

# UTJECAJ HIPEROSMOLARNE OTOPINE MANITOLA NA DINAMIKU CEREBROSPINALNOG LIKVORA U SVINJA

---

**Dmitrović, Petra**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2023**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:178:602183>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-25**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Veterinary Medicine -  
Repository of PHD, master's thesis](#)





Sveučilište u Zagrebu

VETERINARSKI FAKULTET

Petra Dmitrović

**UTJECAJ HIPEROSMOLARNE OTOPINE  
MANITOLA NA DINAMIKU  
CEREBROSPINALNOG LIKVORA U  
SVINJA**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2023.



University of Zagreb

FACULTY OF VETERINARY MEDICINE

Petra Dmitrović

**THE EFFECT OF HYPEROSMOLAR  
MANNITOL SOLUTION ON THE  
DYNAMICS OF CEREBROSPINAL FLUID  
IN PIGS**

DOCTORAL THESIS

Zagreb, 2023.



Sveučilište u Zagrebu

VETERINARSKI FAKULTET

PETRA DMITROVIĆ

**UTJECAJ HIPEROSMOLARNE OTOPINE  
MANITOLA NA DINAMIKU  
CEREBROSPINALNOG LIKVORA U  
SVINJA**

DOKTORSKI RAD

Mentori:

prof.dr.sc. Boris Pirkić, dr.med.vet.  
prof.dr.sc. Marijan Klarica, dr.med.

Zagreb, 2023.



University of Zagreb

FACULTY OF VETERINARY MEDICINE

Petra Dmitrović

**THE EFFECT OF HYPEROSMOLAR  
MANNITOL SOLUTION ON THE  
DYNAMICS OF CEREBROSPINAL FLUID  
IN PIGS**

DOCTORAL THESIS

Supervisors:

Prof. Boris Pirkić, DMV, PhD  
Prof. Marijan Klarica, MD, PhD

Zagreb, 2023.



Sveučilište u Zagrebu  
VETERINARSKI FAKULTET

## IZJAVA

Ja, Petra Dmitrović, potvrđujem da je moj doktorski rad izvorni rezultat mojega rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio/-la drugim izvorima do onih navedenih u radu.

---

(potpis studenta)

Zagreb, 2023.

Zahvaljujem mentorima prof.dr.sc. Borisu Pirkiću i prof.dr.sc. Marijanu Klarici na strpljenju, podršci, savjetima i usmjeravanju prilikom izrade doktorskog rada.

Zahvaljujem kolegici Mariji Mamić za pomoć u izvođenju pokusa.

Zahvaljujem kolegici dr.sc. Valentini Plichti na brizi, pomoći i savjetima kroz doktorski studij.

Zahvaljujem djelatnicima Zavoda za veterinarsku patologiju na izradi i tumačenju patohistoloških preparata.

## SAŽETAK

### Utjecaj hiperosmolarne otopine manitola na dinamiku cerebrospinalnog likvora u svinja

Povišen intrakranijski tlak ili povišeni tlak cerebrospinalnog likvora još uvijek predstavlja vrlo težak klinički i terapijski problem, čak i u razvijenim zemljama, a liječenje dodatno otežavaju stanja koja dovode do opstrukcije kraniospinalnog prostora. U konzervativnom liječenju intrakranijske hipertenzije hiperosmolarne otopine manitola predstavlja „zlatni standard“, premda mehanizam njenog djelovanja nije do kraja razjašnjen. Postavili smo hipotezu kako do pada intrakranijskog tlaka pri intravenskoj primjeni manitola dolazi zbog smanjenja volumena likvora, a ne zbog smanjenja volumena mozgovine i/ili cerebralne krvi kako se to do sada vjerovalo.

Kako bismo to ispitali na novom modelu intrakranijske hipertenzije u svinja (n=6) izazivali smo porast intrakranijskog tlaka postavljanjem Foleyevog katetera parijetalno epiduralno i pratili promjene likvorskog tlaka u kraniju (IKT) i lumbalno (LT) prije, za vrijeme i 60 minuta nakon intravenske primjene 10% otopine manitola (1 g/kg/15 min) pri normalnoj i prekinutoj kraniospinalnoj komunikaciji (izazvanoj zatezanjem kirurške niti cirkularno epiduralno u razini C2). U kontrolnoj fazi, nakon intravenske primjene manitola uočeni su tipični učinci na vitalne (brzina otkucaja srca, srednji arterijski tlak, diureza) i biokemijske pokazatelje (hematokrit, koncentracija elektolita u plazmi) te tlak cerebrospinalnog likvora (blago sniženje). U drugoj fazi u svih jedinki je uspješno izazvana intrakranijska hipertenzija punjenjem balona (volumen 3 mL) Foleyevog katetera (porast IKT-a s kontrolnih  $12,3 \pm 2,7$  mm Hg na  $47,8 \pm 21,1$  mm Hg). Primjena otopine manitola u ovoj fazi je dovela do značajnog pada tlaka cerebrospinalnog likvora lumbalno i u kraniju natrag prema kontrolnim vrijednostima. Međutim, nakon izazivanja kraniocervikalne opstrukcije u trećoj fazi pokusa, primjena otopine manitola dovela je do razdvajanja tlakova likvora. Naime, tlak likvora u kraniju je porastao ( $32 \pm 4,06$  mm Hg), dok je tlak likvora lumbalno postupno padao ( $8,6 \pm 2,4$  mm Hg).

Rezultati dodatno potvrđuju hipotezu prema kojoj povećana osmolarnost plazme, uzrokovana primjenom otopine manitola, dovodi do osmotskog izvlačenja vode iz likvorskog sustava, te smanjenja volumena likvora i to dominantno iz spinalnog prostora



koji je promjenjivog volumena. To se uklapa u novi koncept fiziologije cerebrospinalnog likvora prema kojem je volumen likvora (nastajanje i nestajanje likvora i intersticijske tekućine) reguliran međuodnosom osmotskih i hidrostatskih sila na razini kapilara središnjeg živčanog sustava. U translacijskim istraživanjima veliki životinjski modeli, poglavito svinje, zbog sličnosti njihovog središnjeg živčanog sustava s ljudskim omogućuju korištenje suvremenog neuromonitoringa, istovjetnog kao i u ljudi, te olakšavaju prijenos eksperimentalnih saznanja u kliničku primjenu. Ovi rezultati objašnjavaju zbog čega se u slučaju sumnje na patološko stanje koje prekida kraniospinalnu komunikaciju bolesnicima ne smiju intravenski primjenjivati hiperosmolarne otopine.

**Ključne riječi:** intrakranijska hipertenzija, kraniospinalna opstrukcija, hiperosmolarna otopina manitola, svinja

## **SUMMARY**

### **The effect of hyperosmolar mannitol solution on the dynamics of cerebrospinal fluid in pigs**

Clinical management and treatment of elevated intracranial pressure (ICP) still represents a challenge, even in developed countries. Some of the most common causes of elevated ICP include traumatic brain injury, cerebral oedema, meningitis, central nervous system neoplasia, hydrocephalus, and various metabolic disorders. Management of elevated ICP is additionally complicated by conditions that lead to the obstruction of flow of cerebrospinal fluid (CSF), as can be seen with spinal neoplasia, hematomas, bone deformations and trauma, Arnold-Chiari malformation type 1 and 2, brain herniation of various causes, etc.

Intracranial pressure represents the pressure of CSF inside the cranium. The relationship of the three volumes inside the cranium (volume of blood, brain parenchyma and CSF) was described about 200 years ago and is known as the “Monro-Kellie doctrine”. It states that the total intracranial volume is constant, therefore an increase in one of the volumes results in a compensatory decrease in one or both of the remaining volumes, with the goal of preserving the ICP within physiological values. Once the ICP surpasses 15 mm Hg, intracranial hypertension (ICH) develops. The entire neurophysiology of CSF, and therefore all therapeutic methods for the treatment of ICH, are based on a 100-year-old hypothesis formed by Weed, Dandy and Cushing. This “classical hypothesis” on secretion, circulation, and absorption of CSF states that the CSF is actively secreted from the choroid plexuses in brain ventricles; it then circulates in a unidirectional manner from the point of its secretion to the point of its passive absorption into the venous sinuses of the dura, through the arachnoid granulations. Due to the growing number of clinical observations of failure of some of the established methods used in the treatment of elevated ICP, certain groups of researchers began to question this classical hypothesis, creating a different viewpoint on CSF secretion, circulation and absorption. This new hypothesis is also known as “Bulat – Orešković – Klarica hypothesis”. It defies all the basic principles of the classical hypothesis, stating that there is no active CSF secretion in one part of the CSF system, nor is there a passive absorption

through arachnoid granulations, but rather a constant water exchange in all the capillaries of the central nervous system (CNS), and that CSF is moved by the pulsation of blood vessels, in a “to-and-fro” manner.

However, methods for treatment of ICH are still largely based on the classical hypothesis. These methods can be divided into basic prophylactic measures, conservative treatment, and surgical treatment. Hyperosmolar therapy represents the mainstay of conservative treatment, where mannitol remains “the gold standard” of therapy, even though the exact mechanisms of its effect are not fully understood. We hypothesized that intravenous administration of mannitol solution will cause a decrease in ICP by decreasing the volume of CSF, rather than the volume of brain parenchyma and/or blood volume, as is currently thought.

To test our hypothesis, we created a new model of ICH in swine (n=6). After general anaesthesia induction, we performed four surgical procedures on each animal. The first procedure consisted of craniotomy (7 mm lateral and 10 mm posterior to bregma) through which a measuring cannula was placed into the left lateral ventricle of the brain. The second procedure included hemilaminectomy of the 4<sup>th</sup> lumbar vertebra to allow for measuring cannula introduction into the lumbar spinal subarachnoid space. We then performed another craniotomy on the contralateral side (using the same coordinates), through which a Foley catheter was introduced parietally epidurally. This catheter was used to induce ICH by balloon inflation (3 mL of saline manually applied over 2 minutes). Finally, a dorsal cervical laminectomy at the level of 2<sup>nd</sup> cervical vertebra was performed in order to place a surgical thread epidurally around the spinal cord, and by tightening of the thread, a craniospinal obstruction was created (creating an interruption of flow of the CSF from the cranium to the spinal canal). The experiment was divided into three phases, during which we monitored the ICP, the pressure of CSF in the lumbar subarachnoid space, along with the vital parameters of the animal (via an anaesthesiology multiparametric monitor), as well as biochemical parameters through serial arterial blood sampling enabled by cannulation of the medial saphenous artery. In each phase, an initial period of stabilization was allowed for 15 minutes, followed by intravenous administration of 10% mannitol solution (1 g/kg) over 15 minutes, after which we observed the CSF pressure dynamics for another 60 minutes. The first phase was the

control phase in which we monitored the effect of mannitol on CSF dynamics as well as its effects on vital and biochemical parameters in intact animals. In the second phase, we observed the effect of mannitol in the setting of ICH and free craniospinal communication. Finally, the third phase consisted of induction of cerebrospinal obstruction, which allowed us to simulate a model of ICH with an obstruction of the flow of the CSF, providing insight into the effect of mannitol in such a state. At the end of the experiment, all animals were euthanised under a deep plane of anaesthesia. Necropsy was performed to additionally verify correct cannula placement in the brain ventricle, while samples of brain parenchyma were taken for histopathology to confirm brain lesion formation as a consequence of Foley catheter balloon inflation.

In the first phase of the experiment, we noticed some of the typical effects of mannitol administration on both vital parameters (changes in heart rate, mean arterial pressure, diuresis) and biochemical parameters (decrease of haematocrit and electrolyte concentration), as well as its effect on CSF pressure (a mild decrease in intracranial and spinal CSF pressure). In the second phase, we successfully created ICH by Foley catheter balloon inflation in all animals. Intracranial pressure increased from  $12,3 \pm 2,7$  mm Hg in the control phase, to  $47,8 \pm 21,1$  mm Hg after balloon inflation. Administration of mannitol solution in this phase led to a significant decrease in CSF pressure in both measurement points (intracranial and spinal), approaching the values of the control phase. This demonstrated the efficacy of intravenously administered mannitol to decrease the ICP despite the increase of the intracranial volume (inflated balloon of the Foley catheter). However, when mannitol was administered after creation of craniospinal obstruction in the third phase, we observed a separation of the CSF pressures in the two compartments. The ICP increased ( $32 \pm 4,06$  mm Hg), while the spinal CSF pressure continuously decreased over time ( $8,6 \pm 2,4$  mm Hg).

Therefore, we have set a reproducible experimental model of ICH in swine by creating a focal lesion via Foley catheter balloon inflation, which can be used for further research into CSF dynamics as well as to observe the effects of various drugs and procedures used for ICH treatment. We have also demonstrated the role of the spinal CSF compartment in ICP regulation. Furthermore, our results confirm the hypothesis according to which an increase in serum osmolarity caused by the administration of

mannitol leads to osmotic extraction of water from the CSF system, and subsequently to a decrease in the volume of CSF, predominantly in the spinal compartment, owing to the elasticity of the dural sac. This finding fits into the new hypothesis of CSF physiology, according to which the volume of CSF (production and removal of CSF and interstitial fluid) is regulated by the interaction of osmotic and hydrostatic forces throughout the entire capillary net of the CNS.

Large animal models, especially swine, are used more and more often in translational research, thanks to the similarities of their CNS with humans. Moreover, large animal models permit the use of the same modern neuromonitoring as is used in people in clinical setting, making it easier to transfer experimental data into clinical application. Our results clarify that the use of hyperosmolar solutions in patients with a suspected or confirmed craniospinal obstruction is contraindicated, as it leads to an increase of the ICP.

**Key words:** intracranial hypertension, craniospinal obstruction, hyperosmolar mannitol solution, swine

## SADRŽAJ

|          |   |    |
|----------|---|----|
| 1.       | UVOD.....   | 1  |
| 2.       | PREGLED DOSADAŠNJIH SPOZNAJA.....                                   | 3  |
| 2.1.     | FIZIOLOGIJA CEREBROSPINALNOG LIKVORA.....                           | 3  |
| 2.1.1.   | SASTAV I ULOGA CEREBROSPINALNOG LIKVORA.....                        | 3  |
| 2.1.2.   | STVARANJE I CIRKULACIJA CEREBROSPINALNOG LIKVORA.....               | 6  |
| 2.1.2.1. | KLASIČNI KONCEPT FIZIOLOGIJE LIKVORA.....                           | 6  |
| 2.1.2.2. | NOVI KONCEPT FIZIOLOGIJE LIKVORA.....                               | 11 |
| 2.2.     | TLAK CEREBROSPINALNOG LIKVORA.....                                  | 13 |
| 2.2.1.   | MJERENJE TLAKA CEREBROSPINALNOG LIKVORA.....                        | 15 |
| 2.2.2.   | INTRAKRANIJSKA HIPERTENZIJA.....                                    | 18 |
| 2.3.     | TERAPIJSKI POSTUPCI U LIJEČENJU INTRAKRANIJSKE<br>HIPERTENZIJE..... | 21 |
| 2.3.1.   | OPĆE PROFILAKTIČKE MJERE.....                                       | 21 |
| 2.3.2.   | KONZERVATIVNE AKUTNE INTERVENCIJE.....                              | 23 |
| 2.3.3.   | KIRURŠKE AKUTNE INTERVENCIJE.....                                   | 25 |
| 2.4.     | MANITOL.....  | 26 |
| 2.5.     | SVINJA KAO MODEL U TRANSLACIJSKOJ NEUROZNANOSTI.....                | 29 |
| 3.       | OBRAZLOŽENJE TEME.....  | 31 |
| 4.       | MATERIJAL I METODE.....   | 33 |
| 4.1.     | EKSPERIMENTALNE ŽIVOTINJE I ANESTEZIJA.....                         | 33 |
| 4.2.     | KIRURŠKI ZAHVATI.....   | 39 |
| 4.2.1.   | POSTAVLJANJE INTRAKRANIJSKE MJERNE KANILE.....                      | 39 |
| 4.2.2.   | POSTAVLJANJE LUMBALNE MJERNE KANILE.....                            | 41 |
| 4.2.3.   | KRANIOTOMIJA ZA UVOĐENJE FOLEYEVOG KATETERA.....                    | 43 |
| 4.2.4.   | CERVIKALNA DORZALNA LAMINEKTOMIJA.....                              | 44 |
| 4.3.     | TESTIRANJE MJERNIH KANILA.....                                      | 45 |
| 4.4.     | FAZE POKUSA.....  | 46 |
| 4.4.1.   | FAZA 1: KONTROLNA FAZA.....   | 46 |
| 4.4.2.   | FAZA 2: INTRAKRANIJSKA HIPERTENZIJA.....                            | 46 |
| 4.4.3.   | FAZA 3: KRANIOCERVIKALNA OPSTRUKCIJA.....                           | 47 |

|   |     |
|---|-----|
| 4.5. EUTANAZIJA I POSTMORTALNO UZORKOVANJE.....   | 49  |
| 4.6. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA.....   | 50  |
| 5. REZULTATI .....  | 51  |
| 5.1. INTRAKRANIJSKI I LUMBALNI TLAK U KONTROLNOJ FAZI .....   | 52  |
| 5.2. INTRAKRANIJSKI I LUMBALNI TLAK U FAZI INTRAKRANIJSKE<br>HIPERTENZIJE .....   | 54  |
| 5.3. INTRAKRANIJSKI I LUMBALNI TLAK NAKON<br>KRANIOCERVIKALNE OPSTRUKCIJE .....   | 57  |
| 5.4. UČINAK IV PRIMJENE HIPEROSMOLARNE OTOPINE MANITOLA NA<br>INTRAKRANIJSKI TLAK, BIOKEMIJSKE I VITALNE PARAMETRE..... | 60  |
| 6. RASPRAVA .....   | 63  |
| 6.1. EKSPERIMENTALNI MODEL POVIŠENJA TLAKA LIKVORA U<br>SVINJA.....   | 63  |
| 6.2. ANALIZA PROMJENA VRIJEDNOSTI VITALNIH I BIOKEMIJSKIH<br>PARAMETARA U NAŠEM NOVOM MODELU .....                      | 65  |
| 6.3. KRANIOSPINALNA KOMUNIKACIJA I KOMPENZACIJSKA ULOGA<br>SPINALNOG PROSTORA PRI PORASTU INTRAKRANIJSKOG TLAKA.....    | 66  |
| 6.4. MEHANIZAM DJELOVANJA HIPEROSMOLARNIH OTOPINA U<br>SNIŽENJU LIKVORSKOG TLAKA .....                                  | 67  |
| 7. ZAKLJUČCI.....   | 74  |
| 8. POPIS LITERATURE.....  | 75  |
| 9. PRILOZI.....   | 119 |
| 9.1. POPIS KORIŠTENIH KRATICA.....  | 119 |
| 10. ŽIVOTOPIS .....   | 121 |

## 1. UVOD

Važnost boljeg razumijevanja mehanizama kontrole intrakranijskog tlaka (IKT) dokazuje činjenica da povišeni IKT još uvijek predstavlja vrlo težak klinički i terapijski problem, čak i u razvijenim zemljama. Smatra se da godišnje oko 69 milijuna ljudi zadobije traumatsku ozljedu mozga (DEWAN i sur., 2018.). Stoga ne čudi što je među svim traumama upravo ozljeda mozga uzrok najveće smrtnosti i invalidnosti te gubitka ljudskog potencijala (RUBIANO i sur., 2015.). U 2020. godini u Sjedinjenim Američkim Državama smrtnost od traumatske ozljede mozga iznosila je 64.000 godišnje, odnosno 175 ljudi dnevno. Procjenjuje se da danas oko 5,3 milijuna Amerikanaca (2% populacije) živi s invaliditetom posljedično moždanoj ozljedi. Prema analizama Američkog centra za kontrolu i prevenciju bolesti, do poboljšanja stanja dolazi kod samo 26% liječenih pacijenata s traumom glave (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, NIH, 2022.). Osim izravnih neuromotornih oštećenja, znatna su i ona neuropsihička poput sjećanja, koncentracije, kontrole ponašanja i raspoloženja (FLEMMINGER i PONSFORD, 2005.). Liječenje bolesnika s ozljedom mozga je skupo i često uključuje dugotrajnu rehabilitaciju. Osim zdravstvenih, ozljede mozga uzrokuju i brojne socioekonomske posljedice, stoga ne čudi što traumatska ozljeda mozga nosi naziv „tiha epidemija“ (RUSNAK, 2013.). Premda možda najzastupljenija, traumatska ozljeda mozga nikako nije jedini uzrok povišenog IKT-a. Među ostalim uzrocima mogu se naći edem mozga, moždani udar, novotvorine središnjeg živčanog sustava, meningitis, hidrocefalus te brojni metabolički poremećaji.

Osjetljiva tkiva središnjeg živčanog sustava (SŽS) zaštićena su čvrstim koštanim strukturama lubanje i kralježnice. Kranij je ispunjen trima komponentama: mozgom, krvlju unutar krvnih žila te cerebrospinalnim likvorom (CSL). One su obavijene čvrstom, no djelomično elastičnom, mozgovnom ovojnicom te rigidnom lubanjom. Volumen unutar kranija je konstantan te će porast volumena jedne od tri komponente vrlo brzo dovesti do porasta intrakranijskog tlaka, ukoliko se volumen preostale dvije komponente ne smanji ekvivalentno (KELLIE, 1824.; RANGEL-CASTILLO i sur., 2008.; STOCCHETTI i MASS, 2014.). Intrakranijska hipertenzija (IKH) definirana je kao porast IKT-a preko 15 mm Hg, gdje tlak od 20 mm Hg na više zahtijeva liječenje



(JANTZEN, 2007.; RANGEL-CASTILLO i sur., 2008.; STOCCHETTI i MASS, 2014.). Primarno liječenje može biti konzervativno, u svrhu smanjenja intrakranijskog volumena ili kirurško, u svrhu povećanja prostora za širenje intrakranijskih struktura (STURGES i LeCOUTEUR, 2015.). U konzervativnom liječenju IKH, ističu se dvije metode: hiperventilacija i primjena hiperosmolarnih otopina. Premda se već desetljećima hiperosmolarne otopine koriste kao prva linija u konzervativnom liječenju IKH, njihov točan mehanizam djelovanja još uvijek je predmet istraživanja.

Sve je veći broj istraživanja koja ukazuju na znatno veći utjecaj spinalnog intraduralnog prostora u regulaciji IKT-a, nego što se prije mislilo (OREŠKOVIĆ i sur., 2018.). Od posebnog interesa za naše istraživanje su stanja koja dovode do subarahnoidne (SA) opstrukcije, onemogućavajući protok cerebrospinalnog likvora iz kranijskog u spinalni prostor, i obrnuto. Najčešći uzroci ovakve opstrukcije u bolesnika su spinalne novotvorine, hematomi, koštane deformacije i traume, Arnold-Chiari tip 1 i 2 malformacije, hernijacije moždanog tkiva različitih uzroka i sl.

U ovom istraživanju željeli smo utvrditi hoće li eksperimentalno izazivanje kranio-cervikalne opstrukcije koje se kontrolirano operacijski izvodi na životinjskom modelu, otežati kranio-spinalnu komunikaciju i smanjiti kompenzacijsku ulogu spinalnog intraduralnog prostora i učinak konzervativnog liječenja hiperosmolarnom otopinom manitola.

## 2. PREGLED DOSADAŠNJIH SPOZNAJA

### 2.1. FIZIOLOGIJA CEREBROSPINALNOG LIKVORA

#### 2.1.1. SASTAV I ULOGA CEREBROSPINALNOG LIKVORA

Cerebrospinalni likvor je bistra, bezbojna tekućina koja ispunjava moždane komore, središnji kanal kralježnične moždine te moždani i moždinski subarahnoidni prostor, okružujući tako cijeli središnji živčani sustav. Od živčanog tkiva odvojen je ependimom koji čini stijenke komora i središnjeg kanala, te mekom moždanom ovojnicom (lat. *pia mater*) koja prekriva vanjsku površinu mozga i moždine. On ujedno predstavlja glavni dio izvanstanične tekućine SŽS-a (BROWN i sur., 2004.; BRODBELT i STOODLEY, 2007.).

Prvi točan opis tekućine unutar moždanih komora pružio je Nicola Massa 1536. godine, a 1692. godine Valsalva je primijetio tekućinu u spinalnom prostoru psa. Povezanost tekućine oko mozga i moždine s tekućinom unutar moždanih komora opisao je Domenico Cotugno 1764. godine, a 1825. godine Magendie je u svojim anatomskim opisima potvrdio da navedene prostore uistinu ispunjava tekućina, a ne zrak. Proučavanje sastava CSL-a omogućio je Quincke 1891. godine kada je u kliničku praksu uveo lumbalnu punkciju (CUSHING, 1914.; DANDY, 1919.; O'CONNEL, 1970.).

Mozak je dakle uronjen u likvor, čija sila uzgona omogućava smanjenje težine ljudskog mozga sa 1400 g koliko teži na zraku, na svega 25 g (NOBACK i sur., 2005.). Taj zaštitni sloj kojeg čini CSL služi kao amortizer koji pruža mehaničku zaštitu moždanom tkivu prilikom traume, ali i omogućava nagle pokrete glave bez nuspojava jer smanjuje tenziju na korijene živaca (NOBACK i sur., 2005.). Osim hidromehaničke, CSL ima i ključnu homeostatsku ulogu sudjelujući u procesima termoregulacije, te prijenosa tvari unutar SŽS-a (SPECTOR i sur., 2015.; ADIGUN i AL-DHAHIR, 2022.). On osigurava normalno funkcioniranje neurona SŽS-a dovodeći im nutrijente, ali i neurotransmitere potrebne za komunikaciju. Također djeluje kao sustav odvodnje, odnosno „čistač“ koji razrjeđuje i odvodi otpadne produkte metabolizma i sinaptičke aktivnosti, te strane tvari iz SŽS-a.

Cerebrospinalni likvor sačinjen je uglavnom od vode (99%), dok preostalih 1% čine elektroliti, proteini, lipidi, neurotransmiteri i glukoza (BULAT i KLARICA, 2011.; ADIGUN i AL-DHAHIR, 2022.). Iz Tablice 2.1. vidljivo je da je njegov sastav vrlo sličan sastavu krvne plazme. Premda su neke od tih razlika naizgled minimalne, vrlo precizna ravnoteža svih elemenata iznimno je važna za održavanje normalne funkcije CSL-a. Primjerice, biokemijski spojevi i elektroliti održavaju osmotski tlak koji je odgovoran za održavanje tlaka likvora, koji je pak ključan za očuvanje prokrvljenosti moždanog tkiva. Iako CSL sadrži vrlo malen broj stanica, te mononuklearne stanice zajedno s imunoglobulinima osiguravaju imunološku funkciju likvora (ADIGUN i AL-DHAHIR, 2022.).

*Tablica 2.1.* Prikaz sastava cerebrospinalnog likvora (CSL) dobivenog lumbalnom punkcijom u čovjeka, te sastava arterijske krvne plazme. Izvor: GREENBERG, 1997.

| <b>Tvar</b>            | <b>CSL</b> | <b>Krvna plazma</b> | <b>Mjerna jedinica</b> |
|------------------------|------------|---------------------|------------------------|
| <b>Proteini</b>        | 35         | 7000                | mg/dL                  |
| <b>Albumini</b>        | 155        | 36600               | mg/L                   |
| <b>Imunoglobulin G</b> | 12,3       | 9870                | mg/L                   |
| <b>Glukoza</b>         | 60         | 90                  | mg/dL                  |
| <b>Piruvat</b>         | 0,08       | 0,11                | mg/L                   |
| <b>Laktat</b>          | 1,6        | 1,0                 | mmol/L                 |
| <b>Na<sup>+</sup></b>  | 138        | 138                 | mmol/L                 |
| <b>K<sup>+</sup></b>   | 2,8        | 4,5                 | mmol/L                 |
| <b>Ca<sup>2+</sup></b> | 2,1        | 4,8                 | mmol/L                 |
| <b>Cl<sup>-</sup></b>  | 119        | 102                 | mmol/L                 |
| <b>pCO<sub>2</sub></b> | 47         | 41                  | mmHg                   |
| <b>pO<sub>2</sub></b>  | 43         | 104                 | mmHg                   |
| <b>pH</b>              | 7,33       | 7,41                |                        |
| <b>Osmolarnost</b>     | 295        | 295                 | mOsmol/L               |
| <b>Udio vode</b>       | 99%        | 93%                 |                        |

Osmolarnost tekućine izražava se u miliosmolima po litri (mOsmol/L) te je određena koncentracijom osmotski aktivnih tvari u tekućini. Od osmotski aktivnih tvari u plazmi i CSL-u možemo naći različite ione ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{HCO}_3^-$ , fosfate i sulfate), proteine, te organske tvari poput glukoze, ureje, kreatinina, aminokiselina i laktata. S obzirom da CSL sadrži znatno manje proteina, glukoze i kalija, a više klorida nego krvna plazma, za osmolarnost CSL-a zaduženi su primarno ioni natrija ( $\text{Na}^+$ ) i klorida ( $\text{Cl}^-$ ) (GREENBERG, 1997.). U CSL-u se također nalaze i razni neurotransmiteri i njihovi metaboliti, primarno serotonin i dopamin. S obzirom da je CSL u kontaktu sa svim strukturama SŽS-a, promjene koncentracije navedenih metabolita istraživane su u svrhu razumijevanja fiziologije i patofiziologije mozga, ali i dinamike CSL-a (OREŠKOVIĆ i sur., 1995.).

