

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Dragan Lepur**

**Procjena vrijednosti određivanja CO<sub>2</sub>  
reaktivnosti moždanih arterija  
transkranijalnim Dopplerom u  
infekcijama središnjeg živčanog  
sustava**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2010.**

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

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

**Zahvaljujem se mentoru prof.dr.sc. Brunu Baršiću na dragocjenoj pomoći pri izradi  
ovog rada.**

## **POPIS OZNAKA I KRATICA**

- CNS** - središnji živčani sustav (*engl. Central Nervous System*)
- HEB** - hematoencefalna barijera (*engl. Blood-Brain Barrier*)
- ICH** - intrakranijska hipertenzija (*engl. Intracranial Hypertension*)
- CSF** - cerebrospinalni likvor (*engl. Cerebrospinal Fluid*)
- CBF** - moždani protok krvi (*engl. Cerebral Blood Flow*)
- CBV** - moždani volumen krvi (*engl. Cerebral Blood Volume*)
- ICP** - intrakranijski tlak (*engl. Intracranial Pressure*)
- ONSD**-promjer optičkog živca (*engl. Optic Nerve Sheath Diameter*)
- BFV** - brzina strujanja krvi (*engl. Blood Flow Velocity*)
- MBFV** - srednja brzina strujanja krvi (*engl. Mean Blood Flow Velocity*)
- PI** - indeks pulzabilnosti (*engl. Pulsatility Index*)
- EEG** - elektroencefalogram (*engl. Electroencephalography*)
- BVJ** - bulbus vene jugularis (*engl. Bulb of Jugular Vein*)
- CMRO<sub>2</sub>** - metabolička potreba mozga za kisikom (*engl. Cerebral Metabolic Rate of Oxygen*)
- AjVDO<sub>2</sub>** - arterio-jugularnovenska razlika u količini kisika (*eng. Arteriojugular-Venous Oxygen Difference*)
- AVDO<sub>2</sub>** - arterio-venska razlika u količini kisika (*eng. Arterio-Venous Oxygen Difference*)
- CaO<sub>2</sub>** - sadržaj kisika u arterijskoj krvi (*engl. amount of oxygen in arterial blood*)
- CjO<sub>2</sub>** - sadržaj kisika u jugularnoj veni (*engl. amount of oxygen in jugular vein blood* )
- AVDL** - arterio-venska razlika u koncentraciji laktata (*engl. Arterio-Venous Lactate Difference*)
- LOI** - laktat-kisik indeks (*engl. Lactate-Oxygen Index*)
- CPP** - moždani perfuzijski tlak (*engl. Cerebral Perfusion Pressure*)
- MAP** - srednji arterijski tlak (*engl. Mean Arterial Pressure*)
- PaCO<sub>2</sub>** - parcijalni tlak CO<sub>2</sub> u arterijskoj krvi (*engl. Partial pressure of carbon dioxide in the blood*)
- SjO<sub>2</sub>** - saturacija kisikom krvi iz bulbusa vene jugularis (*engl. Jugular venous oxygen saturation*)
- PbrO<sub>2</sub>** - parcijalni tlak kisika u mozgu (*engl. Brain tissue partial oxygen pressure*)
- TCD** - transkranijjski Doppler (*engl. Transcranial Doppler*)
- MCA** - srednja moždana arterija (*engl. Middle Cerebral Artery*)
- PCA** - stražnja moždana arterija (*engl. Posterior Cerebral Artery*)
- TCDFI** - transkranijjski kolorom kodirani Doppler (*engl. Transcranial color Doppler flow imaging*)
- MRI** - magnetna rezonanca (*engl. Magnetic Resonance Imaging*)
- MRA** - magnetna angiografija (*engl. Magnetic Resonance Angiography*)
- DSA** - digitalna subtrakcijska angiografija (*engl. Digital Subtraction Angiography*)
- GCS** - Glasgow koma skala (*engl. Glasgow Coma Scale*)

**GOS** - Glasgowska skala ishoda (*engl. Glasgow Outcome Scale*)

**CO<sub>2</sub>R** - CO<sub>2</sub> reaktivnost (*engl. CO<sub>2</sub> reactivity*)

**BHI** - apnoički indeks (*engl. Breath-Holding Index*)

**BHI<sub>m</sub>** - srednji apnoički indeks (*engl. Mean Breath-Holding Index*)

**CVVHF** – kontinuirana veno-venska hemofiltracija

## SADRŽAJ

	stranica
<b>1. UVOD</b>	6
1.1. Fiziologija i patofiziologija cerebralne hemodinamike	7
1.2. Jugularna oksimetrija	13
1.3. Liječenje intrakranijske hipertenzije	15
1.4. Transkranijski Doppler (TCD)	18
1.5. CO <sub>2</sub> reaktivnost	21
1.6. Cerebralni cirkulatorni monitoring	22
<b>2. CILJEVI I SVRHA DISERTACIJE</b>	23
<b>3. HIPOTEZE</b>	23
<b>4. TIP ISTRAŽIVANJA</b>	23
<b>5. POŠTIVANJE ETIČKIH NAČELA</b>	23
<b>6. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA</b>	24
<b>7. STATISTIČKA ANALIZA</b>	29
<b>8. REZULTATI</b>	30
<b>9. RASPRAVA</b>	47
<b>10. ZAKLJUČAK</b>	54
<b>11. PRILOG</b>	55
Simptomatski terapijski postupnik u odraslih bolesnika s upalnim bolestima CNS-a	
<b>12. SAŽETAK</b>	62
<b>13. SUMMARY</b>	63
<b>14. LITERATURA</b>	64
<b>15. ŽIVOTOPIS</b>	74

## 1. UVOD

Upalne bolesti središnjeg živčanog sustava (CNS-a) posebno su zanimljive zbog niza razloga. Neovisno da li se radi o virusnim, bakterijskim, gljivičnim ili parazitarnim infekcijama, u pravilu je riječ o teškim bolestima koje neposredno životno ugrožavaju bolesnike ili pak po preboljenju ostavljaju teške neurološke deficite. Imperativ je stoga rana etiološka dijagnoza kako bi se što prije primijenio adekvatni antimikrobni lijek, a što je osnova liječenja.

Odavno je prepoznat međutim značaj suportivne i simptomatske terapije, a koja uporište ima u spoznajama o upalom induciranim poremećajima i sekundarnim oštećenjima. Imunomodulacijsko liječenje tako je prihvaćeno kao sastavni dio terapijskog algoritma u liječenju bakterijskog meningitisa u odraslih te H.influenzae meningitisa u djece (1,2).

Upalom inducirana patofiziološka zbivanja u CNS-u vrlo su kompleksna i obuhvaćaju procese koji iako se zbivaju istovremeno, iz didaktičkih razloga u pravilu se opisuju zasebno. Zajedničkim djelovanjem izazivaju konačno oštećenje neurona odnosno bijele moždane supstance, a što posljedično određuje kliničku prezentaciju bolesti. Glavni problemi, jasno povezani s upalnim zbivanjima su oštećenje hematoencefalne barijere (HEB), edem mozga, intrakranijska hipertenzija (ICH), poremećaji likvorske hidrodinamike, konvulzivna aktivnost, poremećaji moždane cirkulacije (hiperemija, hipoperfuzija/ishemija), gubitak cerebrovaskularne autoregulacije te direktno oštećenje moždanog tkiva upalnim medijatorima odnosno uzročnicima (3,4).

Unatoč ekstenzivnom eksperimentalnom i kliničkom istraživanju još uvijek se ne može govoriti o zadovoljavajućem ukupnom ishodu u takvih bolesnika pa čak niti kod onih liječenih u vrhunskim intenzivnim jedinicama (5-8). Vjerojatni razlozi su kompleksnost intrakranijskih zbivanja, njihova brza dinamika te nemogućnost ili nepoznavanje adekvatnog monitoringa. Nadalje, neiskustvo i nesenzibiliziranost za određene simptome i komplikacije bolesti također imaju neosporan utjecaj na njezin konačni ishod.

Iako se u literaturi uporno ističe važnost rane dijagnoze kao osnovne pretpostavke uspješnog liječenja, malo je vjerojatno da su na tom polju mogući značajniji pomaci. S jedne strane, naravno da nije moguće utjecati na pravodobno javljanje bolesnika liječniku. S druge pak strane, upalne bolesti CNS-a često na samom početku nisu obilježene specifičnim simptomima, opći infektivni sindrom može biti slabo ili nikako izražen i konačno, rutinski laboratorijski nalazi mogu biti potpuno neupadljivi. Poremećaj svijesti ili novonastali neurološki deficit uz febrilitet znak je uznapredovale upalne bolesti CNS-a i u pravilu se tada bolest i dijagnosticira te započinje empirijska antimikrobna terapija. Upravo tada započinje kritično razdoblje koje traje slijedećih nekoliko dana sa zbivanjima koja određuju konačni ishod bolesti. Suportivna i simptomatska terapija u tom periodu od najvećeg su značaja i ako se prikladno primjenjuju bitno utječu na ishod bolesti, naravno uz pretpostavku adekvatne antimikrobne terapije.

## 1.1. FIZIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA CEREBRALNE HEMODINAMIKE

Volumen mozga određen je mehanizmima koji kontroliraju izmjenu tekućine u kapilarama slično drugim organima. Mozak se razlikuje od drugih organa jer posjeduje slabo propusnu i visoko sofisticiranu krvnomoždanu barijeru (HEB) koja je najvažniji regulator moždanog volumena. Za usporedbu, filtracijski koeficijent HEB za vodu iznosi 1  $\mu\text{l}/\text{min}$  dok je u skeletnoj muskulaturi 33  $\mu\text{l}/\text{min}$ , u miokardu 270  $\mu\text{l}/\text{min}$ , a u mezenteriju 1110  $\mu\text{l}/\text{min}$  (9). Osim volumne regulacije moždanog tkiva, fiziološka regulacija cerebrospinalne tekućine (CSF), moždanog protoka krvi (CBF) i moždanog volumena krvi (CBV) određuju intrakranijski tlak (ICP)(Monroe-Kellyeva doktrina). Fiziološka regulacija moždanog volumena određena je slabom propusnošću HEB i osmotskim tlakom dok je hidrostatski kapilarni tlak manje važan. Intaktna HEB skoro je nepropusna za natrij, albumin, manitol i inulin (refleksijski koeficijent=1.0). Transkapilarnim prolaskom vode bez natrija na suprotnoj strani nastaje dilucija te uslijed porasta onkotskog tlaka nastaje prekid daljnjeg transporta vode. Prema tome, jedini način da se inducira transkapilarni pomak vode jest narušavanje balansa između hidrostatskih i osmotskih tlakova. Fiziološki su intrakapilarni hidrostatski tlak i moždani protok krvi (CBF) čvrsto autoregulirani i promjene u sistemskom krvnom tlaku se ne prenose na moždane kapilare (9).

Autoregulacija CBF postiže se pomoću različitih i međusobno neovisnih mehanizama. Iako je mehanička regulacija (o tlaku ovisna) glavni regulatorni mehanizam CBF, i drugi mehanizmi kao što su metabolički (kemoregulacija) i neurogeni uključeni su u taj proces (10). Autonomni živčani sustav ima vrlo mali utjecaj na CBF iako postoje adrenoreceptori u moždanoj vaskulaturi. Ako su ostali regulatorni mehanizmi intaktni onda čak niti kompletna blokada ili destrukcija autonomnih vlakana neće bitno promijeniti CBF (10).

Mehanoregulacija funkcionira sve dok se srednji arterijski tlak (MAP) kreće u granicama od 60 do 150 mmHg. Izvan tih granica dolazi do sloma autoregulatornog mehanizma. Kemoregulatorni mehanizam ( $\text{CO}_2$  reaktivnost) neovisan je o promjenama MAP, a temelji se na promptnoj promjeni moždanog vaskularnog tonusa (arteriola) uslijed promjene  $\text{PaCO}_2$ . Osim  $\text{PaCO}_2$ , značajnu ulogu u kemoregulaciji ima i dušikov monoksid (NO) primjena kojeg može značajno reducirati učinak hiperkapnije odnosno hipokapnije. Točan međusobni odnos  $\text{CO}_2$  i NO još uvijek nije u cijelosti poznat. Također nije poznato da li je njihov učinak na vaskulaturu neurogeno ili endotelno posredovan (10).

U patološkim stanjima (oštećenje HEB) regulacija volumena slična je drugim organima. U takvoj situaciji transport vode određen je razlikama u hidrostatskom i koloidno-osmotskom tlaku između intra- i ekstrakapilarnih prostora. Nadalje, oštećena je autoregulacija CBF-a te intrakapilarni hidrostatski tlak postaje ovisan o sistemskom krvnom tlaku (9). Patofiziološke posljedice infekcija CNS-a uključuju edem mozga, vaskulitis i vazospazam moždanih arterija, povišeni intrakranijski tlak (ICP), sniženi moždani protok krvi (CBF), gubitak autoregulacije CBF, hipoksiju kore mozga i acidozu likvora. Povišeni intrakranijski tlak (normalne vrijednosti se kreću od 2 do 15 mmHg) najčešće je uzrokovan razvojem moždanog edema koji može biti vazogenog, citotoksičnog i/ili intersticijskog podrijetla. Edem mozga dovodi do pada moždanog perfuzijskog tlaka (moždani

perfuzijski tlak=srednji arterijski tlak - intrakranijski tlak; CPP = MAP-ICP) što rezultira hipoksijom, lezijom moždanog tkiva, infarktom i smrću moždanih stanica. Ekscesivni edem u infekciji CNS-a ponaša se kao spaciokompresivni proces i predstavlja potencijalno fatalnu komplikaciju. Kada je moždani perfuzijski tlak smanjen na vrijednosti ispod 40 mmHg, povećani ICP postaje poguban za živčane stanice. Posebno su opasni takozvani "plato valovi" (značajno povišenje ICP u trajanju od jedne do deset minuta u rasponu od 25 do 60 mmHg), a koji mogu biti izazvani aspiracijom sekreta iz dišnih puteva ili drugim neugodnim manipulacijama oko bolesnika, agitacijom bolesnika, bolovima ili pak većim volumenom infuzijskih otopina.

Bolesnici s težim infekcijama CNS-a posebno su izloženi sekundarnim oštećenjima od kojih su najvažniji intrakranijska hipertenzija (ICH) i tkivna hipoperfuzija (11). Hipoperfuzija je najčešće posljedica hipokapnije i sistemske hipotenzije (12). Nadalje, ona može biti, osim terapijskih postupaka (hiperventilacija, antiedematozna terapija) i posljedica suženja arterija uslijed tromboze i vaskulitisa (13-15). Tijekom infekcija CNS-a poremećeno je iskorištavanje dopremljenog kisika tako da dobra perfuzija ne znači nužno i dobru oksigenaciju mozga. Na otežanu ekstrakciju kisika u tzv. "sick-cell" sindromu nije moguće direktno utjecati jer je riječ od subcelularnom poremećaju ali je moguće osigurati optimalan protok krvi kroz mozak.

Sprječavanjem sekundarnih ishemijskih lezija značajno se poboljšava ishod bolesti. Njihovo sprječavanje nije moguće bez pravovremene detekcije hipoperfuzije. Optimalni nadzor takvih bolesnika uključuje mjerenje ICP, srednjeg arterijskog tlaka (MAP), srednje brzine strujanja krvi u velikim moždanim arterijama (MBFV), indeksa pulzatilnosti (PI) i jugularnu oksimetriju (SjO<sub>2</sub>). Najjednostavnija ali i vrlo objektivna metoda indirektnog mjerenja intrakranijskog tlaka jest ultrazvučno mjerenje promjera optičkog živca (ONSD-optic nerve sheath diameter) s visokom vremenskom rezolucijom (16,17).

Kontinuirani EEG i hemodinamski invazivni monitoring tehnički su zahtjevne metode s relativno malom dodatnom koristi za bolesnike. Kontinuirani EEG monitoring ima prvenstveno mjesto u titriranju doze tiopentalu kod uvođenja pacijenta u barbituratnu komu kako bi se registrirala ciljna "burst supresion" aktivnost. Invazivni hemodinamski monitoring (Swan Ganzov kateter) osim hemodinamskih sistemskih parametara omogućava i izračun dostave i potrošnje kisika u mozgu. Vjerodostojni parametri koji odražavaju metabolizam mozga, dostatnost moždane cirkulacije te konačno i utilizaciju kisika u mozgu izvedivi su također iz oksimetrijske analize arterijske i jugularo-venske krvi koje su manje invazivne i tehnički neusporedivo jednostavnije. Terapijski pristup ima za cilj prevenciju sekundarnog inzulta održavanjem adekvatnog moždanog krvnog protoka (CBF) i moždane oksigenacije.

U zdravih osoba CBF određen je metaboličkom potrebom mozga za kisikom (CMRO<sub>2</sub>), a koji se izračunava po formuli:

$$CMRO_2 = A_jVDO_2 \times CBF$$

A<sub>j</sub>VDO<sub>2</sub> (arterio-jugularnovenska razlika u količini kisika) = CaO<sub>2</sub> - C<sub>j</sub>O<sub>2</sub>

normalne vrijednosti A<sub>j</sub>VDO<sub>2</sub> = 4.0 – 9.0 mlO<sub>2</sub>/dl ( 1.9 – 3.9 μmol/ml )

normalne vrijednosti AVDO<sub>2</sub> = 3.5 – 5.5 mlO<sub>2</sub>/dl



Sadržaj kisika u arterijskoj krvi ( $CaO_2$ ) izračunava se po formuli:

$$CaO_2 = [SpO_2 \times 1.34 \times Hb(mg/dl)] + (PaO_2 \times 0.003)$$

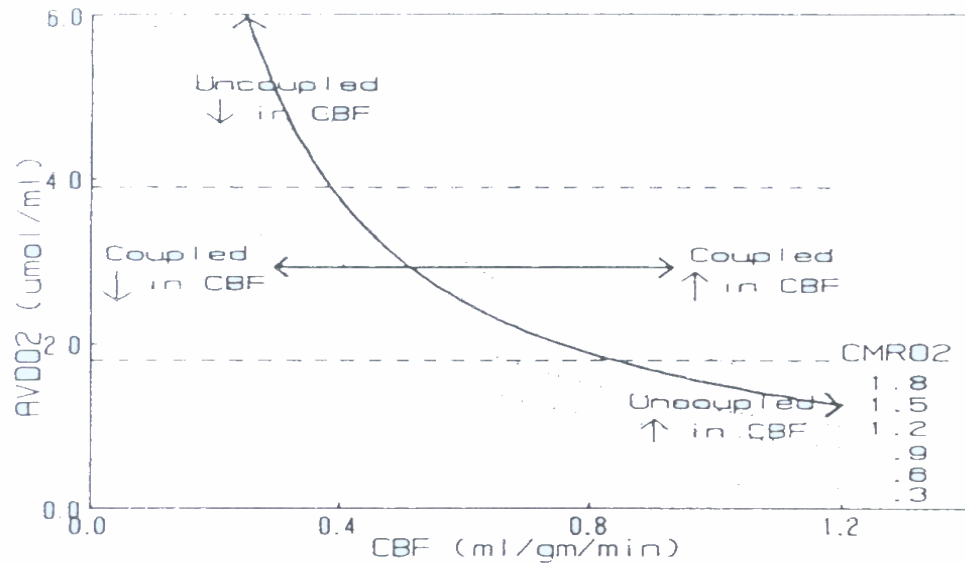
(Referentne vrijednosti za arterijsku krv iznose 16-22 mlO<sub>2</sub>/dl).

Sadržaj kisika u krvi iz bulbosa vene jugularis (BVJ) izračunava se po formuli:

$$CjO_2 = [SjO_2 \times 1.34 \times Hb(mg/dl)] + (PjO_2 \times 0.003)$$

CBF u zdravih mladih osoba mjereno Kety-Schmidtovom tehnikom koristeći N<sub>2</sub>O kao indikator prosječno iznosi 0.5 ml/g/min (oko 700 ml/min) (12). Iste vrijednosti zabilježene su i mjerenjem CBF pomoću Xenon-133 metode uz PaCO<sub>2</sub> 40 mmHg. Lokalni CBF se mijenja ovisno o metaboličkim zahtjevima moždanog tkiva (CMRO<sub>2</sub>). U određenim stanjima kao što su konvulzije, promjene tjelesne temperature ili tijekom opće anestezije, postoji korelacija između CBF i CMRO<sub>2</sub>. Kada se (npr. tijekom anestezije) CMRO<sub>2</sub> smanjuje (prosječna vrijednost u zdravih odraslih osoba iznosi 1.5 μmol/g/min), smanjuje se i CBF. Kada se (npr. u febrilitetu) CMRO<sub>2</sub> poveća, povećava se i CBF. Kako se odnos između CMRO<sub>2</sub> i CBF u fiziološkim stanjima ne mijenja, AjVDO<sub>2</sub> ostaje isti (Slika 1)(12,18,19).

Odnos između CMRO<sub>2</sub> i CBF međutim nije uvijek normalan. Tako na primjer u komatoznih bolesnika s kranio-cerebralnom traumom normalni odnos postoji samo u njih 45% (20). Slična je situacija također i u bolesnika s teškim infekcijama CNS-a. U većine tih bolesnika regulatorni mehanizam CBF je abnormalan te se CBF povećava ili smanjuje neovisno o CMRO<sub>2</sub>. Mjerenje AjVDO<sub>2</sub> služi kao indikator adekvatnosti CBF. Normalne vrijednosti ukazuju na adekvatan CBF, snižene vrijednosti na prekomjeren, a povišene vrijednosti na nedostatan CBF. Kako mozak ekstrahira više kisika nego većina drugih tkiva normalne vrijednosti AjVDO<sub>2</sub> se kreću u rasponu od 1.9 do 3.9 μmol/mL (4.0 - 9.0 mlO<sub>2</sub>/dl) (12). Međutim, da bi koristili AjVDO<sub>2</sub> u procjeni CBF, CMRO<sub>2</sub> bi morao biti konstantan i u očekivanim granicama. Istraživanja su pokazala da je CMRO<sub>2</sub> kod moždanih trauma u pravilu nizak (niži od 0.6 μmol/g/min) u nazočnosti ishemijske lezije.



**SLIKA 1. Povezanost AVDO<sub>2</sub> i CBF-a. Ukoliko je očuvana fiziološka povezanost CMRO<sub>2</sub> i CBF ("coupling") onda se uslijed promjena CMRO<sub>2</sub> mijenja i CBF, a AVDO<sub>2</sub> ostaje nepromijenjen. U slučaju da se CMRO<sub>2</sub> ne mijenja, onda promjene AVDO<sub>2</sub> odražavaju promjene CBF. [Robertson CS i sur. (12)]**

U bolesnika pak s bakterijskim meningitisom nalazi se varijabilni CBF te snižene vrijednosti A<sub>j</sub>VDO<sub>2</sub> (slabija ekstrakcija kisika) i nizak CMRO<sub>2</sub> (12). U takvim slučajevima potreban je marker koji će ukazati na promjenu CMRO<sub>2</sub>. Karakteristično je povišena koncentracija laktata u bulbusu vene jugularis (BVJ) što pouzdano govori u prilog moždane ishemije i pomaka CMRO<sub>2</sub> izvan očekivanih granica (11,15). Izračunavanjem arteriovenske razlike u koncentraciji laktata (AVDL) i laktat-kisik indeksa (LOI = - AVDL/A<sub>j</sub>VDO<sub>2</sub>) dobija se osjetljiviji indikator moždane ishemije (normalna vrijednost < 0.03). LOI veći od 0.08 ukazuje na sigurnu cerebralnu hipoperfuziju (11,18).

Iako globalni CBF često nije značajnije promijenjen, regionalne su abnormalnosti CBF-a česte u bolesnika s bakterijskim meningitisom. Najčešće je reducirana perfuzija frontalnog i parijetalnog korteksa te bazalnih ganglija. Kratkotrajna hiperventilacija značajno smanjuje globalni CBF ali ne pojačava razlike u distribuciji krvi (21,22). Slične hemodinamske promjene viđaju se i kod težih virusnih meningoencefalitisa. U pravilu se kod svih upalnih bolesti CNS-a prvih dana bolesti registrira hiperemija.

