Praćenje moždane hemodinamike transkranijskim doplerom pri primjeni manitola u traumatskoj ozljedi mozga

Ninčević, Željko

Doctoral thesis / Disertacija

2015

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:440801

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Sveučilište u Splitu

Medicinski fakultet

ŽELJKO NINČEVIĆ

Praćenje moždane hemodinamike transkranijskim doplerom pri primjeni manitola u traumatskoj ozljedi mozga

Doktorska disertacija

Split, 2015.

Rad je izrađen na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Kliničkoga bolničkog centra Split.

Voditelj rada: Prof. dr. sc. Julije Meštrović dr. med.

Redni broj rada:

Zahvaljujem:

Prof. dr. sc. Juliju Meštroviću, svom mentoru, na velikoj podršci pri nastanku i izradi ovog rada te vrijednim stručnim i znanstvenim savjetima,

medicinskim sestrama i anesteziolozima Jedinice intenzivnog liječenja Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Kliničkoga bolničkog centra Split na podršci i pomoći pri izradi ovog rada,

svojoj supruzi i djeci koji su mi trajna podrška i inspiracija.

SADRŽAJ:

1. Uvod 7

2. Edem mozga, transkranijski dopler, manitol 9

2.1. Anatomija moždane cirkulacije 9

2.2. Metabolizam mozga i autoregulacija moždane cirkulacije 10

2.3. Traumatska ozljeda mozga 11

2.4. Edem mozga 12

2.5. Vrste edema mozga kod traumatske ozljede 13

2.5.1. Vazogeni edem 13

2.5.2. Citotoksični (celularni) edem 14

2.5.3. Intersticijski edem 15

2.5.4 Osmotski edem 15

2.6. Proširenost edema mozga 16

2.6.1. Fokalni/perifokalni edem mozga 16

2.6.2. Difuzni edem mozga 16

2.7. Edem mozga i intrakranijski tlak 16

2.8. Invazivno mjerenje intrakranijskog tlaka 18

2.9. Transkranijski dopler 20

2.10. Primjena transkranijskog doplera u traumatskoj ozljedi mozga 22

2.10.1. Indeks pulzatilnosti i neinvazivna procjena intrakranijskog tlaka 22

2.10.2. Neinvazivna procjena moždanog protoka krvi 24

2.10.3. Neinvazivna procjena moždanog perfuzijskog tlaka 24

2.10.4. Procjena vazospazma moždanih arterija 26

2.10.5. Patološke vrijednosti transkranijskog doplera 28

2.11. Kompjutorizirana tomografija i traumatska ozljeda mozga 28

2.12. Liječenje edema mozga – osmoterapija 29

2.12.1. Manitol 30

2.12.2. Mehanizmi djelovanja manitola 31

2.12.3. Farmakokinetika manitola 32

2.12.4. Neželjeni („rebound“) učinak manitola 33

2.12.5. Doziranje manitola 34

3. Ciljevi i hipoteza 37

3.1. Ciljevi istraživanja 37

3.2. Hipoteza 37

4. Ispitanici i postupci 39

4.1. Ispitanici 39

4.2. Postupci 41

4.3. Statistički postupci 43

4.4. Etička načela 44

5. Rezultati 45

6. Rasprava 101

7. Zaključci 112

8. Sažetak 114

9. Summary 116

10. Popis literature 118

11. Životopis 134

12. Dodatak 136

POPIS KRATICA

TOM - traumatska ozljeda mozga - od engl. traumatic brain injury (TBI)

KMB - krvno-moždana barijera - od engl. blood-brain barrier (BBB)

IKT - intrakranijski tlak - od engl. intracranial pressure (ICP)

PTM - perfuzijski tlak mozga - od engl. cerebral perfussion presssure (CPP)

SAT - srednji arterijski tlak - od engl. mean arterial pressure (MAP)

TKD - transkranijski dopler - od engl. transcranial doppler (TCD)

SMA - srednja moždana arterija - od lat. arteria cerebri media (ACM)

NajmBSK - najmanja brzina strujanja krvi - od engl. flow velocity minimal (FV-min)

NajvBSK - najveća brzina strujanja krvi - od engl. flow velocity maximal (FV-max)

SBSK - srednja brzina strujanja krvi - od. engl. flow velocity mean (FV-mean)

IP - indeks pulzatilnosti - od engl. pulsatility index (PI)

IR – indeks otpora - od engl. resistance index (RI)

MPK - moždani protok krvi - od engl. cerebral blood flow (CBF)

nCPP - od engl. non-invasive cerebral perfussion pressure

SAH - od engl. subarachnoidal haemorrhagie

f – frekvencija

MHz – megaherz

cos - kosinus

Na^{+} - natrij

K^{+} - kalij

Ca^{++} - kalcij

O^{2} - kisik

CO^{2} - ugljikov dioksid

H^{-} - vodik

pH – mjera kiselosti ili lužnatosti neke otopine

$PaCO_2$ – parcijalni tlak ugljikova dioksida u arterijskoj krvi

PaO_2 - parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi

$HCO3^-$ - koncentracija bikarbonata u krvi

FiO_2 - postotak kisika u udahnutom zraku

ATP - adenozin trifosfat

Cl^- - klor

mOsm/kg – osmolalnost krvi

GCS - od engl. Glasgow Coma Scale

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

KBC- klinički bolnički centar

Xe 133 - radioaktivni ksenon

SPECT - jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija

PET - pozitronska emisijska tomografija

Xe-CT - ksenonom pojačana kompjutorizirana tomografija

SIADH – od engl. syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone

MSCT – od engl. multislice computed tomography

APACHE – od engl. acute physiology and chronic health evaluation

SAPS – od engl. simplified acute physiology score

g – gram

kg – kilogram

tm – tjelesna masa

mL – mililitar

1. UVOD

U bolesnika s teškom ozljedom mozga razvija se edem koji remeti moždanu hemodinamiku. Krvne su žile stisnute i strujanje je krvi oslabljeno. Tim bolesnicima treba smanjiti edem mozga, smanjiti djelovanje povišenog tlaka na moždane krvne žile i poboljšati moždanu hemodinamiku, a time i opskrbu kisikom i glukozom. U tu se svrhu koristi lijek manitol. Provjeren je kroz dugi niz godina i vrlo je učinkovit u snižavanju povišenog intrakranijskog tlaka. Taj se lijek koristi u cijelom svijetu i u nas. U Sjeverno-američkim zdravstvenim centrima za osmotsku terapiju najčešće se koristi manitol (1). Preporučene doze manitola kreću se u rasponu od 0,25 g/kg/tm do 1 g/kg/tm ovisno o tome kako ordinirajući liječnik odluči (2).

Transkranijskim doplerom mjere se najveća brzina strujanja krvi u sistoli (NajvBSK, engl. FV-max), najmanja brzina strujanja krvi u dijastoli (NajmBSK, engl. FV-min) i srednja brzina strujanja tijekom srčanog ciklusa (SBSK, engl. FV-mean). Iz dobivenih vrijednosti aparat automatski izračunava indeks pulzatilnosti (IP). Formula je za izračunavanje indeksa pulzatilnosti sljedeća: PI = (FV-max - FV-min) / FV-mean (3, 4). Normalna vrijednost indeksa pulzatilnosti iznosi 0,7±0,3 (5). Iz izmjerenih vrijednosti može se neinvazivno izračunati i moždani perfuzijski tlak pomoću formule Czosnyka-e: nCPP = MeanAP x (Min-FV / Mean-FV) + 14 mmHg (6). Primjenom transkranijskog doplera može se pratiti razvoj hemodinamskih poremećaja kod ozljede mozga, terapijski učinak manitola i ostalih mjera liječenja. Porast vrijednosti indeksa pulzatilnosti, smanjenje najmanje brzine strujanja krvi i srednje brzine strujanja krvi posljedica je povećanja perifernog otpora distalno od mjesta praćenja protoka. Primjena manitola svojim pozitivnim terapijskim učincima dovodi do smanjenja edema mozga i popravljanja moždane hemodinamike što ima za posljedicu smanjenje IP i povećanje minimalne i srednje brzine strujanja krvi (6-9).

Transkranijski dopler nije invazivna niti štetna dijagnostička metoda, može se lako ponavljati

uz krevet bolesnika, pa daje mogućnost stalnog uvida u dinamiku promjena nastalih davanjem antiedemskih lijekova.

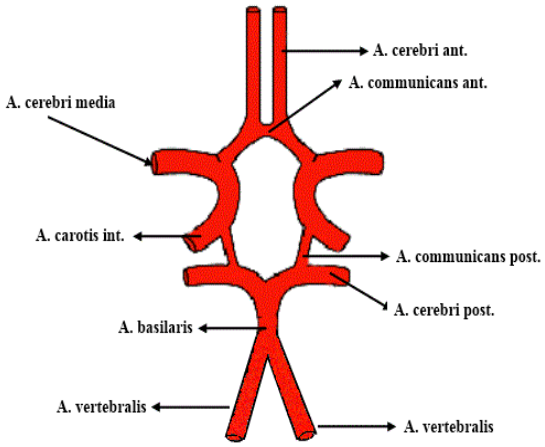
Do sada nije poznato vrijeme kada nastupa najsnažniji učinak manitola, dužina djelovanja manitola, optimalna doza i potreba davanja sljedeće doze. Na temelju vrijednosti dobivenih transkranijskim doplerom ovim se istraživanjem pokušalo odgovoriti na navedene nepoznanice. Testirana je vrijednost transkranijskog doplera u neinvazivnoj procjeni moždanog perfuzijskog tlaka nakon primjene manitola.

Pravovremena i ispravna primjena manitola može pomoći u liječenju bolesnika s najtežim ozljedama mozga. Svaki napredak u istraživanju primjene lijekova koji smanjuju edem mozga imat će dugoročno dobre učinke na preživljavanje bolesnika i poboljšanje kvalitete života nakon traumatske ozljede mozga.

2. EDEM MOZGA, TRANSKRANIJSKI DOPLER, MANITOL

2.1. Anatomija moždane cirkulacije

Dvije unutarnje karotidne arterije (lat. arteriae carotes internae) i dvije vertebralne arterije (lat. arteriae vertebrales) opskrbljuju mozak krvlju. U intrakranijskom su dijelu ove krvne žile povezane u Willisov arterijski krug (lat. circulus arteriosus Willisi) (Slika 1). Arterijski je krug opisao engleski anatom Thomas Willis (1621. god. - 1675. god.). Unutarnje karotidne arterije opskrbljuju prednji dio Willisova kruga. Vertebralne se arterije spajaju i čine bazilarnu arteriju (lat. arteria basilaris) koja opskrbljuje stražnji dio Willisova kruga. Prednja komunikantna arterija (lat. arteria communicans anterior) i stražnje komunikantne arterija (lat. arteriae communicantes posteriores) zatvaraju ovaj krug. Iz Willisova kruga izlaze parne prednje moždane arterije (lat. arteriae cerebri anteriores), srednje moždane arterije (lat. arteriae cerebri mediae) i stražnje moždane arterije (lat. arteriae cerebri posteriores) (10, 11). U moždanom je tkivu potrebna sigurna arterijska cirkulacija pa je otpor vrlo slab što omogućuje stalan dijastolički protok od 25-45% ukupnog protoka (10). Venska se krv drenira preko tankih vena bez valvula odakle prelazi u neelastične duralne sinuse. Iz duralnih sinusa krv odlazi u unutarnje jugularne vene (lat. venae jugulares internae). U bulbusu jugularne vene dvije su trećine krvi iz iste hemisfere, a jedna trećina iz suprotne. Mala količina venske krvi iz ekstracerebralnog područja drenira se preko unutarnje jugularne vene (11).



Slika 1. Circulus arteriosus Willisi

2.2. Metabolizam mozga i autoregulacija moždane cirkulacije

Mozak je metabolički veoma aktivan organ. Čini prosječno 2% tjelesne mase odrasla čovjeka, a koristi otprilike 20% minutnog srčanog volumena i 15% kisika. Glukoza je jedini energijski izvor za moždani metabolizam. Za normalnu funkciju potrebno je prosječno 500 mL kisika i 75-100 mg glukoze svake minute (125 grama glukoze dnevno) (12).

Moždani protok krvi normalno iznosi 50 mL na 100 grama tkiva u minuti, a moždana potrošnja kisika prosječno 3,5 mL na 100 grama tkiva u minuti. Mozak može kompenzirati smanjeni protok krvi do vrijednosti 20-25 mL/100 g/min tako da poveća ekstrakciju kisika iz krvi. Kod protoka od 20 mL/100 g/min pojavljuju se elektroencefalografske promjene. Pri moždanom krvnom protoku od 10 mL/100 g/min stanične membrane i funkcije neurona znatno su poremećene. Neuroni ne mogu preživjeti dugo kad se protok snizi ispod 5 mL/100 g/min (13).

Samo oko 10 do 20% energije u mozgu troši se za održanje strukture, a ostatak otpada na funkciju. Pričuva glukoze i kisika u mozgu vrlo je mala, tako da prigodom prekida krvotoka duljeg od 15 do 20 sekunda nastupa gubitak svijesti, a ireverzibilna oštećenja počinju nakon 4

do 5 minuta (12).

Za održavanje strukture i funkcije neurona bitno je imati sustav autoregulacije protoka krvi koji je sposoban održavati konstantni dotok relativno neovisan o sustavnoj cirkulaciji. U normalnim uvjetima mozak može održati gotovo konstantan moždani protok krvi od oko 50 mL/100 g/min u širokom rasponu moždanog perfuzijskog tlaka (MPT) (60-150 mmHg) (14). Moždane se arterije sužavaju kada je sustavni krvni tlak povišen, odnosno šire kada je krvni tlak snižen. Hiperkapnija (porast koncentracije CO_2 u krvi) izaziva vazodilataciju i povećani protok krvi, a hipokapnija (snižena koncentracija CO_2 u krvi) ima suprotan učinak, izaziva vazokonstrikciju i smanjeni protok krvi. Inhalacija 5% CO_2 povećava moždani protok krvi 50%, a 7% ga povećava 100%. Promjena parcijalnog tlaka O_2 ima suprotan i manje izražen učinak. Udisanje 100% O_2 snizuje moždani protok krvi 13%, dok ga udisanje 10% O_2 povećava 35%. Postoji više razina kontrole autoregulacije: mišićna (aktin-miozin kompleks), metabolička (kisik, CO_2) i neurogena (simpatikus, parasimpatikus) (11).

2.3. Traumatska ozljeda mozga

Širom svijeta traumatska ozljeda mozga (TOM) ostaje vodeći uzrok invaliditeta i smrti osoba ispod 45 godina starosti, s incidencijom od 200 do 400 slučajeva na 100 000 stanovnika. Ove ozljede predstavljaju značajno opterećenje zdravstvenim sustavima. Poseban su problem bolesnici s teškom ozljedom mozga koji zahtijevaju neurokirurško i produženo intenzivno liječenje (15, 16).

Ozljede mozga dijele se na fokalne koje nastaju zbog direktnog udarca i rezultiraju kontuzijama, laceracijama i intrakranijskim krvarenjem te difuzne koje nastaju zbog akceleracijsko-deceleracijskih sila što rezultira difuznom aksonskom ozljedom ili edemom mozga (17).

U prvom stadiju ozljede nastupa direktno oštećenje tkiva i poremećaj regulacije moždanog protoka krvi i metabolizma. To dovodi do anaerobnog metabolizma i nakupljanja laktata, povećane propusnosti membrana i stvaranja edema. S obzirom da anaerobni metabolizam ne može održati energijsku stabilnost stanice, iscrpljuju se zalihe ATP-a i zakazuju jonske pumpe. U drugom stadiju ozljede dolazi do depolarizacije membrana i pojačanog otpuštanja ekscitacijskih neurotransmitera, aktivacije Na^{+} i Ca^{++} kanala koji aktiviraju intracelularne procese autodigestije. Ovi procesi dalje vode do razaranja membrana krvnih žila i stanica te konačno dovode do nekroze i stanične smrti (18, 19).

U traumatskoj ozljedi mozga visok je rizik hipo i hiperperfuzije, poremećene moždane autoregulacije, poremećenog preuzimanja kisika, poremećenog metabolizma mozga te moždanog vazospazma. Jedna je od najozbiljnijih posljedica teške traumatske ozljede mozga edem mozga (15, 20).

2.4. Edem mozga

Godine 1905. Reichardt je uveo pojam edem mozga (21). Godine 1967. neuropatolog Klatzo koristio se modelom hladne ozljede mozga i opisao dva glavna tipa edema, citotoksični i vazogeni, ovisno o mjestu nakupljanja tekućine (celularna ozljeda ili oštećenje krvno-moždane barijere) (22, 23). Godine 1975. Fishman je ovoj podjeli dodao pojam intersticijski edem koji se vidi u bolesnika s hidrocefalusom (24). Razlikuju se još osmotski i hidrostatski edem. Osmotski edem nastaje zbog poremećaja ravnoteže osmotski aktivnih tvari između mozga i seruma (npr. natrija) što dovodi do ulaska vode u moždane stanice (25). Hidrostatski edem mozga javlja se u stanjima hipertenzivne encefalopatije kada jako povišen krvni tlak dovodi do razdora krvno-moždane barijere (KMB) i prodora tekućine u ekstracelularni prostor

sive i bijele moždane tvari (26). Godine 1974. Pappius je definirao edem mozga kao neto povećanje sadržaja vode koje dovodi do povećanja volumena moždanog tkiva (27).

2.5. Vrste edema mozga kod traumatske ozljede

2.5.1. Vazogeni edem

Krvno-moždanu barijeru čini bazalna membrana endotelijskih stanica i susjedni astrociti. Endotelijske stanice povezane su čvrstim vezama (engl. tight junctions) koje ne dopuštaju nekontrolirani prolaz bjelančevina. Transcelularni vezikalni transport oskudan je (21).
U zdravih je osoba intrakranijski volumen reguliran gradijentom kristaloidno-osmotskog tlaka od oko 5000 mmHg preko nepropusne krvno-moždane barijere. U područjima gdje je krvno-moždana barijera oštećena značajno niži koloidno-osmotski (onkotski) tlak od oko 20 mmHg jedini je odgovoran za intrakranijski volumen. Kod kompletnog razdora krvno-moždane barijere uspostavlja se tlačni ekvilibrijum između mozga i kapilarnoga hidrostatskog tlaka koji pomiče vodu u mozak (28).
Strukturno i funkcijsko oštećenje krvno-moždane barijere dovodi do razvoja vazogenog edema. Oštećenje može biti izazvano mehaničkom ozljedom, autodestruktivnim medijatorima ili jednim i drugim. Zbog oštećenja i povećane propusnosti nastaje eksudat bogat bjelančevinama plazme s posljedičnim povećanjem intersticijskog prostora. Ovo je najčešća vrsta edema mozga, a primarno je zahvaćena bijela tvar (29, 30).
Nakon akutne ozljede i oštećenja krvno-moždane barijere treba održavati kristaloidno-osmotski tlak krvi, onkotski tlak krvi (albumini) te kontrolirati moždani mikrovaskularni tlak (28).

2.5.2. Citotoksični (celularni) edem

U ovoj vrsti edema dolazi do značajnog nakupljanja vode u astrocitima, neuronima i endotelijskim stanicama. Može se javiti neovisno o cjelovitosti krvno-moždane barijere. Nastupa unutar nekoliko minuta nakon oštećenja. Pretežno zahvaća sivu moždanu tvar (30). Tri mehanizma (pojedinačno ili kombinirano) dovode do edema stanica glije i neurona:

a) *Povećana propusnost stanične membrane za Na^+ i K^+* - kontinuirani poremećaj električne i elektrokemijske stabilnosti u ranoj fazi traumatske ozljede mozga dominantno je pod utjecajem ekscitacijskog neurotransmitera aminokiseline glutamata. Aktivacija presinaptičkih i postsinaptičkih ionotropnih i metaboličkotropnih glutamatnih receptora te glijalnih i neuronalnih glutamatnih transportera dovodi do dramatičnog utoka Na^+, H^-, Ca^{++}, Cl^- i vode dovodeći do neuronalnoga i glijalnoga citotoksičnog edema (31, 32). Povećanje količine vode u stanici izaziva disfunkciju, ali ne nužno i trajno oštećenje (33).

Neuroni i stanice glije pokušavaju održati i ponovno uspostaviti elektrolitski ekvilibrij što dovodi do iscrpljivanja energetskih zaliha, nemogućnosti održavanja staničnog volumena i porasta koncentracije Ca^{++}. Kalcij posredno aktivira drugi stanični glasnik što ima za posljedicu porast slobodnih radikala kisika i metabolita arahidonske kiseline koji doprinose oštećenju membrana stanica i kapilara (34). Kada su membrane jednom uništene, oporavak stanice nije moguć (33).

b) *Iscrpljivanje energije i slabljenje aktivnosti Na^+/K^+ ATP-aze* - u fiziološkim uvjetima utok osmotski aktivnih tvari u stanicu (npr. Na^+), u ravnoteži je s njihovim aktivnim uklanjanjem uz pomoć Na^+/K^+ ATP-aze. Ovaj mehanizam ne dopušta gomilanje osmotski aktivnih tvari u stanici, a time i utok vode smjerom osmotskog gradijenta. U stanju traumatske ozljede povećani utok natrija u stanicu ne može se kompenzirati aktivnim transportom (Na^+ /K^+ATP-aza). Prateća i progresivna ishemija dovodi do iscrpljivanja energetskih zaliha i slabljenja aktivnosti Na^+/K^+ ATP-aze i pogoršanja citotoksičnog edema mozga (21).

c) *Dugotrajni utok osmotski aktivnih tvari* za vrijeme ozljede mozga dovodi do pomaka koncentracije osmotski aktivnih tvari koje ne može kompenzirati aktivnost Na^+/K^+ ATP-aze (21).

2.5.3. Intersticijski edem

Cerebrospinalna tekućina stvara se u korioidnom pleksusu filtracijom i aktivnim transportom u količini od 20 mL/sat (500 mL/dan). Normalno se resorbira preko arahnoidnih granulacija u venski sustav. Oko 20% cerebrospinalne tekućine nalazi se u ventrikulima, a ostatak u subarahnoidnom prostoru mozga i leđne moždine. U slučajevima kada je cirkulacija spriječena ili otežana nastaje opstrukcijski hidrocefalus. Povišen intraventrikulski tlak dovodi do pomicanja natrija i vode u paraventrikulski prostor (24, 35). Traumatsko subarahnoidalno krvarenje može poremetiti cirkulaciju cerebrospinalne tekućine i dovesti do razvoja ove vrste edema.

2.5.4. Osmotski edem

Osmotski edem mozga nije po svojoj prirodi ni vazogeni ni citotoksični. Brzina kojom osmotski poremećaj nastupa od osnovne je važnosti za formiranje edema s obzirom da mozak može kompenzirati osmotski gradijent koji nastupa polako. Klinički je najznačajniji SIADH (engl. syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone) koji dovodi do osmotskog poremećaja u serumu (serumska hiponatremija) i osmotskog edema mozga. Osmotski edem mozga može nastati i onda kada je moždano tkivo hiperosmolarno (npr. ishemija). Osmotski edem mozga uočio se u traumatskoj ozljedi mozga. Tkivo odstranjeno tijekom operacije iz središnjeg dijela kontuzije ima vrlo visoku osmolarnost i dovodi do nakupljanja vode (36).

2.6. Proširenost edema mozga

2.6.1. Fokalni/perifokalni edem mozga

Kontuzija mozga ima hemoragičnu jezgru s nekrotičnim tkivom koje je slabo ili nikako opskrbljeno krvlju. Perfuzija unutar okolnog tkiva značajno je smanjena. Za vrijeme prva 2-3 dana nakon ozljede edem se širi iz jezgre i uključuje primarno neozlijeđeno tkivo oko lezije. Započinje kao vazogeni edem, ali je dokazano da je fokalno i perifokalno dominantno citotoksični (37).

2.6.2. Difuzni edem mozga

Ishemija može igrati značajnu ulogu u traumatskoj ozljedi mozga i može se pojaviti bilo u kojem stadiju bolesti bilo lokalno ili globalno. Posljedica je toga uglavnom intracelularni (citotoksični) difuzni edem mozga. U pažljivo dizajniranom istraživanju na ljudima dokazano je da edem mozga i porast intrakranijskog tlaka nastaju zbog smanjenoga moždanog protoka krvi i razvoja difuznoga citotoksičnog edema mozga (38).

2.7. Edem mozga i intrakranijski tlak

Osnovne postavke povišenoga intrakranijskog tlaka (IKT) sažete su u doktrinu za koju su zaslužni škotski profesori Monro (1783. god.) i Kellie (1824. god.). Nakon što se zatvore fontanele i suture važi sljedeće:

-mozak je zatvoren čvrsto spojenim kostima,

-moždani parenhim gotovo je nestlačiv,

-volumen je krvi u lubanjskoj šupljini zbog toga gotovo konstantan,

-konstantno otjecanje venske krvi iz lubanjske šupljine potrebno je da bi se stvorio prostor za kontinuirano pritjecanje arterijske krvi (39).

U izvornom obliku Monro-Kellie doktrina nije uzimala u obzir cerebrospinalni likvor kao komponentu intrakranijskog volumena. Koncepciju izmjene jednakih volumena krvi i cerebrospinalne tekućine uveo je 1864. godine Burows, a početkom 20. stoljeća Weed navodi recipročnu izmjenu svih kraniospinalnih komponenti (39).

U zdrava čovjeka volumen mozga iznosi oko 1400 mL, intrakranijski volumen krvi oko 150 mL, a volumen likvora oko 150 mL. Kod normalnoga intrakranijskog tlaka ta su tri volumena u ravnoteži. Ako se bilo koji od tih volumena poveća, dolazi do smanjenja ostalih. Lubanjska je šupljina nestlačiva i ne može se prilagoditi novom dodatnom volumenu. Kraniospinalna osovina djelomično je zatvorena, a sastoji se od tekućine i elastičnih elemenata. Dopušta apsorpciju određenog volumena prije nego intrakranijski tlak počne rasti (39).

Razumijevanje povišenoga intrakranijskog tlaka obuhvaća analizu intrakranijskog volumena i kraniospinalne popustljivosti. Intrakranijski tlak posljedica je odnosa promjena kraniospinalnog volumena i mogućnosti adaptacije kraniospinalne osovine na dodatni volumen. Istraživači Avezaat i Van Eijdhoven bili su među prvima koji su istraživali promjenu intrakranijskog tlaka na krivulji volumena i tlaka. Marmour je prvi dao puni matematički opis kraniospinalnog volumen-tlak odnosa (39, 40).

Ako se mozak, krv ili cerebrospinalni likvor nastave povećavati, akomodacijski mehanizmi slabe i dolazi do eksponencijalnog rasta intrakranijskog tlaka koji smanjuje moždani perfuzijski tlak. Moždani perfuzijski tlak numerička je razlika između srednjeg arterijskog tlaka (SAT) i intrakranijskog tlaka (MPT = SAT - IKT). Visoki intrakranijski tlak može dovesti do različitih hernijacijskih sindroma, u najgorem slučaju dovodi do kompletnog prekida cirkulacije i smrti mozga. Dužina trajanja sniženja moždanoga perfuzijskog tlaka najvažnija je determinanta oštećenja mozga (41-44, 35).

2.8. Invazivno mjerenje intrakranijskog tlaka

Tridesetih je godina devetnaestog stoljeća Magendie (1783. god. - 1855. god.) otkrio mali otvor na dnu četvrte moždane komore koji po njemu nosi ime i ukazao na vezu između cerebrospinalnog likvora u ventrikulima mozga i subarahnoidalnog prostora mozga i spinalne moždine. Ovim važnim otkrićem doveo je do razumijevanja cirkulacije cerebrospinalnog likvora i problema vezanih uz porast tlaka cerebrospinalnog likvora (45).

Godine 1891. Quinke je objavio studiju dijagnostičke i terapijske primjene lumbalne punkcije. Lumbalna mjerenja tlaka cerebrospinalnog likvora neko vrijeme koristila su se za procjenu intrakranijskog tlaka. Ubrzo se utvrdilo da je pri uklještenju dijelova mozga kroz tentorij i pri uklještenju tonzila malog mozga kroz veliki okcipitalni otvor tlak lumbalnoga cerebrospinalnog likvora normalan (45).

Ukazala se potreba za direktnom kanilacijom ventrikulskog sustava i mjerenjem tlaka cerebrospinalnog likvora. Rana klinička istraživanja i mjerenja u tom je području radio Nils Lundberg (45, 46).

Na skupini od 48 bolesnika s traumatskom ozljedom mozga otkrio je valove tlaka cerebrospinalne tekućine koji su od kliničke i dijagnostičke važnosti (46).

Valovi koje je Lundberg opisao jesu sljedeći:

- A valovi („Plateau waves“) imaju amplitudu od 50-100 mmHg, traju 5-20 min. Uvijek su povezani s intrakranijskom patologijom. Uobičajeno se tada vide znakovi hernijacije, bradikardija i hipotenzija. Objašnjava se neadekvatnim moždanim perfuzijskim tlakom iz kojeg proizlazi moždana vazodilatacija i porast volumena moždane krvi. Ovo dovodi do začaranog kruga daljnjeg smanjenja moždanoga perfuzijskog tlaka, daljnjih plateau valova i katastrofalnih posljedica.
- B valovi su oscilacije tlaka cerebrospinalne tekućine amplitude do 50 mmHg, frekvencije 0,5-2/min. Misli se da nastaju zbog nestabilnosti vazomotornog centra u stanju nestabilnog

moždanoga pefuzijskog tlaka ili stanju donje granice autoregulacije tlaka.

- C valovi su oscilacije amplitude do 20 mmHg, frekvencije 4-8/min. Ti se valovi vide u zdravih osoba, a pojavljuju se zbog odnosa kardijalnog i respiracijskog ciklusa.

A i B valovi traže sniženje intrakranijskog tlaka i i očuvanje moždanoga perfuzijskog tlaka (46).

Vrijednost normalnoga intrakranijskog tlaka ovisi o dobi, kliničkom stanju i položaju bolesnika. U vodoravnom položaju normalna vrijednost intrakranijskog tlaka u zdravih odraslih osoba iznosi 7-15 mmHg (47). U okomitom položaju intrakranijski je tlak negativan i obično iznosi oko -10 mmHg i ne prelazi -15 mmHg (48).

Zlatni standard predstavlja invazivno mjerenje intrakranijskog tlaka kateterom koji je postavljen u jednu od lateralnih komora i povezan s vanjskim mjeračem. Kalibracija se nakon postavljanja katetera može ponavljati više puta. Preko ovog katetera može se prazniti cerebrospinalna tekućina kod povišenoga intrakranijskog tlaka. Postavljanje može biti otežano ili nije moguće kod značajnog edema mozga. Glavno je ograničenje rizik od infekcije, koji se s dužinom primjene katetera povećava i iznosi 6-11% (49-52).

Najbolja je alternativa postavljanje intraparenhimskog katetera. Pouzdan je i jednostavan za primjenu. Nedostatci su ove vrste katetera nemogućnost rekalibracije kada je jednom kateter postavljen, te nemogućnost pražnjenja cerebrospinalne tekućine. Novija su istraživanja pokazala da su mjerenja intrakranijskog tlaka stabilna tijekom vremena i da se javlja zanemarivo odstupanje od nulte vrijednosti. Analiza tisuću postavljenih intraparenhimskih katetera nije dokazala niti jedan slučaj infekcije povezan s kateterom, a bilo je tek nekoliko manjih intracerebralnih hematoma. Primjenjuju se još subarahnoidalni, subduralni i epiduralni kateteri, ali u odnosu na prethodne nisu pouzdani (53-55).

U velikoj austrijskoj studiji analizirani su razlozi zbog kojih se ne provodi invazivni monitoring intrakranijskog tlaka. „Najgori i najbolji“ bolesnici rijetko su monitorirani kao i

bolesnici starije životne dobi. Invazivni monitoring najčešće se provodi u srednje velikim bolnicama, dok se najveći centri i manje bolnice rjeđe koriste invazivnim monitoringom. Pokazalo se da centri s najvećim iskustvom u liječenju traumatske ozljede mozga imaju najnižu stopu mortaliteta (56).

2.9. Transkranijski dopler

Godine 1842. austrijski fizičar Christian Andreas Doppler (1803. god. - 1853. god.) objasnio je promjenu boja dvojnih zvijezda promjenom frekvencije svjetlosnih valova ovisno o smjeru kretanja izvora u odnosu na promatrača. Frekvencija se povećava ako se izvor kreće prema promatraču, a smanjuje ako se udaljava. Ubrzo je dokazano da isti princip vrijedi i za zvuk. U čast slavnog fizičara ovaj je princip nazvan Dopplerov učinak (57).

Godine 1956. Sotomura je uočio da eritrociti mogu reflektirati ultrazvuk (57). Godine 1972. Spencer i Reid popularizirali su koncepciju prikazivanja krvnih žila primjenom ultrazvuka (58). Godine 1982. Aaslid i kolege uveli su transkranijski dopler (TKD) u kliničku praksu za procjenu moždane hemodinamike dovodeći tako do nove ere u monitoringu moždane cirkulacije. U tome su uspjeli jer su se počeli koristiti sondama niske ultrazvučne frekvencije (2 MHz) kod kojih ultrazvuk bolje prodire kroz kost, a krvne su žile počeli pregledavati kroz temporalni koštani prozor koji je najtanji dio lubanje (59) .