U fiziološkim uvjetima, koncentracija tvari u likvoru je konstantna. Tu ravnotežu omogućuju procesi odgovorni za izmjenu tvari između krvi, mozga i CSL-a. Krv i SŽS dijeli tzv. krvno-moždana barijera (odnosno krvno-spinalna barijera u spinalnom prostoru). Njen zadatak je ograničavanje i nadziranje ulaska tvari iz krvotoka u stanice i međustanični prostor SŽS-a, te u CSL. Barijeru čine moždane kapilare koje se razlikuju građom od kapilara u ostatku organizma. Naime, moždane kapilare nisu fenestrirane, već su rubovi endotelnih stanica spojeni čvrstim vezama (engl. *tight junction*). Njihove stanice sadrže veću količinu mitohondrija i enzima, čime je omogućena razgradnja tvari koje kroz njih prolaze. Velik dio površine kapilara koje čine krvno-moždanu barijeru (85% površine) prekriven je nožicama astrocita (KLARICA, 1997.). Jedna slabija barijera postoji i između CSL-a i međustaničnog prostora SŽS-a, a čini ju sloj stanica ependima, čime je omogućeno miješanje međustanične tekućine i CSL-a (BRODBELT i STOODLEY, 2007.).

Tradicionalno se smatra da ukupni volumen CSL-a u odraslih ljudi iznosi oko 150 mL. Taj volumen citiran je u brojnim udžbenicima (CSERR i PATLAK, 1992.; NOBACK i sur., 2005.; Di ROCCO i sur., 2010.; YOUSEM i GROSSMAN, 2010.) i preglednim člancima (JOHANSON i sur., 2008.; SAKKA i sur., 2011.; THEOLOGOU i sur., 2022.). Štoviše, ta brojka je toliko ukorijenjena u literaturi, da se često navodi bez izvora. Međutim, čini se da nema konsenzusa oko njegove raspodjele unutar SŽS-a. Neki autori navode da je svega 25 mL CSL-a smješteno u moždanim komorama, dok preostalih

125 mL ispunjava SA prostor (YOUSEM i GROSSMAN, 2010.). Drugi autori pak navode da komore sadrže čak 60 mL, a SA prostor svega 90 mL (NOBACK i sur., 2005.). Razvojem tehnologije i novih metoda mjerenja volumena CSL-a, prvenstveno magnetske rezonancije (MR), novija istraživanja pokazuju kako je riječ o znatno većem volumenu, koji iznosi prosječno oko 260 mL. Ove nove metode donose uvid i u raspodjelu volumena CSL-a, te zaključuju kako kranij ispunjava oko 180 mL (prosječno 16 mL u moždanim komorama), dok je preostalih 80-ak mL smješteno u spinalnom SA prostoru (ALPERIN i sur., 2016.; CHAZEN i sur., 2017.).

### 2.1.2. STVARANJE I CIRKULACIJA CEREBROSPINALNOG LIKVORA

Volumen CSL-a i njegova raspodjela nisu jedine kontroverzne činjenice ukorijenjene u neurofiziologiji. Naime, mnoga pitanja vezana za stvaranje i cirkulaciju likvora i danas ostaju neodgovorena. Jedan od glavnih uzroka jest smještaj CSL-a unutar SŽS-a, što ga čini teško dostupnim za *in vivo* istraživanja.

#### 2.1.2.1. KLASIČNI KONCEPT FIZIOLOGIJE LIKVORA

Klasični koncept stvaranja i cirkulacije CSL-a postavljen je prije nešto više od 100 godina. Za taj koncept bile su zaslužne ključne osobe tadašnje neurokirurgije: Lewis Weed, Walter Dandy i Harvey Cushing po kojima je koncept dobio naziv „klasična“ ili „Weed – Dandy – Cushing hipoteza“ (CUSHING, 1914.; WEED, 1914a.; WEED, 1914b.; DANDY, 1919.; CUSHING, 1925.; WEED, 1938.). Kretanje CSL-a tradicionalno se opisuje kao jednosmjerno, poput spore rijeke, od mjesta lučenja do mjesta apsorpcije. Sukladno tome, prema uzoru na jednosmjerni protok krvi i limfe, cirkulacija likvora nazvana je „trećom cirkulacijom“ (CUSHING, 1914.; CUSHING 1925.; MILHORAT, 1975.).

Zahvaljujući svom smještaju unutar moždanih komora, kao i žljezdanom izgledu i bogatoj prokrvljenosti zbog brojnih resica, izvorštem CSL-a smatra se koroidni splet (lat. *plexus choroideus*) moždanih komora (WEED, 1914a.; BECKER i sur., 1967.;

CSERR, 1971.). Smatra se da koroidni splet izlučuje oko 70% ukupnog volumena CSL-a, dok je za preostalih 30% zaslužan epindim (DAVSON, 1967.; POLLAY i CURL, 1967.; O'CONNEL, 1970.; McCOMB, 1983.). Prosječna brzina stvaranja CSL-a u ljudi procijenjena je na 0,35 mL/min, odnosno oko 500 mL dnevno (CUTLER i sur., 1968.; POLLAY, 1975.). Klasični koncept opisuje stvaranje CSL-a u dvije faze. Za prvu fazu zaslužan je fenestrirani endotel koroidnog spleta kroz koji pod utjecajem hidrostatskog tlaka prolazi ultrafiltrat plazme. U drugoj fazi ultrafiltrat prolazi kroz koroidni epitel te ulazi u moždane komore. Taj prolazak ultrafiltrata kroz koroidni epitel smatra se aktivnim metaboličkim procesom, odnosno aktivnim transportom iona natrija putem natrijeve pumpe. Zbog razlike u nastalom osmotskom tlaku, smatra se da voda istovremeno pasivno slijedi ione natrija (O'CONNEL, 1970.; SEGAL i POLLAY, 1977.; POLLAY i sur., 1985.; DAVSON i sur., 1987.). Zbog tako opisanog načina proizvodnje CSL-a, smatra se kako stvaranje likvora ne ovisi o promjenama intrakranijskog tlaka (HEISEY i sur., 1962.; RUBIN i sur., 1966.; CUTLER i sur., 1968.; SKLAR i LONG, 1977.; SKLAR i sur., 1980.). Razvojem novih metoda molekularne biologije, otkriveni su mnogi ionski transporteri i kanali na stanicama koroidnog spleta sisavaca za koje se smatra da sudjeluju u stvaranju CSL-a. Otkriveni su i kanali za vodu, tzv. akvaporini čija su raspodjela i uloga unutar SŽS-a još uvijek predmet istraživanja. Enzimi poput karboanhidraze, za koju nije dokazana izravna uključenost u transport iona, hipotetski se smatra da ima ulogu u lučenju CSL-a (BROWN i sur., 2004.). Eksperimentalno je uočeno da neki lijekovi mogu smanjiti lučenje CSL-a. Primjer su acetazolamid koji inhibira karboanhidrazu, te kardioaktivni glikozid quabain koji inhibira  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ /ATP-azu (WELCH, 1963.; AMES i sur., 1965.; RUBIN i sur., 1966.; CUTLER i sur., 1968.; JOHANSON i sur., 2008.). Međutim, klinički učinci acetazolamida u liječenju hidrocefalusa ograničeni su i kratkog vijeka (GREENBERG, 1997.; CARRION i sur., 2001.).

Prema klasičnoj teoriji, CSL iz lateralnih komora odlazi u treću moždanu komoru putem Monroe-ovih otvora. Zatim putem Silvijeveg akvedukta (lat. *aqueductus Sylvii*) utječe u četvrtu moždanu komoru iz koje otječe u spinalni kanal, a putem središnjeg Magendijevog otvora i postranih Luschkinih otvora otječe u SA prostor kranija gdje se resorbira kroz arahnoidne resice (lat. *villi arachnoidales*) i pasivno ulazi u venski krvotok duralnih venskih sinusa na površini mozga (BRODBELT i STOODLEY, 2007.). Smatra se da na cirkulaciju CSL-a utječe njegovo aktivno stvaranje kao glavni pokretač gibanja,

ali da utjecaj imaju i gradijenti hidrostatskog tlaka između likvorskog prostora i venskih sinusa, pomaci SŽS-a prilikom disanja i srčane akcije, pulzacije koroidnog spleta te manjim dijelom pomaci trepetljika ependima. Osim navedenog, smatra se da i položaj tijela utječe na gibanje i tlak CSL-a (BERING, 1955.; BRODBELT i STOODLEY, 2007.).

Cirkulacija CSL-a završava njegovom apsorpcijom u krvotok preko sloja mezotelijalnih stanica stijenke arahnoidnih resica koje strše u venske sinuse mozga (WEED, 1914b.; WEED, 1935.). Ona je opisana kao pasivni proces koji ovisi o razlici tlakova između krvi i CSL-a, odnosno razlici tlaka CSL-a u SA prostoru i venskog tlaka u sinusima. Također se smatra da je odnos tlaka CSL-a i brzine apsorpcije linearan, odnosno da apsorpcija prestaje ako tlak CSL-a padne ispod tlaka u venskim sinusima (RUBIN i sur., 1966.; CUTLER i sur., 1968.). Od stvaranja koncepta početkom 20. stoljeća, prihvaćeno je vrlo malo promjena. One se uglavnom odnose na mehanizme apsorpcije CSL-a. Postoje podaci koji upućuju na znatnu apsorpciju CSL-a iz SA prostora u limfu (JOHNSTON i sur., 2004.; KOH i sur., 2006.; JOHANSON i sur., 2008.). Prihvaćeno je nekoliko puteva apsorpcije koji uključuju apsorpciju u limfu putem perineuralnih ovojnica (BRIERLEY i FIELD, 1948.; BRADBURY, 1981.; JOHNSTON i sur., 2005.; POLLAY, 2010.; BRINKER i sur., 2014.), drenažu u limfne žile olfaktornih prostora (KOH i sur., 2006.) i glimfatične puteve (ILIFF i sur., 2012.; JESSEN i sur., 2015.).

Navedeni koncepti o stvaranju i cirkulaciji CSL-a potječu uglavnom iz povijesnih pokusa koje je na psu proveo Dandy. Nakon što je začepio Monroe-ove otvore, učinio je jednostranu eksciziju koroidnog spleta, te je uočio kolaps lateralne moždane komore bez koroidnog spleta, uz proširenje nasuprotne moždane komore (DANDY i BLACKFAN, 1913.). Rezultat ovog pokusa smatrao je apsolutnim dokazom stvaranja CSL-a iz koroidnog spleta te dokazom da ependimske stanice ne sudjeluju u njegovoj proizvodnji, kao i da nema kolateralnih puteva iz moždanih komora u SA prostor, osim kroz Silvijev akvedukt (DANDY, 1919.). Dandy je također zaključio da podvezivanjem vene magne Galeni dolazi do nastanka hidrocefalusa zbog stalnog stvaranja CSL-a. Izazivanjem priraslica u perimezencefaličkom području primjenom iritantnih tvari stvorio je komunicirajući tip hidrocefalusa, čijim uzrokom je smatrao opstrukciju dotoka likvora u

središnji SA prostor, odnosno pretpostavljeno mjesto njegove apsorpcije (DANDY, 1919.). Na temelju navedenih istraživanja, Dandy je počeo primjenjivati koroidnu pleksusektomiju u terapiji komunicirajućeg hidrocefalusa (DANDY, 1918.; DANDY, 1938.).

Nekoliko kasnijih istraživanja smatra se ključnima u podupiranju ovog koncepta. WELCH (1963.) je uočio da je hematokrit u koroidnom spletu 1,15 puta veći no u sistemskom arterijskom krvotoku, te je na temelju vrijednosti hematokrita i procijenjenog arterijskog protoka kroz koroidni splet izračunao brzinu stvaranja CSL-a, koja je odgovarala procijenjenoj brzini njegove apsorpcije. Istraživanja u kojima je procijenjena brzina stvaranja CSL-a u izoliranim i ekstrakorporalno prokrvljenim koroidnim spletovima, dodatno su podupirala Dandy-evu hipotezu (De ROUGEMONT i sur., 1960.; AMES i sur., 1964.; POLLAY i sur., 1972.; POLLAY, 1975.). Međutim, navedena istraživanja kasnije su kritizirana zbog moguće velike pogreške u eksperimentalnoj tehnici (CSERR, 1971.; MILHORAT, 1975.; McCOMB, 1983.). Također je potrebno istaknuti kako je Dandy donio zaključke na temelju pokusa na samo jednoj životinji, te drugi istraživači nisu uspjeli reproducirati njegove rezultate (HASSIN i sur., 1937.; MILHORAT, 1974.; OREŠKOVIĆ i sur., 2002.). Osim toga, kasnija istraživanja upućuju na to da u stvaranju CSL-a sudjeluju i ependimske stanice, kao i moždani parenhim (BERING, 1959.; BERING i SATO, 1963., POLLAY i CURL, 1967.; McCOMB, 1983.).

Do sad su objavljeni rezultati niza istraživanja koji se ne uklapaju u klasični koncept sekrecije, jednosmjerne cirkulacije i apsorpcije likvora. Još 1921. godine Foley je uvidio da postoji resorpcija likvora u koroidnom spletu nakon što je ferocijanid greškom ušao iz manometra u SA prostor. Histološki preparati pokazali su širenje ne samo u arahnoide resice i ovojnice živaca, već i u perivaskularne prostore mozga, kao i u sustav moždanih komora (DANDY, 1918.; FOLEY, 1921.). Nadalje, Hassin je zaključio da moždani i spinalni parenhim također sudjeluju u stvaranju CSL-a, te da SA prostor služi kao odlagalište otpadnih produkata SŽS-a (HASSIN, 1924.). Prilikom intravenske primjene teške vode (D<sub>2</sub>O, deuterij oksid), do porasta njene koncentracije došlo je najbrže u velikoj cisterni (lat. *cisterna magna*), potom u komorama i spinalnom SA prostoru. Razlike u njoj izmjeni nije bilo između pacijenata s normalnim likvorskim putevima i onih pacijenata kojima je kirurški uklonjen koroidni splet ili kod pacijenata s



opstrukcijom likvorskih puteva (BERING, 1952.; BERING, 1954.). Studije s radioaktivnim izotopima vode, elektrolita i albumina, dokazale su da te radioaktivne tvari ulaze i izlaze iz CSL-a i u moždanim komorama i u SA prostoru, a brzina izmjene ovisila je o mjestu izmjene i o vrsti primijenjene molekule (SWEET i sur., 1955.). Različite metode perfuzije u svrhu proučavanja dinamike CSL-a polučile su rezultate koji su ukazali na značajno stvaranje CSL-a van moždanih komora (SATO i BERING, 1967.; SATO i sur., 1972.; SATO i sur., 1975.). Također bitan pokazatelj je i izostanak kurativnog učinka kirurškog uklanjanja koroidnih spletova u liječenju hidrocefalusa u pokusnih majmuna (MILHORAT, 1969.) te u ljudi (MILHORAT i sur., 1976.), zbog čega je većina kirurga 1950-ih godina napustila navedenu tehniku kao metodu liječenja hidrocefalusa (MILHORAT, 1975). Unatoč tome, sredinom 1990-ih godina, razvojem mikrokirurških tehnika i endoskopske kirurgije, ponovno se javljaju pokušaji liječenja hidrocefalusa zahvatima na koroidnom spletu, no rezultati i dalje nisu zadovoljavajući, te je i dalje glavni način liječenja ugradnja sustava (tzv. šant) za drenažu CSL-a (POPLE i ETTLES, 1995.; ENCHEV i OI, 2008.). Zanimljivo je i da određen postotak pacijenata s ugrađenim šantom postane neovisno o njemu (HOLTZER i LANGE, 1973.). Utvrđena je i manja brzina proizvodnje CSL-a u djece s hidrocefalusom i abnormalnim likvorskim putevima, nego u zdrave djece (LORENZO i sur., 1970.). Klasični koncept podupirala je i povezanost papiloma koroidnog spleta i hidrocefalusa, pri čemu je hidrocefalus objašnjavao pojačanim stvaranjem CSL-a od strane tumora. Međutim, nakon odstranjivanja takvih tumora hidrocefalus se često nije smanjio, a i papilomi koroidnih spletova nađeni su obdukcijски kod pacijenata bez hidrocefalusa (SAHAR i sur., 1980.; YOSHII i sur., 1988.).

Klasični koncept fiziologije likvora temelji se, dakle, na tri osnovna principa: (1) aktivno lučenje CSL-a dominantno iz koroidnih spletova moždanih komora, (2) pasivna apsorpcija preko arahnoidnih resica u duralni venski sustav i (3) jednosmjerna cirkulacija CSL-a od mjesta sekrecije do mjesta apsorpcije. Unatoč brojnim istraživanjima koja dovode u pitanje njene temeljne postavke, ona i dalje predstavlja ključno stajalište u znanstvenim radovima, revijalnim člancima, udžbenicima, knjigama, shematskim prikazima te se uzima kao neupitna činjenica. Njome se pokušava objasniti odstranjivanje metabolita iz SŽS-a i CSL-a, distribucija tvari unutar likvorskih prostora, regulacija IKT-a, te brojne patofiziološke promjene koje dovode do bolesnih stanja. Unatoč izostanku

kurativnog učinka tehnika temeljenih na ovom konceptu, te kliničkih zapažanja koja odudaraju od osnovnih postavki ovog koncepta, on ostaje duboko ukorijenjen u neurofiziologiji.

#### *2.1.2.2. NOVI KONCEPT FIZIOLOGIJE LIKVORA*

Uočavanje većeg broja nalaza u istraživanjima koji se ne uklapaju u opće prihvaćeni koncept fiziologije likvora dovelo je do preispitivanja temeljnih načela klasičnog koncepta (BULAT i KLARICA, 2011.; OREŠKOVIĆ i sur., 2017a.). Klasičnom shvaćanju fiziologije CSL-a suprotstavlja se sve više znanstvenika, podupirući moderni koncept zasnovan na činjenici da je CSL sačinjen uglavnom od vode (99%) te da se u istraživanjima njegove dinamike treba prije svega pratiti dinamiku vode u SŽS-u (BULAT i sur., 2008.; OREŠKOVIĆ i KLARICA, 2010.). Prema novom konceptu, CSL se stalno stvara filtracijom vode kroz stijenku arterijskih kapilara, te se stalno apsorbira kroz stijenku venskih kapilara i postkapilarnih venula. Ovaj proces odvija se pod utjecajem hidrostatskih i osmotskih sila između CSL-a i kapilara smještenih ne samo u koroidnom spletu, nego i unutar moždanog i spinalnog tkiva. Volumen likvora reguliran je stoga tim silama, slično kao što su regulirani volumeni tekućine u drugim organima. Gubitak ravnoteže među navedenim silama trebao bi dovesti do promjene volumena likvora, a pri većoj neravnoteži i do promjene intrakranijskog tlaka (OREŠKOVIĆ i KLARICA, 2010.; BULAT i KLARICA, 2011.; OREŠKOVIĆ i KLARICA, 2011.). Sugerirano je da se na taj način, brzom izmjenom vode, stvara i međustanična tekućina mozga (BERING, 1952.; BULAT i sur., 2008.; BULAT i KLARICA, 2011.). Važno mjesto u regulaciji homeostaze likvora ima i aktivni transport tvari koji se odvija u svim stanicama SŽS-a, dvosmjerno (u stanicu i iz nje), te sudjeluje u regulaciji osmotske ravnoteže, a samim time i volumena CSL-a (OREŠKOVIĆ i KLARICA, 2010.). Drugim riječima, CSL nastaje (stvaranje) i nestaje (apsorpcija) duž cijelog likvorskog sustava (BERING, 1952.; DICHIRO, 1964.; OREŠKOVIĆ i KLARICA, 2010.; OREŠKOVIĆ i KLARICA, 2015.), suprotno klasičnim tumačenjima. Osim toga, iznimno velika površina krvožilne mreže mozga i spinalne moždine unutar kraniospinalnog prostora dovodi u

pitanje značaj apsorpcije CSL-a u venske sinuse i/ili limfu, s obzirom na njihovu znatno manju kontaktnu površinu (OREŠKOVIĆ i sur., 2017a.).

Novi koncept podupiru i istraživanja praćenja raspodjele radioaktivne vode aplicirane u krvotok ili izravno u likvorske prostore. Istraživanja provedena na miševima (IGARASHI i sur., 2013.), psima (KLARICA i sur., 2013.), mačkama (BULAT i sur., 2008.), ali i ljudima (BERING, 1952.; MASE i sur., 2016.) dokazala su brz ulazak i ravnomjernu raspodjelu radioaktivne vode kroz sve likvorske prostore, kao i njeno miješanje s neradioaktivnom vodom i to bez promjene ukupnog volumena CSL-a. Time je dokazano da ne postoji jedno dominantno mjesto ulaska vode u CSL. Brži priljev zabilježen je jedino u slučaju povećane lokalne osmolarnosti u nekom od odjeljaka likvorskog prostora, pri čemu dolazi do porasta likvorskog volumena i tlaka (KRISHNAMURTHY i sur., 2012.; KLARICA i sur., 2013.; KRISHNAMURTHY i sur., 2014.). U skladu s navedenim, promjena volumena CSL-a ovisit će o fiziološkim i patofiziološkim procesima koji uzrokuju razlike u hidrostatskim i osmotskim silama tekućine u različitim dijelovima SŽS-a.

Moderni koncept protivi se i klasičnim shvaćanjima o likvorskom sustavu kao „trećoj cirkulaciji“. Naime, moderne metode dijagnostike dokazale su da se CSL kreće pod utjecajem pulzacije krvnih žila na „naprijed-natrag“ način. Mjesta najjačih pulzatilnih pomaka CSL-a odgovaraju lokalizaciji najvećih krvnih žila u kraniju, odnosno na bazi mozga, između moždanih polutki i unutar moždanih girusa (KLARICA i sur., 2014.; YAMADA, 2014.; YAMADA i KELLY, 2016.; MESTRE i sur., 2018.).

U suštini, novi koncept fiziologije likvora protivi se svim osnovnim načelima klasičnog koncepta ukazujući da (1) nema aktivne sekrecije CSL-a u samo u jednom dijelu likvorskog sustava (2) nema pasivne apsorpcije CSL-a dominantno iz SA prostora, već se izmjena vode (nastajanje i nestajanje) odvija konstantno na svim kapilarama i (3) nema jednosmjerne cirkulacije CSL-a, već se likvor giba pulzatilno „naprijed-natrag“ zbog pulzacije krvožilja. Moderni koncept u literaturi se naziva i „Bulat – Orešković – Klarica hipoteza“, s obzirom na značajan doprinos ovih istraživača u razvoju nove teorije (IGARASHI i sur., 2013.; OREŠKOVIĆ i KLARICA, 2014a.; YAMADA, 2014., YAMADA i KELLY, 2016.). Ona je poduprta eksperimentalnim istraživanjima na životinjama (KRISHNAMURTHY i sur., 2012.; IGARASHI i sur., 2013.;

KRISHNAMURTHY i sur., 2014.; YAMADA, 2014.), kao i kompjuterskim modelima (BUISHAS i sur., 2014.; LINNINGER i sur., 2016.) te kritički analiziranim kliničkim podacima (YAMADA, 2014.; YAMADA i KELLY, 2016.).

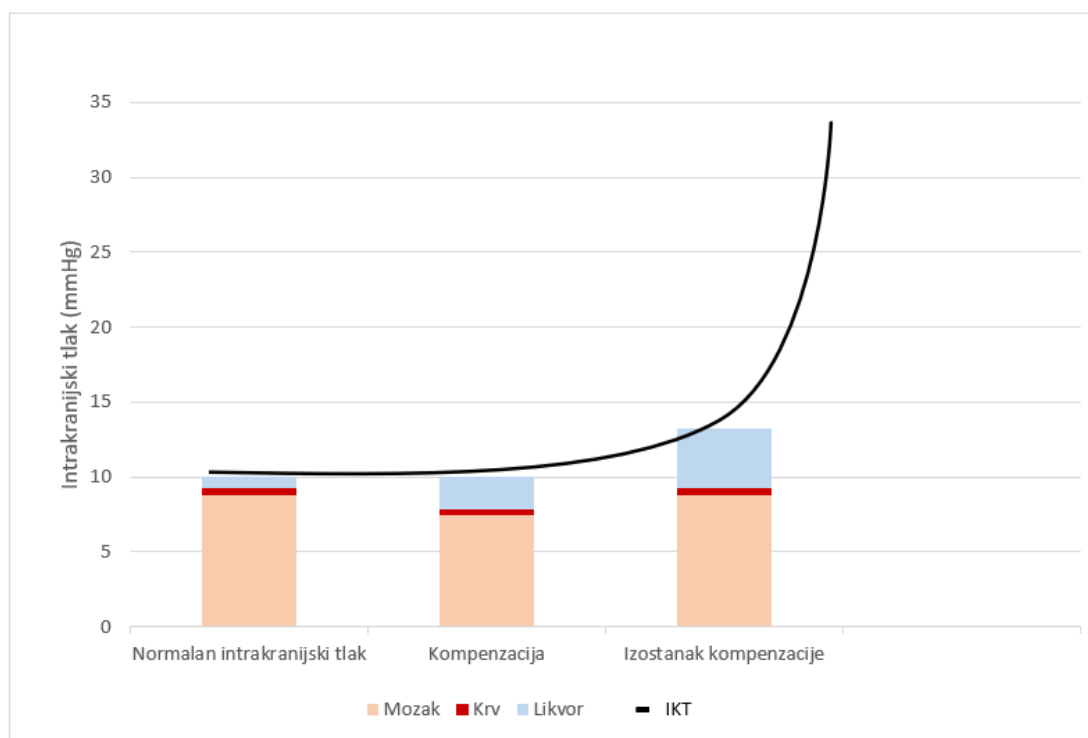
## 2.2. TLAK CEREBROSPINALNOG LIKVORA

Intrakranijski tlak definiran je kao tlak unutar lubanje te se često naziva i tlakom cerebrospinalnog likvora. Intrakranijski prostor odraslog čovjeka omeđen je čvrsto spojenim kostima lubanje, te je ispunjen mozgom, krvlju i CSL-om. Volumen mozga odraslog čovjeka iznosi oko 1400 mL, volumen krvi unutar kranija oko 75 mL, a volumen CSL-a oko 120 mL (GREENBERG, 1997.). Stavljeno u relativne omjere, mozak ispunjava približno 88% ukupnog volumena, krv oko 5% te CSL oko 7%.