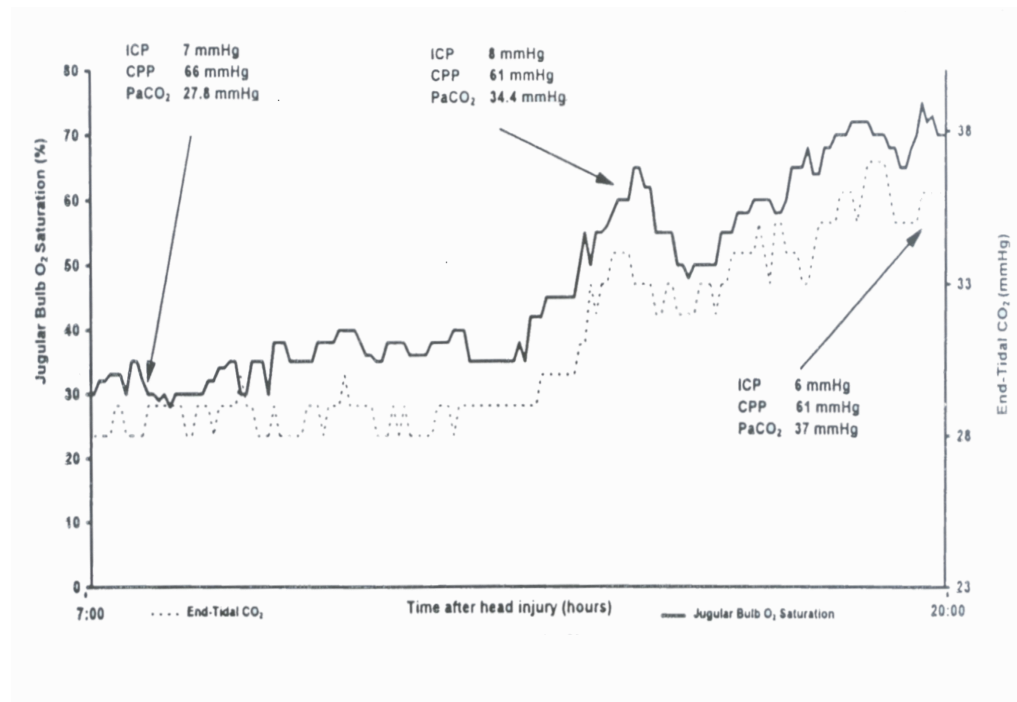
Autoregulacija CBF se postiže promjenom moždane vaskularne rezistencije uslijed promjene u promjeru prekapilarnih arteriola. Ona podrazumijeva održavanje stalnog i adekvatnog moždanog protoka neovisno o oscilacijama arterijskog tlaka. Autoregulacija nije neiscrpna, a poznato je da dolazi do njenog sloma pri traumatskim, upalnim i ishemičnim lezijama mozga te pri izrazitom padu

moždano perfuzijskog tlaka ( $CPP = MAP - ICP$ ) kada je on niži od 40 mmHg. Zbog toga je CPP nužno održavati iznad 70 mmHg. U bolesnika s bakterijskim meningitisom oslabljena je autoregulacija CBF rano na početku bolesti. Kako dolazi do oporavka tako i moždana vaskulatura ponovno uspijeva održavati konstantan protok krvi bez obzira na varijacije u MAP (23). Na oporavak autoregulacije u bakterijskom meningitisu, prema eksperimentalnim studijama, pozitivno utječe primjena ibuprofena, kortikosteroida i N- $\Omega$ -nitro-L-arginina (inhibitor NO-sintetaze)(24). Vjerojatno i takvo djelovanje deksametazona dijelom pridonosi boljem ishodu gnojnih meningitisa u odraslih (1).

Moždane arterije osjetljive su na promjene  $PaCO_2$  ( $CO_2$  reaktivnost). Taj mehanizam posredovan je promjenama ekstracelularnog pH, a ne direktnim učinkom  $CO_2$  (25). Uslijed porasta  $PaCO_2$  (hiperkapnija) nastaje tkivna acidoza koja uzrokuje vazodilataciju i smanjenje vaskularne rezistencije. Povećava se CBF i volumen intrakranijske krvi. Hipokapnija pak inducira vazokonstrikciju, smanjuje se CBF i volumen intrakranijske krvi. Smanjuje se posljedično i intrakranijski tlak (ICP). To je osnova primjene hiperventilacije u liječenju povišenog ICP. Nužna je međutim održana  $CO_2$  reaktivnost kako bi se postigao spomenuti učinak hiperventilacijom. Isto vrijedi i za primjenu barbiturata kojima se ne može postići sniženje CBF ukoliko je  $CO_2$  reaktivnost reducirana (26). U suprotnosti s tim su rezultati kliničkog istraživanja koji ukazuju na oporavak autoregulacije CBF tijekom hiperventilacije u gnojnih meningitisa (27).  $CO_2$  reaktivnost glavni je prediktor kliničkog ishoda u bolesnika s traumom mozga (28). Njegov značaj u predviđanju ishoda bolesnika s CNS infekcijama međutim nije poznat.

Potrebna je prema tome selektivna primjena hiperventilacije uz praćenje CBF ili saturacije kisikom krvi iz bulbusa vene jugularis ( $SjO_2$ ) (29). Učinak HV na cerebralnu hemodinamiku može se jasno vidjeti pomoću transkranijskog Dopplera (TCD), tim više što srednja brzina strujanja krvi (MBFV) vrlo dobro korelira s CBF ukoliko je on nizak (30). I  $SjO_2$  također (pogotovo desaturacija) dobro korelira s hipoperfuzijom nastalom uslijed hiperventilacije (Slika 2)(31).

Postavljanje katetera u bulbus vene jugularis (BVJ) nudi mogućnost intermitentnog odnosno kontinuiranog mjerenja saturacije krvi kisikom ( $SjO_2$ ) i mogućnost izračunavanja arteriovenske razlike u količini kisika ( $AjVDO_2$ ). Postoji međutim mogućnost tehničkih i metodoloških grešaka (moguće je previdjeti ishemiju) te se kao izolirana metoda procjene CBF ne može koristiti s velikom sigurnošću. Preporuča se stoga izračunavanje i praćenje već spomenutog laktat-kisik indeksa (LOI) kao osjetljivijeg indikatora hipoperfuzije (12,18). Egzaktnija procjena moždane perfuzije i oksigenacije moguća je invazivnim, lokalnim mjerenjem parcijalnog tlaka kisika u mozgu ( $PbrO_2$ ) polarografskom Clarkovom elektrodom. Iako se radi o "lokalnoj" metodi, rezultati ipak mogu govoriti o globalnoj moždanoj oksigenaciji kada se elektroda pozicionira u neoštećeni dio mozga (obično u frontalnu regiju kontralateralno od glavne lezije) (20). Takva invazivna metoda nije međutim primjenjiva u infektoloških bolesnika.

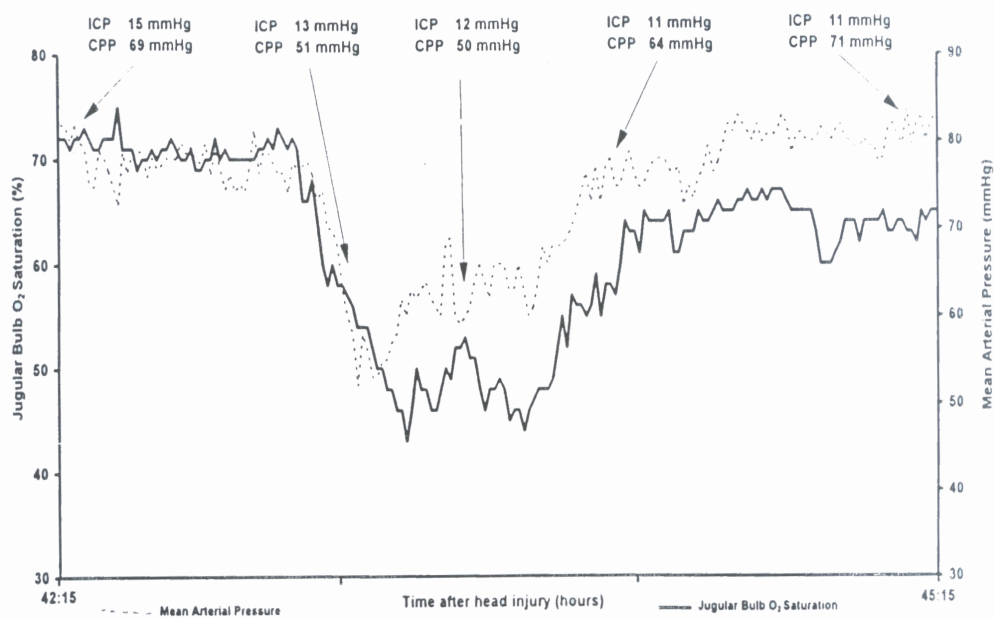


**SLIKA 2.** Sniženje  $SjO_2$  zbog hipokapnije inducirane hiperventilacijom – moždana hipoperfuzija. Normalizacijom  $PaCO_2$  uspostavlja se normalna moždana perfuzija ( $SjO_2$  u granicama normale) [Lewis SB i sur. (31)].

## 1.2. JUGULARNA OKSIMetriJA

Najveći dio venske krvi iz mozga drenira se putem sigmoidnih sinusa u bulbus vene jugularis (BVJ). Neznatni dio, i to u uspravnom stavu, drenira se putem vertebralnog venskog plexusa. Saturacija krvi u BVJ ( $SjO_2$ ) ovisna je o CBF,  $SpO_2$  i  $CMRO_2$ . Kako je koncentracija hemoglobina praktički ista u arterijskoj i venskoj krvi, a količina otopljenog kisika neznatna, uočljivo je kako se  $CaO_2$  mijenja ovisno o  $SpO_2$ . Prema tome,  $SjO_2$  je funkcija  $SpO_2$ ,  $CMRO_2$  i CBF-a. Normalne vrijednosti  $SjO_2$  kreću se od 55% do 75% (11).

U normalnim okolnostima ako se snizi dostava kisika raste ekstrakcija kisika u mozgu te se  $SjO_2$  snižava. U takvoj situaciji CBF se povećava kompenzatornim regulatornim mehanizmom koji je često neučinkovit ili potpuno odsutan u teškim infekcijama CNS-a odnosno traumatiziranom mozgu. Niska  $SjO_2$  može biti posljedica povećane ekstrakcije kisika uslijed sistemske arterijske hipoksemije, niskog CBF zbog hipotenzije, vazospazma, hipokapnije ili pak intrakranijske hipertenzije s reduciranim CPP ispod 70 mmHg (Slika 3)(31). Febrilitet i konvulzije također snižavaju  $SjO_2$  radi povećanja  $CMRO_2$ . Povećanje  $SjO_2$  može biti posljedica pak hiperemije ili oslabljene ekstrakcije kisika, ekstremne intrakranijske hipertenzije s vrlo niskim CPP (preterminalni događaj) ili hiperemije uslijed hiperkapnije.  $SjO_2$  praktičan je parametar iz više razloga. On ipak u većini slučajeva daje točnu informaciju o cerebralnom cirkulatornom statusu te se prema tome može koristiti na primjer tijekom hiperventilacije kako bi se odredio ishemijski prag hipokapnije (nije u svih bolesnika isti). Prema tome, hiperventilacija je apsolutna indikacija za  $SjO_2$  monitoring (32). Ako se hiperventilacija ipak provodi bez mjerenja  $SjO_2$ , onda  $PaCO_2$  ne smije biti niži od 30 mmHg (33). Međutim, čak i tada postoji mogućnost ishemijskog infarkta u nekih bolesnika (pogotovo ako imaju značajnu stenozu karotida) jer hiperventilacija snižava  $PbrO_2$  čak i kad  $PaCO_2$  nije reduciran (29). Hiperoksija se može koristiti u svrhu održavanja globalne oksigenacije tijekom HV kako bi se omogućila maksimalna hipokapnija (34). Međutim, hiperoksijom se ne može poboljšati dostava kisika moždanom tkivu ukoliko se CBF hiperventilacijom reducira na 30% (eksperimentalni animalni model)(35).



**SLIKA 3.** Moždana hipoperfuzija zbog arterijske hipotenzije povezana sa sniženjem  $SjO_2$  [Lewis SB i sur. (31)]

### 1.3. LIJEČENJE INTRAKRANIJSKE HIPERTENZIJE

Tri su aktualne konzervativne terapijske koncepcije u liječenju intrakranijske hipertenzije i sve se odnose prvenstveno na kranio cerebralnu traumu. Prihvaćenog terapijskog algoritma za simptomatsko liječenje infekcija CNS-a nema.

Prva je koncepcija fokusirana na redukciju intrakranijskog tlaka ("ICP-targeted") i uključuje postupke kao što su kontrolirana hiperventilacija (HV), osmoterapija [primjena osmotski aktivnih tvari kao što su sorbitol, glicerol, manitol, hipertonične (1.6–23.4%) otopine NaCl] i visoke doze barbiturata (36,37,38).

Druga koncepcija fokusirana je na cerebralni perfuzijski tlak i cerebralni protok krvi ("CPP and CBF-targeted") i uključuje farmakološki inducirano povećanje CPP kako bi se povećao CBF (39,40).

Treća kategorija postupaka za liječenje intrakranijske hipertenzije ili takozvani "Lundov koncept" bazira se na volumnoj regulaciji intrakranijskih odjeljaka ("volume-targeted"). Osnovni principi Lundovog koncepta su smanjenje stresa i moždanog metabolizma, smanjenje kapilarnog hidrostatskog tlaka, smanjenje moždanog volumena krvi te održavanje koloidno-osmotskog tlaka (održavanje albumina i hemoglobina u granicama normale) (9). Smanjenje stresa i moždanog metabolizma postiže se upotrebom sedativa i niskih doza tiopentala. Tiopental također snižava intrakrapilarni hidrostatski tlak te intrakranijski volumen krvi. Prema Lundovom konceptu dihidroergotamin, selektivni venski vazokonstriktor primjenjuje se samo ako su drugi postupci neučinkoviti i to u najmanjim potrebnim dozama kroz maksimalno pet dana.

Od kirurških mogućnosti za liječenje refrakterne intrakranijske hipertenzije u obzir dolaze vanjska likvorska drenaža (EDV) te kao krajnja mjera dekompresivna bifrontalna kraniektomija (Kjellberg-Prieto)(41). Kirurški zahvati uvijek moraju biti kombinirani s konzervativnim postupcima kako bi se izbjegao kolaps ventrikula odnosno jaki edem mozga nakon nagle dekompresije.

Od lijekova koji snižavaju permeabilnost hematoencefalne barijere na raspolaganju stoje kortikosteroidi (deksametazon) te prostaciklin.

Hipotermija, iako etabliрана metoda u različitim kliničkim situacijama nije primjenjivana rutinski u liječenju bolesnika s upalnim bolestima CNS-a (42,43,44). Hipotermija je u kliničkoj upotrebi već 60 godina. U današnje vrijeme najčešće se primjenjuje s nedvojbenom koristi u postreanimacijskom periodu nakon kardijalnog aresta, kod novorođenačke hipoksijsko-ishemijske encefalopatije, kranio cerebralne traume, traume leđne moždine, ishemijskog cerebrovaskularnog infarkta, hepatalne encefalopatije te u kardijalnoj kirurgiji tijekom zahvata koji zahtijevaju cirkulatorni zastoj i kardijalno premoštenje (43). Hlađenje na 32-34°C u trajanju od dva ili više dana općenito je sigurno i nije povezano s klinički značajnim nuspojavama. Hipotermija nedvojbeno snižava moždani metabolizam, smanjuje edem mozga ali ima i anti-inflamatorni učinak (43).

Snižena tjelesna temperatura rezultira smanjenjem stvaranja toksičnih radikala kisika, dušikovog monoksida, inhibira neuroekscitatornu kaskadu, snižava koncentraciju proinflamatornih citokina, stabilizira krvno-moždanu barijeru, snižava intrakranijski tlak i reducira neuralnu apoptozu (45-49). Povrh svega, njezin učinak nije ovisan o CO<sub>2</sub> reaktivnosti kao većina spomenutih

postupaka i lijekova. Osim u animalnim eksperimentalnim modelima, hipotermija u bolesnika s upalnim bolestima CNS-a primijenjena je ekstremno rijetko i to jedino u slučaju refrakterne intrakranijske hipertenzije (50,51).

Primjena manitola smanjuje intrakranijski tlak ako postoji edem mozga i time poboljšava perfuziju mozga. Pretpostavlja se da manitol ima i drugih djelovanja (npr. da djeluje kao "čistač" hidroksi radikala) (52). Nadalje, smanjenjem intersticijskog moždanog edema manitol bi trebao poboljšati i ekstrakciju kisika u mozgu zbog smanjenja difuzijske udaljenosti (Fickov prvi zakon o difuziji)(35). Međutim, vlastiti nepublicirani preliminarni rezultati ispitivanja ekstrakcije kisika u mozgu nakon primjene manitola to ne potvrđuju vjerojatno zbog sniženog moždanog metabolizma ili nesposobnosti ekstrakcije. Cilj osmoterapije postizanje je serumske osmolalnosti u rasponu od 300 do 320 mOsm/l iako niti više vrijednosti nisu jasno povezane sa značajnijim nuspojavama (36). Valja ipak voditi računa o efektivnoj osmolalnosti odnosno tonicitetu plazme, a na koji glavni učinak ima koncentracija natrija. Koncentracija natrija u serumu ne bi smjela prelaziti vrijednosti od 153 mmol/l (41).

Učinak manitola je jače izražen ako je povišenje ICP zbog edema mozga veće. Efekt manitola, kao i drugih osmotski aktivnih tvari približno je jednak, no djelovanje glicerola čini se da traje duže. Najveći broj iskustava u primjeni manitola potječe od neurokirurških pacijenata (kranio-cerebralne traume, intracerebralna krvarenja, cerebrovaskularni inzulti) odnosno iz eksperimenata na životinjama (53-56). Hipertonična 23.4% otopina NaCl primijenjena u bolusima efikasnije snižava ICP nego kontinuirana infuzija 1.6% otopine NaCl (41).

U urgentnim situacijama brza redukcija CBV pa prema tome i ICP, može se postići hiperventilacijom (HV). Hiperventilacijom inducirana hipokapnija uzrokuje smanjenje periferne i povećanje moždane vaskularne rezistencije. Takav učinak na sistemsku cirkulaciju atenuiran je međutim u zdravih osoba zahvaljujući barorefleksima (10). Hipokapnija izaziva konstrikciju prekapilarnih arteriola koja je ipak tranzitorna unatoč održanoj hipokapniji. Kod najtežih bolesnika HV ima slab ili nikakav učinak na CBF i CBV zbog reducirane CO<sub>2</sub> vazoreaktivnosti, a zbog teško oštećene HEB primjena manitola u takvih bolesnika može rezultirati paradoksnim pogoršanjem edema mozga.

Vazokonstrikcija i redukcija CBF može biti održana redukcijom moždanog metabolizma barbituratima ali opet samo kod bolesnika s održanom CO<sub>2</sub> reaktivnošću (9,26,57). Osim toga, u bolesnika s izrazito niskim cerebralnim metabolizmom (CMRO<sub>2</sub>) nije za očekivati korist od primjene barbiturata zbog izazivanja sistemske hipotenzije koja može dodatno pogoršati moždanu perfuziju ukoliko je autoregulacija CBF narušena (58).

Kako se smanjenje ICP opisanim metodama postiže na račun CBF, rezultat može biti neželjena moždana ishemija (21,29). Opisane su ishemijske epizode čak i pri tzv. umjerenoj hiperventilaciji gdje PaCO<sub>2</sub> nije bio ispod 30 mmHg (29). Važno je naglasiti kako se hiperventilacija (HV) donedavno provodila rutinski u mnogim centrima (83% centara u USA te 89% centara u UK i Irskoj), a u čak 57% centara cilj HV bio je smanjenje PaCO<sub>2</sub> ispod 30 mmHg (59,60). Idealni lijek trebao bi imati selektivni vazokonstriktivni učinak na vene u kojima se nalazi 70% intrakranijske krvi. Jedini venski vazokonstriktor, dihidroergotamin (DHE), još uvijek se rutinski ne primjenjuje



zbog čestih nuspojava (9). Trenutno je prvi izbor u liječenju povišenog ICP prema Lundovom konceptu kontinuirana infuzija malim dozama tiopentala (0.5-3.0 mg/kg/h). (9).

#### 1.4. TRANSKRANIJSKI DOPPLER (TCD)

Transkranijski Doppler kao metoda procjene moždane cirkulacije u kliničkoj upotrebi je od 1982. godine (61). Prednost TCD-a jest u njegovoj mogućnosti opetovanog i kontinuiranog mjerenja brzina strujanja krvi (BFV) u moždanim arterijama uz krevet bolesnika. U odnosu na druge dijagnostičke metode koje se koriste u procjeni cerebralne cirkulacije, visoke je vremenske razlučivosti. Danas je TCD etablirana metoda u dijagnostici ishemijske cerebrovaskularne bolesti, detekciji moždanih mikroembolusa, paradoksnih embolija u mladih osoba, vazospazma, vaskulitisa, detekciji povišenog intrakranijskog tlaka, utvrđivanju moždanog cirkulatornog aresta, ispitivanju CO<sub>2</sub> reaktivnosti itd. (58,62,63). U procjeni moždanog hemodinamskog statusa ima dakle značajnu ulogu. Glavni parametri na temelju kojih se nalaz interpretira jesu srednje brzine strujanja krvi (MBFV) te indeks pulzabilnosti (PI). Nažalost, osnovni preduvjet za prikaz arterija jest tzv. akustični "prozor" koji ne postoji u svih bolesnika. Nadalje, točna interpretacija ovisi i o poznavanju crvene krvne slike, PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub> i krvnog tlaka.

Povišenje ICP ili sniženje MAP izaziva sniženje CPP radi čega dolazi do sniženja MBFV, pogotovo na račun brzina u dijastoli. Povećava se sistoličko-dijastolička razlika u brzinama što se očituje povišenjem indeksa pulzabilnosti ( $PI = S - D / M$ ). U situaciji kada je ICP ekstremno povišen i kad premašuje vrijednosti dijastoličkog tlaka mijenja se smjer protoka tijekom dijastole (otklon od osnovne linije postaje negativan). Ekstremno je tada povišen i PI (normalno < 1.2). PI korelira s CPP znatno bolje nego MBFV. Inverzna korelacija PI i CPP je osobito izražena u rasponu CPP od 20 do 70 mmHg (30). Korelacija PI i CPP ista je neovisno o tome da li se radi o fokalnoj ili difuznoj leziji odnosno bez obzira da li je sniženje CPP posljedica povišenog ICP ili sniženja MAP (30). Kad povišenje ICP ne utječe na pad CPP, ne vidi se niti bitnijih promjena u MBFV odnosno PI. Eksperimentalne i kliničke studije pokazale su da MBFV korelira s CBF samo kada je CBF nizak. Kliničke studije pokazale su da se MBFV i PI značajno mijenjaju tek pri vrlo povišenom ICP uz normalan MAP ili pri vrlo niskom MAP uz normalan ICP (30). Prema tome, treba biti oprezan pri interpretaciji nalaza TCD jer normalan nalaz MBFV i PI ne znači da ICP nije povišen niti da je CPP potpuno adekvatan. TCD može dakle biti koristan pri procjeni CPP, međutim osim njega potreban je i S<sub>j</sub>O<sub>2</sub> monitoring.

Njihova kombinacija omogućuje razlikovanje apsolutne i relativne hiperemije. Upotrebom jugularne oksimetrije i TCD mogu se razlučiti tri grupe intrakranijski normotenzivnih bolesnika: grupa s normalnim A<sub>j</sub>VDO<sub>2</sub> (4-9 ml/dl), grupa s niskim A<sub>j</sub>VDO<sub>2</sub> (< 4 ml/dl) i normalnim MBFV (<100 cm/sec) te grupa s niskim A<sub>j</sub>VDO<sub>2</sub> i visokim MBFV (> 100 cm/sec). Ako u prvih dođe do povišenja ICP uslijedit će sniženje MBFV, povišenje PI, sniženje S<sub>j</sub>O<sub>2</sub> i porast A<sub>j</sub>VDO<sub>2</sub>. Isti obrazac ponovit će se i u skupini s niskim A<sub>j</sub>VDO<sub>2</sub> i normalnim MBFV (relativna hiperemija). U trećoj, prognostički najlošijoj skupini, porast ICP rezultirat će međutim s porastom S<sub>j</sub>O<sub>2</sub>, još većim sniženjem A<sub>j</sub>VDO<sub>2</sub> i sniženjem MBFV dok će PI ostati isti. Radi se o apsolutnoj hiperemiji, tzv. "luksuznoj perfuziji" koja je posljedica gubitka autoregulacije (21). TCD može biti koristan u dijagnostici upalnih suženja velikih moždanih arterija neovisno o tome da li postoji klinički odnosno neuroradiološki ekvivalent. Posebno se to odnosi na tuberkulozni i kriptokokni meningoencefalitis u kojih su vaskulitisi češći

nego na primjer u bakterijskih meningitisa. Promjene koje se mogu uočiti su različite, ovisno o stupnju stenoze te o mjestu insonacije (64). Za detekciju stenoze TCD-om, ona mora iznositi više od 50% lumena arterije (62). Nedvojbni dokaz upalnog suženja pruža transkranijaska kolorom kodirana Doppler ultrasonografija (TCDFI), MR-angiografija (MRA) ili digitalna subtrakcijska angiografija (DSA)(65).

TCD detektira promjene u cerebralnoj vaskulaturi prvenstveno promjenama MBFV u velikim moždanim arterijama. Regionalni perfuzijski defekti ovom metodom ne mogu biti prepoznati (66). Izlišne su prema tome statističke analize koje povezuju MBFV i PI s različitim kliničkim i laboratorijskim parametrima kao što je na primjer pleocitoza (67,68).

Nedvojbni je povoljan učinak manitola u slučaju intrakranijske hipertenzije. Učinak manitola može se lako objektivizirati pomoću TCD-a, te još bolje jer je osjetljiviji, mjerenjem ONSD-a. Manitol snižava ICP što se očituje porastom prethodno sniženih MBFV i snižavanjem povišenog PI, odnosno normalizacijom nalaza (69). Što je ICP veći to je učinak manitola jače izražen. Jači i duži učinak ima i primjena većeg volumena manitola (250 ml prema 125 ml). On ipak i u najboljem slučaju ne traje duže od 60 minuta. Djelovanje manitola valja pripisati dijelom sniženju intrakranijskog tlaka (osmotskom efektu), a dijelom poboljšanju reoloških svojstava (smanjuje viskoznost) krvi.