Ultrazvučna tehnologija temelji se na Dopplerovu učinku. Sonda transkranijskog doplera emitira ultrazvučne valove poznate frekvencije (f_0), brzinom ultrazvuka u mekim tkivima (c=1540 m/sek) prema ciljanom objektu koji se kreće (eritrociti) brzinom (v) i nakon toga prima reflektirani zvuk. Frekvencija reflektiranog zvuka promijenjena je u odnosu na početnu ako se ciljani objekt pomiče (f_e). Razlika frekvencije emitiranih valova i reflektiranih valova naziva se Dopplerov pomak (f_d). Pomak prema višoj frekvenciji pozitivni je pomak, a prema nižoj negativni pomak. Da bi se izmjerila brzina strujanja krvi, potrebno je znati kut pod

kojim se odašilje ultrazvuk u tijelo (θ).

Formula je doplerskog pomaka sljedeća: $f_d = \frac{2 f0 \, v}{c} \cos(\theta)$. Kada je kut θ 90° doplerski pomak iznosi 0 i nije moguće mjerenje brzine strujanja krvi. Za kut pregleda od 0 do 30 stupnjeva kosinus varira od 1 do 0,86. Maksimalna pogreška zbog kuta θ bit će manja od 15%. Brzina strujanja krvi u cm/sek izračunava se iz sljedeće formule: $v = \frac{fd \, c}{2 f0 \cos(\theta)}$

(60, 61). TKD pregled obavlja se ultrazvučnim sondama niske frekvencije (2 MHz), kako bi se smanjilo slabljenje ultrazvučnog snopa pri prolasku kroz kosti lubanje. Primjenjuju se četiri akustična prozora (transtemporalni, transorbitalni, subokcipitalni i submandibularni) (57). Najviše informacija o intrakranijskim brzinama strujanja krvi dobije se kroz transtemporalni prozor koji je smješten na tankom dijelu temporalne kosti između vanjskog kantusa oka i vanjskog zvukovoda, neposredno iznad zigomatičnog luka. Pri pregledu je potrebna izdašna uporaba gela radi boljeg kontakta s kožom (61).

Glavni je tehnički nedostatak transkranijskog doplera nemogućnost prolaska ultrazvučnog snopa kroz temporalni akustični prozor. U istraživanju Marinonijeve i suradnika u skupini od 624 osobe (376 muškaraca i 248 žena), dobi od 2 do 86 godina, 8,2% osoba nije imalo zadovoljavajući temporalni akustični prozor. Oko jedna trećina nezadovoljavajućih prozora bila je bilateralna (62). Prema drugim autorima nezadovoljavajući temporalni prozor ima oko 10% bolesnika (5). Uzroci su zadebljanje kosti i osteoporoza. Nezadovoljavajući temporalni prozor češći je u starijih osoba i žena Dalekog istoka (63-66). Razvojem sonde od 1 MHz radi boljeg prodiranja kroz kost postotak osoba s nezadovoljavajućim akustičkim prozorom nije se promijenio (67).

Srednja moždana arterija (SMA) pregledava se kroz transtemporalni prozor i nađe se na dubini 30 - 67 mm. Brzine strujanja krvi u intrakranijskim arterijama obično se izražavaju u srednjim brzinama. Srednja brzina strujanja krvi (SBSK, engl. FV-mean) u srednjoj moždanoj

arteriji iznosi 62±12 cm/sek (57, 68). Primjena transkranijskog doplera jednostavna je, pretraga nije invazivna i može se često ponavljati (6).

2.10. Primjena transkranijskog doplera u traumatskoj ozljedi mozga

U kliničkim stanjima, kada se kompjutoriziranom tomografijom utvrdi kraniocerebralna ozljeda i edem mozga, a nije moguć invazivni cerebralni monitoring (koagulopatija, nedostupnost neurokirurga), moždanu hemodinamiku moguće je pratiti od samog početka transkranijskim doplerom. Moguća je neinvazivna procjena intrakranijskog tlaka, moždanog protoka krvi, moždanoga perfuzijskog tlaka, vazospazma moždanih krvnih žila, moždane autoregulacije te praćenje razvoja moždanoga cirkulacijskog aresta. Može se pratiti učinak antiedemske osmoterapije. Na temelju TKD izmjerenih brzina strujanja krvi može započeti rana ciljana terapija za uspostavu normalnoga moždanoga perfuzijskog tlaka. Ovo ima za cilj smanjenje sekundarnih moždanih oštećenja. Zbog navedenih mogućnosti primjena transkranijskog doplera (pogotovo u jedinicama intenzivnog liječenja) širi se (Slika 2) (59, 6-9).

2.10.1. Indeks pulzatilnosti i neinvazivna procjena intrakranijskog tlaka

Indeks pulzatilnosti (IP) koristi se kao pokazatelj periferne vaskularne rezistencije. Naziva se i indeks impedancije (Goslingov indeks), a izračunava se tako da se od najveće sistoličke brzine strujanja krvi (NajvBSK, engl. FV-max) oduzme najmanja dijastolička brzina strujanja krvi (NajmBSK, engl. FV-min), a dobivena razlika podijeli srednjom brzinom tijekom srčanog ciklusa, IP = (FV-max - FV-min) / FV-mean (3, 4).
Ultrazvučni aparat automatski izračunava indeks pulzatilnosti. Porast njegove vrijednosti posljedica je povećanja perifernog otpora distalno od mjesta postavljanja doplerskog uzorka (sample - volume). Normalna vrijednost indeksa pulzatilnosti iznosi 0,7±0,3. Smatra se da je



Slika 2. Aparat za transkranijski dopler u Jedinici intenzivnog liječenja

nalaz transkranijskog doplera značajno poremećen kada je indeks pulzatilnosti veći od 1,4 (69-71, 5).

U uporabi je i indeks otpornosti (RI) koji se zove i Pourcelotov indeks. Formula je za izračun sljedeća: RI = (FV-max - FV-min) / FV-min (57).

Usporednim praćenjem intrakranijskog tlaka i indeksa pulzatilnosti transkranijskim doplerom nađena je značajna korelacija intrakranijskog tlaka i indeksa pulzatilnosti s korelacijskim koeficijentom od 0,938. Kada su vrijednosti intrakranijskog tlaka od 5 do 40 mmHg, izračun intrakranijskog tlaka moguć je na temelju izmjerene vrijednosti indeksa pulzatilnosti i glasi: IKT = 10,93 x IP - 1,28 (72-75). Porast minimalne brzine strujanja krvi djelovanjem terapije manitolom dovodi do sniženja indeksa pulzatilnosti. Ovo ukazuje na to da osmoterapija snižava intrakranijski tlak smanjenjem moždanog edema, a ne izazivanjem vazokonstrikcije (76).

Kada nije moguće invazivno mjerenje intrakranijskog tlaka, procjena brzina strujanja krvi transkranijskim doplerom u srednjoj moždanoj arteriji može se koristiti kao alternativni monitoring. Pokazalo se da se krivulja protoka mijenja kako s porastom tako i sa sniženjem

intrakranijskog tlaka. Kada intrakranijski tlak raste zbog otpora strujanju krvi, minimalni (dijastolički) protok krvi opada, a IP raste. Dijastolički protok opada više nego sistolički što direktno korelira s vrijednostima IP (77). Pad moždanog perfuzijskog tlaka ispod 70 mmHg zbog porasta intrakranijskog tlaka praćen je progresivnim porastom indeksa pulzatilnosti (r=0,942, p=<,0001) (78).

2.10.2. Neinvazivna procjena moždanoga protoka krvi

Za mjerenje moždanog protoka krvi (MPK) koriste se različite tehnike: radioaktivni ksenon (Xe 133), jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija (SPECT), pozitronska emisijska tomografija (PET), perfuzijska magnetska rezonancija, Kety-Schmidt metoda te ksenonom pojačana kompjutorizirana tomografija (Xe-CT). U više se studija navodi mogućnost procjene moždanog protoka krvi transkranijskim doplerom (11).
Brauer i suradnici transkranijskim doplerom pratili su promjene FV- mean u SMA i uspoređivali ih s moždanim protokom krvi dobivenim metodom Xe - CT-a različitim patološkim stanjima. Nađena je uska korelacija moždanog protoka krvi i srednje brzine strujanja krvi (0,82) (79).
Druge su studije pokazale da su bazalne krvne žile mozga otporne na promjene dijametra u širokom rasponu fizioloških utjecaja tako da se promjene brzine strujanja krvi dobivene transkranijskim doplerom mogu smatrati promjenama u moždanom protoku krvi (80-82).

2.10.3. Neinvazivna procjena moždanoga perfuzijskog tlaka

Temeljem izmjerenih brzina strujanja krvi, u situacijama kada nije započet invazivni monitoring intrakranijskog tlaka moguća je neinvazivna procjena moždanoga perfuzijskog

tlaka. Czosnyka predlaže sljedeću formulu: nCPP = MeanAP x (FV-min / FV-mean) + 14 mmHg (6).

Podatci su prikupljani u 96 bolesnika s ozljedom glave (GCS 3-12). Svi su bolesnici bili sedirani, relaksirani i kontrolirano ventilirani. Primjena intravenskih otopina i inotropnih lijekova (dopamin, noradrenalin, adrenalin) primjenjivana je kada je trebalo podići moždani perfuzijski tlak preko 60 mmHg. Brzine protoka krvi bilježene su u srednjoj moždanoj arteriji. Srednje brzine strujanja krvi iznad 120 cm/sek odbacivane su zbog mogućeg vazospazma. U 71% slučajeva razlika neinvazivne procjene i invazivnog mjerenja bila je manja od 10 mmHg, a manja od 15 mmHg bila je u 84% slučajeva. Ova metoda ima visoku pozitivnu predviđajuću snagu (94%) za otkrivanje niskoga moždanoga pefuzijskog tlaka (<60 mmHg) (6).

Schmidt i suradnici u svojoj su studiji na skupini od 25 bolesnika s ozljedom glave (sedirani, relaksirani, kontrolirano ventilirani) provjerili prethodnu metodu i našli da je razlika invazivno mjerenog i neinvazivno procijenjenoga perfuzijskog tlaka mozga manja od 10 mmHg u 89% mjerenja, a manja od 13 mmHg u 92% mjerenja (83, 84).

Postoje još neke metode neinvazivnog izračuna moždanoga perfuzijskog tlaka.

Godine 1986. Aaslid je primijenio Fourierovu analizu doplerskog vala i vala arterijskog tlaka te na temelju toga objavio formulu za računanje moždanoga pefuzijskog tlaka:

CPP = AP1 + FV-min / FV1, gdje su AP1 amplituda prvog vrška vala arterijskog tlaka, a FV1 je amplituda prvog vrška doplerskog vala (7)

Belfort i suradnici razvili su doplersku metodu procjene moždanoga perfuzijskog tlaka neinvazivnim načinom u trudnica. Brzine protoka krvi mjerene su transkranijskim doplerom u srednjoj moždanoj arteriji. Procijenjeni moždani perfuzijski tlak računao se formulom CPPe = FV-mean / (FV-mean – FV-min) x (BPmean - BP min). Intrakranijski tlak invazivno je mjeren nakon punkcije i uvođenja katetera u epiduralni prostor, a moždani perfuzijski tlak predstavljao je razliku srednjeg arterijskog tlaka i epiduralnog tlaka (CPP = MAP - EP). Ova

je metoda jednostavna, lako izvodiva, razlike invazivnog i neinvazivnog mjerenja prihvatljive su. Može se koristiti u istraživanjima i klinici (85).

Edouard i suradnici navedenu metodu provjerili su na skupini od 20 bolesnika s obostranom difuznom ozljedom mozga. Razlika procijenjenog i izmjerenoga moždanoga perfuzijskog tlaka iščezava pri ozbiljnoj intrakranijskoj hipertenziji (86).

2.10.4. Procjena vazospazma moždanih arterija

Već 1987. godine Compton i Teddy naglašavaju važnost vazospazma kao činitelja lošeg neurološkog ishoda u bolesnika s traumatskom ozljedom mozga i ističu moguću ulogu transkranijskog doplera u otkrivanju vazospazma moždanih krvnih žila (87).

Porast brzine strujanja krvi zapaža se već unutar 48 sati od ozljede, maksimalan je između petog i sedmog dana i traje do 2 tjedna. Prisustvo krvi u subarahnoidalnom području vidljivo i na MSCT-u značajno je povezano s pojavom vazospazma (88).

Martin i suradnici u svojoj studiji opisali su tri različite hemodinamske faze tijekom prvih dvaju tjedana nakon ozljede. Koristili su se metodom preuzimanja radioaktivno obilježenog xenona 133 od moždanog tkiva i transkranijskim doplerom. Prva je faza hipoperfuzije i javlja se na sam dan ozljede (dan 0). Definira se kao niski moždani protok krvi izračunat iz moždanog preuzimanja xenona 133 (32,3 ± 2 mL/100 g/min) uz normalnu srednju brzinu strujanja krvi u srednjoj moždanoj arteriji (56,7 ± 2,9 cm/sek). U drugoj fazi (faza hiperemije) koja se javlja od 1 do 3 dana moždani protok krvi raste na 46,8 ± 3 mL/100 g/min, a srednja brzina strujanja krvi u srednjoj moždanoj arteriji raste na 86 ± 3,7 cm/sek. U trećoj fazi (faza vazospazma) koja se javlja od 4 do 15 dana moždani protok krvi opada (35,7 ± 3,8 mL/100 gr/min), a srednja brzina strujanja krvi dalje raste na 96,7 ± 6,3 cm/sek (89). Srednja brzina strujanja krvi u srednjoj moždanoj arteriji iznad 120 cm/sek smatra se nenormalnom (90).

Do ovako visokih brzina protoka krvi može dovesti vazospazam, a može se raditi i o hiperemiji. Godine 1988. Lindegard i suradnici osmislili su omjer kojim se mogu ova dva stanja razlikovati. Uspoređivana je srednja brzina strujanja krvi u srednjoj moždanoj arteriji sa srednjom brzinom strujanja u ekstrakranijskom dijelu istostrane unutarnje karotidne arterije. Što je veći vazospazam, to je veći omjer brzine protoka u srednjoj moždanoj arteriji u odnosu na vanjsku karotidnu arteriju. Lindegardov omjer normalno iznosi 1,7±0,4.

U slučaju kada imamo povišene srednje brzine strujanja krvi vrijednost Lindegardova omjera do 3 smatra se hiperemijom, vrijednost od 3 do 6 upućuje na umjereni vazospazam, a preko 6 ukazuje na teški vazospazam. Te vrijednosti mogu dostići vrijednost i do deset u slučaju najvećeg suženja lumena srednje moždane arterije (91, 92).

Martin i suradnici u studiji od 30 bolesnika sa zatvorenom ozljedom mozga transkranijskim doplerom uočili su vazospazam (FV-mean u SMA >120 cm/sek) u osam bolesnika (26,7%). Kompjutoriziranom tomografijom uočena je subarahnoidalna hemoragija u pet bolesnika. Spazam koji je uočen u bolesnika bez MSCT znakova subarahnoidalne hemoragije (SAH) trajao je kratko (1,25 dana). Teški vazospazam (FV-mean u SMA>200 cm/sek) uočen je u triju bolesnika, a sva trojica imali su MSCT znakove SAH-a (93).

Weber i suradnici koristeći Lindegardov omjer veći od 3 kao pokazatelj vazospazma utvrdili su prisustvo vazospazma u 14 od 35 bolesnika (40%) s traumatskom ozljedom mozga (GCS 4-7). Spazam nije uočen u bolesnika s traumatskom ozljedom mozga bez subarahnoidalne hemoragije (94, 95).

2.10.5. Patološke vrijednosti transkranijskog doplera

U svojoj su studiji Ract i suradnici na skupini od 24 bolesnika s teškom ozljedom mozga pokazali kako primjena TKD-a na neurokirurškom prijamnom odjelu pomaže u utvrđivanju stanja moždane hipoperfuzije. U tu su svrhu utvrdili svoje kriterije poremećenih TKD-a vrijednosti: FV-mean < 30 cm/sek, FV-min < 20 cm/sek i IP >1,4. Na temelju navedenih vrijednosti može započeti rana, ciljana terapija s ciljem uspostavljanja normalne perfuzije mozga i smanjenja sekundarnih moždanih ozljeda. U svojoj studiji ukazuju na vrijednost TKD-a u ranoj identifikaciji visoko rizičnih bolesnika prije započinjanja invazivnog monitoringa (71).

Pri donošenju navedenih kriterija koristili su se iskustvima drugih istraživača i vlastitim zapažanjima. Istraživanja su pokazala da se rano snižena FV-mean ispod 30 - 35 cm/sek može povezati s kasnijim lošim ishodom i ranom smrti (96-99).

Pokazalo se da prilikom pada moždanog pefuzijskog tlaka najprije pada brzina dijastoličkog protoka, naročito brzo pada pri omjeru dijastoličkog i srednjeg protoka ispod 0,6 (56). Postoji i snažna korelacija porasta indeksa pulzatilnosti i pada vrijednosti moždanoga perfuzijskog tlaka (100, 101, 78).

2.11. Kompjutorizirana tomografija i traumatska ozljeda mozga

Marshall i suradnici uveli su razvrstavanje ozljeda glave temeljeno na informacijama prikupljenim iz početnih nalaza kompjutorizirane tomografije (CT). Pri razvrstavanju se koristi status mezencefaličkih cisterni, stupanj pomaka središnje linije u milimetrima i prisustvo ili odsustvo jednog ili više krvarenja koja zahtijevaju kirurški zahvat (Tablica 1) (102, 103).

Tablica 1. Dijagnostička podjela poremećaja viđenih pri MSCT skeniranju

Podjela poremećaja	Definicija
Difuzna ozljeda I (nema vidljive patologije)	Nema vidljive intrakranijske patologije pri MSCT skeniranju.
Difuzna ozljeda II	Cisterne su prisutne s pomicanjem središnje linije 0-5 mm i/ili prisutne promjene denziteta mozga. Nema promjena visokog ili miješanog denziteta većeg od 25 cc. Može uključivati fragmente kosti ili strana tijela.
Difuzna ozljeda III (otok)	Cisterne su komprimirane ili odsutne s pomakom središnje linije 0-5 mm, nema promjena visokog ili miješanog denziteta većih od 25 cc.
Difuzna ozljeda IV (pomak)	Pomak središnje linije veći od 5 mm, nema promjena visokog ili miješanog denziteta većih od 25 cc.
Kirurški odstranjeno krvarenje	Bilo koja promjena kirurški odstranjena.
Neodstranjeno krvarenje	Promjene visokog ili miješanog denziteta veće od 25 cc koje nisu kirurški odstranjene.

2.12. Liječenje edema mozga – osmoterapija

Edem mozga i povišeni intrakranijski tlak liječe se intravenskim hiperosmotskim lijekovima koji stvaraju osmotski gradijent i dehidriraju moždana tkiva (104).

Osmotski gradijent osigurava pokretačku silu koja dovodi do izlaska vode iz ekstracelularnog a moguće i intracelularnog prostora mozga u kapilare, dovodeći tako do smanjenja intrakranijskog volumena što ima za posljedicu smanjenje intrakranijske popustljivosti (1).

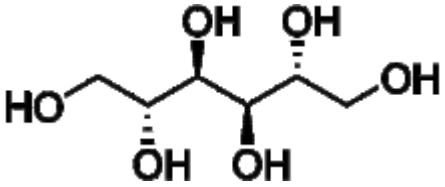
Idealno osmotsko sredstvo za liječenje edema mozga pravi povoljan osmotski gradijent,

inertno je, netoksično, ima beznačajne nuspojave, uglavnom ostaje u intravaskularnom prostoru i ne ulazi u mozak. Cilj je osmoterapije u akutnoj ozljedi mozga održati euvolemiju i serumsku osmolarnost od 300 - 320 mosm/L. Više vrijednosti osmolariteta moraju se strogo izbjegavati kao i hipoosmolarna stanja (105, 106).

Prvi su opisali djelovanja osmoterapije na središnji živčani sustav Weed i Mc Kibben 1919. godine. Otkriće je bilo slučajno tijekom pokušaja mjerenja prolaska natrijeva klorida iz krvi u cerebrospinalnu tekućinu. Otkrili su da se nakon primjene koncentriranog natrijeva klorida ne može aspirirati likvor iz lumbalne cisterne jer je ova kolabirala zbog osmotskog povlačenja vode (1). Godine 1962. Wise i Charter prvi su opisali kliničku primjenu manitola u liječenju edema mozga. Dokazali su da je za razliku od do tada primjenjivane uree lagan za pripremu, kemijski stabilan u otopini i ne izaziva iritaciju vena tijekom infuzije. Nakon njihovih pionirskih radova uslijedila je primjena manitola kao glavnog lijeka za kontrolu intrakranijske hipertenzije od neurokirurga (107, 108).

2.12.1. Manitol

D-manitol je osmotski diuretik koji je najpopularniji i najčešće se koristi u jedinicama intenzivnog liječenja. To je poliol (šećerni alkohol) koji sadržava višestruke hidroksilne skupine raspoložive za organske kemijske reakcije, kemijske formule $CH_2OH\ (CHOH)_4\ CH_2OH$ (hexane-1,2,3,4,5,6 – hexol) (Slika 3). Originalno je izoliran iz sekreta kore južnoeuropskoga crnog jasena (Fraxinus ornus) nazvanog mana, zbog sličnosti s biblijskom hranom manom. Mana sadrži oko 70% manitola. Manitol je bijel, u obliku kristala, otapa se u vodi i ima tendenciju gubljenja vodikovih iona, tako da je otopina umjereno kisela (pH 5,8). Sladak je 50-60% kao obični šećer. Komercijalno se ekstrahira iz algi ili šećera manoze. Može se dobiti redukcijom fruktoze. Manitol je izomer sorbitola (109 - 111).



Slika 3. D-manitol

2.12.2. Mehanizmi djelovanja manitola

Mehanizam snižavanja intrakranijskog tlaka manitolom nije potpuno jasan.

Drži se da u početnoj fazi djelovanja proizvodi osmotski gradijent, izaziva tkivnu dehidraciju i smanjuje volumen mozga redistribucijom vode iz intra i ekstracelularnog prostora u intravaskularni (112, 113, 21).

Osim što djeluje na astrocite i neurone, misli se da otvara krvno-moždanu barijeru skupljanjem endotelijalnih stanica i privremeno otvara čvrste veze (engl. tight junctions) (114, 41).

Manitol snižava viskozitet krvi (hemodilucija, smanjenje volumena eritrocita, njihove rigidnosti i kohezivnosti) što po Poiseulleovom zakonu poboljšava hemodinamiku (1, 106, 115). Povećava se moždani perfuzijski tlak, cerebralni protok krvi i cerebralna dostava kisika. Ove promjene mogu dovesti do vazokonstrikcijske reakcije koja snižava volumen krvi u mozgu, s posljedičnim smanjenjem intrakranijskog tlaka (116, 117). Eksperimentalne su studije pokazale brzo smanjenje promjera arteriola i venula na površini mozga odmah nakon primjene bolusa manitola kao odgovor na poboljšanu dopremu kisika mozgu (116).

Manitol nakon traume čisti slobodne radikale, djeluje antioksidacijski i neuroprotekcijski (118, 119, 1).

2.12.3. Farmakokinetika manitola

Manitol primijenjen intravenski lako prolazi kroz epitel perifernih kapilara, zadržava se u izvanstaničnom prostoru, a zbog povećanog osmolariteta povlači vodu iz stanica u intersticij i intravaskularni prostor. Nakon intravenske primjene poluvrijeme distribucije manitola kratko je i iznosi 0,16 sati. Poluvrijeme eliminacije iznosi 0,5 - 2,5 sata za kliničko doziranje (0,25 - 1,5 g/kg/tm) (115).

Krvno-moždana barijera gotovo u cijelosti zaustavlja prolazak manitola u mozak. Sposobnost zaustavljanja prolaska manitola i drugih lijekova može se izračunati i izražava se kao refleksijski koeficijent (s). Manitol ima refleksijski koeficijent 0,9. Rasponi su vrijednosti koeficijenta od 0 (slobodan prolaz lijekova) do 1 (potpuno nepropusno za lijekove) (105, 106).

U zdravih osoba manitol se pojavljuje u cerebrospinalnoj tekućini u koncentraciji koja iznosi 12% plazmatske koncentracije 8 sati nakon intravenskog bolusa (83, 84). Pri primjeni jedne doze obilježene ugljikom (C 14) u eksperimentalnih životinja pojavljuje se u cerebrospinalnoj tekućini u niskoj koncentraciji (120).

Metabolizira se vrlo slabo, a ono malo što se metabolizira jest u glikogen u jetri. Ne veže se za proteine plazme. Izlučuje se nepromijenjen urinom i vrlo brzo izaziva jaku diurezu uspostavljanjem brze glomerulske filtracije. Povećana osmolarnost bubrežne tubularne tekućine sprječava resorpciju vode i natrija. Povećava se izlučivanje klorida i hidrogenkarbonata, a u manjoj mjeri kalija, kalcija i magnezija. Vrijednost pH urina ne mijenja se. Učinak na diurezu vidi se unutar nekoliko minuta, najjače djelovanja nakon otprilike sat vremena, a djelovanje traje od 4 do 24 sata (109, 110). Manitol je pripremljen kao 20% otopina osmolaliteta 1280 mosm/kg (11). Prije uporabe otopinu treba zagrijati u vodi na temperaturi od 60 °C, jer se zbog visoke koncentracije manitola u otopini mogu stvoriti kristali. Zagrijanu otopinu treba ohladiti na sobnu temperaturu. Pri primjeni manitola treba

monitorirati elektrolite u krvi, acidobazni status, serumsku osmolarnost (300-310 mosm/L) i renalnu funkciju. Primjenu u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom treba izbjegavati (121, 30). Akutna primjena manitola može dovesti do hipotenzije koja može teorijski poništiti dobre učinke sniženja intrakranijskog tlaka. Ovo je događanje djelomično objašnjeno, a može proizići iz neizravnog djelovanja (povećanje plazmatskog aciditeta ili oslobađanja potentnih vazodilatirajućih peptida) ili izravnog poremećaja kontraktiliteta glatkih mišića krvnih žila. Sporija primjena bolusa manitola uz primjenu kompenzacijske tekućine ili bez nje može poništiti navedeni hemodinamski poremećaj. Svaki pad arterijskog tlaka može biti praćen padom moždanoga perfuzijskog tlaka (14).

Značajno sniženje moždane vode u ozlijeđenoj hemisferi vidi se nakon primjene visoke doze manitola i to u podgrupi koja je primila manje infuzije fiziološke otopine (122).

U studiji Sakowitza i suradnika 20 minutna primjena 20% manitola u dozi 0,5 g/kg/tm ne izaziva značajnije hemodinamske poremećaje i ne traži dodatnu infuziju kristaloida (15).

2.12.4. Neželjeni („rebound“) učinak manitola

Manitol ima slab potencijal prolaska krvno-moždane barijere, ali u područjima njezina oštećenja potencijal za izazivanje „rebound“ učinka postoji.

Eksperimentalna primjena ponavljanih doza manitola u hladnoj ozljedi mozga dovodi do akumulacije označenog manitola u bijelu supstanciju u koncentraciji većoj od one u plazmi, što dovodi do povećanja količine vode u kontuziranom području za oko 3%. U ostalim dijelovima mozga nema takvih promjena. Pri primjeni jedne doze manitola ovakvih promjena nema (123).

U studiji von Berenberga i suradnika višestruka primjena manitola pri hladnoj kortikalnoj ozljedi nije dovela do pogoršanja edema niti povećanja ukupne količine vode u mozgu (124).

U kliničkoj su praksi opisani slučajevi povišenja intrakranijskog tlaka nakon ponavljane primjene. Manitol vjerojatno ulazi u moždano tkivo kroz oštećenu krvno-moždanu barijeru i mijenja smjer osmotskog gradijenta (125).

Zanimljivo je istraživanje primjene manitola u bolesnika s renalnim zatajenjem. Obilježeni se manitol tijekom dijalize povlači i nestaje iz ozlijeđenih područja kada počne opadati koncentracijski gradijent (126).

Prema nekim autorima rebound porast intrakranijskog tlaka nastaje u pacijenata koji su u hiperosmolarnom stanju, a daju im se relativno hipotonične otopine što povlači vodu natrag u područja gdje je oštećena krvno-moždana membrana i povećana propusnost za vodu (127, 128). Rebound učinak nije česta klinička pojava. U osnovi se radi o kratkotrajnom porastu intrakranijskog tlaka nakon primjene manitola zbog akutnog povećanja volumena krvi. Vrlo brzo nakon toga slijedi dehidracija mozga i sniženje intrakranijskog tlaka (11).

2.12.5. Doziranje manitola

Nema jasnog dogovora o doziranju manitola, niti o razmacima među pojedinim dozama. The Brain Trauma Foundation razvila je smjernice za liječenje traumatske ozljede mozga u cilju smanjenja morbiditeta i mortaliteta. U tim smjernicama stoji da je efektivna doza manitola od 0,25 do 1 g/kg tjelesne mase, ali se tvrdi da nema dovoljno činjenica koje bi poduprle dozu koja bi se mogla smatrati standardom. Sistolički arterijski tlak prije primjene ne smije biti niži od 90 mmHg (2). Doze manitola 0,3 - 1 g/kg/tm smatraju se nižima (15). Kad se ove doze primjenjuju kroz 20 minuta, ne dovode do dehidracije koja traži dodatnu primjenu infuzijskih otopina. Pri primjeni viših doza potrebno je nadoknađivanje velikih gubitaka tekućine infuzijskim otopinama. U svakom je slučaju potreban pažljiv hemodinamski monitoring (1).

Šćap i suradnici savjetuju doziranje 0,25 do 1 g/kg/tm kroz 15 minuta (11).

Bulloc savjetuje primjenu manitola kao prvi izbor osmoterapije za kontrolu povišenoga intrakranijskog tlaka nakon ozljede mozga. Manitol bi trebao biti primijenjen kao intravenski bolus kroz 10 - 30 minuta u dozi od 0,25 - 1 g/kg/tm. Puno je učinkovitiji kao bolus nego kao kontinuirana infuzija (129). Novije studije, temeljene na svega nekoliko istraživanja, uključujući i tri istraživanja Cruza i suradnika, zaključuju da manitol u visokoj dozi (do 1,4 g/kg/tm) može imati prednost u odnosu na konvencionalno doziranje u liječenju bolesnika s akutnom teškom ozljedom glave (130-132). U tim studijama nije analiziran odnos doze i odgovora na primijenjeni manitol (133). Ove su studije u novije vrijeme ozbiljno revidirane i upitne.

Drži se da su niže doze jednako učinkovite, s manje mogućnosti izazivanja hiperosmolarnih i hemodinamskih problema koji proizlaze iz primjene visokih doza (41, 134).

Neke studije pored doze koju treba primijeniti savjetuju i razmake među pojedinim doza. Victor i Ropper preporučuju dozu od 1 g/kg/tm, a pola početne doze treba ponoviti nakon 2-3 sata (135). Biller i Bruno primjenjuju manitol u bolus dozi od 1 g/kg/tm, doza od 0,25 do 0,5 g/kg/tm se može ponavljati svakih 6 do 8 sati (121).

Konvencionalno osmotsko sredstvo manitol u dozi od 0,25 do 1,25 g/kg/tm primijenjeno intravenskom bolus injekcijom obično snizi intrakranijski tlak. Maksimalni se efekt vidi 20 - 40 minuta nakon primjene (1, 136). Trajanje djelovanja procjenjuje se na 2 - 4 sata (2, 105). Ponovljena doza smije se primijeniti svakih 6 sati i treba biti usmjerena prema ciljanoj osmolarnosti od 320 mOsm/L. Više vrijednosti oštećuju renalne tubule.

Ovaj terapijski cilj bazira se na ograničenom broju podataka . Više vrijednosti osmolarnosti moguće su ako bolesnik nije u volumnoj depleciji (106).

Prva studija koja je pokušala kvantificirati odnos doze i učinka infuzije manitola na intrakranijski tlak studija je Soranija i suradnika, u kojoj su utvrdili vezu doze i učinka pri primjeni 50 g i 100 g manitola. Za svaki sljedeći 0,1 g /kg/tm manitola, postigli su dodatno

sniženje intrakranijskog tlaka za 1 mmHg. Utvrdili su da manitol ne snižava primjetno intrakranijski tlak kada isti nije povišen (<20 mmHg), neovisno o primijenjenoj dozi (137). U studiji Sakowitza i suradnika povišeni intrakranijski tlak (>20 mmHg) liječi se intermitentnom primjenom bolusa manitola (0,3-0,5 g/kg/tm) 4 - 8 puta dnevno toliko dugo dok serumska osmolarnost ostaje ispod 320 mosm/L (15).

Ruska studija opisuje kontroliranu kontinuiranu primjenu 15% manitola u pacijenata s povišenim intrakranijskim tlakom različitog uzroka (138). Unatoč kliničkoj važnosti manitola, trenutni protokoli doziranja posve se razlikuju, pa precizni učinak doze na intrakranijski tlak nije poznat. Nije jasno ni koji je optimalni razmak među pojedinim dozama.

3. CILJEVI I HIPOTEZA

3.1. Ciljevi istraživanja

1. Transkranijskim doplerom utvrditi hemodinamske promjene moždane cirkulacije (IP, FV-min, FV-mean, FV-max) nakon primjene različitih doza manitola (0,3 g/kg/tm, 0,6 g/kg/tm i 1g/kg/tm).
2. Iz dobivenih rezultata utvrditi kada nastupa najsnažnije djelovanje pojedine doze manitola.
3. Transkranijskim doplerom pratiti promjene moždane hemodinamike izazvane manitolom odmah nakon primjene, sat, dva i tri sata nakon primjene i na taj način utvrditi duljinu trajanja nastalih promjena nakon pojedine doze.
4. Odrediti najnižu dozu manitola koja je učinkovita na moždanu hemodinamiku (sniženje IP, porast FV-min, porast FV-mean, porast izračunatoga moždanoga perfuzijskog tlaka).
5. Predložiti vrijeme primjene sljedeće doze manitola.
6. Uporabom formule nCPP= MeanAP x (Min-FV / Mean-FV) + 14 mmHg testirati vrijednost TKD-a u procjeni promjena moždanoga perfuzijskog tlaka nakon primjene manitola.
7. Testirati vrijednost TKD-a u procjeni promjena intrakranijskog tlaka nakon primjene manitola.

