mg/kg /h tokom 24-96 sati. Doze koje se primjenjuju se titriraju prema ICP-u. Fenobarbiton može uzrokovati znatnu hipotenziju koju je, zbog održavanja CPP-a, potrebno oprezno korigirati vazopresijom. Uz sedaciju pacijenta se hiperventilira i uvodi se u hipotermiju. Hiperventilacija se primjenjuje za postizanje blage do umjerene hipokapnije s $PaCO_2$ 25-35 mmHg. Osnovni princip djelovanja hipokapnije je cerebrovaskularna vazokonstrikcija koja će smajiti cerebralni protok i volumen krvi te na taj način sniziti ICP. Hiperventilacija se

primjenjuje još od 1959. godine i vrlo je učinkovita, iako kratkodjelujuća, terapijska metoda. Preporuke za korištenje hiperventilacije su uglavnom usmjerene na sprječavanje nuspojava kao što je ishemija posredovana vazokostrikcijom i neurotoksičnost posredovana otpuštanjem citokina. Ne treba hiperventilirati pacijenta profilaktički jer hiperventilacija kao takva nema učinka. Ne smije se hiperventilirati pacijenta dulje od 6 sati jer kompenzacijski mehanizmi do tada izreguliraju pH perivskularnog prostora i na taj način ponište terapijski učinak. Ne treba hiperventilirati unutar 24 sata od TBI jer je tada rizik od ishemije najviši. Ne smije se naglo prekidati s hiperventilacijom jer se na taj način povećaje rizik reaktivnog povišenja ICP-a. Konačno, kad se primjenjuje hiperventilacija potrebno je uvesti monitriranje cerebralne oksigenacije, bilo globalno pomoću $SjVO_2$, bilo regionalno pomoću $PbtO_2$ [58].Hipotermija se primjenjuje vanjskim hlađenjem ili pomoću rashlađenih tekućina za infuziju. Potrebno je strogo praćenje tjelesne temperature i njeno održavanje na 32º-35º C jer samo umjerena hipotermija ima željen učinak na smanjenje moždanog metabolizma i potrebe za kisikom, a time autoregulacijom i CBF-a [59].

5.5 DEKOMPRESIJSKA KIRURGIJA

Pojam dekompresijska kirurgija se odnosi na raznovrsne zahvate: postavljanje EVD-a (terapijska i dijagnostička metoda), evakuacija ekstraaksijalne lezije (npr. epiduralni hematom), resekcija intracerebralne lezije, uklanjanje moždanog parenhima te unilateralna ili bilateralna kraniektomija. Kako je postavljanje EVD-a već objašnjeno a teme kao što je evakuacija hematoma i resekcija moždanog parenhima zadiru duboko u neurokirurško etiološko liječenje povišenog ICP u ovom odjeljku ću se zadržati na dekompresijskoj kraniektomiji kao posljednjem i najradikalnijem simptomatskom obliku terapije IH. **Dekompresijska kraniektmija** (DC) je kirurški zahvat kojim se veliki dio lubanje uklanja uz otvaranje dure mater. Ovakav zahvat uklanja rigidne okvire lubanje i na taj način snižava ICP. Sve takve zahvate možemo podijeliti u dvije skupine – primarna i sekundarna. Primarna DC se izvodi kao prva linija terapije u akutnim stanjima koja trenutno ugrožavaju život naglim porastom ICP-a iznad 25-35 mmHg. Najčešća indikacija za ovakav oblik kraniektomije je evakuacija subduralnog hematoma, ali lezija može biti smještena i epiduralno, subarahnoidno, intraparenhimski ili kao kombinacija navedenih. Uklanja se uglavnom fronto-temporo-parijetalni dio lubanje i to najčešće kada nakon evakuacije lezije edematozno moždano tkivo prelazi granice svoda lubanje ili se očekuje nastanak edema nakon kontuzije. Sekundarna DC se izvodi na jednoj od već opisanih razina zbrinjavanja IH. Češće je riječ o DC kao poslijednjoj metodi izbora nakon što su iscrpljene sve druge terapijske opcije. U takvim slučajevima se radi o pacijentima kod kojih ICP iznosi 25-35 mmHg i njima je DC prijeko potrebna za održavanje CPP-a. Rijeđe se takav zahvat izvodi nakon neuspjeha prve ili druge razine mjera i u tom slučaju se DC smatra neuroprotektivnim postupkom, a nije hitno indicirana jer kod takvih pacijenata ICP uglavnom iznosi oko 20 mmHg.

Sekundarna DC se izvodi kao bifrontalna kraniektomija, hemikraniektomija ili obostrana hemikraniektomija [60].