Intrakranijski tlak moguće je dakle indirektno pratiti transkranijaskim Dopplerom. U slučaju povišenog ICP snižena je srednja brzina strujanja krvi [normalno  $62 \pm 12$  cm/s u srednjoj cerebralnoj arteriji (MCA)] u cerebralnim arterijama uz vrijednosti indeksa pulzatilnosti veće od 1,2 (normalno  $0,71 \pm 0,1$ ) (54,69). Indeks pulzatilnosti relativna je mjera diastoličke brzine strujanja krvi. Sistolička brzina strujanja krvi ovisi o cerebralnom perfuzijskom tlaku, a diastolička o periferno cerebralnoj rezistenciji koja je pak određena promjerom arteriola i intrakranijskim tlakom. Prema tome, PI u izvjesnoj mjeri korelira s promjenama u mikrovaskulaturi. Između P.I. i ICP postoji pozitivna eksponencijalna korelacija (za svaki mmHg ICP P.I. se mijenja za 2,4%)(70).

Dosadašnja primjena TCD u infekcijama CNS-a uglavnom ukazuje na nekoliko promjena. U ranoj fazi bakterijskog meningitisa teško je oštećena autoregulacija. U prvih tri do pet dana bilježe se povišene MBFV, a razlog je prema nekim istraživanjima vazospazam odnosno vaskulitis, a ne hiperemija (65,70-72). Bolesnici s visokim MBFV imaju značajno veće koncentracije proupalnih citokina (IL-1, IL-6) u likvoru, veću pleocitozu i nepovoljniji ishod (68,72,73). Takve promjene najčešće su uočene u pneumokoknom meningitisu (77%) (74). U slučaju povišenog ICP smanjuje se MBFV uz porast P.I. što rezultira smanjenim CBF i ishemijom. Hemodinamske promjene u stražnoj cerebralnoj cirkulaciji (ACP) manje su izražene i klinički se bolje toleriraju (75). U virusnim infekcijama CNS-a različito se opisuju promjene u MBFV (74,76,77). Utvrđena je pozitivna korelacija Glasgow Coma Score (GCS) s MBFV i negativna korelacija s P.I. (posljedica povišenog ICP) (76). Danas manitol rutinski primjenjujemo u bolesnika s bakterijskim meningitisom i svim težim virusnim meningoencefalitisima, a učestalost i trajanje primjene ovise više o subjektivnoj kliničkoj prosudbi nego o objektivnim parametrima. Učinak manitola na intrakranijski tlak u neurokirurških bolesnika prilično je dobro dokumentiran te je kratkotrajna korist za bolesnike nedvojbena. Kontroverzna je međutim njegova dugotrajnija upotreba. Recentna istraživanja

ukazuju na neučinkovitost manitola nakon 60 do 72 sata njegove primjene, a što korelira s povišenjem osmolalnosti cerebrospinalnog likvora (78). Zbog toga se preporuča kratkotrajna primjena uz postupno smanjivanje doze manitola.

Do sada nije evaluirana dinamika i trajanje učinka manitola na intrakranijski tlak u bolesnika s infekcijama CNS-a. Neinvazivni monitoring ultrazvukom prikladan je, te dovoljno osjetljiv za prosuđivanje efekta manitola i omogućuje pravilniju primjenu manitola.

## 1.5. CO<sub>2</sub> REAKTIVNOST (CO<sub>2</sub>R)

Moždane arteriole na hiperkapniju reagiraju dilatacijom, a na hipokapniju konstrikcijom (CO<sub>2</sub> reaktivnost)(25). Na taj način se u slučaju pada perfuzijskog tlaka osigurava dostatan protok krvi. Promjene u promjeru arteriola rezultiraju promjenama u brzini strujanja krvi koje se mogu lako registrirati TCD-om (79). U zdravih osoba reakcija je promptna (8-13 sekundi), a vazodilatatorni raspon izmjerenih MBFV u krajnjim vrijednostima postignutog PaCO<sub>2</sub> iznosi do 85% (vazoreaktivnost) (80). Između promjena PaCO<sub>2</sub> (u rasponu od 20 do 60 mmHg) i MBFV odnosno CBF postoji linearna korelacija. Tako promjena PaCO<sub>2</sub> za svaki mmHg rezultira promjenom MBFV za 2.9% , a MPK za 3% (21,81). Iako se apsolutne vrijednosti MBFV ne mogu koristiti kao indikator CBF, njihove promjene tijekom inducirane hipokapnije odnosno hiperkapnije odlično koreliraju s promjenama CBF (21,82).

CO<sub>2</sub> reaktivnost mjeri se nakon izazivanja hipokapnije odnosno hiperkapnije hiperventilacijom, zadržavanjem daha (engl. "breath-holding"-BH) ili udisanjem 5% CO<sub>2</sub> (79). Normalne vrijednosti BHI u hrvatskoj populaciji kreću se od 1,03 do 1,65 (360 ispitanika u dobi od 67±12 godina) (83). Ne postoji značajna razlika BHI s obzirom na dob. Trajanje apnoje također ne utječe na izračunati indeks (64).

Hiperkapnija se može inducirati i intravenskom primjenom acetazolamida. Acetazolamid inhibira aktivnost karboanhidraze što rezultira povećanjem koncentracije CO<sub>2</sub> u krvi (84).

Korelacija između CBF i CO<sub>2</sub> može međutim biti netočna zbog hemodinamskih promjena (utjecaj na udarni volumen) i simpatovagalnog disbalansa uslijed hiperventilacije odnosno apnoje. Također se netočni rezultati mogu dobiti i zbog stresom inducirano otpuštanja kateholamina (63).

CO<sub>2</sub> reaktivnost može se koristiti u svrhu predikcije ishoda kod bolesnika s traumom mozga, kao vodič tijekom terapijske hiperventilacije, u svrhu razlikovanja vazospazma od hiperemije, za procjenu eventualne koristi od barbiturata i osmoterapije te za procjenu rizika od cerebralne ishemije u bolesnika s okluzivnom karotidnom bolešću (85-91). Poznato je da je CO<sub>2</sub> reaktivnost (CO<sub>2</sub>R) reducirana distalno od stenoziranih arterija što može poslužiti u dijagnostici asimptomatskih stenoza karotidnih arterija (79,92).

CO<sub>2</sub> reaktivnost istraživana je klinički i eksperimentalno zbog pretpostavke kako poremećaj moždane autoregulacije u septičkim stanjima uzrokuje hipoperfuziju i barem dijelom doprinosi nastanku septičke encefalopatije (93-95). Recentno kliničko istraživanje odbacilo je međutim hipotezu o reduciranoj CO<sub>2</sub> reaktivnosti kao mogućem patofiziološkom mehanizmu poremećaja svijesti u bolesnika sa septičkom encefalopatijom (96).

## 1.6. CEREBRALNI CIRKULATORNI MONITORING

Vrlo su sporadična i nesistematska istraživanja moždane cirkulacije u bolesnika s infekcijama CNS-a. S obzirom na stereotipnu reakciju moždane vaskulature na različite inzulte naročito su upotrebljivi rezultati i iskustva iz liječenja neurokirurških bolesnika (15,29,30,59,60,97). Činjenica je, pogotovo ako govorimo o pneumokoknim meningitisima, da je ishod bolesti nepovoljniji u starijih bolesnika (98-100). Ukupni letalitet se nije bitno promijenio u zadnjih dva desetljeća unatoč poboljšanju uvjeta (i većoj cijeni) liječenja (101,102).

Interesantna je činjenica kako danas dob od 50 godina predstavlja granicu kad govorimo o dobi kao rizičnom čimbeniku i kad govorimo o bolesnicima liječenim tijekom 90-tih godina (6). Pomak je to prema mlađim dobnim skupinama u usporedbi s ranije publiciranim rezultatima gdje se dob iznad 60 godina najčešće spominje kao rizični čimbenik (98-100). Iz toga se može pretpostaviti kako je prethodni cerebrovaskularni status vrlo značajan čimbenik koji utječe na konačni ishod bolesti. Osim toga, poznato je kako su cerebrovaskularne komplikacije tijekom infekcija CNS-a česte (15.1-21.8%) i da značajno utječu na ishod bolesti (8,103).

Cerebralnom cirkulatornom monitoringu prema tome pripada istaknuto mjesto u praćenju i liječenju takvih bolesnika. Izračunavanje i praćenje  $SjO_2$ ,  $AjVDO_2$  te LOI, poglavito u kombinaciji s transkranijalnim Dopplerom daje dobar uvid u cerebralni hemodinamski status i cerebralnu oksigenaciju. Na temelju istih moguća je pravovremena intervencija s ciljem prevencije ishemijskog infulta odnosno ishemijske encefalopatije. Za očekivati je povoljniji ishod bolesti u tako nadziranih bolesnika. Preostaje naravno skupina bolesnika u kojih se unatoč svim mjerama ne može poboljšati moždana oksigenacija ("sick-cell syndrome"). Nepoznat je njihov udio u ukupnom broju.

Praktična korist od određivanja  $CO_2$  reaktivnosti u bolesnika s infekcijama CNS-a može biti višestruka. Za očekivati je da reducirana  $CO_2$  reaktivnost korelira s težom bolešću te nepovoljnijim tijekom i ishodom. Reducirana  $CO_2$  reaktivnost ukazuje na slom autoregulacije i ovisnost moždane perfuzije u takvih bolesnika o ICP, MAP i jatrogenim utjecajima. Moguće je, prema tome, jasno definirati bolesnike u kojih je neophodan bolji i intenzivniji nadzor moždane perfuzije. U takvih bolesnika više pažnje valja posvetiti održavanju sistemske euvolemije i normotenzije. Nadalje, određivanjem  $CO_2$  reaktivnosti moguće je anticipirati osim ishoda bolesti, učinak hiperventilacije, osmoterapije i barbituratne kome. Osim toga, postavljanje indikacija za primjenu kao i trajanje terapijskih intervencija te konačno i njihov učinak, moći će se objektivnije prosuđivati. S obzirom da se može očekivati neuspjeh konvencionalnih terapijskih pristupa u bolesnika sa značajno reduciranom  $CO_2$  reaktivnošću takvi pacijenti kandidati su za alternativni terapijski pristup, prvenstveno blagu do umjerenu hipotermiju za učinak koje nije neophodna očuvana cerebralna vazoreaktivnost (43,44).

Praktični vodič za liječenje bolesnika s infekcijama CNS-a ne postoji, a postojeći naputci ignoriraju važnost cerebralnih hemodinamskih promjena tijekom infekcije (104). Nužno je izraditi simptomatski terapijski algoritam koji će precizno definirati metode nadzora takvih bolesnika, indikacije za primjenu pojedinih postupaka, te način njihovog odabira.

## **2. CILJEVI I SVRHA DISERTACIJE**

1. Utvrditi korelaciju CO<sub>2</sub> reaktivnosti moždanih arterija s težinom upalnih bolesti CNS-a i njihovim ishodom
2. Utvrditi korelaciju CO<sub>2</sub> reaktivnosti moždanih arterija s dobi bolesnika i etiologijom bolesti
3. Odrediti prognostički značaj CO<sub>2</sub> reaktivnosti moždanih arterija u infekcijama CNS-a
4. Definirati skupinu bolesnika u kojih je neophodan intenzivniji i invazivniji nadzor
5. Utvrditi značaj CO<sub>2</sub> reaktivnosti moždanih arterija pri određivanju terapijske strategije
6. Izrada postupnika za simptomatsko liječenje bolesnika s infekcijama CNS-a

## **3. HIPOTEZE**

1. CO<sub>2</sub> reaktivnost moždanih arterija reducirana je u bolesnika s težim infekcijama CNS-a
2. CO<sub>2</sub> reaktivnost moždanih arterija ovisna je o etiologiji bolesti i dobi bolesnika
3. Reducirana CO<sub>2</sub> reaktivnost prediktor je nepovoljnog ishoda (GOS ≤ 3)

## **4. TIP ISTRAŽIVANJA**

Prospektivna opservacijska kohortna studija.

## **5. POŠTIVANJE ETIČKIH NAČELA**

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta (Ur.broj:04-7672005-51 od 11. travnja 2005.god.) te od Etičkog povjerenstva Klinike za infektivne bolesti 'Dr. Fran Mihaljević' na sjednici održanoj 3. veljače 2005. godine.

## 6. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA

### Ispitanici

U studiju su uključeni bolesnici s upalnim bolestima CNS-a u dobi od 18 i više godina hospitalizirani u Klinici za infektivne bolesti 'Dr.Fran Mihaljević' u periodu od siječnja 2005. do svibnja 2009. godine. Ostali pacijenti s upalnim bolestima CNS-a hospitalizirani u istom periodu isključeni su iz studije prema slijedećim kriterijima:

- bolesnici mlađi od 18 godina
- bolesnici u kojih su podaci o nastupu i trajanju bolesti te prethodnom liječenju nepoznati ili nepouzdana te svi oni u kojih se iz postojeće dokumentacije nisu dali izlučiti svi objektivni parametri relevantni za studiju
- bolesnici sa subduralnim empijom ili apscesom mozga
- bolesnici sa spinalnim meningitisom ili mijelitisom
- bolesnici s reaktivnim meningitisom
- bolesnici čija smrt nije uzrokovana meningitisom odnosno njegovim komplikacijama, a što je nedvojbeno utvrđeno kliničkim i laboratorijskim pretragama odnosno nalazom na obdukciji. Uključuje uglavnom bolesnike koji su umrli nakon kliničkog oporavka od infekcije CNS-a
- bolesnici s postoperativnim i shunt meningitisom
- bolesnici s prethodnim cerebrovaskularnim inzultom, reverzibilnim ishemičkim neurološkim deficitom, tranzitornim ishemičkim napadima ili poznatom karotidnom bolešću
- bolesnici bez adekvatnog temporalnog "akustičnog prozora"
- bolesnici s kroničnom opstruktivnom bolesti pluća (COPD)
- bolesnici s akutnim respiratornim distres sindromom (ARDS)
- bolesnici u kojih je neophodna primjena Na-nitroprusida ('NO-donor')
- bolesnici s dijabetičkom mikroangiopatijom
- bolesnici u septičkom šoku

Ispitanici uključeni u studiju svrstani su u tri skupine :

**A. bez bolesti središnjeg živčanog sustava - kontrolna skupina**

**B. bakterijski meningitisi**

**C. nebakterijske upalne bolesti središnjeg živčanog sustava**



Dijagnoza upalne bolesti CNS-a postavljena je na temelju kompatibilne kliničke slike i odgovarajućeg citološkog i biokemijskog nalaza cerebrospinalnog likvora.

Etiološka dijagnoza postavljena je temeljem:

- porasta uzročnika u kulturi likvora i/ili
- pozitivnog bakterijskog antigena ili gljivičnog antigena (CRAG) u likvoru i/ili
- dokaza virusnog genoma u likvoru (PCR) i/ili
- pozitivne serologije u likvoru sa sigurnim dokazom intratekalne sinteze protutijela i/ili
- pozitivne hemokulture i/ili
- kožnih promjena karakterističnih za meningokokcemiju

Neurološki ispadi definirani su kao novonastali fokalni neurološki deficit ili lateralizacija u neurološkom statusu.

Ishod bolesti definiran je kao povoljan ukoliko je GOS 4-5 . Vrijednosti GOS 1-3 definirane su kao nepovoljan ishod.

**GOS (Glasgow Outcome Score) (105)**

1=smrt

2=vegetativno stanje

3=svjestan ali ovisan o drugima (teški neurološki deficit)

4=neovisan ali nesposoban za rad (srednje teški neurološki deficit)

5=neovisan, sposoban za rad (nikakav ili sasvim blagi neurološki deficit)

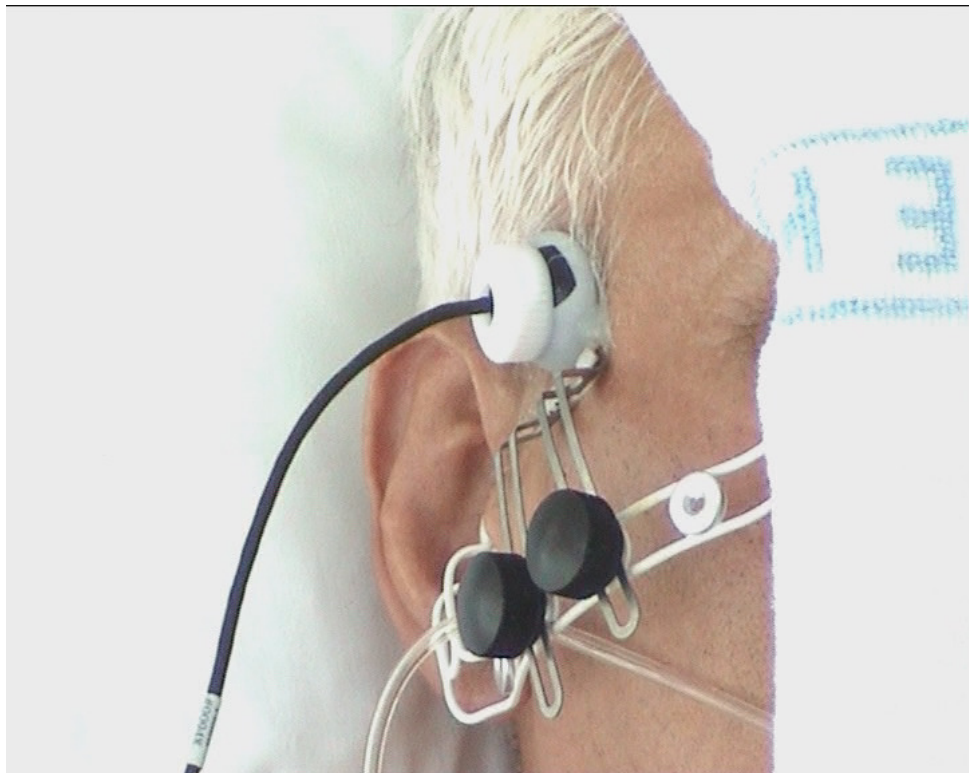
U studijski upitnik bilježili su se slijedeći parametri za svakog ispitanika:

1. BHI (Breath-holding index)[% povećanja MBFV/trajanje apnoje u sekundama] u obje MCA
2. srednji BHI (BHI<sub>m</sub>)
3. dob (godine)
4. spol
5. dan bolesti
6. dijagnoza
7. etiologija bolesti
8. GCS (Glasgow Coma Score)
9. GOS (Glasgow Outcome Score)
10. srednji arterijski tlak (MAP)- prije mjerenja (kPa)
11. srčana frekvencija - prije mjerenja
12. PaO<sub>2</sub> - prije mjerenja (kPa)
13. PaCO<sub>2</sub> - prije mjerenja (kPa)
14. Hemoglobin (g/l)
15. primjena manitola
16. primjena dopamina
17. primjena dobutamina

18. primjena noradrenalina
19. primjena tiopentala
20. primjena kortikosteroida
21. neurološki ispadi

## Metode

Mjerenja su vršena jednokratno unutar prvih 48 sati po prijemu bolesnika u Kliniku (prvih dana bolesti) za grupu B i C pomoću 'Multidop X 4' aparata (DWL Electronische Systeme GmbH, Sipplingen, Njemačka) s dvije sonde od 2 MHz promjera 1.6 cm pozicionirane iznad obje srednje cerebralne arterije (MCA). Insonacijska dubina iznosila je 48-58 mm. Upotrijebljen je software 'TCD-8 for MDX v. 8.0' (Aaslid Rune). Sonde su se fiksirale pomoću originalnog nosača (Slika 4). Pacijenti su prethodno bili normotenzivni ( $MAP > 9,33$  kPa), dobro ventilirani i oksigenirani [ $PaO_2$  i  $PaCO_2$  u granicama normale ( $PaCO_2$  4,66- 5,99 kPa,  $PaO_2$  9,99-13,33 kPa)]. Vrijednosti hemoglobina u ispitanika bile su iznad 80 g/l, a mjerenja su vršena nakon što je prošlo više od dva sata kako su primili infuziju manitola. Ispitanicima u kontrolnoj skupini (zdravi) nije određivan acidobazni status prije testiranja.



**SLIKA 4. Položaj ultrazvučne sonde na temporalnom akustičnom prozoru**

## Način testiranja

### A. U bolesnika spontanih respiracija i adekvatnog kontakta :

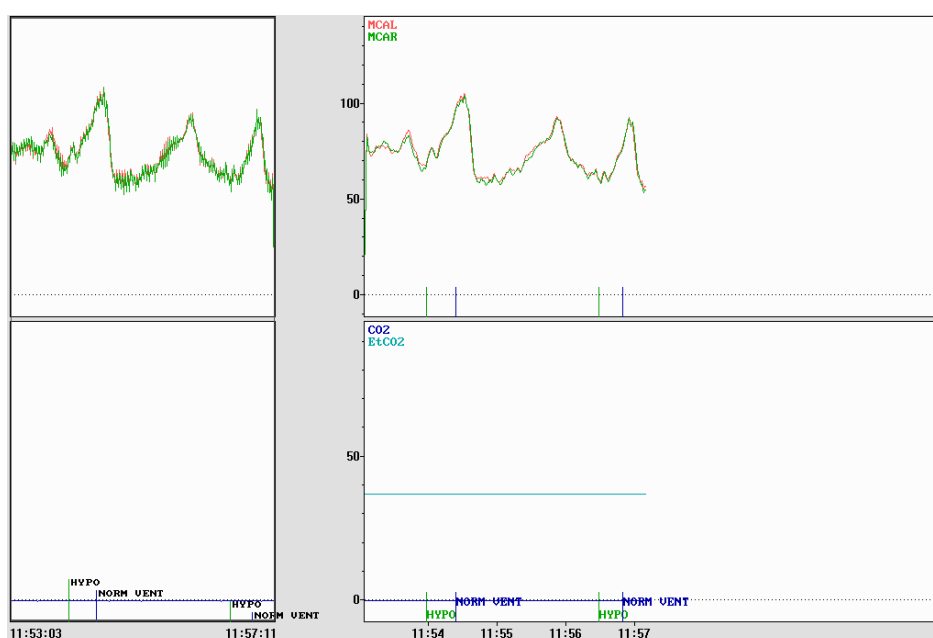
- nakon normalne ventilacije kroz nekoliko minuta proveden je 'breath-holding' (pacijenti prestaju disati nakon normalnog inspirija) u trajanju od 15-30 sekundi.

B. Mehanički ventilirani bolesnici prethodno su sedirani midazolamom u dozi od 15 mg intravenski i relaksirani vekuronijem intravenski u dozi od 8 mg prije mjerenja. Midazolam (Dormicum) i vekuronij bromid (Norcuron) bez značajnijih su hemodinamskih reperkusija i ne utječu na moždanu vazoreaktivnost (106-109).

1. 10 minuta nakon primjene premedikacije pacijenti su odvojeni od respiratora u trajanju od 30 sekundi ('breath-holding').
2. Bolesnici su nakon 30 sekundi vraćeni na normalni režim ventilacije

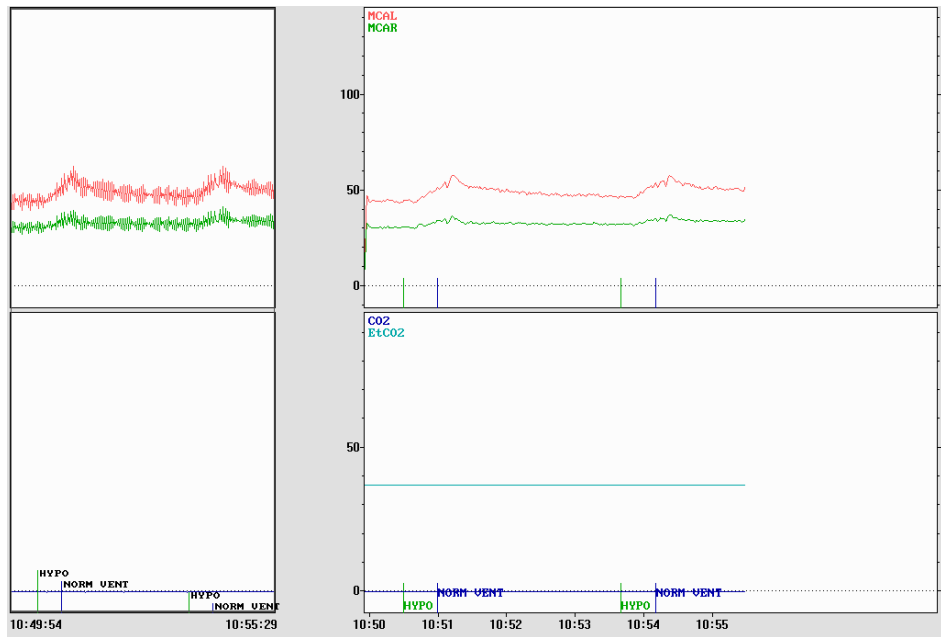
Mjerenje je izvršeno dva puta u razmaku od 5 minuta. Snimljene krivulje kasnije su "off-line" analizirane. Bilježene su MBFV u trenutku promjene režima ventilacije. Izračunat je "breath-holding indeks" ( % povećanja MBFV/sekunde apnoje) pomoću tabličnog kalkulatora ("Microsoft Excel", Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA ) za obje srednje moždane arterije u oba mjerenja i izračunata je srednja vrijednost ( $BHI_m$ ). Prikupljeni podaci upisivani su u bazu podataka ("Microsoft Access", Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA).