3.2. Hipoteza

Transkranijskim doplerom kao jednostavnom, neinvazivnom i lako primjenjivom metodom, može se pratiti učinak različitih doza manitola na moždanu hemodinamiku (IP, FV-min, FV-mean, FV-max, nCPP) u traumatskoj ozljedi mozga.

Iz vrijednosti dobivenih transkranijskim doplerom može se odrediti optimalna doza manitola, trajanje učinka pojedine doze i vrijeme primjene sljedeće doze.

4. ISPITANICI I POSTUPCI

4.1. Ispitanici

Studija je provedena u Jedinici intenzivnog liječenja Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Kliničkoga bolničkog centra Split u razdoblju od kolovoza 2008. god. do travnja 2010. god. U studiju su uključeni bolesnici s traumatskom ozljedom mozga tijekom prvih 48 sati hospitalizacije (GCS ≤8), a kojima je:

1. višeslojnom kompjutoriziranom tomografijom (MSCT) dokazana difuzna ozljeda mozga III. i IV. stupnja po Marshallovoj klasifikaciji. Uključeni su i oni bolesnici III. i IV. stupnja kojima je kirurškim putem odstranjen hematom
2. transkranijskim doplerom izmjerene vrijednost indeksa pulzatilnosti (IP) > 1.4
3. transkranijskim doplerom izmjerena najmanja brzina strujanja krvi (FV-min) < 20 cm/sek.

Navedene vrijednosti ukazuju na ozbiljan poremećaj moždane cirkulacije i potrebu primjene manitola u terapiji.

U studiju nisu bili uključeni bolesnici sa:

1. hipotenzijom (sistolički arterijski tlak < 100 mmHg)
2. tahikardijom (puls > 100/min)
3. subarahnoidalnom hemoragijom i posljedičnim spazmom bazalnih krvnih žila (FV-mean > 120 cm/sek)
4. oštećenom bubrežnom funkcijom
5. okoštalim kostima i nemogućnošću izvođenja transkranijskog doplera
6. osmolalnošću > 320 mOsm/kg.

Svi su bolesnici bili orotrahealno intubirani, kontrolirano ventilirani, sedirani morfinom (0,5μg/kg/tm/min) i midazolamom (1μg/kg/tm/min).

Bolesnici kojima je izračunati moždani perfuzijski tlak bio < 50 mmHg dobivali su inotropnu

potporu (dopamin 5-10 µg/kg/tm/min i/ili noradrenalin 0,1-0,15 µg/kg/tm/min).

Bolesnici su metodom slučajnih brojeva podijeljeni u tri skupine, ovisno o primijenjenoj dozi manitola:

1. skupina – primijenjeno je 0,3 g/kg/tm

2. skupina – primijenjeno je 0,6 g/kg/tm

3. skupina - primijenjeno je 1 g/kg/tm.

U svakoj je skupini bilo po dvadeset bolesnika.

Randomizacija bolesnika izvršena je metodom slučajnih brojeva. Niz sastavljen od 60 slučajnih brojeva bio je podijeljen u tri skupine po 20 brojeva. Bolesnici s prvih dvadeset dodijeljenih brojeva primali su 0,3 g/kg/tm, drugih dvadeset 0,6 g/kg/tm i trećih dvadeset 1 g/kg/tm.

Bilježene su brzine strujanja krvi (cm/sek) u srednjoj moždanoj arteriji pomoću TKD sonde od 2 MHz, a sample-volumen bio je 12 - 15 mm. Dubina insonacije bila je ona koja je davala najveću srednju brzinu strujanja krvi. Koristio se transtemporalni akustični prozor. Brzine strujanja krvi praćene su na strani gdje je oštećenje mozga bilo manje.

Prvi pregled transkranijskim doplerom napravljen je neposredno prije primjene manitola (t_1) i zabilježene su sljedeće vrijednosti koje su praćene:

1. indeks pulzatilnosti (IP)

2. najmanja brzina strujanja krvi (FV-min)

3. srednja brzina strujanja krvi (FV-mean)

4. najveća brzina strujanja krvi (FV-max)

5. izračunati moždani perfuzijski tlak (nCPP).

Prije primjene manitola određeni su i ostali praćeni parametri: spol, dob, Glazgovski zbroj kome, Apache II skor, Apache III skor, SAPS II skor, kraniotomija (da ili ne) te primjena inotropnih lijekova (da ili ne).

Pratio se srednji arterijski tlak s dopuštenim oscilacijama vrijednosti ± 5%, kao i parcijalni tlak CO_2 na kraju ekspirija, koji je cijelo vrijeme morao biti konstantan kako bi se isključio utjecaj na izmjerene brzine strujanja krvi.

Nakon prvog pregleda primijenjena je infuzija 20% otopine manitola u dozi 0,3, 0,6 ili 1 g/kg/tm tijekom 20 minuta.

Odmah po primjeni infuzije (t_2) obavljen je drugi pregled i mjerenje praćenih parametara transkranijskim doplerom. Ponavljana mjerenja vršena su jedan sat (t_3), dva sata (t_4) i tri sata (t_5) nakon primjene manitola.

4.2. Postupci

Svim bolesnicima s traumatskom ozljedom mozga odmah je napravljena kompjutorizirano tomografska snimka neurokranija. Koristio se aparat MSCT Sensation 16 proizvođača Siemens, Forchheim, Deutschland.

Indeks pulzatilnosti, najmanja brzina strujanja krvi, srednja brzina strujanja krvi i najveća brzina strujanja krvi određivani su aparatom Multi - Dop T proizvođača Compumedics Germany GmbH, Singen, Deutschland. Za izračune indeksa aparat se koristio vlastitim programom (DWL 2000 Software - Version 2.0).

Sistolički, dijastolički i srednji arterijski tlak praćeni su i bilježeni pomoću monitora Infinity Delta proizvođača Dräger Medical AG @ Co. KgaA, Luebeck, Deutschland.

Kontrolirana umjetna ventilacija bolesnika i kontinuirano praćenje end tidal CO_2 provodilo se pomoću respiratora Evita 4 i Evita XL proizvođača Dräger Medical AG @ Co. KgA, Luebeck, Deutschland.

Za određivanje Apache II skora, Apache III skora te SAPS II skora, iz arterijske su krvi određivani pH, $PaCO_2$, PaO_2, HCO_3, a iz venske krvi hematokrit, hemoglobin, natrij, kalij, glukoza, urea, kreatinin, ukupni bilirubin, leukociti i albumin. Osim toga, procjenjivan je

Glazgovski zbroj kome, vrsta ventilacije, bubrežna funkcija, tjelesna temperatura, sistolički arterijski tlak, srednji arterijski tlak, puls, frekvencija disanja, dnevna diureza i životna dob. Bilježene su i kronične bolesti ako ih je bolesnik imao. Iz unesenih vrijednosti, kompjutorski program (SKOROVI-Copyright 1999.), uz programsku podršku Microsoft acces programa, izračunavao je vrijednosti navedenih skorova.

Glazgovski zbroj kome (GCS, engl. Glasgow Coma Scale) bodovni je sustav koji se koristi kako bi se vrjednovala razina svijesti kod osoba neposredno nakon ozljede mozga. Ovu su skalu prvi put objavili Graham Teasdale i Bryan J. Jennett, profesori neurokirurgije Glasgowskog sveučilišta daleke 1974. godine, a danas je u svijetu najčešće korištena neurološka skala. Ova skala se koristi kao dio drugih prognostičkih skorova (SAPS II, APACHE II), a dobiva se zbrajanjem vrijednosti triju parametara: najboljeg očnog odgovora s najvećom vrijednosti 4, najboljeg govornog odgovora s najvećom vrijednosti 5, te najboljeg motoričkog odgovora s najvećom vrijednosti 6. Glasgovski zbroj kome mjeri se od 3 do 15, gdje 3 označava najgori odgovor (duboka koma ili smrt), a 15 najbolji (pacijent pri punoj svijesti) (139) (Dodatak -1).

SAPS II skor („Simplified Acute Physiology score“) predviđen je za mjerenje težine bolesti u pacijenata primljenih u Jedinicu intenzivnog liječenja u dobi od 15 godina ili više. 24 sata po prijamu u JIL, nakon što su mjerenja dovršena, dobije se rezultat između 0 i 163 te predviđena smrtnosti između 0% i 100% (140) (Dodatak - 2).

APACHE II skor (″Acute Physiology and Chronic Health Evaluation″) mjera je ozbiljnosti bolesti, jedan od nekoliko sustava skoriranja koji se koriste u JIL-u. Zbrajaju se bodovi akutnoga fiziološkog skora, dobi i kroničnih bolesti. Nalazi za akutno fiziološko skoriranje skupljaju se tijekom 24 sata nakon prijema u JIL. Za izračun se uzimaju najlošiji nalazi ili nalazi koji su najviše poremećeni. Najniža vrijednost skora iznosi 0, a najviša 71. Povišeni je skor povezan s povišenim rizikom od smrti u bolnici. Dobna je granica za korištenje skora 15

i više godina (141) (Dodatak - 3).

APACHE III prognostički je skor u rasponu od 0 do 299. Procjena rizika umiranja u bolnici dobiva se uporabom formule koja kombinira APACHE III skor, glavnu bolest zbog koje je bolesnik hospitaliziran u JIL-u i mjesto prethodnog liječenja (odjel, hitni prijam drugi JIL, druga bolnica) (142) (Dodatak - 4).

Acidobazni status arterijske krvi (pH, $PaCO_2$, PaO_2, HCO3) analiziran je pomoću aparata IL GEM Premier 3000 proizvođača Instrumentation Laboratory, Boston, USA. Krvna je slika određivana aparatom Cell-Dyn Sapphire proizvođača Abbot, USA. Biokemijski su nalazi određivani aparatom Architect ci 8200 proizvođača Abbot, USA. Osmolalnost u serumu određivana je aparatom OSMOMETER 800 cl proizvođača Slamed ING Gmbh, Frankfurt/M, Germany.

4.3. Statistički postupci

Statistička je analiza provedena u programu Statistical Package for the Social Science (SPSS) ver. 17.0.

Primarna analiza sastojala se od miješane analize varijance tj. SPANOVA-e kojom se provjeravalo postoji li značajna razlika promatranih faktora unutar svake skupine i među skupinama.

U ovom je radu faktor unutar svake skupine bio protok vremena tj. mjerenja u različitim vremenskim točkama, a skupine bolesnika među sobom razlikovale su se po dozi korištenog manitola.

Korištena je i analiza kontrasta kojom se provjeravalo razlikuju li se značajno distribucije podataka od linearnih, kvadratnih ili kubnih distribucija.

Provedena je jednosmjerna analiza varijance za ponovljena mjerenja kojom se provjeravalo kako se mijenjaju varijable kroz vrijeme za svaku dozu manitola posebno.

Jednosmjerna analiza varijance korištena je i za provjeravanje razlika među bolesnicima u jednoj točki mjerenja s obzirom na dozu korištenog manitola.

Provjera korelacije koristila se za praćenje mogućeg utjecaja korelata (APACHE II, APACHE III, SAPS II, GCS, kraniotomija, korištenje inotropa) na praćene varijable (IP, FV-max, FV-min, FV-mean, nCPP).

Provjera normalnosti distribucije vrijednosti IP, FV-max, FV-min, FV-mean, nCPP, MAP, APACHE II, APACHE III, SAPS II, GCS i dobi za svaku skupinu u različitim vremenskim točkama izvršena je one - sample Kolmogorov - Smirnov testom.

Krostabulacija i χ^2 test korišteni su za provjeravanje početnih razlika među skupinama s obzirom na broj kraniotomija, primjenu inotropnih lijekova i spol bolesnika.

Značajnim se smatralo $p<0,05$.

4.4. Etička načela

Dobivena je suglasnost Etičkog povjerenstva KBC Split za predloženo istraživanje. (Klasa:500-03/09 - 01/109, Ur. br. 2181 – 147 – 09 - 01/01 - M.J.)

Nakon informiranog pristanka, staratelj u ime ispitanika koji nije sposoban rasuđivati i koji nije sposoban dati pristanak, potpisuje suglasnost za istraživanje.

Dobiveno je mišljenje Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu da je predmetno istraživanje u skladu s odredbama Etičkog kodeksa navedenog fakulteta

5. REZULTATI

Spol i dob bolesnika

U istraživanje je uključeno 60 bolesnika, od toga 44 muških (73,3%) i 16 ženskih (26,7%). U tijeku istraživanja nije došlo do osipanja broja ispitanika. Prosječna životna dob bila je 53,25 ± 13,777 godine (Tablice 2 i 3).

Tablica 2. Spol bolesnika prema skupinama (g/kg/tm manitola)

		Sve skupine N (%)	0,3 g/kg/tm N (%)	0,6 g/kg/tm N (%)	1 g/kg/tm N (%)
Važeći	Muški spol	44 (73,3)	14 (70)	15 (75)	15 (75)
	Ženski spol	16 (26,6)	6 (30)	5 (25)	5 (25)
	Ukupno	60 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)

Tablica 3. Dob bolesnika prema skupinama (g/kg/tm manitola)

		Sve skupine	0,3 g/kg/tm	0,6 g/kg/tm	1 g/kg/tm
N	Važeći	60	20	20	20
	Izgubljeni	0	0	0	0
Mean		53,25	54,20	52,80	52,75
Median		52,00	51,00	52,50	52,50
Std. devijacija		13,777	15,282	13,505	13,118
Minimum		23	35	25	23
Maksimum		81	81	78	70

Provjera normalnosti distribucije početnih vrijednosti

Provjera normalnosti distribucije početnih vrijednosti IP, FV-max, FV-min, FV-mean, CPP, MAP, AP II, AP III, SAPS II, GCS i dobi za svaku je skupinu (0,3, 0,6, 1 g/kg/tm manitola) izvršena One - sample Kolmogorov - Smirnov testom. Nijedna se skupina ni po jednoj varijabli ne razlikuje od normalne pa se može koristiti analiza varijance.

Usporedba početnih vrijednosti između skupina

Izvršena je analiza varijance početnih vrijednosti praćenih varijabli. Nisu nađene statistički značajne razlike među skupinama (0,3, 0,6, 1 g/kg/tm manitola) (Tablica 4).

Tablica 4. Razlika početnih vrijednosti varijabli među skupinama

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
IP	Među skupinama	,088	2	,044	,078	,925
	Unutar skupine	32,144	57	,564		
	Ukupno	32,233	59			
FV-max	Među skupinama	1156,033	2	578,017	1,336	,271
	Unutar skupine	24666,950	57	432,754		
	Ukupno	25822,983	59			
FV-min	Među skupinama	17,633	2	8,817	,309	,735
	Unutar skupine	1624,300	57	28,496		
	Ukupno	1641,933	59			
FV-mean	Među skupinama	356,233	2	178,117	1,783	,177
	Unutar skupine	5694,350	57	99,901		
	Ukupno	6050,583	59			
nCPP	Među skupinama	526,381	2	263,190	2,145	,126
	Unutar skupine	6994,819	57	122,716		
	Ukupno	7521,199	59			
MAP	Među skupinama	6,300	2	3,150	,122	,885
	Unutar skupine	1468,300	57	25,760		
	Ukupno	1474,600	59			
AP II	Među skupinama	,700	2	,350	,023	,977
	Unutar skupine	854,950	57	14,999		
	Ukupno	855,650	59			
AP III	Među skupinama	8,133	2	4,067	,012	,988
	Unutar skupine	18680,050	57	327,720		
	Ukupno	18688,183	59			

SAPS II	Među skupinama	37,900	2	18,950	,204	,816
	Unutar skupine	5298,500	57	92,956		
	Ukupno	5336,400	59			
GCS	Među skupinama	,700	2	,350	,207	,813
	Unutar skupine	96,150	57	1,687		
	Ukupno	96,850	59			
Dob	Među skupinama	27,100	2	13,550	,069	,933
	Unutar skupine	11172,150	57	196,003		
	Ukupno	11199,250	59			

$p<0,05$ statistički je značajno

Usporedba ostalih praćenih varijabli među skupinama (kraniotomija, inotropna potpora, spol)

Iz krostabulacije (Tablica 5) i χ^2 testa nisu vidljive značajne razlike u broju bolesnika podvrgnutih kraniotomiji među skupinama (0,3, 0,6, 1 g/kg/tm manitola) (χ^2=0,476; p=0,788).

Iz krostabulacije (Tablica 6) i χ^2testa nisu vidljive značajne razlike u broju bolesnika koji su primali inotropnu cirkulacijsku potporu među skupinama (0,3, 0,6, 1 g/kg/tm manitola) (χ^2=0,950; p=0,622).

Tablica 5. Broj kraniotomija

			Kraniotomija		
			0	1	Ukupno
Skupina	1	Broj	5	15	20
		Očekivani broj	6,0	14,0	20,0
		% Skupina	25,0%	75,0%	100,0%
	2	Broj	6	14	20
		Očekivani broj	6,0	14,0	20,0
		% Skupina	30,0%	70,0%	100,0%
	3	Broj	7	13	20
		Očekivani broj	6,0	14,0	20,0
		% Skupina	35,0%	65,0%	100,0%
Ukupno		Broj	18	42	60
		Očekivani broj	18,0	42,0	60,0
		% Skupina	30,0%	70,0%	100,0%

Tablica 6. Inotropna potpora

			INOTROPI		
			0	1	Ukupno
Skupina	1	Broj	13	7	20
		Očekivani broj	11,3	8,7	20,0
		% Skupina	65,0%	35,0%	100,0%
	2	Broj	11	9	20
		Očekivani broj	11,3	8,7	20,0
		% Skupina	55,0%	45,0%	100,0%
	3	Broj	10	10	20
		Očekivani broj	11,3	8,7	20,0
		% Skupina	50,0%	50,0%	100,0%
Ukupno		Broj	34	26	60
		Očekivani broj	34,0	26,0	60,0
		% Skupina	56,7%	43,3%	100,0%

Iz krostabulacije (Tablica 7) i χ^2 testa nisu vidljive značajne razlike u spolnoj distribuciji među skupinama (0,3, 0,6, 1 g/kg/tm manitola) (χ^2 =0,170; p=0,918).

Tablica 7. Spol (razlike među skupinama)

			Spol		
			1	2	Ukupno
Skupina	1	Broj	14	6	20
		Očekivani broj	14,7	5,3	20,0
		% Skupina	70,0%	30,0%	100,0%
	2	Broj	15	5	20
		Očekivani broj	14,7	5,3	20,0
		% Skupina	75,0%	25,0%	100,0%
	3	Broj	15	5	20
		Očekivani broj	14,7	5,3	20,0
		% Skupina	75,0%	25,0%	100,0%
Ukupno		Broj	44	16	60
		Očekivani broj	44,0	16,0	60,0
		% Skupina	73,3%	26,7%	100,0%

INDEKS PULZATILNOSTI (IP)

Provjera normalnosti distribucije IP prije primjene manitola, neposredno nakon primjene, 1 sat, 2 sata i 3 sata nakon primjene u sve tri skupine (0,3, 0,6, 1 g/kg/tm manitola) izvršena je One - sample Kolmogorov - Smirnov testom (Tablica 8, 9, 10).

Tablica 8. Distribucija vrijednosti IP u skupini 0,3 g/kg/tm manitola

		Početni PI	PI nakon infuzije	PI nakon 1 h	PI nakon 2 h	PI nakon 3 h
N		20	20	20	20	20
Normal Parameters[a]	Mean	2,4180	2,1710	2,1530	2,2295	2,3535
	Std. Deviation	,76743	,78506	,76368	,84005	,84347
Most Extreme Differences	Absolute	,157	,176	,170	,176	,186
	Positive	,157	,176	,170	,176	,186
	Negative	-,126	-,118	-,099	-,110	-,127
Kolmogorov-Smirnov Z		,702	,788	,761	,787	,832
Asymp. Sig. (2-tailed)		,708	,563	,608	,565	,493

a. Test distribucije je normalan.

Tablica 9. Distribucija vrijednosti IP u skupini 0,6 g/kg/tm manitola

		Početni PI	PI nakon infuzije	PI nakon 1 h	PI nakon 2 h	PI nakon 3 h
N		20	20	20	20	20
Normal Parameters[a]	Mean	2,5115	1,6180	1,7665	2,1580	2,3345
	Std. Deviation	,72310	,32659	,43247	,69765	,84965
Most Extreme Differences	Absolute	,156	,125	,215	,178	,209
	Positive	,156	,125	,215	,178	,209
	Negative	-,095	-,091	-,109	-,132	-,157
Kolmogorov-Smirnov Z		,699	,558	,962	,798	,935
Asymp. Sig. (2-tailed)		,713	,914	,313	,548	,347

a. Test distribucije je normalan.

Tablica 10. Distribucija vrijednosti IP u skupini 1 g/kg/tm manitola

		Početni PI	PI nakon infuzije	PI nakon 1 h	PI nakon 2 h	PI nakon 3 h
N		20	20	20	20	20
Normal Parameters[a]	Mean	2,4735	1,4560	1,5350	2,0025	2,4525
	Std. Deviation	,76157	,52683	,40331	,65044	,71843
Most Extreme Differences	Absolute	,162	,247	,122	,099	,154
	Positive	,162	,247	,122	,080	,114
	Negative	-,115	-,125	-,092	-,099	-,154
Kolmogorov-Smirnov Z		,726	1,104	,545	,445	,689
Asymp. Sig. (2-tailed)		,668	,174	,928	,989	,729

a. Test distribucije je normalan.

Nijedna se distribucija statistički značajno ne razlikuje od normalne distribucije.

Provjerom korelata (kraniotomija, primjena inotropa, Apache II, Apache III, SAPS II, GCS) nije nađena statistički značajna povezanost s početnim IP pa stoga nema potrebe za njihovom provjerom.

Protok vremena, doza primijenjenog manitola i interakcija tih dviju varijabla na IP

Ovom se analizom provjerilo postoji li utjecaj protoka vremena, doze korištenog manitola i interakcije između tih dviju varijabla na IP. Faktor unutar skupine bolesnika različite su vremenske točke mjerenja ($t_1 – t_5$), a faktor je među skupinama doza primijenjenog manitola (0,3 g, 0,6 g, 1 g/kg/tm). Koristila se SPANOVA (Miješana ANOVA).

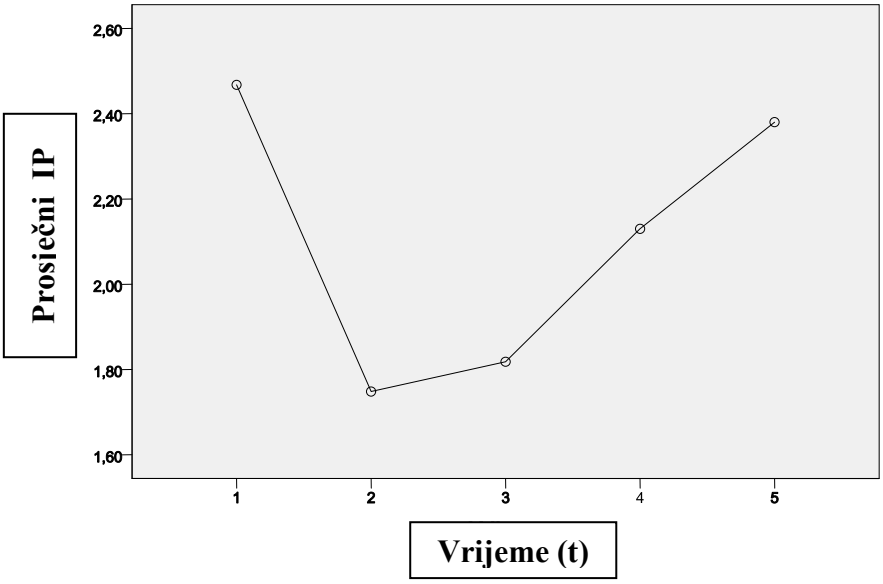
Utjecaj protoka vremena na prosječne IP (izmjerene vrijednosti svih triju skupina bolesnika u pojedinoj vremenskoj točki)

Mauchly-ev test sfericiteta značajan je (p=<0,001), u idućoj se analizi raščlanjuje značajnost utjecaja protoka vremena bez pretpostavljenog sfericiteta, odnosno uz Greenhouse-Geisser-ovu korekciju.

Rezultati SPANOVA-e značajni su, postoji razlika u IP kroz vrijeme (F=64,684; p=<0,001), a ta se razlika drugačije očituje ovisno o dozi korištenog manitola (značajna je i interakcija) (F=8,025; p=<0,001).

Značajan je kvadratni i kubni kontrast (F=124,022; p=<0,001; F=56,789; p=<0,001). Trend promjene u IP značajan je.

Iz višestruke usporedbe parova (Bonferroni test) vidljivo je da razlike između početnog IP i IP tri sata nakon primjene manitola (p=0,887) te između IP neposredno nakon primjene manitola i jedan sat nakon primjene (p=0,696) nisu statistički značajne. Razlike među svim ostalim mjerenjima statistički su značajne (Slika 4).

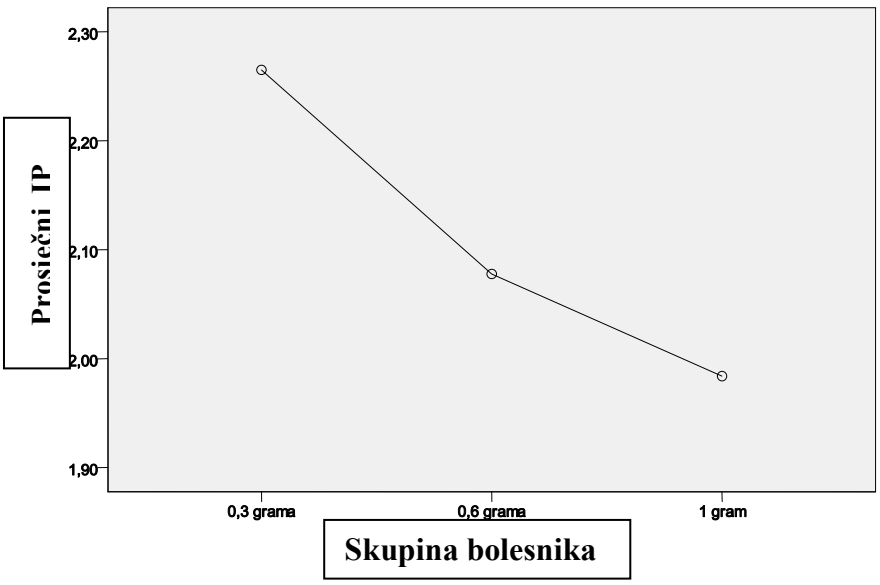


Slika 4. Promjene prosječnih IP kroz vrijeme

Utjecaj doze manitola na prosječne IP (sve izmjerene vrijednosti u svim vremenskim točkama pojedine skupine)

Rezultati analize varijance nisu značajni, ne postoji razlika u prosječnim IP između bolesnika različitih doza primijenjenog manitola (F=1,019; p=0,367) (Slika 5).

Rezultati SPANOVA-e međutim pokazali su statistički značajnu interakciju između kretanja IP kroz vrijeme i doze korištenog manitola.



Slika 5. Promjena prosječnog IP ovisno o dozi manitola

Promjena IP kroz vrijeme po skupinama

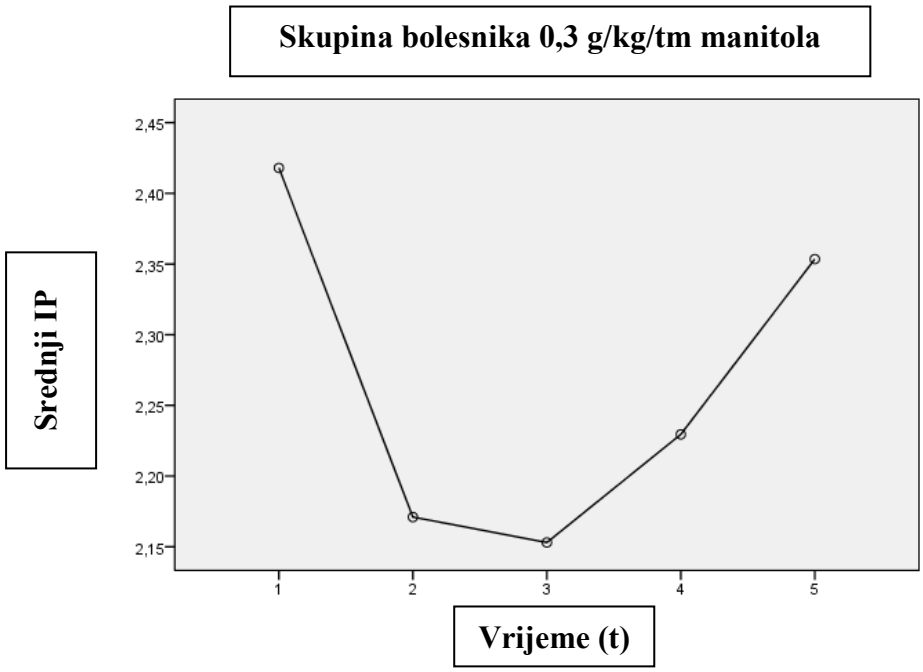
0,3 g/kg/tm manitola

Mauchly-ev test sfericiteta statistički je značajan (p=<0,001) stoga se potrebno koristiti Greenhouse -Geisser-ovom korekcijom.

Rezultati analize varijance značajni su, postoji promjena IP kroz vrijeme (F=8,392; p=<0,001).

Distribuciju IP je kvadratnog (F=17,207; p=0,001) i kubnog oblika (F=4,701; p=0,043).

Iz višestruke usporedbe parova (Bonferroni test) vidljive su statistički značajne razlike između početnog IP i IP neposredno nakon primjene manitola (p=<0,001), početnog i izmjerenog 1 sat nakon primjene manitola (p=<0,001) te početnog i izmjerenog 2 sata nakon primjene manitola (p=0,028) (Slika 6).



Slika 6. Promjene IP kroz vrijeme u skupini 0,3 g/kg/tm manitola

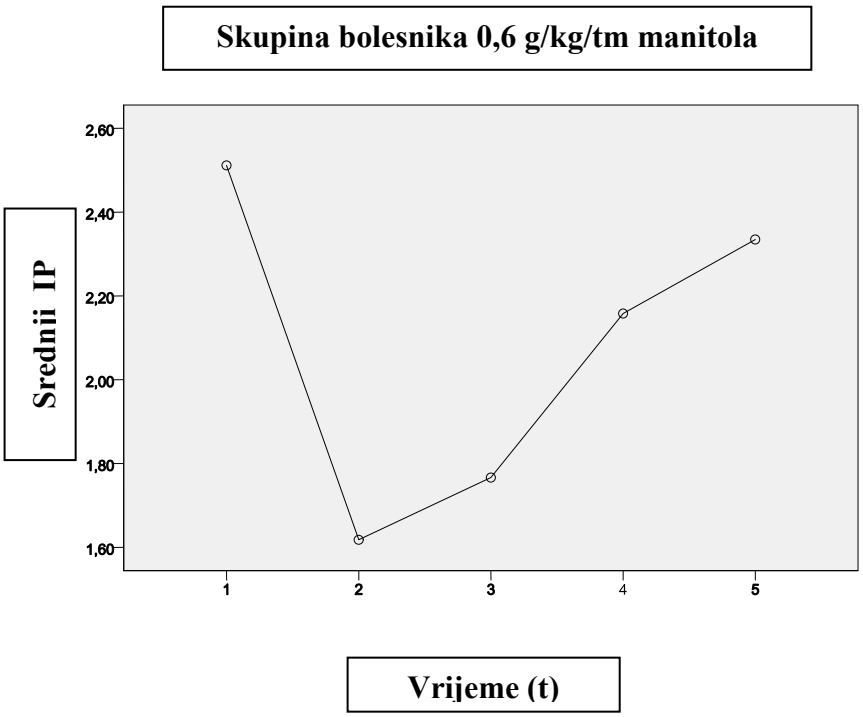
0,6 g/kg/tm manitola

Mauchly-ev test sfericiteta statistički je značajan (p=<0,001), potrebno se koristiti Greenhouse-Geisser-ovom korekcijom.

Rezultati analize varijance statistički su značajni, postoji promjena u IP kroz vrijeme (F=22,951; p=<0,001)

Distribucija IP jest kvadratnog (F=31,278; p=<0,001) i kubnog oblika (F=35,143; p=<0,001).

Iz dodatne višestruke usporedbe parova (Bonferroni test) vidljivo je da su sve razlike statistički značajne osim onih između početnog mjerenja i mjerenja tri sata nakon primjene manitola (p=0,462) te mjerenja neposredno nakon primjene i 1 sat nakon primjene manitola (p=0,274) (Slika 7).