Odnos volumena unutar kranija opisali su prije 200-tinjak godina Alexander Monro i George Kellie (MONRO, 1783.; KELLIE, 1824.). Njihova hipoteza poznata je i danas kao „Monro-Kellie hipoteza“ koja sugerira da u fiziološkim uvjetima postoji ravnoteža između tri volumena koji ispunjavaju kranij te da njihov zbroj uvijek daje konstantnu vrijednost:

$$V_{\text{ukupni intrakranijski}} = V_{\text{krvi}} + V_{\text{likvora}} + V_{\text{mozga}}$$

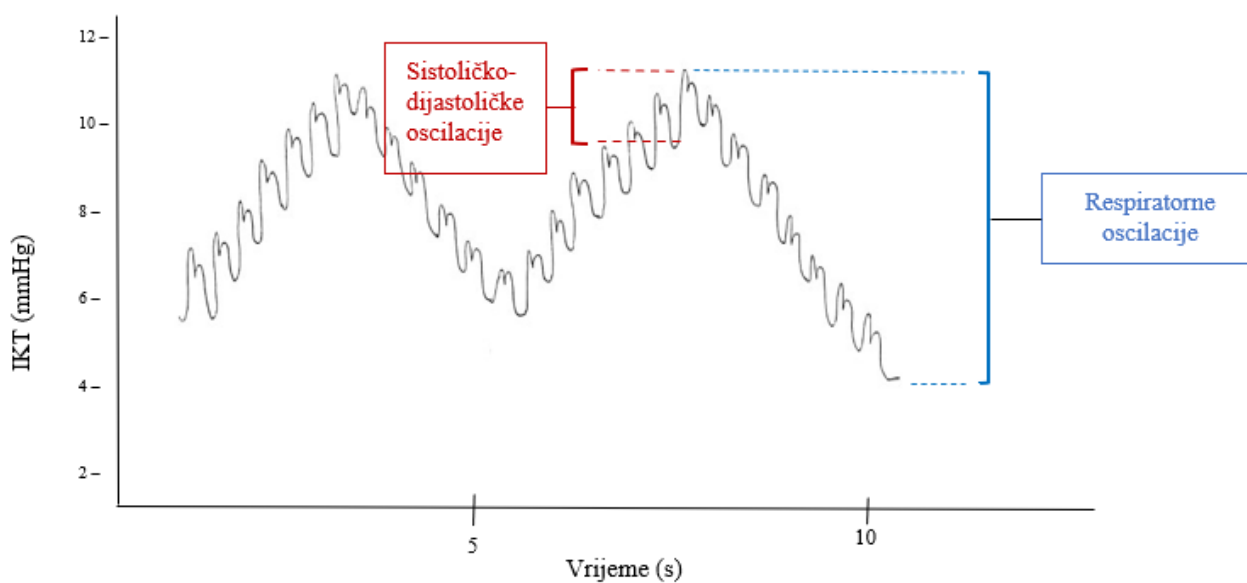
Iz tog doktrinarnog stava slijedi kako promjena volumena jedne od tri komponente mora biti kompenzirana promjenom jednog ili dva preostala volumena kako bi ukupni volumen ostao konstantan. Izostanak ovog kompenzacijskog mehanizma dovodi do porasta IKT-a. U istraživanjima je uočeno kako porast tlaka nije proporcionalan porastu volumena, već njegove vrijednosti rastu eksponencijalno (Slika 2.1.).



Slika 2.1. Shematski prikaz odnosa volumena unutar kranija sa i bez kompenzacije (prema Monro-Kellie doktrini) te njihov utjecaj na intrakranijski tlak (IKT). Stupci prikazuju volumene sve tri intrakranijske komponente (volumen mozga – narančasta boja, volumen krvi – crvena boja, volumen likvora – plava boja), prikazane u stvarnom omjeru. Crna linija prikazuje vrijednost IKT-a. Prvi stupac prikazuje normalne volumene sve tri intrakranijske komponente i normalan IKT. Drugi stupac prikazuje kompenzacijski mehanizam smanjenja intrakranijskog volumena krvi i moždanog parenhima kao odgovor na povećan volumen likvora, čime se održava normalan IKT. Treći stupac prikazuje porast volumena likvora, bez kompenzacijskog smanjenja volumena krvi ili moždanog parenhima, što dovodi do rasta IKT-a. Porast IKT-a nije proporcionalan povećanju volumena, već raste eksponencijalno. Modificirano prema: BOTHWELL i sur., 2019.; NAG i sur., 2019.

Tlak CSL-a fiziološki varira, no smatra se da se njegove fiziološke vrijednosti u odraslih ljudi kreću u rasponu 7 – 14 mm Hg (TADEVOSYAN i KORNBLUTH, 2021.). Intrakranijski tlak nije statičan, već dinamičan tlak koji se sastoji od sistoličke i dijastoličke vrijednosti, te izvedene srednje vrijednosti. On oscilira i pulsira u skladu sa srčanim kontrakcijama i disanjem (Slika 2.2.). Fiziološka amplituda respiratornih valova iznosi 2 – 10 mm Hg, te odražava promjene tlaka unutar prsne šupljine tijekom ciklusa disanja (udisaj/izdisaj). Srčana amplituda korelira s dinamikom arterijskog tlaka (sistola/dijastola) te varira između 1 i 4 mm Hg (NAG i sur., 2019.). Do porasta tlaka

CSL-a fiziološki dolazi prilikom kašljanja, kihanja i naprezanja. Međutim, i sama promjena položaja tijela dovest će do promjene IKT-a (KLARICA, 1997.).



Slika 2.2. Shematski prikaz fizioloških oscilacija krivulje IKT-a posljedično srčanim kontrakcijama i pokretima grudnog koša tijekom disanja. Crna krivulja prikazuje pulsacijsku krivulju likvorskog tlaka. Plava isprekidana linija prikazuje respiratornu oscilaciju, dok crvena isprekidana linija prikazuje sistoličko-dijastoličku oscilaciju IKT-a. Vrijednost IKT-a izražena je na y-osi, dok x-os prikazuje vrijeme izraženo u sekundama. IKT = intrakranijski tlak. Modificirano prema: NAG i sur., 2019.

### 2.2.1. MJERENJE TLAKA CEROBROSPINALNOG LIKVORA

Međunarodna jedinica za tlak je paskal (Pa), no u kliničkoj praksi ustaljeno se koriste centimetri vode (cm H<sub>2</sub>O) i milimetri žive (mm Hg), gdje je 1 kPa = 7,5 mm Hg = 10,2 cm H<sub>2</sub>O. S obzirom da se tlak CSL-a u kliničkoj praksi koristi zajedno sa srednjim arterijskim tlakom (SAT) prilikom izračunavanja cerebralnog perfuzijskog tlaka (CPT), ustaljena jedinica, korištena i u našem istraživanju, jest mm Hg.

Koncept mjerenja intrakranijskog tlaka kao indikatora kranijске kompenzacije ili bolje rečeno podatnosti (engl. *intracranial compliance*) može se smatrati praktičnim pristupom povijesnoj Monro-Kellie doktrini. Začetnicima mjerenja IKT-a smatraju se Guillame i Janny koji su ovu metodu opisali 1951. godine, a popularizirao ju je Lundberg 1960. godine (GUILLAME i JANNY, 1951.; LUNDBERG, 1960.). Gotovo 30 godina, mjerenje IKT-a služilo je više u istraživačke svrhe, nego u kliničke. To se mijenja 2000-tih godina kada ova metoda postaje ustaljenom praksom sukladno preporukama „The Brain Trauma Foundation“ (THE BRAIN TRAUMA FOUNDATION, 2000a.; THE BRAIN TRAUMA FOUNDATION, 2000b.; THE BRAIN TRAUMA FOUNDATION, 2000c.). Osnovna svrha mjerenja IKT-a leži u predviđanju i sprječavanju neprimjerenog CPT-a (pokazatelj moždane prokrvljenosti; engl. *cerebral perfusion pressure*), čija uloga se sve više ističe unazad 30-ak godina (GRAHAM i sur., 1989.). Cerebralni perfuzijski tlak (CPT) razlika je srednjeg arterijskog tlaka (SAT) i intrakranijskog tlaka (IKT):

$$\text{CPT} = \text{SAT} - \text{IKT}$$

Iz formule je vidljivo da će se CPT smanjiti u slučaju porasta IKT-a, smanjenja arterijskog tlaka, ili kombinacije navedenog. U fiziološkim uvjetima, cerebralni protok krvi (CPK) očuvan je kroz tzv. moždanu autoregulaciju. Drugim riječima, u rasponu CPT-a od 50 mm Hg do 150 mm Hg, organizam održava uredan protok krvi kroz mozak. Pri vrijednostima CPT-a manjim od 50 mm Hg, kompenzacija izostaje, te se moždani protok krvi pasivno smanjuje smanjenjem CPT-a. Pri očuvanoj autoregulaciji, IKT će se kompenzatorno mijenjati s promjenama CPT-a (GOBIET i sur., 1975.; ROSNER i COLEY, 1986.; HLATKY i sur., 2004.). Smanjenje CPT-a dovest će do vazodilatacije moždanog krvožilja, omogućujući nepromijenjen protok krvi kroz moždano tkivo. Suprotno tome, porast CPT-a dovest će do vazokonstrukcije krvnih žila mozga, u pokušaju smanjenja IKT-a, sukladno Monro-Kellie doktrini.

U današnje vrijeme postoje brojne metode mjerenja tlaka CSL-a, invazivne, ali i neinvazivne (BRAIN TRAUMA FOUNDATION, 2007a.). Idealni uređaj za mjerenje IKT-a trebao bi biti jednostavan za korištenje, precizan, pouzdan, jeftin te uzrokovati minimalne komplikacije kao što su npr. infekcija ili krvarenje. Uređaji bi također morali

moći mjeriti IKT u rasponu 0 – 100 mm Hg, preciznost bi trebala biti unutar  $\pm 2$  mm Hg u rasponu 0 – 20 mm Hg tlaka, a u rasponu 20 – 100 mm Hg odstupanja ne bi smjela biti veća od 10% (NAG i sur., 2019.). „Zlatnim standardom“ smatra se i dalje invazivno mjerenje tlaka uvođenjem mjernih kanila unutar moždanih komora (tzv. ventrikulske kanile), te ono stoga služi i za standardizaciju drugih metoda mjerenja IKT-a (ZHONG i sur., 2003.; MARCH, 2005.; BHATIA i GUPTA, 2007.; BRAIN TRAUMA FOUNDATION, 2007a.; CREMER, 2008.; SMITH, 2008.). Kanila uvedena u moždanu komoru spaja se na pretvarač tlaka smješten u visini vanjskog slušnog kanala, koji je anatomska odrednica Monro-ovog otvora, odnosno referentne točke kalibracije mjernog sustava. Pretvarač tlaka ispunjen je tekućinom te mjeri hidrostatski tlak. Prednost ove metode jest što uz mjerenje, omogućuje i drenažu CSL-a, kao i intratekalnu primjenu lijekova (STEINER i ANDREWS, 2006.).

Sve su popularniji i tzv. mikro-pretvarači tlaka (engl. *micro-transducer*) za invazivno mjerenje IKT-a. Njihova prednost je što se mogu smjestiti i u moždani parenhim, epiduralne, subduralne i subarahnoidne prostore, te tako pružaju više mogućnosti prilikom odabira mjesta uvođenja mjerne kanile što je važno primjerice kod novotvorenina koje bi mogle otežati uvođenje ventrikulske kanile (RABOEL i sur., 2012.). Izmjerene vrijednosti tlaka dobivene mikro-pretvaračima pokazuju dobru korelaciju s onima dobivenim „zlatnim standardom“ preko ventrikulskih kanila, uz manje prigušivanja valne krivulje tlaka i manje artefakata prilikom mjerenja (RABOEL i sur., 2012.; ABRAHAM i SINGHAL, 2015.). Danas na tržištu postoji više vrsta takvih mjerača tlaka, poput onih koji rabe piezoelektrične senzore (RABOEL i sur., 2012.), koji su korišteni i u našem istraživanju. To su precizni i učinkoviti uređaji, sigurni za korištenje zbog niskog stupnja krvarenja prilikom postavljanja, te rijetke pojave infekcije (CITERO i sur., 2008.; LESCOT i sur., 2011.).



### 2.2.2. INTRAKRANIJSKA HIPERTENZIJA

Nježna tkiva SŽS-a zaštićena su čvrstim i relativno rigidnim strukturama. Obavijena su tvrdom moždanom ovojnicom te smještena unutar rigidnih koštanih struktura lubanje i kralježnice. Iako rigidne strukture imaju važnu ulogu u zaštiti SŽS-a od mehaničke ozljede, one postaju kontraproduktivne u slučaju porasta pojedinog intrakranijskog volumena jer sukladno ranije opisanoj Monro-Kellie doktrini onemogućavaju snižavanje tlaka širenjem prostora u kojem se nalazi SŽS. Porast IKT-a preko fiziološke vrijednosti (15 mm Hg) naziva se intrakranijska hipertenzija.

Najčešći uzroci IKH su kraniocerebralne ozljede, razni dobroćudni i zloćudni tumori mozga, spontano intrakranijsko krvarenje (intracerebralno i subarahnoidno), infekcija, cerebrovaskularni infarkt, akutni hidrocefalus, i drugi. Najčešći uzroci prikazani su u Tablici 2.2., s obzirom na mehanizam njihovog nastanka. Navedeni primarni procesi povećat će volumen unutar kranija te će često dovesti i do razvoja moždanog edema (vazogenog, citotoksičnog, hidrostatskog ili osmotskog) i dodatnog povećanja intrakranijskog volumena, ali i smanjene podatnosti mozga, sužavanja likvorskih prostora i otežavanja komunikacije među njima. Osim toga, oni mogu poremetiti i povećati intrakranijski volumen krvi i time dodatno povisiti IKT. Nastala IKH može uzrokovati sekundarnu ozljedu mozga te ishemiju moždanog tkiva (SCHIZODIMOS i sur., 2020.).

Unatoč svemu navedenom, poznato je da IKT može biti normalan do blago povišen čak i kad postoje veće, sporo rastuće, ekspanzivne mase u intrakranijskom prostoru. Smatra se da postoje značajni kompenzacijski mehanizmi koji omogućavaju regulaciju IKT-a, unatoč znatnom porastu intrakranijskog volumena. Neki od mogućih mehanizama uključuju povećanje resorpcije CSL-a iz kranija, pomicanje volumena CSL-a iz kranija u spinalni SA prostor, promjena IKT-a promjenom intrakranijskog vaskularnog volumena (vazokonstrikcija/vazodilatacija), elastičnost spinalne dure zahvaljujući kojoj ona može prihvatiti veći volumen CSL-a, te plastičnost moždanog tkiva. Međutim, kada se kompenzacijski mehanizmi iscrpe, razvija se IKH (KLARICA, 1997.).

Tablica 2.2. Prikaz najčešćih uzroka i mehanizama nastanka intrakranijske hipertenzije. Modificirano prema: SCHIZODIMOS i sur., 2020.; PINTO i sur., 2022.; SHARMA i sur., 2022.

| MEHANIZAM               | ETIOLOGIJA  |
|-------------------------|---|
| VENSKA OPSTRUKCIJA      | Tromboza (jugularne vene ili duralnih venskih sinusa)   |
| povećan volumen mozga   | Tumor mozga, apsces, empijem, moždano krvarenje   |
| povećan volumen likvora | Povećana produkcija CSL, tumor koroidnog spleta, opstruktivni hidrocefalus, meningitis ili granulomi  |
| Povećan volumen krvi    | Hiperkapnija, hipoksija, teška anemija, hipoperfuzijski sindrom, arteriovenske malformacije, arteriovenska fistula, povećan centralni venski tlak |
| efekt mase              | Subduralni hematoma, epiduralni hematoma, tumor, apsces, empijem  |
| edem mozga              |   |
| <i>citotoksični</i>     | Ishemijski udar, anoksična encefalopatija, fulminantno zatajenje jetre  |
| <i>vazogeni</i>         | Hipertenzivna encefalopatija, tumor mozga, apsces, encefalitis  |
| <i>transependimalni</i> | Subarahnoidno krvarenje, meningitis, idiopatska intrakranijska hipertenzija   |
| <i>osmotski</i>         | Hiponatrijemija, dijabetička ketoacidoza, „povratni učinak“ osmotske terapije   |

Razvojem IKH, može se razviti tzv. Cushingov refleks ili Cushingova trijada. To je fiziološki odgovor živčanog sustava na nagli porast IKT-a, bilo uslijed akutne moždane ozljede ili zbog iscrpljivanja kompenzacijskih mehanizama kod kroničnih procesa. Cushingovu trijadu čine pojava razdvajanja sistoličkog i dijastoličkog tlaka (porast sistoličkog te smanjenje dijastoličkog arterijskog tlaka), bradikardija i nepravilan obrazac disanja. Ovaj refleks prvi je opisao Harvey Cushing 1901. godine, smatrajući da je znatan porast arterijskog tlaka posljedica ishemije produžene moždine. Porastom IKT-a, CPT se snižava jer arterijski tlak ne može nadvladati otpor u moždanom tkivu. Prokrvljenost mozga ovisna je o CPT-u jer je to tlak koji gura krv kroz moždanu krvožilnu mrežu. Njegovo sniženje dovest će do smanjene prokrvljenosti mozga, odnosno moždane

ishemije i hipoksije. Cushing je zaključio da je sistemska vazokonstrikcija (praćena porastom arterijskog tlaka) jedini način da organizam spriječi daljnji razvoj ishemije. Odnosno, da bi se očuvala prokrvljenost mozga, mora se očuvati CPT. S obzirom da je on ovisan o međusobnoj svezi IKT-a i SAT-a, u slučaju porasta IKT-a, mora se povisiti i arterijski tlak (WAN i sur., 2008.). Dakle, prva faza Cushingove trijade ovisi o aktivaciji simpatičkog živčanog sustava, te je funkcionalna dok god arterijski tlak uspijeva nadvladati intrakranijski (GRADY i BLAUMANIS, 1988.). U drugoj fazi, sistemska hipertenzija je i dalje prisutna, te se razvija bradikardija. Dva se mehanizma smatraju odgovornim za pojavu sniženja srčane frekvencije, no još uvijek nije postignut konsenzus koji od mehanizama je uistinu odgovoran za njen razvoj. Prvotno se smatralo da bradikardija nastaje aktivacijom baroreceptora u aortalnom luku, te posljedičnom aktivacijom parasimpatikusa. Međutim, neki znanstvenici smatraju kako kemoreceptori smješteni van moždanog tkiva ne utječu na pojavu bradikardije, već je ona izravna posljedica kompresije intrakranijskog vagalnog živca (lat. *nervus vagus*) (LAU i sur., 2016.; TSAI i sur., 2018.). U posljednjoj fazi trijade dolazi do poremećaja obrasca disanja, posljedično disfunkciji produžene moždine uslijed povišenog IKT-a. Takav nepravilan obrazac disanja može se prepoznati pojavom plitkih udisaja, praćenih periodima apneje (TSAI i sur., 2018.). Premda Cushingova trijada predstavlja homeostatski odgovor organizma kao pokušaj spašavanja slabo prokrvljenog moždanog tkiva, ona je nažalost kasni znak porasta IKT-a te upućuje na razvoj hernijacije produžene moždine i potencijalan smrtni ishod posljedično srčanom i dišnom zastoju (DINALLO i WASEEM, 2022.).

### 2.3. TERAPIJSKI POSTUPCI U LIJEČENJU INTRAKRANIJSKE HIPERTENZIJE

Cilj liječenja IKH je održati IKT unutar fizioloških vrijednosti kako bi održao odgovarajući CPT. Tradicionalno se smatra da se liječenje intrakranijske hipertenzije mora započeti pri vrijednosti IKT-a od 20 mm Hg (JANTZEN, 2007.; RANGEL-CASTILLO i sur., 2008.; STOCCHETTI i MASS, 2014.), premda novija istraživanja pomiču granicu na 22 mm Hg (CARNEY i sur., 2017.). Dakle, cilj je održati IKT ispod 22 mm Hg, a CPT iznad 60 mm Hg. U konzervativnom liječenju IKH koriste se opće profilaktičke mjere, te konzervativne i kirurške akutne intervencije.

Opće profilaktičke mjere uključuju intubaciju i mehaničku ventilaciju, optimizaciju sistemskog arterijskog tlaka i CPT-a, podizanje glave za 30° u odnosu na podlogu kao i pozicioniranje glave u središnjoj liniji, kontrolu tjelesne temperature i razine glukoze u krvi, te profilaksu konvulzija. Konzervativne akutne intervencije uključuju hiperventilaciju i hiperosmolarnu terapiju, sedaciju i analgeziju, upotrebu barbiturata i kortikosteroida, dok kirurške intervencije uključuju resekciju mase, dekompresijsku kraniektomiju, te drenažu CSL-a.

#### 2.3.1. OPĆE PROFILAKTIČKE MJERE

Intubacija i mehanička ventilacija preporučene su u liječenju komatoznih pacijenata s IKH. Prilikom mehaničke ventilacije potrebno je izbjegavati hipoksemiju i hiperkapniju, odnosno održavati parcijalni tlak CO<sub>2</sub> na 35 – 40 mm Hg. Niže vrijednosti CO<sub>2</sub>, odnosno hipokapnija, dovode do povećanog rizika ishemije mozga izazivanjem cerebralne vazokonstrikcije, čime se smanjuje CPT (SCHIZODIMOS i sur., 2020.).

Sistemska arterijska tlak i CPT usko su povezani, te je njihova ravnoteža ključna za očuvanje moždane funkcije. Jedan od ciljeva terapije IKH jest održavanje normotenzije, s obzirom da hipotenzija dovodi do lošijih ishoda liječenja (BRAIN TRAUMA FOUNDATION, 2007b.). U pacijenata s očuvanom moždanom autoregulacijom, hipotenzija će dovesti do širenja krvnih žila u mozgu (vazodilatacija) i time će povećati intrakranijski volumen krvi, te posljedično povisiti IKT. U pacijenata s

nefunkcionalnim mehanizmom autoregulacije, hipotenzija će dovesti do ishemije mozga zbog smanjenja CPT-a. Sukladno tome, preporučeno je održavati sistolički arterijski tlak  $\geq 110$  mm Hg (BRAIN TRAUMA FOUNDATION, 2007b.; BERRY i sur., 2012.). U prevenciji hipovolemije i hipotenzije koriste se izotonične kristaloidne otopine i koloidne otopine, te je pritom važno očuvati osmolarnost krvi, kao i brzo korigirati hiposmolarnost ( $< 280$  mOsm/L) (SADOUGHY i sur., 2013.). Sistemska hipertenzija također je štetna jer podiže CPT što pogoduje nastanku edema zbog povećanog hidrostatskog tlaka u krvno-moždanoj barijeri (NORDSTRÖM, 2005.). Za liječenje sistemske hipertenzije preporučena je terapija kratko-djelujućim antihipertenzivnim lijekovima u slučaju porasta sistoličkog arterijskog tlaka  $> 150$  mm Hg (HEMPHILL i sur., 2015.; RAGLAND i LEE, 2016.).

Općenito se smatra kako podizanje glave za  $30^\circ$  u odnosu na podlogu smanjuje IKT povećanjem venske drenaže i smanjenjem srednjeg karotidnog tlaka, dok bi pozicioniranje glave u središnjoj liniji oslobodilo jugularne vene i pospješilo drenažu kranija. Ovakva manipulacija ne utječe znatno na CPT ni na CPK (FELDMAN i sur., 1992.), međutim podizanje glave za  $> 45^\circ$  u odnosu na podlogu dovodi do paradoksalnog porasta IKT-a zbog jakog smanjenja CPT-a (MORAINE i sur., 2000.).

Kontrola tjelesne temperature još je jedna u nizu profilaktičkih mjera. Naime, poznato je da povišena tjelesna temperatura dovodi do porasta cerebralnog metabolizma i CPK (ROSSI i sur., 2001.). Trenutne smjernice preporučaju održavanje tjelesne temperature  $< 37$  °C. Sniženje tjelesne temperature može se postići intravenskom i enteralnom primjenom anitpiretika, snižavanjem temperature u prostoriji u kojoj boravi pacijent, hladnim podlošcima i sl. Premda postoje dokazi neuroprotektivnog učinka terapijske hipotermije ( $< 35$  °C) u pacijenata nakon srčanog zastoja izazvanog ventrikulskom fibrilacijom i ventrikulskom tahikardijom (HYPOTHERMIA AFTER CARDIAC ARREST STUDY GROUP, 2002.; ELMER i POLDERMAN, 2017.), za sad još ne postoje čvrsti dokazi o takvom učinku u pacijenata s IKH-om (NIELSEN i sur., 2013.; ANDREWS i sur., 2015.). Štoviše, hipotermija može uzrokovati ozbiljne štetne učinke poput hipokalemije, atrijskih i ventrikulskih aritmija, hipotenzije, koagulopatije, te povišenog rizika od nastanka infekcije, posebice pneumonije povezane s mehaničkom ventilacijom.

### 2.3.2. KONZERVATIVNE AKUTNE INTERVENCIJE

Najčešće korištene konzervativne metode za snižavanje IKT-a uključuju hiperventilaciju i/ili primjenu hiperosmolarnih otopina.

Hiperventilacija je brza i učinkovita metoda sniženja IKT-a. Sniženje parcijalnog tlaka CO<sub>2</sub> dovest će do vazokonstrukcije cerebralnih arteriola i posljedičnog smanjenja CPK i IKT-a. Premda je učinak vidljiv gotovo odmah, uglavnom ne traje duže od 24 sata zbog relativno brze prilagodbe pH u CSL-u na novi parcijalni tlak CO<sub>2</sub> (ROPPER, 2014.). Duga i agresivna hiperventilacija može dovesti do znatnog smanjenja lokalne cerebralne prokrvljenosti dovodeći tako do ishemije mozga i mogućeg pogoršanja neurološke ozljede, posebice u prvih 24 do 48 sati (STOCCHETTI i sur., 2005.; GODOY i sur., 2017.). Nagli prekid hiperventilacije dovest će do vazodilatacije cerebralnih arteriola i povratnog porasta IKT-a, stoga se preporuča postepeno smanjivati hiperventilaciju kroz 4 – 6 sati (MAYER i CHONG, 2002.).

Hiperosmolarna terapija smatra se temeljem konzervativnog liječenja IKH te podrazumijeva korištenje hiperosmolarne otopine manitola ili hipertonične otopine (HO) NaCl-a. Mehanizam njihovog djelovanja zasniva se na osmotskoj aktivnosti izvlačenja vode iz tkiva mozga u sistemski krvotok (PACZYNSKI, 1997.). Takav mehanizam koristan je samo u slučaju očuvane krvno-moždane barijere, u protivnom dolazi do izjednačenja koncentracije molekula u hemoragičnoj moždanoj kontuziji i krvi, te se voda nastavlja izvlačiti iz očuvanog moždanog tkiva i navlači se u oštećen dio, pogoršavajući ishod (ROPPER, 2012.).

Najčešće korištena hiperosmolarna otopina jest otopina manitola. Smatra se kako je njen glavni učinak povećanje osmolarnosti krvi čime se stvara osmotski gradijent između intersticija i intravaskularnog prostora te se tako voda navlači iz područja edema, čime se smanjuje ukupni volumen mozga, te posljedično snižava IKT. Osim toga, manitol dovodi do refleksne vazokonstrukcije cerebralnih arteriola, pospješuje reologiju krvi, smanjuje produkciju CSL-a (TAN i sur., 2008.), te uklanja slobodne radikale (RANGEL-CASTILLO i ROBERTSON, 2006.). Primjenjuje se u obliku intravenskog bolusa u dozi 0,5 do 1 g/kg svakih 6 sati (RASLAN i BHARDWAY, 2007.; SAKOWITZ i sur., 2007.). Obzirom da se u potpunosti izlučuje urinom te može dovesti do akutne tubularne nekroze

u slučaju pretjeranog povišenja osmolarnosti krvi, njegova upotreba kontraindicirana je u pacijenata s bubrežnim zatajenjem (BETTER i sur., 1997.) zbog rizika nastanka osmotske nefroze (VISWESWARAN i sur., 1997.) i mogućeg razvoja plućnog edema ili zatajenja srca. Osim toga, manitol može dovesti do hipotenzije i poremećaja koncentracije elektrolita u krvi.

Hipertonična otopina NaCl-a koristi se u koncentraciji od 3% do 23,4%. Ona nešto slabije prolazi krvno-moždanu barijeru nego manitol, no ima nešto jaču osmotsku aktivnost. Također snižava IKT izvlačenjem vode, no istovremeno povisuje CPT tako što povisuje SAT. Osim izvlačenja vode, ta otopina izaziva refleksnu vazokonstrikciju cerebralnih arteriola, te ima protuupalni učinak jer smanjuje adheziju polimorfonuklearnih stanica u cerebralnoj mikrovaskulaturi (QURESHI i sur., 1998.; QURESHI i SUAREZ, 2000.; SUAREZ, 2004.). I ova otopina se koristi u obliku bolusa koji se mogu ponavljati sve do sniženja IKT-a na prihvatljive vrijednosti ili do pojave hipernatremije ( $\text{Na}^+ > 145 - 155 \text{ mmol/L}$ ) (ENNIS i BROPHY, 2011.). Neželjeni učinci te otopine uključuju povratni edem mozga, poremećaj elektrolita (primarno hipokalemiju), kongestivno zatajenje srca, zatajenje bubrega, hiperkloremičnu metaboličku acidozu, flebitis, prolaznu hipotenziju, hemolizu, osmotsku demijelinizaciju, subarahnoidno krvarenje, konvulzije i mišićne tremore (GEORGIADIS i SUAREZ, 2003.).