Primjeri uredne i reducirane vazoreaktivnosti prikazani su na slikama 5-7.

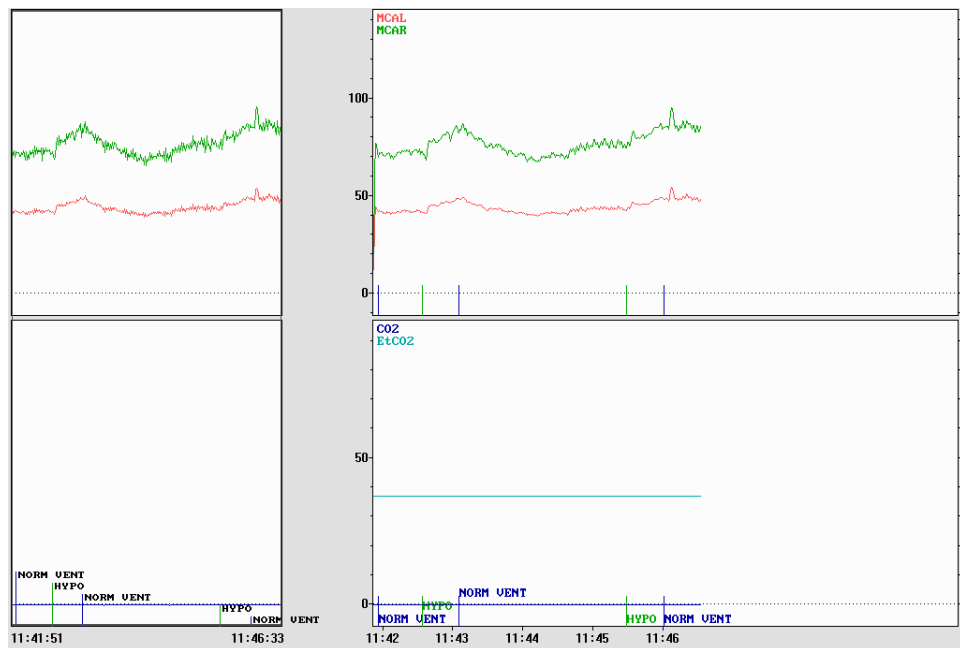


SLIKA 5.

Uredna  $CO_2$  reaktivnost – zdrava osoba  
"breath holding" = 30 sekundi,  $BHI_m = 2,666$   
— desna MCA  
— lijeva MCA



**SLIKA 6.** Reducirana CO<sub>2</sub> reaktivnost  
 Bakterijski meningitis - GCS=4, GOS= 2  
 "breath holding"= 30 sekundi, BHI<sub>m</sub> = 0,383  
 ————— desna MCA  
 ————— lijeva MCA



**SLIKA 7.** Reducirana CO<sub>2</sub> reaktivnost  
 HSV meningoencefalitis - GCS=3, GOS= 1  
 "breath holding"= 30 sekundi, BHI<sub>m</sub> = 0,667  
 ————— desna MCA  
 ————— lijeva MCA

## 7. STATISTIČKA ANALIZA

Univarijatna analiza kontinuiranih varijabli obuhvatila je testove distribucije, srednju vrijednost, standardnu devijaciju, medijan i interkvartile. Za dihotomne varijable izračunata je frekvencija i postotak.

Kontinuirane varijable koje su analizirane:

- srednji BHI ( $BHI_m$ )
- dob (godine)
- GCS (Glasgow Coma Score)
- GOS (Glasgow Outcome Score)
- Srednji arterijski tlak (MAP) - kPa

Dihotomne varijable koje su analizirane:

- spol
- primjena deksametazona (DA/NE)
- novonastali neurološki deficit (DA/NE)
- primjena manitola (DA/NE)
- mehanička ventilacija (DA/NE)

Statistička značajnost opaženih razlika između uspoređenih skupina ispitana je za kontinuirane varijable Mann-Whitneyevim odnosno Kruskal-Wallisovim testom, a za kategorijske varijable  $\chi^2$  odnosno Fisherovim dvosmjernim egzaktnim testom.

Korelacija  $BHI_m$  s težinom bolesti ispitivana je multivarijatnim analizama nakon provedene bivarijatne analize. Tako je ispitana povezanost  $BHI_m$  kao ishoda s eksplanatornim varijablama: GCS, potrebi provođenja mehaničke ventilacije, dobi i etiologiji bolesti. Rabljen je generalizirani linearni model. Također je ispitana povezanost abnormalnosti  $BHI_m < 1,18$  s ostalim promatranim čimbenicima. Multivarijatna analiza provedena je logističkom regresijskom metodom, nakon provedene dijagnostike modela i ispitivanja da li su zadovoljene pretpostavke za primjenu modela. Utjecaj  $BHI_m$  na ishod bolesti također je ispitan primjenom logističke regresijske metode i konstruiranjem ROC krivulje odnosa nepovoljnog ishoda i apsolutnih  $BHI_m$  vrijednosti. Statistički značajnom razlikom smatrana je vrijednosti  $p < 0,05$ . Statistička analiza provedena je uporabom "Statistica" 7.1 (StatSoft Inc., Tulsa, Oklahoma, USA), "Epi info 3.5.1" for Windows (CDC, Atlanta, Georgia, USA) i 'SAS 9.1' software (SAS Institute Inc., Cary, NC).

## 8.0 REZULTATI

### 8.1 Osnovne demografske i kliničke karakteristike ispitanika

U studiju je uključeno ukupno 98 ispitanika prema navedenim kriterijima. Ispitanici su razvrstani u tri skupine:

- A. bez bolesti središnjeg živčanog sustava - kontrolna skupina (30 ispitanika)
- B. bakterijski meningitisi (34 bolesnika)
- C. nebakterijske upalne bolesti središnjeg živčanog sustava (34 bolesnika).

Osnovne demografske i relevantne kliničke karakteristike pojedinih skupina prikazane su u tablici 1.

**Tablica 1. Osnovne demografske i kliničke karakteristike ispitanika**

	<b>kontrolna skupina (N=30)</b>	<b>bakterijski meningitisi (N=34)</b>	<b>nebakterijske upalne bolesti CNS-a (N=34)</b>	<b>p</b>
DOB medijan interkvartile	38 26-55	54 44-61	39 25-52	0,018 <sup>1</sup>
SPOL muški ženski	15 (50%) 15 (50%)	26 (76,5%) 8 (23,5%)	20 (59%) 14 (41%)	0,081 <sup>2</sup>
GCS medijan interkvartile	15 15-15	8 6-12	11,5 6-15	<0,001 <sup>1</sup>
MAP (kPa) medijan interkvartile	12 11-12,7	11,7 10,8-12,9	12,2 10,7-13,2	0,478 <sup>1</sup>
neurološki deficit	N/A	11 (32,3%)	12 (35,2%)	1,000 <sup>2</sup>
deksametazon	N/A	19 (56%)	6 (17,6%)	0,002 <sup>2</sup>
manitol	N/A	25 (73,5%)	20 (59%)	0,305 <sup>2</sup>
mehanička ventilacija	N/A	27 (79,4%)	17 (50%)	0,022 <sup>2</sup>
Glasgow Outcome Score (GOS) GOS 1 GOS 2 GOS 3 GOS 4 GOS 5	N/A	5 (14,7%) 2 (5,9%) 9 (26,4%) 4 (11,9%) 14 (41,1%)	4 (11,8%) 0 8 (23,5%) 4 (11,8%) 18 (52,9%)	0,729 <sup>3</sup>

Legenda:

<sup>1</sup> – Kruskal-Wallisov test

<sup>2</sup> –  $\chi^2$  test

<sup>3</sup> – Fisherov dvosmjerni egzaktni test

U kontrolnoj skupini bilo je ukupno 30 ispitanika bez bolesti središnjeg živčanog sustava. Dvadeset i tri ispitanika bili su pacijenti zaprimljeni u bolnicu zbog drugih bolesti u fazi ozdravljenja, pred otpust iz Klinike. Sedam ispitanika bili su zdravi dobrovoljci.

Utvrđene su više gornje vrijednosti BHI<sub>m</sub> u ovoj skupini u odnosu na prethodna istraživanja domaćih autora (75). Kako potencijalno postoji mogućnost da prekratki 'breath-holding' uzrokuje lažno povišeni BHI zbog načina na koji se izračunava (ali samo u slučaju promptne i izdašne vazodilatacije), analizirano je trajanje apnoje i korelacija s vrijednostima BHI<sub>m</sub> u ovoj skupini. Tako je u kontrolnoj skupini prosječno trajanje 'breath-holdinga' iznosilo 23,3 ± 6,5 sekundi uz medijan od 23 sekunde. Nije utvrđena korelacija između BHI<sub>m</sub> i trajanja 'breath-holdinga' u naših ispitanika (Spearman R 0,108; p=0,623). Odbačena je tako potencijalna mogućnost utjecaja prekratkog 'breath-holdinga' na vrijednosti BHI. Takav nalaz u skladu je s rezultatima drugih autora (56).

Vrijednosti BHI<sub>m</sub> kretale su se u rasponu od 1,180 do 2,996 s prosječnom vrijednosti 1,951 ± 0,542.

U skupini bakterijskih meningitisa bolest je etiološki dokazana u 76,5% (26/34) ispitanika. Najčešći uzročnik bio je *Streptococcus pneumoniae* (12), a slijede ga po učestalosti *Neisseria meningitidis* (7) i *Listeria monocytogenes* (4).

U skupini nebakterijskih meningoencefalitisa u najvećem broju radilo se o etiološki nedokazanim meningoencefalitisima (12/34; 35,2%). U pet slučajeva bila je riječ o postinfekcijskim meningoencefalitisima (5/34; 14,7%), a u dva slučaja radilo se o akutnom demijelinizirajućem encefalomijelitisu (ADEM) odnosno akutnom nekrotizirajućem hemoragičnom encefalomijelitisu (ANHEM). U šest bolesnika radilo se o herpetičkom meningoencefalitisu (6/34; 17,6%), te u dva bolesnika o krpeljnom meningoencefalitisu (KME). Također u dva slučaja radilo se o kriptokoknom meningitisu. Preostali bolesnici iz skupine (petoro) bolovali su od tuberkuloznog meningitisa, influenza encefalitisa, EBV meningoencefalitisa, enterovirusnog meningoencefalitisa te *Borrelia meningoencefalitisa*.

Ispitanici s bakterijskim meningitisom značajno su stariji od ispitanika u kontrolnoj skupini odnosno skupini C. Medijan dobi u kontrolnoj skupini iznosi 38 godina, u skupini B 54 godine te 39 godina u skupini C.

Razlike u dobi i spolu nisu od posebnog značaja u ovom istraživanju jer je poznato kako ne postoji razlika u vazoreaktivnosti u odnosu na spol. Također je poznato kako u starijih osoba postoji tek diskretno snižena cerebrovaskularna rezerva ukoliko ne postoji značajna stenoza u području ekstrakranijske moždane cirkulacije (75).

U bolesnika s bakterijskim meningitisom značajno je dublji poremećaj svijesti kod prijema u odnosu na nebakterijske meningoencefalitise (medijan GCS 8 prema 11,5). Ovaj podatak upućuje na potrebnu prilagodbu prema GCS kod usporedbe rezultata između dvije skupine bolesnika s infekcijama CNS-a.

Ostali podaci u tablici dokumentiraju težinu bolesti i poštivanje kriterija uključivanja bolesnika u studiju.

Vrlo visoki postotak mehanički ventiliranih bolesnika s bakterijskim meningitisom posljedica je teške bolesti koja karakterizira ovu relativno malu skupinu ispitanika. Prema težini poremećaja svijesti ova skupina bolesnika i odgovara teškim bakterijskim meningitisima nepovoljnog ishoda (7).

Neurološki deficit kod prijema u bolnicu zabilježen je podjednako često u bolesnika s bakterijskim meningitisima (32,2% ) i bolesnika s nebakterijskim meningoencefalitisima(35,2%).

Antiedematozna terapija infuzijama manitola primijenjena je podjednako često u bolesnika neovisno o etiologiji (73,5% prema 59%;  $p=0,305$ ). Nešto češća primjena manitola u skupini B vjerojatna je posljedica prosječno dubljeg poremećaja svijesti u toj skupini i kliničke procjene liječnika da se radi o težem edemu mozga.

Adjuvantna steroidna terapija primijenjena je u 56% bolesnika skupine B prema važećem terapijskom algoritmu za bakterijske meningitise. Razlog tako rijetke primjene deksametazona jest prethodno započeto antimikrobno liječenje ili meningokokna bolest za koju nije sigurno dokazana korist od primjene steroida (1).

Steroidi su primijenjeni u šest bolesnika iz skupine nebakterijskih meningoencefalitisa. Četiri bolesnika su primala visoke doze steroida zbog ekstremno teškog stanja kod prijema u sklopu antiedematozne terapije. Dva bolesnika su primala steroide zbog akutnog demijelinizirajućeg meningoencefalomijelitisa (ADEM) odnosno akutnog nekrotizirajućeg hemoragijskog encefalomijelitisa (ANHEM).

Vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka (MAP) u sve tri skupine nisu značajno različite ( $p=0,478$ ) i kretale su se u granicama normale (MAP > 9,33 kPa).

Vrijednosti PaO<sub>2</sub> i PaCO<sub>2</sub> u arterijskoj krvi svih ispitanika skupine B i C prije testiranja bile su u granicama normale (PaCO<sub>2</sub> 4,66- 5,99 kPa, PaO<sub>2</sub> 9,99-13,33 kPa)(podaci nisu prikazani u tablici). Vrijednosti hemoglobina u svih bolesnika bile su u rasponu od 98 do 145 g/L.

U ispitanika nisu primjenjivani inotropi niti vazopresori. U tri bolesnika s bakterijskim meningitisom i jednog bolesnika s ANHEM-om primijenjena je infuzija tiopentala.

Usporedbom ishoda bolesti, izraženim GOS skorom, nije nađena značajna razlika između skupine B i C. Iz toga bi se moglo zaključiti kako se neovisno o etiologiji radi o podjednako teškim bolestima. S obzirom na činjenicu da su se skupine razlikovale obzirom na druge čimbenike koji utječu na ishod bolesti kao GCS i dob, u evaluaciji razlika u ishodu bolesti potrebno je uzeti u obzir i ove čimbenike u multivarijantnoj analizi.



## 8.2. Analiza BHI u odnosu na težinu bolesti

Usporedbom triju skupina ispitanika nađene su značajno niže vrijednosti BHI<sub>m</sub> kod bolesnika s infekcijama CNS-a (tablica 2, slika 8). Nije nađena razlika u vrijednostima BHI<sub>m</sub> između grupe B i C nakon stratifikacije prema potrebi za mehaničkom ventilacijom (tablica 2, slika 9) što upućuje na ovisnost BHI o težini bolesti, a ne etiologiji. Nije bilo razlike u učestalosti bolesnika s reduciranom CO<sub>2</sub>R (BHI<sub>m</sub> < 1,18), ali je bio značajno veći broj bolesnika s bakterijskim meningitisima koji su mehanički ventilirani (79,4% prema 50,0%).

**TABLICA 2. Vrijednosti BHI<sub>m</sub> svih ispitanika i subpopulacija bolesnika s obzirom na potrebu za mehaničkom ventilacijom**

	Kontrolna skupina (N=30)	Bakterijski meningitisi (N=34)	Nebakterijske upalne bolesti (N=34)	p
<b>BHI<sub>m</sub> - svi ispitanici</b>				
<b>medijan interkvartile</b>	1,878 1,513-2,185	1,042 0,675-1,377	1,115 0,736-1,795	<0,001 <sup>1</sup>
<b>BHI<sub>m</sub>&lt; 1,18 (broj/%)</b>	N/A	20 (58,8%)	20 (58,8%)	1,000 <sup>2</sup>
<b>Mehanički ventilirani broj (%)</b>		27 (79,4%)	17 (50%)	0,022 <sup>2</sup>
<b>BHI<sub>m</sub> - medijan interkvartile</b>	N/A	0,849 0,465-1,190	0,736 0,617-1,024	0,650 <sup>3</sup>
<b>BHI<sub>m</sub>&lt;1,18 (broj/%)</b>		20 (74,0%)	15 (88,2%)	0,445 <sup>4</sup>
<b>Spontano disanje broj (%)</b>		7 (20,5%)	17 (50%)	0,022 <sup>2</sup>
<b>BHI<sub>m</sub> - medijan interkvartile</b>	N/A	1,673 1,377-2,710	1,795 1,159-2,290	0,317 <sup>3</sup>
<b>BHI<sub>m</sub>&lt;1,18 (broj/%)</b>		0 (0,0%)	5 (29,4%)	0,272 <sup>4</sup>

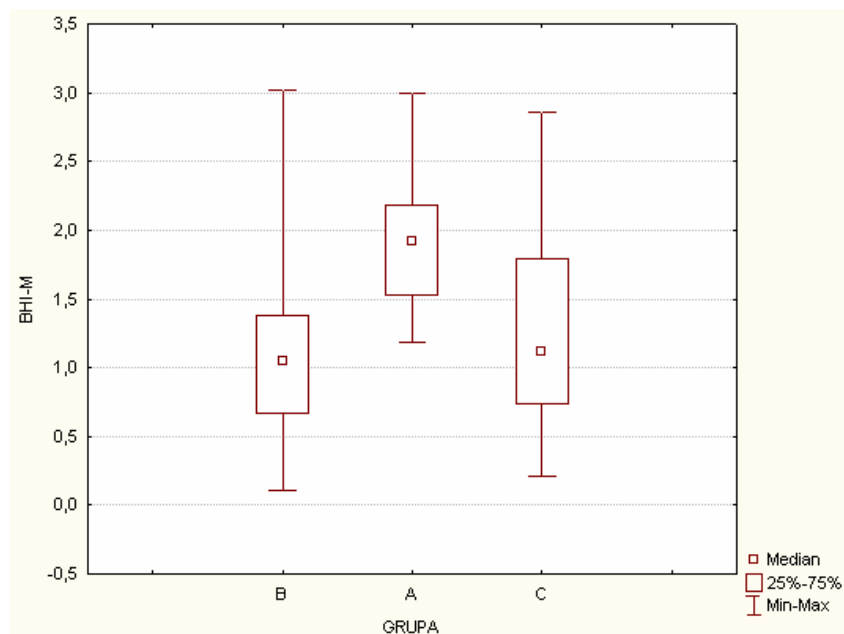
Legenda:

<sup>1</sup>Kruskal-Wallis test

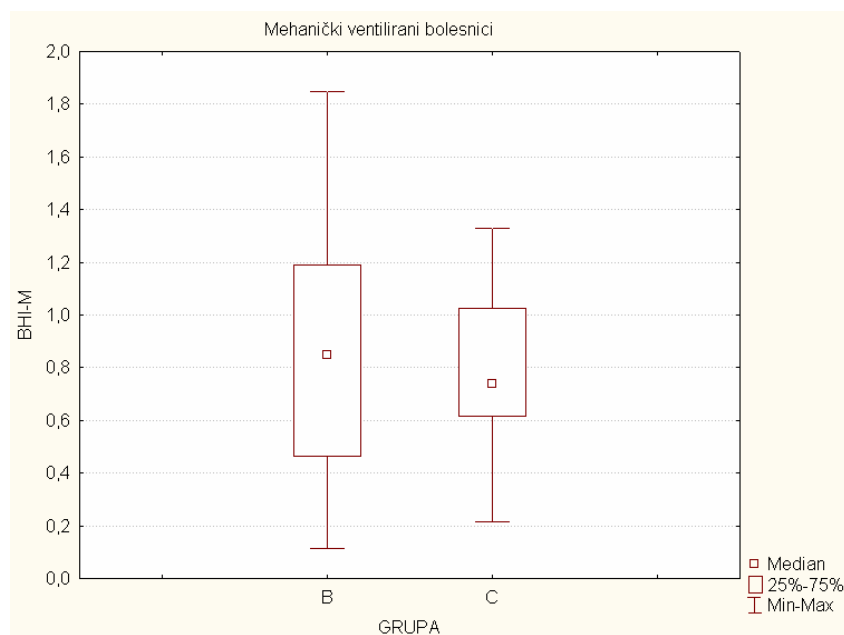
<sup>2</sup>χ<sup>2</sup> test

<sup>3</sup>Mann-Whitney test

<sup>4</sup>Fisherov dvosmjerni egzaktni test



**SLIKA 8. Usporedba skupina prema BHI<sub>m</sub> (p<0,001)**



**SLIKA 9. Usporedba BHI<sub>m</sub> kod mehanički ventiliranih bakterijskih (grupa B) i nebakterijskih (grupa C) upalnih bolesti CNS-a (p=0,650).**

Učinjena je dodatna analiza nakon stratifikacije bolesnika s obzirom na BHI<sub>m</sub> u skupinu s urednom (BHI<sub>N</sub>) i skupinu s reduciranom CO<sub>2</sub>R (BHI<sub>R</sub>) (tablica 3). Uredna vazoreaktivnost definirana je s BHI<sub>m</sub> ≥ 1,18 prema rezultatima testiranja kontrolne skupine. Reducirana vazoreaktivnost definirana je s BHI<sub>m</sub> < 1,18 .

Zajedničko za sve bolesnike s reduciranom CO<sub>2</sub>R jest starija dob, dublji poremećaj svijesti i češća potreba za mehaničkom ventilacijom. U bolesnika s bakterijskim meningitisima i urednom CO<sub>2</sub>R značajno je više mehanički ventiliranih bolesnika koji su i značajno starije dobi od skupine nebakterijskih meningoencefalitisa uredne CO<sub>2</sub>R. Kod tih bolesnika dublji je i poremećaj svijesti.

Takav rezultat govori da niti svaki poremećaj svijesti kao niti potreba za mehaničkom ventilacijom kod bakterijskih meningitisa ne podrazumijeva nužno i gubitak autoregulacije CBF-a. S druge pak strane, vrlo su rijetki bolesnici s nebakterijskim meningoencefalitisima poremećene svijesti i na mehaničkoj ventilaciji u kojih je vazoreaktivnost očuvana (tablica 3).