Slika 7. Promjena IP kroz vrijeme u skupini bolesnika 0,6 g/kg/tm manitola

1,0 g/kg/tm manitola

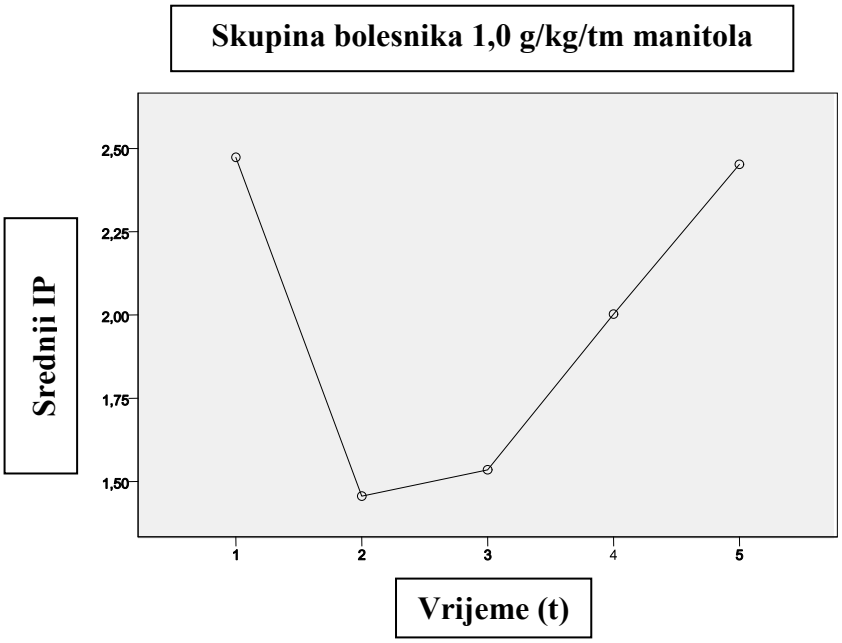
Mauchly-ev test sfericiteta statistički je značajan (p=<0,001), potrebno se koristiti Greenhouse-Geisser-ovom korekcijom.

Rezultati analize varijance statistički su značajni, postoji promjena u IP kroz vrijeme (F=34,993; p=<0,001).

Distribucija IP jest kvadratnog (F=89,827; p=<0,001) i kubnog oblika (F=19,774; p=<0,001).

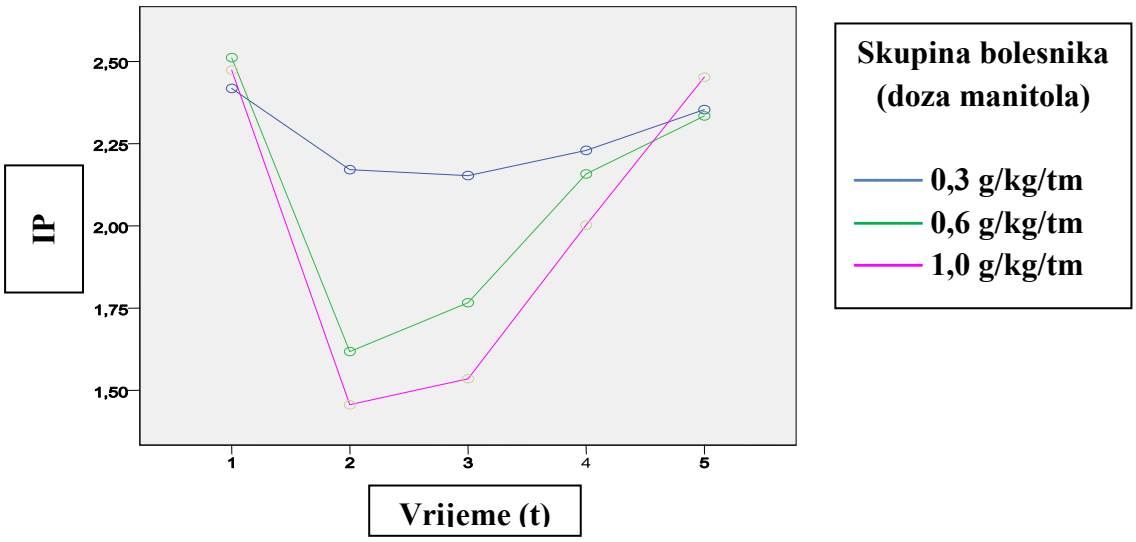
Trend promjene u IP značajan je.

Iz dodatne višestruke usporedbe parova (Bonferroni test) vidljivo je da nisu značajne razlike IP početnog mjerenja i mjerenja tri sata nakon primjene manitola (p=1,000) te razlika mjerenja neposredno nakon primjene manitola i jedan sat nakon primjene (p=1,000) (Slika 8).



Slika 8. Promjene IP kroz vrijeme u skupini bolesnika 1 g/kg/tm manitola

Razlike IP među skupinama u različitim vremenskim točkama (t_1 - t_5)



Slika 9. Izmjerene vrijednosti IP u tri skupine bolesnika u različitim vremenskim točkama (t_1 - t_5)

Početne vrijednosti (t_1)

Rezultati jednosmjerne analize varijance nisu statistički značajni, ne postoji razlika u početnim IP među skupinama bolesnika (F=0,078; p=0,925) (Slika 9).

Neposredno nakon primjene manitola (t_2)

Rezultati analize varijance statistički su značajni, neposredno nakon primjene manitola postoji razlika u IP među skupinama s različitom primijenjenom dozom manitola

(F=8,428; p=0,001).

Iz dodatne analize po Scheffe-u vidljivo je da je IP za dozu od 0,3 g/kg/tm manitola značajno viši od IP za doze od 0,6 i 1 g/kg/tm (p=0,014; p=0,001), dok se IP za doze 0,6 i 1 g/kg/tm ne razlikuju (p=0,677) (Tablica 11) (Slika 9).

Tablica 11. IP neposredno nakon primjene manitola

(I) Skupina sudionika	(J) Skupina sudionika	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
0,3 grama	0,6 grama	,55300*	,18262	,014	,0940	1,0120
	1 gram	,71500*	,18262	,001	,2560	1,1740
0,6 grama	0,3 grama	-,55300*	,18262	,014	-1,0120	-,0940
	1 gram	,16200	,18262	,677	-,2970	,6210
1 gram	0,3 grama	-,71500*	,18262	,001	-1,1740	-,2560
	0,6 grama	-,16200	,18262	,677	-,6210	,2970

P<0,05 statistički je značajno

1 sat nakon primjene manitola (t_3)

Rezultati analize varijance statistički su značajni, 1 sat nakon primjene manitola postoji razlika u IP među skupinama s različitom dozom primijenjenog manitola (F=6,270; p=0,003).

Iz dodatne analize po Scheffe-u vidljivo je da je IP za dozu od 0,3 g/kg/tm manitola značajno veća od vrijednosti za 1 g/kg/tm (p=0,004) (Tablica 12) (Slika 9).

Tablica 12. IP 1 sat nakon primjene manitola

(I) Skupina sudionika	(J) Skupina sudionika	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
0,3 grama	0,6 grama	,38650	,17634	,100	-,0567	,8297
	1 gram	,61800*	,17634	,004	,1748	1,0612
0,6 grama	0,3 grama	-,38650	,17634	,100	-,8297	,0567
	1 gram	,23150	,17634	,428	-,2117	,6747
1 gram	0,3 grama	-,61800*	,17634	,004	-1,0612	-,1748
	0,6 grama	-,23150	,17634	,428	-,6747	,2117

p<0,05 statistički je značajno

2 sata nakon primjene manitola (t_4)

Rezultati ANOVA-e nisu značajni, 2 sata nakon primjene manitola nema razlike u IP među skupinama (F=0,500; p=0,609) (Slika 9).

3 sata nakon primjene manitola (t_5)

Rezultati ANOVA-e nisu značajni, 3 sata nakon primjene manitola nema razlike u IP među skupinama(F=0,124; p=0,884) (Slika 9).

NAJMANJA BRZINA STRUJANJA KRVI (FV-min)

Provjera normalnosti distribucije FV-min prije primjene manitola, neposredno nakon primjene, 1 sat, 2 sata i 3 sata nakon primjene u sve tri skupine (0,3, 0,6, 1 g/kg/tm manitola) izvršena je One - sample Kolmogorov - Smirnov testom (Tablica 13, 14, 15).

Tablica 13. Distribucija vrijednosti FV-min u skupini 0,3 g/kg/tm manitola

		Početni FV-min	FV-min nakon infuzije	FV-min nakon 1 h	FV-min nakon 2 h	FV-min nakon 3 h
N		20	20	20	20	20
Normal Parameters[a]	Mean	13,8000	17,4500	17,9000	17,4500	14,7500
	Std. Deviation	5,02206	6,67655	5,65592	6,08255	6,06869
Most Extreme Differences	Absolute	,188	,123	,082	,094	,157
	Positive	,150	,093	,082	,070	,125
	Negative	-,188	-,123	-,077	-,094	-,157
Kolmogorov-Smirnov Z		,841	,551	,365	,418	,700
Asymp. Sig. (2-tailed)		,479	,922	,999	,995	,711

a. Test distribucije je normalan.

Tablica 14. Distribucija vrijednosti FV-min u skupini 0,6 g/kg/tm manitola

		Početni FV-min	FV-min nakon infuzije	FV-min nakon 1 h	FV-min nakon 2 h	FV-min nakon 3 h
N		20	20	20	20	20
Normal Parameters[a,,b]	Mean	12,6500	28,6000	24,4500	18,9500	17,8500
	Std. Deviation	5,42193	6,09918	6,79377	8,05556	8,01495
Most Extreme Differences	Absolute	,151	,124	,094	,081	,161
	Positive	,151	,124	,094	,081	,130
	Negative	-,148	-,097	-,086	-,080	-,161
Kolmogorov-Smirnov Z		,677	,554	,421	,362	,720
Asymp. Sig. (2-tailed)		,750	,919	,994	,999	,677

a. Test distribucije je normalan.

Tablica 15. Distribucija vrijednosti FV-min u skupini 1,0 g/kg/tm manitola

		Početni FV-min	FV-min nakon infuzije	FV-min nakon 1 h	FV-min nakon 2 h	FV-min nakon 3 h
N		20	20	20	20	20
Normal Parameters[a]	Mean	12,6500	32,3500	29,9000	19,4000	13,3000
	Std. Deviation	5,55617	13,39786	7,84655	10,34866	9,70675
Most Extreme Differences	Absolute	,227	,190	,110	,127	,202
	Positive	,184	,084	,101	,127	,202
	Negative	-,227	-,190	-,110	-,097	-,169
Kolmogorov-Smirnov Z		1,014	,848	,490	,567	,901
Asymp. Sig. (2-tailed)		,255	,469	,970	,904	,391

a. Test distribucije je normalan.

Nijedna se distribucija statistički značajno ne razlikuje od normalne distribucije.

Provjerom korelata (kraniotomija, primjena inotropa, Apache II, Apache III, SAPS II, GCS) nije nađena statistički značajna povezanost s početnom FV-min pa stoga nema potrebe za njihovom provjerom.

Protok vremena, doza primijenjenog manitola i interakcija tih dviju varijabla na FV-min

Ovom smo analizom provjerili postoji li utjecaj protoka vremena, doze korištenog manitola i interakcije između tih dviju varijabla na vrijednost FV-min. Faktor unutar skupine bolesnika različite su vremenske točke mjerenja (t_1 - t_5), a faktor među skupinama doza je primijenjenog manitola (0,3 g, 0,6 g, 1 g/kg/tm). Koristila se SPANOVA (Miješana ANOVA).

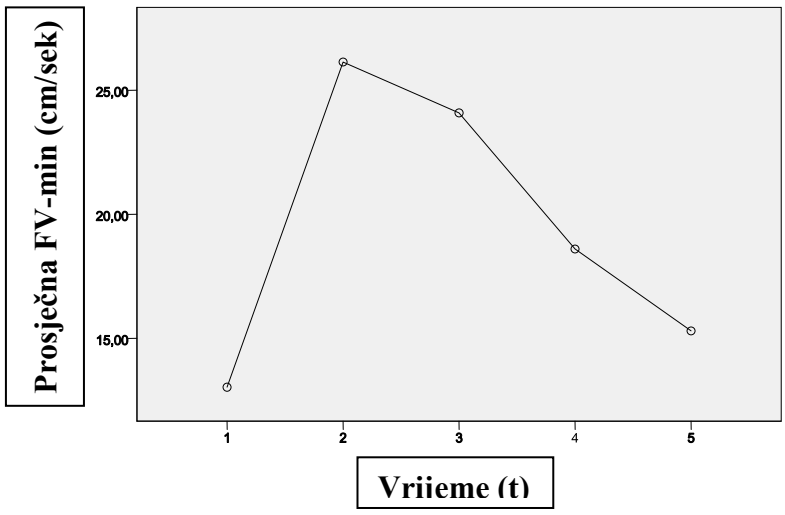
Utjecaj protoka vremena na prosječne FV-min (izmjerene vrijednosti svih triju skupina bolesnika u pojedinoj vremenskoj točki)

Budući da je Mauchly-ev test sfericiteta statistički značajan (p=<0,001), utjecaj protoka vremena analizirao se uz Greenhouse-Geisser-ovu korekciju.

Rezultati SPANOVA-e statistički su značajni, FV-min mijenja se kroz vrijeme (F=71,262; p=<0,001), a ta se promjena razlikuje među skupinama s različitom dozom primijenjenog manitola (F=12,196; p=<0,001). Interakcija je značajna.

Distribucija FV-min kroz vrijeme ponaša se kao kvadratna (F=231,319; p=<0,001) te kubna distribucija (F=56,776; p=<0,001).

Iz dodatne višestruke usporedbe parova (Bonferroni test) vidljivo je da jedino razlike između početnog mjerenja i mjerenja tri sata nakon primjene (p=0,072) te mjerenja neposredno nakon primjene i jedan sat nakon primjene manitola nisu statistički značajna (p=0,316) (Slika 10).

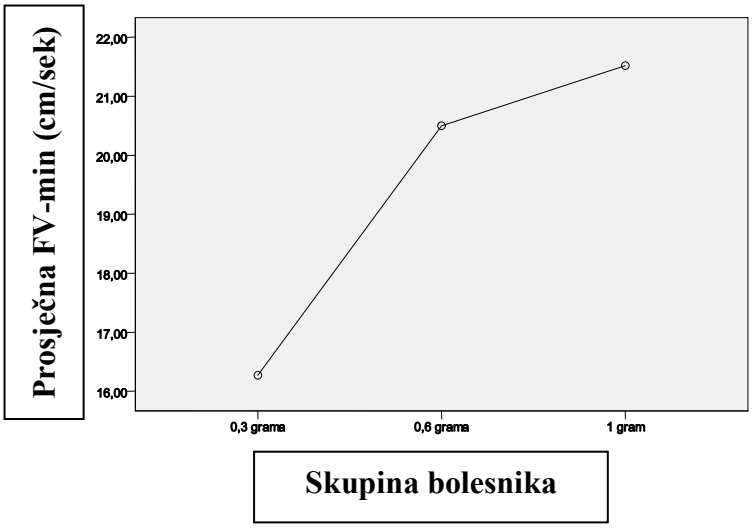


Slika 10. Promjene prosječnih FV-min kroz vrijeme

Utjecaj doze manitola na prosječnu FV-min (sve izmjerene vrijednosti u svim vremenskim točkama pojedine skupine)

Analiza varijance statistički je značajna, postoji razlika u prosječnim FV-min među različitim skupinama (F=4,047; p=0,023).

Iz dodatne višestruke usporedbe parova (Bonferroni test) vidljivo je da bolesnici koji su primili 0,3 g/kg/tm manitola imaju manju prosječnu FV-min vrijednost od bolesnika koji su primili 1 g/kg/tm manitola (p=0,029) (Slika11).



Slika 11. Promjena prosječne FV-min ovisno o dozi manitola

Promjena FV- min kroz vrijeme po skupinama

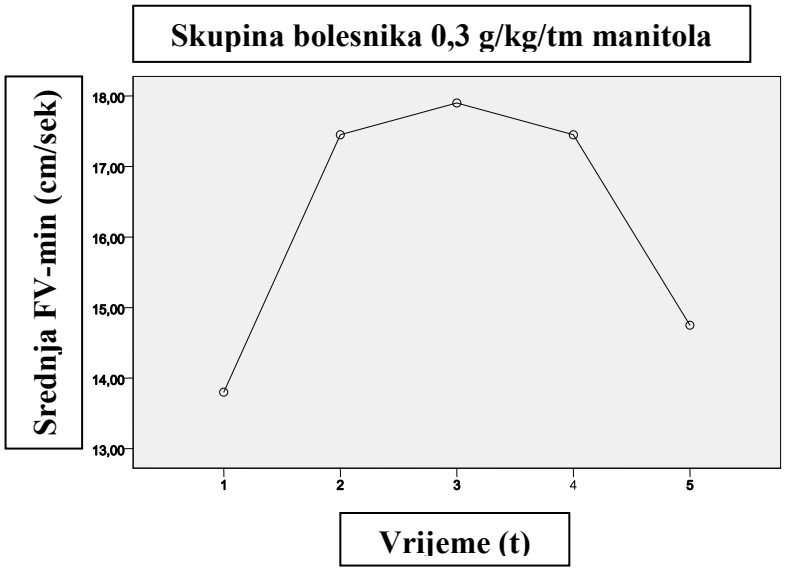
0,3 g/kg/tm manitola

Mauchly-ev test sfericiteta statistički je značajan (p=<0,001), stoga se potrebno koristiti Greenhouse-Geisser-ovom korekcijom.

Analiza varijance statistički je značajna, u skupini koja je primala 0,3 g/kg/tm manitola postoji promjena u FV-min kroz vrijeme (F=8,291; p=0,001).

Test distribucije vrijednosti unutar skupine kvadratnog je tipa (F=20,498; p=<0,001).

Iz višestruke usporedbe parova (Bonferroni test) vidljive su statistički značajne razlike između početne FV-min vrijednosti i vrijednosti neposredno nakon primjene manitola, početne vrijednosti i vrijednosti jedan sat nakon primjene (p=<0,001) te početne vrijednosti i vrijednosti dva sata nakon primjene manitola (p=<0,001) (Slika 12).



Slika 12. Promjena FV-min kroz vrijeme u skupini 0,3 g/kg/tm manitola

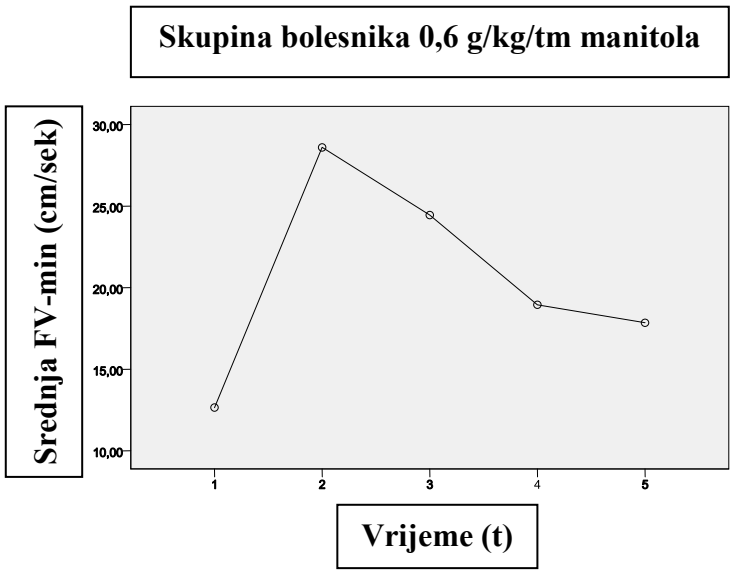
0,6 g/kg/tm manitola

Mauchly-ev test sfericiteta nije značajan što znači da se rezultati mogu analizirati uz pretpostavljeni sfericitet (p=0,481).

Analiza varijance statistički je značajna, u skupini bolesnika koja je primila 0,6 g/kg/tm manitola postoji promjena u FV-min kroz vrijeme (F=34,440; p=<0,001).

Iz testa kontrasta unutar skupine vidljive su kvadratna (F=92,423; p=<0,001) i kubna distribucija vrijednosti (F=65,714; p=<0,001).

Iz višestruke usporedbe parova (Bonferroni test) vidljivo je da su statistički značajne sve promatrane razlike osim onih između FV-min neposredno nakon primjene i 1 sat nakon primjene manitola (p=0,22) te onih mjerenih 2 i 3 sata nakon primjene manitola (p=1,000) (Slika 13).



Slika 13. Promjena FV-min kroz vrijeme u skupini 0,6 g/kg/tm manitola

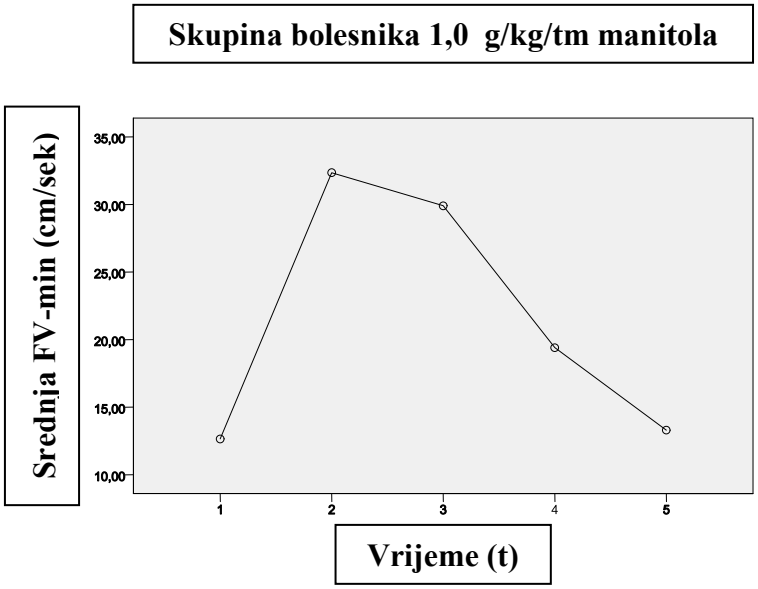
1,0 g/kg/tm manitola

Mauchly-ev test sfericiteta statistički je značajan, stoga se potrebno koristiti Greenhouse-Geisser-ovom korekcijom (p=<0,001).

Analiza varijance statistički je značajna, u bolesnika koji su primali 1 g/kg/tm manitola postoji promjena u FV-min kroz vrijeme (F=34,776; p=<0,001).

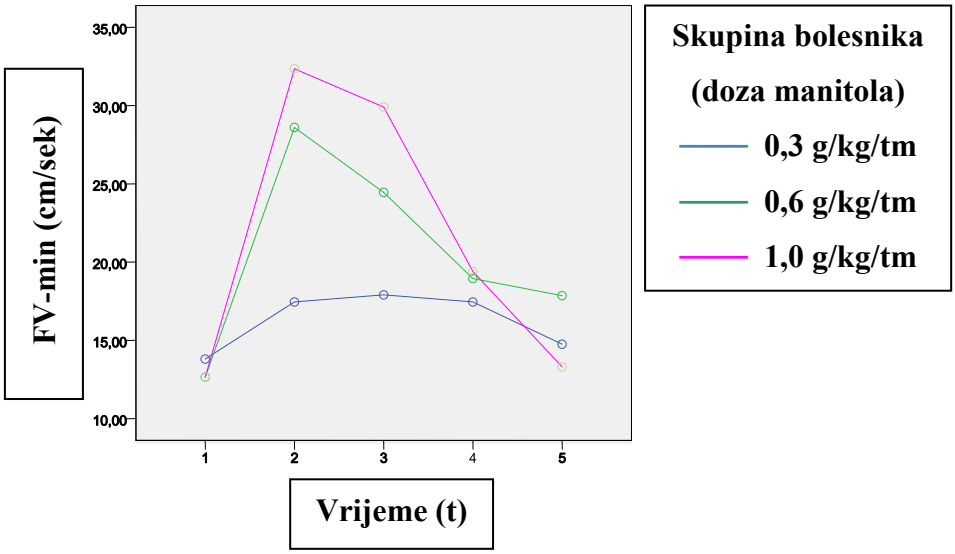
Distribucija promjena jest kvadratnog (F=125,025; p=<0,001) i kubnog oblika (F=19,233; p=<0,001).

Iz dodatne višestruke usporedbe parova (Bonferroni test) vidljivo je da su statistički značajne sve promatrane razlike osim onih između početne i posljednje FV-min vrijednosti (p=1,000) te između FV-min vrijednosti mjerene neposredno nakon primjene i 1 sat nakon primjene manitola (p=1,00) (Slika 14).



Slika 14. Promjena FV-min kroz vrijeme u skupini 1 g/kg/tm manitola

Razlike FV-min među skupinama u različitim vremenskim točkama (t_1 - t_5)



Slika 15. Izmjerene vrijednosti FV-min u tri skupine bolesnika u različitim vremenskim točkama (t_1 - t_5)

Početne vrijednosti (t_1)

Rezultati jednosmjerne analize varijance nisu statistički značajni, nema razlike u početnim FV-min među bolesnicima različitih skupina (F=0,309; p=0,735) (Slika 15)

Neposredno nakon primjene manitola (t_2)

Rezultati analize varijance statistički su značajni, postoji razlika u FV-min neposredno nakon primjene manitola (F=13,793; p=<0,001).

Iz dodatne analize po Scheffe-u vidljivo je da bolesnici koji su primili 0,3 g/kg/tm manitola imaju statistički značajno manju FV-min vrijednost od bolesnika koji su primili veće doze manitola (0,6 g/kg/tm i 1 g/kg/tm) (p=0,002; p=<0,001) (Tablica 16) (Slika 15).

Tablica 16. FV-min neposredno nakon primjene manitola

(I) Skupina sudionika	(J) Skupina sudionika	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
0,3 grama	0,6 grama	-11,15000*	2,95115	,002	-18,5677	-3,7323
	1 gram	-14,90000*	2,95115	,000	-22,3177	-7,4823
0,6 grama	0,3 grama	11,15000*	2,95115	,002	3,7323	18,5677
	1 gram	-3,75000	2,95115	,451	-11,1677	3,6677
1 gram	0,3 grama	14,90000*	2,95115	,000	7,4823	22,3177
	0,6 grama	3,75000	2,95115	,451	-3,6677	11,1677

p<0,05 statistički je značajno

1 sat nakon primjene manitol (t_3)

Rezultati analize varijance statistički su značajni, postoji razlika u FV-min 1 sat nakon primjene manitola (F=15,504; p=< 0,001).

Iz dodatne analize po Scheffe-u vidljivo je da bolesnici koji su primili 0,3 g/kg/tm manitola imaju statistički značajno manju FV-min od bolesnika koji su primili 0,6 g/kg/tm (p=0,014) i od bolesnika koji su primili 1 g/kg/tm (p=<0,001).

Bolesnici koji su primili 1 g/kg/tm manitola imaju veću FV-min od bolesnika koji su primili 0,6 g/kg/tm (p=0,049) (Tablica 17) (Slika 15).

Tablica 17. FV-min 1 sat nakon primjene manitola

(I) Skupina sudionika	(J) Skupina sudionika	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
0,3 grama	0,6 grama	-6,55000*	2,15803	,014	-11,9742	-1,1258
	1 gram	-12,00000*	2,15803	,000	-17,4242	-6,5758
0,6 grama	0,3 grama	6,55000*	2,15803	,014	1,1258	11,9742
	1 gram	-5,45000*	2,15803	,049	-10,8742	-,0258
1 gram	0,3 grama	12,00000*	2,15803	,000	6,5758	17,4242
	0,6 grama	5,45000*	2,15803	,049	,0258	10,8742

p<0,05 statistički je značajno

2 sata nakon primjene manitola (t_4)

Rezultati analize varijance nisu značajni, nema razlike u FV-min 2 sata nakon primjene manitola među bolesnicima različitih skupina (F=0,299; p=0,742) (Slika 15).

3 sata nakon primjene manitola (t_5)

Rezultati analize varijance nisu značajni, nema razlike u FV-min 3 sata nakon primjene manitola među bolesnicima različitih skupina (F=1,660; p=0,199) (Slika 15).

SREDNJA BRZINA STRUJANJA KRVI (FV-mean)

Provjera normalnosti distribucije FV-mean prije primjene manitola, neposredno nakon primjene, 1 sat, 2 sata i 3 sata nakon primjene u sve tri skupine (0,3, 0,6, 1 g/kg/tm manitola) izvršena je One - sample Kolmogorov - Smirnov testom (Tablice 18, 19, 20).

Tablica 18. Distribucija vrijednosti FV-mean u skupini 0,3 g/kg/tm manitola

		Početni FV-mean	FV-mean nakon infuzije	FV-mean nakon 1 h	FV-mean nakon 2 h	FV-mean nakon 3 h
N		20	20	20	20	20
Normal Parameters[a]	Mean	38,0000	43,0000	42,1000	42,1000	40,9500
	Std. Deviation	7,10819	9,59166	9,49182	8,40363	9,84338
Most Extreme Differences	Absolute	,163	,134	,133	,129	,112
	Positive	,113	,134	,103	,124	,077
	Negative	-,163	-,112	-,133	-,129	-,112
Kolmogorov-Smirnov Z		,730	,600	,594	,576	,499
Asymp. Sig. (2-tailed)		,661	,864	,872	,895	,965

a. Test distribucije je normalan.

Tablica 19. Distribucija vrijednosti FV-mean u skupini 0,6 g/kg/tm manitola

		Početni FV-mean	FV-mean nakon infuzije	FV-mean nakon 1 h	FV-mean nakon 2 h	FV-mean nakon 3 h
N		20	20	20	20	20
Normal Parameters[a]	Mean	39,9000	57,7500	50,8000	45,3500	43,7500
	Std. Deviation	9,36904	12,60274	12,30575	9,90096	11,05429
Most Extreme Differences	Absolute	,172	,197	,136	,164	,119
	Positive	,172	,197	,136	,164	,119
	Negative	-,164	-,121	-,081	-,089	-,071
Kolmogorov-Smirnov Z		,767	,880	,610	,734	,534
Asymp. Sig. (2-tailed)		,598	,420	,851	,654	,938

a. Test distribucije je normalan.

Tablica 20. Distribucija vrijednosti FV-mean u skupini 1,0 g/kg/tm manitola

		Početni FV-mean	FV-mean nakon infuzije	FV-mean nakon 1 h	FV-mean nakon 2 h	FV-mean nakon 3 h
N		20	20	20	20	20
Normal Parameters[a]	Mean	43,8500	61,0000	56,7000	48,7000	43,4500
	Std. Deviation	12,70423	18,61522	15,36263	14,48084	12,91052
Most Extreme Differences	Absolute	,189	,171	,270	,169	,241
	Positive	,189	,171	,270	,169	,241
	Negative	-,102	-,083	-,145	-,087	-,182
Kolmogorov-Smirnov Z		,844	,767	1,206	,757	1,079
Asymp. Sig. (2-tailed)		,474	,599	,109	,615	,195

a. Test distribucije je normalan.

.

Nijedna se distribucija statistički značajno ne razlikuje od normalne distribucije.

Provjerom korelata (kraniotomija, primjena inotropa, Apache II, Apache III, SAPS II, GCS) nije nađena statistički značajna povezanost s početnom FV-mean pa stoga nema potrebe za njihovom provjerom.

Protok vremena, doza primijenjenog manitola i interakcija tih dviju varijabla na FV-mean

Ovom se analizom provjerilo postoji li utjecaj protoka vremena, doze korištenog manitola i interakcije između tih dviju varijabla na FV - mean. Faktor unutar skupine bolesnika različite su vremenske točke mjerenja (t_1 - t_5), a faktor je među skupinama doza primijenjenog manitola (0,3 g, 0,6 g, 1 g/kg/tm). Koristila se SPANOVA (Miješana ANOVA).

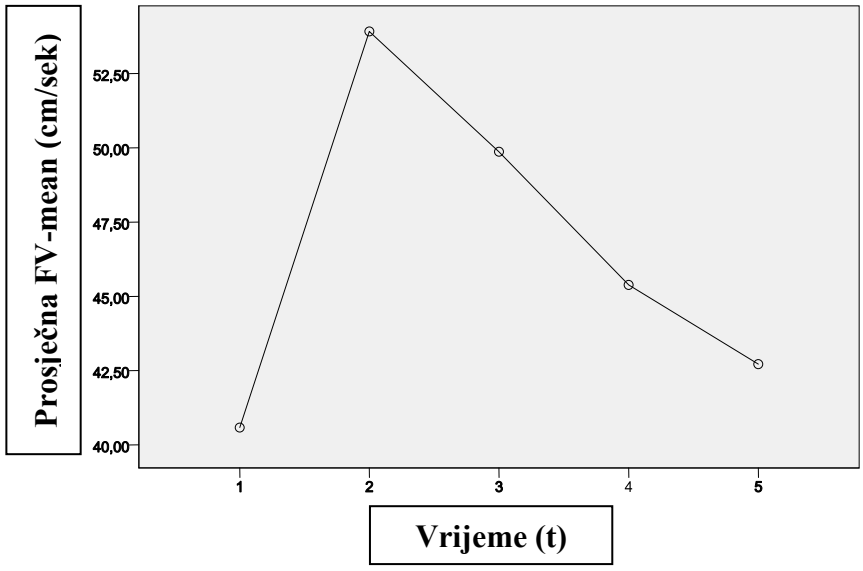
Utjecaj protoka vremena na prosječnu FV-mean (izmjerene vrijednosti svih triju skupina bolesnika u pojedinoj vremenskoj točki)

Mauchly-ev test sfericiteta značajan je (p=<0,001), rezultate treba analizirati uz Greenhouse-Geisser-ovu korekciju.

Rezultati SPANOVA-e značajni su, FV-mean mijenja se kroz vrijeme (F=54,133; p=<0,001), a ta promjena ovisi i o dozi korištenog manitola (F=7,902; p=<0,001).

Distribucija prosječnih FV-mean kroz vrijeme poprima kvadratni (F=119,637; p=<0,001) i kubni oblik (F=77,349; p=<0,001).

Iz višestruke usporedbe parova (Bonferroni test) vidljivo je da je jedina razlika koja nije dosegla statističku značajnost ona između početnog mjerenja i mjerenja tri sata nakon primjene manitola (p=0,163) (Slika 16).