6. ZAKLJUČAK

Cilj ovog rada bio je napraviti cjelovit preged teme povišenog intrakranijskog tlaka, od osnovnih fizioloških postulata s kraja 18. stoljeća do najmodernijih metoda multimodalnog neuromonitoringa. Monro-Kellieva doktrina koja se provlači čitavim radom doista i jest okosnica tematike ICP-a. Objašnjava osnovne fiziološke postavke u regulaciji normalnog ICP-a, svaki joj se etiološki čimbenik može pripisati, kako intrakranijski tako i ekstrakranijski, sve dijagnostičke metode usmjerene su na određivanje poremećaja, a sve terapijske metode na vraćanje ekvilibrija koje doktrina opisuje. Stoga bi svatko tko se želi upoznati s temom ICP-a trebao krenuti s tom jednostavnom rečenicom i onda postepeno izgraditi kompleksnu sliku zbrinjavanja pacijenata s nekim od najkompliciranijih stanja u medicini općenito, što je i ovaj rad pokušao učiniti.

7. ZAHVALE

Na kraju ovog diplomskog rada htio bih se zahvaliti prvenstveno i najviše svojim roditeljima čiji je trud i podrška kroz čitav moj život omogućio između ostalog i pisanje ovog rada. Zatim se želim zahvaliti svojoj mentorici prof. dr. sc. Zdravki Poljaković na vodstvu i strpljenju kroz izradu rada, mojim sestrama Sari i Niki na razumijevanju i podršci te mojoj djevojci Antoniji, na čijem prijenosnom računalu je rad i napisan.

8. REFERENCE

1. Wilson MH.,Monro-Kellie 2.0: The dynamic vascular and venous pathophysiological components of intracranial pressur., J Cereb Blood Flow Metab., 2016., 36(8): 1338-1350.

2. Pickard JD, Czosnyka M., Management of raised intracranial pressure., J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry., 1993., 56: 845-858.

3. Miller JD, Stanek A, Langfitt TW., Concepts of cerebral perfusion pressure and vscular compression during intracranial hypertension., Prog Brain Res., 1972., 35: 411-32.

4. Schoser BG, Riemenschneider N, Hansen HC., The impact of raised intracranial pressure on cerebral venous hemodynamics: a prospective venous transcranial Doppler ultrasonography study., J Neurosurg., 1999., 91(5): 744-9.

5. Cipolla MJ., Control of cerebral blood flow., Morgan & Claypool Life Sciences., 2009., chapter 5.

6. Crisan E, Chawla J., Ventricles of the brain., Medscape., 2016.

7. Brown PD, Davies SL, Speake T, Millar ID., Molecular mechanisms of cerebrospinal fluid production., J. Neurosci., 2004., 129(4): 955 – 968.

8. Sakka L, Chazal J., Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid., Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis., 2011., 128(6): 309-316.

9. Bandyopadhyay S., Pseudotumor cerebri., Arch Neurol., 2001., 58(10): 1699-701.

10. Bruce BB, Kedar S, Van Stavern GP, Monaghan D, Acierno MD, Braswell RA, Preechawat P, Corbett JJ, Newman NJ, Biousse V., Idiopathic intracraial hypertension in men., Neurology., 2009., 72(4): 304-309.

11. Thon OR, Gittinger JW Jr., Medication-Related Pseudotumor Cerebri Syndrome., Semin Ophthalmol., 2017., 32(1): 134-143.

12. Fraser CL, Biousse V, Newman NJ., Minocycline – Induced Fulminant Intracranial Hypertension., Arch Neurol., 2012., 69(8): 1067-1070.

13. Baris MM, Celik AO, Gezer NS, Ada E., Role of mass effect, tumor volume and peritumoral edema volume in differential diagnosis of primary brain tumor and metastasis., Clin Neurol Neurosurg., 2016., 148: 67-71.

14. Esquenazi Y, Lo VP, Lee K., Critical Care Management of Cerebral Edema in Brain Tumors., J Intensive Care Med., 2017., 32(1): 15-24.

15. Rekate HL., Why Would a Spinal Tumor Cause Increased Intracranial Pressure?, J Neuroophthalmol., 2002., 22(3): 197-198.

16. Shmieder K, Keilholz U, Combs S., The Interdisciplinary Management of Brain Metastases., Dtsch Arztebl Int., 2016., 113(24): 415-421.

17. Jagadha V, Deck JHN., Massive cerebral edema associated with meningeoma., Can J Neurol Sci., 1987., 14(1): 55-58.

18. Gitto L, Bolino G, Cina SJ., Sudden Unexpected Death Due to Intracranial Meningeoma: Presentation of Six Fatal Cases, Review of the Literature, and a Discussion of Mechanisms of Death., J Forensic Sci., 2017., 63(3).