**Tablica 3. Usporedba svih bolesnika s urednom (BHI<sub>N</sub>) i reduciranom (BHI<sub>R</sub>) CO<sub>2</sub> reaktivnošću**

	BHI <sub>N</sub> <sup>†</sup>	BHI <sub>R</sub> <sup>‡</sup>	p
<b>Svi bolesnici (N=68)</b>			
broj	28 (41,2%)	40 (58,8%)	N/A
dob (medijan)	37	52	0,002 <sup>1</sup>
GCS (medijan)	15	7,5	<0,001 <sup>1</sup>
mehanička ventilacija	32,1% (9/28)	87,5% (35/40)	<0,001 <sup>2</sup>
<b>Bakterijski meningitisi (N=34)</b>			
broj	14 (41,2%)	20 (58,8%)	N/A
dob (medijan)	44,5	59	<0,001 <sup>1</sup>
GCS (medijan)	13,5	7,5	0,004 <sup>1</sup>
mehanička ventilacija	50% (7/14)	100% (20/20)	<0,001 <sup>2</sup>
<b>Nebakterijske upalne bolesti (N=34)</b>			
broj	14 (41,2%)	20 (58,8%)	N/A
dob (medijan)	29,5	43,5	0,306 <sup>1</sup>
GCS (medijan)	15	7,5	<0,001 <sup>1</sup>
mehanička ventilacija	14,2% (2/14)	75% (15/20)	0,001 <sup>3</sup>

Legenda:

<sup>†</sup> BHI<sub>N</sub> = BHI ≥ 1,18 (uredna vazoreaktivnost)

<sup>‡</sup> BHI<sub>R</sub> = BHI < 1,18 (reducirana vazoreaktivnost)

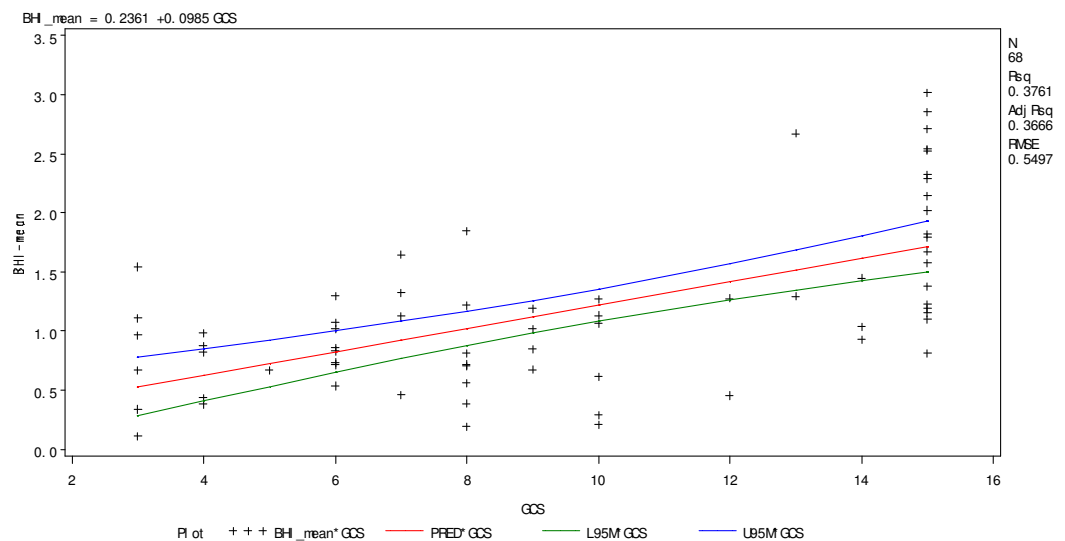
<sup>1</sup> Mann-Whitney test

<sup>2</sup>  $\chi^2$  test

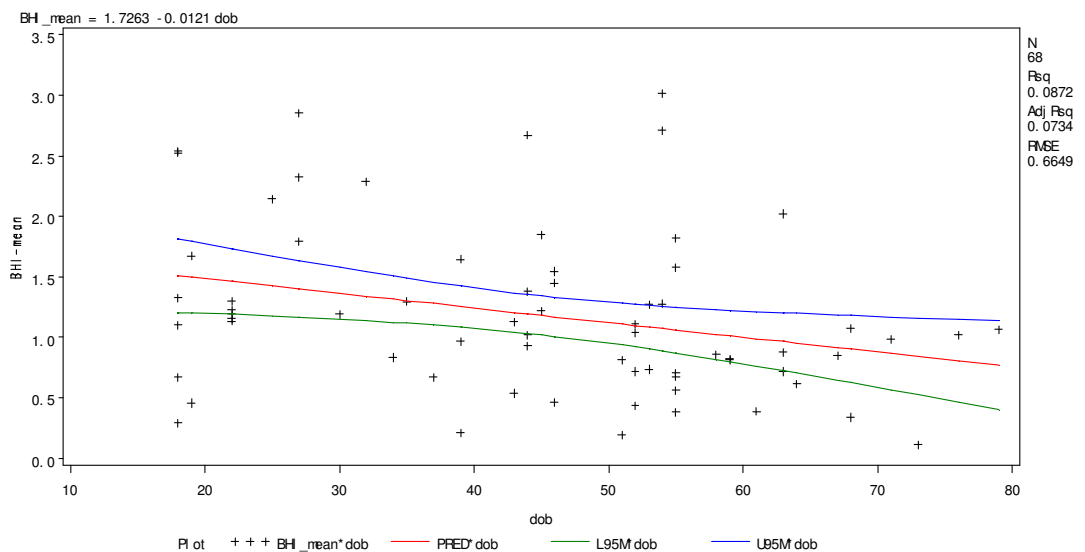
<sup>3</sup> Fisherov dvosmjerni egzakti test

Prikazani rezultati pokazuju da u teških bolesnika kod kojih se provodi mehanička ventilacija nema razlike u  $BHI_m$  što upućuje na to da  $BHI_m$  ovisi o težini bolesti, a ne o etiologiji bolesti (tablica 2, slika 9). Zbog toga je u svrhu dokazivanja hipoteze da  $BHI_m$  korelira s težinom bolesti, testiranje bilo moguće provesti kod svih bolesnika bez obzira na etiologiju bolesti.

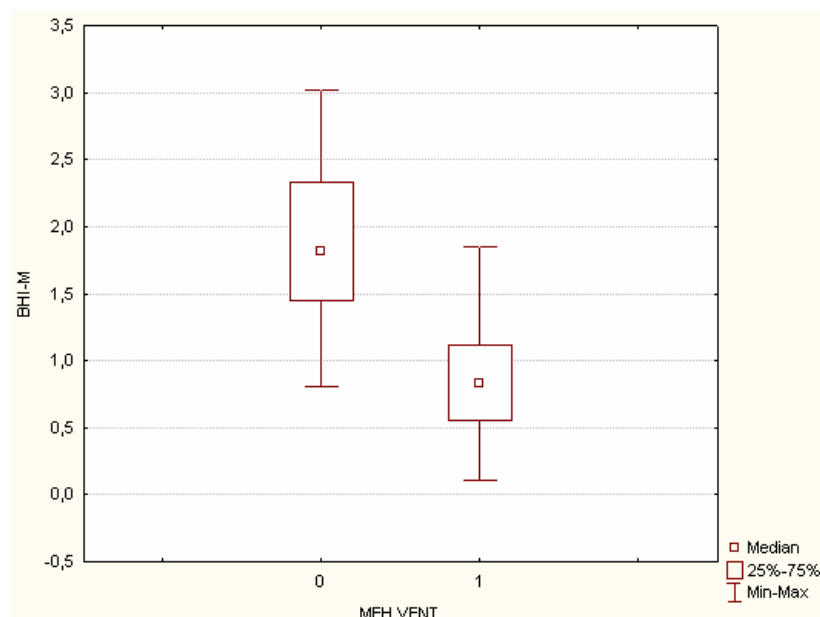
Pošto je GCS glavni indikator težine bolesti kod bolesnika s infekcijama CNS-a, testirana je korelacija  $BHI_m$  s GCS, a u obzir su uzeti i ostali čimbenici koji mogu utjecati na  $BHI_m$  kao što su dob, srednji arterijski tlak i provođenje mehaničke ventilacije. Univarijatnom regresijskom analizom nađena je značajna korelacija  $BHI_m$  i GCS ( $\beta=0,098$ ,  $p<0,001$ ), dobi bolesnika ( $\beta=-0,012$ ,  $p=0,014$ ) (slika 10, slika 11), ali ne i srednjeg arterijskog tlaka ( $\beta=0,043$ ,  $p=0,449$ ). Prethodno su dokazane značajno niže vrijednosti  $BHI_m$  kod mehanički ventiliranih bolesnika (tablica 2, slika 12). Ove varijable uključene su u multivarijatnu analizu (generalizirani linearni model).



**Slika 10. Univarijatna regresijska analiza – korelacija  $BHI_m$  i GCS (svi bolesnici)**



**Slika 11. Univarijatna regresijska analiza - korelacija  $BHI_m$  i dobi (svi bolesnici)**

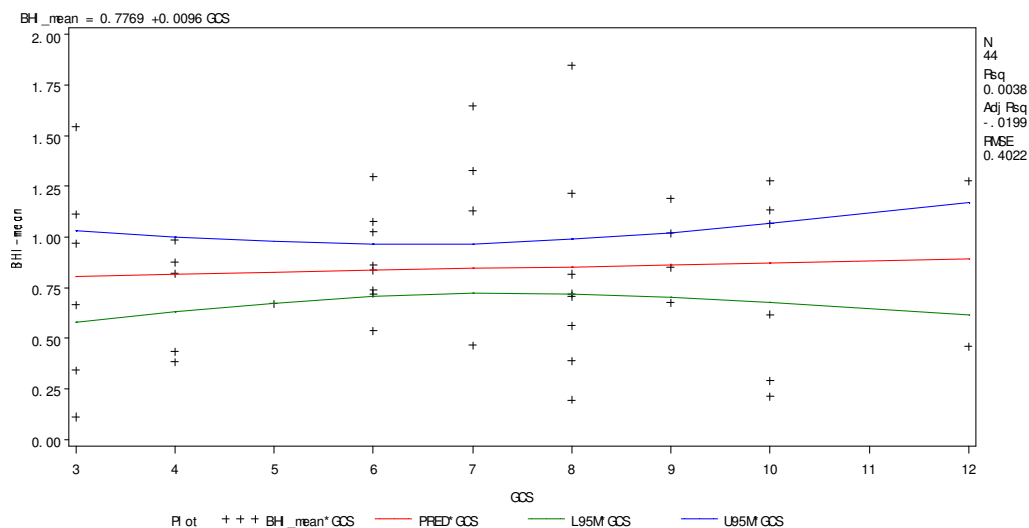


**SLIKA 12. BHI<sub>m</sub> u odnosu na mehaničku ventilaciju - svi bolesnici**

Rezultati pokazuju da je potreba za mehaničkom ventilacijom najsnažnije povezana s nižim vrijednostima BHI<sub>m</sub>. Osim toga, ne može se ustanoviti povezanost BHI<sub>m</sub> i GCS (tablica 4). To potvrđuje i prikaz odnosa GCS i BHI<sub>m</sub> kod mehanički ventiliranih bolesnika ( $\beta=0,009$ ,  $p=0,691$ ) (slika 13).

**Tablica 4. Multivarijatna analiza čimbenika povezanih s BHI<sub>m</sub>**

Varijabla	$\beta$	p
intercept	0.858	0.005
GCS	0.008	0.785
dob	-0.003	0.385
mehanička ventilacija	0.917	0.001
bakterijski meningitis	0.167	0.206



**Slika 13. Odnos GCS i BHI<sub>m</sub> kod mehanički ventiliranih bolesnika ( $\beta=0,009$ ,  $p=0,691$ )**

Učinjena je i logistička regresijska analiza kojom se je htjelo ustanoviti koji čimbenici utječu ili su povezani s abnormalnim vrijednostima BHI<sub>m</sub> (<1,18). U model su uključeni GCS i mehanička ventilacija kao eksplanatorne varijable. Iako je učestalost niskih vrijednosti BHI<sub>m</sub> bila značajno češća kod mehanički ventiliranih bolesnika (87,5 vs. 32,1%; OR 14,78 , 95%CI 4,33 – 50,44), multivarijatna analiza nije pokazala značajnu povezanost niti GCS niti mehaničke ventilacije s niskim vrijednostima BHI<sub>m</sub>. To je vjerojatno posljedica malog broja bolesnika u studiji koji nisu mehanički ventilirani (tablica 5).

**Tablica 5. Logistička regresijska analiza čimbenika povezanih sa sniženim vrijednostima (BHI<sub>m</sub><1.18)**

Odds Ratio Estimates			
Effect	OR	95% Wald Confidence Limits	
GCS	1.194	0.879	1.622
Meh. ventilacija 0 vs 1	7.981	0.515	123.653
GRUPA B vs C	4.066	0.812	20.348

#### 8.4. Analiza BHI u odnosu na ishod bolesti

Od ukupno 68 bolesnika s upalnim bolestima CNS-a svega 47% (32 ispitanika) bilo je povoljnog ishoda (GOS 5), odnosno potpuno oporavljeno i bez vidljivog neurološkog deficita. Smrtni ishod zabilježen je u 9 (13,2%) ispitanika (pet bolesnika s bakterijskim i 4 bolesnika s nebakterijskim meningoencefalitisom) (tablica 6). U četiri umrla bolesnika s bakterijskim meningitisom radilo se o pneumokoknom meningitisu. Ukupni nepovoljni ishod uključujući i smrtni ishod (GOS 1-4) posljedica je bolesti neovisno o etiologiji u visokih 52,9% (36/68).

S obzirom da je u pravilu riječ o teškim bolestima s visokim letalitetom unatoč liječenju, prijeporno je blaži neurološki deficit kod otpusta (GOS 4) smatrati nepovoljnim ishodom. Kod otpusta iz bolnice nemoguće je procijeniti perzistiranje neurološkog deficita odnosno točno anticipirati ishod predstojeće rehabilitacije. Zbog toga je analiziran i nepovoljni ishod po strožijem kriteriju (GOS 1-3) koji nedvojbeno predstavlja nepovoljan ishod jer predstavlja smrtni ishod, odnosno teško neurološko oštećenje. Takav ishod zabilježen je kod 41,1% (28/68) bolesnika (tablica 6 i 7).

Medijan BHI<sub>m</sub> skoro je identičan u skupinama bolesnika s GOS 1-3 te iznosi 0,835 (0,551-1,044) kod bakterijskih odnosno 0,824 (0,590-1,077) kod nebakterijskih upalnih bolesti CNS-a. (tablica 6 i 7)

Usporedbom ispitanika skupine B i C nije nađena bitna razlika u incidenciji pojedinih ishoda kao niti u pripadajućim vrijednostima BHI<sub>m</sub> (tablica 6). Vrijednosti BHI značajno se razlikuju s obzirom na ishod bolesti izražen GOS-om (tablica 6, slika 14). Slijedom toga, učinjena je usporedba BHI<sub>m</sub> i drugih značajnih kliničkih varijabli u svih bolesnika u odnosu na ishod bolesti izražen dihotomiziranom varijablom (tablica 7). Povoljan ishod bolesti definiran je s GOS 4-5, a nepovoljan s GOS 1-3 što se smatra primjerenim s obzirom na karakter bolesti. Sve ispitane varijable značajno se razlikuju s obzirom na ishod. Starija dob, dublji poremećaj svijesti, potreba za mehaničkom ventilacijom i niže vrijednosti BHI nalaze se u bolesnika s nepovoljnim ishodom.

Posebno je analizirana subpopulacija mehanički ventiliranih bolesnika s obzirom na ishod bolesti kako bi se utvrdila eventualna razlika u BHI (tablica 8). Nije međutim, nađena značajna razlika niti u težini poremećaja svijesti niti u vrijednostima BHI u skupinama s različitim ishodom bolesti. Medijan BHI u svih mehanički ventiliranih bolesnika vrlo je nizak. Takav nalaz govori u prilog tome da gubitak autoregulacije CBF u mehanički ventiliranih bolesnika iako čest, nije presudni čimbenik za ishod bolesti.

Iz rezultata na tablici 6 i 7 te korelacije BHI<sub>m</sub> s ishodima bolesti na slikama 14-16, ipak je uočljiva povezanost reducirane CO<sub>2</sub>R s nepovoljnim ishodom bolesti. Usporedbom bolesnika s urednom i s reduciranom CO<sub>2</sub>R nađena je značajna razlika s obzirom na ishod bolesti (tablica 9). Svi bolesnici s reduciranom CO<sub>2</sub>R starije su dobi, dublje poremećene svijesti i značajno češće mehanički ventilirani. Nepovoljni ishod (GOS 1-3) šest puta je češći u bolesnika s reduciranom CO<sub>2</sub>R (62,5% prema 10,7%). Iako u skupini s urednom CO<sub>2</sub>R nije zabilježeno smrtnog ishoda, bolest je ipak bila nepovoljnog ishoda u 10,7% slučajeva (tablica 9).

Tablica 6. Usporedba BHI<sub>m</sub> u ispitanika s upalnim bolestima CNS-a s obzirom na ishod bolesti

	bolesnici	GOS 1	GOS 2	GOS 3	GOS 4	GOS 5	p
<b>Svi bolesnici</b> broj (%) BHI <sub>m</sub> medijan interkvartile	68 1,069 0,714-1,497	9 (13,2%) 0,667 0,291-0,849	2 (2,9%) 0,529 0,383-0,675	17 (25%) 0,983 0,719-1,130	8 (11,7%) 1,091 0,826-1,561	32 (47%) 1,313 1,07-2,082	<0,001 <sup>2</sup>
<b>Bakterijski meningitisi (grupa B)</b> broj (%) BHI <sub>m</sub> medijan interkvartile	34 (50%) 1,042 0,675-1,377	5 (14,7%) 0,821 0,341-0,849	2 (5,8%) 0,529 0,383-0,675	9 (26,4%) 1,020 0,719-1,075	4 (11,7%) 1,016 0,641-1,531	14 (41,1%) 1,338 1,111-1,673	0,034 <sup>2</sup>
<b>Nebakterijske upalne bolesti CNS-a (grupa C)</b> broj (%) BHI <sub>m</sub> medijan interkvartile	34 (50%) 1,115 0,736-1,795	4 (11,7%) 0,479 0,252-0,845	0	8 (23,5%) 0,956 0,668-1,132	4 (11,7%) 1,121 0,902-1,800	18 (52,9%) 1,312 1,040-2,141	0,021 <sup>2</sup>
<b>Usporedba prema etiologiji unutar GOS grupe – p=</b>	0,389 <sup>1</sup>	0,904 <sup>1</sup>	N/A	0,888 <sup>1</sup>	0,485 <sup>1</sup>	1,000 <sup>1</sup>	

Legenda:

<sup>1</sup> Mann-Whitney test

<sup>2</sup> Kruskal-Wallis test



**Tablica 7. Usporedba svih bolesnika s obzirom na ishod (povoljan/nepovoljan) bolesti**

	<b>GOS 1-3 (nepovoljni ishod) N=28</b>	<b>GOS 4-5 (povoljni ishod) N=40</b>	<b>p</b>
<b>Dob</b> medijan interkvartile	55 44-65	39 22-52	<0,001 <sup>1</sup>
<b>GCS</b> medijan interkvartile	7,5 4-10	13,5 7,5-15	<0,001 <sup>1</sup>
<b>Mehanička ventilacija</b> broj (%)	26 (92,8%)	18 (45%)	<0,001 <sup>2</sup>
<b>BHI<sub>m</sub></b> medijan interkvartile	0,835 0,551-1,044	1,285 0,902-1,934	<0,001 <sup>1</sup>
<b>Grupa B (n=34)</b> broj (%)	16 (47%)	18 (53%)	0,460 <sup>3</sup>
<b>Grupa C (n=34)</b> broj (%)	12 (35,2%)	22 (64,7%)	0,460 <sup>3</sup>

Legenda:

<sup>1</sup> Mann-Whitney test

<sup>2</sup>  $\chi^2$  test

<sup>3</sup> Fisherov dvosmjerni egzaktni test

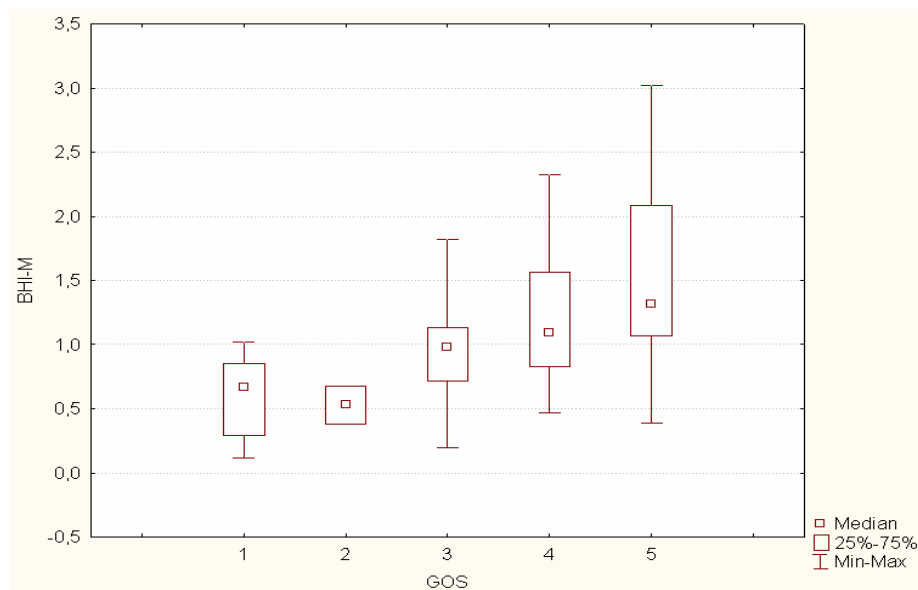
**Tablica 8. Usporedba 44 mehanički ventilirana bolesnika s obzirom na ishod bolesti**

	<b>GOS 1-3 (nepovoljni ishod) N=26</b>	<b>GOS 4-5 (povoljni ishod) N=18</b>	<b>p</b>
<b>Dob</b> medijan interkvartile	55 44-67	45 30-53	0,005 <sup>1</sup>
<b>GCS</b> medijan interkvartile	6,5 4-9	7 6-8	1,0 <sup>1</sup>
<b>BHI<sub>m</sub> – svi bolesnici</b> medijan interkvartile	0,770 0,538-1,024	0,902 0,669-1,275	0,130 <sup>1</sup>
<b>Grupa B (n=27)</b> broj (%)	16 (59,2%)	11 (40,7%)	1,000 <sup>2</sup>
<b>Grupa C (n=17)</b> broj (%)	10 (58,8%)	7 (38,8%)	1,000 <sup>2</sup>

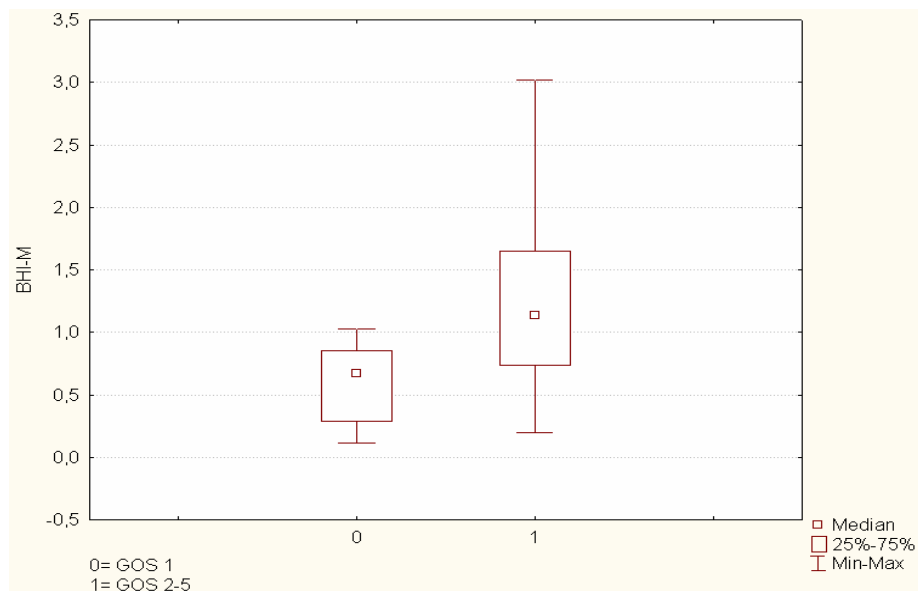
Legenda:

<sup>1</sup> Mann-Whitney test

<sup>2</sup> Fisherov dvosmjerni egzaktni test



**SLIKA 14. BHI<sub>m</sub> u odnosu na ishod bolesti (Glasgow Outcome Score–GOS) – svi bolesnici (p<0,001)**

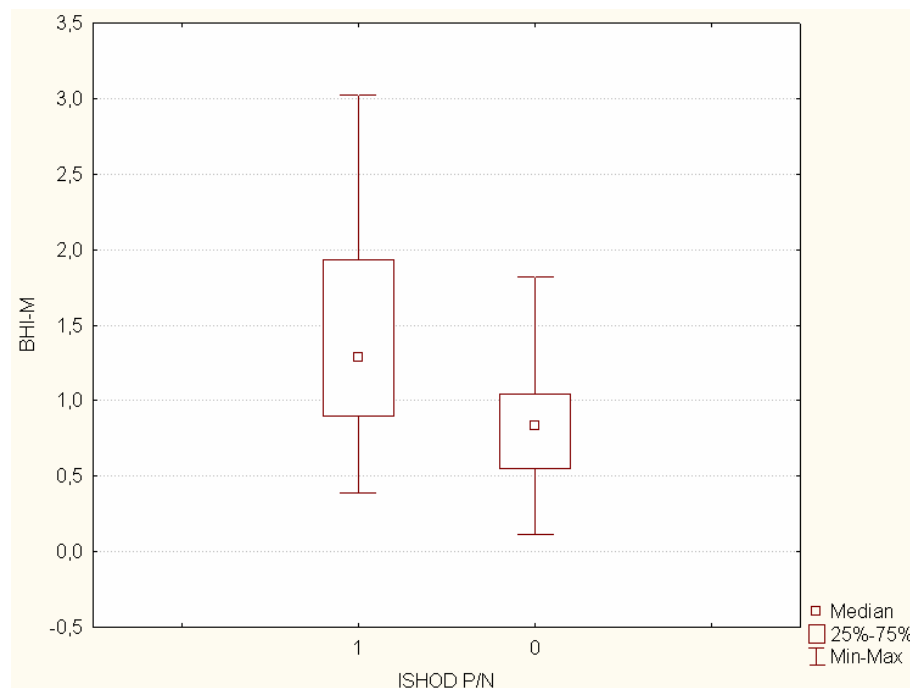


**SLIKA 15. BHI<sub>m</sub> u odnosu na ishod bolesti (umrli/preživjeli) – svi bolesnici (p<0,001)**

Legenda:

0= umrli (GOS 1)

1= preživjeli (GOS 2-5)



**SLIKA 16. BHI<sub>m</sub> u odnosu na ishod bolesti (povoljan/nepovoljan) – svi bolesnici (p<0,001)**

Legenda:  
 0= nepovoljan ishod (GOS 1-3)  
 1= povoljan ishod (GOS 4-5)

**Tablica 9. Usporedba ishoda bolesti i značajnijih varijabli svih bolesnika s obzirom na CO<sub>2</sub> reaktivnost (uredna/reducirana)**

	<b>BHI<sub>N</sub><sup>†</sup> (N=28)</b>	<b>BHI<sub>R</sub><sup>‡</sup> (N=40)</b>	<b>p</b>
Dob medijan interkvartile	37 23,5-49,5	52 41-62	0,002 <sup>1</sup>
GCS medijan interkvartile	15 9,5-15	7,5 4,5-10	<0,001 <sup>1</sup>
Mehanička ventilacija	32,1% (9/28)	87,5% (35/40)	<0,001 <sup>2</sup>
GOS 1-3 (nepovoljan ishod)	10,7% (3/28)	62,5% (25/40)	<0,001 <sup>2</sup>
GOS 4-5 (povoljan ishod)	89,2% (25/28)	37,5% (15/40)	<0,001 <sup>2</sup>
letalitet	0% (0/28)	22,5% (9/40)	0,008 <sup>3</sup>

Legenda:

<sup>†</sup> BHI<sub>N</sub> = BHI ≥ 1,18 (uredna vazoreaktivnost)

<sup>‡</sup> BHI<sub>R</sub> = BHI < 1,18 (reducirana vazoreaktivnost)

<sup>1</sup> Mann-Whitney test

<sup>2</sup>  $\chi^2$  test

<sup>3</sup> Fisherov dvosmjerni egzaktni test

### Logistička regresija

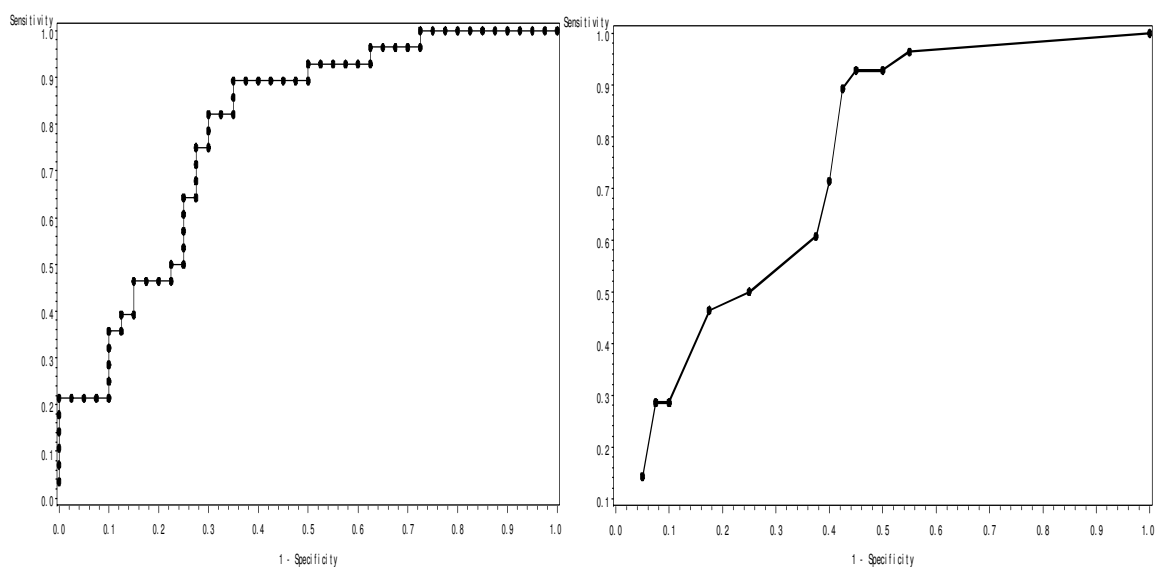
U traženju odgovora na pitanje prognostičke vrijednosti BHI<sub>m</sub> na ishod bolesti, učinjena je logistička regresijska analiza gdje je ishodna varijabla bila nepovoljan ishod (GOS 1-3). Nezavisne varijable bile su dob, GCS i BHI<sub>m</sub> (tablica 10). U model nije uključena varijabla potrebe za mehaničkom ventilacijom jer je učinak te varijable tako snažan da potire utjecaj svih ostalih varijabli (rezultati nisu prikazani). Model je bio prikladan, odgovarajuće statističke snage i zadovoljavao je pretpostavke za provođenje analize.