Premda se obje otopine svakodnevno koriste u kliničkoj praksi, još uvijek nije postignut konsenzus o superiornoj otopini. Hiperosmolarna otopina manitola godinama se smatrala „zlatnim standardom“, međutim novija istraživanja daju sve veći značaj HO NaCl-a (MARKO, 2012.). Nedavno provedena meta-analiza uočila je veću učinkovitost HO NaCl-a u sniženju IKT-a, u usporedbi s manitolom, no bez razlike u mortalitetu unutar 6 mjeseci (BURGESS i sur., 2016.). Suprotno tome, rezultati nedavne Cochrane analize (WAKAI i sur., 2013.) navode da je stopa smrtnosti viša nakon terapije hiperosmolarnom otopinom manitola, u odnosu na terapiju hiperosmolarnom otopinom NaCl-a. Zbog različitih rezultata dosadašnjih istraživanja, trenutne smjernice za liječenje traumatske ozljede mozga ne daju prednost niti jednoj od ovih otopina zbog nedovoljno dokaza o njihovom utjecaju na klinički ishod (CARNEY i sur., 2017.).

Sedacija i analgezija sastavni su dio konzervativnog liječenja IKH. Asinkronost pacijenta i mehaničkog ventilatora dovodi do porasta intratorakalnog tlaka, što uzrokuje smanjen torakalni povrat venske krvi, te posljedično povisuje volumen krvi u kraniju, a time i IKT. Osim toga, uzbuđenje pacijenta doprinosi porastu IKT-a povišenjem sistemskog arterijskog tlaka, povećavajući potrošnju kisika u mozgu, dovodeći do vazodilatacije i posljedičnog porasta CPK, volumena krvi u kraniju i IKT-a (RAGLAND i LEE, 2016.). Iz navedenog je vidljiv značaj sedacije pacijenata s IKH, te se u tu svrhu najčešće koristi propofol zbog brzog nastupa djelovanja i kratkotrajnog učinka. Propofol također povisuje prag za razvoj konvulzija, te pruža bolju kvalitetu sedacije nego midazolam (CHANGOOR i HAIDER, 2015.). Odgovarajuća analgezija također je važna u kontroli IKH, s obzirom da bol izaziva povišenje IKT-a. Najčešće korišteni analgetici su fentanil i remifentanil, čija primjena ujedno pospješuje sedaciju pacijenta (SCHIZODIMOS i sur., 2020.). Korisnost barbiturata u liječenju IKH još uvijek je predmetom rasprave, no trenutne smjernice preporučaju upotrebu visoke doze barbiturata za sniženje IKT-a u pacijenata kod kojih izostaje odgovor na standardnu konzervativnu terapiju (CARNEY i sur., 2017.). Premda se smatralo da ketamin povisuje IKT, novija literatura upućuje na netočnost te tvrdnje u sediranih i ventiliranih pacijenata s ozljedom mozga, te se čini da ketamin kod nekih pacijenata dovodi i do smanjenja IKT-a (BOURGOIN i sur., 2005.; ZEILER i sur., 2014.). Upotreba kortikosteroida preporučena je isključivo za smanjenje IKT-a kod vazogenog edema mozga izazvanog novotvorevinom (SADOUGHI i sur., 2013.).

### *2.3.3. KIRURŠKE AKUTNE INTERVENCIJE*

Kirurške tehnike uklanjanja intrakranijske mase uključuju resekciju tumora mozga, subduralnih i epiduralnih hematoma, supratentorijalnih hematoma, cerebelarnih hematoma i apscesa mozga u svrhu brzog sniženja IKT-a (HEMPHILL i sur., 2015.).

Dekompresijska kranijektomija (DK) kirurška je metoda kojom se uklanja dio lubanje kako bi se stvorio „prozor“ kroz koji se može širiti sadržaj kranija. Ova metoda smanjuje IKT za 15 %, a uz dodatak durotomije IKT se može sniziti čak za 70 %. Glavna



indikacija za primjenu DK-e je ishemijski moždani udar (VAHEDI i sur., 2007.), no korisna je i u drugim stanjima gdje izostaje odgovor na konzervativnu terapiju. Međutim, zbog invazivnosti zahvata i posljedičnih komplikacija, potreban je pažljiv odabir pacijenata u kojih je potencijalna korist (smanjenje mortaliteta) veća od rizika (nastanak vegetativnog stanja, loš funkcionalni ishod) (WANG, 2016.).

Drenaža CSL-a može znatno doprinijeti sniženju IKT-a, čak i prilikom dreniranja malog volumena (5 – 10 mL) u pacijenata sa niskom podatnošću unutar kranija. Drenažu se preporuča činiti kontinuirano (sustavom vanjske drenaže), a ne serijskim lumbalnim punkcijama zbog rizika nastanka transtentorijalne hernijacije. Moguće komplikacije sustava vanjske drenaže uključuju infekciju i krvarenje (BERSHAD i sur., 2008.).

#### 2.4. MANITOL

Manitol ( $C_6H_{14}O_6$ ) je prirodni alkohol, izomer sorbitola, kojeg proizvode brojni mikroorganizmi i biljke, te ga nalazimo u voću i povrću (SHAWKAT i sur., 2012.). Na sobnoj temperaturi kristalizira te ga u takvom obliku nije moguće primijeniti, već ga je potrebno zagrijati u vodenoj kupelji kako bi se kristali otopili (SHAWKAT i sur., 2012.). Manitol je za kliničku upotrebu u medicini dostupan kao 10%-tna (100 g/L) i 20%-tna otopina (200 g/L). Primijenjen intravenski, distribuira se primarno u izvanstanične prostore te se nepromijenjen izlučuje urinom (NISSENSON i sur., 1979.; NOMANI i sur., 2014.) gdje možemo naći 90% primijenjene doze unutar prva 24 sata (RABETOY i sur., 1993.; NOMANI i sur., 2014.). U liječenju IKH hiperosmolarna otopina manitola obično se primjenjuje kao polagani bolus kroz 30 – 60 minuta u dozi od 0,5 – 1,5 g/kg po dozi (JAMES, 1980.; SORANI i MANLEY, 2008.; SORANI i sur., 2008.), premda je opisano korištenje i do 2 g/kg (BETTER i sur., 1997.; FLYNN, 1997.; NOMANI i sur., 2014.) te se može primijeniti i brže ukoliko je potrebno brzo sniziti IKT. Najjači učinak manitola vidljiv je 30 minuta nakon njegove primjene te se vrijednosti IKT-a postepeno vraćaju na početne vrijednosti kroz narednih 40 minuta (KNAPP, 2005.; JURJEVIĆ i sur., 2012.).

Prvi zapisi o upotrebi manitola u svrhu snižavanja IKT-a potječu iz 1961. godine (WISE i CHATER, 1961a.; WISE i CHATER, 1961b.), kada je njegov učinak na sniženje IKT-a uspoređen s učinkom do tad korištene uree. Objavom tih rezultata, manitol je dobio na popularnosti u hiperosmolarnoj terapiji edema mozga i IKH, te se i danas smatra „zlatnim standardom“ hiperosmolarne terapije. Da bismo razumjeli mehanizam djelovanja manitola u snižavanju IKT-a, potrebno je razumjeti osnovna načela kretanja vode i koncept osmotske ravnoteže. Ukoliko dva odjeljka vode u organizmu, odijeljena polupropusnom membranom, sadrže različite koncentracije osmotski aktivne tvari, voda će se kretati niz koncentracijski gradijent kako bi se postigla osmotska ravnoteža oba odjeljka. To znači da će se voda kretati iz odjeljka s manjom osmolarnošću u odjeljak s većom osmolarnošću, u svrhu izjednačavanja osmolarnosti. U SŽS-u ta barijera (krvno-moždana barijera) nije propusna kao u ostatku organizma. Naime, krvno-moždana barijera je relativno nepropusna te je sposobnost određene osmotski aktivne tvari da ju prijeđe određena koeficijentom refleksije (SCALLAN i sur., 2010.). Vrijednosti ovog koeficijenta sežu od 0 do 1, gdje 0 označava potpunu propusnost krvno-moždane barijere za određenu osmotski aktivnu tvar, dok 1 označava potpunu nepropusnost za tu tvar. Najučinkovitije hiperosmolarne otopine imaju koeficijent refleksije blizu 1 (HALSTEAD i GEOCADIN, 2019.). Manitol ima veliku molekularnu težinu (182 daltona) i koeficijent refleksije 0,9 (WISE i CHATER, 1962.; DIRINGER i ZAZULIA, 2004.). Iz navedenog se lako da zaključiti da će manitol vrlo teško prijeći krvno-moždanu barijeru, te će stoga primijenjena hiperosmolarna otopina manitola ostati u intravaskularnom odjeljku mozga, u koji će navlačiti vodu iz parenhima, smanjujući tako udio vode u mozgu (odnosno smanjujući edem), te posljedično sniziti IKT.

Zbog jake sposobnosti navlačenja vode u intravaskularni prostor, manitol će izazvati i brojne hemodinamske promjene. Njihov razvoj obično se odvija kroz tri faze, te će svaka od faza utjecati i na IKT. U prvoj fazi, otprilike 15 minuta nakon početka intravenske (IV) primjene hiperosmolarne otopine manitola, nastupa nagli porast osmolarnosti seruma koji dovodi do prolaznog porasta intravaskularnog volumena. Takav porast volumena krvi dovodi do porasta srčanog minutnog volumena i plućnog kapilarnog tlaka (engl. *pulmonary capillary wedge pressure*) (RUDEHILL i sur., 1983.). Porast srčanog minutnog volumena nastupa u samo nekoliko minuta od početka IV primjene otopine manitola, te izravno pospješuje CPT (RUDEHILL i sur., 1983.). Ako je

autoregulacija očuvana, porast CPT-a dovest će do cerebralne vazokonstrikcije, i posljedičnog smanjenja cerebralnog volumena krvi, te snižavanja IKT-a, u skladu s Monro-Kellie doktrinom. Osim toga, vazokonstrikcija cerebralnih arteriola koja nastaje posljedično hipervolemiji, povisit će cerebrovaskularni otpor unutar nekoliko minuta. Uzrok razvoja hipervolemije ne leži samo u povećanom srčanom minutnom volumenu, već i u reološkim učincima manitola. Poznato je da manitol navlačenjem vode smanjuje viskoznost krvi te dovodi do hemodilucije i posljedičnog smanjenja hematokrita i serumskih proteina (BEKS i ter WEEME, 1967.; RAVUSIN i ARCHER, 2000.; SCHROT i MUIZELAAR, 2002.; BRAIN TRAUMA FOUNDATION, 2007c.). Otprilike 45 minuta nakon IV primjene nastupa druga faza u kojoj se zbog diuretskog učinka i periferne vazodilatacije (primarno u skeletnoj muskulaturi) volumen krvi, srčani minutni volumen i plućni kapilarni tlak snižavaju na vrijednosti niže od početnih (RUDEHILL i sur., 1983.). U trećoj fazi, navedeni hemodinamski parametri vraćaju se na početne vrijednosti (RUDEHILL i sur., 1983.). Međutim, u slučaju oštećene krvno-moždane barijere (traumatska ozljeda mozga, intrakranijsko krvarenje, vazogeni edem mozga), manitol može prijeći iz intravaskularnog prostora u međustanični prostor gdje će svojom osmotskom aktivnošću nastaviti navlačiti vodu, te može dovesti do pogoršanja edema mozga i porasta IKT-a (SHAWKAT i sur., 2012.; BOONE i sur., 2015.).

Manitol također djeluje kao osmotski diuretik. Zbog visokog koeficijenta refleksije, manitol povisuje osmotski tlak, izvlači vodu iz stanica, aktivira endogene natriuretske peptide, koči lučenje antidiuretskog hormona i pospješuje protok krvi kroz bubrežnu koru i srž. Pojačan protok krvi kroz bubrežnu srž dovodi do smanjenja njene hipertoničnosti, sprječavanja resorpcije soli i vode u bubrežnim tubulima, izlučivanja kationa ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ) i aniona ( $\text{PO}_4^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ), nemogućnosti koncentriranja i razrjeđivanja urina, te posljedično osmotske diureze (BETTER i sur., 1997.; SHAWKAT i sur., 2012.). Premda manje doze otopine manitola dovode do vazodilatacije krvnih žila bubrega čime se povećava glomerularna filtracija, veće doze izazivaju suprotni učinak (NOMANI i sur., 2014.). Naime, manitol se izlučuje putem bubrega gdje može stvarati precipitate i uzrokovati akutno zatajenje bubrega (BOONE i sur., 2015.). Smatra se da do nefrotoksičnog učinka dolazi pri porastu serumske osmolarnosti preko 320 mOsm/L (FINK, 2012.).

Dobro je poznat i učinak manitola na serumske elektrolite. Kada njegova koncentracija u plazmi raste brzinom većom od njegovog izlučivanja (npr. brza primjena visoke doze manitola ili zatajenje bubrega), porast serumske osmolarnosti dovest će do pada koncentracije natrija. Poznato je da će za svaki porast plazmatske koncentracije manitola od 100 mg/dL, doći do sniženja plazmatske koncentracije Na<sup>+</sup> za 1,6 – 2,6 mmol/L, uslijed navlačenja vode (tzv. hipertonična hiponatremija) (NISSENSON i sur., 1979.; TSAI i SHU, 2010.). Umjerene doze manitola (1 g/kg) uzrokuju blagu hipokalemiju, dok visoke doze (2 g/kg) mogu uzrokovati hiperkalemiju, premda još nije jasan točan mehanizam njenog razvoja (SETO i sur., 2000.; FLYNN, 2007.; FANOUS i sur., 2016.).

Premda se hiperosmolarna otopina manitola već preko 50 godina svakodnevno koristi u liječenju IKH, čini se da mehanizam njenog djelovanja još uvijek nije do kraja razjašnjen. Rezultati novijih istraživanja upućuju na to da manitol u fazi snižavanja IKT-a izvlači vodu dominantno iz likvorskog sustava, a ne iz parenhima mozga kako se to općenito vjeruje (OREŠKOVIĆ i sur., 2018.). Točnije, voda se navlači osmotskim gradijentom iz intersticija u krvotok, međutim izgubljeni udio vode u parenhimu brzo se nadoknadi vodom iz CSL-a. U prilog tome govori i činjenica da udio vode u mozgu ostaje nepromijenjen čak i kod maksimalnog sniženja tlaka cerebrospinalnog likvora (HARBAUGH i sur., 1979.).

## 2.5. SVINJA KAO MODEL U TRANSLACIJSKOJ NEUROZNANOSTI

Zbog veličine likvorskog prostora istraživanja mehanizma regulacije IKT-a mogu se kvalitetno obaviti jedino na velikim eksperimentalnim životinjama jer se na taj način može uzeti uzorak likvora, pratiti njegova dinamika, kao i distribucija tvari u likvorskom prostoru, a da se pri tome ne poremete fiziološki odnosi koji vladaju u SŽS-u. Dosadašnja istraživanja ukazala su na upečatljivu sličnost ljudskog i svinjskog mozga, kako anatomski, tako i fiziološki (HARADA i sur., 1991.). Uzimajući u obzir krvožilni sustav, vaskularnu anatomiju mozga, sustav vaskularnog odljeva (HABIB i sur., 2013.; MANCINI i sur., 2015.) i cerebralni protok krvi (HARADA i sur., 1991.; XU i sur.,

2011.), premda nisu identični, sličniji su u svinja i ljudi, nego u ljudi i glodavaca. Za pretpostaviti je da je razlog tome slična veličina mozga te girencefalička struktura, za razliku od glodavaca koji imaju znatno manji mozak te ne posjeduju gire (GIELING i sur., 2011.). Zbog toga su svinjski i ljudski mozak slični po pitanju vaskularnog odgovora na cerebralni inzult i posljedične procese revaskularizacije (NAKAMURA i sur., 2009.).

Da je svinja je sve popularnija kao model u translacijskoj neuroznanosti, ukazuju brojni radovi objavljeni unazad 15-ak godina. Uvidjevši značaj anestezije u neurološkim istraživanjima, neke grupe znanstvenika usredotočile su se na utvrđivanje učinaka pojedinih lijekova i njihovih kombinacija na moždanu prokrvljenost i oksigenaciju (MIKKELSEN i sur., 2016.; MIKKELSEN i sur., 2017., MIKKELSEN i sur., 2018.), kako bi se ustanovili odgovarajući neuroanesteziološki protokoli. RAMIREZ de NORIEGA i sur. (2018.) koristili su svinju kao model unutarstaničnog edema mozga postignutog na principu intoksikacije vodom, dok su LEE i sur. (2011.) koristili neonatalne praščiće kao modele pedijatrijskog hipoksično-asfiksijskog srčanog zastoja u svrhu određivanja odnosa cerebralnog protoka krvi i CPT-a, te testirali nove metode mjerenja moždane autoregulacije. Nezaobilazno je spomenuti i korištenje svinje kao modela traumatske ozljede mozga (FRITZ i sur., 2005.; DAI i sur., 2018.; SORBY-ADAMS i sur., 2018.; VINK, 2018.; KINDER i sur., 2019.). Štoviše, svinja je sve popularniji model intrakranijske hipertenzije (JANDA i sur., 2012.; ANDRADE i sur., 2013.; FREIMANN i sur., 2013.; CIARROCCHI i sur., 2022.) jer njena veličina omogućuje primjenu suvremenih metoda neuromonitoringa korištenih u ljudi (VAN GOMPEL i sur., 2011.; ANDRADE i sur., 2013.; CIARROCCHI i sur., 2022.).

### 3. OBRAZLOŽENJE TEME

Intrakranijski tlak može porasti zbog traumatske ozljede glave, fokalnog ili generaliziranog edema mozga, moždanog udara, novotvorevina, hidrocefalusa i drugih stanja. Mehanizam regulacije IKT-a nije jasan, te stoga terapija stanja povezanih sa njegovim povećanjem predstavlja veliki klinički problem. Naime, intrakranijska hipertenzija ugrožava cerebralnu cirkulaciju i može teško oštetiti neurone. Mjerenje IKT-a je važno prilikom konzervativnog (hiperventilacija, hiperosmolarne otopine, položaj tijela, pothlađivanje) i kirurškog tretmana (kraniektomija, vanjska drenaža likvora) bolesnika s IKHT. Sa ciljem otkrivanja mehanizama regulacije IKT-a ispitat će se učinkovitost primjene hiperosmolarne manitola na životinjskom modelu edema mozga s opstrukcijom spinalnog subarahnoidnog prostora, kako bi se ispitalo značenje slobodne kranio-spinalne komunikacije i spinalnog intraduralnog prostora u regulaciji IKT-a.

Na temelju dosadašnjih spoznaja, prije početka istraživanja postavljena je sljedeća hipoteza:

1. Primjenom hiperosmolarne otopine manitola nakon izazvane cervikalne epiduralne opstrukcije, očekujemo da će tlak u moždanim komorama rasti zbog povećanja protoka krvi kroz kranij, a u lumbalnom prostoru padati zbog smanjenja volumena likvora u tom prostoru.

Sukladno navedenom, postavljeni su sljedeći ciljevi istraživanja:

1. Uvesti novi model cervikalne epiduralne opstrukcije na modelu svinja uz mjerenje intrakranijskog i intraspinalnog likvorskog tlaka.
2. Utvrditi učinak hiperosmolarne otopine manitola na sniženje intrakranijskog tlaka u svinja kao modela terapije intrakranijske hipertenzije u čovjeka s opstrukcijom u spinalnom prostoru.
3. Pojasniti ulogu slobodnog kranio-spinalnog pomicanja volumena likvora u regulaciji intrakranijskog tlaka.

Rezultati ovog istraživanja pridonijet će razumijevanju mehanizma konzervativnog liječenja povišenog intrakranijskog tlaka u ljudi, poglavito onih s patološkom opstrukcijom u SA prostoru. Štoviše, istraživanje će pokazati utjecaj opstrukcije na dinamiku CSL-a i razjasniti ulogu spinalnog intraduralnog prostora u kontroli intrakranijskog tlaka. Pokazat će i ima li klasična terapija negativan utjecaj na ishod kod pacijenata s opstrukcijom, što bi dovelo do promjene terapijskih postupaka i boljeg ishoda liječenja kod opisanih pacijenata. Osim toga, ovo istraživanje će pojasniti međusobnu dinamiku neurofluida (krv, likvor, intersticijska tekućina) pri regulaciji intrakranijskog tlaka.

## 4. MATERIJAL I METODE

### 4.1. EKSPERIMENTALNE ŽIVOTINJE I ANESTEZIJA

U pokusu smo koristili šest zdravih ženskih svinja križane pasmine (landras i durok), oko 3 mjeseca starosti, bez vidljivih znakova neurodegenerativne bolesti, prosječne tjelesne mase 30 kg. Sve životinje nabavljene su iz istog ovlaštenog uzgoja u skladu sa Zakonom o zaštiti životinja (NN 102/17), te su propisno dostavljene na Fakultet minimalno 24 sata prije početka pokusa. Svinje su ispoštene 12 sati prije anestezije, uz slobodan pristup vodi. Sve procedure obavljene su u skladu s dobivenom etičkom privolom (EP 280/2020) izdanom od strane Nacionalnog etičkog povjerenstva (Rješenje KLASA broj: UP/I-322-01/20-01/11) te pozitivnom odlukom Etičkog povjerenstva Veterinarskog Fakulteta (Klasa: 640-01/19-17/87).

U oboru su im intramuskularno aplicirani fentanil (Fentanyl® 50 µg/mL, Piramal Critical Care B.V., Nizozemska) u dozi 50 µg/kg i midazolam (Midazolam 15 mg/ 3 mL, AS KALCEKS, Latvija) u dozi 1 mg/kg. Nakon nastupa sedacije, svinje su prevezene u operacijsku dvoranu gdje im je postavljena IV kanila (Vasofix® Certo 20G, 1,1 x 33mm, B.Braun Melsungen AG, Njemačka) u cefaličnu venu, putem koje je inducirana anestezija injekcijskim anestetikom propofolom (Propofol 1% MCT Fresenius, Fresenius Kabi, Austrija) titriranim do učinka (1 – 3 mg/kg). Zatim su uz pomoć laringoskopa s Millerovom špatulom intubirane endotrahealnim tubusom (ETT) (VentiSeal™, Flexicare Medical Limited, Ujedinjeno Kraljevstvo) odgovarajuće veličine (5,0 – 6,0 mm unutarnjeg promjera). Životinje su potom stavljene u sternalni položaj na operacijski stol, na kondukcijsku grijajuću podlogu (Dormosafe L, Intensovet GmbH, Njemačka) koja je osiguravala održavanje fiziološke tjelesne temperature (Slika 4.1.). Svinje su spojene na anesteziološki aparat (Datex-Ohmeda Aespire View, Datex-Ohmeda Inc., SAD) pomoću Y-cijevi uz korištenje jednokratnog filtera za izmjenu topline i vlage (ThermoShield™, Flexicare Medical Limited, Ujedinjeno Kraljevstvo) kako bi se osiguralo odgovarajuće vlaženje dišnog sustava uslijed dugotrajne inhalacijske anestezije. Pomoću infuzijske pumpe (Volumat MC Agilia, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Njemačka) putem IV kanile davana je balansirana izotonična kristaloidna otopina (Plasma Lyte 148 Viaflo, Baxter, Slovenija) brzinom 5 mL/kg/h tijekom trajanja čitavog pokusa.





*Slika 4.1.* Svinja u općoj inhalacijskoj anesteziji, postavljena u sternalni položaj na grijaču podlogu

Opća anestezija održavana je inhalacijskim anestetikom izofluranom 1 – 2 % (Isoflurin® 1000 mg/g, VETPHARMA ANIMAL HEALTH, S.L., Španjolska) u mješavini kisika i medicinskog zraka, uz održavanje udjela udahnutog kisika ( $FiO_2$ ) na 60 – 70 %. Svinje su potom spojene na anestezioološki monitor (CARESCAPE Monitor B650, GE Healthcare, Finland Oy, Finska) pomoću kojeg su kontinuirano praćeni vitalni pokazatelji, te su bilježeni svakih 5 do 10 minuta. Srčana frekvencija i ritam praćeni su putem elektrokardiograma (EKG), periferna zasićenost hemoglobina kisikom ( $SpO_2$ ) pomoću pulsne oksimetrije, a tjelesna temperatura (TT) pomoću jednjačke temperature sonde. Frekvencija disanja, kao i količina izdahnutog ugljičnog dioksida ( $EtCO_2$ ) praćene su putem kapnografa (Slika 4.2.).

U slučaju pada koncentracije glukoze u krvi ispod 70 mg/dL započeta je infuzija 5% otopine glukoze brzinom 1 – 2 mL/kg/h u svrhu održavanja normoglikemije. Infuzija noradrenalina primjenjivana je brzinom 0,05 – 0,3  $\mu$ g/kg/min tijekom perioda hipotenzije, u svrhu održavanja srednjeg arterijskog tlaka iznad 60 mm Hg. Doza je prilagođavana stupnju hipotenzije za svaku pojedinačnu životinju, do postizanja normotenzije.



Slika 4.2. Multiparametrijski anesteziološki monitor za praćenje vitalnih parametara svinja. Zelena boja označava EKG i srčanu frekvenciju koju on očitava. Crvena krivulja označava pulzaciju u arteriji te daje očitavanja invazivno mjenog arterijskog tlaka, kao i srčanu frekvenciju. Gornja bijela krivulja prikazuje mjerenje intrakranijskog tlaka. Žutom bojom označene su vrijednosti pulsne oksimetrije. Donja bijela boja označava krivulju kapnografa, dok brojčane vrijednosti označavaju frekvenciju disanja i izdahnuti CO<sub>2</sub>. Temperatura je prikazana u donjoj trećini ekrana, također iskazana bijelom bojom. Ljubičastom bojom označene su udahnuta i izdahnuti koncentracija inhalacijskog anestetika izoflurana.

Svinjama je zatim postavljena arterijska kanila (Vasofix® Certo 20 G, 1,1 x 33 mm B.Braun Melsungen AG, Njemačka) u *a. saphena medialis* u svrhu invazivnog praćenja arterijskog tlaka (Slika 4.3.), kao i uzorkovanja arterijske krvi (0,3 mL) svakih 30 – 60 minuta radi mjerenja acido-baznog statusa, plinova, elektrolita i glukoze u krvi.



Slika 4.3. Kanila postavljena u *a. saphena medialis* svinje

Arterijska kanila spojena je na anesteziološki monitor putem pretvarača tlaka (Meritrans DTXPlus®, Merit Medical Ireland Ltd., Irska) postavljenog u razini desne srčane pretklijetke svinje (Slika 4.4.). Pretvarač je potom baždaren na način da je tlak u mjernoj komorici izjednačen s atmosferskim tlakom. Dakle, vrijednost 0 mm Hg tlaka predstavljala je visinu atmosferskog tlaka, te je potom započeto kontinuirano izravno mjerenje arterijskog tlaka.

Uzorkovana arterijska krv analizirana je pomoću prijenosnog uređaja i-STAT1 (i-STAT®1 Analyzer, Abbot Point of Care Inc., SAD) te su dobivene vrijednosti pH, parcijalnog tlaka ugljičnog dioksida ( $p\text{CO}_2$ ), parcijalnog tlaka kisika ( $p\text{O}_2$ ), standardnog viška baza (BE<sub>ecf</sub>), bikarbonata ( $\text{HCO}_3^-$ ), ukupnog  $\text{CO}_2$  ( $\text{TCO}_2$ ), zasićenosti hemoglobina kisikom ( $s\text{O}_2$ ),  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , ioniziranog kalcija ( $i\text{Ca}^{2+}$ ), glukoze (Glu), hematokrita (Hct) i hemoglobina (Hb).



*Slika 4.4.* Pretvarač arterijskog tlaka postavljen u visini desne srčane pretklijetke svinje

Svim pokusnim životinjama kateterizirani su mokraćni mjehuri kako bi se osiguralo njihovo kontinuirano pražnjenje te mjerenje proizvodnje urina (Slika 4.5.). Sve svinje kateterizirane su urinarnim kateterom (Curavet Dog Urinary Catheter, 2,6 x 500 mm, 8FG, Fionia Veterinary Limited, Danska) koji je zatim spojen na vrećicu za sakupljanje urina s označenom mjernom skalom, a kateter je pričvršćen šavom „rimske sandale“.