Slika 16. Promjena prosječne FV-mean kroz vrijeme

Utjecaj doze manitola na prosječnu FV-mean (sve izmjerene vrijednosti u svim vremenskim točkama pojedine skupine)

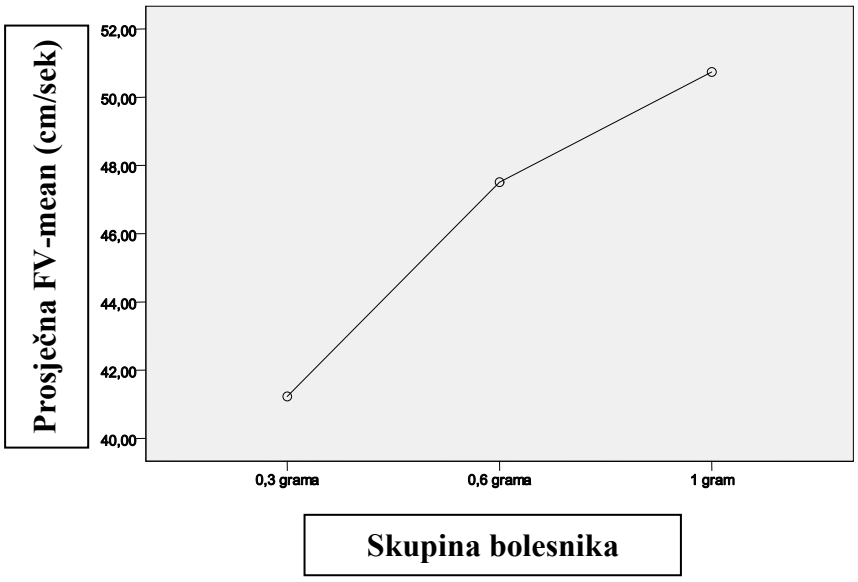
Univarijantni test statistički je značajan, postoji utjecaj doze manitola na prosječnu FV-mean (F=4,009; p=0,023).

Iz dodatne analize po Scheffe-u vidljivo je da skupina koja je primala 0,3 g/kg/tm manitola ima statistički značajnu manju FV-mean od skupine koja je primala 1 g/kg/tm (p=0,026) (Tablica 21) (Slika 17).

Tablica 21. Utjecaj doze manitola na prosječnu FV-mean

(I) Skupina sudionika	(J) Skupina sudionika	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
0,3 grama	0,6 grama	-6,2800	3,41563	,194	-14,8652	2,3052
	1 gram	-9,5100*	3,41563	,026	-18,0952	-,9248
0,6 grama	0,3 grama	6,2800	3,41563	,194	-2,3052	14,8652
	1 gram	-3,2300	3,41563	,642	-11,8152	5,3552
1 gram	0,3 grama	9,5100*	3,41563	,026	,9248	18,0952
	0,6 grama	3,2300	3,41563	,642	-5,3552	11,8152

p<0,05 statistički je značajno



Slika 17. Promjena prosječne FV-mean ovisno o dozi manitola

Promjena FV-mean kroz vrijeme po skupinama

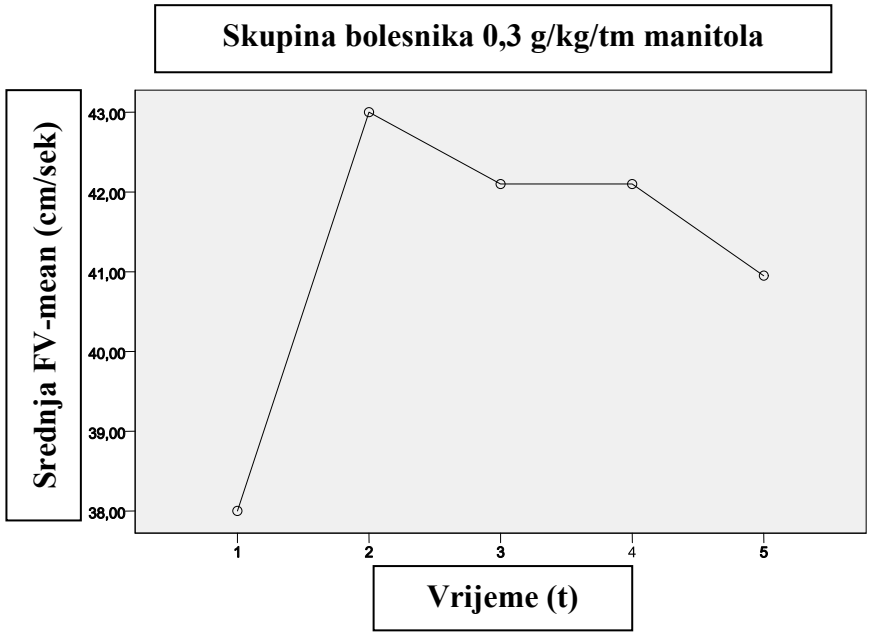
0,3 g/kg/tm manitola

Mauchly-ev test sfericiteta nije značajan, rezultati se mogu analizirati uz pretpostavljeni sfericitet (p=0,398).

Iz rezultata analize varijance vidljivo je da se FV-mean u bolesnika koji su primali 0,3 g/kg/tm manitola značajno mijenjaju kroz vrijeme (F=7,847; p=<0,001).

Analiza kontrasta u ovoj skupini pokazuje oblik kvadratne distribucije vrijednosti (F=21,922; p=<0,001).

Iz višestruke usporedbe parova (Bonferroni test) vidljivo je da postoje značajne razlike između početne FV-mean vrijednosti i vrijednosti neposredno nakon primjene (p=<0,001), 1 sat nakon primjene (p=0,001) te 2 sata nakon primjene manitola (p=0,002) (Slika 18).



Slika 18. Promjene FV-mean kroz vrijeme u skupini 0,3 g/kg/tm manitola

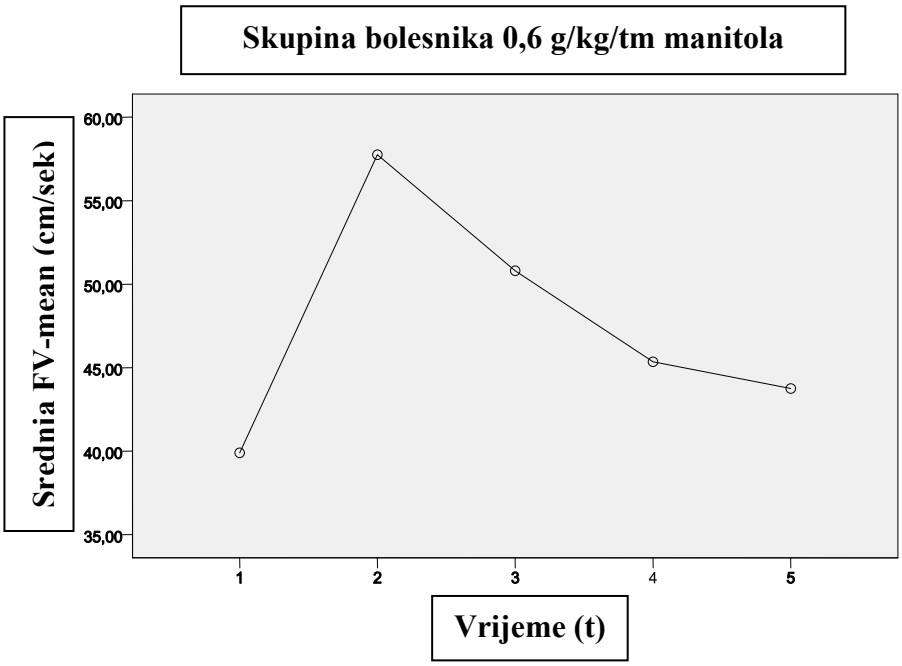
0,6 g/kg/tm manitola

Mauchly-ev test sfericiteta značajan je, rezultate treba analizirati uz Greenhouse-Geisser-ovu korekciju (p=0,006).

Iz rezultata analize varijance vidljivo je da se FV-mean u skupini bolesnika koji su primali 0,6 g/kg/tm manitola statistički značajno mijenjaju kroz vrijeme (F=28,596; p=<0,001).

Analiza kontrasta u ovoj skupini pokazuje kvadratni (F=73,570; p=<0,001) i kubni (F=51,619; p=<0,001) oblik distribucije vrijednosti.

Iz višestruke usporedbe parova (Bonferroni test) vidljivo je da su sve razlike statistički značajne osim onih između početnog mjerenja i mjerenja 3 sata nakon primjene manitola (p=0,271) te između mjerenja 2 i 3 sata nakon primjene manitola (p=1,000) (Slika 19).



Slika 19. Promjene FV-mean kroz vrijeme u skupini 0,6 g/kg/tm manitola

1 g/kg/tm manitola

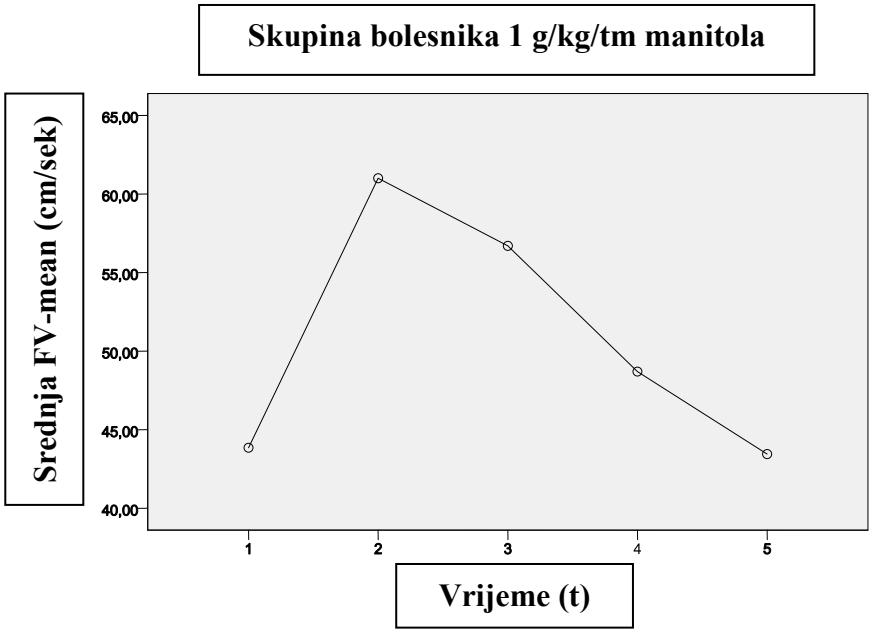
Mauchly-ev test sfericiteta značajan je, rezultate treba analizirati uz Greenhouse-Geisser-ovu korekciju (p=0,005).

Iz rezultata analize varijance vidljivo je da se FV-mean vrijednosti za bolesnike koji su primali 1 g/kg/tm manitola statistički značajno mijenjaju kroz vrijeme (F=22,787; p<0,001).

Analiza kontrasta u ovoj skupini pokazuje linearni (F=5,047; p= 0,037), kvadratni (F=43,406; p=<0,001) i kubni oblik distribucije vrijednosti (F=27,498; p=<0,001).

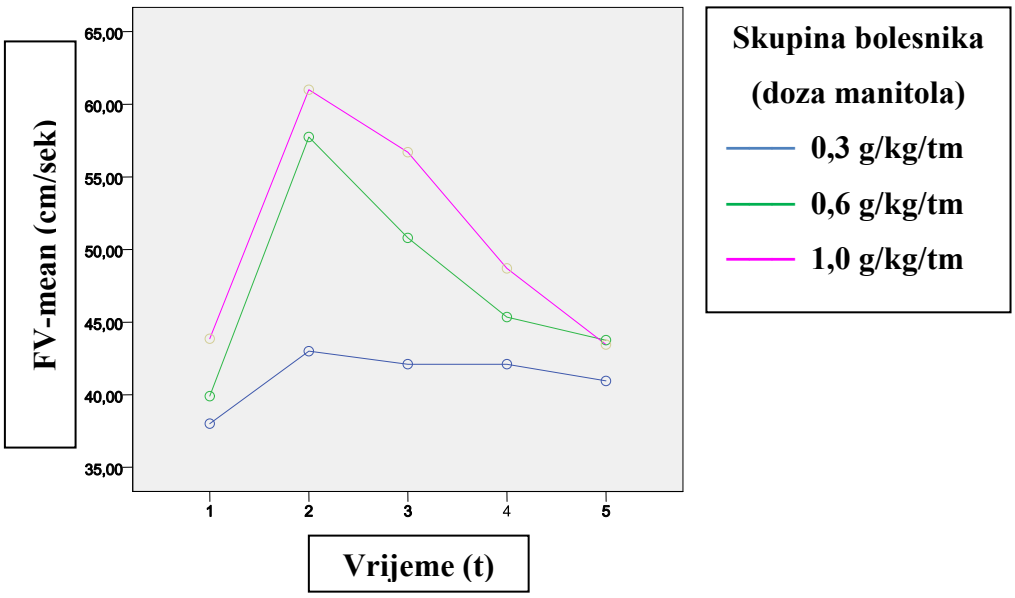
Iz višestruke usporedbe parova (Bonferroni test) vidljivo je da nisu statistički značajne razlike između početnog mjerenja i mjerenja 2 sata nakon primjene manitola (p=0,263), početnog mjerenja i mjerenja 3 sata nakon primjene (p=1,000), neposredno nakon primjene

manitola i 1 sat nakon primjene (p=0,796) te razlika mjerenja 2 i 3 sata nakon primjene (p=0,077) (Slika 20).



Slika 20. Promjene FV-mean kroz vrijeme u skupini 1 g/kg/tm manitola

Razlike FV-mean među skupinama (0,3, 0,6, 1 g/kg/tm manitola) u različitim vremenskim točkama (t_1 - t_5)



Slika 21. Izmjerene vrijednosti FV-mean u tri skupine bolesnika u različitim vremenski točkama (t_1 - t_5)

Početne vrijednosti (t_1)

Rezultati analize varijance nisu statistički značajni, nema razlike među skupinama u početnim FV-mean (F=1,783; p=0,177) (Slika 21).

Neposredno nakon primjene manitola (t_2)

Rezultati analize varijance statistički su značajni, postoji razlika među FV-mean neposredno nakon primjene manitola (F=9,243; p=<0,001).

Iz dodatne analize po Scheffe-u vidljivo je da bolesnici koji su primali 0,3 g/kg/tm manitola imaju manje FV-mean vrijednosti od bolesnika koji su primali 0,6 i 1 g/kg/tm (p=0,007: p=0,001) (Tablica 22) (Slika 21).

Tablica 22. FV-mean neposredno nakon primjene manitola

(I) Skupina sudionika	(J) Skupina sudionika	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
0,3 grama	0,6 grama	-14,75000*	4,46227	,007	-25,9659	-3,5341
	1 gram	-18,00000*	4,46227	,001	-29,2159	-6,7841
0,6 grama	0,3 grama	14,75000*	4,46227	,007	3,5341	25,9659
	1 gram	-3,25000	4,46227	,768	-14,4659	7,9659
1 gram	0,3 grama	18,00000*	4,46227	,001	6,7841	29,2159
	0,6 grama	3,25000	4,46227	,768	-7,9659	14,4659

p<0,05 statistički je značajno

1 sat nakon primjene manitola (t_3)

Rezultati analize varijance statistički su značajni, postoji razlika među skupinama u FV-mean 1 sat nakon primjene manitola (F=6,778; p=0,002).

Iz dodatne analize po Scheffe-u vidljivo je da bolesnici koji su primali 0,3 g/kg/tm manitola imaju manji FV-mean od bolesnika koji su primali 1 g/kg/tm (p=0,002) (Tablica 23) (Slika 21).

Tablica 23. FV-mean 1 sat nakon primjene manitola

(I) Skupina sudionika	(J) Skupina sudionika	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
0,3 grama	0,6 grama	-8,70000	3,98972	,102	-18,7282	1,3282
	1 gram	-14,60000*	3,98972	,002	-24,6282	-4,5718
0,6 grama	0,3 grama	8,70000	3,98972	,102	-1,3282	18,7282
	1 gram	-5,90000	3,98972	,342	-15,9282	4,1282
1 gram	0,3 grama	14,60000*	3,98972	,002	4,5718	24,6282
	0,6 grama	5,90000	3,98972	,342	-4,1282	15,9282

p<0,05 statistički je značajno

2 sata nakon primjene manitola(t_4)

Rezultati analize varijance nisu statistički značajni, nema razlike među skupina u FV-mean 2 sata nakon primjene manitola (F=0,299; p=0,742) (Slika 21).

3 sata nakon primjene manitola (t_5)

Rezultati analize varijance nisu statistički značajni, nema razlike među skupinama u FV-mean 3 sata nakon primjene manitola (F=0,124; p=0,884) (Slika 21).

NAJVEĆA BRZINA STRUJANJA KRVI (FV-max)

Provjera normalnosti distribucije FV-max prije primjene manitola, neposredno nakon primjene, 1 sat, 2 sata i 3 sata nakon primjene u sve tri skupine (0,3, 0,6, 1 g/kg/tm manitola) izvršena je One - sample Kolmogorov - Smirnov testom (Tablica 24, 25, 26).

Tablica 24. Distribucija vrijednosti FV-max u skupini 0,3 g/kg/tm manitola

		Početni FV-max	FV-max nakon infuzije	FV-max nakon 1 h	FV-max nakon 2 h	FV-max nakon 3 h
N		20	20	20	20	20
Normal Parameters[a]	Mean	103,7000	107,9500	106,0000	107,5500	108,7000
	Std. Deviation	24,14670	26,19858	27,30915	24,26276	29,53873
Most Extreme Differences	Absolute	,156	,091	,121	,139	,143
	Positive	,156	,091	,100	,126	,114
	Negative	-,121	-,080	-,121	-,139	-,143
Kolmogorov-Smirnov Z		,699	,408	,541	,620	,641
Asymp. Sig. (2-tailed)		,712	,996	,931	,837	,806

a. Test distribucije je normalan.

Tablica 25. Distribucija vrijednosti FV-max u skupini 0,6 g/kg/tm manitola

		Početni FV-max	FV-max nakon infuzije	FV-max nakon 1 h	FV-max nakon 2 h	FV-max nakon 3 h
N		20	20	20	20	20
Normal Parameters[a]	Mean	108,9000	120,3000	111,0000	113,4000	114,5000
	Std. Deviation	18,61493	21,60190	18,63500	20,14004	19,94598
Most Extreme Differences	Absolute	,121	,181	,146	,110	,100
	Positive	,091	,181	,146	,110	,100
	Negative	-,121	-,089	-,069	-,087	-,098
Kolmogorov-Smirnov Z		,543	,809	,655	,490	,447
Asymp. Sig. (2-tailed)		,929	,529	,785	,970	,988

a. Test distribucije je normalan.

Tablica 26. Distribucija vrijednosti FV-max u skupini 1,0 g/kg/tm manitola

		Početni FV-max	FV-max nakon infuzije	FV-max nakon 1 h	FV-max nakon 2 h	FV-max nakon 3 h
N		20	20	20	20	20
Normal Parameters[a]	Mean	114,4500	114,3000	113,2500	110,3000	113,3000
	Std. Deviation	19,20108	19,56124	16,99497	16,72408	15,49907
Most Extreme Differences	Absolute	,108	,183	,129	,106	,094
	Positive	,097	,183	,129	,106	,083
	Negative	-,108	-,125	-,088	-,069	-,094
Kolmogorov-Smirnov Z		,485	,818	,578	,476	,419
Asymp. Sig. (2-tailed)		,973	,515	,892	,977	,995

a. Test distribucije je normalan.

Nijedna se distribucija statistički značajno ne razlikuje od normalne distribucije.

Provjerom korelata (kraniotomija, primjena inotropa, Apache II, Apache III, SAPS II, GCS) nije nađena statistički značajna povezanost s početnom FV-max pa stoga nema potrebe za njihovom provjerom.

Protok vremena, doza primijenjenog manitola i interakcija tih dviju varijabla na FV-max

Ovom se analizom provjerilo postoji li utjecaj protoka vremena, doze korištenog manitola i interakcije između tih dviju varijabla na FV-max. Faktor unutar skupine bolesnika različite su vremenske točke mjerenja (t_1 - t_5), a faktor je među skupinama doza primijenjenog manitola (0,3, 0,6, 1 g/kg/tm). Koristila se SPANOVA (Miješana ANOVA).

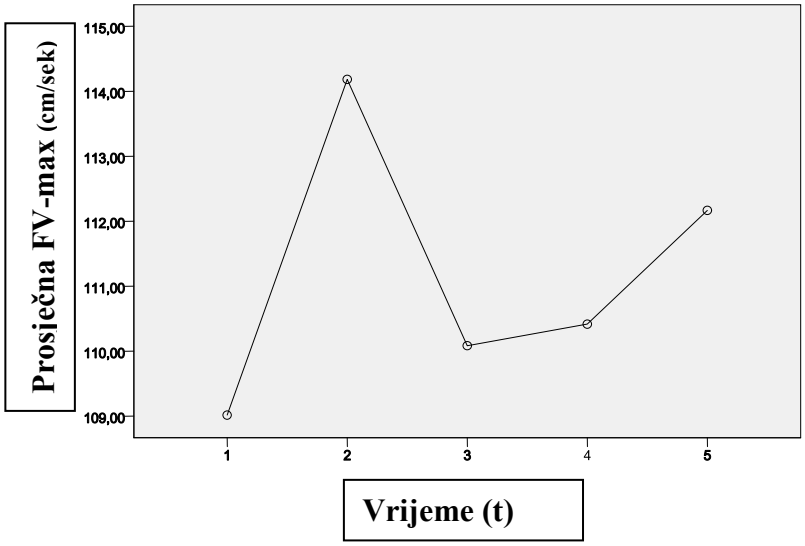
Utjecaj protoka vremena na prosječnu FV-max (izmjerene vrijednosti sve tri skupine bolesnika u pojedinoj vremenskoj točki)

Mauchly-ev test sfericiteta je značajan (p=<0,001), rezultate treba analizirati uz Greenhouse-Geisser-ovu korekciju.

Rezultati SPANOVA-e statistički su značajni, FV-max mijenja se kroz vrijeme (F=3,444; p=0,015). Ta se promjena ne razlikuje značajno među skupinama s različitom dozom primijenjenog manitola (F=1,818; p=0,091).

Distribucija FV-max kroz vrijeme ponaša se ponajprije kao kubna distribucija (F=11,407; p=0,001), a dijelom i kao kvadratna distibucija (F=5,475; p=0,023).

Iz usporedbe parova (Bonferroni test) vidljivo je da se prosječna FV-max vrijednost neposredno nakon primjene manitola statistički značajno razlikuje od početne (p=0,022). Statistički je značajna i razlika mjerenja neposredno nakon primjene i jedan sat nakon primjene manitola (p=0,034) (Slika 22).



Slika 22 . Promjena prosječne FV-max kroz vrijeme

Utjecaj doze manitola na prosječnu FV-max (sve izmjerene vrijednosti u svim vremenskim točkama pojedine skupine)

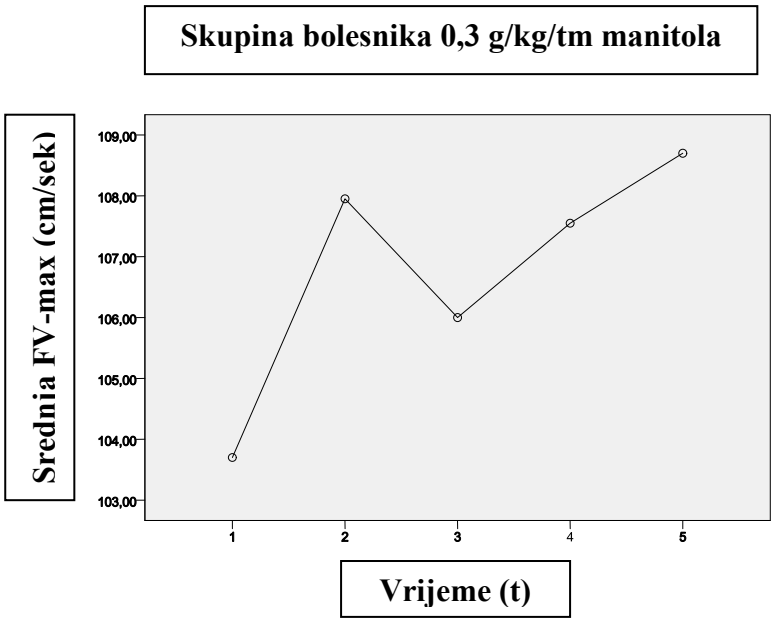
Rezultati SPANOVA-e nisu značajni, prosječene FV-max ne razlikuju se među skupinama s različitom dozom primijenjenog manitola (F=0,710; p=0,496).

Promjena FV-max kroz vrijeme po skupinama

0,3 g/kg/tm manitola

Mauchly-ev test sfericiteta nije značajan (p=0,792) što znači da rezultate možemo analizirati uz pretpostavljeni sfericitet.

Rezultati analize varijance nisu statistički značajni, nema promjene FV-max kroz vrijeme u skupini koja je primala 0,3 g/kg/tm manitola (F=1,927; p=0,115) (Slika 23).



Slika 23. Promjene FV-max kroz vrijeme u skupini 0,3 g/kg/tm manitola

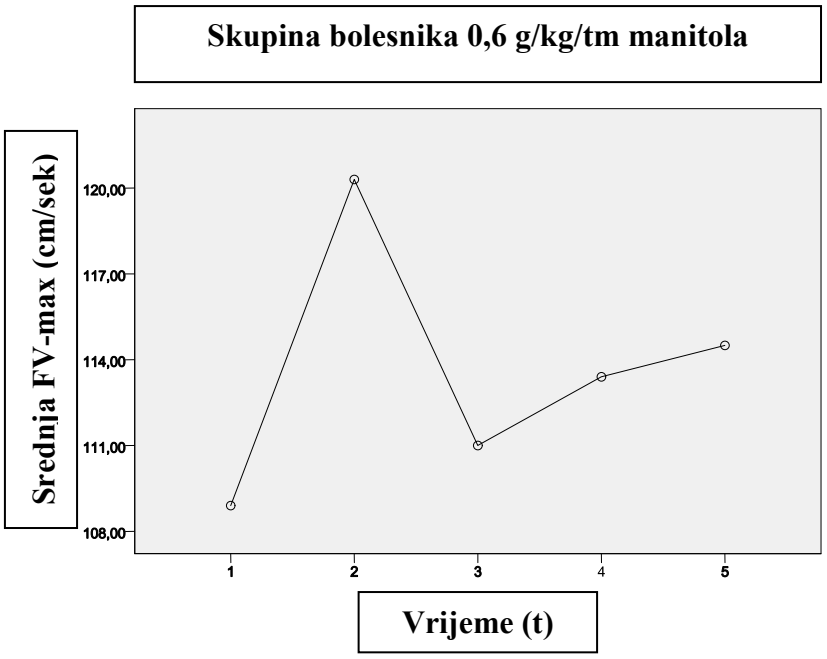
0,6 g/kg/tm manitola

Mauchly-ev test sfericiteta nije značajan (p=0,276) što znači da možemo rezultate analizirati uz pretpostavljeni sfericitet.

Rezultati analize varijance statistički su značajni, postoje promjene FV-max kroz vrijeme u skupini koja je primala 0,6 g/kg/tm manitola (F=3,090; p=0,032).

Distribucija FV-max kroz vrijeme ponaša se kao kubna distribucija (F=7,298; p=0,014), a dijelom i kvadratna distribucija (F=8,277; p=0,010).

Iz višestruke usporedbe parova (Bonferroni test) vidljiva je značajna razlika početne vrijednosti i vrijednosti neposredno nakon primjene manitola (p=0,021) (Slika 24).

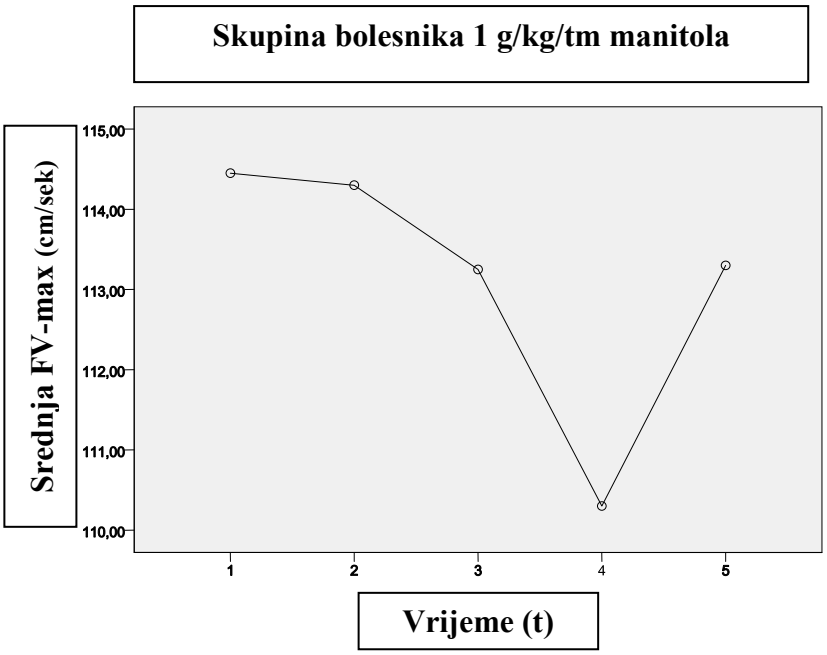


Slika 24. Promjene FV-max kroz vrijeme u skupini 0,6 g/kg/tm manitola

1 g/kg/tm manitola

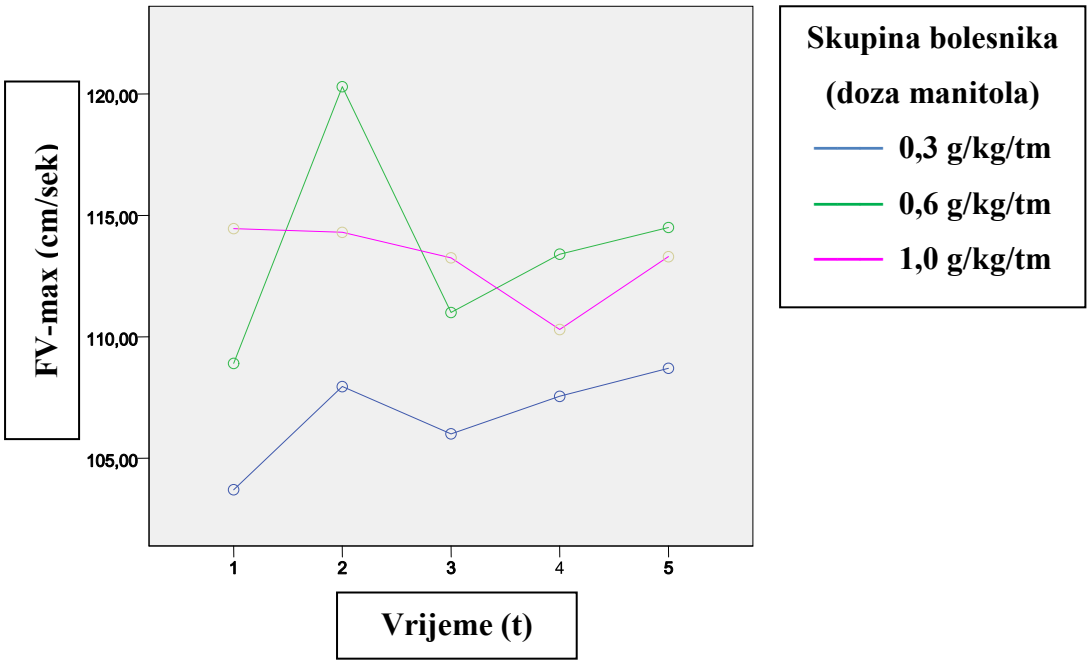
Mauchly-ev test sfericiteta statistički je značajan (p=<0,001), potrebno se koristiti Greenhouse-Geisser-ovom korekcijom.

Rezultati analize varijance nisu statistički značajni, nema promjena u FV-max kroz vrijeme u skupini koja je primala 1 g/kg/tm manitola (F=1,044; p=0,363) (Slika 25).



Slika 25. Promjene FV-max kroz vrijeme u skupini 1 g/kg/tm manitola

Razlike FV-max među skupinama u različitim vremenskim točkama (t_1 - t_5)



Slika 26. Izmjerene vrijednosti FV-max u tri skupine bolesnika u različitim vremenskim točkama (t_1 - t_5)

Početne vrijednosti (t_1)

Rezultati analize varijance nisu značajni, početne FV-max ne razlikuju se među skupinama (F=1,336; p=0,271) (Slika 26).

Razlike među skupinama u FV-max u različitim vremenskim točkama (t_2 - t_5)

Rezultati analiza varijanci nisu statistički značajni među skupinama koje su primale različite doze manitola u FV-max neposredno nakon primjene manitola (F=1,490; p=0,0234), jedan sat nakon primjene (F=0,598; p=0,553), dva sata nakon primjene (F=0,403; p=0,670) i tri sata nakon primjene manitola (slika 26).

NEINVAZIVNI MOŽDANI PERFUZIJSKI TLAK (nCPP)

Provjera normalnosti distribucije nCPP prije primjene manitola, neposredno nakon primjene, 1 sat, 2 sata i 3 sata nakon primjene u sve tri skupine (0,3, 0,6, 1 g/kg/tm manitola) izvršena je One - sample Kolmogorov - Smirnov testom (Tablice 27, 28, 29).