Dob i BHI<sub>m</sub> pokazali su najveći utjecaj na ishod bolesti. Pad BHI<sub>m</sub> za jednu jedinicu povisio je rizik nepovoljnog ishoda gotovo pet puta, odnosno pad BHI<sub>m</sub> za 0,1 povisio je rizik nepovoljnog ishoda za 17%, a rast dobi za jednu godinu 6% (tablica 10). Interesantno da nakon prilagođavanja za dob i BHI<sub>m</sub>, GCS nije bio više povezan s nepovoljnim ishodom.

**Tablica 10. Logistička regresijska analiza čimbenika povezanih s nepovoljnim ishodom bolesnika s infekcijama CNS-a**

<i>Odds Ratio Estimates</i>			
<i>Varijabla</i>	<i>OR</i>	<i>95% Wald Confidence Limits</i>	
<i>Dob</i>	1.063	1.017	1.110
<i>GCS</i>	1.089	0.914	1.298
<i>BHIm</i>	4.922	1.161	20.875

Navedeni podaci upućuju da bi promjene  $BHIm$  mogle biti bolji pokazatelj ishoda liječenja od GCS. Konstruiranjem ROC krivulje pokazalo se da  $BHIm$  ima bolju eksplanatornu vrijednost od GCS (AUC 0,785 prema 0,745) (slika 17).



**Slika 17. ROC krivulje odnosa  $BHIm$  i GCS s nepovoljnim ishodom bolesti**

Odredili smo graničnu vrijednost  $BHI_m$  koja ima klinički najveću senzitivnost i specifičnost. Vrijednost  $BHI_m$  jednake i manje od 1,08 upućuju na loš ishod bolesti. Senzitivnost iznosi 82,1% (95%CI 68,0 – 96,3), specifičnost 70%, pozitivnu prediktivnu vrijednost 65,7% i negativnu prediktivnu vrijednost 84,9%. Međutim, uvrštavanjem vrijednosti  $BHI_m$  manje i jednake 1,08 u model kao binarne varijable, a nakon prilagodbe za GCS i dob, statistička značajnost povezanosti s lošim ishodom nije bila potvrđena (OR=3.640, 95%CI 0.896 – 14.787). Takav nalaz govori u prilog tome da je apsolutna vrijednost  $BHI_m$  i njena dinamika bolji pokazatelj težine bolesti od neke specifične granične vrijednosti.

## 9. RASPRAVA

### *BHI kao pokazatelj težine bolesti*

Rezultati ovog istraživanja potvrdili su da je  $CO_2R$  dobar pokazatelj težine upalnih bolesti CNS-a (bakterijskih meningitisa i nebakterijskih meningoencefalitisa). Bolesnici s reduciranim BHI imali su niži GCS, višu dob, i češće su bili mehanički ventilirani. Multivarijatna analiza pokazala je značajnu povezanost nižih vrijednosti BHI s respiratornom insuficijencijom koja je zahtijevala provođenje mehaničke ventilacije što smo shvatili kao povezanost niskog BHI s najznačajnijim pokazateljem težine stanja koji potiskuje povezanost s ostalim uobičajenim indeksima težine stanja bolesnika. BHI nije ovisio o etiologiji bolesti (bakterijski prema nebakterijskim meningitisima), ali je etiologija bila povezana s težinom bolesti i potrebom za mehaničkom ventilacijom. Ovakav nalaz je iznenađujuć s obzirom da se GCS kao indikator težine bolesti, bez obzira na svoje nedostatke (slabost prognostičke vrijednosti u rasponu od 12-15 te mogućnost bitne promjene skora ovisno o izraženosti pojedinih komponenti u računanju) pokazao kao pouzdan u praktički svim dosadašnjim istraživanjima (6,7,98-101,103,105,110). Razlog je najvjerojatnije mali broj ispitanika, poglavito mali broj bolesnika koji nisu mehanički ventilirani. Kako je i mehanička ventilacija nedvojbeno dobar indikator težine bolesti, zaključuje se kako teža bolest rezultira težim oštećenjem cerebralne autoregulacije te je na taj način potvrđena jedna od hipoteza disertacije.

Cerebralna vazoreaktivnost na sličan je način reducirana i u kraniocefalnim traumama gdje također korelira s težinom cerebralne lezije (26,28,57). Ekstrakranijska hemodinamska zbivanja u infektivnim bolestima poput teških sepsi ne uzrokuju poremećaj u autoregulaciji moždanog protoka krvi ukoliko nisu komplicirana meningitisom (96).

### *BHI kao pokazatelj ishoda bolesti*

Analizom BHI s obzirom na konačni ishod bolesti izražen kao GOS, utvrđena je povezanost gubitka vazoreaktivnosti s nepovoljnim ishodom (GOS 1-3). Nepovoljan ishod i letalitet značajno su bili veći u bolesnika s reduciranom  $CO_2R$ . Iako u skupini s urednom  $CO_2R$  nije zabilježeno smrtnog ishoda, bolest je ipak imala nepovoljan ishod u 10,7% slučajeva. Značenje sniženih vrijednosti BHI u procjeni ishoda bolesti manje je izraženo nakon stratifikacije prema potrebi mehaničke ventilacije.

Iako je nađena značajno reducirana  $CO_2R$  u obje skupine prema ishodu podijeljenih, mehanički ventiliranih bolesnika, nije potvrđena značajna razlika u BHI između skupina s povoljnim i nepovoljnim ishodom. Takav nalaz govori u prilog tome da gubitak autoregulacije CBF u mehanički ventiliranih bolesnika nije jedini presudni čimbenik za ishod bolesti. Može se zaključiti kako postoje dodatna intrakranijska ali i sistemska zbivanja (npr. multiorganska disfunkcija) u dijela mehanički ventiliranih bolesnika koja zajedno utječu na konačni ishod bolesti.

Međutim, analizom sveukupnih rezultata primjenom multivarijatne logističke regresije potvrđena je prognostička vrijednost BHI. Preciznije, pad BHI za 0,1 jedinicu povećava rizik

nepovoljnog ishoda (GOS 1-3) za 17%. Prema našim rezultatima, promjena BHI pokazala je bolju korelaciju s ishodom bolesti od GCS (slika 17).

Uvriježeno je mišljenje kako bakterijski meningitisi odnosno njihove patofiziološke posljedice daleko češće uzrokuju poremećaje u cerebralnoj perfuziji i gubitak autoregulacije CBF (65,70-74,76,77). Upalne bolesti CNS-a neovisno o etiologiji prema ovom istraživanju, u svojim najtežim oblicima u jednakoj mjeri kompromitiraju cerebralnu cirkulaciju što predstavlja novo saznanje na ovom području. Zanimljivo je kako ne postoji razlika u težini oštećenja autoregulacije između skupina s bakterijskim i nebakterijskim meningoencefalitisima s obzirom na ishod bolesti. Također, i prognostička vrijednost reducirane CO<sub>2</sub>R podjednaka je neovisno o etiologiji. Čini se da moždana vaskulatura reagira stereotipno na različite nokse ako su one dovoljno snažne. Pored do sada poznatih (trauma, ishemija) može se zaključiti kako i infekcije CNS-a i to neovisno o uzročniku u jednakoj mjeri mogu uzrokovati gubitak autoregulacije CBF.

Komparacijom ispitivanih skupina utvrđena je značajna razlika u dobi koja je bila očekivana jer od nebakterijskih upalnih bolesti CNS-a češće obolijevaju mlađe osobe za razliku od bakterijskih meningitisa (tablica 1). Također je u skupini bakterijskih meningitisa veći udio bolesnika koji su mehanički ventilirani (79,4%) nego u skupini nebakterijskih meningoencefalitisa (50%) (tablica 1). Takav nalaz vjerojatna je posljedica dubljeg poremećaja svijesti kod prijema u starijih bolesnika s češćim komorbiditetom i češćih sistemskih komplikacija (sepsa, multiorganska disfunkcija) u bakterijskih meningitisa. Prema tome, mehanička ventilacija u dijela bolesnika nije isključivo vezana za bolest CNS-a, već je multifaktorijalna. Takvo objašnjenje podupire i činjenica kako u bolesnika na mehaničkoj ventilaciji s očuvanom CO<sub>2</sub>R neovisno o etiologiji nije zabilježen niti jedan smrtni ishod. S druge pak strane, u bolesnika na mehaničkoj ventilaciji s reduciranom CO<sub>2</sub>R letalitet je skoro identičan u obje skupine (25% kod bakterijskih prema 26,6% kod nebakterijskih upalnih bolesti). Visoki postotak mehanički ventiliranih bolesnika posljedica je selekcioniranosti ispitanika odnosno većeg broja teških bolesnika.

'Breath-holding' metoda u svrhu određivanja cerebrovaskularne reaktivnosti odabrana je zbog jednostavnosti primjene. Druge metode neusporedivo su kompliciranije, zahtijevaju dodatnu opremu i znatno više vremena za izvođenje (72,74,88). Prema istraživanju Markusa i Harrisona breath-holding metoda predstavlja jednostavan i pouzdan test za procjenu cerebrovaskularne rezerve (79). Potencijalni uzroci netočnih rezultata kao što su prekratko vrijeme breath-holdinga, interferencija s povratom venske krvi, stres i simpatovagalna disregulacija, a što sve zajedno ili pojedinačno utječe na cerebralnu hemodinamiku u ovom istraživanju su s obzirom na način izvođenja izbjegnuti. Razlika koja postoji u gornjim vrijednostima BHI<sub>m</sub> između kontrolne skupine u ovom istraživanju i istraživanja na velikom broju zdravih dobrovoljaca u hrvatskoj populaciji tumači se upotrebom drugačijeg aparata te time što su u ovom istraživanju simultano insonirane obje srednje cerebralne arterije uz dvije sonde koje su fiksirane originalnim okvirom, a ne rukom (75). U

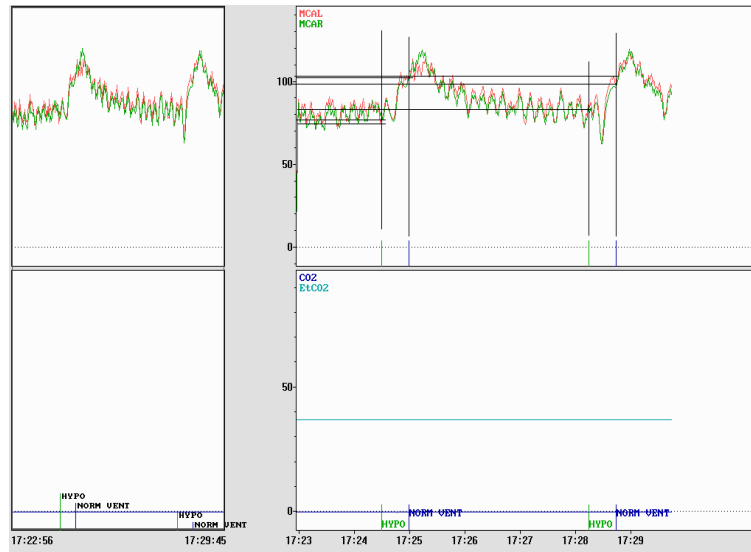


svakom slučaju, razlika koja postoji odnosi se isključivo na gornje granice BHI, a razlika u donjoj granici BHI nije značajna.

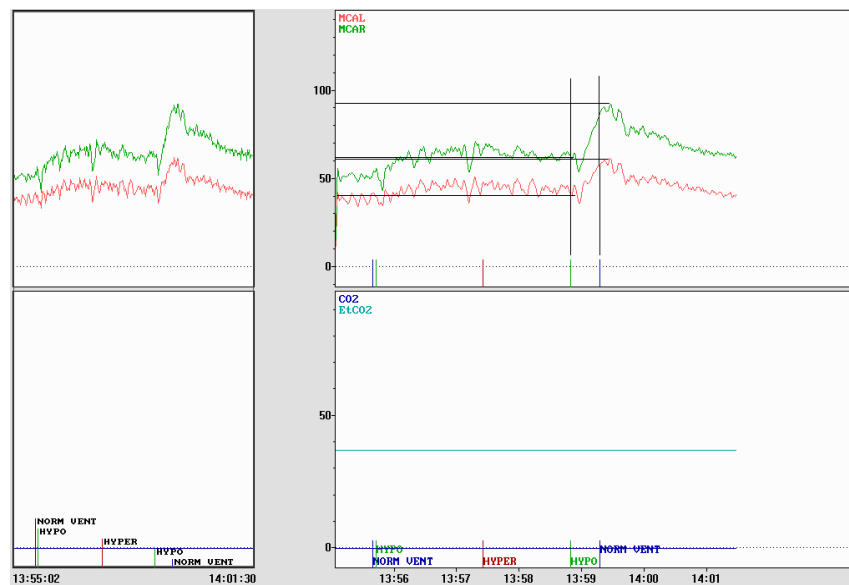
Za razliku od drugih metoda kod kojih nije nužna suradljivost ispitanika (npr. intravenska primjena acetazolamida), kod ove metode je ona od presudnog značaja u ispitanika koji su u kontaktu. Duboki poremećaj svijesti, sedacija i relaksacija u najtežih bolesnika omogućava vjerodostojne rezultate testiranja. Međutim, u bolesnika koji su blaže poremećene svijesti ili su kvalitativno poremećene svijesti, ova metoda nije primjenjiva. To znači da bolesnici s GCS 11-13 nisu kandidati za ovakav način ispitivanja cerebralne vazoreaktivnosti.

Poznati su brojni čimbenici koji mogu direktno ili indirektno utjecati na cerebralnu vazoreaktivnost. Reducirana vazoreaktivnost kod upalnih bolesti CNS-a smatra se jednom od posljedica endotelne disfunkcije tijekom kompleksne reakcije između domaćina i uzročnika (3). Upravo taj mehanizam predmet je istraživanja u ovoj studiji. Zbog toga su primijenjeni strogi kriteriji za uključanje u studiju. Nije bila dozvoljena primjena vazopresora, inotropa niti drugih lijekova koji potencijalno utječu na intrakranijski tlak ili kemoregulaciju kao što je na primjer Na-nitroprusid za kojeg se zna da je NO-donor. NO ima snažan učinak na tonus moždane vaskulature (10). Bolesti i stanja koja rezultiraju dugotrajnim iscrpljivanjem kemoregulacije i fiksiranjem arteriola u jednoj od krajnosti mogućeg vazoreaktivnog raspona također su isključena. Značajna stenoza ekstrakranijske moždane cirkulacije (stenoza karotida ili VB sliva) također značajno reducira CO<sub>2</sub>R. Ventilacija pozitivnim tlakom nedvojbeno može imati utjecaja na CO<sub>2</sub>R i to na više načina. U slučaju hiperventilacije nastaje vazokonstrikcija koja se obično može održati 12 sati te mjerenja u takvoj situaciji ne mogu biti realna. U slučaju pak hipoventilacije, bilo spontane ili mehaničke, rezultat će biti maksimalna vazodilatacija i rezultat će biti lažno nizak BHI. Mehanička ventilacija s pozitivnim tlakom, a pogotovo s većim vrijednostima PEEP-a kao na primjer u slučajevima ARDS-a ili neurogenog edema pluća izaziva porast intrakranijskog tlaka što može dodatno reducirati vazoreaktivnost. Na sličan način djeluje agitiranost te sistemska hipertenzija u bolesnika.

S obzirom da naši ispitanici prije testiranja nisu bili niti hiperventilirani, niti hipoventilirani, mogućnost utjecaja mehaničke ventilacije na vazoreaktivnost je praktički isključena. Tome u prilog govore i rezultati testiranja u mehanički ventiliranih pacijenata s istim parametrima, odnosno istim minutnim volumenom i istim vrijednostima PEEP-a. U slučaju očuvane vazoreaktivnosti, bez obzira na mehaničku ventilaciju, zabilježene su normalne vrijednosti BHI<sub>m</sub> i normalni vazodilatatorni raspon (slika 18 i 19).



**Slika 18. Uredna  $BHI_m$  u ispitanika s bakterijskim meningitisom na mehaničkoj ventilaciji (dob 45 godina, GCS 8,  $BHI_m= 1,215$ , GOS 4)**



**Slika 19. Uredna  $BHI_m$  u ispitanika s bakterijskim meningitisom na mehaničkoj ventilaciji (dob 39 godina, GCS 7,  $BHI_m=1,646$  , GOS 5)**

Visoko selektivni kriteriji za uključenje u studiju rezultirali su relativno malim brojem ispitanika. Drugi nedostatak studije jest nedvojbeno i selekcijski promijenjena struktura ispitanih skupina bolesnika. To je razlog što karakteristike ispitanika u skupini B i C odgovaraju težim bolestima nego što bi bilo za očekivati. Posljedično je i značajno veći udio mehanički ventiliranih bolesnika što je rezultiralo snažnim utjecajem mehaničke ventilacije u multivarijatnoj analizi tako da se nije mogla potvrditi povezanost GCS s reduciranom vazoreaktivnošću iako ona postoji.

Adjuvantna steroidna terapija koja je primijenjena u 19 ispitanika s bakterijskim meningitisom nije značajnije utjecala na vazoreaktivnost. Urednu vazoreaktivnost imalo je 36,8% (7/19) ispitanika koji su primali deksametazon u odnosu na 46,6% (7/15) ispitanika bez adjuvantne terapije. Takav nalaz ne potvrđuje navod iz literature po kojem deksametazon uz ibuprofen i inhibitore NO-sintetaze utječu na oporavak autoregulacije CBF (24).

Intrakranijske komplikacije, za razliku od sistemskih komplikacija, često nisu klinički prepoznatljive niti ih je moguće evaluirati bez prikladnog monitoringa. Također postoji velika razlika u naizgled sličnih pacijenata. Glavne patofiziološke posljedice upalnih bolesti CNS-a koje neposredno životno ugrožavaju bolesnika u ranoj fazi bolesti su edem mozga i cerebralna hipoperfuzija neovisno o njezinoj patogenezi. Nепреpoznata i neadekvatno tretirana cerebralna hipoperfuzija razlog je kasnijeg nepovoljnog ishoda – poremećaja svijesti na razini vegetativnog

stanja odnosno minimalnog stanja svijesti, a što se često viđa u preživjelih pacijenata (3,5,7). Patofiziološki je riječ o teškim ishemijsko-hipoksemijskim encefalopatijama (3).

Izrazito težak tijek bolesti s brojnim komplikacijama te nepovoljan ishod u velikog dijela bolesnika s infekcijama CNS nije se promijenio zadnjih desetljeća unatoč boljim mogućnostima liječenja u suvremenim intenzivnim jedinicama (5,7,93). Temeljem prvih eksperimentalnih studija i pod utjecajem neuroinfektoloških autoriteta većina istraživanja usmjerena je na potencijalne ciljeve imunomodulacijske terapije (4). U tom kontekstu provedena je i klinička, takozvana deksametazonska studija rezultati koje sugeriraju povoljan učinak adjuvantne steroidne terapije u bakterijskih meningitisa (1). Iako studija ima nekoliko nesumnjivih nedostataka od kojih mi se najvažniji čini zanemarivanje snažnog 'confounding' čimbenika, a to je antibiotski 'timing', primjena deksametazona postala je obaveznim dijelom liječenja bakterijskih meningitisa. Kasnije analize pokazale su pak da njegova primjena nema presudnog utjecaja na ishod bolesti u najtežih bolesnika (5).

Zanimljivo je kako unatoč saznanjima o moždanim cirkulatornim poremećajima i brojnim intrakranijskim, prvenstveno vaskularnim (arterijskim i venskim) komplikacijama te poznatom gubitku autoregulacije moždanog protoka krvi, upalne bolesti CNS-a s tog aspekta nisu ozbiljnije istraživane. Većina kliničkih studija u pacijenata s upalnim bolestima CNS-a limitirane su malim brojem ispitanika i nedostatkom jasnih ciljeva i svrhe istraživanja. Rezultati su kontradiktorni i uglavnom ukazuju na različite promjene u cerebralnoj cirkulaciji tijekom prvih dana bolesti (12,13,14, 27). Tako se najčešće opisuje hiperemija, vazospazam i regionalni perfuzijski defekti (13,21). Najčešće korištene metode su TCD i <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT (13,21,22).

S druge strane, uloženi su veliki napor i provedene brojne kliničke studije na području kraniocerebralne traumatologije. Metode liječenja posttraumatskog edema mozga i intrakranijske hipertenzije u najvećoj mjeri se upotrebljavaju već godinama i u infektologiji (hiperventilacija, osmoterapija, barbituratna koma) (41).

Nemogućnost postizanja željenog učinka u brojnih bolesnika i frustrirajući ishod bolesti kako za bolesnike i njihove obitelji tako i za liječnike, nametnule su potrebu za revizijom dosadašnjih metoda. Detaljnom analizom standardnih metoda u liječenju neuroinfektoloških bolesnika zaključuje se kako je za puni učinak primjerice hiperventilacije ili tiopentala pa čak i manitola neophodna očuvana vazoreaktivnost moždanih arterija (80,81).

Rezultati ove studije potvrđuju značaj određivanja CO<sub>2</sub> reaktivnosti u neuroinfektoloških bolesnika. Kao prvo, CO<sub>2</sub>R ima prognostički značaj i odlično korelira s ishodom bolesti. CO<sub>2</sub>R također dobro korelira i s težinom bolesti. Znatno veći značaj CO<sub>2</sub>R međutim ima u preciznom definiranju bolesnika s teško oštećenom autoregulacijom CBF u kojih se stoga može s velikom sigurnošću anticipirati neuspjeh standardne antiedematozne terapije odnosno postupaka. Posebno ističem kako se takvi bolesnici ne mogu klinički prepoznati iako je njihov najveći broj (očekivano) u skupini najtežih bolesnika. Upravo zato, jer je riječ o najtežim bolesnicima, njihova rana identifikacija od osobitog je značaja.