*Slika 4.5.* Urinarni kateter pričvršćen šavom rimske sandale i spojen na kolekcijsku vrećicu

Prije početka kirurškog zahvata, životinjama je osigurana analgezija kontinuiranom IV primjenom fentanila u dozi 30 – 60  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  doziranom prema potrebi pojedine životinje u svakoj od faza pokusa, sve do završetka pokusa.

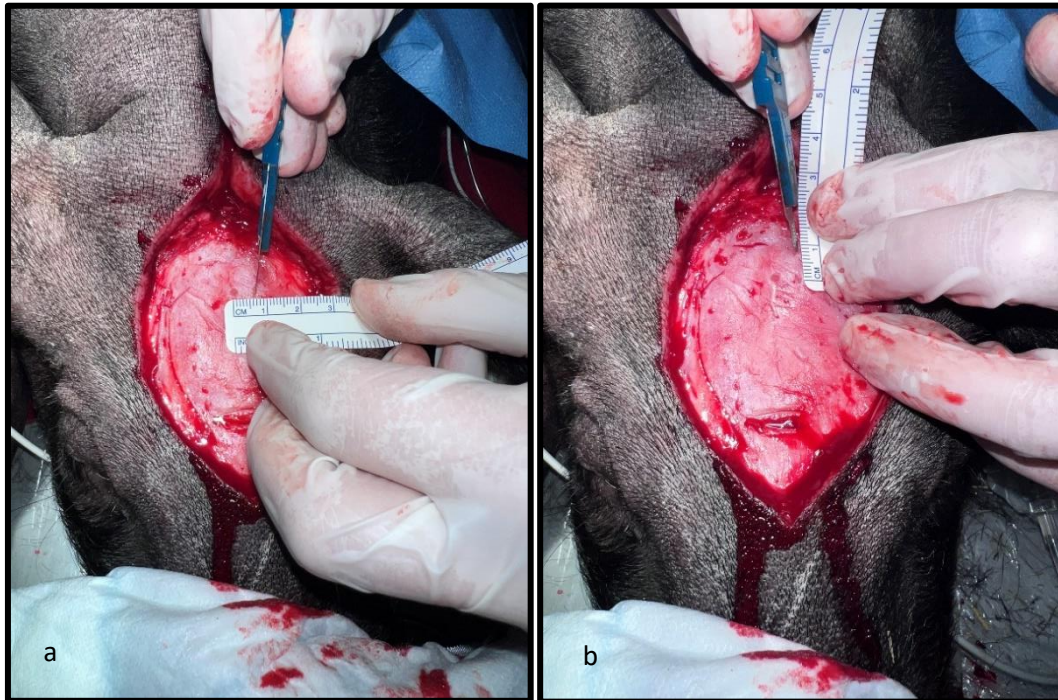
Svinje su mehanički ventilirane tlačnom mehaničkom ventilacijom kako bi se  $\text{EtCO}_2$  održao u fiziološkim vrijednostima (35 – 45 mm Hg).

Po završetku pokusa sve životinje su u dubokom stadiju anestezije u skladu sa Etičkom dozvolom žrtvovane pripremom registriranim za eutanaziju životinja (T61, Intervet International BV Boxmeer, Nizozemska), prema uputi proizvođača. Usmrćivanje je potvrđeno trajnim prestankom cirkulacije uz praćenje EKG-a i krivulje invazivno mjenog arterijskog tlaka na anesteziološkom monitoru.

## 4.2. KIRURŠKI ZAHVATI

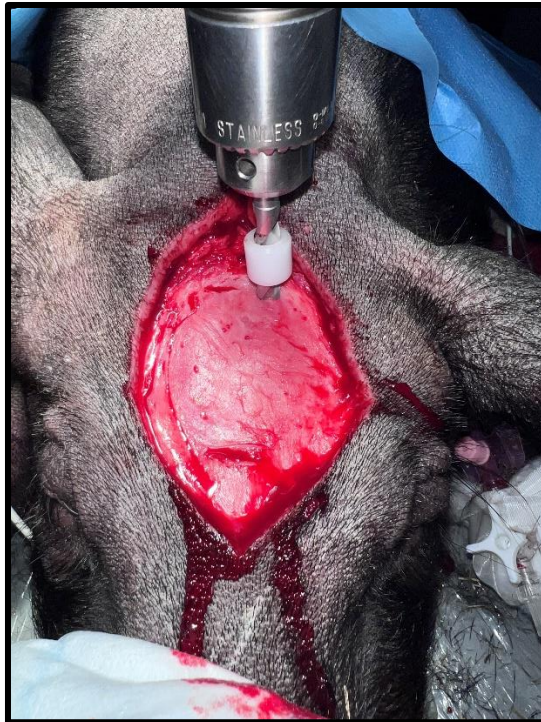
### 4.2.1. POSTAVLJANJE INTRAKRANIJSKE MJERNE KANILE

Po završenoj proceduri uvođenja svinja u anesteziju, učinjena su četiri kirurška zahvata. Na početku je napravljena kraniotomija u svrhu uvođenja mjerne kanile za invazivno praćenje intrakranijskog tlaka (NEUROVENT, RAUMEDIC AG, Njemačka), postavljene u lijevu lateralnu komoru mozga svinja. Skalpelom se učinio romboidni rez u području spoja čeone i tjemene kosti, te se koža uklonila kako bi se prikazali uzdužni tjemeni šav (lat. *sutura sagittalis*) i vjenačni šavovi (lat. *suturæ coronalis*) lubanje. Visokofrekventnom bušilicom učinio se otvor na lijevoj strani čeone kosti, 7 mm lateralno i 10 mm posteriorno od bregme (Slika 4.6., Slika 4.7.), po uzoru na ranija istraživanja svinja kao modela intrakranijske hipertenzije (JANDA i sur., 2012.; CIARROCCHI i sur., 2022.).



Slika 4.6. Prikaz mjerenja koordinata za izvođenje kraniotomije. a) 7 mm lateralno od bregme; b) 10 mm posteriorno od bregme.

Potom se na lubanjsku kost pričvrstio uvađač kanile (Bolt-Drill kit CH9, RAUMEDIC AG, Njemačka), prema uputi proizvođača. Kanila se uvela 5 cm duboko i pričvrstila, a njena pozicija u lateralnoj moždanoj komori potvrđena je aspiracijom likvora. Navedena kanila sadrži ugrađeni senzor za mjerenje intrakranijskog tlaka te prethodno baždarenje nije potrebno. Kanila je zatim spojena s pretvaračem tlaka (NPS2, GE/MARQUETTE, RAUMEDIC AG, Njemačka) na anesteziološki monitor (CARESCAPE Monitor B650, GE Healthcare, Finland Oy, Finska). Nakon izjednačavanja tlaka u pretvaraču tlaka s atmosferskim tlakom, započeto je kontinuirano mjerenje IKT-a. Pojava pulzacijskog vala na krivulji IKT-a na anesteziološkom monitoru korištena je kao dodatna metoda potvrde pravilnog smještaja kanile u lateralnoj komori. Mjerenja dobivena ovom mjernom kanilom označena su kraticom „IKT“ koja označava vrijednost intrakranijskog tlaka.

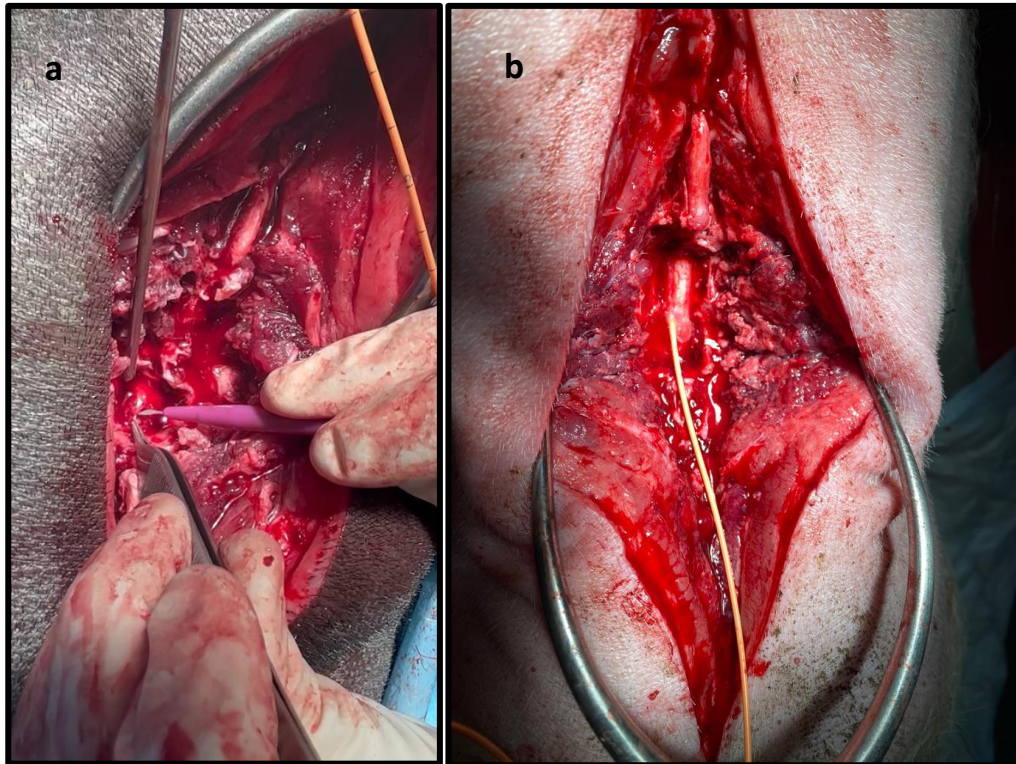


Slika 4.7. Kraniotomija za uvođenje intrakranijske mjerne kanile

#### 4.2.2. POSTAVLJANJE LUMBALNE MJERNE KANILE

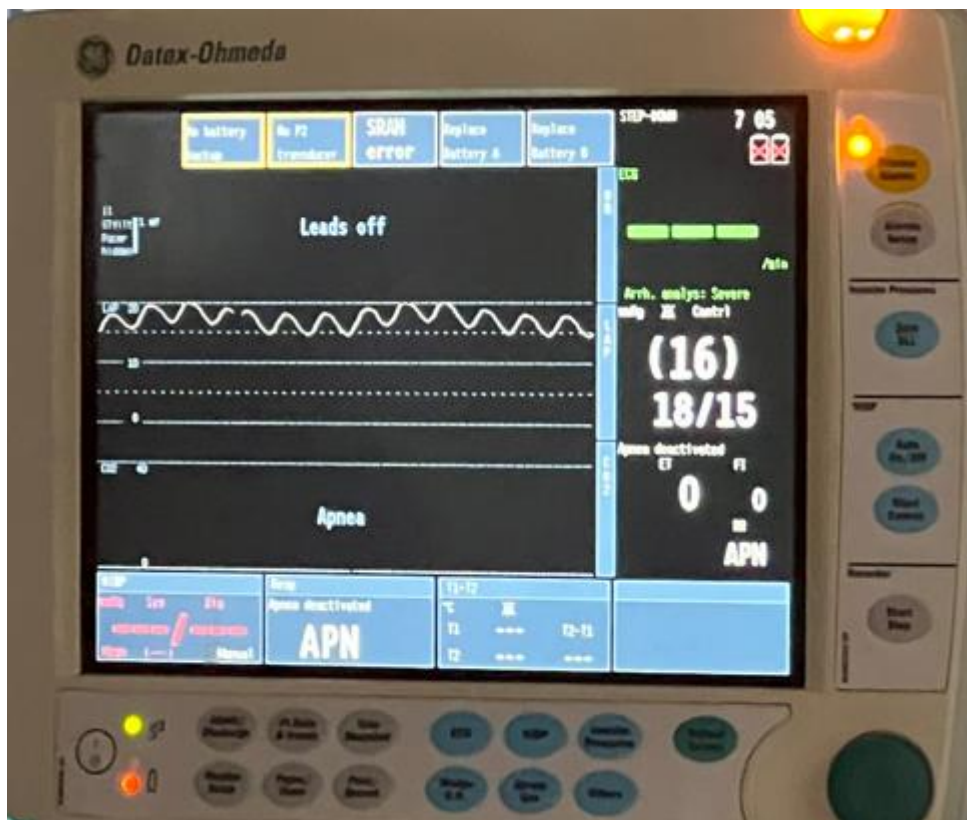
Učinjen je kožni rez u sagitalnoj liniji od prvog do šestog lumbalnog kralješka. Nakon prepariranja mišića, visokofrekventnom bušilicom i kliještima za kost po Kerrisonu učinjena je dorzalna laminektomija četvrtog lumbalnog kralješka radi prikaza tvrde ovojnice (lat. *dura mater*). Nakon durotomije oftalmološkim mikrokirurškim nožićem 15° (Ophthalmic Microsurgical Stab Knife 15°, SIDAPHARM P.C., Grčka) (Slika 4.8.a) u subarahnoidni prostor uvela se kanila (NEUROVENT-P, RAUMEDIC AG, Njemačka) za invazivno praćenje spinalnog tlaka likvora. Otvor na duri zatvoren je cijanoakrilatnim tkivnim ljepilom (Histoacryl® B.Braun, Aesculap AG, Njemačka) kako bismo spriječili istjecanje likvora (Slika 4.8.b). Pravilno smještanje kanile u spinalni subarahnoidni prostor potvrđeno je istjecanjem likvora prilikom uvođenja kanile.





*Slika 4.8.* Prikaz uvođenja mjerne kanile u lumbalni subarahnoidni prostor. a) Durotomija mikrokirurškim nožićem; b) Mjerna kanila uvedena u lumbalni subarahnoidni prostor koji je zatvoren cijanoakrilatnim tkivnim ljepilom.

Kanila je zatim spojena na anesteziološki monitor (B30, GE Medical Systems, Information Technologies GmbH, Njemačka) pomoću pretvarača tlaka (NPS2, GE/MARQUETTE, RAUMEDIC AG, Njemačka). Nakon izjednačavanja tlaka u pretvaraču tlaka s atmosferskim tlakom, započeto je kontinuirano mjerenje tlaka likvora u lumbalnom spinalnom prostoru. Pojava pulzacijskog vala na krivulji tlaka na anesteziološkom monitoru korištena je kao dodatna potvrda pravilnog smještanja kanile u spinalni likvorski prostor (Slika 4.9.). Mjerenja dobivena ovom mjernom kanilom označena su kraticom „LT“ koja označava lumbalni spinalni likvorski tlak.



Slika 4.9. Anesteziološki monitor za mjerenje lumbalnog spinalnog likvorskog tlaka. Prikazana je pulzacijska linija likvorskog tlaka te njegove vrijednosti.

#### 4.2.3. KRANIOTOMIJA ZA UVOĐENJE FOLEYEVOG KATETERA

Idući korak pokusa uključivao je kraniotomiju u svrhu uvođenja Foleyevog katetera (Unomedical 8 Fr 310 ± 10 mm, 3 mL, ConvaTec, Well Lead Medical Co. Ltd., Kina) epiduralno iznad desne lateralne moždane komore kako bi se izazivala intrakranijska hipertenzija, prema ranije opisanom modelu (CIARROCCHI i sur., 2022.). Kraniotomija je izvedena na kontralateralnoj (desnoj) strani lubanje, prema istim koordinatama kao i kraniotomija za postavljanje mjerne kanile (Slika 4.10.).



*Slika 4.10.* Mjerna kanila za mjerenje intrakranijskog tlaka postavljena u lijevu moždanu komoru te Foleyev kateter postavljen epiduralno parijetalno.

#### *4.2.4. CERVICALNA DORZALNA LAMINEKTOMIJA*

U svrhu vizualizacije vratnog dijela tvrde moždane ovojnice, učinjena je dorzalna laminektomija drugog vratnog kralješka. Nakon kožnog reza u sagitalnoj ravnini i prepariranja mišićja, uklone se trnasti izdanci drugog vratnog kralješka pomoću visokofrekventne bušilice i kliješta za kost po Kerrisonu. Epiduralno i cirkularno oko cijele moždine provedena je kirurška polipropilenska nit (Surgipro 2-0, Covidien, Njemačka) čijim dotezanjem i priljublivanjem ovojnica sa spinalnom moždinom je u kasnijoj fazi pokusa izazvana kranio-cervikalna opstrukcija.

### 4.3. TESTIRANJE MJERNIH KANILA

Mjerne kanile korištene za mjerenje tlaka u mozgu i spinalnom prostoru nije potrebno baždariti prije upotrebe jer rade na principu „prikopčaj i snimaj“ (engl. *'plug and play'*) zahvaljujući ugrađenom mikročipu (senzoru). Međutim, htjeli smo u *in vitro* uvjetima provjeriti ispravnost senzora i ujednačenost mjerenja dvije kanile. U staklenoj menzuri testirali smo kanile pod opterećenjem hidrostatskim tlakom s fiziološkom otopinom dizanjem stupca vode od 5 cm H<sub>2</sub>O do 35 cm H<sub>2</sub>O. U menzuru s mjernom skalom do 60 cm, pričvrstili smo kanile tako da su se vrhovi kanila nalazili u ravnini. Mjerne kanile spojene su na istovjetne monitore kao i u *in vivo* dijelu pokusa, putem pretvarača tlaka. Ulivena je fiziološka otopina tako da su u nju bili uronjeni samo senzori sonde, te su tlakovi u pretvaračima tlaka izjednačeni s atmosferskim tlakom. Obje kanile pokazivale su tlak od 0 mm Hg te je u menzuru ulivena fiziološka otopina do visine 5 cm, prema skali iskazanoj na menzuri. Tlak je postepeno dizan za 5 cm H<sub>2</sub>O sve do 35 cm H<sub>2</sub>O. Uočena je razlika od 2 mm Hg u svakom mjerenju, unatoč ponovljenom izjednačavanju tlakova u pretvaračima tlaka. Kanila korištena za mjerenje tlaka u spinalnom prostoru (NEUROVENT-P) u svim mjerenjima pokazivala je tlak niži za 2 mm Hg od kanile korištene za mjerenje tlaka u moždanoj komori (NEUROVENT). Zbog toga su sve vrijednosti lumbalnog spinalnog tlaka dobivene u *in vivo* dijelu pokusa korigirane za navedenu razliku.

#### 4.4. FAZE POKUSA

##### 4.4.1. FAZA 1: KONTROLNA FAZA

Kontrolna faza imala je za cilj prikazati utjecaj hiperosmolarne otopine manitola u intaktnih svinja (bez intrakranijske hipertenzije i kranio-cervikalne opstrukcije) te su mjerenja u ovoj fazi korištena kao mjerenja u kontrolnoj skupini, zahvaljujući čemu je žrtvovan manji broj pokusnih životinja, u skladu s 3R načelima. Nakon završenih kirurških zahvata i uvođenja mjernih kanila, dozvoljen je period stabilizacije tlakova u trajanju od 15 minuta ( $T_{i0} - T_{i15}$ ). Nakon toga životinjama je intravenski aplicirana 10% hiperosmolarna otopina manitola (Manitol HZTM 10%, Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu, Zagreb, Hrvatska) u dozi 1 g/kg, kroz 15 minuta ( $T_{i-m0} - T_{i-m15}$ ), putem infuzijske pumpe. Po isteku bolusa manitola, tlakovi su praćeni narednih 60 minuta ( $T_{i-m15} - T_{i-m75}$ ) prije prelaska na iduću fazu pokusa. Tlakovi su kontinuirano praćeni kroz cijelu fazu pokusa te bilježeni svakih 5 minuta do isteka bolusa manitola, nakon čega su bilježeni svakih 10 minuta.

##### 4.4.2. FAZA 2: INTRAKRANIJSKA HIPERTENZIJA

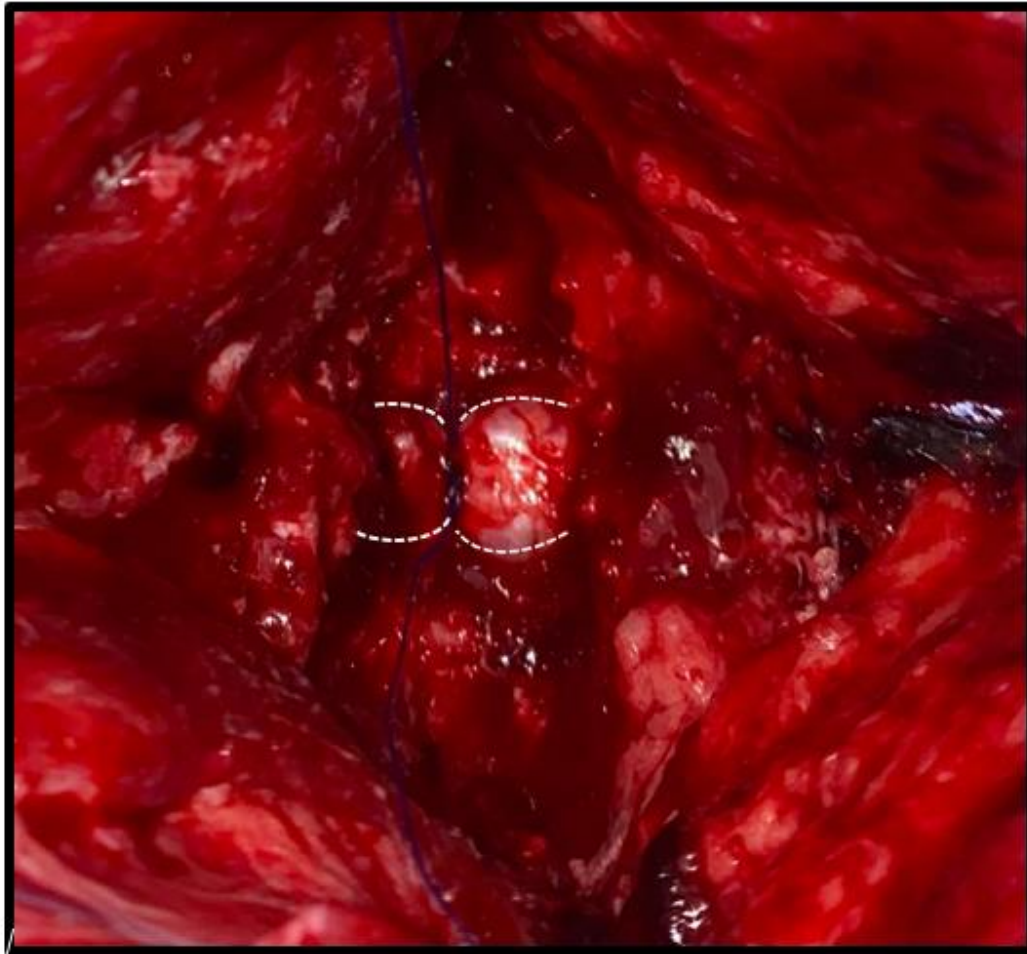
Nakon kontrolnog perioda, kroz otvor desnostrane kraniotomije uveden je Foleyev kateter. Vrh katetera usmjeren je rostralno ispod periosta čeone kosti, tako da se kaudalni rub balona katetera nalazio otprilike 5 mm rostralno od otvora kraniotomije. Zatim je otvor kraniotomije zatvoren cijanoakrilatnim tkivnim ljepilom kako bi se spriječilo pomicanje katetera, ali i hernijacija moždanog tkiva kroz otvor kraniotomije. Intrakranijska hipertenzija izazvana je punjenjem balona katetera fiziološkom otopinom pomoću brizgalice kroz 2 minute do ukupnog volumena od 3 mL, kolika je zapremina balona. Kao i u prvoj fazi, dozvoljen je period stabilizacije tlakova u trajanju od 15 minuta ( $T_{F0} - T_{F15}$ ) nakon čega je životinjama aplicirana otopina manitola, na isti način kao i u kontrolnoj fazi ( $T_{F-m0} - T_{F-m15}$ ). Po isteku bolusa manitola, tlakovi su praćeni narednih 60 minuta ( $T_{F-m15} - T_{F-m75}$ ). I u ovoj fazi pokusa, tlakovi su kontinuirano praćeni kroz cijelu fazu pokusa te bilježeni svakih 5 minuta do isteka bolusa manitola, nakon čega su bilježeni svakih 10 minuta.

#### 4.4.3. FAZA 3: KRANIOCERVIKALNA OPSTRUKCIJA

U posljednjoj fazi pokusa, kirurška polipropilenska nit koja je provedena epiduralno cirkularno oko cijele moždine, dotegnuta je kako bi se moždane ovojnice sljubile s moždinom i na taj način prekinuo protok likvora između kranija i spinalnog likvorskog prostora. Postavljena su dva dvostruka kirurška čvora kako bi se osigurala pozicija niti. Dotezanje je učinjeno postepeno, kroz period od 2 minute, uz praćenje vitalnih pokazatelja svinje na anesteziološkom monitoru. Mjerenje promjera moždine sa ovojnicama nakon obdukcije ispred, na mjestu, i iza izazvane opstrukcije, pokazalo je da je prosječni promjer ispred i iza stenoze iznosio oko 1,0 cm, dok je na mjestu stenoze izmjeren promjer od oko 0,6 cm. Drugim riječima, kirurški čvor je dotegnut na način da je moždina s ovojnicama sužena prosječno 0,2 cm sa svake strane, čime se ukupni promjer moždine s ovojnicama na mjestu čvora smanjio za prosječno 0,4 cm, odnosno 40% (Slika 4.11.)

Ponovljen je period stabilizacije tlakova u trajanju od 15 minuta ( $T_{O0} - T_{O15}$ ) nakon čega je uslijedila IV primjena otopine manitola, kao i u prethodnim fazama ( $T_{O-m0} - T_{O-m15}$ ) te praćenje tlakova u trajanju od 60 minuta ( $T_{O-m15} - T_{O-m75}$ ) nakon te primjene. Tlakovi su praćeni i bilježeni kao i u prethodnim fazama pokusa.

U ovoj fazi pokusa do uginuća je došlo u samo jedne jedinke, posljedično razvoju Cushingova refleksa. Nakon arterijske vazokonstrikcije, vidljive na anesteziološkom monitoru kao hipertenzija (sistolički arterijski tlak  $> 200$  mm Hg), uslijedila je bradikardija (pad srčane frekvencije ispod 60 otkucaja u minuti) te je ubrzo nastupio srčani zastoj. S obzirom da je razvoj Cushingovog refleksa bio uvršten u krajnje točke pokusa, reanimacija životinje nije pokušana.



*Slika 4.11.* Opstrukcija kraniospinalnog prostora epiduralno cirkularno postavljenom kirurškom niti. Isprekidana bijela linija prati tvrdu moždanu ovojnicu ispred i iza postavljene niti.

#### 4.5. EUTANAZIJA I POSTMORTALNO UZORKOVANJE

Po završetku pokusa, u kirurškom stadiju anestezije, svinjama je IV aplicirano sredstvo za eutanaziju životinja te je smrt ustanovljena prestankom srčane električne i mehaničke aktivnosti. Prestanak električne aktivnosti srca potvrđen je pojavom asistolije na EKG-u, dok je prekid mehaničke srčane aktivnosti, a samim time i prekid cirkulacije, potvrđen gubitkom pulzacijskog vala na krivulji invazivno praćenog arterijskog tlaka. Po uginuću, životinjama je uklonjena kalota kako bi se prikazale lateralne komore mozga. Otvaranjem lijeve lateralne moždane komore potvrđen je pravilan smještaj kanile za mjerenje tlaka u komori. Inspekcijom desne lateralne moždane komore, utvrđen je nastanak impresije u moždanom tkivu, posljedično pritisku balona Foleyevog katetera. Desna moždana hemisfera uzorkovana je za patohistološku pretragu te je pohranjena u 10% otopinu formalina do analize.



*Slika 4.12.* Impresija i krvarenje u desnoj moždanoj hemisferi vidljivi nakon uklanjanja Foleyevog katetera (zelena kružnica). Žuta kružnica prikazuje mjesto ulaska mjerne kanile u moždanu komoru. Plava kružnica označava nedostajuće tkivo koje je uzorkovano za patohistološku pretragu, na prijelazu oštećenog u zdravo tkivo.