Tablica 27. Distribucija vrijednosti nCPP u skupini 0,3 g/kg/tm manitola

		Početni nCPP	nCPP nakon infuzije	nCPP nakon 1 h	nCPP nakon 2 h	nCPP nakon 3 h
N		20	20	20	20	20
Normal Parameters[a]	Mean	48,6480	51,7370	54,4680	52,6785	48,2475
	Std. Deviation	11,12615	11,34261	9,12660	11,23763	11,96929
Most Extreme Differences	Absolute	,175	,158	,130	,140	,144
	Positive	,131	,118	,130	,087	,105
	Negative	-,175	-,158	-,110	-,140	-,144
Kolmogorov-Smirnov Z		,783	,706	,579	,625	,643
Asymp. Sig. (2-tailed)		,573	,701	,890	,830	,803

a. Test distribucije je normalan.

Tablica 28. Distribucija vrijednosti nCPP u skupini 0,6 g/kg/tm manitola

		Početni nCPP	nCPP nakon infuzije	nCPP nakon 1 h	nCPP nakon 2 h	nCPP nakon 3 h
N		20	20	20	20	20
Normal Parameters[a]	Mean	44,1835	62,1325	60,2180	53,3455	52,2255
	Std. Deviation	11,80433	8,08690	8,34608	13,82188	14,18585
Most Extreme Differences	Absolute	,190	,152	,103	,132	,126
	Positive	,092	,110	,103	,132	,090
	Negative	-,190	-,152	-,079	-,132	-,126
Kolmogorov-Smirnov Z		,849	,682	,462	,592	,562
Asymp. Sig. (2-tailed)		,467	,741	,983	,875	,910

a.Test distribucije je normalan.

Tablica 29. Distribucija vrijednosti nCPP u skupini 1,0 g/kg/tm manitola

		Početni nCPP	nCPP nakon infuzije	nCPP nakon 1 h	nCPP nakon 2 h	nCPP nakon 3 h
N		20	20	20	20	20
Normal Parameters[a]	Mean	41,4630	64,2755	66,2515	50,8490	41,2790
	Std. Deviation	10,24769	18,71170	15,21911	15,13497	13,55777
Most Extreme Differences	Absolute	,131	,139	,132	,154	,173
	Positive	,131	,139	,132	,121	,173
	Negative	-,126	-,119	-,115	-,154	-,104
Kolmogorov-Smirnov Z		,585	,623	,590	,688	,772
Asymp. Sig. (2-tailed)		,883	,833	,877	,732	,590

a. Test distribucije je normalan.

Nijedna se distribucija statistički značajno ne razlikuje od normalne distribucije.

Provjerom korelata (kraniotomija, primjena inotropa, Apache II, Apache III, SAPS II, GCS) nije nađena statistički značajna povezanost s početnim nCPP pa stoga nema potrebe za njihovom provjerom.

Protok vremena, doza primijenjenog manitola i interakcija tih dviju varijabla na nCPP

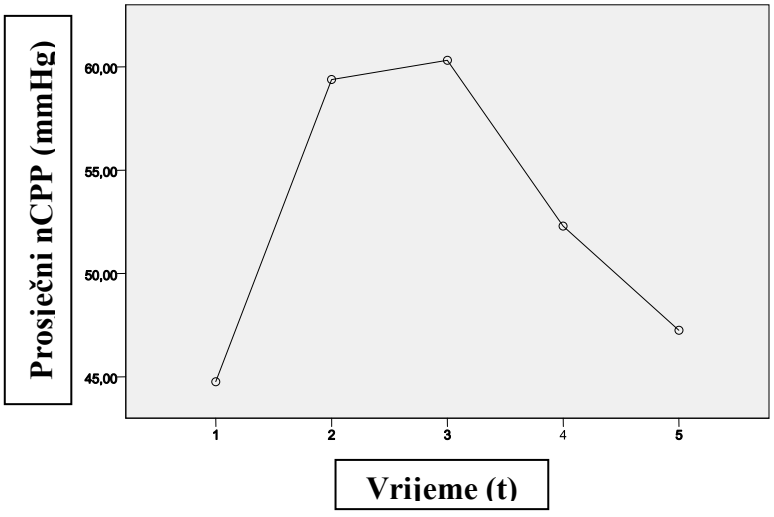
Ovom se analizom provjeravalo postoji li utjecaj protoka vremena, doze korištenog manitola i interakcije između tih dviju varijabla na vrijednost nCPP. Faktor unutar skupine bolesnika različite su vremenske točke mjerenja (t_1 - t_5), a faktor među skupinama doza je primijenjenog manitola (0,3 g, 0,6 g, 1 g/kg/tm). Koristi se SPANOVA (Miješana ANOVA).

Utjecaj protoka vremena na prosječni nCPP (izmjerene vrijednosti svih triju skupina bolesnika u pojedinoj vremenskoj točki)

Mauchly-ev test sfericiteta značajan je (p=<0,001), rezultate treba analizirati uz Greenhouse-Geisser-ovu korekciju.

Rezultati SPANOVA-e su statistički značajni, nCPP se mijenja kroz vrijeme (F=44,774; p=<0,001), a vrsta promjene ovisi o kojoj se skupini bolesnika radi (F=8,548; p=<0,001). nCPP kroz vrijeme se ponaša kao kvadratna (F=126,074; p=<0,001)) te kubna distribucija (F=21,138; p=<0,001).

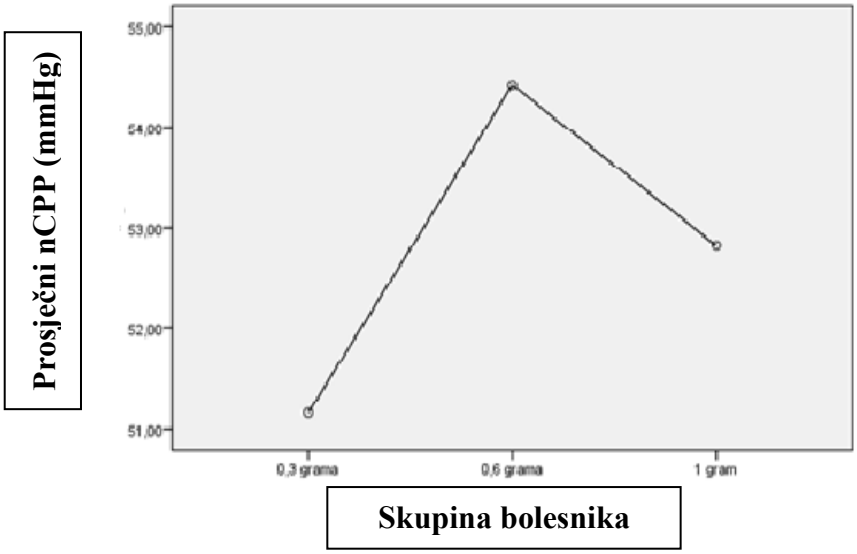
Iz višestruke usporedba parova (Bonferroni test) vidljivo je da jedine razlike koje nisu dosegle statističku značajnost one su između početnog mjerenja i mjerenja tri sata nakon primjene manitola (p=0,602) te one između mjerenja neposredno nakon primjene manitola i 1 sat nakon primjene (p=1,000) (Slika 27).



Slika 27. Promjene prosječnih nCPP kroz vrijeme

Utjecaj doze manitola na prosječni nCPP (sve izmjerene vrijednosti u svim vremenskim točkama pojedine skupine)

Rezultati analize varijance nisu statistički značajni, neme razlika u prosječnim nCPP među bolesnicima različitih skupina (F=0,504; p=0,607). Međutim, statistički se značajnom pokazala interakcija između promjena nCPP kroz vrijeme i razine primijenjenog manitola (Slika 28).



Slika 28. Promjene prosječnih nCPP ovisno o dozi manitola

Promjena nCPP kroz vrijeme po skupinama

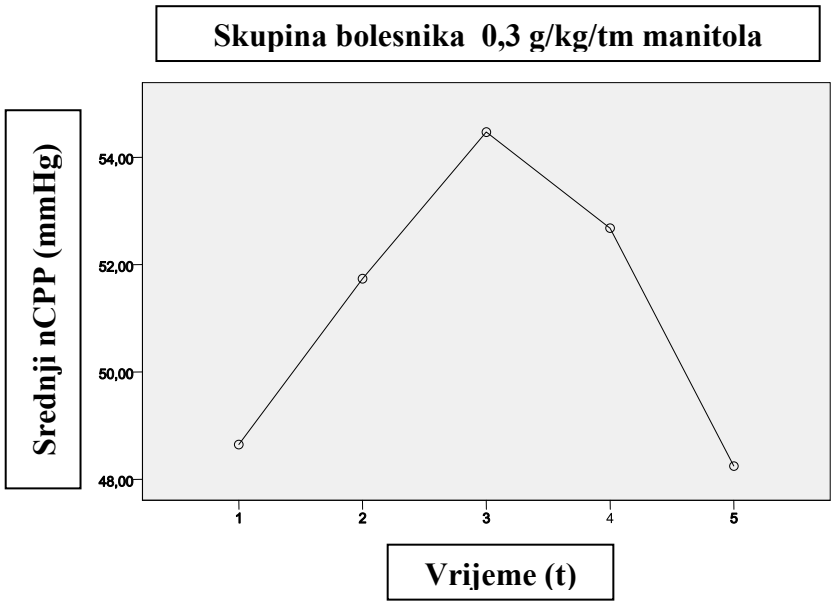
0,3 g/kg/tm manitola

Mauchly-ev test sfericiteta statistički je značajan (p=<0,001) potrebno se koristiti Greenhouse-Geisser-ovom korekcijom.

Rezultati analize varijance statistički su značajni, postoji promjena nCPP kroz vrijeme (F=5,811; p=0,009).

Distribucija nCPP kvadratnog je oblika (F=18,146; p=<0,001).

Iz usporedbe parova (Bonferroni test) vidljive su statistički značajne razlike između početne vrijednosti i vrijednosti neposredno nakon primjene manitola (p=0,033), početne vrijednosti i vrijednosti 1 sat nakon primjene (p=<0,001), početne vrijednosti i vrijednosti 2 sata nakon primjene manitola (p=0,024). Značajna je i razlika neposredno nakon primjene manitola i 1 sat nakon primjene (p=0,030) (Slika 29).



Slika 29. Promjene nCPP kroz vrijeme u skupini 0,3 g/kg/tm manitola

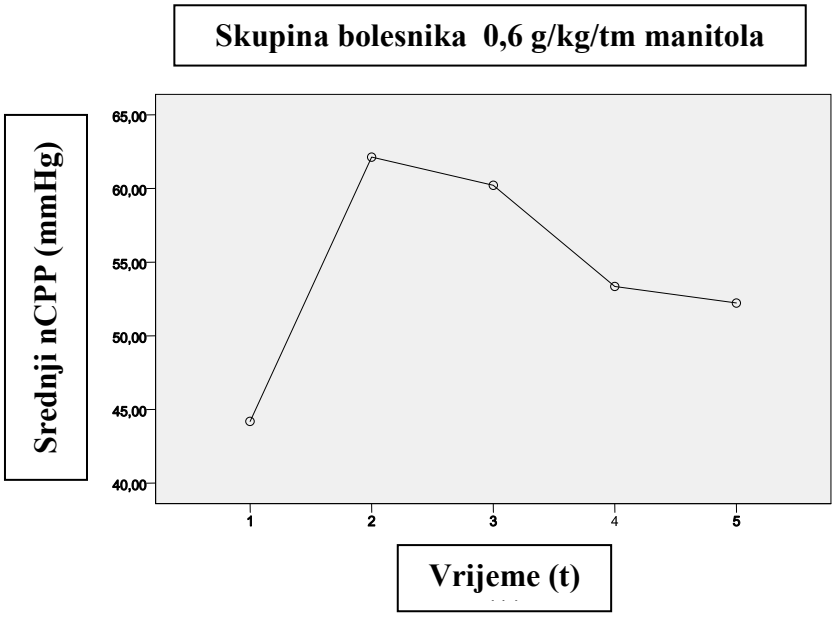
0,6 g/kg/tm manitola

Mauchly-ev test sfericiteta nije značajan (p=0,538), rezultate se mogu analizirati uz pretpostavljeni sfericitet.

Rezultati analize varijance statistički su značajni, prisutna je promjena nCPP kroz vrijeme u bolesnika koji su primali 0,6 g/kg/tm manitola (F=18,780; p=<0,001).

Distribucija je nCPP kvadratnog (F=47,423; p=<0,001) i kubnog oblika (F=26,257; p=<0,001).

Iz usporedbe parova (Bonferroni test) vidljiva je značajna razlika imeđu početnog mjerenja i mjerenja neposredno nakon primjene manitola (p=<0,001), početnog mjerenja i mjerenja 1 sat nakon primjene (p=<0,001), početnog mjerenja i mjerenja 2 sata nakon primjene (p=0,016) te početnog mjerenja i mjerenja 3 sata nakon primjene manitola (p=0,036). Značajna je i razlika mjerenja neposredno nakon primjene i 2 sata nakon primjene (p=0,020) te mjerenja neposredno nakon primjene i 3 sata nakon primjene (p=0,004) (Slika 30).



Slika 30. Promjene nCPP kroz vrijeme u skupini 0,6 g/kg/tm manitola

1 g/kg/tm manitola

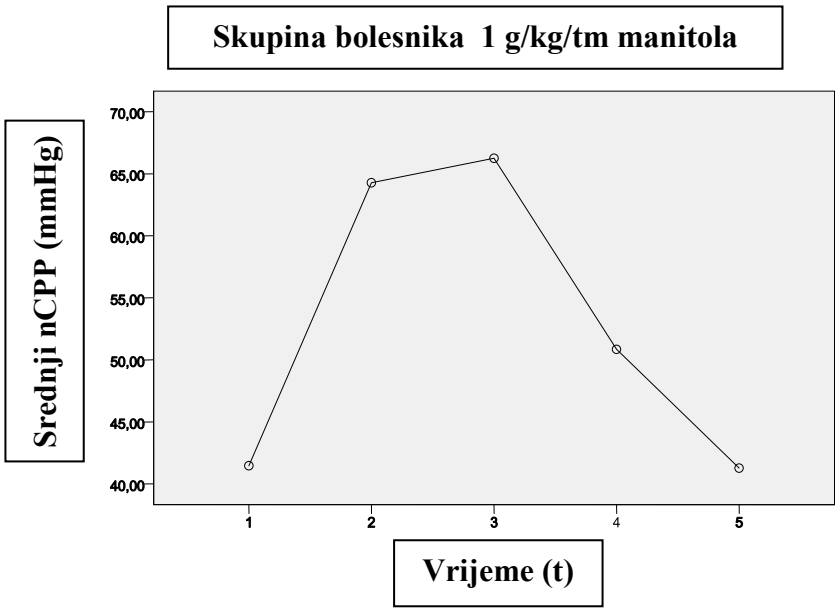
Mauchly-ev est sfericiteta statistički je značajan (p=<0,001), potrebno se koristiti Greenhouse-Geisser-ovom korekcijom.

Rezultati analize varijance statistički su značajni, postoji promjena u nCPP kroz vrijeme u

bolesnika koji su primali 1g/kg/tm manitola (F=24,547; p=<0,001).

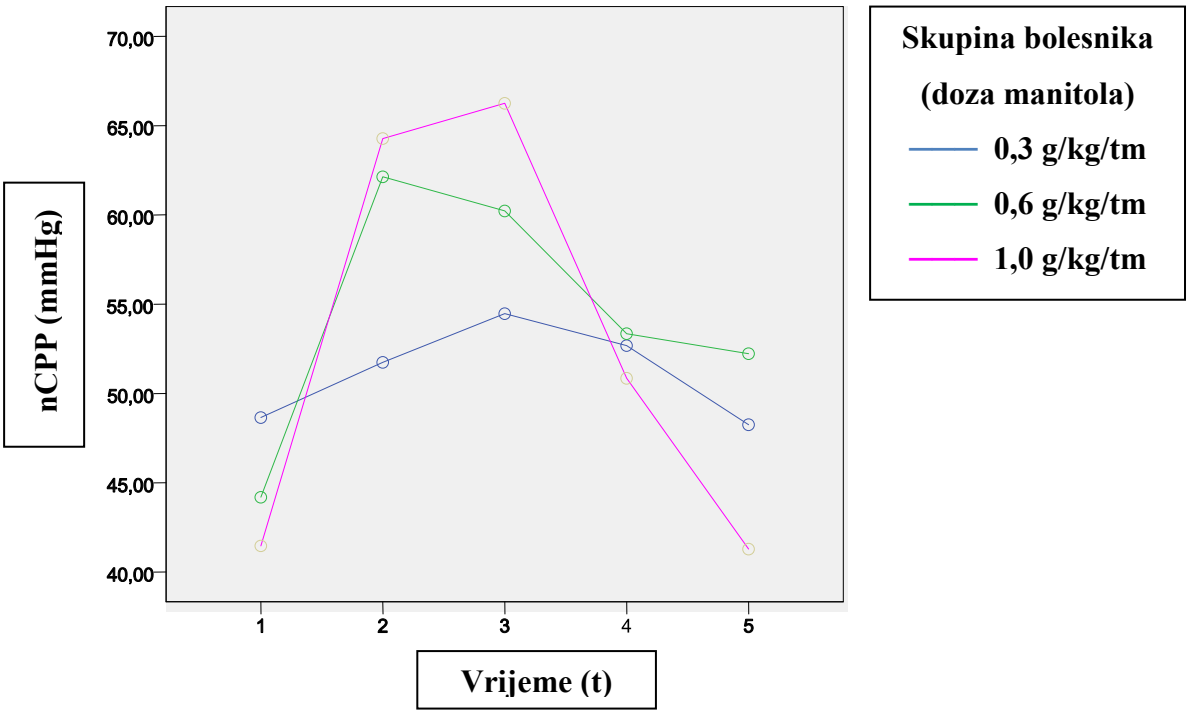
Distribucija nCPP jest kvadratnog (F=63,621; p=<0,001) i kubnog oblika (F=7,918; p=0,011).

Iz usporedbe parova (Bonferroni test) vidljiva je značajna razlika između početnog mjerenja i mjerenja neposredno nakon primjene manitola (p=<0,001), početnog mjerenja i mjerenja 1 sat nakon primjene (p=<0,001), početnog mjerenja i mjerenja 2 sata nakon primjene (p=0,006). Značajna je i razlika mjerenja neposredno nakon primjene manitola i 3 sata nakon primjene (p=<0,001), mjerenja 1 sat nakon primjene i 3 sata nakon primjene (p=<0,001) te mjerenja 2 sata nakon primjene i 3 sata nakon primjene manitola (p=0,007) (Slika 31).



Slika 31. Promjene nCPP kroz vrijeme u skupini 1 g/kg/tm manitola

Razlike nCPP među skupinama u različitim vremenskim točkama (t_1 - t_5)



Slika 32. Izmjerene vrijednosti nCPP u tri skupine bolesnika u različitim vremenski točkama (t_1-t_5)

Početne vrijednosti (t_1)

Rezultati analize varijance nisu statistički značajni, nema razlike u početnom nCPP među bolesnicima različitih skupina (F=2,145; p=0,126) (Slika 32).

Neposredno nakon primjene manitola (t_2)

Rezultati analize varijance statistički su značajni, postoji razlika u nCPP vrijednostima neposredno nakon primjene manitola s obzirom na skupinu bolesnika (F=4,959; p=0,010).

Iz višestruke usporedbe po Scheffe-u je vidljivo da bolesnici koji su primali 0,3 g/kg/tm manitola imaju statistički značajno manji nCPP od bolesnika koji su primali 1 g/kg/tm (p=0,018) (Tablica 30) (Slika 32).

Tablica 30. nCPP neposredno nakon primjene manitola

(I) Skupina sudionika	(J) Skupina sudionika	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
0,3 grama	0,6 grama	-10,39550	4,25903	,059	-21,1006	,3096
	1 gram	-12,53850*	4,25903	,018	-23,2436	-1,8334
0,6 grama	0,3 grama	10,39550	4,25903	,059	-,3096	21,1006
	1 gram	-2,14300	4,25903	,881	-12,8481	8,5621
1 gram	0,3 grama	12,53850*	4,25903	,018	1,8334	23,2436
	0,6 grama	2,14300	4,25903	,881	-8,5621	12,8481

p<0,05 statistički je značajno

1 sat nakon primjene manitola (t_3)

Rezultati analize varijance statistički su značajni, postoji razlika u nCPP 1 sat nakon primjene manitola s obzirom na skupinu bolesnika (F=5,417; p=0,007).

Iz dodatne analize po Scheffe-u vidljivo je da bolesnici koji su primali 0,3 g/kg/tm manitola imaju statistički značajno manji nCPP od bolesnika koji su primali 1 g/kg/tm (p=0,007) (Tablica 31) (Slika 32).

Tablica 31. nCPP 1 sat nakon primjene manitola

(I) Skupina sudionika	(J) Skupina sudionika	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
0,3 grama	0,6 grama	-5,75000	3,58038	,283	-14,7493	3,2493
	1 gram	-11,78350*	3,58038	,007	-20,7828	-2,7842
0,6 grama	0,3 grama	5,75000	3,58038	,283	-3,2493	14,7493
	1 gram	-6,03350	3,58038	,250	-15,0328	2,9658
1 gram	0,3 grama	11,78350*	3,58038	,007	2,7842	20,7828
	0,6 grama	6,03350	3,58038	,250	-2,9658	15,0328

p<0,05 statistički je značajno

2 sata nakon primjene manitola (t_4)

Rezultati ANOVA-e pokazali su kako se nCPP 2 sata nakon primjene manitola ne razlikuje među bolesnicima različitih skupina (F=0,183; p=0,833) (Slika 32).

3 sata nakon primjene manitola (t_5)

Rezultati analize varijance statistički su značajni, postoji razlika u nCPP 3 sata nakon primjene manitola (F=3,487; p=0,037).

Iz dodatne analize po Scheffe-u vidljivo je da bolesnici koji su primali 0,6 g/kg/tm manitola imaju statistički značajno veću vrijednost nCPP od bolesnika koji su primali 1 g/kg/tm (p=0,040) (Tablica 32) (Slika 32).

Tablica 32. nCPP 3 sata nakon primjene manitola

(I) Skupina sudionika	(J) Skupina sudionika	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
0,3 grama	0,6 grama	-3,97800	4,19649	,640	-14,5259	6,5699
	1 gram	6,96850	4,19649	,260	-3,5794	17,5164
0,6 grama	0,3 grama	3,97800	4,19649	,640	-6,5699	14,5259
	1 gram	10,94650*	4,19649	,040	,3986	21,4944
1 gram	0,3 grama	-6,96850	4,19649	,260	-17,5164	3,5794
	0,6 grama	-10,94650*	4,19649	,040	-21,4944	-,3986

p<0,05 statistički je značajno

6. RASPRAVA

U ovoj studiji transkranijskim doplerom je ispitivana moždana hemodinamika u bolesnika s traumatskom ozljedom mozga i edemom. Dobiveni rezultati su pokazali pad indeksa pulzatilnosti te porast FV-min i FV-mean u srednjoj moždanoj arteriji nakon primjene različitih doza manitola (0,3, 06, 1 g/kg/tm). Svaka od doza je imala različiti učinak.

Iz dobivenih rezultata se može zaključiti kad nastupa maksimalno djelovanje pojedine doze, kolika je dužina djelovanja pojedine doze te koja je optimalna doza manitola. Iz navedenog se može predložiti vrijeme primjene sljedeće doze. Iz doplerskih vrijednosti se računao moždani perfuzijski tlak i uspoređivao među skupinama. Ovakvu studiju do sada nitko nije publicirao.

Doza 0,3 g/kg/tm djeluje sporije, maksimalno se djelovanje (smanjenje IP, porast FV-min i porast FV-mean) vidi jedan sat nakon primjene, kada su dostignute vrijednosti niže od vrijednosti skupina 0,6 i 1 g/kg/tm.

Doza 0,6 g/kg/tm svoje učinke izaziva brzo, maksimalni se učinak vidi neposredno nakon primjene, dostignute su vrijednosti veće nego u skupini 0,3 g/kg/tm, a manje nego u skupini 1 g/kg/tm. Doza od 1 g/kg/tm djeluje brzo, maksimalno se djelovanje vidi neposredno nakon primjene, a dostignute su vrijednosti veće nego u skupinama 0,3 i 0,6 g/kg/tm.

Za dužinu djelovanja manitola držalo se vrijeme značajnog sniženja IP te značajnog povećanja FV-min i FV-mean u odnosu na početne vrijednosti. Ove promjene smatrane su direktnim djelovanjem manitola na moždano tkivo u smislu smanjenja otpora strujanju krvi distalno od mjesta praćenja. Prema dobivenim rezultatima dužina djelovanja doze 0,3 g/kg/tm iznosi oko dva sata. Djelovanje doze 0,6 g/kg/tm održava se tri sata nakon primjene, a vjerojatno još i duže obzirom da je razlika nakon tri sata statistički značajna u odnosu na

početnu. Dužina djelovanja doze 1 g/kg/tm u odnosu na FV-mean jedan je sat od primjene, a na FV-min i IP oko dva sata.

Od ranije je poznato poluvrijeme eliminacije manitola koje iznosi 0,5-2,5 sata za kliničko doziranje (0,25-1,5 g/kg/tm) (114) čime bi se mogla objasniti dužina trajanja hemodinamskih promjena dobivenih u ovoj studiji, a dijelom bi se mogle objasniti i razlike među pojedinim dozama.

Može se zaključiti da je doza manitola 0,6 g/kg/tm najučinkovitija. Nastup djelovanja je brz, maksimalni se učinak vidi neposredno nakon primjene, kada kratkotrajno dovodi do porasta maksimalne brzine strujanja krvi što se objašnjava akutnim porastom volumena cirkulirajuće krvi. Najduže popravlja sve pokazatelje poremećene moždane hemodinamike (smanjuje IP, povećava FV-min i FV-mean). Smanjenje FV-min je najosjetljiviji pokazatelj porasta otpora cirkulaciji. Ova doza manitola značajno povećava FV-min u trajanju dužem od tri sata. Doza 0,6 g/kg/tm pokazuje najduži povoljan učinak na izračunati moždani perfuzijski tlak što je izravno povezano s produženim djelovanjem na FV-min od oko tri sata.

Temeljem rezultata ove studije može se predložiti vrijeme primjene sljedeće doze manitola. Doza manitola od 0,3 g/kg/tm zadovoljava potrebe umjerene, sporije osmoterapije, koja se može češće primjenjivati (svakih 4-6 sati). Djelovanje doze 0,6 g/kg/tm održava se između tri i četiri sata nakon primjene. Zbog brzog nastupa djelovanja moguća je značajnija dehidracija i osmotski poremećaji. Razmak među pojedinim dozama ne bi smio biti manji od 6-8 sati uz stalni nadzor osmolarnosti u krvi. Primjenu treba usmjeriti prema pacijentima koji imaju značajne poremećaje moždane hemodinamike (IP >1,4, FV-min < 20 cm/sek, a FV-mean < 30 cm/sek). U slučaju potrebe brzog i snažnog djelovanja na teški edem mozga, prijeteću hernijaciju mozga i kraćeg čekanja na operacijski zahvat zbog formiranja intrakranijskog hematoma opravdano je akutno primijeniti 1 g/kg/tm manitola. Ukoliko je potrebna slijedeća doza ona mora biti niža (0,3 do 0,6 g/kg/tm).

Ako se intrakranijski tlak ne mjeri invazivno iz dobivenih TKD rezultata uporabom formule Czosnyka-e i suradnika nCPP=Mean AP x (FV-Min / FV-Mean) + 14 mmHg može se neinvazivno izračunati moždani perfuzijski tlak i utvrditi stanje sniženog moždanog perfuzijskog tlaka (6). U ovoj studiji nCPP značajno se mijenjaju kroz vrijeme, a te se promjene razlikuju među skupinama ovisno o dozi primijenjenog manitola. Početne srednje nCPP vrijednosti u sve tri skupine su ispod 50 mmHg.

U bolesnika koji su primali 0,3 g/kg/tm manitola dolazi do značajnog porasta nCPP neposredno nakon primjene (51,7 mmHg), 1 sat (54,5 mmHg) i 2 sata nakon primjene (52,7 mmHg). Niti u jednom razdoblju praćenja nije dostignuta vrijednost nCPP od 60 mmHg što se drži za ciljanu vrijednost neurokirurškog intenzivnog liječenja. U bolesnika koji su primali 0,6 g/kg/tm manitola dolazi do značajnog porasta nCPP neposredno nakon primjene (62,1 mmHg) i jedan sat nakon primjene (60,2 mmHg) kada je dostignuta ciljana vrijednost od 60 mmHg. Dva (53,4 mmHg) i tri sata nakon primjene (52,2 mmHg) vrijednosti su još uvijek značajno povećane. Pri vrijednosti nCPP preko 50 mmHg nije uključivana inotropna potpora. U bolesnika koji su primali 1 g/kg/tm manitola dolazi do značajnog porasta nCPP neposredno nakon primjene (64,9 mmHg), jedan (66,3 mmHg) i dva sata nakon primjene (50,8 mmHg). Tri sata nakon primjene manitola bolesnici koji su primali 1 g/kg/tm imaju značajno manji nCPP od skupine koja je primala 0,6 g/kg/tm.

Pad vrijednosti moždanog perfuzijskog tlaka u skupini 1 g/kg/tm nakon tri sata može se smatrati mogućim rebound učinkom nakon početnog izraženijeg djelovanja. Srednji arterijski tlak pažljivo je praćen, ali postoji mogućnost utjecaja pojačane dehidracije što u konačnici rezultira nižim moždanim perfuzijskim tlakom.

Može se zaključiti da je praćenje moždane hemodinamike transkranijskim doplerom nakon primjene manitola moguće te da daje vrijedne podatke o terapijskom učinku manitola na moždani perfuzijski tlak, a indirektno i na intrakranijski tlak. Ukazuje i na potrebu

uključivanja invazivnijih dijagnostičkih i terapijskih postupaka.

U većini do sada publiciranih radova djelovanje manitola u traumatskoj ozljedi mozga procjenjivalo se invazivnim mjerenjem intrakranijskog tlaka.

Tako Miller i Leech u nekontroliranoj seriji bolesnika s poremećenom moždanom popustljivosti nakon intravenske primjene bolusa manitola (0,5 g/kg/tm) bilježe pad intrakranijskog tlaka na 34% početnih vrijednosti (143).

James i suradnici u prospektivnoj studiji na 105 bolesnika s povišenim intrakranijskim tlakom u različitim bolestima mozga (32 bolesnika s ozljedom glave) potvrđuju da intravenski bolus manitola značajno snižava intrakranijski tlak. Intrakranijski tlak je snižen 10 % ili više (srednje sniženje je iznosilo 52% od početnih vrijednosti) u svim, osim u tri mjerenja (144).

U svojoj studiji Muizelaar i suradnici analiziraju promjene intrakranijskog tlaka i moždanog protoka krvi nakon primjene manitola u bolesnika s teškom ozljedom mozga u kojih je uredna autoregulacija moždanog protoka i u onih s poremećenom autoregulacijom.

Manitol je primijenjen intravenski u dozi od 0,66 g/kg/tm. Nakon 25 minuta od primjene moždani protok krvi i intrakranijski tlak su mjereni ponovno. U skupini s intaktnom autoregulacijom manitol je snizio intrakranijski tlak 27,2 %, a moždani protok krvi je ostao nepromijenjen. U skupini s poremećenom autoregulacijom intrakranijski tlak je snižen samo za 4,7 %, a moždani protok krvi je narastao za 17,9 % (145).

Prva studija koja je pokušala kvantificirati odnos doze i učinka infuzije manitola na intrakranijski tlak studija je Soranija i suradnika, u kojoj su utvrdili vezu doze i učinka pri primjeni 50 grama i 100 grama manitola. Za svaki sljedeći 0,1 g /kg/tm manitola, postigli su dodatno sniženje intrakranijskog tlaka za 1 mmHg. Utvrdili su da manitol ne snižava primjetno intrakranijski tlak kada isti nije povišen (<20 mmHg), neovisno o primijenjenoj dozi (137).

Metaanaliza provedenih studija do 2007. god. pokazuje da terapija povišenog intrakranijskog tlaka manitolom može imati povoljan učinak na preživljenje. Terapija povišenog intrakranijskog tlaka koja se bazira na izravnom mjerenju intrakranijskog tlaka pokazuje malu korist u odnosu na liječenje koje se bazira na praćenju neuroloških znakova i fizioloških pokazatelja (146).

U nekoliko klasičnih (invazivnih) i nekoliko doplerskih studija analizirano je vrijeme nastupa i maksimalnog djelovanja manitola.

Sniženje intrakranijskog tlaka nakon primjene manitola (0,25-1,25 g/kg/tm) u studiji Paczynskog nastupa brzo, javlja se nekoliko minuta nakon završetka primjene, a maksimalni se učinak potiže nakon 20 do 40 minuta od završetka primjene, nekad čak i kasnije (1).

Studija Mendelow-a i suradnika trebala je utvrditi učinak manitola na intrakranijski tlak, moždani pefuzijski tlak i moždani protok krvi u različitim vrstama ozljeda. Mjerenja su izvršena na 55 bolesnika s teškom ozljedom mozga. Moždani protok krvi u mirovanju viši je u difuznoj ozljedi (srednji protok 50,2 mL/100 g/min), nego u fokalnoj ozljedi (srednji protok 39,8 mL/100 g/min). Najniža početna vrijednost (31,8 mL/100 g/min) zabilježena je iz najoštećenije hemisfere bolesnika s fokalnom ozljedom i povišenim intrakranijskim tlakom. U ovoj je studiji dokazano da manitol uvijek snižava intrakranijski tlak, a povećava moždani perfuzijski tlak i moždani protok krvi 10-20 minuta nakon infuzije (147).