19. Bitzer M, Wöckel L, Morgalla M, Keller C, Friese S, Heiss E, Meyermann R, Grote E, Voigt K., Peritumoral brain oedema in intracranial meningeomas., Acta neurochir., 1997., 139(12): 1136-1142.

20. Kim BW, Kim MS, Kim SW, Chang CH, Kim OL., Peritumoral brain edema in meningeomas: correlation of radiologic and pathologic features., J Korean Neurosurg Soc., 2011., 49(1).

21.Yoshikawa TT, Goodman SJ., Brain abscess – Teaching conference., West J Med., 1974., 121: 207-219.

22.Dabdoub CB, Salsa G, Silveira EN, Dabdoub CF., Review of the management of pneumocephalus., Surg Neurol Int., 2015., 6: 155.

23. Liang D, Bhatta S, Gerzanich V, Simard JM., Cytotoxic edema: mechanisms of pathological cell swelling., Neurosurg Focus., 2007., 22(5): E2.

24. Grundlingh J, Dargan PI, El-Zanfaly M, Wood DM., 2,4-Dinitrophenol (DNP): A Weight Loss Agent with Significant Acute Toxicity and Risk of Death., J Med Toxicol., 2011., 7: 205.

25. Li J, Silverberg MA., Hypothermia., Medscape., 2017.

26. Wolf DC., Hepatic Encephalopathy., Medscape., 2017.

27. Rosenberg GA., Ischemic brain edema., Prog Cardiovasc Dis., 1999., 42(3): 209-216.

28. Michinaga S, Koyama Y., Pathogenesis of Brain Edema and Investigation into Anti-Edema Drugs., Int. J. Mol. Sci., 2015., 16: 9949-9975.

29. Kinoshita K., Traumatic brain injury: pathophysiology for neuroocritical care., J Intensive Care. 2016. 4: 29.

30. Heiss JD, Papavassiliou E, Merrill MJ, Nieman L, Knightly JJ, Walbridge S, Edwards NA, Oldfield EH., Mechanism of dexamethasone suppression of brain tumor-associated vascular permeability in rats. Involvement of the glucocorticod receptor and vascular permeabiliti factor., J Clin Invest., 1996., 98(6):1400-1408.

31. Aziz AA, Coleman L, Markoff A, Maixner W., Diffuse choroid plexus hyperplasia: an under-diagnosed cause of hydrocephalus in children?, Pediatr Radiol., 2005., 35(8): 815-8.

32. Iplikcioglu AC, Bek S, Göktuman CA, Bikmaz K, Cosar M., Diffuse villous hyperplasia of choroid plexus., Acta Neurochir., 2006., 148: 691.

33. Wolff JEA, Sajedi M, Brant R, Coppes MJ, Egeler RM., Choroid plexus tumors., Br J Cancer., 2002., 87(10): 1086-1091.

34. Rekate HL, Erwood S, Brodkey JA, Chizeck HJ, Spear T, Ko W, Mntague F., Etiology of ventriculomegaly in choroid plexus papilloma., Pediatr Neurosci., 1985-1986., 12(4-5): 196-201.

35. Trevisi G, Frassanito P, Di Rocco C., Idiopathic cerebrospinal fluid overproduction: case-based reviw of the pathophysiological mechanism implied in the cerebrospinal fluid production., Croat Med J., 2014., 55(4): 377-387.

36. Tubbs RS, Oakes P, Maram IS, Salib C, Loukas M., The foramen of Monro: a review of its anatomy, history, pathology and surgery., Childs Nerv Syst., 2014., 30: 1645-1649.

37. Cinalli G, Spennato P, Nastro A, Alberti F, Trischitta V, Ruggiero C, Mirone G, Cianciulli E., Hydrocephalus in aqueductal stenosis., Childs Nerv Syst., 2011., 27(10): 1621-42.

38. Ishi Y, Asaoka K, Kobayashi H, Motegi H, Sugiyama T, Yokoyama Y, Echizenya S, Itamoto K., Idiopathic fourth ventricle outlet obstruction successfully treated with endoscopic third ventriculostomy: a case report., Springerplus., 2015., 4: 565.

39. Hoi Kwan Mak C, Yuen Lu Y, Kwok Chu Wong G., Review and recommendations on management ofrefractory raised intracranial pressure in aneurismal subarachnoid hemorrhage., Vasc Health Risk Manag., 2013., 9: 353-359.