#### 4.6. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Dobiveni podaci učinjenih mjerenja analizirani su deskriptivnim pokazateljima te testirani Shapiro-Wilkovim testom normalnosti distribucije. Nakon utvrđivanja normalnosti distribucije, podaci su ispitani parametrijskim metodama analize varijance (ANOVA) za ponovljena mjerenja uz Bonferronijevu korekciju  $p$  vrijednosti, kako bi se smanjila greška prilikom višestrukih usporedbi podataka. Ova metoda korištena je za usporedbu izmjerenih vrijednosti pojedinog tlaka (IKT i LT) te ostalih promatranih pokazatelja, u različitim vremenskim točkama unutar jedne faze pokusa. Za usporedbu izmjerenih vrijednosti između dva parametra (IKT i LT) u određenim vremenskim točkama unutar jedne faze pokusa korišten je Studentov  $t$ -test za nezavisne uzorke.

Sve vrijednosti iskazane su kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija. Statistička značajnost određena je kao vrijednost  $p < 0,05$ . Za vrijednosti IKT-a i LT-a u svakoj od faza pokusa, osim  $p$  vrijednosti izračunat je i 95%-tni interval pouzdanosti srednje vrijednosti kao dodatna mjera preciznosti. Sve analize učinjene su korištenjem statističkog programa SAS 9.4 za Windows (SAS Inc., NC, SAD; licenca Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu), te programskog jezika PYTHON 3.9.

## 5. REZULTATI

Prosječne tjelesne mase svinja iznosila je  $29,7 \pm 3,98$  kg. Sukladno postavljenim kriterijima isključenja (postojanje neurodegenerativne bolesti vidljive zaživotno ili obdukcijski), niti jedna životinja nije isključena iz istraživanja. Kompletan pokus izveden je na 5/6 svinja. Jedna svinja uginula je neposredno nakon izazivanja kraniocervikalne opstrukcije, zbog čega završna faza (Faza 3) pokusa u te jedinice nije mogla biti provedena.

Prosječno trajanje anestezije iznosilo je  $577,5 \pm 42,3$  min (raspon 550 – 660 min). U 3/6 (50%) svinja zabilježena je hipoglikemija te je korigirana infuzijom glukoze kako je ranije opisano (vidi poglavlje 4. Materijal i metode). U svih jedinki (6/6) primjenjena je infuzija noradrenalina za korekciju hipotenzije.

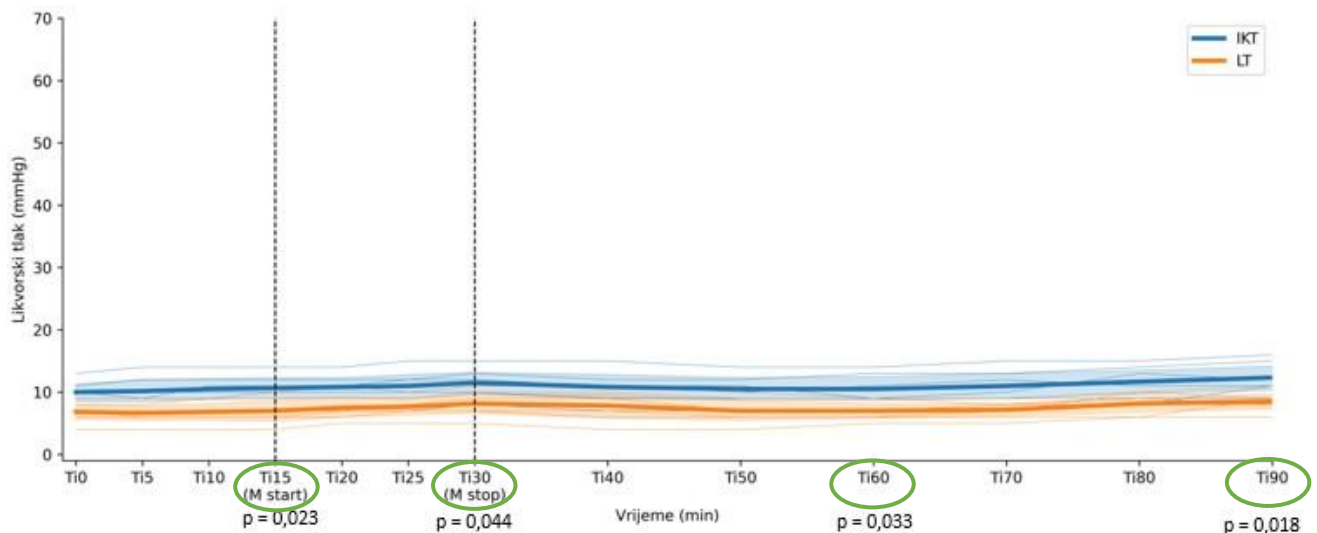
U svih životinja potvrđeno je ispravno postavljanje intrakranijske mjerne kanile u lijevu lateralnu komoru: zaživotno aspiracijom CSL-a kroz mjernu kanilu i pojavom pulzacijskog vala na monitoru, te obdukcijski vizualnom potvrdom. Ispravno smještanje lumbalne mjerne kanile potvrđeno je u svih 6 svinja istjecanjem likvora prilikom uvođenja kanile u subarahnoidni lumbalni prostor, kao i pojavom pulzacijskog vala na monitoru. Također je u svih 6 životinja postignuta intrakranijska hipertenzija punjenjem balona Foleyevog katetera postavljenog epiduralno parijetalno.

## 5.1. INTRAKRANIJSKI I LUMBALNI TLAK U KONTROLNOJ FAZI

Odnos IKT-a i LT-a u kontrolnoj fazi pokusa prikazan je na Slici 5.1.. Uspoređene su vrijednosti IKT-a i LT-a, zasebno i međusobno, u četiri vremenske točke:

- 1) kraj perioda stabilizacije, odnosno početak primjene otopine manitola ( $T_{i15}$ )
- 2) kraj primjene otopine manitola ( $T_{i30}$ )
- 3) trideset minuta nakon završetka primjene otopine manitola ( $T_{i60}$ )
- 4) šezdeset minuta nakon završetka primjene otopine manitola ( $T_{i90}$ )

Paralelan linijski prikaz oba tlaka usporedno prikazuje njihove odnose kroz vrijeme.



Slika 5.1. Promjene tlaka likvora u lateralnoj moždanoj komori (IKT) i lumbalnom subarahnoidnom prostoru (LT) tijekom 90 minuta kontrolnog perioda. Na y-osi prikazane su vrijednosti tlaka likvora u mm Hg, dok x-os prikazuje vrijeme u minutama, te utvrđenu p vrijednost između dva tlaka (IKT i LT) u određenim vremenskim fazama pokusa. Slika prikazuje vrijednosti prije (kontrolni period,  $T_{i0}$  –  $T_{i15}$ ), tijekom ( $T_{i15}$  –  $T_{i30}$ ) i nakon ( $T_{i30}$  –  $T_{i90}$ ) primjene hiperosmolarne otopine manitola u dozi 1g/kg IV kroz 15 minuta. Tankim vodoravnim linijama prikazane su vrijednosti svake pojedine životinje, a deblje vodoravne linije označavaju srednju vrijednost za svaku skupinu (IKT – plava linija i LT – narančasta linija) uz 95%-tni interval pouzdanosti srednje vrijednosti prikazan odgovarajućim obojanim poljem. Okomite isprekidane linije predstavljaju početak (M start) i kraj (M stop) primjene manitola. Zelenom kružnicom označene su vremenske točke u kojima su se statistički uspoređivale vrijednosti tlaka. Tlak likvora u kraniju i lumbalno statistički se razlikuje u svim vremenskim točkama ( $p < 0,05$ ).

Vrijednosti IKT-a u kontrolnoj fazi nisu značajno varirale, te nije utvrđena statistički značajna razlika ( $p = 0,067$ ) među njima. Međutim, vrijednosti LT-a su blago varirale, te je utvrđena statistički značajna razlika ( $p = 0,033$ ). Statistički značajne razlike utvrđene su između vrijednosti LT-a na početku ( $T_{i15}$ ) i na kraju primjene otopine manitola ( $T_{i30}$ ) ( $p = 0,033$ ). Srednja vrijednost LT-a narasla je sa  $7,0 \pm 2,2$  mm Hg ( $T_{i15}$ ) na  $8,16 \pm 2,23$  mm Hg ( $T_{i30}$ ). Najveća razlika ( $p = 0,013$ ) utvrđena je između završetka primjene manitola ( $T_{i30}$ ) i 30 minuta kasnije ( $T_{i60}$ ), kada se vrijednost LT-a smanjuje na  $7,0 \pm 1,67$  mm Hg. Dakle, prilikom primjene hiperosmolarne otopine manitola zamjetan je porast LT-a, dok 30 minuta po završetku njegove primjene, kada je učinak manitola najjači, dolazi do smanjenja vrijednosti LT-a.

Korištenjem t-testa za nezavisne uzorke, utvrđena je statistička značajnost u svim vremenskim točkama između srednje vrijednosti IKT-a i LT-a (Tablica 5.1.). Uzrok tome vjerojatno leži u razlici u položaju mjernog vrha kanile između dva mjesta mjerenja. Naime, u *in vivo* pokusu teško je utvrditi točnu visinu vrha obje kanile bez radiološkog snimka cijelog kraniospinalnog prostora, te se na osnovu rezultata čini kako je lumbalna kanila bila smještena otprilike 2 cm dorzalnije (viši hidrostatski položaj) od kanile u lateralnoj moždanoj komori.

Tablica 5.1. Prikaz vrijednosti tlakova likvora (IKT i LT) u praćenim vremenskim točkama kontrolne faze. U tablici su prikazane vrijednosti IKT-a i LT-a (mm Hg) u uspoređivanim vremenskim točkama prve (kontrolne) faze pokusa ( $T_{i15}$  – M start = početak IV primjene otopine manitola;  $T_{i30}$  – M stop = kraj primjene otopine manitola;  $T_{i60}$  = 30 minuta od kraja primjene otopine manitola;  $T_{i90}$  = 60 minuta od kraja primjene otopine manitola). Statistička značajnost određena je na razini  $p < 0,05$ .

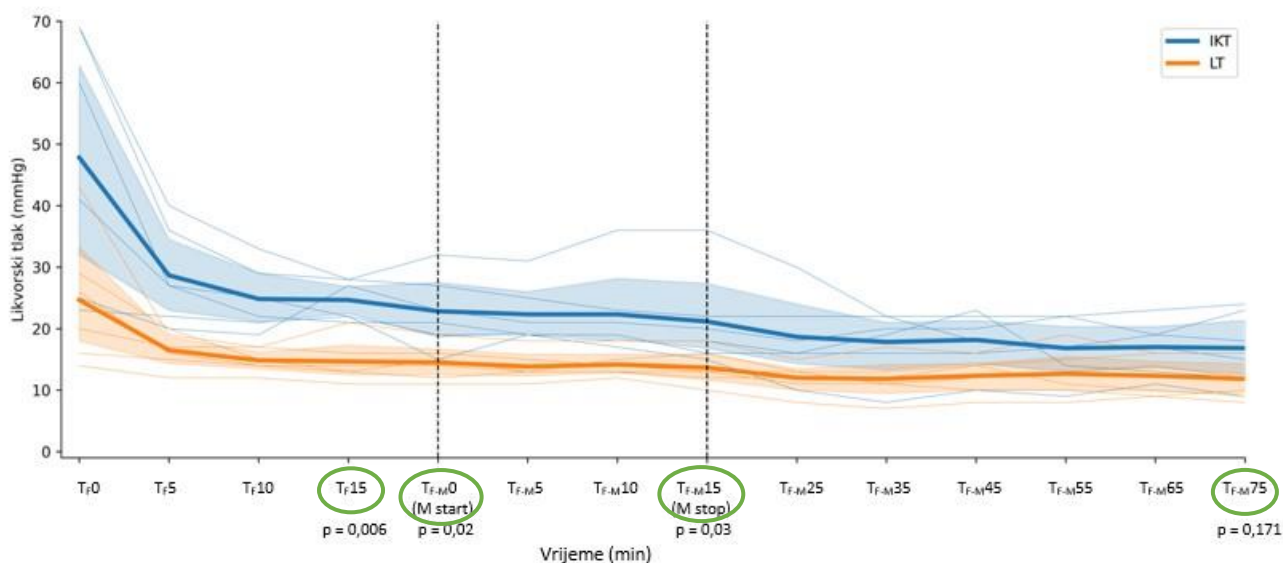
| Vremenske točke<br>I. faze       | IKT (mm Hg)<br>(srednja vrijednost $\pm$ SD) | LT (mm Hg)<br>(srednja vrijednost $\pm$ SD) | p<br>(t-test) |
|----------------------------------|--|---|---------------|
| <b>T<sub>i15</sub> (M start)</b> | 10,66 $\pm$ 2,34                             | 7,0 $\pm$ 2,19                              | 0,023*        |
| <b>T<sub>i30</sub> (M stop)</b>  | 11,5 $\pm$ 2,43                              | 8,16 $\pm$ 2,23                             | 0,044*        |
| <b>T<sub>i60</sub></b>           | 10,5 $\pm$ 2,66                              | 7,0 $\pm$ 1,67                              | 0,033*        |
| <b>T<sub>i90</sub></b>           | 12,33 $\pm$ 2,65                             | 8,5 $\pm$ 1,64                              | 0,018*        |

\* označava statistički značajnu razliku između vrijednosti IKT-a i LT-a u uspoređivanim točkama prve faze pokusa.

## 5.2. INTRAKRANIJSKI I LUMBALNI TLAK U FAZI INTRAKRANIJSKE HIPERTENZIJE

Nakon kontrolne faze intrakranijalno je u epiduralni prostor postavljen Foleyev kateter (vidi poglavlje 4. Materijal i metode). U ovoj fazi pokusa međusobno su dva mjerena tlaka likvora (IKT i LT) prikazani su na Slici 5.2.. Uspoređene su vrijednosti IKT-a i LT-a, zasebno i međusobno, u četiri vremenske točke:

- 1) kraj perioda stabilizacije nakon izazivanja intrakranijske hipertenzije punjenjem balona Foleyevog katetera ( $T_{F15}$ )
- 2) početak primjene otopine manitola ( $T_{F-M0}$ )
- 3) završetak primjene otopine manitola ( $T_{F-M15}$ )
- 4) šezdeset minuta nakon završetka primjene otopine manitola ( $T_{F-M75}$ )



Slika 5.2. Promjene tlaka likvora u lateralnoj moždanoj komori (IKT) i lumbalnom subarahnoidnom prostoru (LT) izazvane punjenjem balona Foleyevog katetera (3 mL) u epiduralnom parijetalnom prostoru. Na y-osi prikazane su vrijednosti tlaka likvora u mm Hg, dok x-os prikazuje vrijeme u minutama, te utvrđenu p vrijednost između dva tlaka (IKT i LT) u određenim vremenskim fazama pokusa. Slika prikazuje vrijednosti prije (period stabilizacije,  $T_{F0}$  –  $T_{F15}$ ), tijekom intravenske primjene otopine manitola ( $T_{F-M0}$  –  $T_{F-M15}$ ) te kroz 60 minuta nakon završetka njegove primjene ( $T_{F-M15}$  –  $T_{F-M75}$ ). Tankim vodoravnim linijama prikazane su vrijednosti svake pojedine životinje, a deblje vodoravne linije označavaju srednju vrijednost za svaku skupinu (IKT – plava linija i LT – narančasta linija) uz 95%-tni interval pouzdanosti srednje vrijednosti prikazan odgovarajućim obojanim poljem. Okomite isprekidane linije predstavljaju početak (M start) i kraj (M stop) primjene manitola. Zelenom kružnicom označene su vremenske točke u kojima su se uspoređivale vrijednosti tlaka. Statistički značajna razlika ( $p < 0,05$ ) postoji između tlakova u kraniju i lumbalno prije i tijekom primjene otopine manitola. Na kraju perioda praćenja ne postoji statistički značajna razlika ( $T_{F-M75}$ ;  $p = 0,171$ ).

Nakon punjenja balona Foleyevog katetera fiziološkom otopinom u volumenu 3 mL tijekom 2 minute u fazi intrakranijske hipertenzije, uočena je statistički značajna razlika među vrijednostima IKT-a ( $p = 0,002$ ) i LT-a ( $p = 0,041$ ) u praćenim točkama pokusa. Statistički značajne razlike IKT-a uočene su između kraja perioda stabilizacije intrakranijske hipertenzije ( $T_{F15}$ ) i po isteku perioda praćenja učinka manitola u trajanju od 60 minuta ( $T_{F-M75}$ ) ( $p = 0,0025$ ), odnosno IKT se snizio s  $24,67 \pm 3,33$  mm Hg na  $16,83 \pm 5,98$  mm Hg. Statistički značajna razlika uočena je i između početka primjene manitola ( $T_{F-M0}$ ) i 60 minuta nakon njegove primjene ( $T_{F-M75}$ ) ( $p = 0,00073$ ), odnosno

sniženje IKT-a s  $22,83 \pm 6$  mm Hg na  $16,83 \pm 5,98$  mm Hg. Lumbalni tlak značajno se promijenio u istim vremenskim točkama kao i IKT, pa je tako razlika između  $T_{F15}$  i  $T_{F-M75}$  iznosila  $p = 0,01$ , odnosno LT se snizio sa  $14,66 \pm 3,5$  mm Hg na  $11,83 \pm 3,49$  mm Hg. Razlika između  $T_{F-M0}$  i  $T_{F-M75}$  iznosila je  $p = 0,01$ , odnosno LT se snizio sa  $14,5 \pm 2,88$  mm Hg na  $11,83 \pm 3,49$  mm Hg. Iz ovih rezultata vidljivo je značajno smanjenje oba tlaka CSL-a nakon primjene hiperosmolarne otopine manitola.

Korištenjem t-testa za nezavisne uzorke, utvrđena je statistička značajnost između srednje vrijednosti IKT-a i LT-a u svim praćenim točkama pokusa, osim 60 minuta nakon primjene otopine manitola (Tablica 5.2.). Takvi rezultati upućuju na stabilizaciju i tendenciju izjednačavanja tlakova nakon primjene hiperosmolarne otopine manitola pri postojanju slobodne kraniospinalne komunikacije, unatoč izazivanju intrakranijske hipertenzije u našem modelu, te ukazuju na značajnu kompenzacijsku ulogu spinalnog prostora. Pri zadnjem mjerenju u ovoj fazi pokusa vidljivo je da je IKT snižen unutar fizioloških vrijednosti (Tablica 5.2.), odnosno da je uspješno regulirana intrakranijska hipertenzija primjenom IV otopine manitola.

Tablica 5.2. Prikaz vrijednosti tlakova likvora (IKT i LT) u praćenim vremenskim točkama tijekom faze intrakranijske hipertenzije (Faza 2). U tablici su prikazane vrijednosti IKT-a i LT-a (mm Hg) u uspoređivanim vremenskim točkama druge faze pokusa ( $T_{F15}$  = kraj perioda stabilizacije nakon punjenja Foleyevog katetera;  $T_{F-M0}$  – M start = početak IV primjene otopine manitola;  $T_{F-M15}$  – M stop = kraj primjene otopine manitola;  $T_{F-M75}$  = 60 minuta od kraja primjene otopine manitola). Statistička značajnost određena je na razini  $p < 0,05$ .

| Vremenske točke      | IKT (mm Hg)                   | LT (mm Hg)                    | p        |
|----------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------|
| II. faze             | (srednja vrijednost $\pm$ SD) | (srednja vrijednost $\pm$ SD) | (t-test) |
| $T_{F15}$            | $24,67 \pm 3,33$              | $14,66 \pm 3,5$               | 0,006*   |
| $T_{F-M0}$ (M start) | $22,83 \pm 6$                 | $14,5 \pm 2,88$               | 0,02*    |
| $T_{F-M15}$ (M stop) | $21,17 \pm 7,7$               | $13,67 \pm 2,87$              | 0,03*    |
| $T_{F-M75}$          | $16,83 \pm 5,98$              | $11,83 \pm 3,49$              | 0,171    |

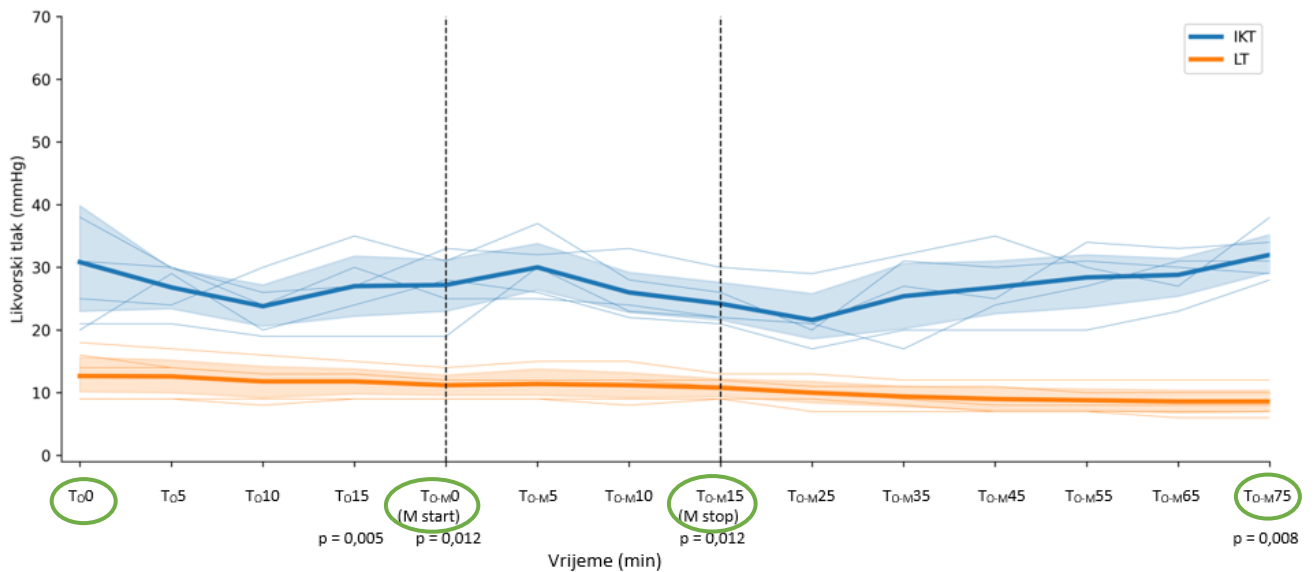
\* označava statistički značajnu razliku između vrijednosti IKT-a i LT-a u uspoređivanim točkama ove faze pokusa.

### 5.3. INTRAKRANIJSKI I LUMBALNI TLAK NAKON KRANIOCERVIKALNE OPSTRUKCIJE

Nakon izazivanja kraniocervikalne opstrukcije u završnoj fazi pokusa praćene su promjene vrijednosti dva tlaka likvora (IKT-a i LT-a) kroz vrijeme i prikazane su na Slici 5.3.. Uspoređene su vrijednosti IKT-a i LT-a, zasebno i međusobno, u četiri vremenske točke:

- 1) izazivanje kraniocervikalne opstrukcije ( $T_{O0}$ )
- 2) početak primjene otopine manitola ( $T_{O-M0}$ )
- 3) završetak primjene otopine manitola ( $T_{O-M15}$ )
- 4) šezdeset minuta nakon završetka primjene otopine manitola ( $T_{O-M75}$ )





Slika 5.3. Promjene tlaka likvora u lateralnoj moždanoj komori (IKT) i lumbalnom subarahnoidnom prostoru (LT) pri prekidu kraniospinalne komunikacije postavljanjem kirurške niti oko cervikalnog epiduralnog prostora u visini C2 kralješka, kroz period stabilizacije, tijekom IV primjene hiperosmolarnе otopine manitola, te u periodu od 60 minuta nakon njegove primjene. Na y-osi prikazane su vrijednosti tlaka likvora u mm Hg, dok x-os prikazuje vrijeme u minutama, te utvrđenu p vrijednost između dva tlaka (IKT i LT) u određenim vremenskim fazama pokusa. Slika prikazuje vrijednosti prije (period stabilizacije,  $T_{00}$  –  $T_{015}$ ), tijekom intravenske primjene otopine manitola ( $T_{0-M0}$  –  $T_{0-M15}$ ) te kroz 60 minuta nakon završetka njegove primjene ( $T_{0-M15}$  –  $T_{0-M75}$ ). Tankim vodoravnim linijama prikazane su vrijednosti svake pojedine životinje, a deblje vodoravne linije označavaju srednju vrijednost za svaku skupinu (IKT – plava linija i LT – narančasta linija) uz 95%-tni interval pouzdanosti srednje vrijednosti prikazan obojanim poljem. Okomite isprekidane linije predstavljaju početak (M start) i kraj (M stop) primjene manitola. Zelenom kružnicom označene su vremenske točke u kojima su se uspoređivale vrijednosti tlaka. Statistički značajna razlika ( $p < 0,05$ ) između tlakova u kraniju i lumbalno postoji u svim fazama pokusa.

Nakon izazivanja kranio-cervikalne opstrukcije, nisu uočene statistički značajne razlike među vrijednostima IKT-a kroz vremenske točke ( $p = 0,106$ ). Međutim, statistička značajnost utvrđena je među ponovljenim mjerenjima LT-a kroz ovu fazu pokusa ( $p < 0,001$ ). Utvrđene su razlike između trenutka izazivanja kranio-cervikalne opstrukcije ( $T_{00}$ ) i 60 minuta nakon završetka primjene otopine manitola ( $T_{0-M75}$ ) ( $p = 0,006$ ) kada se LT snizio s  $12,67 \pm 3,88$  mm Hg na  $8,6 \pm 2,4$  mm Hg, kao i između početka primjene otopine manitola ( $T_{0-M0}$ ) i 60 minuta nakon završetka njegove primjene ( $T_{0-M75}$ ) ( $p = 0,0029$ ) kada njegova vrijednost pada s  $11,2 \pm 2,17$  mm Hg na  $8,6 \pm 2,4$  mm Hg. Također je uočena statistički značajna razlika između završetka primjene otopine manitola ( $T_{0-$

M15) i 60 minuta nakon završetka njegove primjene ( $T_{O-M75}$ ) ( $p = 0,004$ ) gdje se LT smanjio s  $10,8 \pm 1,8$  mm Hg na  $8,6 \pm 2,4$  mm Hg.

Utvrđena je statistička značajnost između srednje vrijednosti IKT-a i LT-a u svim praćenim točkama pokusa (Tablica 5.3.). Rezultati upućuju na razdvajanje tlakova, a ne njihovo izjednačavanje, kao što je vidljivo i na slici 5.3. Također je vidljivo da nakon primjene otopine manitola tlak u kraniju raste, dok tlak u subarahnoidnom lumbalnom prostoru pada.

Tablica 5.3. Prikaz vrijednosti tlakova likvora (IKT i LT) u praćenim vremenskim točkama faze kraniocervikalne opstrukcije (Faza 3). U tablici su prikazane vrijednosti IKT-a i LT-a (mm Hg) u uspoređivanim vremenskim točkama treće faze pokusa ( $T_{O15}$  = kraj perioda stabilizacije nakon izazivanja kraniocervikalne opstrukcije;  $T_{O-M0}$  – M start = početak IV primjene otopine manitola;  $T_{O-M15}$  – M stop = kraj primjene otopine manitola;  $T_{O-M75}$  = 60 minuta od kraja primjene otopine manitola). Statistička značajnost određena je na razini  $p < 0,05$

| Vremenske točke<br>III. faze | IKT (mm Hg)<br>(srednja vrijednost $\pm$ SD) | LT (mm Hg)<br>(srednja vrijednost $\pm$ SD) | p<br>(t-test) |
|------------------------------|--|---|---------------|
| $T_{O15}$                    | $30,83 \pm 11,55$                            | $12,67 \pm 3,88$                            | 0,005*        |
| $T_{O-M0}$ (M start)         | $27,2 \pm 5,5$                               | $11,2 \pm 2,17$                             | 0,012*        |
| $T_{O-M15}$ (M stop)         | $24,2 \pm 3,77$                              | $10,8 \pm 1,8$                              | 0,012*        |
| $T_{O-M75}$                  | $32 \pm 4,06$                                | $8,6 \pm 2,4$                               | 0,008*        |

\* označava statistički značajnu razliku između vrijednosti IKT-a i LT-a u uspoređivanim točkama ove faze pokusa.