U studiji Muizelaar-a i suradnika doza manitola od 0,66 g/kg/tm u 25 minuti nakon primjene snizi intrakranijski tlak za maksimalnih 27,2%. (145)

Kirkpatrick i suradnici transkranijskim su doplerom pratili promjene moždane hemodinamike u srednjoj moždanoj arteriji u 14 komatoznih bolesnika s ozljedom mozga nakon sporog (20 minuta) intravenskog bolusa 200 ml 20% manitola. Hemodinamske promjene koje izaziva manitol uspoređivali su s učincima nakon infuzije iste količine fiziološke otopine. Iz vrijednosti dobivenih transkranijskim doplerom izračunavali su cerebralnu vaskularnu

rezistenciju (eCVR=CPP - FV-mean). Indikacija za primjenu manitola bio je intrakranijski tlak >25 mmHg. Davali su tri intravenska bolusa manitola u 24 sata dok je serumski osmolaritete ispod 320 mOsm/L. Brzina strujanja krvi kontinuirano je praćena 30 minuta prije i barem 30 minuta nakon primjene manitola. Prosječna dužina praćenja protoka prije potrebe za nekim oblikom medicinske intervencije bila je 56,3 minute (raspon od 30 do 180 minuta). Najveći porast FV-mean zabilježen je pri kraju primjene i neposredno nakon primjene (+15,6%, p=<0,001). Nakon toga FV-mean eksponencijalno opada sa prosječnom vremenskom konstantom od 34 minute. Uočena je i tendencija pada IP (-2,9%, p=0,25), ali nije zabilježena statistička značajnost (148).

U doplerskoj studiji Kao-Chang Lin i suradnici su u 14 bolesnika s traumatskom ozljedom mozga (I grupa N=8, ICP < 20 mmHg, II grupa N=6, ICP > 20 mmHg) primijenili 0,5 g/kg/tm manitola kroz 5 minuta. Našli su porast FV-mean u MCA tijekom 10 minuta od primjene nakon čega je slijedio konstantni protok do kraja 30 minuta. U 25. minuti sniženje intrakranijskog tlaka iznosilo je 20,3% u skupini I, u istom razdoblju 24,6% u skupini II (149).

Vicenzini i suradnici su svojoj doplerskoj studiji u 20 bolesnika s intracerebralnim krvarenjem za vrijeme intravenske primjene 100 ml 20% manitola kroz 20 minuta našli značajan porast FV-mean i pad IP odmah nakon primjene manitola (150).

Neke su studije provedene u dječjoj dobi te iz tih nalaza nije do kraja moguće zaključivati o hemodinamskim promjenama koje manitol izaziva u odraslih.

Soriano i suradnici analizirali su djelovanje manitola (1 g/kg/tm kroz 15 minuta) transkranijskim doplerom u djece koja su bila podvrgnuta neurokirurškom operacijskom zahvatu. Praćeni parametri su bili FV-max, FV-mean i IP . Parametri su praćeni prije primjene, neposredno nakon primjene (15 min), 30, 45 i 60 minuta od početka primjene manitola. Promjene brzina strujanja krvi bile su brze i kratke, maksimalne su promjene

izmjerene nakon 15 minuta, a vrijednosti su se vratile na bazalne unutar 45 minuta. FV-max i IP statistički su značajno narasli nakon 15 minuta, dok vrijednost FV-mean nije dostigla statističku značajnost. Vrijednosti su prije primjene manitola bile u granici normale (151).

U kineskoj studiji transkranijskim doplerom praćen je utjecaj manitola na moždani protok u djece nakon reanimacije. Promjene brzine strujanja krvi monitorirane su na lijevoj strani u srednjoj moždanoj arteriji u 21 djeteta. Svakodnevno su praćeni FV-max, FV-min, FV-mean i IP 30 minuta prije i 30 minuta nakon primjene manitola. Došlo je do značajnog porasta ($p<0,05$) vrijednosti FV-max, FV-min, FV-mean i pada IP nakon primjene 0,5 g/kg/tm manitola (152).

U većini navedenih studija učinak manitola se pratio kontinuirano kroz cijelo ispitivano razdoblje. Kontinuirano praćenje transkranijskim doplerom kroz cijelo ispitivano razdoblje tehnički je teško izvesti, a upitna je i etičnost takvog istraživanja. U mojoj studiji učinak triju doza manitola je praćen intermitentno u pet vremenskih točaka Uspoređujući svoje rezultate i rezultate citiranih invazivnih i neinvazivnih studija, a uzimajući u obzir različitu metodologiju izvođenja, može se zaključiti da je i u mojoj studiji nastup djelovanja manitola brz, postoji značajna razlika između početnih vrijednosti i vrijednosti neposredno nakon primjene za sve tri doze. Najveći učinak manitola prisutan je neposredno nakon primjene pri višim dozama (0,6 i 1 g/kg/tm). Sve navedene promjene moguće je objasniti farmakokinetskim obilježjima manitola. Vrlo kratko poluvrijeme distribucije od 0,16 sati nakon intravenske primjene (115) dovodi do brzog nastupa djelovanja koje se javlja neposredno ili kratko nakon primjene kada su zabilježene najveće dobivene vrijednosti. U studiji Kirkpatrick-a svim bolesnicima je primijenjena jedna doza manitola što ukazuje da su bolesnici u praksi primali različite doze zbog razlike u tjelesnoj masi.

Do danas nema doplerske studije koja je pratila bolesnike tri sata nakon primjene manitola i koja je uspoređivale tri različite doze.

Na temelju iznesenog može se reći da je ova studija izvorni doprinos razrješenju dileme o dužini djelovanja manitola

Vrlo malo klasičnih i doplerskih studija analizira duljinu djelovanja manitola.

Tako prema studijama Paczynskog i Chena manitol u dozi od 0,25 do 1,25 g/kg/tm primijenjen intravenskom bolus injekcijom, ima trajanje djelovanja oko 2-4 sata. Više doze imaju nešto duži učinak na intrakranijski tlak (1, 128).

Marshal i suradnici primjenjuju tri doze manitola (0,25, 0,5 i 1 g/kg/tm) i govore da se pri primjeni viših doza manitola sniženje intrakranijskog tlaka održava do pet sati (134).

Ove studije dužinu djelovanja temelje na invazivnom mjerenju intrakranijskog tlaka, a nema niti jasne usporedbe među pojedinim dozama.

U doplerskoj studiji Vicenzini i suradnici primjenjuju manju dozu manitola (100 ml 20% manitola kroz 20 min) i prate hemodinamske promjene kroz 90 minuta u moždanom krvarenju. Zabilježen je značajan porast FV-mean i smanjenje IP, a nastale promjene su trajale duže od 60 minuta (150, 152).

U studiji Soriano i suradnika u dječjoj dobi zabilježene su značajne promjene moždane hemodinamike koje su se vratile na početne za 45 minuta (151).

Dužinu djelovanja manitola i razlike među studijama teško je procjenjivati jer je maksimalno vrijeme praćenja u citiranim studijama iznosilo 90 minuta, tek je nekolicini bolesnika praćenje iznosilo do 180 minuta. Najčešće je analizirana samo FV-mean, jedna doza manitola, a nekoliko je studija provedeno u dječjoj dobi. Istina je da je i u tim studijama kroz praćeno razdoblje zabilježen značajan porast protoka u odnosu na početne vrijednosti.

U smjernicama The Brain Trauma Foundation stoji da je efektivna doza manitola od 0,25 do 1 g/kg tjelesne mase, ali se tvrdi da nema dovoljno činjenica koje bi poduprle dozu koja bi se mogla smatrati standardom (2). Doze manitola 0,3-1 g/kg/tm smatraju se nižima (15). Kad se ove doze primjenjuju kroz 20 minuta ne dovode do dehidracije koja traži dodatnu primjenu

infuzijskih otopina. Pri primjeni viših doza potrebno je nadoknađivanje velikih gubitaka tekućine infuzijskim otopinama. U svakom slučaju potreban je pažljiv hemodinamski monitoring (1). Brojni su autori prihvatili takvo doziranje, tako da je postalo najčešće (11, 129).

Bulloc savjetuje primjenu manitola kao prvi izbor osmoterapije za kontrolu povišenog intrakranijskog tlaka nakon ozljede mozga. Manitol bi trebao biti primijenjen kao intravenski bolus kroz 10-30 minuta u dozi od 0,25-1 g/kg/tm. Puno je učinkovitiji kao bolus nego kao kontinuirana infuzija (129).

Drži se da su niže doze jednako učinkovite, s manje mogućnosti izazivanja hiperosmolarnih i hemodinamskih problema koji proizlaze iz primjene visokih doza (41).

U nekontroliranoj seriji bolesnika s traumatskom ozljedom mozga Marshall i suradnici manitol primijenjuju kao intravenski bolus u dozama 0,25 g/kg/tm, 0,5 g/kg/tm i u šest bolesnika 1 g/kg/tm u razmaku od najmanje 8 sati. U svih bolesnika sniženje intrakranijskog tlaka s dozom 0,25 g/kg/tm (početni 41,3 ± 10,2 mm Hg snižen na 16,4 ± 5.6, $p < 0.01$) bilo je jednako sniženju intrakranijskog tlaka postignutog s višim dozama. Ovo je sniženje malo, tako da je opravdana češća primjena malih doza čime se izbjegava osmotska neravnoteža i dehidracija (134). Kirkpatrick i suradnici savjetuju dozu 0,25-1,25 g/kg/tm (148).

Victor i Ropper preporučuju dozu od 1 g/kg/tm (135), a Biller i Bruno primjenjuju manitol u bolus dozi od 1 g/kg/tm (121). U studiji Sakowitz-a i suradnika povišeni intrakranijski tlak (>20 mmHg) liječi se intermitentnom primjenom bolusa manitola (0,3-0,5 g/kg/tm) (15). Cruz i suradnici, zaključuju da manitol u visokoj dozi (do 1,4 g/kg/tm) može imati prednost u odnosu na konvencionalno doziranje u liječenju bolesnika s akutnom teškom ozljedom glave (130, 131, 132) . U ovim studijama nije analiziran odnos doze i odgovora na primijenjeni manitol.

U ranije opisanim doplerskim studijama analizirana je jedna doza manitola (0,5 ili 1 g/kg/tm)

tako da nije bila moguća usporedba među dozama. Nema publicirane doplerske studije koja prati i uspoređuje djelovanje tri različite doze manitola (0,3, 0,6 i 1 g/km) na hemodinamske parametre i iz dobivenih podataka zaključuje o učinkovitosti pojedine doze.

Postoje različite preporuke za primjenu sljedeće doze manitola.

Victor i Ropper preporučuju dozu od 1 g/kg/tm, a pola početne doze treba ponoviti nakon 2-3 sata (135). Biller i Bruno primjenjuju manitol u bolus dozi od 1 g/kg/tm, doza od 0,25 do 0,5 g/kg/tm se može ponavljati svakih 6 do 8 sati (121).

Prema Paczynskom i suradnicima manitol u dozi od 0,25 do 1,25 g/kg/tm primijenjen intravenskom bolus injekcijom obično snizi intrakranijski tlak. Ponovljena se doza smije primijeniti svakih 6 sati i treba biti usmjerena prema ciljanoj osmolarnosti od 320 mOsm/L (1). Ovaj terapijski cilj se bazira na ograničenom broju podataka . Više vrijednosti osmolarnosti su moguće ako bolesnik nije u volumnoj depleciji (105).

U studiji Sakowitz-a i suradnika povišeni intrakranijski tlak (>20 mmHg) liječi se intermitentnom primjenom bolusa manitola (0,3-0,5 g/kg/tm) 4-8 puta dnevno toliko dugo dok serumska osmolarnost ostaje ispod 320 mosm/L (15).

Izravno mjerenje intrakranijskog tlaka nije uvijek moguće, a naročito je otežano u razdoblju ranog zbrinjavanja bolesnika s ozljedom mozga. U tom je razdoblju rizik smanjenja moždanog perfuzijskog tlaka najveći. U ovakvim je situacijama transkranijski dopler predložen kao zamjenski neurološki monitoring. Transkranijski je dopler općeprihvaćena, jednostavna, neinvazivna metoda procjene hemodinamskih promjena u traumatskoj ozljedi mozga. Primjenjiv je uz krevet bolesnika i u sve je široj primjeni u jedinicama intenzivnog liječenja i na hitnim neurokirurškim i neurološkim prijmovima. Napravljena su brojna istraživanja primjene ove metode u praćenju bolesnika s teškom traumatskom ozljedom mozga. Ovom studijom je dokazana mogućnost praćenja učinaka osmotske terapije TKD-om u liječenju traumatske ozljede mozga od trenutka prijma pa sve do prijma u jedinicu

intenzivnog liječenja.

Transkranijski dopler može pomoći u brojnim segmentima neurokirurškog intenzivnog liječenja te njegovu primjenu treba popularizirati i uvoditi u sve širu rutinsku primjenu. Potrebna su daljnja istraživanja radi utvrđivanja stvarnog mjesta manitola u preživljavanju teških neurokirurških bolesnika.

7. ZAKLJUČCI

1. Svaka od primijenjenih doza manitola (0,3, 0,6, 1 g/kg/tm) izazvala je hemodinamske promjene u moždanoj cirkulaciji (sniženje IP, povećanje FV-min, FV-mean, FV-max) koje su lako uočljive transkranijskim doplerom.

2. Doza 0,3 g/kg/tm manitola maksimalno djelovanje ima jedan sat nakon primjene, a dostignute vrijednosti hemodinamskih promjena su niže od vrijednosti dobivenih s dozama 0,6 i 1 g/kg/tm. Doza 0,6 g/kg/tm maksimalno djelovanje ima neposredno nakon primjene kada su dostignute vrijednosti veće od doze 0,3 g/kg/tm, a manje od doze 1 g/kg/tm. Doza 1 g/kg/tm ima maksimalno djelovanje neposredno nakon primjene kada su dostignute vrijednosti veće nego s dozama 0,3 i 0,6 g/kg/tm.

3. Za dužinu djelovanja manitola držalo se vrijeme u kojem je značajno snižen IP te značajno povećani FV-min i FV-mean u odnosu na početne vrijednosti.
Dužina djelovanja doze 0,3 g/kg/tm iznosi oko dva sata. Djelovanje doze 0,6 g/kg/tm održavalo se tri sata nakon primjene, a vjerojatno još i duže s obzirom da je razlika praćenih vrijednosti nakon tri sata statistički značajna u odnosu na početnu. Dužina djelovanja doze 1 g/kg/tm prema dobivenim vrijednostima IP i FV-min je oko dva sata, a prema vrijednostima FV-mean jedan sat.

4. Doza manitola od 0,6 g/kg/tm je najučinkovitija. Nastup djelovanja je brz, maksimalni učinak se vidi neposredno nakon primjene. Popravlja sve pokazatelje poremećene moždane hemodinamike (smanjuje IP, povećava FV-min i FV-mean) duže od tri sata.

5. Doza manitola 0,3 g/kg/tm zadovoljava potrebe umjerene, sporije osmoterapije koja se može češće primjenjivati (svakih 4-6 sati). Djelovanje doze 0,6 g/kg/tm održava se između tri i četiri sata nakon primjene. Razmak među pojedinim dozama ne bi smio biti manji od 6-8 sati uz stalni nadzor osmolarnosti u krvi. Primjenu treba usmjeriti prema pacijentima koji imaju značajne poremećaje moždane hemodinamike (IP >1,4, FV-min < 20 cm/sek,

FV-mean < 30 cm/sek). Dozu 1 g/kg/tm opravdano je primijeniti za potrebe brzog i snažnog djelovanja na teški edem mozga, prijeteću hernijaciju mozga i kraće čekanje na operacijski zahvat zbog formiranja intrakranijskog hematoma. Ukoliko je potrebna slijedeća doza ona mora biti niža (0,3 do 0,6 g/kg/tm).

6. Transkranijskim doplerom se mogu neinvazivno pratiti promjene moždanog perfuzijskog tlaka nakon primjene različitih doza manitola uporabom formule:
nCPP= MeanAP x (FV-min / FV-mean) + 14. U bolesnika koji su primali 0,3 g/kg/tm manitola dolazi do značajnog porasta nCPP neposredno nakon primjene, jedan i dva sata nakon primjene. Niti u jednom razdoblju praćenja nije dostignuta vrijednost nCPP od 60 mmHg što se drži za ciljanu vrijednost neurokirurškog intenzivnog liječenja.
Doza 0,6 g/kg/tm pokazuje najduži povoljan učinak na moždani pefuzijski tlak od oko tri sata. Neposredno nakon primjene i jedan sat nakon primjene dostignuta je ciljana vrijednost od 60 mmHg. U bolesnika koji su primali 1 g/kg/tm ciljana vrijednost od 60 mmHg dostignuta je neposredno nakon i jedan sat nakon primjene. Tri sata nakon primjene manitola bolesnici koji su primali 1 g/kg/tm imaju nižu vrijednost nCPP od onih koji su primali
0,6 g/kg/tm.

7. Izravno mjerenje intrakranijskog tlaka nije uvijek moguće, a naročito je otežano u razdoblju ranog zbrinjavanja bolesnika s ozljedom mozga. U ovakvim situacijama TKD može kao zamjenski neurološki monitoring pomoći u primjeni rane ciljane terapije manitolom.

8. SAŽETAK

Studija je provedena u Jedinici intenzivnog liječenja Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC Split od kolovoza 2008. god. do travnja 2010. god. Transkranijskim doplerom praćene su hemodinamske promjene koje nastaju nakon primjene različitih doza manitola (0,3, 0,6, 1 g/kg/tm) u traumatskoj ozljedi mozga. Svaka je skupina imala po 20 bolesnika. U studiju su bili uključeni bolesnici (GCS ≤ 8) kojima je MSCT-om dokazana

difuzna traumatska ozljeda mozga III. i IV. stupnja po Marshallovoj klasifikaciji, te bolesnici kojima su TKD-om izmjerene vrijednosti IP > 1,4 i FV-min < 20 cm/sek. Od hemodinamskih parametara praćeni su i analizirani IP, FV-min, FV-mean, FV-max. Iz dobivenih TKD vrijednosti, iz formule nCPP=Mean AP x (FV-min / FV-mean) + 14 mmHg računao se moždani perfuzijski tlak.

Izravno mjerenje intrakranijskog tlaka nije uvijek moguće, a naročito je problematično razdoblje ranog zbrinjavanja bolesnika s ozljedom mozga. U tom je razdoblju rizik smanjenja moždanoga perfuzijskog tlaka najveći. U ovakvim je situacijama transkranijski dopler predložen kao zamjenski neurološki monitoring. Transkranijski je dopler neinvazivna i lako dostupna metoda praćenja moždane hemodinamike. U traumatskoj ozljedi mozga rano dijagnosticiranje stanja poremećene moždane hemodinamike transkranijskim doplerom dovodi do primjene rane ciljane terapije. Osmoterapija manitolom jedna je od najprimjenjivanijih metoda liječenja edema mozga. Transkranijskim doplerom može se pratiti učinak različitih doza manitola na moždanu hemodinamiku i trajanje djelovanja pojedine doze. Na temelju dobivenih rezultata može se odrediti razamak među pojedinim dozama. Doza manitola od 0,3 g/kg/tm djeluje sporije od većih doza, maksimalno se djelovanje vidi jedan sat nakon primjene, dužina djelovanja iznosi oko dva sata, a dostignute su vrijednosti niže od vrijednosti 0,6 i 1 g/kg/tm. Doza 0,3 gr/kg/tm zadovoljava potrebe umjerene, sporije

osmoterapije koja se može češće primjenjivati (svakih 4 - 6 sati).

Doza 0,6 g/kg/tm manitola svoje učinke izaziva brzo, maksimalni se učinak vidi neposredno nakon primjene, dostignute su vrijednosti veće nego kod doze 0,3 g/kg/tm, a manje nego kod doze 1 g/kg/tm. Djelovanje ove doze održava se i tri sata nakon primjene. Zbog mogućnosti veće dehidracije i mogućih osmotskih poremećaja razmak među pojedinim dozama ne smije biti manji od 8 sati uz stalni nadzor osmolarnosti u krvi. Primjenu treba usmjeriti prema pacijentima koji imaju značajno poremećenu moždanu hemodinamiku
(P I > 1,4, FV-min < 20 cm/sek, a FV-mean < 30 cm/sek).

Doza manitola od 1 g/kg/tm djeluje brzo, maksimalno se djelovanje vidi neposredno nakon primjene, a dostignute su vrijednosti veće nego u skupinama 0,3 i 0,6 g/kg/tm.

FV-mean je povećana samo do jedan sat od primjene, a FV-min dva sata. IP je smanjen dva sata. Ovu je dozu opravdano primijeniti za potrebe brzog i snažnog djelovanja na teški edem mozga, prijeteću hernijaciju mozga i kraće čekanje na operacijski zahvat.

Doza je manitola od 0,6 g/kg/tm najučinkovitija. Nastup je djelovanja brz, maksimalni se učinak vidi neposredno nakon primjene. Popravlja sve pokazatelje poremećene moždane hemodinamike (smanjuje IP, povećava FV-min i FV-mean). Smanjenje FV-min najosjetljiviji je pokazatelj porasta otpora cirkulaciji. Ova doza manitola značajno povećava FV-min u trajanju od oko tri sata. Transkranijskim doplerom može se utvrditi stanje sniženoga moždanoga perfuzijskog tlaka. Mogu se uočiti promjene moždanoga perfuzijskog tlaka nakon primjene različitih doza manitola. Doza 0,6 g/kg/tm manitola pokazuje najduži povoljan učinak na nCPP.

Primjenu transkranijskog doplera treba popularizirati i uvoditi u sve širu rutinsku primjenu.

9. SUMMARY

This study was conducted at the Intensive Care Unit of Department of Anesthesia and Intensive Care in University Hospital Split, from August 2008 to April 2010. Transcranial Doppler ultrasonography was used to monitor hemodynamic effects of different mannitol doses (0.3, 0.6 and 1 g/kg) in traumatic brain injury. Each group counted 20 patients. The study included patients with Glasgow Coma Score GCS ≤ 8, who were diagnosed diffused traumatic brain injury of III and IV grade according to Marshall classification, using multislice computed tomography (MSCT) as well as patients with pathological TCD ultrasonography values (IP > 1.4 and FV-min < 20 cm/sec). PI, FV-min, FV-mean and FV-max were monitored and analyzed. Based on TCD ultrasonography values, using formula nCPP = Mean AP x (FV-min / FV-mean) + 14 mmHg, cerebral perfusion pressure was determined. Direct measurement of ICP is not always possible, and early patient management is particularly problematic. During this period, the risk of decreasing CPP is extremely high. Regarding these circumstances, TCD ultrasonography is suggested as an alternative to neurological monitoring. TCD ultrasonography is a non-invasive and easily available method for cerebral monitoring. In TBI, timely diagnosed states of cerebral hemodynamic disorders by TCD ultrasonography lead to early targeted therapy. Mannitol osmotic therapy represents one of the most applicable methods for brain edema treatment. TCD ultrasonography can be used to monitor the effects of various doses of mannitol on brain hemodynamic and duration of the action of a single dose. On the basis of the obtained results, next dosage administration can be determined.

Mannitol dose of 0.3 g/kg induces slow activity in relation to higher doses, its maximal effect is evident one hour after administration, the duration of the action of mannitol lasts approximately two hours and the attained values are lower in relation to mannitol doses of 0.6 and 1 g/kg. Mannitol dose of 0.3 g/kg fulfill needs for moderate and slow infusion, which can

be more frequently used (every 4-6 hours).

The action of mannitol dose of 0.6 g/kg is rapid, its maximal effect is evident immediately after administration, the attained values are higher in relation to doses of 0.3 and lower than 1 g/kg. The effect of 0.6 g/kg mannitol dose maintains for even three hours after administration. Due to potential significant dehydration and osmotic disorders, the dosage should not be administered at intervals less than 8 hours, with constant monitoring of patient blood osmolarity. Patients with significant disorders of cerebral hemodynamic (PI > 1.4, FV-min < 20 cm/sec, and FV-mean < 30 cm/sec) should be treated with the abovementioned dose of mannitol.

The action of mannitol dose of 1 g/kg is rapid, its maximal effect is evident immediately after administration, and the attained values are higher in relation to doses of 0.3 and 0.6 g/kg. FV-mean is increased only one hour after mannitol administration, while FV-min is increased for two hours**.** IP is decreased for two hours. It is reasonable to administer this mannitol dose with the aim of rapid and powerful treatment of severe intracranial hematoma, threatening brain herniation and short waiting time for surgery.

Mannitol dose of 0.6 g/kg shows the most powerful effects. Rapid onset of maximum mannitol effect is evident immediately after administration. All parameters of the abnormal cerebral hemodynamic (decreasing IP, increasing FV-min and FV-mean) are improved. The decreased FV-min is the most sensitive indicator of the increased resistance to cerebral circulation. This mannitol dosage significantly increases FV-min during approximately three hours.

TCD ultrasonography can determine the state of decreased noninvasive-CPP. Furthermore, after administration of different mannitol doses variations of noninvasive-CPP can be noted. Mannitol dose of 0.6 g/kg shows long-lasting preferable impact on noninvasive-CPP.

The use of TCD method should be popularized and implemented into routine procedures.

10. POPIS LITERATURE

1. Paczynski RP. Osmoterapy . Basic concepts and controversies. Crit Care Clin 1997; 13: 105-129.
2. Brain Trauma Foundation: American Association of Neurological Surgeons, Joint Section on Neurotrauma and Critical Care: recomendations for the administration of mannitol in head trauma. J Neurotrauma 2007; 24: S14-S20.
3. Gosling RG, King DH. Arterial assessment by Doppler-shift ultrasound. Proc R Soc Med 1974; 67(6 Pt 1): 447-449.
4. Gosling RG, King DH. Ultrasound angiology. U: Marcus AW, Adamson L, urednici. Arteries and veins. Edinburgh: Churchil Livingstone, 1975; 61-98.
5. Rasulo FA, De Peri E, Lavinio A. Transcranial Doppler ultrasonography in intensive care. Eur J Anaesthesiol Suppl 2008: 42; 167-173.
6. Czosnyka M, Matta BF, Smielewski P, Kirkpatrick PJ, Pickard JD. Cerebral perfusion pressure in head-injured patients: a noninvasive assesment using transcranial Doppler ultrasonography. J Neurosurg 1998; 88: 802-8.
7. Aaslid R, Lundar T, Lindegaard KF, Nornes H. Estimation of cerebral perfusion pressure from arterial blood pressure and transcranial Doppler recordings. U: Miller J, Teasdale GM, Rowan J, Galbraith SL, Mendelow A, urednici. Intracranial Pressure IV. Berlin: Springer-Verlag, 1986; 226-9.
8. Romner B, Bellner J, Kongstad P, Sjoholm H. Elevated transcranial Doppler flow velocities after seveer head injury: cerebral vasospasm or hyperemia? J Neurosurg 1996: 85(1): 90-97.
9. McQuire JC, Sutcliffe MB, Coats TJ. Early changes in middle cerebral artery blood flow velocity after head injury. J Neurosurg 1998; 89: 526-532.)

10. Thaller N. Anatomska i funkcionalna organizacija moždanog krvotoka. U: Demarin V i sur. Moždani krvotok-klinički pristup. Zagreb: Naprijed, 1994; 1-10.
11. Šćap M. Anestezija za neurokirurške operacije. U: Biondić-Stipanić M, Majerić-Kogler V urednice. Poslijediplomsko usavršavanje iz anesteziologije-peti tečaj. Zagreb: Regionalni FEEA centar Hrvatske i Graphis, 2007;49-79.
12. Bekavac I, Kovač Z. Poremećaji moždanih funkcija. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i sur. Patofiziologija, 6. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2005; 1075-1101.
13. Zemke D, Smith JL, Reeves MJ, Majid, A. Ischemia and ischaemic tolerance in the brain: an overview. Neurotoxicology 2004; 25: 895-904.
14. White H, Venkatesh B. Cerebral perfusion pressure in neurotrauma: a review. Anesth Analg 2008; 107(3): 979-988.
15. Sakowitz OW, Stover JF, Sarrafzadeh AS, Unterberg AW, Kiening KL. Effects of Mannitol Bolus Administration on Intracranial Pressure, Cerebral Extracellular Metabolites and Tissue Oxygenation in Severely Head-Injured Patients. J Trauma 2007; 2: 292-298.
16. Chesnut R, Marshall L, Klauber M i sur. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. J Trauma 1993; 34: 216-222.
17. Nortje J, Menon DK. Traumatic brain injury physiology, mechanism, and outcome. Curr Opin Neurol 2004; 17(6): 711-718.
18. Dutton RP, McCunn M. Traumatic brain injury. Curr Opin Crit Care 2003; 9(6): 503-509.
19. Werner C, Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. Br J Anaesth 2007; 99(1): 4- 9.
20. Tang ME, Lobel DA. Severe Traumatic Brain Injury: Maximizing Outcomes. Mt Sinai J Med 2009; 76: 119-128.

21. Unterberg AW, Stover J, Kress B, Kiening KL. Edema and brain trauma. Neuroscience 2004; 129: 1021-1029.

22. Klatzo I. Presidental adress. Neuropatological aspects of brain edema. J Neuropatholog Exp Neurol 1967; 26: 1-14.

23. Klatzo I. Pathophysiological aspects of brain edema. Acta Neuropathol 1987; 72(3): 236-239.

24. Fishman RA. Brain edema. N Engl J Med 1975; 293: 706-711.

25. Katayama Y, Kawamata T. Edema fluid accumulation within necrotic brain tissue as a cause of the mass effect of cerebral contusion in head trauma patients. Acta Neurochir Suppl 2003; 86: 323-327.

26. Harukuni I, Kirsch JR, Bhardwaj A. Cerebral resuscitation: role of osmotherapy. J Anesth 2002; 16: 229-237.

27. Pappius HM. Fundamental aspects of brain edema. U: Vinken PJ, Bruyn GW, urednici. Hand-book of clinical neurology, part I: Tumors of the brain and skull, Vol 16. New York: North Holland Publishing company, 1974; 167-185.

28. Citerio G, Andrews PJ. Intracranial presssure: Part two: Clinical applications and technology. Intensive Care Med 2004; 30: 1882-1885.

29. Betz AL, Iannotti F, Hoff JT. Brain edema: a classification based on blood-brain barrier integrity. Cerebrovasc Brain Metab Rev 1989; 1: 133-154.

30. Rosenberg GA. Brain edema and disorders of cerebrospinal fluid circulation. U: Bradley EG, Daroff RB, Ferichel GM, Marsden CD, urednici. Neurology in clinical practice. Vol 2. 3 izdanje. Boston: Butterworth Heinmann, 2000; 2: 1545-1559.

31. Amara SG, Fontana AC. Excitatory amino acid transporters: keepin up with glutamate. Neurochem Int 2002; 41: 313-318.

32. Jha SK. Cerebral Edema and its Management. MJAFI 2003; 59: 326-331.

33. Hemphillk JC, Beal MF, Gress DR. Critical care in neurology. U: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, urednici. Harisons, Principles of Internal Medicine, 15 izdanje. New York: Mc Graw Hill, 2001; 2491-2498.
34. Gegelashvili G, Schousboe A. High affinity glutamate transporters: regulation of expression and activity. Mol Pharmacol 1997; 52: 6-15.
35. Fishman RA. Cerebrospinal fluid in diseases of the nervous system. 2 izdanje. Philadelphia: WB Saunders Co, 1992; 5.
36. Katayama Y, Kawamata T. Edema fluid accumulation within necrotis brain tissue as a cause of the mass effect of cerebral contusion in head trauma patients. Acta Neurochir Suppl 2003; 86: 323-327.
37. Stroop R, Thomale UW, Pauser S i sur. Magnetic resonance imaging studies with cluster algorithm for characterization of brain edema after „controlled cortical impact injury“ (CCII). Acta Neurochir Suppl (Wien) 1998; 71: 303-305.
38. Marmarou A, Fatouros PP, Barzo P i sur. Contribution of edema and cerebral blood volume to traumatic brain swelling in head-injured patients. J Neurosurg 2000; 93: 183-193.
39. Andrews P, Citerio G. Intracranial pressure. Part one: Historical overview and basic concepts. Intensive Care Med 2004; 30: 1730-1733.
40. Maset AL, Marmarou A, Ward JD i sur. Pressure-volume index in head injury. J Neurosurg 1987; 67: 832-840.
41. Pollay M. Blood-Brain Barrier, Cerebral Edema. U: Wilkins RH, Rengachary SS, urednici. Neurosurgery. 2 izdanje. New York: Mc Graw Hill Book Co., 1996; 335-44.
42. Victor M, Ropper AH. Disturbances of cerebrospinal fluid and its circulation. U: Adams RD, Victor M, Ropper AH, urednici. Principles of Neurology. 7 izdanje. New York: Mc Graw Hill, 2001; 655-75.

43. Czosnyka M, Pickard JD. Monitoring and interpretation of intracranial pressure. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75: 813-821.

44. Czosnyka M, Hutchinson PJ, Balestreri M, Hiler M, Smielewski P, Pickard JD. Moonitoring and interpretation of intracranial pressure after head injury. Acta Neurochir Suppl 2006; 96: 114-118.

45. Lundberg N. Continuos recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. Acta Psychiatr Scand Suppl 1960; 36: 149.

46. Lundberg N, Troupp H, Lorin H. Continuos recording of the ventricular fluid pressure in patients with severe acute traumatic brain injury. J Neurosurg 1965; 22: 581-590.

47. Albeck MJ, Borgesen SE, Gjerris F, Schmidt JF, Sorensen PS. Intracranial pressure and cerebrospinal fluid outflow conductance in healthy subjects. J Neurosurg 1991; 74: 597-600.

48. Chapman PH, Cosman ER, Arnold MA. The relation between ventricular fluid pressure and body position in normal subjects and subjects with shunts, a telemetric study. Neurosurgery 1990; 26: 181-189.