U takvih bolesnika moguće je simptomatsko liječenje blagom hipotermijom koja ima višestruko korisno djelovanje i minimalne nuspojave (43,44). Pored hipotermije koja ima dominantno antiedematozni učinak uz anti-upalno djelovanje i redukciju moždanog metabolizma, neophodan je i nadzor cerebralne perfuzije kako bi se moglo pravovremeno intervenirati u slučaju pada cerebralnog perfuzijskog tlaka. Također treba istaknuti dio bolesnika s bakterijskim meningitisom duboko poremećene svijesti koji imaju održanu vazoreaktivnost te se prema tome kod njih može primijeniti standardni postupak u liječenju intrakranijske hipertenzije. Prema tome na temelju samog poremećaja svijesti ne može se pretpostaviti gubitak autoregulacije s velikom sigurnošću već ga treba svakako ispitati. Međutim, kako je u tih bolesnika također visoki postotak nepovoljnog ishoda (60%) i oni zahtijevaju intenzivniji monitoring nego što je to uobičajeno i to prvenstveno s obzirom na cerebralnu perfuziju. Na opisani način moguće je unutar prvih par sati po prijemu u bolnicu pouzdano utvrditi najprikladniji način liječenja i nadzora te sa istim odmah i započeti. Slično kao kod antimikrobne terapije, vrijeme primjene ("timing") hipotermije također je od presudnog značaja. Najbolja ilustracija jest konsternacija istraživača koji nisu uspjeli dokazati značajno smanjenje letaliteta u bolesnika s posttraumatskim edemom mozga i refrakternom intrakranijskom hipertenzijom (iako je ukupni ishod bio bolji) u kojih je provedena terapijska hipotermija (43). Razlog je bila nepravodobna, zakašnjela indukcija hipotermije.

Tijekom teških infekcija CNS-a od presudnog je značaja smanjenje stresa i cerebralnog metabolizma, redukcija intrakranijskog volumena krvi, održavanje koloidno-osmotskog tlaka, supresija inflamatornog odgovora, snižavanje intrakranijskog tlaka i održavanje primjerenog perfuzijskog tlaka. Brza dijagnoza, ciljana antimikrobna terapija, primjerena sedacija, terapijska hipotermija i kontrolirana cerebralna perfuzija temelji su uspješnog liječenja u bolesnika s reduciranom vazoreaktivnošću.

Svrha disertacije izrada je postupnika za brzo razvrstavanje bolesnika i odabir najprikladnije simptomatske metode uz etiološku terapiju koja je osnova liječenja.

Granična vrijednost  $BHI_m$  kao kriterija za indukciju hipotermije u priloženom postupniku iznosi 0,835 , a odnosi se na bolesnike s teško oštećenom kemoregulacijom, dubokim poremećajem svijesti i očekivano izrazito nepovoljnim ishodom (GOS 1-3 u 54.1% slučajeva).

Nije moguće predvidjeti korist primjene hipotermije u skupini bolesnika s blaže reduciranom vazoreaktivnošću bez velikih kliničkih ispitivanja.

## 10. ZAKLJUČAK

Temeljem rezultata ove studije može se zaključiti slijedeće:

1. CO<sub>2</sub>R je pouzdani indikator težine bolesti i dobar prediktor ishoda bolesti.
2. Etiologija infektivnih bolesti CNS-a (bakterijski prema nebakterijskim) nije povezana s promjenama u CO<sub>2</sub>R.

CO<sub>2</sub> reaktivnost može biti reducirana u svih bolesnika s upalnim bolestima CNS-a i odražava težinu bolesti. Pored toga dobar je i prediktor ishoda bolesti, prema našim rezultatima osjetljiviji i od GCS. CO<sub>2</sub> reaktivnost nije ovisna o etiologiji bolesti i posljedica je svake teže inflamatorne reakcije CNS-a isto kao i kod drugih neinfektivnih akutnih moždanih lezija.

Značaj određivanja CO<sub>2</sub> reaktivnosti, pored prognostičke vrijednosti, leži u mogućnosti brzog odabira potrebnih terapijskih metoda na individualnom načelu. Također, upotrebom iste metode moguć je nadzor oporavka moždane vaskulature odnosno svakodnevna procjena učinka primijenjenog liječenja tijekom kritične (rane) faze bolesti.

Poremećaj moždane vazoreaktivnosti značajna je patofiziološka posljedica u upalnim bolestima CNS-a i to poglavito kod difuznih upalnih procesa i u bitnoj mjeri utječe na ishod bolesti. Uvažavajući njezin značaj i odabirom učinkovite terapijske metode uz primjeren monitoring kod bolesnika s reduciranom CO<sub>2</sub> reaktivnosti, moguće je približiti se željenom cilju, a to je značajno smanjenje nepovoljnog ishoda kod ovih bolesnika.

Implementacija ove metode u liječenju i dijagnostici infektivnih bolesti CNS-a ima potencijal u značajnoj mjeri promijeniti kliničku praksu iako su potrebne veće kliničke studije kako bi se potvrdili rezultati ovog istraživanja.

## 11. PRILOG

### SIMPTOMATSKI TERAPIJSKI POSTUPNIK U ODRASLIH BOLESNIKA S UPALNIM BOLESTIMA CNS-a

#### I KLJUČNE POSTAVKE

Pacijenti s teškim upalnim bolestima CNS-a (bakterijskim meningitisima i meningoencefalitisima, virusnim te postinfekcijskim meningoencefalitisima) prvih dana bolesti mogu biti neposredno životno ugroženi komplikacijama bolesti. Iskustvo nas uči da taj period traje prvih 72 sata predmnijevajući ranu i adekvatnu antimikrobnu terapiju odnosno imunosupresivnu terapiju. Imperativ je etiološka dijagnoza i rana primjena učinkovitog lijeka što je osnova uspješnog liječenja. Ovaj postupnik se odnosi na duboko soporozne ili komatozne pacijente s teškim oblicima upalnih bolesti CNS-a koji su na mehaničkoj ventilaciji. Ciljna populacija su slijedeće grupe pacijenata:

1. pacijenti s domicilnim bakterijskim meningitisom u kojih je teško reducirana CO<sub>2</sub> reaktivnost moždanih arteriola. U toj skupini breath-holding index (BHI) izmjeren TCD-om iznosi  $\leq 0.835$ . Radi se o bolesnicima u kojih je prosječni GCS 7,5.
2. pacijenti s virusnim meningoencefalitisima ili akutnim nekrotizirajućim hemoragičnim encefalitisom (ANHEM) u kojih je također BHI  $\leq 0.835$ . Ova skupina bolesnika karakterizirana je težim kvantitativnim poremećajem svijesti (srednji GCS 7,5).
3. pacijenti kojima prijeti hernijacija mozga, a u kojih standardne metode (manitol, hiperventilacija) nisu rezultirale bitnim i promptnim poboljšanjem također su kandidati za hipotermiju bez obzira na CO<sub>2</sub> reaktivnost. Neuspjeh (ili uspjeh) standardne procedure mora se verificirati TCD-om i ONSD-om.

#### Hipotermija se ne primjenjuje kod:

- pacijenata s apscesom mozga
- pacijenata sa shunt-meningitisom
- pacijenata sa subduralnim empijemom
- pacijenata s trombozom kavernoznog ili drugih intrakranijskih venskih sinusa
- pacijenata s nesigurnom CNS infekcijom
- pacijenata s ADEMOM
- pacijenata sa spinalnim meningitisom ili mijelitisom

- pacijenata s upalnom CNS bolešću kompliciranom subarahnoidalnim krvarenjem
- pacijenata s dekompenziranim DIK-om ili drugim poremećajima koagulacije odnosno teškim trombocitopenijama (hemoragijskim dijatezama)
- pacijenata s hiperkoagulacijskim stanjima ili hiperviskoznim sindromom
- pacijenata koji kod prijema imaju kliničke znakove moždane smrti
- pacijenata s bakterijskim meningitisom kod kojih neliječena bolest s poremećajem svijesti traje više od 24 sata
- pacijenata koji za održavanje sistemskog krvnog tlaka zahtijevaju visoke doze noradrenalina (refrakterni šok)
- pacijenata s ARDS-om u kojih je  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 125$  uz  $\text{PEEP} \geq 5$
- kod mlađih od 18 godina

## II POSTUPNIK

### Inicijalne radnje i postupci

1. Temeljem anamnestičkih podataka, kliničke prezentacije te dinamike tijeka bolesti procijeniti težinu bolesti. Pacijenti poremećene svijesti s  $\text{GCS} \leq 10$  kandidati su za mehaničku ventilaciju. Kvalitativni poremećaj svijesti s  $\text{GCS} > 10$  ne znači da pacijent nema teži moždani edem i valja ih pažljivo nadzirati.
2. Pacijente koje se planira intubirati treba duboko sedirati i relaksirati. Za premedikaciju se preporuča upotreba tiopentala 3-5 mg/kg I.V., a od miorelaksansa Esmeron 50 mg I.V. za brzu relaksaciju.  
Pacijente na mehaničkoj ventilaciji (MV) valja održavati dobro sedirane prvih 72 sata. Mogu se koristiti benzodiazepini osim ako nije u tijeku infuzija tiopentala. Također pacijenti trebaju biti i relaksirani čemu valja pristupiti individualno. Nije dozvoljena agitacija, nakašljanje niti sukob s respiratorom. Nije dozvoljena upotreba mišićnih relaksansa u nedostatno sediranih pacijenata! U toj fazi od relaksansa koristiti Norcuron - preporuča se kontinuirana infuzija (40 mg/100 ml fiziološke otopine).
3. Bilo kakve zahvate, a pogotovo LP odgoditi ukoliko postoje klinički znaci prijeteće hernijacije kod prijema sve dok se stanje pacijenta ne stabilizira - obično 1-2 sata nakon inicijalnih antiedematoznih postupaka (hiperventilacija, manitol 10-20%, deksametazon).
4. Svaki pacijent s teškom CNS infekcijom mora imati postavljen dvolumenski CVK u v. subklaviji – ostaviti slobodne interne jugularne vene za inserciju katetera u bulbus vene jugularis.
5. Svaki pacijent na respiratoru, a pogotovo ako se provodi hiperventilacija treba imati postavljen CVK u bulbusu vene jugularis (za mjerenje  $\text{SjO}_2$ ,  $\text{pO}_2$  i laktata) kroz prvih 3



dana. CVK se održava prohodnim infuzijom heparinirane fiziološke otopine (1000 j heparina/100 ml fiziol. otopine - 3 ml/h ).

6. Pacijentima koji su u septičkom šoku obavezno treba postaviti arterijsku kanilu i direktno mjeriti arterijski tlak, pogotovo ako se radi o pacijentima s reduciranom CO<sub>2</sub> reaktivnosti.

### **Dijagnostički postupnik**

1. Unutar 24 sata po prijemu treba učiniti inicijalni CT mozga s kontrastom (ili MRI mozga) - po potrebi odmah.

2. unutar 24-48 sati po prijemu učiniti EEG

3. Odmah po prijemu, a najkasnije unutar 12 sati po prijemu treba izmjeriti ONSD (optic nerve sheath diameter) te svakodnevno kontrolirati kroz prvih 3-5 dana odnosno do kliničkog oporavka.

U odraslih ONSD > 5 mm ukazuje na intrakranijski tlak > 20 cm H<sub>2</sub>O (111).

ONSD osjetljiviji je od TCD-a u procjeni intrakranijske hipertenzije.

4. Odmah po prijemu potrebno je učiniti Transkranijski Doppler (TCD) također zbog procjene intrakranijskog tlaka te hemodinamskog intrakranijskog statusa. Također treba ispitati CO<sub>2</sub> vazoreaktivnost. Prvih 72 sata svakodnevna kontrola TCD-om uz CO<sub>2</sub> reaktivnost kako bi se procijenila autoregulacija moždanog protoka krvi te kako bi se precizno titrirala potrebna vrijednost srednjeg arterijskog tlaka (MAP) u pojedinog pacijenta.

## Terapijski postupnik

**U svih pacijenata potrebno je čim prije ostvariti slijedeće:**

- sedacija
- euvolemija
- hemoglobin u granicama normale
- uredan ABST (kod bolesnika u hipotermiji ABST mora biti korigiran s obzirom na tjelesnu temperaturu kako se ne bi previdjela hiperoksija i teža hipokapnija!)
- korigirati hipofosfatemiju i hipomagnezemiju
- održavati kapilarni hidrostatski tlak (regulacija RR) - vidi niže pod "reducirana CO<sub>2</sub> R"
- dobro regulirati glikemiju (kod bolesnika u hipotermiji postoji relativna rezistencija na inzulin), po potrebi koristiti kontinuiranu infuziju inzulina.
- osigurati adekvatni unos energije (15-20 kcal/kg – u slučaju inducirane hipotermije metabolički zahtjevi su znatno manji te unos valja reducirati na 10-15 kcal/kg)
- osigurati sistemsku hemodinamsku stabilnost
- promptno liječiti po važećim standardima sistemske komplikacije (ARDS, ARI, DIK)

### **A. Bolesnici s teško reduciranom CO<sub>2</sub> reaktivnošću**

Teško reducirana CO<sub>2</sub> reaktivnost definirana je s BHI (breath-holding index)  $\leq 0,835$  izmjerenim TCD-om u dva uzastopna mjerenja s pauzom od 5 minuta.

U ovoj skupini bolesnika se ne očekuje korist od slijedećih postupaka pa ih se preporuča ne provoditi (mogući su i paradokсни učinci):

- hiperventilacija
- antiedematozna terapija manitolom
- tiopentalska infuzija-barbituratna koma

Metode izbora u takvih bolesnika jesu:

#### **1. HIPOTERMIJA**

- pripremiti pacijenta za kontinuiranu veno-vensku hemofiltraciju (CVVHF) ili drugu metodu terapijske hipotermije te inducirati

BLAGU hipotermiju; cilj: Trec 32-34° C

- hipotermija se provodi kroz 72 sata, iznimno duže u slučaju izostanka povoljnih znakova (normalizacija LOI, smanjenje ICP, normalizacija CPP, uspostavljanje autoregulacije CBF)

- nakon 72 sata postupno ugrijavati pacijenta i svakako izbjeći nagli porast temperature, barem kroz prvih 12 sati po prekidu inducirane hipotermije.
- Tijekom ugrijavanja posebnu pažnju posvetiti razini glikemije (tendencija hipoglikemiji u pacijenata na inzulinskoj pumpi) i elektrolitskom statusu.
- dinamika porasta temperature = 0,25 - 0,5°C/sat

#### 1.1. Uvod u hipotermiju:

- inicijalno primijeniti hladnu fiziološku otopinu (iz frižidera na 4-8°C) 2000 ml kroz 1 sat kako bi se brzo postigla hipotermija (nakon 60 minuta)

#### 1.2. Istovremeno početi s CVVHF:

- protok krvi 150 ml/min
- protok reinfuzata – inicijalno 3 L/h do Trec 34° C, a zatim smanjiti na 2 L/h
- UFR = 0 ml/h
- heparinizacija niskomolekularnim heparinom ( Clexane 3 × 0,4 ml u sistem za CVVHF)
- u slučaju tendencije pada Trec ispod 33° C smanjiti protok reinfuzata na 0,5 L/h
- postupno izlaziti iz hipotermije smanjivanjem protoka reinfuzata kroz posljednjih 8 sati hipotermije.

#### 2. Infuzija 3% NaCl-a – 2000 ml/24 h (100 ml 10% NaCl + 400 ml fiziološke otopine)

- cilj: Na<sup>+</sup> 150-153 mmol/l
- kontrolirati elektrolite 4 puta dnevno
- obavezno izbjeći nagli porast koncentracije Na<sup>+</sup> za ≥ 12 mmol/L/ u prvih 24 h
- nije potrebna ako se primjenjuje hipotermija!

#### 3. Deksametazon u dozi od 4 × 12 mg iv - ako je prikladno s obzirom na osnovnu bolest

Može se primijeniti i kod nedvojbeno virusnih meningoencefalitisa prvih par dana ukoliko se procijeni da postoji opasnost od hernijacije

U pacijenata kod kojih se TCD-om verificiraju izrazito niske srednje brzine strujanja krvi (MBFV) unatoč urednom sistemskom krvnom tlaku, potrebno je povećati sistemski krvni tlak infuzijom noradrenalina do normalnih vrijednosti MBFV kako bi se održao cerebralni perfuzijski tlak - u pravilu su potrebne male doze vazopresora. Nije dozvoljena sistemska hipertenzija s MAP > 130 mmHg.

Za nadzor adekvatnosti cerebralne perfuzije koristi se SjO<sub>2</sub> (normalno 55-75%) - ABST iz BVJ se uzima 2 × dnevno. U slučaju desaturacije krvi iz BVJ (SjO<sub>2</sub> < 55%) povećati sistemski tlak i nadoknaditi intravaskularni volumen ukoliko je potrebno te provjeriti radi li se o hiperventiliranosti.

U pacijenata s reduciranom  $\text{CO}_2\text{R}$ , a kod kojih je uredan nalaz TCD-a potrebno je samo praćenje - svakodnevno Doppler, a 2 × dnevno  $\text{SjO}_2$ .

Ukoliko TCD nije moguće učiniti iz bilo kojeg razloga, kriteriji za indukciju hipotermije su:

1. TEŠKI POREMEĆAJ SVIJESTI (GCS  $\leq$  8 u bakterijskih meningitisa odnosno GCS  $\leq$  6 u virusnih meningoencefalitisa)

PLUS

2. Saturacija u bulbusu vene jugularis ( $\text{SjO}_2$ ) manja od 55% ili veća od 75%

(ovaj kriterij se primjenjuje samo nakon što je normaliziran sistemski krvni tlak i nakon što je pacijent dobro oksigeniran – uredan ABST iz arterijske krvi - nije dozvoljena hiperoksija)

Monitoring uz hipotermiju:

- 2× dnevno: ABST iz BVJ i arterije ( $\text{SjO}_2$ ,  $\text{AVDO}_2$ )
- 2× dnevno-uz ABST: laktat iz BVJ i arterije (AVDL i LOI)
- 1x dnevno TCD + BHI
- 1x dnevno ONSD
- rektalna temperatura – svakih sat vremena
- CVP svakih 6 sati i satna diureza –važno zbog mogućnosti indukcije "hladne diureze"
- elektroliti – 2x dnevno (tendencija hipokalemiji tijekom hipotermije!)
- PV, APTV, TV, anti Xa, D-dimeri i vrijeme krvarenja (VK) - jednom dnevno
- KKS, hepatogram, amilaze/S, Ca,P,Mg i Osm/S - jednom dnevno

## **B. Bolesnici s urednom $\text{CO}_2$ reaktivnošću ( $\text{CO}_2\text{R}$ )**

U ovoj skupini bolesnika primjena hiperventilacije, barbiturata te manitola ima smisla te se može provoditi sa slijedećim napomenama.

1. Hiperventilacija- ne treba je provoditi duže od 12 h i to valja činiti uz praćenje  $\text{SjO}_2$  (ne smije pasti ispod 55%) i  $\text{pCO}_2$  (ne niži od 35 mmHg) - primijenjujemo je inicijalno kao "prvu pomoć"
2. 10% manitol + furosemid - primijenjuje se u maksimalnim dozama kroz prva tri dana (u odraslih osoba start 6 × 250 ml u brzim infuzijama) osim u slučaju renalne insuficijencije. Tijekom 72 sata postupno povećavati intervale između infuzija te 4. dan prekinuti primjenu.
3. Kontinuirana infuzija tiopentala u dozi 0,5 - 3 mg/kg/h (obično 1-2 mg/kg/h) nakon bolus doze od 3-5 mg/kg tijekom prvih 3 dana.

## **Kontrolna klinička evaluacija**

Prva kontrolna klinička evaluacija, a koja podrazumijeva ukidanje sedativa te miorelaksansa uz prethodne zadovoljavajuće hemodinamske i oksimetrijske parametre radi se nakon 72 sata.

Ukoliko u pacijenata nema vidljivog poboljšanja nužno je napraviti kontrolni CT mozga s kontrastom. Obavezno učiniti kontrolni EEG 1-2 dana nakon ukidanja hipotermije.

Ukoliko se registrira bitno kliničko poboljšanje daljnji postupak s pacijentom je uobičajen, a 'timing' kontrolne neuroradiološke obrade biti će bolešću-definiran, a najkasnije kod otpusta iz Klinike.

Ukoliko se u pacijenta tijekom prvih 72 sata TCD-om verificira cerebralni cirkulatorni arrest (CCA) unatoč svim poduzetim mjerama, prekida se sav vitalni suport.

## **III POSTUPAK S PACIJENTOM KOD OTPUSTA**

Kod otpusta iz Klinike u svakog pacijenta s upalnom bolešću CNS-a potrebno je preporučiti:

- neuropsihološko testiranje kognitivnih funkcija (ako je izvedivo) neposredno pred otpust iz bolnice te tri mjeseca kasnije. Treće testiranje godinu dana kasnije.
- audiovestibulogram
- oftalmološki pregled - fundus, vidno polje, visus
- kontrolni EEG za mjesec dana
- pregled neurologa za mjesec dana
- kontrola u CNS-ambulantni redovno za mjesec dana odnosno nakon eventualne fizikalne rehabilitacije.

Kontrolna neuroradiološka obrada određuje se individualno. Kod otpusta svaki pacijent mora imati u dokumentaciji naznačen GCS, GOS te 'Karnofsky performance score'.

## 12. SAŽETAK

### CILJEVI I SVRHA RADA

Cilj ove prospektivne studije bio je utvrditi povezanost CO<sub>2</sub> reaktivnosti (CO<sub>2</sub>R) moždanih arterija s težinom upalnih bolesti CNS-a, njihovim ishodom te etiologijom bolesti. Nadalje, jedan od ciljeva bio je odrediti i prognostički značaj CO<sub>2</sub> reaktivnosti u tih bolesnika. Svrha disertacije izrada je postupnika za simptomatsko liječenje bolesnika s infekcijama CNS-a.

### ISPITANICI I METODE

U studiju je uključeno 68 bolesnika s upalnim bolestima CNS-a i 30 zdravih dragovoljaca u dobi od 18 i više godina hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti 'Dr.Fran Mihaljević' u periodu od siječnja 2005. do svibnja 2009. godine. CO<sub>2</sub> reaktivnost moždanih arterija ispitivana je transkranijalnim Dopplerom s "breath-holding" metodom. Mjerenja su vršena pomoću 'Multidop X 4' aparata (DWL Electronische Systeme GmbH, Sipplingen, Njemačka) s dvije sonde od 2 MHz promjera 1.7 cm. Upotrijebljen je software 'TCD-8 for MDX v. 8.0' (Aaslid Rune). Sonde su fiksirane pomoću originalnog nosača. Srednje brzine strujanja krvi (MBFV) kontinuirano su snimane tijekom normalne ventilacije odnosno tijekom intervencije (inducirana hiperkapnija). Izračunat je "breath-holding indeks" (% povećanja MBFV/sekunde apnoje) pomoću tabličnog kalkulatora za obje srednje moždane arterije (MCA) i bilježena je srednja vrijednost (BHI<sub>m</sub>).

### REZULTATI

Bolesnici s reduciranom CO<sub>2</sub>R značajno su stariji (52 prema 37 godina, p=0,002), dublje poremećene svijesti (GCS 7,5 prema 15, p<0,001) i češće mehanički ventilirani (87,5% prema 32,1% ; p <0,001). Nepovoljni ishod bolesti (GOS 1-3) zabilježen je kod 41,1% (28/68) bolesnika. U toj skupini BHI<sub>m</sub> značajno je niži (0,835 prema 1,285) u usporedbi sa skupinom povoljnog ishoda. Usporedbom skupina s bakterijskim i nebakterijskim upalnim bolestima CNS-a nije nađena razlika u CO<sub>2</sub>R s obzirom na ishod bolesti (p=0,460). Logističkom regresijskom analizom utvrđeno je kako je reducirana CO<sub>2</sub>R prediktor nepovoljnog ishoda (OR=4,922; 95%CI 1,161-20,875).

### ZAKLJUČAK

CO<sub>2</sub>R pouzdani je indikator težine bolesti i dobar prediktor ishoda bolesti. Etiologija upalnih bolesti CNS-a (bakterijske prema nebakterijskim) nije povezana s promjenama u CO<sub>2</sub>R.

## **13. SUMMARY**

### **AIM AND PURPOSE OF STUDY**

The objective of this prospective study was to assess the association between cerebral CO<sub>2</sub> reactivity (CO<sub>2</sub>R) in patients with CNS infections and the severity, etiology and outcome of the disease. An additional objective was to assess the prognostic value of CO<sub>2</sub> reactivity in these patients. The purpose of the study was to create a symptomatic treatment algorithm.