Usporedbom vrijednosti tlakova na kraju druge (intrakranijska hipertenzija) i treće faze (kraniocervikalna opstrukcija) pokusa, uočena je statistički značajna razlika između vrijednosti IKT-a ( $p = 0,004$ ). Tlak u kraniju na kraju druge faze ( $T_{F-M75}$ ) iznosio je  $16,83 \pm 5,98$  mm Hg, dok je na kraju treće faze ( $T_{O-M75}$ ) iznosio  $32 \pm 4,06$  mm Hg. Jednakom usporedbom LT-a, nije utvrđena statistički značajna razlika među vrijednostima tlaka ( $p$

= 0,14). U  $T_{F-M75}$  vrijednost LT-a iznosila je  $11,83 \pm 3,49$  mm Hg, a u  $T_{O-M75}$   $8,6 \pm 2,4$  mm Hg. Rezultati stoga upućuju na neuspješnost hiperosmolarne otopine manitola u snižavanju intrakranijskog tlaka u slučaju postojanja opstrukcije u kraniospinalnom prostoru.

#### 5.4. UČINAK IV PRIMJENE HIPEROSMOLARNE OTOPINE MANITOLA NA INTRAKRANIJSKI TLAK, BIOKEMIJSKE I VITALNE PARAMETRE

Usporedili smo i ostale praćene parametre kroz sve tri faze pokusa. Za vrijednost srednjeg arterijskog tlaka nije utvrđena statistički značajna razlika u niti jednoj fazi pokusa u navedenim vremenskim točkama. Analizom dobivenih vrijednosti srčane frekvencije (ANOVA za ponovljena mjerenja) u prvoj fazi pokusa uočena je statistički značajna razlika između vrijednosti srčane frekvencije po završetku primjene otopine manitola ( $T_{i30}$ ) i 60 minuta kasnije ( $T_{i90}$ ) ( $p = 0,03$ ). Srčana frekvencija smanjila se sa  $111,5 \pm 22,17$  otkucaja u minuti, na  $100 \pm 17,13$  otkucaja u minuti. U fazi intrakranijske hipertenzije nije uočena statistički značajna razlika među vrijednostima srčane frekvencije u promatranim vremenskim točkama. Statistički značajna razlika ( $p = 0,049$ ) uočena je u trećoj fazi pokusa između vremena izazivanja kranio-cervikalne opstrukcije ( $T_{O0}$ ) i 60 minuta nakon završetka primjene otopine manitola ( $T_{O-M75}$ ). Srčana frekvencija smanjila se sa  $149 \pm 26,71$  otkucaja u minuti na  $121,2 \pm 18,24$  otkucaja u minuti što pokazuje na postupni prestanak djelovanja manitola. Ovaj veći porast frekvencije dijelom je posljedica i podvezivanja dure, odnosno učinka porasta IKT-a u kraniju zbog isključenja kompenzacije spinalnog prostora i posljedičnog pritiska na strukture produžene moždine.

Uspoređene su i vrijednosti hematokrita kroz promatrane četiri ključne vremenske točke u kontrolnoj fazi pokusa. Statistički značajna razlika uočena je među svim mjerenjima, osim  $T_{i15}$  i  $T_{i90}$ , što upućuje da se vrijednosti hematokrita 60 minuta po primjeni otopine manitola vraćaju u prvotne vrijednosti i time ukazuju na prestanak učinka primijenjene otopine (Tablica 5.4.). Naime, poznato je kako do pada hematokrita nakon primjene manitola dolazi zbog osmotskog ulaska vode iz intersticija u krvotok, a

nakon prestanka osmotskog djelovanja manitola dolazi do normalizacije volumena krvi i time do normalizacije hematokrita odnosno viskoznosti plazme.

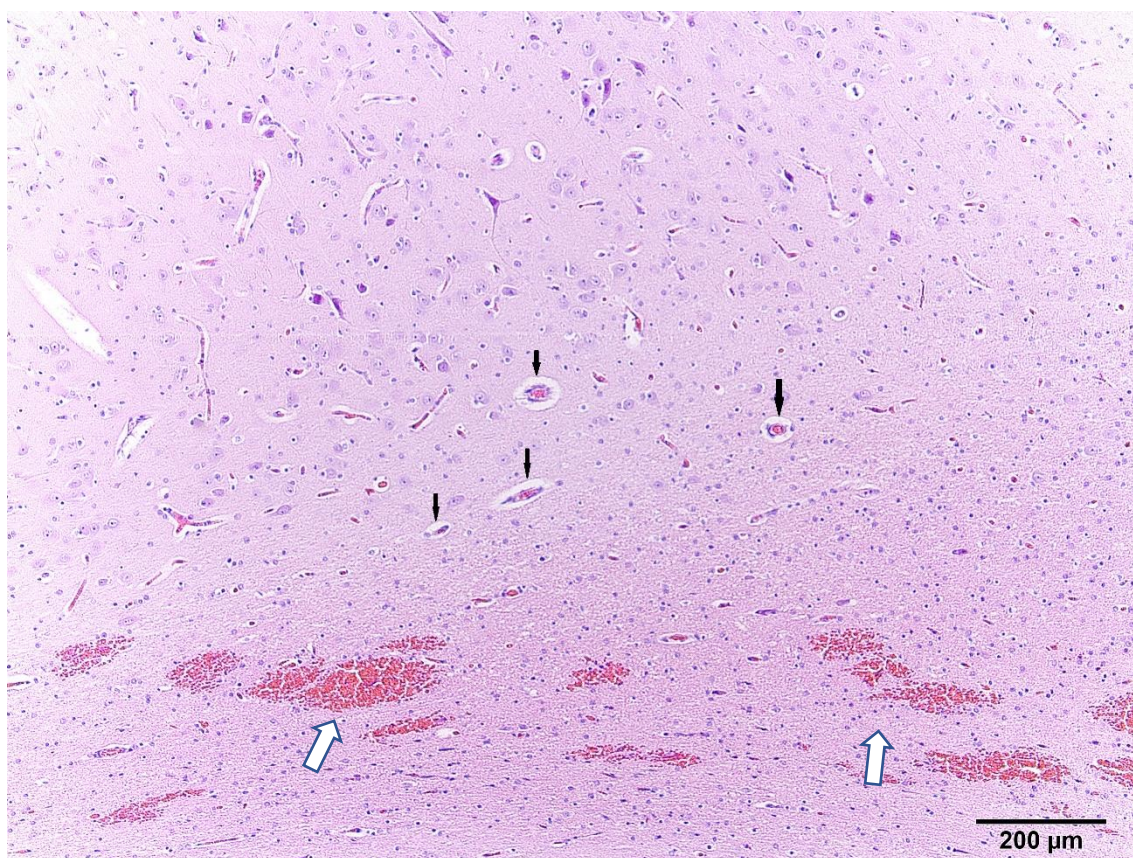
Sličan učinak uočen je i praćenjem vrijednosti elektrolita ( $\text{Na}^+$  i  $\text{K}^+$ ) u kontrolnoj fazi pokusa, kroz iste četiri vremenske točke. Statistički značajna razlika u koncentraciji  $\text{Na}^+$  uočena je među svim točkama, osim između  $T_{i30}$  i  $T_{i60}$ , te  $T_{i30}$  i  $T_{i90}$ , iz čega je vidljivo (Tablica 5.4.) da primjenom otopine manitola dolazi do sniženja vrijednosti natrija, no za razliku od hematokrita, one se ne vraćaju na početnu vrijednost već ostaju blago snižene. Koncentracija  $\text{K}^+$  također se vidno snižava primjenom otopine manitola (Tablica 5.4.), no statistički značajna razlika uočena je jedino između  $T_{i15}$  i  $T_{i30}$ , odnosno tijekom primjene otopine manitola. Vrijednosti  $\text{K}^+$  ostale su blago snižene u odnosu na početnu vrijednost prije primjene otopine manitola.

*Tablica 5.4.* Prikaz vrijednosti hematokrita,  $\text{Na}^+$  i  $\text{K}^+$  u arterijskoj krvi svinja kroz 4 promatrane vremenske točke kontrolne faze pokusa (Faza 1). Vrijednosti hematokrita izražene su u postotnoj vrijednosti (%), a koncentracije elektrolita ( $\text{Na}^+$  i  $\text{K}^+$ ) u mmol/L. Sve vrijednosti iskazane su kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija.  $T_{i15}$  (M start) označava kraj perioda stabilizacije i početak primjene otopine manitola;  $T_{i30}$  (M stop) označava kraj primjene otopine manitola;  $T_{i60}$  označava 30 minuta od prestanka primjene otopine manitola;  $T_{i90}$  označava 60 minuta od kraja primjene otopine manitola.

| Vremenske točke pokusa | <b>T<sub>i15</sub> (M start)</b> | <b>T<sub>i30</sub> (M stop)</b> | <b>T<sub>i60</sub></b> | <b>T<sub>i90</sub></b> |
|------------------------|----------------------------------|---------------------------------|------------------------|------------------------|
| HEMATOKRIT (%)         | 27 $\pm$ 4,63                    | 25 $\pm$ 4,72                   | 26 $\pm$ 4,53          | 27 $\pm$ 4,18          |
| $\text{Na}^+$ (mmol/L) | 136,33 $\pm$ 4,59                | 132,67 $\pm$ 4,67               | 133,33 $\pm$ 4,18      | 134,17 $\pm$ 3,55      |
| $\text{K}^+$ (mmol/L)  | 4,83 $\pm$ 0,79                  | 4,63 $\pm$ 0,63                 | 4,68 $\pm$ 0,68        | 4,67 $\pm$ 0,51        |

## 5.5. HISTOPATOLOŠKA ANALIZA MOŽDANOG PARENHIMA

Iz uzoraka mozga pohranjenih u 10%-tnoj otopini formalina učinjeni su histopatološki preparati bojanjem hematoksilin eozinom. U svim uzorcima utvrđena su multifokalna slabija do umjerena submeningealna i parenhimska krvarenja. Također su u svim uzorcima unutar sive i bijele tvari vidljivi prošireni Virchow – Robinovi prostori koji sadrže proteinsku tekućinu, što ukazuje na razvoj submeningealnog i perivaskularnog edema umjerenog stupnja. Uočena su i fokalna područja glioze, kao i angulacija pojedinih neurona koja upućuje na razvoj nekroze. Uočene promjene prikazane su na Slici 5.4.



Slika 5.4. Histopatološki preparat (10x) desne moždane komore na mjestu postavljanja balona Foleyevog katetera. Vidljiva su multifokalna krvarenja (bijele strelice), te perivaskularni edem (crne strelice).

## 6. RASPRAVA

Rezultati ove disertacije u potpunosti su u skladu s postavljenom hipotezom jer je pokazano da IV primjena hiperosmolarne otopine manitola dovodi do smanjenja tlaka CSL-a i kranijalno i spinalno pri normalnoj kraniospinalnoj komunikaciji (Slike 5.1. i 5.2.), a u slučaju prekida kraniospinalne komunikacije dovodi do porasta tlaka CSL-a u kraniju, te postupnog sniženja tlaka CSL-a u spinalnom prostoru (Slika 5.3.).

### 6.1. EKSPERIMENTALNI MODEL POVIŠENJA TLAKA LIKVORA U SVINJA

U svrhu ispitivanja učinka hiperosmolarne otopine manitola na povišeni IKT razvijen je model akutnog povišenja IKT-a postavljanjem Foleyevog katetera u parijetalni epiduralni prostor kroz otvor u kosti (7 mm lateralno i 10 mm posteriorno od bregme; Slika 4.10.). Balon katetera punjen je ručnim primjenom 3 mL fiziološke otopine kroz dvije minute. Tako je izazvana fokalna lezija zbog povećanja mase unutar kranija koja je rezultirala akutnim porastom IKT-a sa normalnih  $12,3 \pm 2,7$  mm Hg (Slika 5.1.) na  $47,8 \pm 21,1$  mm Hg (Slika 5.2.). Taj IKT se postupno smanjivao u idućih petnaestak minuta da bi se stabilizirao iznad fizioloških vrijednosti IKT-a na tlaku od  $24,7 \pm 3,3$  mm Hg (slika 5.2.). Dakle, u ovom modelu reproducibilno je izazivana dugotrajna intrakranijska hipertenzija u svih jedinki.

Slični modeli intrakranijske hipertenzije u svinja opisani su u literaturi (FRITZ i sur., 2005.; JANDA i sur., 2012.; ANDRADE i sur., 2013.; RAMIREZ de NORIEGA i sur., 2018.; CIARROCCHI i sur., 2022.). Model korišten u izradu ovog rada najbliži je modelu Ciarrocchia i sur. koji su također postavili Foleyev kateter epiduralno, no oni su izazivali porast tlaka reverzibilno u trajanju od oko 5 min primjenom 4 odnosno 5 mL fiziološke otopine u balon (CIARROCCHI i sur., 2022.). Međutim, za potrebe ovog istraživanja bilo je potrebno razviti model kod kojeg dugotrajno dolazi do porasta IKT-a. Model Jande i sur. nije korišten jer je balon bio postavljen u moždanu komoru, kao ni model Andrade i sur. jer je balon bio postavljen u parenhim mozga, što je moglo poremetiti normalnu komunikaciju između komora i subarahnoidnog prostora (JANDA i sur., 2012.; ANDRADE i sur., 2013.). U modelima Fritza i sur. (traumatska ozljeda) i

Ramirez de Noriega i sur. (edem mozga zbog intoksikacije vodom) dolazilo je do sporijeg i manje reproducibilnog porasta IKT-a (FRITZ i sur., 2005.; RAMIREZ de NORIEGA i sur., 2018.). Prednost modela korištenog u ovom istraživanju, u odnosu na ostale opisane u literaturi, leži i u činjenici kako je mjeren tlak CSL-a na dva mjesta (kranijalno i lumbalno), te time dobiven bolji uvid u dinamiku tlaka prilikom primjene otopine manitola.

Pri porastu tlaka CSL-a u modelu ovog istraživanja nisu uočene neke značajnije promjene srednjeg arterijskog tlaka (srednja vrijednost SAT-a u 6 testiranih svinja varirala je između 63 i 68 mm Hg), tako da je u akutnoj fazi dolazilo do značajnog smanjenja cerebralnog perfuzijskog tlaka (s  $50,7 \pm 7,3$  mm Hg na  $21,6 \pm 17,7$  mm Hg;  $p = 0,012$ ). Osim toga, u akutnoj fazi porasta IKT-a uočene su i promjene frekvencije rada srca (s kontrolnih  $100,0 \pm 17,1$ /min na  $106,2 \pm 30,5$ /min) koje su se normalizirale kroz 15 minuta stabilizacije IKT-a, što ukazuje na to da se organizam vrlo brzo prilagođava na naglu promjenu volumena unutar kranija. Budući da je prosječni volumen mozgovine u svinja ove veličine oko 100 g (CIARROCHI i sur., 2022.), dodavanje volumena od 3 mL u balon Foleyevog katetera kroz 2 min predstavlja naglu promjenu intrakranijskog volumena od oko 3%. Ekstrapolacijom ovih vrijednosti na ljudski mozak (prosječno 1500 g), 3% promjene odgovaralo bi volumnoj promjeni od oko 45 mL, što se opaža kod srednje jakih neurotrauma (CIARROCCHI i sur., 2022.). U modelu ovog istraživanja nije dolazilo do tako velikih porasta IKT-a koji bi doveli do razvoja Cushingova refleksa (periferna vazokonstrikcija, bradikardija i promijenjen obrazac disanja), osim u jedne svinje.

Na kraju pokusa mozgovina je uklonjena obdukcijom te je patohistološki analizirana. Uočeno je da moždano tkivo ispod i u blizini pozicije balona Foleyevog katetera dovodi do jasne fokalne lezije uz edem i mjestimična krvarenja (slika 5.4.). Takve lokalne promjene u mozgovini zajedno s balonom Foleyeva katetera doprinose održavanju likvorskog tlaka unutar kranija iznad fizioloških vrijednosti kroz duže vrijeme.

## 6.2. ANALIZA PROMJENA VRIJEDNOSTI VITALNIH I BIOKEMIJSKIH POKAZATELJA U NOVOM MODELU

U modelu intrakranijske hipertenzije u svinja u ovom istraživanju, IV primjena manitola u dozi od 1 g/kg kroz 15 min dovodila je do značajnog smanjenja IKT-a i LT-a (Slika 5.2.) na način da pri kraju djelovanja manitola u trajanju od 60 minuta nakon aplikacije nije bilo statistički značajne razlike između ta dva tlaka. Budući da IV primjena hiperosmolarne otopine manitola zbog osmotskog navlačenja vode iz svih tkiva dovodi do razrjeđenja plazme, normalno je za očekivati da će doći do smanjenja viskoznosti plazme (na što najbolje ukazuje promjena hematokrita), pada koncentracije plazmatskih proteina i pojedinih iona, te pojačanog diuretskog učinka, uz ubrzanje rada srca. Tako je i u ovom modelu pri IV primjeni manitola uočeno (Tablica 5.4.) da tijekom faze snižavanja IKT-a, dok manitol jako djeluje (dok je osmolarnost krvi povećana) dolazi do pada hematokrita i time do pada viskoznosti krvi, te pada koncentracije  $\text{Na}^+$  i  $\text{K}^+$ . Opisane promjene bile su u potpunosti u skladu s do sada opisanim učincima manitola na promatrane biokemijske i hematološke pokazatelje (BEKS i ter WEEME, 1967.; NISSENSON i sur., 1979.; RAVUSIN i ARCHER, 2000.; SCHROT i MUIZELAAR, 2002.; BRAIN TRAUMA FOUNDATION, 2007c.; TSAI i SHU, 2010.).

Uobičajena produkcija urina u svinja je oko 1 mL/kg/h (REECE, 2015.) Tijekom pokusa kod svih jedinki uočena je pojačana diureza, što je bilo za očekivati s obzirom na poznati diuretski učinak manitola. Vrijednosti diureze kretale su se između 3 – 10 mL/kg/h, ovisno o vremenu prije i nakon primjene otopine manitola.

Ovakve promjene dinamike tjelesnih tekućina trebale su dovesti do promjene vrijednosti SAT-a. U svrhu prevencije i terapije hipotenzije, odnosno potpomaganja bubrežne perfuzije kao i održavanja CPT-a, u ovom su modelu primijenjivane infuzija noradrenalina i balansirana izotonična kristaloidna otopina (vidi poglavlje 4. Materijal i metode). Time je arterijski tlak održavan unutar fizioloških granica, te su u fazama normalizacije IKT-a bili očuvani normalan CPT kao i dobra perfuzija moždanog parenhima, kako bi se izbjeglo širenje edema mozga na ostale (zdrave) dijelove mozgovine.



### 6.3. KRANIOSPINALNA KOMUNIKACIJA I KOMPENZACIJSKA ULOGA SPINALNOG PROSTORA PRI PORASTU INTRAKRANIJSKOG TLAKA

U literaturi postoje kontradiktorni podaci oko uloge kranijskog i spinalnog prostora u kompenzaciji porasta IKT-a kod različitih patoloških stanja. Naime, prema Monro-Kellie doktrini, teorijski pretpostavljene kompenzacijske mogućnosti kranijskog prostora pri porastu IKT-a su: smanjenje intrakranijskog volumena krvi, smanjenje sekrecije i povećanje apsorpcije likvora, smanjenje volumena mozgovine, te pomak volumena likvora iz kranijskog u spinalni prostor (DAVSON i sur., 1987.). Tako neki autori pokazuju kako dominantnu ulogu u kompenzaciji porasta likvorskog tlaka ima kranijski prostor i kako je intrakranijska podatnost (vidi poglavlje 2. Pregled dosadašnjih spoznaja) značajna. Marmarou i sur. su u svom modelu pokazali kako intrakranijski prostor doprinosi oko 60% u redukciji porasta IKT-a (MARMAROU i sur., 1978.). S druge strane, rezultati jedne grupe autora (KLARICA i sur., 2006.; KLARICA i sur., 2014.; OREŠKOVIĆ i sur., 2018.; KLARICA i sur., 2019.) ukazuju kako je spinalni intraduralni prostor ključan u regulaciji IKT-a. To je u skladu s rezultatima većeg broja drugih autora koji ukazuju na znatno veću ulogu spinalnog prostora u kompenzaciji intrakranijske hipertenzije (LÖFGREN i ZWETNOW, 1973.; MAGNAES, 1989.; ALPERIN i sur., 2021.), nego što se tradicionalno misli. Stoga se čini kako je postojanje normalne kraniospinalne komunikacije ključno ne samo za kompenzaciju porasta IKT-a nego se preko tog prostora omogućava i terapijsko snižavanje likvorskog tlaka, kako u kraniju tako i u spinalnom prostoru.

Kad je u ovome modelu u trećoj fazi pokusa odvojen kranijski od spinalnog likvorskog prostora cirkularnim podvezivanjem dure pomoću konca postavljenog epiduralno u razini C2 (Slika 4.11.), odmah je došlo do razdvajanja IKT-a od LT-a (Slika 5.3.). Naime, oba tlaka su prije tog zahvata bila gotovo jednaka i bez statistički značajne razlike (Slika 5.2.). Po razdvajanju kranijskog od spinalnog likvorskog prostora, IKT naglo raste dok LT ostaje nepromijenjen. Ovo jasno ukazuje kako isključenje spinalnog likvorskog prostora može odmah dovesti do porasta tlaka unutar kranija. Dakle, ovaj fenomen se uklapa u rezultate istraživanja drugih autora prema kojima je spinalni intraduralni prostor ključan u regulaciji IKT-a.

Pri primjeni otopine manitola dolazi dakle do porasta volumena cirkulirajuće krvi i većeg protoka krvi kroz sve organe, pa tako i kroz mozak. U slučaju prekida kraniospinalne komunikacije, ovaj porast volumena krvi u mozgovini bi trebao rezultirati porastom likvorskog tlaka jer je ključni kompenzacijski mehanizam isključen. Upravo to se vidi na Slici 5.3.. Naime, u periodu nakon IV primjene manitola dolazi postupno do sve većeg porasta IKT-a, te do dodatnog razdvajanja IKT-a i LT-a.

#### 6.4. MEHANIZAM DJELOVANJA HIPEROSMOLARNIH OTOPINA U SNIŽENJU LIKVORSKOG TLAKA

Općenito se smatra da nakon IV primjene hiperosmolarnih otopina, pa tako i otopine manitola, najprije dolazi do porasta osmolarnosti krvne plazme koja stvara osmotski gradijent između krvi i okolnog intersticijskog prostora. Postignuti gradijent dovodi do osmotskog navlačenja volumena vode iz moždanog tkiva u krv, koja zatim putem krvožilnog sustava odlazi iz kranija, što u konačnici rezultira smanjenjem volumena mozgovine i tlaka likvora, odnosno smanjenjem intrakranijskog tlaka.

Analiza vremenske dinamike učinka IV bolusa hiperosmolarne otopine manitola na tlak likvora, kako u ljudi tako i u životinja, ukazuje kako se najniže vrijednosti postižu 30 minuta nakon primjene manitola, te da se tijekom sljedećih 40 minuta tlak likvora postupno vraća na početne vrijednosti (KNAPP, 2005.; JURJEVIĆ i sur., 2012.). Eksperimenti u kojima je mjerena postotak vode u mozgovini, bilo u edematoznom ili u zdravom tkivu, nakon primjene otopine manitola sugeriraju da IKT počinje padati prije promjena sadržaja vode (TAKAGI i sur., 1983.), te da se sadržaj vode u mozgovini ne mijenja ni tijekom maksimalnog pada IKT-a (HARBAUGH i sur., 1979.), kao ni u slučaju ponovnog porasta IKT-a (povratni učinak, engl. *rebound effect*) (GUISADO i sur., 1976.). Stoga se čini kako promjene IKT-a nisu povezane s promjenom postotka vode u moždanom tkivu. Ako ne dolazi do promjene volumena mozgovine, postavlja se pitanje utječe li manitol na promjene druga dva volumena koja ispunjavaju kranij, odnosno volumen krvi i CSL-a.

Poznato je da manitol smanjuje viskoznost krvi i povećava njezin volumen zbog osmotskog navlačenja vode iz svih tkiva u organizmu. Smanjenje viskoznosti izaziva refleksnu vazokonstrikciju (moguće smanjenje volumena krvi) što bi potencijalno moglo dovesti do sniženja IKT-a (MUIZELAAR i sur., 1984.). Međutim, preciznija istraživanja su pokazala kako nakon IV primjene manitola dolazi do porasta moždanog protoka krvi, CPT-a i volumena krvi unutar kranija (ROSNER i COLEY, 1987.). Takve promjene krvi ni na koji način ne mogu pridonijeti snižavanju IKT-a.

Neki autori predlažu da IV primjena hiperosmolarne otopine manitola snižava IKT smanjujući stvaranje CSL-a (POLLAY i sur., 1983.; DONATO i sur., 1994.). Međutim, takvo objašnjenje može se dati samo u okviru klasičnog koncepta fiziologije likvora prema kojem bi se volumen likvora regulirao omjerom sekrecije i apsorpcije likvora (vidi poglavlje 2. Pregled dosadašnjih spoznaja). Naime, prema klasičnom konceptu smatra se kako likvor jednosmjerno cirkulira kao spora rijeka od mjesta stalnog stvaranja (komore) prema mjestu pasivne apsorpcije preko arahnoidnih resica u venske sinuse (DANDY, 1919.; CUSHING, 1925.; BRIERLEY i FIELD, 1948.; MILHORAT, 1975.; BRADBURY, 1981.; DAVSON i sur., 1987.; POLLAY, 2010.; SAKKA i sur., 2011.; DAMKIER i sur., 2013.; BRINKER i sur., 2014.; HLADKY i BARRAND, 2014.; SPECTOR i sur., 2015.). Ravnoteža brzine sekrecije i apsorpcije likvora trebala bi održavati konstantan (fiziološki) volumen CSL-a. U skladu s ovim tradicionalnim pogledom na fiziologiju CSL-a, vjeruje se da IV primijenjen hiperosmolarni manitol uzrokuje smanjenje sekrecije CSL-a, što nije istraživano volumetrijskim tehnikama, nego uporabom ventrikulo-cisternalne perfuzije kao metode za izračunavanje stvaranja CSL-a (POLLAY i sur., 1983.; DONATO i sur., 1994.). Međutim, pokazalo se da ventrikulo-cisternalna perfuzija kao neizravna metoda ima velik broj tehničkih nedostataka i nije pouzdana metoda za određivanje brzine lučenja CSL-a (CURRAN, 1970.; MARTINS i sur., 1977.; OREŠKOVIĆ i sur., 2003.; VLADIĆ i sur., 2009.; OREŠKOVIĆ i KLARICA, 2014b.). Dakle, sve dosadašnje spoznaje o promjenama volumena vode u tkivu i same mozgovine, kao i promjena volumena krvi i CSL-a, ne daju objašnjenje kako to hiperosmolarna otopina manitola dovodi do sniženja IKT-a.

Grupa autora je stoga na temelju ranijih istraživanja učinaka manitola, postavila novi koncept kojim se objašnjava mehanizam djelovanja svih hiperosmolarnih otopina (OREŠKOVIĆ i sur., 2018.). Pretpostavka ovog istraživanja je da smanjenje volumena

CSL-a igra ključnu ulogu u smanjenju IKT-a nakon IV primjene manitola i to u skladu s novom Bulat – Orešković – Klarica (B–O–K) hipotezom fiziologije likvora (KLARICA i sur., 2005.; MARAKOVIĆ i sur., 2010.; JURJEVIĆ i sur., 2012.; OREŠKOVIĆ i sur., 2018.). Prema tom novom konceptu, likvor nastaje i nestaje u cijelom likvorskom sustavu, tj. unutar moždanih komora kao i u subarahnoidnom prostoru (OREŠKOVIĆ i KLARICA, 2010.; OREŠKOVIĆ i KLARICA, 2011.; OREŠKOVIĆ i KLARICA, 2015.; BULAT i KLARICA, 2011.; OREŠKOVIĆ i sur., 2016a.; OREŠKOVIĆ i sur., 2016b.; OREŠKOVIĆ i sur., 2017a.; OREŠKOVIĆ i sur., 2017b.). Volumen CSL-a održava se razmjenom vode između CSL-a i okolnog tkiva (OREŠKOVIĆ i sur., 1991.; MARAKOVIĆ i sur., 2010.; OREŠKOVIĆ i KLARICA, 2010.), dok je voda u tkivu mozga i spinalne moždine rezultat filtracije i reapsorpcije vode kroz akvaporine (IGARASHI i sur., 2013.; NAKADA, 2014.) na stijenkama kapilarne mreže tkiva cijelog SŽS-a. Glavni regulatori volumena intersticijske tekućine SŽS-a i CSL-a su osmotske i hidrostatske sile koje djeluju na velikoj kontaktnoj površini kapilarne mreže tkiva SŽS-a koja se procjenjuje na više od 40 m<sup>2</sup> u ljudi.