49. Dasic D, Hanna SJ, Bojanic S, Kerr RS. External ventricular drain infection: the effect of a strict protocol on infection rates and a review of the literature. Br J Neurosurg 2006; 20(5): 296-300.

50. Aucoin PJ, Kotilainen HR, Gantz NM, Davidson R, Kellog P, Stone B. Intracranial pressure monitors. Epidemiologic study of risk factors and infections. Am J Med 1986; 80: 369-376.

51. Mayhall CG, Archer NH, Lamb VA i suradnici. Ventriculostomy-related infections. A prospective epidemiologic study. N Engl J Med 1984; 310: 553-559.

52. Lescot T, Abdennour L, Boch AL, Puybasset L. Treatment of intracranial hypertension. Curr Opin Crit Care 2008; 14: 129-134.

53. Raabe A, Totzauer R, Meyer O, Stockel R, Hohrein D, Schoche J. Reliability of epidural pressure measurements in clinical practice: behavior of three modern sensors during simultaneous ipsilateral intraventricular or intraparenchymal pressure measurements. Neurosurgery 1998; 43(2): 306-311.

54. Bullock RM, Chesnut RM, CliftonGL, Ghajar J, Marion DW. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. J Neurotrauma 2000; 17: 451-554.

55. Koskinen LO, Olivecrona M. Clinical experience with the intraparenchymal intracranial pressure monitoring Codman MicoSensor system. Neurosurgery 2005; 56(4): 693-698.

56. Mauritz W, Steltzer H, Bauer P, Dolanski-Aghamanoukjan L, Metnitz P. Monitoring of intracranial pressure in patients with severe traumatic brain injury: an Australian prospective multicenter study. Intensive Care Med 2008; 34: 1208-1215.

57. Brkljačić B. Dopler krvnih žila. Zagreb: Medicinska naklada, 2000; 104-107.

58. Reid J, Spencer MP. Ultrasonic Doppler technique for imaging blood vessels. Science 1972; 176: 1235-1236.

59. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. J Neurosurg 1982; 57: 769-774.

60. Aaslid R. The Doppler principle applied to measurement of blood flow velocities in cerebral arteries. U: Aaslid R, urednik. The Doppler principle applied to measurement of blood flow velocities in cerebral arteries. Vienna: Springer, 1986; 22-38.

61. White H, Venkatesh B. Application of transcranial Doppler in the ICU: a review. Intensive Care Med 2006; 32: 981-994.

62. Marinoni M, Ginanneschi A, Forleo P, Amaducci L. Technical limits in transcranial Doppler recordings: inadequate acoustic windows. Ultrasound Med Biol 1997; 23(8): 1275-1277.

63. Moppett IK, Mahajan RP. Transcranial Doppler ultrasonography in anaesthesia and intensive care. Br J Anaesth 2004; 93(5): 710-724.

64. Itoh T, Matsumoto M, Handa N i sur. Rate of succesful recording of blood flow signals in the middle cerebral artery using transcranial Doppler sonography. Stroke 1993; 24: 1192-1195.

65. Wijnhound AD, Franckena M, van der Lugt A, Koudstaal PJ, Dippel ED. Inadequate acoustical temporal bone window in patients with a transient ischemic attack or minor stroke: role of skull thickness and bone density. Ultrasound Med Biol 2008; 34(6): 923-929.

66. Jarquin-Valdivia AA, McCartney J, Palestrant D, Johnston SC, Gress D. The thickness of the temporal squama and its implication for transcranial sonography. J Neuroimaging 2004; 14(2): 139-142.

67. Cullinane M, Markus HS. Evaluation of a 1 MHz transducer for transcranial Doppler ultrasound including embolic signal detection. Ultrasound Med Biol 2001; 27: 795-800.

68. Ringelstein EB, Kahlscheuer B, Niggemeyer E, Otis SM. Transcranial Doppler sonography: anatomical landmarks and normal velocity values. Ultrasound Med Biol 1990; 16(8): 745-761.

69. Demarin V, Lovrenčić-Huzjan A. Neurosonologija i neurovaskularna mreža (transkranijski dopler). U: Demarin V. Znanstvene osnove teleneurologije-telestroke model. Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti-razred za medicinske znanosti, Zagreb, 2004; 56-68.

70. Alexandrov V, Demarin V. Insonation techniques and diagnostic criteria for transcranial doppler sonography. Acta Clin Croat 1999; 38: 97-108.

71. Ract C, Le Moigno S, Bruder N, Vigue B. Transcranial Doppler ultrasound goal-directed therapy for the early management of severe traumatic brain injury. Intensive Care Med 2007; 27(1): 123-125.

72. Czosnyka M. Pulsatility index. J Neurosurg 2001; 94(4): 685-686.

73. Bellner J, Romner B, Reinstrup P, Kristiansson KA, Ryding E, Brandt L. Transcranial Doppler sonography pulsatility index (PI) reflects intracranial pressure (ICP). Surg Neurol 2004; 62(1): 45-51.

74. Homburg AM, Jakobsen M, Enevoldsen E. Transcranial Doppler readings in raised intracranial pressure. Acta Neurol Scand 1993; 87: 488- 493.

75. Schmidt B, Czosnyka M, Klingelhofer J. Clinical application of a non-invansive ICP monitoring method. Eur J Ultrasound 2002; 16: 37-45.

76. 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- 219.

77. Gura M, Elmacai I, Sari R, Coskun N. Correlation of pulsatility index with intracranial pressure in traumatic brain injury. Turk Neurosurg 2011; 21 (2) 210-215.

78. Chan KH, Miller JD, Dearden NM, Andrews PJ, Midgley S. 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(1): 55-61.

79. Brauer P, Kochs E, Werner C i sur. Correlation of transcranial Doppler sonography mean flow velocity with cerebral blood flow in patients with intracranial pathology. J Neurosurg Anesthesiol 1998; 10: 80-85.

80. Giller CA, Bowman G, Dyer H, Mootz L, Krippner W. Cerebral arterial diametar during changes in blood pressure and carbon dioxide during craniotomy. Neurosurgery 1993; 32: 737-741.

81. Serrador JM, Picot PA, Rutt BK, Shoemaker JK, Bondar RL. MRI measures of middle cerebral artery diameter in conscious human during simulated orthostasis. Stroke 2000; 31: 1672-1678.

82. Schreiber SJ, Gottschalk S, Weih M, Villringer A, Valdueza JM. 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(7): 1207-1211.

83. Schmidt EA, Czosnyka M, Gooskens I i sur. Preliminary experience of the estimation of cerebral perfusion pressure using transcranial Doppler ultrasonography. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 70: 198-204.

84. Schmidt EA, Czosnyka M, Matta BF, Gooskens I, Piechnik S, Pickard JD. Non-invasive cerebral perfusion pressure (nCPP): evaluation of the monitoring methodology in head injured patients. Acta Neurochir Suppl 2000; 76: 451-452.

85. Belfort MA, Tooke-Miller C, Varner M i sur. Evaluation of a noninvasive transcranial Doppler and blood pressure-based method for the assesment of cerebral prefusion pressure in pregnant women. Hypertens Pregnancy 2000; 19(3): 331-340.

86. Edouard AR, Vanhille E, Le Moigno S, Benhamou D, Mazoit JX. Non-invasive assesment of cerebral perfusion pressure in brain injured patients with moderate intracranial hypertension. Br J Anaesth 2005; 94(2): 216-221.

87. Compton JS, Teddy PJ. Cerebral arterial vasospasm following severe head injury: a transcranial Doppler study. Br J Neurosurg 1987; 1: 435-439.

88. Weber M, Grolimund P, Seiler RW. Evaluation of posttraumatic cerebral blood flow velocities by transcranial Doppler ultrasonography. Neurosurgery 1990; 27(1): 106-112.

89. Martin NA, Patwardhan RV, Alexander MJ i sur. Characterization of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma: hypoperfusion, hyperemia and vasospasm. J Neurosurg 1997; 87(1): 9-19.

90. Moppet IK, Mahajan RP. Transcranial Doppler ultrasonography in anaesthesia and intensive care. Br J Anaesth 2004; 93: 710-724.

91. Lindegaard KF, Nornes H, Baakke SJ, Sorteberg W, Nakstad P. Cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage investigated by means of transcranial Doppler ultrasound. Acta Neurochir Suppl (Wien) 1988.42; 81-84.

92. Lindegaard KF. The role of transcranial Doppler in the management of patients with subarachnoid haemorrhage- a review. Acta Neurochir Suppl 1999; 72: 59-71.

93. Martin NA, Doberstein C, Zane C, Caron MJ, Thomas K, Becker DP. Posttraumatic cerebral arterial spasm: transcranial Doppler ultrasound, cerebral blood flow and angiographic findings. J Neurosurg 1992; 77(4): 575-583.

94. Weber M, Grolimund P, Seiler RW. Evaluation of posttraumatic cerebral blood flow velocities by transcranial Doppler ultrasonography. Neurosurgery 1990; 27: 106-112.

95. Bor-Seng-Shu E, Teixeira MJ, Hirsch R, De Andrade AF, Marino R Jr. Transcranial Doppler sonography in two patients who underwent decompressive craniectomy for traumatic brain swelling: report of two cases. Arq Neuropsiquiatr 2004; 62(3-A): 715-721.

96. Bal KO, Deepak KJ, Shashank SK, Vir SM. Trans-cranial Doppler in severe head injury: Evaluation of pattern of changes in cerebral blood flow velocity and its impact on outcome. Surgical Neurology 2005; 64: 174-179.

97. Chan KH, Miller JD, Dearden NM. Intracranial blood flow velocity after head injury: relationship to severity of injury, time, neurological status and outcome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992; 55: 787-791.

98. van Santbrink H, Schouten JW, Steyerberg EW, Avezaat CJ, Maas AI. Serial transcranial Doppler measurements in traumatic brain injury with special focus on the early posttraumatic period. Acta Neurochir (Wien) 2002; 144: 1141-1149.

99. Tazarourte K, Atchabahian, Tourtier JP i sur. Pre-hospital transcranial Doppler in seveer traumatic brain injury: a pilot study. Acta Anaesthesiol Scand 2011; 55(4): 422-428.

100. Kirkpatrick PJ, Chan KH. Transcranial Doppler. U Reilly P, Bullock MR, urednici. Head injury. London: Chapman and Hill, 1997; 243-259.

101. Jaffres P, Brun J, Declety P i sur. Transcranial Doppler to detect on admission patients at risk for neurological deterioration following mild and moderate brain trauma. Intensive Care Med 2005; 31(6): 785-790.

102. Marshall LF, Bowers-Marshall S, Klauber MR, van Berkum Clark M i sur. A new classification of head injury based on computerized tomography. J Neurosurg 1991; 75 (suppl): S14-S20.

103. Maas A, Hukkelhoven C, Marshall LF, Steyberg EW. Prediction of outcome in traumatic brain injury with computed tomographic characteristics: A comparison between the computed tomographic classification and combinations of computed tomographic predictors. Neurosurgery 2005; 57(6): 1173-1182.

104. Sorani MD, Manley GT: Dose- response relationship of mannitol and intracranial pressure: a metaanalysis. J Neurosurg 2008; 108(1): 80-87.

105. Diringer MN, Zazulia AR. Osmotic therapy. Fact and Fiction. Neurocrit Care 2004; 1: 219-233.

106. Harukuni I, Jeffrey RK, Bhardway A. Cerebral resuscitation: role of osmotherapy. J Anesth 2002; 16: 229-237.

107. Wise B, Chater B. The value of hypertonic mannitol solutions in decreasing brain mass and lowering cerebrospinal-fluid pressure. J Neurosurg 1963; 19: 1038-1043.

108. Schrot RJ, Muizelaar PJ. Mannitol in acute traumatic brain injury. Lancet 2002; 359 (9318): 1633-1634.

109. Dennis Lj, Mayer SA. Diagnosis and management of increased intracranial pressure. Neurol India 2001; 49: 1:S37-50.

110. Jafar JJ, Johns LM, Mullan SF. The effect of mannitol on cerebral blood flow. J Neurosurg 1986; 64:754.

111. Bhardwaj A. Osmotherapy in neurocritical care. Curr Neurol Neurosci Rep 2007; 7(6): 513-521.

112. Cserr H, De Pasquale M, Patlak C. Regulation of brain water and electrolytes during acute hyperosmolarity in rats. Am J Physiol 1987; 253(3Pt2): F522-529.

113. Rosenberg G, Barett J, Estrada E, Brayer J, Kyner WT. Selective effect of mannitol induced hyperosmolality on brain interstitial fluid and water content in white matter. Metab Brain Dis 1988; 3(3): 217-227.

114. Rapaport SI: Osmotic opening of the blood – brain barrier:principles,mechanism and therapeutic applications. Cell Mol Neurobiol 2000; 20(2): 217-230.

115. Rudehill A, Gordon E, Ohman G, Lindqvist C, Andersson P. Pharmacokinetics and effects of mannitol on hemodynamics, blood and cerebrospinal fluid electrolytes, and osmolality during intracranial surgery. J Neurosurg Anesthesiol 1993; 5: 4-12.

116. Muizelaar JP, Wei EP, Kontos HA, Becker DP: Mannitol causes compensatory cerebral vasoconstriction and vasodilatation in response to blood viscosity changes. J Neurosurg 1983; 59: 822-828.

117. Davis M, Lucatorto M. Mannitol revisited. J Neurosci Nurs 1994; 26(3): 170-174.

118. Rosenblum W. Effects of free radical generation on mouse pial arterioless: probable role of hydroxyl radicals. Am J Physiol 1983; 245: H139-H142.

119. Lorenzi S, Koedel U, Pfister HW. Mannitol, but not allopurinol, modulates changes incerebral blood flow, intracranial pressure, and brain water content during pneumococcal meningitis in the rat. Crit Care Med 1996; 24(11): 1874-1880.

120. Wise BL, Perkins RK, Stevenson E, Scott KG. Penetration of C14-labelled mannitol from serum into cerebrospinal fluid and brain. Exp Neurol 2002; 10: 264-270.

121. Biller J, Bruno A. Acute ishaemic stroke. U: Johnson RT, Griffin JW, urednici. Curent Therapy in Neurologic Disease: 5 izdanje. St Louis: Mosby, 1997; 191-197.

122. James HE. The effect if intravenous fluid replacement on the response to mannitol in experimental cerebral edema: an analysis of intracranial pressure, serum osmolality, serum electolytes, and brain water content. Acta Neurochir Suppl 2006; 96: 125-129.

123. Kaufmann AM, Cardoso ER. Aggravation of vasogenic cerebral edema by multiple-dose mannitol. J Neurosurg 1992; 77: 584-589.

124. Von Berenberg P, Unterberg A, Schneider GH, Lanksch WR. Treatment of traumatic brain edema by multiple doses of mannitol. Acta Neurochir Suppl (Wien) 1994; 60: 531-533.

125. Polderman KH, van de Kraats G, Dixon JM i sur. Increases in spinal fluid osmolarity induced by mannitol. Crit Care Med 2003; 31: 584.

126. Maioriello AV, Chaljub G, Nauta HJ, Lacroix M. Chemical shift imaging of mannitol in acute cerebral iscahemia. Case report. J Neurosurg 2002; 97: 687-691.

127. Mc Manus ML, Soriano SG. Rebound swelling of astroglial cells exposed to hypertonic mannitol. Anesthesiology 1998; 88: 1586-1591.

128. Chen CH, Toung T, Sapirstein A, Bhardwaj A. Effect of duration of osmotherapy on blood-brain barrier disruption and regional cerebral edema after experimental stroke. J Cereb Blood Flow Metab 2006; 26: 951-958.

129. Bullock R. Mannitol and other diuretics in severe neurotrauma. New Horiz 1995; 3(3): 448-452.

130. Cruz J, Minoja G, Okuchi K, Facco E. Successful use of the new high-dose mannitol treatment in patients with Glasgow Coma Scale scores of 3 and bilateral abnormal pupillary widening: a randomized trial. J Neurosurg 2004; 100(3): 376-383.

131. Cruz J, Minoja G, Okuchi K. Major clinical and physiological benefits of early high doses of mannitol for intraparenchymal temporal lobe hemorrhages with abnormal pupillary widening: a randomized trial. Neurosurgery 2002; 51(3): 628-37; discussion 637-638.

132. Cruz J, Minoja G, Okuchi K. Improving clinical outcomes from acute subdural hematomas with the emergency preoperative administration of high doses of mannitol: a randomized trial. Neurosurgery 2001 ;49(4): 864-871.

133. Wakai A, Roberts I, Schierhout G: Manitol for acute traumatic brain injury. Cochraine Database Syst Rev 4: CD001049: 2005.

134. Marshall LF, Smith RW, Rauscher LA, Shapiro HM. Mannitol dose requirements in brain-injured patients. J Neurosurg 1978; 48(2): 169-172.

135. Victor M, Ropper AH. Cerebrovascular diseases. U: Adams RD, Victor M, Ropper AH, urednici. Principles of Neurology. 7 izdanje. New York: Mc Graw Hill, 2001; 821-924.

136. Raslan A, Bhardwaj A. Medical management of cerebral edema. Neurosurg Focus 2007; 22(5): E1-12.

137. Sorani MD, Morabito D, Rosenthal G, Giacomini KM, Manley GT. Characterizing the dose-response relationship between mannitol and intracranial pressure in traumatic brain injuri patients using a high-frequency physiological data collection system. J Neurotrauma 2008; 25: 291-298.

138. Taranova II, Kokhno VN. Brain edema treatment procedure using continuous controlled infusion of mannitol in neurosurgical patients. Anesteziol Reanimatol 2010; 4: 29-34.

139. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness**.** A practical scale. Lancet 1974; 2: 81-84.

140. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American Multicenter Study. JAMA 1993; 270: 2957-2963.

141. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. „APACHE II: severity of disease classification system“. Crit Care Med 1985; 13: 818-29.

142. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, Sirio CA, Murphy DJ, Lotring T and Damiano A. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. Chest 1991; 100: 1619-1636.

143. Miller JD, Leech P. Effects of mannitol and steroid therapy on intracranial volume-pressure relationship in patients. J Neurosurg 1975; 42: 274-281.

144. James HE, Langfitt TW, Kumar VS, Ghostine SY. Treatment of intracranial hypertension. Analysis of 105 consecutive, continuous recordings of intracranial pressure. Acta Neurochir (Wien) 1977; 36: 189-200.

145. Muizelaar JP, Lutz HA, Becker DP. Effect of mannitol on ICP and CBF and correlation with pressure autoregulation in severly head-injured patients. J Neurosurg 1984; 61: 770-776.

146. Wakai A, Roberts I, Schierhout G. Mannitol for acute traumatic brain injury. Cochrane Database Syst Rev1: CD001049, 2007.

147. Mendelow AD, Teasdale GM, Russell T, Flood J, Patterson J, Murray GD. Effect of mannitol on cerebral blood flow and cerebral perfussion pressure in human head injury. J Neurosurg 1985; 63: 43-48.

148. Kirkpatrick PJ, Smielewski PM, Piechnik S, Pickard JD, Czosnyka M. Early effects of mannitol in patients with head injuries assessed using bedside multimodality monitoring. Neurosurgery 1996; 39(4): 714-721.

149. Lin KC, Chou CH, Chang WL, Ke DS, Kuo JR. The early response of mannitol infusion in traumatic brain injury. Acta Neurol Taiwan 2008; 17 (3): 26-32.

150. Vicenzini E, Ricciardi MC, Zuco C, Sirimarco G, Di Piero V, Lenzi GL. Effects of a single mannitol bolus on cerebral hemodynamics in intracerebral hemorrhage.: a transcranial Doppler study. Cerebrovasc Dis 2011; 32(5): 447-453.

151. Soriano SG, Mc Manus ML, Sullivan LJ, Rockoff MA, Black PM, Burrows FA. Cerebral blood flow velocity after mannitol infussion in children. Can J Anaesth 1996 ; 43(5): 461-466.

152. Li YJ, Qian SY, Wang L, Yin HH. Influence of mannitol on cerebral blood flow of postresuscitation children as detected by transcranial Doppler ultrasound. Zhonghua Er Ke Za Zhi 2005; 43(3): 188-191.

11. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 14. lipnja 1960. god. u Splitu.

God. 1975. završio sam Osnovnu školu u Solinu.

God 1979. postao sam Zdravstveni stručni suradnik fizioterapeutskog smijera u Zdravstvenom obrazovnom centru u Splitu.

God. 1979. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, Medicinski studij u Splitu upisao sam studij medicine.

God. 1986. sam diplomirao. Naslov diplomskog rada je bio „ Frakture skeleta lica“.

God. 1988. položio sam stručni ispit i nakon toga radio u više ambulanti primarne zdravstvene zaštite: Stari Grad na otoku Hvaru, Lastovo, Pučišća, Makarska, Sinj i Split.

God. 1992. započeo sam specijalizaciju iz anesteziologije i reanimatologije.

God. 1996. uspješno sam položio specijalistički ispit.

God. 1992. na Medicinskom fakultetu u Zagrebu upisao sam poslijediplomski studij na kolegiju Klinička farmakologija.

God. 2002. obranio sam magistarski rad s naslovom „Važnost vitamina B_1 u metabolizmu fruktoze u operiranih bolesnika“ na Medicinskom fakultetu sveučilišta u Zagrebu i stekao stupanj magistra znanosti.

God. 2003. izabran sam za mlađeg asistenta na ketedri Medicina u izvanrednim uvjetima Medicinskog fakulteta u Splitu.

God. 2010. prihvaćena mi je tema doktorske disertacije „Praćenje moždane hemodinamike transkranijskim doperom pri primjeni manitola u traumatskoj ozljedi mozga“, na Medicinskom fakultetu u Splitu.

God. 2011. izabran sam za Naslovnog asistenta na katedri Anesteziologija, intenzivno liječenje i reanimatologija Medicinskog fakulteta u Splitu.

Na subspecijalizaciji sam iz Intenzivne medicine od 01. srpnja 2013. god.

Polazio sam nekoliko poslijediplomskih tečajeva stalnog medicinskog usavršavanja (ekstrakranijski i transkranijski dopler, transkranijski dopler u dijagnostici moždanog cirkulacijskog zastoja).

Dragovoljac sam i branitelj Domovinskog rata iz 1991. god.

Oženjen sam otac troje djece, imam dvije unuke, živim u Solinu.

Autor sam četiri poglavlja u knjigama i dva poglavlja u katalozima. Surađivao sam u izradi više znanstvenih radova.

12. DODATAK

1. Glazgovski zbroj kome (raspon 3-15)

	1	2	3	4	5	6
Otvaranje očiju	Nema	Na bol	Na poziv	Spontano		
Najbolji verbalni odgovor	Nema	Nerazumljiv	Neadekvatan	Zbunjen	Orjentiran	
Najbolji motorni odgovor	Nema	Ekstenzija na bol	Fleksija/ dekortikacijska na bol	Fleksija na bol	Lokalizira bol	Slijedi zapovijedi

2. SAPS II (New Simplified Acute Physiology Score)-(raspon 0-163)

Vrsta prijema	**Kronične bolesti**	**Glazgovski zbroj kome**	**Dob**	**Sistolički tlak/ mmHg**
Hitna operacija -8	Ne -0	<6 -26	<40 -0	<70 -13
Planirana operacija -0	Metastatski karcinom -9	6-8 -13	40-59 -7	70-90 -5
Medicinski -6	Hematološki malignitet -10	9-10 -7	60-69 -12	100-199 -2
	AIDS -17	11-13 -5	70-74 -15	>200 -6
		14-15 -0	75-79 -16	
			>=80 -18	

Srčana frekvecija	**Temperatura / ºC**	**Ako je MV ili CPAP (PaO_2/FiO_2/ mmHg)**	**Diureza/ L/24 sata**	**Serumska urea/ mmol/L**
<40 -11	<39 -0	<100 -11	<0,5 -11	<10 -0
40-69 -2	>=39 -3	100-199 -9	0,5-0,99 -4	10-29,9 -6
70-119 -0		>=200 -6	>=1 -0	>=30 -10
120-159 -4				
>=160 -7				

Leukociti/ mm^3	**Kalij/ mmol/L**	**Natrij/ mmol/L**	**Bikarbonati/ mmol/L**	**Bilirubin µmol/L**
<1000 -12	<3 -3	>=145 -1	<15 -6	<68,4 -0
1000-19000 -0	3-4,9 -0	125-144 -0	15-19 -3	68,4-102,5 -4
>=20000 3	>=5 -3	<125 -5	>=20 -0	>102,6 -9

Izračun predviđenog mortaliteta:

Logit = -7,7631 +0,0737 * (SAPS II) +0,9971 * ln ((SAPS II) +1)

Predviđeni mortalitet = $e^{(logit)} / (1 + e^{(logit)})$

3. APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation)-(raspon 0-71)

Rektalna temperatura (°C)		**Srednji arterijski tlak (mmHg)**		**Broj otkucaja srca u minuti**		**Broj udaha u minuti**	
>=41	+4	>=160	+4	>=180	+4	>=50	+4
39-40.9	+3	130-159	+3	140-179	+3	35-49	+3
38.5-38.9	+2	110-129	+2	110-139	+2	25-34	+1
36-38.4	0	70-109	0	70-109	0	12-24	0
34-35.9	+1	50-69	+2	55-69	+2	10-11	+1
32-33.9	+2	<=49	+4	40-54	+3	6-9	+2
30-31.9	+3			<=39	+4	<=5	+4
<=29.9	+4						

Oksigenacija		**Arterijski pH**		**Serumski natrij(mmol/L)**		**Serumski kalij (mmol/L)**	
A-aDO2>=500 i FiO2>=0.5	+4	>=7.7	+4	>=180	+4	>=7	+4
A-aDO2 350-499 i FiO2>=0.5	+3	7.6-7.69	+3	160-179	+3	6.0-6.9	+3
A-aDO2 200-349 i FiO2>=0.5	+2	7.5-7.59	+1	155-159	+2	5.5-5.9	+1
A-aDO2<200 i FiO2>=0,5	0	7.33-7.49	0	150-154	+1	3.5-5.4	0
PaO2>70 i FiO2<0,5	0	7.25-7.32	+2	130-149	0	3.0-3.4	+1
PaO2 61-70 i FiO2 <0,5	+1	7.15-7.24	+3	120-129	+2	2.5-2.9	+2
PaO2 55-60 i FiO2 <0,5	+3	<7.15	+4	111-119	+3	<2.5	+4
PaO2<55 i FiO2 <0,5	+4			<=110	+4		

Serumski kreatinin (mg/dL)		**Hematokrit (%)**		**Leukociti (x10^3/mm^3)**	
>=3.5 i bez akutnog zatajenja bubrega	+4	>=60	+4	>=40	+4
2.0-3.4 i bez akutnog zatajenja bubrega	+3	50-59.9	+2	20-39.9	+2
1.5-1.9 i bez akutnog zatajenja bubrega	+2	46-49.9	+1	15-19.9	+1
0.6-1.4 i bez akutnog zatajenja bubrega	0	30-45.9	0	3-14.9	0
<0.6 i bez akutnog zatajenja bubrega	+2	20-29.9	+2	1-2.9	+2
>=3.5 i akutno zatajenje bubrega	+8	<20	+4	<1	+4
2.0-3.4 i akutno zatajenje bubrega	+6				
1.5-1.9 i akutno zatajenje bubrega	+4				
0.6-1.4 i akutno zatajenje bubrega	0				
<0.6 i akutno zatajenje bubrega	+4				

Serumski bikarbona (mmol/L)-ako nema ABS-a		**Glazgovski zbroj kome**	**Dob (godine)**	
>=52.0	+4	15 – trenutni GCS	>=44	0
41.0-51.9	+3		45-54	+2
32.0-40.9	+1		55-64	+3
22.0-31.9	0		65-74	+5
18.021.9	+2		>=75	+6
15.0-17.9	+3			
<15.0	+4			

Operacijski status	**Zdravstveni status**	**Bodovi**
Neoperirani bolesnik	Kronična insuficijencija organa ili imunikompromitiranost	5
	Bez kronične insuficijencije organa i imunokompetentan	0
Bolesnik nakon hitne operacije	Kronična insuficijencija organa ili imunikompromitiranost	5
	Bez kronične insuficijencije organa i imunokompetentan	0
Bolesnik nakon elektivne operacije	Kronična insuficijencija organa ili imunikompromitiranost	2
	Bez kronične insuficijencije organa i imunokompetentan	0

Izračun predviđenog mortaliteta:

Logit = -3,517+(Apache II) * 0,146

Predviđeni mortalitet = $e^{(logit)} / (1 + e^{(logit))}$

4. APACHE III skor-Vitalni znakovi i laboratorijski poremećaji(najlošije vrijednosti u prva 24 sata)-(raspon 0-299)

Puls (otkucaji/min)		**Srednji arterijski tlak (mmHg)**		**Temperatura (℃)**		**Respiracija (broj udaha/min)**	
<=39	-8	<=39	-23	36-39.9	-0	<=5	-17
40-49	-5	40-59	-15	>=40	-4	6-11	-8
50-99	-0	60-69	-7	35-35.9	-2	12-13	-7
100-109	-1	80-99	-0	34-34.9	-8	14-24	-0
110-119	-5	10-119	-4	33.5-33.9	-13	24-34	-6
120-139	-7	120-129	-7	33-33.4	-16	35-39	-9
140-154	-13	130-139	-9	<=32.9	-20	40-49	-11
>=155	-17	>=140	-10			>=50	-18
PaO2 (mmHg)-neintubirani FiO2<0,5		**A-a DO2-intubirani FiO2<0,5**		**Hematokrit (%)**		**Leukociti (mm^3)**	
<=49	-15	<100	-0	<40.9	-3	<1.0	-19
50-69	-5	100-249	-7	41-49	-0	1-2.9	-5
70-79	-2	250-349	-9	>=50	-3	3-19.9	-0
>=80	-0	350-499	-11			20-24.9	-1
		>=500	-14			>=25	-5
Kreatinin-bez akutnog zatajenja bubrega (µmol/L)		**Kreatinin-akutno zatajenje bubrega (µmol/L)**		**Diureza (cm^3/dan)**		**Serumska urea (mmol/L)**	
<43	-3	0.132	-0	<399	-15	<=5.1	-0
44-132	-0	>=133	-10	400-599	-8	6.2-7.1	-2
133-171	-4			600-899	-7	7.2-14.3	-7
>= 172	-7			900-1499	-5	14.4-28.5	-11
				1500-1999	-4	>=28.6	-12
				2000-3999	-0		
				>=4000	-1		

Natrij (mmol/L)		Albumin (g/L)		Bilirubin(µmol/L)		Glukoza/krv (mmol/L)	
<=119	-3	<=19	-11	<=34	-0	<=2.1	-8
120-134	-2	20-24	-6	35-51	-5	2.2-3.3	-9
135-154	-0	25-44	-0	52-85	-6	3.4-11.1	-0
>=155	-4	>=45	-4	86-135	-8	11.2-19.3	-3
				>=136	-16	>=19.4	-5

APACHE III skor-Acido-bazni poremećaji (najlošije vrijednosti u prva 24 sata)

<table>
<tr><th>pCO_2
pH</th><th><25</th><th>25-29</th><th>30-34</th><th>35-39</th><th>40-44</th><th>45-49</th><th>50-54</th><th>55-59</th><th>>60</th></tr>
<tr><td><7.15</td><td colspan="5" rowspan="2">12</td><td colspan="3" rowspan="2">4</td></tr>
<tr><td>7.15-7.19</td></tr>
<tr><td>7.20-7.24</td><td colspan="2" rowspan="3">9</td><td colspan="2" rowspan="2">6</td><td colspan="2" rowspan="2">3</td><td colspan="3" rowspan="2">2</td></tr>
<tr><td>7.25-7.29</td></tr>
<tr><td>7.30-7.34</td><td colspan="3" rowspan="3">0</td><td colspan="4" rowspan="3">1</td></tr>
<tr><td>7.35-7.39
7.40-7.44</td><td colspan="2">5</td></tr>
<tr><td>7.45-7.49</td><td colspan="2"></td><td>0</td><td colspan="2">2</td><td colspan="4">12</td></tr>
<tr><td>7.50-7.54</td><td>3</td><td colspan="3" rowspan="3">3</td><td colspan="5" rowspan="3">12</td></tr>
<tr><td>7.55-7.59</td><td rowspan="2">0</td></tr>
<tr><td>7.60-7.64</td></tr>
<tr><td>>7.64</td><td></td><td colspan="3"></td><td colspan="5"></td></tr>
</table>

APACHE III skor-Neurološki poremećaji

Otvara oči spontano ili na bolni/govorni podražaj				
Govorni Motorni	Orjentiran, razgovara	Konfuzan razgovor	Neprikladne riječi i nerazumljivi zvukovi	Nema odgovora
Slijedi govorne zapovijedi	0	3	10	15
Lokalizira bol	3	8	13	15
Fleksija s povlačenjem/ Dekortikacijska rigidnost	3	13	24	24
Decerebracijska rigidnost/Nema odgovora	3	13	29	29
Oči ne otvara spontano, niti na bolni/govorni podražaj				
Govorni Motorni	Orjentiran, razgovara	Konfuzan razgovor	Neprikladne riječi i nerazumljivi zvukovi	Nema odgovora
Slijedi govorne zapovijedi				16
Lokalizira bol				16
Fleksija s povlačenjem/ Dekortikacijska rigidnost			24	33
Decerebracijska rigidnost/Nema odgovora			29	48

APACHE III skor-Dob i procjena kroničnog zdravlja

Dob (godine)		**Kronične bolesti**	
<45	-0	AIDS	-23
45-59	-5	Jetrena insuficijencija	-16
60-64	-11	Limfom	-13
65-69	-13	Metastatski karcinom	-11
70-74	-16	Leukemija/multipli mijelom	-10
75-84	-17	Imunosupresija	-10
>84	-24	Ciroza jetre	-4