### **EXAMINEES AND METHODS**

Sixty-eight patients with CNS infection and 30 healthy volunteers aged 18 years and more were included in this prospective study. The study was performed at the University Hospital for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljević" in Zagreb. Observational period was between January 2005 and May 2009. CO<sub>2</sub> reactivity was measured by using a transcranial Doppler ultrasound (TCD) and "breath-holding" method. TCD measurement of CO<sub>2</sub> reactivity (CO<sub>2</sub> R) was performed by using a Multidop 4 X (DWL, Sipplingen, Germany) with two 2-MHz pulsed wave probes 1.7 cm in diameter. The software used was TCD-8 for MDX (Version 8.0, Aaslid Rune). The probes were secured to the head of the patient with a specially designed spectacle frame. The mean blood flow velocities (MBFV) were continuously recorded during normal ventilation and during the intervention (induced hypercapnia). The breath-holding index (BHI) was calculated by dividing the percentage of MBFV increase during breath holding by the duration of apnea (in seconds) in both middle cerebral arteries (MCA) and the average index (BHI<sub>m</sub>) was noted.

### **RESULTS**

Advanced age (52 vs 37 years,  $p=0,002$ ), lower GCS (7,5 vs 15,  $p<0,001$ ) and mechanical ventilation (87,5% vs 32,1% ;  $p <0,001$ ) were associated with impaired cerebral vasoreactivity (BHI<sub>m</sub> <1,18). Unfavorable outcome (GOS 1-3) was found in 28 (41,1%) patients. In this group, BHI<sub>m</sub> was significantly lower compared to the favorable group (0,835 vs 1,285). Comparison of BHI<sub>m</sub> between bacterial and non-bacterial groups according to the outcomes of disease showed no differences ( $p=0,460$ ). Logistic regression analysis revealed that impaired CO<sub>2</sub>R was independently associated with unfavorable outcome (OR=4,922; 95%CI 1,161-20,875).

### **CONCLUSION**

CO<sub>2</sub>R was confirmed as a reliable indicator of disease severity and a valuable prognostic factor in infections of the CNS. The etiology of disease (bacterial vs non-bacterial) showed no association with CO<sub>2</sub>R.

## 14. LITERATURA

1. de Gans J, van de Beek D et al. Dexamethason in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* **2002**; 347:1549-56.
2. McIntyre PB, Berkey CS, King SM et al. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. *JAMA* **1997**; 278(11):925-31.
3. Scheld WM, Koedel U, Nathan B, Pfister HW. Pathophysiology of bacterial meningitis: mechanism(s) of neuronal injury. *J Infect Dis* **2002**;186 Suppl 2:S225-33.
4. Weber JR, Tuomanen EI. Cellular damage in bacterial meningitis: an interplay of bacterial and host driven toxicity. *J Neuroimmunol* **2007**;184(1-2):45-52.
5. van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks EFM. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med* **2006**;354:44-53.
6. Cordero JMF, Amaya-Villar R, Rincon Ferrari MD i sur. Acute community-acquired bacterial meningitis in adults admitted to the intensive care unit: clinical manifestations, management and prognostic factors. *Intensive Care Med* **2003**;29:1967-73.
7. Lepur D, Baršić B. Community-acquired bacterial meningitis in adults: antibiotic timing in disease course and outcome. *Infection* **2007**;35(4):225-31.
8. Pfister HW, Feiden W, Einhaupl KM. Spectrum of complications during bacterial meningitis in adults-results of a prospective clinical study. *Arch Neurol* **1993**; 50(6):575-81.
9. Grande PO, Asgeirsson B, Nordstrom CH. Volume-targeted therapy of increased intracranial pressure:the Lund concept unifies surgical and non-surgical treatments. *Acta Anaesthesiol Scand* **2002**;46:929-941.
10. Lavi S, Egbarya R, Lavi R, Jacob G. Role of nitric oxide in the regulation of cerebral blood flow in humans: chemoregulation versus mechanoregulation. *Circulation* **2003**;107(14):1901-1905.
11. Macmillan CSA, Andrews PJD: Cerebrovenous oxygen saturation monitoring:practical considerations and clinical relevance. *Intensive Care Med* **2000**; 26:1028-1036.
12. Robertson CS, Narayan RK, Gokaslan ZL et al.: Cerebral arteriovenous oxygen difference as an estimate of cerebral blood flow in comatose patients. *J Neurosurg* **1989**;70:222-230.



13. Haring H; Kampfl A; Grubwieser G; Donnemiller E Pfausler B; Schmutzhard E. Cerebral blood flow velocity and perfusion in purulent meningitis: a comparative TCD and 99M-TC-HMPAO-SPECT study. *Eur J Neurol* **1998**;5(1):75-81.
14. Muller M, Merkelbach S, Huss GP, Schimrigk K: Clinical relevance and frequency of transient stenoses of the middle and anterior cerebral arteries in bacterial meningitis. *Stroke* **1995**;26(8):1399-403.
15. Tunkel AR, Scheld WM. Acute meningitis. In: Mandell GL, Douglas RG Jr. and Bennett JE, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. Vol 1. New York: Churchill Livingstone, **1995**; 831-858.
16. Lindbloom P. Measuring the optic nerve sheath diameter in a head-injured man. *JAAPA* **2008**;21(12):27-8, 30.
17. Watanabe A, Kinouchi H, Horikoshi T, Uchida M, Ishigame K. Effect of intracranial pressure on the diameter of the optic nerve sheath. *J Neurosurg* **2008**;109(2):255-8.
18. Valadka AB, Furuya Y, Hlatky R, Robertson CS. Global and regional techniques for monitoring cerebral oxidative metabolism after severe traumatic brain injury. *Neurosurg Focus* **2000**; 9(5):1-3.
19. Zauner A, Muizelaar P. Measuring cerebral blood flow and metabolism. In: Reilly P, Bullock R, eds. *Head injury*. London: Chapman & Hall, **1997**; 217-227.
20. Dinks J, Meixensberger J, Amschler J et al.: Brain tissue PO<sub>2</sub> in relation to cerebral perfusion pressure, TCD findings and TCD-CO<sub>2</sub>-reactivity after severe head injury. *Acta Neurochir (Wien)* **1996**;138:425-434.
21. Ashwal S, Stringer W, Tomasi L, Schneider S, Thompson J, Perkin R. Cerebral blood flow and carbon dioxide reactivity in children with bacterial meningitis. *J Pediatr* **1990**;117(4):523-30.
22. Moller K, Hogh P, Larsen FS, Strauss GI, Skinhoj P, Sperling BK, Knudsen GM. Regional cerebral blood flow during hyperventilation in patients with acute bacterial meningitis. *Clin Physiol*. **2000**;20(5):399-410.
23. Moller K, Larsen FS, Qvist J, Wandall JH, Knudsen GM, Gjørup IE, Skinhoj P. Dependency of cerebral blood flow on mean arterial pressure in patients with acute bacterial meningitis. *Crit Care Med*. **2000**;28(4):1027-32.

24. Mertineit C, Samlalsingh-Parker J, Glibetic M, Ricard G, Noya FJ, Aranda JV. Nitric oxide, prostaglandins, and impaired cerebral blood flow autoregulation in group B streptococcal neonatal meningitis. *Can J Physiol Pharmacol*. **2000**;78(3):217-27.
25. Kontos HA, Raper AJ, Patterson JL. Analysis of vasoactivity of local pH, pCO<sub>2</sub> and bicarbonate on pial vessels. *Stroke* **1977**;8(3):358-360.
26. Schalen W, Messeter K, Nordstrom CH. Complications and side effects during thiopentone therapy in patients with severe head injuries. *Acta Anaesthesiol Scand* **1992**;36:369-377.
27. Moller K, Skinhoj P, Knudsen GM, Larsen FS. Effect of short-term hyperventilation on cerebral blood flow autoregulation in patients with acute bacterial meningitis. *Stroke* **2000**;31(5):1116-22.
28. Schalen W, Messeter K, Nordstrom CH. Cerebral vasoreactivity and the prediction of outcome in severe traumatic brain lesions. *Acta Anaesthesiol Scand* **1991**;35:113-122.
29. Suazo JAC, Maas AIR, van den Brink WA, van Santbrink H et al: CO<sub>2</sub> reactivity and brain oxygen pressure monitoring in severe head injury. *Crit Care Med* **2000**;28(9):3268-327.
30. Chan KH, Miller JD, Dearden NM, Andrews PJD et al: The effect of changes in cerebral perfusion pressure upon middle cerebral artery blood flow velocity and jugular bulb venous oxygen saturation after severe brain injury. *J Neurosurg* **1992**; 77:55-61.
31. Lewis SB, Myburgh JA, Reilly PL. Detection of cerebral venous desaturation by continuous jugular bulb oximetry following acute neurotrauma. *Anaesth Intensive Care* **1995**; 23(3):307-14.
32. De Deyne C, Van AJ, Decruyenaere J, Struys M, Colardyn F: Jugular bulb oximetry: review on a cerebral monitoring technique. *Acta Anesthesiol Belg* **1998**;49:1-31.
33. Maas AI, Dearden M, Teasdale GM, Braakman R et al: EBIC-guidelines for management of severe head injury in adults. European Brain Injury Consortium. *Acta Neurochir* **1997**;139:286-294.
34. Matta BF, Lam AM, Mayberg TS. The influence of arterial oxygenation on cerebral venous oxygen saturation during hyperventilation. *Can J Anaesth* **1994**;41:1041-1046.
35. Longhi L, Stocchetti N. Hyperoxia in head injury: therapeutic tool? *Curr Opin Crit Care* **2004**;10:105-109.

36. Bhardway A, Ulatowski JA. Hypertonic saline solution in brain injury. *Curr Opin Crit Care* **2004**;10:126-131.
37. Bullock R, Chesnut RM, Clifton G, Ghajar J, Narayan RK, Newell DW et al. Guidelines for the management of severe head injury. *Eur J Emerg Med* **1996**;3:109-127.
38. Rockhoff MA, Marshall LF, Shapiro HM. High-dose barbiturate therapy in humans. A clinical review of 60 patients. *Ann Neurol* **1979**;6:194-199.
39. Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH. Cerebral perfusion pressure: Management protocol and clinical results. *J Neurosurg* **1995**;83:949-962.
40. Robertson CS, Valadka AB, Hannay J, Contant CF, Gopinah SP, Cormio M et al. Prevention of secondary ischaemic insults after severe head injury. *Crit Care Med* **1999**; 27:2086-2095.
41. Beaumont A, Marmarou A. Treatment of raised intracranial pressure following traumatic brain injury. *Crit Rev Neurosurg* **1999**;9:207-216.
42. Clifton GL. Is keeping cool still hot? An update on hypothermia in brain injury. *Curr Opin Crit Care* **2004**;10:116-119.
43. Marion D, Bullock MR. Current and future role of therapeutic hypothermia. *J Neurotrauma*. **2009**; 26(3):455-67.
44. Varon J, Acosta P. Therapeutic hypothermia-past, present and future. *Chest* **2008**; 133:1267-74.
45. Aibiki M et al. Effect of moderate hypothermia on systemic and internal jugular plasma IL-6 levels after traumatic brain injury in humans. *J Neurotrauma*, **1999**;16(3):225-32.
46. Kimura A et al. Moderate hypothermia delays proinflammatory cytokine production of human peripheral blood mononuclear cells. *Crit Care Med* **2002**; 30(7):1499-502.
47. Winfree CJ et al. Mild hypothermia reduces penumbral glutamate levels in the rat permanent focal cerebral ischemia model. *Neurosurgery* **1996**; 38(6):1216-22.
48. Busto R et al. Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke* **1989**; 20(7):904-10.

49. Xu L et al. Mild hypothermia reduces apoptosis of mouse neurons in vitro early in the cascade. *J Cereb Blood Flow Metab* **2002**; 22(1):21-8.
50. Cuthbertson BH, Dickson R, Mackenzie A. Intracranial pressure measurement, induced hypothermia and barbiturate coma in meningitis associated with intractable raised intracranial pressure. *Anaesthesia* **2004**; 59:908-911.
51. Irazuzta JE, Pretzlaff R, Rowin M, Milam K, Zemlan FP, Zingarelli B. Hypothermia as an adjunctive treatment for severe bacterial meningitis. *Brain Res* **2000**; 881(1):88-97.
52. Treib J, Becker SC, Grauer M, Haass A. Transcranial doppler monitoring of intracranial pressure therapy with mannitol, sorbitol and glycerol in patients with acute stroke. *Eur Neurol*. **1998**;40(4):212-9.
53. Kirkpatrick PJ, Smielewski P, Piechnik S, Pickard JD, Czosnyka M. Early effects of mannitol in patients with head injuries assessed using bedside multimodality monitoring. *Neurosurgery*. **1996**; 9(4):714-20; discussion 720-1.
54. Soriano SG, McManus ML, Sullivan LJ, Rockoff MA, Black PM, Burrows FA. Cerebral blood flow velocity after mannitol infusion in children. *Can J Anaesth*. **1996**;43(5 Pt 1):461-6.
55. Harada K, Hayashi T, Anegawa S, Torigoe R, Nishio N, Moriyama T, Maeda K, Toda K. Effect of rapid mannitol infusion on middle cerebral artery blood flow velocity and pulsatility index-a transcranial Doppler ultrasonography study in monkeys. *No To Shinkei*. **1993**;45(7):649-54.
56. Lorenzl S, Koedel U, Pfister HW. Mannitol, but not allopurinol, modulates changes in cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain water content during pneumococcal meningitis in the rat. *Crit Care Med*. **1996**;24(11):1874-80.
57. Messeter K, Nordstrom CH, Sundbarg G, Algotsson L, Ryding E. Cerebral hemodynamics in patients with acute severe head trauma. *J Neurosurg* **1986**;64:231-237.
58. Cold GE. Measurements of CO<sub>2</sub> reactivity and barbiturate reactivity in patients with severe head injury. *Acta Neurochir(Wien)* **1989**;98:153-163.
59. Ghajar J, Hariri RJ, Narayan RK et al. Survey of critical care management of comatose, head injured patients in the United States. *Crit Care Med* **1995**;23:560-567.

60. Matta B, Menon D. Severe head injury in the United Kingdom and Ireland: A survey of practice and implications for management. *Crit Care Med* **1996**;24:1743-1748.
61. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* **1982**;57:769-774.
62. Babikian VL, Feldman E. et al. Transcranial Doppler ultrasonography; year 2000 update. *J Neuroimaging* **2000**;10:101-115.
63. Cigada M, Marzorati S, Tredici S, Iapichino G. Cerebral CO<sub>2</sub> vasoreactivity evaluation by transcranial Doppler ultrasound technique: a standardized methodology. *Intensiv Care Med* **2000**; 26:729-732.
64. Alexandrov AV, Demarin V. Insonation techniques and diagnostic criteria for transcranial Doppler sonography. *Acta clin Croat* **1999**; 38:97-108.
65. Bornke C, Buttner T, McMonagle U, Przuntek H. Secondary cerebral vasculitis in suppurative meningitis. Clinical aspects and findings in color-coded transcranial duplex ultrasound. *Fortschr Med* **1996**;114(9):104-6.
66. Haring H, Kampfl A, Grubwieser G, Donnemiller E, Pfausler B, Schmutzhard E. Cerebral blood flow velocity and perfusion in purulent meningitis: a comparative TCD and 99M-Tc-HMPAO-SPECT study. *Eur J Neurol* **1998**;5(1):75-81.
67. Muller M, Merkelbach S, Hermes M, Schimrigk K. Transcranial Doppler sonography at the early stage of acute central nervous system infections in adults. *Ultrasound Med Biol* **1996**;22(2):173-8.
68. Gupta R, Mahapatra AK, Bhatia R. Serial transcranial Doppler study in meningitis. *Acta Neurochir (Wien)* **1995**;137(1-2):74-7.
69. Goh D, Minns RA. Cerebral blood flow velocity monitoring in pyogenic meningitis. *Arch Dis Child*. **1993**; 68(1):111-119.
70. Homburg AM, Jakobsen M, Enevoldsen E. Transcranial doppler recording in raised intracranial pressure. *Acta neurol scand*. **1993**;87:488-493.
71. Hashimoto K, Houdou S, Ando Y, Okasora T. Usefulness of ultrasonography and transcranial Doppler flowmetry in evaluation of infantile bacterial meningitis, *No To Hattatsu* **1989**;21(5):475-80.

72. Fassbender K, Ries S, Schminke U, Schneider S, Hennerici M. Inflammatory cytokines in CSF in bacterial meningitis: association with altered blood flow velocities in basal cerebral arteries, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **1996**;61(1):57-61.
73. Muller M, Merkelbach S, Huss GP, Schimrigk K. Clinical relevance and frequency of transient stenoses of the middle and anterior cerebral arteries in bacterial meningitis. *Stroke* **1995**;26(8):1399-403.
74. Haring HP, Rotzer HK, Reindl H, Berek K, Kampfl A, Pfausler B, Schmutzhard E. Time course of cerebral blood flow velocity in central nervous system infections. A transcranial Doppler sonography study. *Arch Neurol* **1993**;50(1):98-101.
75. Muller M; Merkelbach S; Schimrigk K. Cerebral hemodynamics in the posterior circulation of patients with bacterial meningitis, *Acta Neurol Scand* **1996**;93(6):443-9.
76. Muller M; Merkelbach S; Hermes M; Schimrigk K. Transcranial Doppler sonography at the early stage of acute central nervous system infections in adults. *Ultrasound Med Biol* **1996**;22(2):173-8.
77. Muller M, Merkelbach S, Hasert K, Schimrigk K. Transcranial Doppler ultrasound monitoring of patients with viral infections of the central nervous system. *Nervenarzt* **1995**;66(10):754-9.
78. Polderman KH, van de Kraats G, Dixon JM, Vandertop WP, Girbes ARJ. Increase in spinal fluid osmolarity induced by mannitol. *Crit Care Med* **2003**;31(2):584-590.
79. Markus HS, Harrison MJG. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke* **1992**;23:668-673.
80. Ringelstein EB, Siever C, Ecker S, Schneider PA, Otis SM. Noninvasive assessment of CO<sub>2</sub>-induced cerebral vasomotor response in normal individuals and patients with internal carotid artery occlusions. *Stroke* **1988**;19:963-969.
81. Kirkham FJ, Padayachee TS, Parsons S, Seargeant LS, House FR, Gosling RG. Transcranial measurement of blood velocities in the basal cerebral arteries using pulsed Doppler ultrasound: velocity as an index of flow. *Ultrasound in Med. & Biol.* **1986**;12(1):15-21.
82. Bishop CCR, Powell S, Rutt D, Browse NL. Transcranial Doppler measurement of middle cerebral artery blood flow velocity: a validation study. *Stroke* **1986**;17(5):913-915.

83. Zavoreo I, Demarin V. Breath holding index in the evaluation of cerebral vasoreactivity. *Acta Clin Croatica* **2004**;43:15-19.
84. Schreiber SJ, Gottschalk S, Weih M, Villringer A, Valdueza M. Assessment of blood flow velocity and diameter of the middle cerebral artery during the acetazolamide provocation test by use of transcranial Doppler sonography and MR imaging. *Am J Neuroradiol* **2000**;21:1207-1211.
85. Haasler W, Chioffi F. CO<sub>2</sub> reactivity of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* **1989**;98:167-175.
86. Klingelhofel J, Sander D. Doppler CO<sub>2</sub> test as an indicator of cerebral vasoreactivity and prognosis in severe intracranial hemorrhages. *Stroke* **1992**;23:962-966.
87. Newell DW, Seiler RW, Aaslid R. Head injury and cerebral circulatory arrest. In: Newell DW, Aaslid R, eds. *Transcranial Doppler*. New York: Raven, **1992**;109-122.
88. Muizelaar JP, Lutz HA, Becker DP. Effect of mannitol on ICP and CBF and correlation with pressure autoregulation in severely head-injured patients. *J Neurosurg* **1984**;61:700-706.
89. Nordstrom CH, Messeter K, Sundbarg G, Schalen W, Werner M, Ryding E. Cerebral blood flow, vasoreactivity and oxygen consumption during barbiturate therapy in severe traumatic brain lesions. *J Neurosurg* **1988**;68:424-431.
90. Kleiser B, Widder B. Course of the carotide artery occlusion with impaired cerebrovascular reactivity. *Stroke* **1992**;23:171-174.
91. Yonas H, Smith HA, Durham SR, Pentheny SL, Johnson DW. Increased stroke risk predicted by compromised cerebral blood flow reactivity. *J Neurosurg* **1993**;76:483-489.
92. Silvestrini M, Troisi E, Matteis M, Cupini LM, Caltagirone C. Transcranial Doppler assessment of cerebrovascular reactivity in symptomatic and asymptomatic severe carotid stenosis. *Stroke* **1996**;27(11):1970-1973.
93. Matta B, Menon D: Severe head injury in the United Kingdom and Ireland: A survey of practice and implications for management. *Crit Care Med* **1996**;24:1743-1748.
94. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* **1982**;57:769-774.

95. Babikian VL, Feldman E et al. Transcranial Doppler ultrasonography; year 2000 update. *J Neuroimaging* **2000**;10:101-115.
96. Cigada M, Marzorati S, Tredici S, Iapichino G. Cerebral CO<sub>2</sub> vasoreactivity evaluation by transcranial Doppler ultrasound technique: a standardized methodology. *Intensiv Care Med* **2000**; 26:729-732.
97. Obrist WD, Langfitt TW, Jaggi JL, et al: Cerebral blood flow and metabolism in comatose patients with acute head injury. Relationship to intracranial hypertension. *J Neurosurg* **1984**;61:241-253.
98. Baršić B, Lisić M, Himbele J et al. Pneumococcal meningitis in the elderly. *Neurol Croat* **1992**;41(3):131-9.
99. Durand ML, Calderwood SB et al. Acute bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med* **1993**;328:21-8.
100. Kirckpatrick B, Reeves DS, MacGowan AP. A review of the clinical presentation, laboratory features, antimicrobial therapy and outcome of 77 episodes of pneumococcal meningitis occurring in children and adults. *J Infect* **1994**;29:171-182.
101. Lu CH, Huang CR, Chang WN, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults: the epidemiology, timing of appropriate antimicrobial therapy, and prognostic factors. *Clin Neurol Neurosurg* **2002**;104(4):352-358.
102. Cohen J. Management of bacterial meningitis in adults: Algorithm from the British Infection Society represents current standard of care. *British Medical Journal* **2003**;326(7397):996-997.
103. Kastenbauer S, Pfister HW. Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain* **2003**;126(Pt 5):1015-25.
104. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL et al. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clin Infect Dis* **2004**;39:1267-1284.
105. Jennet B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* **1975**;1:480-4.
106. Strebel S, Kaufmann M, Guardiola PM, Schaefer HG. Cerebral vasomotor responsiveness to carbon dioxide is preserved during propofol and midazolam anesthesia in humans. *Anesth Analg* **1994**; 78(5): 884-8.



107. Robertson EN, Hull JM, Verbeek AM, Booij LH. A comparison of rocuronium and vecuronium: the pharmacodynamic, cardiovascular and intra-ocular effects. *Eur J Anaesthesiol Suppl* **1994**; 9:116-21.
108. Nitschmann P, Oberkogler W, Hertsig M, Schwarz S. Comparison of haemodynamic effects of rocuronium bromide with those of vecuronium in patients undergoing CABG surgery. *Eur J Anaesthesiol Suppl* **1994**; 9:113-5.
109. Kale SV, Kane D, Dewoolkar L, Pandya SH. Comparison of hemodynamic stability with intubating dose of IV rocuronium bromide vs intubating dose of IV vecuronium bromide in cardiac surgery patients. *The Internet Journal of Anesthesiology* **2007**;12(1).
110. Teasdale G, Jennet B. Assessment of coma and impaired consciousness. *Lancet* **1974**; 2:81.
111. Kimberly HH, Shah S, Marill K, Noble V. Correlation of optic nerve sheath diameter with direct measurement of intracranial pressure. *Acad Emerg Med* **2008**;15(2):201-4.

## 15. ŽIVOTOPIS

Dragan Lepur rođen je 9. kolovoza 1965. godine u Benkovcu. U Zagrebu živi od 1968. godine gdje je završio osnovnu i srednju školu. Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu diplomirao je 1991. godine, a stručni ispit položio je 1992. godine.

Od 1992. do 1994. godine (22 mjeseca) sudjeluje u domovinskom ratu.

Od 1994. do 1996. godine radi u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u Šibeniku, Županji te Slavanskom Brodu.

U Klinici za infektivne bolesti "dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu zaposlen je od prosinca 1996. godine. Školske godine 1997/98 pohađao je stručni poslijediplomski studij iz infektologije, a u školskoj godini 2001/02 i znanstveni magistarski studij na medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Specijalistički ispit iz infektologije položio je 2002. godine.

Od 2002. godine radi kao odjelni liječnik u Zavodu za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju Klinike za infektivne bolesti "dr. Fran Mihaljević". Završio je tečajeve iz Doppler sonografije intrakranijske i ekstrakranijske moždane cirkulacije (2003. i 2006. godine). U svibnju 2007. godine završio je tečaj "Epilepsije i elektroencefalografija".

Znanstveni magistarski rad "Kliničko - laboratorijske i epidemiološke značajke domicilnih gnojnih meningitisa i utjecaj vremenskog intervala od početka bolesti do primjene antibiotika na ishod bolesti" obranio je 21. ožujka 2005.god.

Do sada je objavio više stručnih i znanstvenih radova, uglavnom iz područja neuroinfektologije i intenzivne medicine. Ukupno je deset radova objavio u časopisima indeksiranim u Current Contents-u. Od toga je prvi autor u osam radova.