40. Kamite Y, Akimithu T, Ohta K, Shibata K, Yamamoto M, Takahashi M, Nishi T, Watanabe K, Oozumi T., A case of intracranial arteriovenous malformation presenting with intracranial hypertension., No Shinkei Geka., 1994., 22(5): 485-9.

41. Wardly DE., Inracranial hypertension associated with obstructive sleep apnea: A discussion of potential ethiological factors., Med Hypotheses., 2014., http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2014.10.011

42. Auriel E, Regev K, Korczyn AD., Nonsteroidal anti-inflammatory drugs exposure and the central nervous system., Handb Clin Neurol., 2013., 119: 577-584.

43. Zepeda-Orozco D, Quigley R., Dialysis disequilibrium syndrome., Pediatr Nephrol., 2012., 27(12): 2205-2211.

44. Chang D, Nagamoto G, Smith WE., Benign intracranial hypertension and chronic renal failure., Cleve Clin J Med., 1992., 59(4): 419-22.

45. Al Abdulsalam O, Al Habash A, Malik F, Aldamanhori I., Behçet's disease presenting as intracranial hypertension due to cerebral venous thrombosis., Saudi J Ophthalmo., 2015., 29(1): 81-84.

46. Dave S, Longmmer R, Shah VA, Wall M, Lee AG., Intracranial hypertension in systemic lupus erythematosus., Semin Ophthalmol., 2008., 23(2): 127-33.

47. Sharma D, Makherjee R, Moore P, Cutheberston D., Addison's disease presenting with idiopathic intracranial hypertension in 24-year-old woman: a case report., J Med Case Reports., 2010., 4: 60.

48. Gradisnik P., Hypoparathyroidism Should Always Be Checked in Papilledema., J Neurosci Rural Pract., 2017., 8(3): 329.

49. Sadoughi A, Rybinnik I, Cohen R., Measurement and Management of Increased Intracranial Pressure., Open Crit Care Med J., 2013., 6: 56-65.

50. Smith M., Monitoring Intracranial Pressure in Traumatic Brain Injury., Anest Analg., 2008., 106: 240-8.

51. Larner AJ., False localising signs., J Neurol Neurosurg Psychiatry., 2003., 74(4): 415-8.

52. Xu W, Gerety P, Aleman T, Swanson J,Taylor J., Noninvsive methods of detecting increased intracranial pressure., Childs Nerv Syst., 2016., 32(8): 1371-86.

53. Raboel PH, Bartek Jr. J, Andresen M, Bellander BM, Romner B., Intracranial Pressure Monitoring: Invasive versus Non-Invsive Methods – A Review., Crit Care Res Pract., 2012., doi: 10.1155/2012/950393.

54. Hall A, O'Kane R., The best marker for guiding thr clinical management of patients with raised intracranial pressure – the RAP index or the mean puls amplitude?, Acta neurochir., 2016., 158(10): 1997-2009.

55. Brain Trauma Foundation, Guidelines for Managenent of Severe Traumatic Brain Injury, 4th edition, 2016, http://braintrauma.org/coma/guidelines.

56. Tanseem N, Samaniego EA, Pieper C, Leira EC, Adams HP, Hasan D, Ortega-Gutierrez S., Brain Multimodality Monitoring: A New Tool in Neurocritical Care of Comatose Patients., Crit Care Res Pract., 2017., http://doi.org/10.1155/2017/6097265.

57. Sankhyan N, Vykunta raju KN, Sharma S, Gulati S., Management of Raised Intracranial Pressure., Indian J Pediatr., 2010., 77: 1409-1416.

58. Godoy DA, Seifi A, Garza D, Lubillo-Montenegro S, Murillo-Cabezas., Hyperventilation Therapy for Control of Posttraumatic Intacranial Hypertension., Front Neurol., 2017., 8:250.

59. Stevens RD, Shoykhet M, Cadena R., Emergency Neurological Life Support: Intracranial Hypertension and Herniation., Neurocrit Care., 2015., 23(Suppl 2): S76-S82.

60. Lu XC, Huang BS, Zheng JY, Tao Y, Yu W, Tang LJ, Zhu R, Li S, Li LX., Decompressive craniectomy for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery., Sci. Rep., 2014., 4:7070.

9. ŽIVOTOPIS

Petar Terze rođen je 18.7.1993. godine u Splitu. Nakon završene OŠ „Skalice“ u Splitu upisao je III. gimnaziju u Splitu. Akademske godine 2012./2013. upisao je Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Od stranih jezika govori engleski i talijanski, a španjolski na konverzacijskoj razini. Od izvannastavnih aktivnosti tijekom života se bavio različitim sportovima, najduže judom, atletikom i plivanjem.