Dakle, porast osmolarnosti unutar kapilarne mreže trebao bi imati znatan učinak na volumen intersticijske tekućine SŽS-a i CSL-a. Budući da je kod pokusnih životinja teško provesti precizno mjerenje volumena CSL-a u kraćim vremenskim intervalima pomoću rendgenskih zraka, kompjuterizirane tomografije i MR, razvijeni su novi eksperimentalni pristupi kako bi se ustanovilo kako primjena manitola regulira volumen CSL-a. Tako su neki autori mjerili promjenu volumena sakupljenog perfuzata tijekom ventrikulo-cisternalne perfuzije (testirano različitim brzinama perfuzije) u mačaka pri primjeni IV manitola (OREŠKOVIĆ i sur., 2018.) i uočili smanjenje volumena izlaznog perfuzata. Nadalje, pokazano je kako se povećanje tlaka izazvano infuzijom određenog volumena umjetnog CSL-a može spriječiti IV primjenom manitola, tj. modificirati ovisno o dozi, što dodatno pokazuje kako dolazi do osmotskog izvlačenja volumena tekućine iz likvorskog sustava (OREŠKOVIĆ i sur., 2018.). Osim toga, u modelu slobodnog istjecanja CSL-a kroz kanilu uvedenu u cisternu magnu pod negativnim tlakom uočen je potpuni prekid istjecanja CSL-a pri primjeni manitola (MARAKOVIĆ i sur., 2010.). Uz sve navedeno, rezultati ovog doktorskog rada gdje su promatrane promjene tlaka CSL-a odvojeno unutar kranija i unutar spinalnog prostora, također ukazuju kako IV primijenjen

manitola dovodi do sniženja tlaka CSL-a smanjenjem volumena CSL-a, i to prije svega unutar spinalnog prostora.

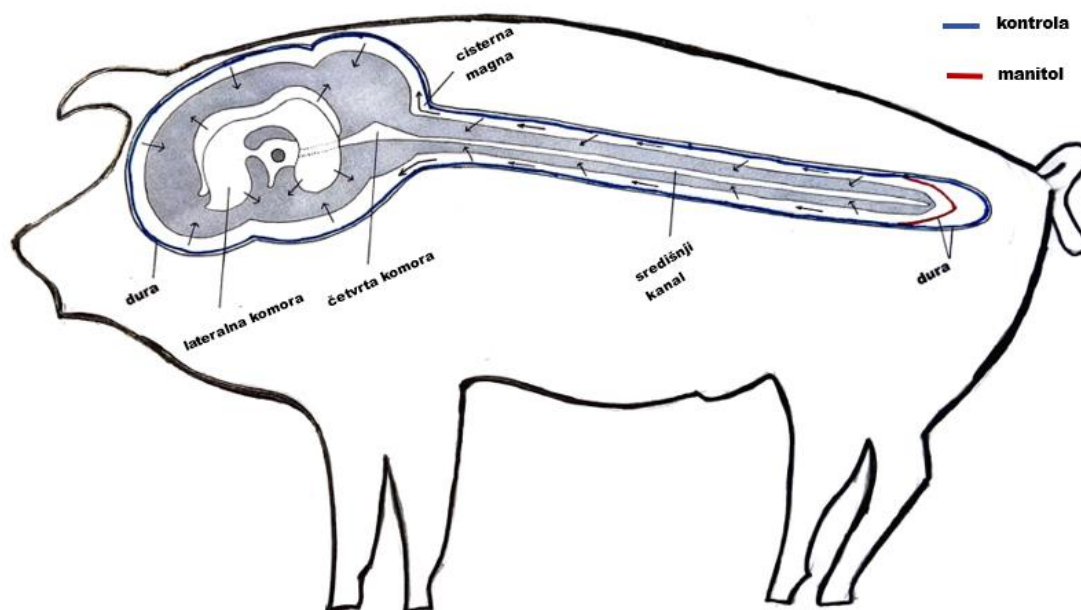
Iz rezultata je vidljivo kako je ovaj učinak manitola na volumen CSL-a prolazan i traje oko pola sata (Slike 5.1. i 5.2.), što je u skladu s vremenskom dinamikom učinka IV manitola u drugim istraživanjima (TAKAGI i sur., 1983.; MILER, 1991.). Važno je naglasiti i kako ponovljena IV primjena manitola nakon normalizacije dovodi do istog vremenskog tijeka učinka, kao i do sličnog smanjenja volumena CSL-a (Slike 5.1. i 5.2.; OREŠKOVIĆ i sur., 2018.).

Da bi se objasnio mehanizam djelovanja IV primjene hiperosmolarne otopine manitola temeljem svih prethodno objavljenih rezultata u literaturi, u ovom istraživanju je pretpostavljeno da se IKT smanjuje zbog stvaranja osmotskog gradijenta na svim kontaktnim površinama između kapilara i intersticijskog prostora SŽS-a. Ovaj osmotski gradijent dovodi do osmotskog izvlačenja vode iz intersticija u krvotok (OREŠKOVIĆ i KLARICA, 2010.; BULAT i KLARICA, 2011.). Međutim, taj odlazak vode iz intersticija SŽS-a u krv nije moguće uočiti jer se voda u intersticiju odmah nadoknađuje iz likvora, s kojim prostor intersticija slobodno komunicira, te ta dva prostora (likvorski i intersticijski) u fiziološkom smislu predstavljaju jedinstvenu cjelinu (OREŠKOVIĆ i KLARICA, 2010.; BULAT i KLARICA, 2011.; OREŠKOVIĆ i sur., 2017a.; OREŠKOVIĆ i sur., 2017b.). Dakle, smanjenje volumena likvora događa se uz očuvanje normalnog postotka vode u tkivu mozga. Postavlja se pitanje zašto još nije primijećeno smanjenje volumena likvora unutar lubanjskog prostora, budući da se taj prostor često kontrolira kod bolesnika s IKH u jedinicama intenzivnog liječenja. Potencijalni odgovor krije se u značajno različitim biofizičkim karakteristikama kranijskog i spinalnog intraduralnog prostora. Naime, kranijski intraduralni volumen ne može se značajno promijeniti, za razliku od spinalnog (McCONNELL i BIANCHINE, 1994.). Mjerenja ukupnog kraniospinalnog volumena likvora u bolesnika prije i poslije lumbalne punkcije (ALPERIN i sur., 2016.), pokazuju da se volumen kralježnice može naglo promijeniti bez promjena volumena CSL-a unutar lubanje. Osim toga, Martins i sur. su pokazali pomoću Roentgenskog snimanja da se kod hiperkapnije, hiperventilacije i Valsalvinog manevra, volumen i oblik lumbalne vrećice može odmah promijeniti (MARTINS i sur., 1972.). Također je poznato da je spinalna dura maksimalno rastegnuta u uzdužnom smjeru, ali se može dodatno rastegnuti u vodoravnom smjeru zbog horizontalnog rasporeda njenih

elastičnih i kolagenih fibrila (TUNTURI, 1977.; TUNTURI, 1980.). Nadalje, jasno je pokazano na mačkama da uklanjanje ili dodavanje volumena tekućine u spinalni prostor mijenja IKT mjeren unutar lubanje na način da dodavanje tekućine značajno povećava IKT, dok ga ekstrakcija značajno smanjuje (KLARICA i sur., 2022.).

Budući da je intrakranijski volumen gotovo nepromjenjiv, ukoliko dođe do smanjenja volumena CSL-a unutar lubanje zbog odlaska CSL-a iz subarahnoidnog prostora u tkivo mozga, taj se volumen mora odmah nadoknaditi jer se ne može stvoriti vakuum unutar prostora kao što je kranijaska šupljina. Stoga najvjerojatnije dolazi do pomaka volumena CSL-a iz spinalnog (promjenjivog) u kranijalni (nepromjenjivi) prostor, kao što strelice na shematskom prikazu mehanizma djelovanja manitola na dinamiku likvora i intersticija pokazuju (Slika 6.1.).

Potrebno je naglasiti kako ovaj pomak volumena CSL-a unutar likvorskog sustava iz spinalnog u kranijalski konačno dovodi do smanjenja volumena CSL-a unutar spinalnog dijela (Slika 6.1.). Predloženi mehanizam djelovanja manitola može objasniti činjenicu kako do sada (zbog praćenja pretežno kranijalskog prostora bolesnika) radiološkim tehnikama nije bilo moguće uočiti da manitol smanjuje volumen CSL-a jer se ta promjena događa uglavnom u spinalnom prostoru. Sve navedeno ukazuje da je spinalni prostor ključan u regulaciji IKT-a.



Slika 6.1. Shematski prikaz mehanizma djelovanja IV otopine manitola na dinamiku likvora unutar kraniospinalnog sustava u svinja. Porast osmolarnosti plazme nakon IV primjene hiperosmolarne otopine manitola dovodi do osmotskog navlačenja vode iz intersticija u krvotok. Voda iz intersticija se odmah nadoknađuje dolaskom likvora iz likvorskog sustava u intersticij mozga i spinalne moždine (strelice koje pokazuju gibanje likvora iz likvorskog odjeljka u tkivo SŽS-a). Zbog tendencije smanjenja volumena likvora u kraniju čiji je intraduralni volumen (plava linija) praktički nepromjenjiv, dolazi do pojačanog gibanja likvora iz intraduralnog promjenjivog spinalnog likvorskog prostora (prikazano strelicama) kako bi se likvorski volumen nadoknadio u kraniju. Posljedica takve dinamike je smanjenje volumena likvora spinalno (vidi se pomak spinalne dure bliže tkivu spinalne moždine – crvena linija) uz očuvanje volumena likvora u kraniju.

U modelu cervikalne spinalne stenoze u mačaka, odnosno odvojenog kranijaskog i spinalnog prostora, uočeno je značajnije sniženje tlaka CSL-a unutar spinalnog prostora nakon IV primjene manitola, nego unutar kranija (KLARICA i sur., 2009.). Tako i rezultati ovog doktorata pokazuju fenomen koji se očekuje sukladno navedenom objašnjenju mehanizma djelovanja manitola. Naime, na Slici 5.3. jasno se vidi kako nakon potpunog prekida kraniospinalne komunikacije dolazi do razdvajanja tlakova unutar kranijaskog i spinalnog prostora. Tlak CSL-a u kraniju raste jer povećani volumen krvi nastoji ući u kranij, a u isto vrijeme je isključen kompenzacijski mehanizam pomaka

CSL-a iz kranijaskog u spinalni prostor. S druge strane, tlak CSL-a u spinalnom prostoru postupno se sve više snižava jer se osmotskim gradijentom izvlači volumen CSL-a što dovodi do približavanja spinalne dure tkivu spinalne moždine uz istodobno punjenje epiduralnog spinalnog prostora širenjem epiduralnog venskog pleksusa većim volumenom krvi.

Rezultati ovog doktorskog rada imaju važno kliničko značenje. Naime, sada je moguće objasniti zašto bolesnicima sa sumnjom na otežanu kraniospinalnu komunikaciju (traume i razna druga patološka stanja koja se odvijaju unutar infratentorijalnog prostora) ne smijemo aplicirati bilo kakvu hiperosmolarnu otopinu jer bi to moglo dovesti do još većeg porasta tlaka CSL-a unutar kranija i pogoršanja stanja s mogućim smrtnim ishodom.



## 7. ZAKLJUČCI

Iz rezultata dobivenih prije, u tijeku i nakon IV primjene hiperosmolarne otopine manitola (10%) u dozi od 1 g/kg na novom modelu intrakranijske hipertenzije u svinja pri normalnoj i prekinutoj kraniospinalnoj komunikaciji možemo zaključiti slijedeće:

1. Model intrakranijske hipertenzije u svinja postavljanjem Foleyevog katetera epiduralno uz istodobno mjerenje likvorskih tlakova u kranijskom i spinalnom prostoru predstavlja dobar model fokalne moždane ozljede na kojem se može istraživati djelovanje lijekova i drugih terapijskih procedura za sniženje IKT-a.
2. Prekid kraniospinalne komunikacije u ovakvom modelu odmah dovodi do porasta tlaka CSL-a intrakranijalno, što ukazuje na ključno značenje spinalnog likvorskog prostora u regulaciji IKT-a.
3. Intravenska primjena hiperosmolarne otopine manitola u slučaju slobodne kraniospinalne komunikacije dovodi do sniženja tlaka CSL-a na fiziološke vrijednosti podjednako u kranijskom i spinalnom likvorskom prostoru.
4. U slučaju prekida kraniospinalne komunikacije, primjena otopine manitola dovodi do rasta IKT-a, te do postupnog smanjivanja tlak CSL-a u spinalnom prostoru. To ukazuje na važno kliničko značenje slobodne kraniospinalne komunikacije, te objašnjava zašto u slučaju patoloških lezija koje bi mogle otežati kraniospinalnu komunikaciju ne smijemo primijeniti terapiju hiperosmolarnim otopinama.
5. Čini se kako je ključni mehanizam učinka otopine manitola na sniženje IKT-a povezan s redukcijom volumena CSL-a i to dominantno u spinalnom likvorskom prostoru, a ne kako se to do sada vjerovalo da je povezan sa smanjenjem volumena mozgovine ili cerebralnog volumena krvi.

## 8. POPIS LITERATURE

ABRAHAM, M., V. SINGHAL (2015): Intracranial pressure monitoring. *J. Neuroanaesth. Crit. Care* 2, 193-203.

doi: 10.4103/2348-0548.165039

ADIGUN, O. O., M. A. AL-DHAHIR (2022): *Anatomy, Head and Neck: Cerebrospinal Fluid*. U: StatPearls (Internet), Treasure Island (FL), StatPearls Publishing.

ALPERIN, N., A. M. BAGCI, S. H. LEE, B. L. LAM (2016): Automated Quantitation of Spinal CSF Volume and Measurement of Craniospinal CSF Redistribution following Lumbar Withdrawal in Idiopathic Intracranial Hypertension. *Am. J. Neuroradiol.* 37, 1957-1963.

doi: 10.3174/ajnr.A4837

ALPERIN, N., R. BURMAN, S. H. LEE (2021): Role of the spinal canal compliance in regulating posture-related cerebrospinal fluid hydrodynamics in humans. *J. Magn. Reson. Imaging* 54, 206-214.

doi: 10.1002/jmri.27505

AMES, A. 3rd, M. SAKANOU, S. ENDO (1964): NA, K, CA, MG, and C1 concentrations in choroid plexus and cisternal fluid compared with plasma ultrafiltrate. *J. Neurophysiol.* 27, 672-681.

doi:10.1152/jn.1964.27.4.672

AMES, A. 3rd, K. HIGASHI, F. B. NESBETT (1965): Effects of Pco<sub>2</sub> acetazolamide and ouabain on volume and composition of choroid-plexus fluid. *J. Physiol.* 181, 516-524.

doi: 10.1113/jphysiol.1965.sp007780

ANDRADE, A. F., M. S. SOARES, G. C. PATRIOTA, A. R. BELON, W. S. PAIVA, E. BOR-SENG-SHU, M. de L. OLIVEIRA, C. N. NASCIMENTO, G. S. NOLETO, A. C. ALVES JUNIOR, E. G. FIGUEIREDO, J. P. OTOCH, M. J. TEIXEIRA (2013): Experimental model of intracranial hypertension with continuous multiparametric monitoring in swine. *Arq Neuropsiquiatr.* 71, 802-806.

doi: 10.1590/0004-282X20130126

ANDREWS, P. J., H. L. SINCLAIR, A. RODRIGUEZ, B. A. HARRIS, C. G. BATTISON, J. K. RHODES, G. D. MURRAY, EURO THERM3235 TRIAL COLLABORATORS (2015): Hypothermia for Intracranial Hypertension after Traumatic Brain Injury. *N. Engl. J. Med.* 373, 2403-2412.

doi: 10.1056/NEJMoa1507581

BECKER, N. H., A. B. NOVIKOFF, H. M. ZIMMERMAN (1967): Fine structure observations of the uptake of intravenously injected peroxidase by the rat choroid plexus. *J Histochem. Cytochem.* 15, 160-165.

BEKS, J. W., C. A. ter WEEME (1967): The influence of urea and mannitol on increased intraventricular pressure in cold-induced cerebral oedema. *Acta Neurochir. (Wien)* 16, 97-107.

doi: 10.1007/BF01401902

BERING, E. A. Jr. (1952): Water exchange of central nervous system and cerebrospinal fluid. *J. Neurosurg.* 9, 275-287.

doi: 10.3171/jns.1952.9.3.0275

BERING, E. A. Jr. (1954): Water exchange in the brain and cerebrospinal fluid; studies on the intraventricular instillation of deuterium (heavy water). *J. Neurosurg.* 11, 234-242.

doi: 10.3171/jns.1954.11.3.0234

BERING, E. A. Jr. (1955): Choroid plexus and arterial pulsation of cerebrospinal fluid; demonstration of the choroid plexuses as a cerebrospinal fluid pump. *AMA Arch. Neurol. Psychiatry* 73, 165-172.

doi: 10.1001/archneurpsyc.1955.02330080043012

BERING, E. A. Jr. (1959): Cerebrospinal fluid production and its relationship to cerebral metabolism and cerebral blood flow. *Am. J. Physiol.* 197, 825-828.

doi: 10.1152/ajplegacy.1959.197.4.825

BERING, E. A. Jr., O. SATO (1963): Hydrocephalus: Changes in formation and absorption of cerebrospinal fluid within the cerebral ventricles. *J. Neurosurg.* 20, 1050-1063.

doi: 10.3171/jns.1963.20.12.1050

BERRY, C., E. J. LEY, M. BUKUR, D. MALINOSKI, D. R. MARGULIES, J. MIROCHA, A. SALIM (2012): Redefining hypotension in traumatic brain injury. *Injury* 43, 1833-1837.

doi: 10.1016/j.injury.2011.08.014

BERSHAD, E. M., W. E. HUMPHRIES 3rd, J. I. SUAREZ (2008): Intracranial hypertension. *Semin. Neurol.* 28, 690-702.

doi: 10.1055/s-0028-1105968

BETTER, O. S., I. RUBENSTEIN, J. M. WINAVER, J. P. KNOCHEL (1997): Mannitol therapy revisited (1940 – 1997). *Kidney Int.* 52, 886-894.

doi: 10.1038/ki.1997.409

BHATIA, A., A. K. GUPTA (2007): Neuromonitoring in the intensive care unit. I. Intracranial pressure and cerebral blood flow monitoring. *Intensive Care Med.* 33, 1263-1271.

doi: 10.1007/s00134-007-0678-z

BOONE, M. D., A. OREN-GRINBERG, T. M. ROBINSON, C. C. CHEN, E. M. KASPER (2015): Mannitol or hypertonic saline in the setting of traumatic brain injury: What have we learned? *Surg. Neurol. Int.* 6, 177.

doi: 10.4103/2152-7806.170248

BOTHWELL, S. W., D. JANIGRO, A. PATABENDIGE (2019): Cerebrospinal fluid dynamics and intracranial pressure elevation in neurological diseases. *Fluids Barriers CNS* 16, 9

doi: 10.1186/s12987-019-0129-6

BOURGOIN, A., J. ALBANÈSE, M. LÉONE, E. SAMPOL-MANOS, X. VIVIAND, C. MARTIN (2005): Effects of sufentanil or ketamine administered in target-controlled infusion on the cerebral hemodynamics of severely brain-injured patients. *Crit. Care Med.* 33, 1109-1113.

doi: 10.1097/01.ccm.0000162491.26292.98

BRADBURY, M. (1981): Lymphatics and the central nervous system. *Trends Neurosci.* 4, 100-101.

doi: 10.1016/0166-2236(81)90032-1

BRAIN TRAUMA FOUNDATION. AMERICAN ASSOCIATION OF NEUROLOGICAL SURGEONS; CONGRESS OF NEUROLOGICAL SURGEONS; JOINT SECTION ON NEUROTRAUMA AND CRITICAL CARE, AANS/CNS; BRATTON, S. L., R. M. CHESTNUT, J. GHAJAR, F. F. McCONNELL HAMMOND, O. A. HARRIS, R. HARTL, G. T. MANLEY, A. NEMECEK, D. W. NEWELL, G. ROSENTHAL, J. SCHOUTEN, L. SCHUTTER, S. D. TIMMONS, J. S. ULLMAN, W. VIDETTA, J. E. WILBERGER, D. W. WRIGHT (2007a): Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. VII. Intracranial pressure monitoring technology. *J. Neurotrauma* 24, Suppl 1, 45-54.

doi: 10.1089/neu.2007.9989

BRAIN TRAUMA FOUNDATION. AMERICAN ASSOCIATION OF NEUROLOGICAL SURGEONS; CONGRESS OF NEUROLOGICAL SURGEONS; JOINT SECTION ON NEUROTRAUMA AND CRITICAL CARE, AANS/CNS; BRATTON, S. L., R. M. CHESTNUT, J. GHAJAR, F. F. McCONNELL HAMMOND, O. A. HARRIS, R. HARTL, G. T. MANLEY, A. NEMECEK, D. W. NEWELL, G. ROSENTHAL, J. SCHOUTEN, L. SCHUTTER, S. D. TIMMONS, J. S. ULLMAN, W. VIDETTA, J. E. WILBERGER, D. W. WRIGHT (2007b): Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. IX. Cerebral perfusion thresholds. *J. Neurotrauma* 24, Suppl 1, 59-64.

doi: 10.1089/neu.2007.9987

BRAIN TRAUMA FOUNDATION. AMERICAN ASSOCIATION OF NEUROLOGICAL SURGEONS; CONGRESS OF NEUROLOGICAL SURGEONS; JOINT SECTION ON NEUROTRAUMA AND CRITICAL CARE, AANS/CNS; BRATTON, S. L., R. M. CHESTNUT, J. GJAHAR, F. F. McCONNEL HAMMOND, O.

A. HARRIS, R. HARTL, G. T. MANLEY, A. NEMECEK, D. W. NEWELL, G. ROSENTHAL, J. SCHOUTEN, L. SHUTTER, S. D. TIMMONS, J. S. ULLMAN, W. VIDETTA, J. E. WILBERGER, D. W. WRIGHT (2007c): Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. II. Hyperosmolar therapy. *J. Neurotrauma* 24, Suppl. 1, 14-20.

doi: 10.1089/neu.2007.9994

BRIERLEY, J. F., E. J. FIELD (1948): The connections of the cerebrospinal fluid space with the lymphatic system. *J. Anat.* 82, 153-166.

BRINKER, T., E. STOPA, J. MORRISON, P. KLINGE (2014): A new look at cerebrospinal fluid circulation. *Fluids Barriers CNS* 11, 10.

doi: 10.1186/2045-8118-11-10

BRODBELT, A., M. STOODLEY (2007): CSF pathways: a review. *Br. J. Neurosurg.* 21, 510-520.

doi: 10.1080/02688690701447420

BROWN, P. D., S. L. DAVIES, T. SPEAKE, I. D. MILLAR (2004): Molecular mechanism of cerebrospinal fluid production. *Neuroscience* 129, 957-970.

doi: 10.1016/j.neuroscience.2004.07.003

BUISHAS, J., I. G. GOULD, A. A. LINNINGER (2014): A computation model of cerebrospinal fluid production and reabsorption driven by Starling forces. *Croat. Med. J.* 55, 481-497.

doi: 10.3325/cmj.2014.55.481

BULAT, M., V. LUPRET, D. OREŠKOVIĆ, M. KLARICA (2008): Transventricular and transpial absorption of cerebrospinal fluid into cerebral microvessels. *Coll. Antropol.* 32, 43-50.

BULAT, M., M. KLARICA (2011): Recent insights into a new hydrodynamics of the cerebrospinal fluid. *Brain Res. Rev.* 65, 99-112.  
doi: 10.1016/j.brainresrev.2010.08.002

BURGESS, S., R. B. ABU-LABAN, R. S. SLAVIK, E. N. VU, P. J. ZED (2016): A Systematic Review of Randomized Controlled Trials Comparing Hypertonic Sodium Solutions and Mannitol for Traumatic Brain Injury: Implications for Emergency Department Management. *Ann. Pharmacother.* 50, 291-300.  
doi: 10.1177/1060028016628893

CARNEY, N., A. M. TOTTEN, C. O'REILLY, J. S. ULLMAN, G. W. HAWRYLUK, M. J. BELL, S. L. BRATTON, R. CHESNUT, O. A. HARRIS, N. KISSOON, A. M. RUBIANO, L. SHUTTER, R. C. TASKER, M. S. VAVILALA, J. WILBERGER, D. W. WRIGHT, J. GHAJAR (2017): Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury. *Neurosurgery* 80, 6-15.  
doi: 10.1227/NEU.0000000000001432

CARRION, E., J. H. HERTZOG, M. D. MEDLOCK, G. J. HAUSER, H. J. DALTON (2001): Use of acetazolamide to decrease cerebrospinal fluid production in chronically ventilated patients with ventriculoperitoneal shunts. *Arch. Dis. Child.* 84, 68-71.  
doi: 10.1136/adc.84.1.68



CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (2022): Moderate to severe traumatic brain injury is a lifelong condition. Internet

([https://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/pdf/Moderate\\_to\\_Severe\\_TBI\\_Lifelong-a.pdf](https://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/pdf/Moderate_to_Severe_TBI_Lifelong-a.pdf)), ažurirano 14.11.2022., pristupljeno: 28.3.2023.

CHANGOOR, N. R., A. H. HAIDER (2015): Pharmacological and surgical treatment of intracranial hypertension. *Curr. Trauma Rep.* 1, 155-159.

doi: 10.1007/s40719-015-0021-z

CHAZEN, J. L., J. P. DYKE, R. W. HOLT, L. HORKY, R. A. PAUPLIS, J. Y. HESTERMAN, D. P. MOZLEY, A. VERMA (2017): Automated segmentation of MR imaging to determine normative central nervous system cerebrospinal fluid volumes in healthy volunteers. *Clin. Imag.* 43, 132-135.

doi: 10.1016/j.clinimag.2017.02.007

CIARROCCHI, N. M., F. POSE, P. SAEZ, M. del C. GARCIA, F. PADILLA, P. PLOU, S. HEM, J. G. KARIPPACHERIL, A. F. GUTIERREZ, F. O. REDELICO (2022): Reversible focal intracranial hypertension swine model with continuous multimodal neuromonitoring. *J. Neurosci. Methods.* 373, 109561.

doi: 10.1016/j.jneumeth.2022.109561

CITERO, G., I. PIPER, I. R. CHAMBERS, D. GALLI, P. ENBLAD, K. KIENING, A. RAGAUSKAS, J. SAHAUQUILLO, B. GREGSON, BrainIT GROUP (2008): Multicenter clinical assessment of the Raumedic Neurovent-P intracranial pressure sensor: a report by the BrainIT group. *Neurosurgery* 63, 1152-1158.

doi: 10.1227/01.NEU.0000335148.87042.D7

CREMER, O. L. (2008): Does ICP monitoring make a difference? *Anaesthesiol. Suppl.* 42, 87-93.

doi: 10.1017/S0265021507003237

CSERR, H. F. (1971): Physiology of the choroid plexus. *Physiol. Rev.* 51, 273-311.

CSERR, H. F., C. S. PATLAK (1992): Secretion and Bulk Flow of Interstitial Fluid. U: *Physiology and Pharmacology of the Blood-Brain-Barrier* (Bradbury, M. W. B., ur.), Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 103. Springer, Berlin, Heidelberg, 246.

CURRAN, R. E., M. B. MOSHER, E. S. OWENS, J. D. FENSTERMACHER (1970): Cerebrospinal fluid production rates determined by simultaneous albumin and inulin perfusion. *Exp. Neurol.* 29, 546-553.

doi: 10.1016/0014-4886(70)90079-8

CUSHING, H. (1914): Studies on the cerebro-spinal fluid: I. Introduction. *J. Med. Res.* 31, 1-19.

CUSHING, H. (1925): The third circulation and its channels. *Lancet* 2, 851-857.

CUTLER, R. W., L. PAGE, J. GALICICH, G. V. WATTERS (1968): Formation and absorption of cerebrospinal fluid in man. *Brain* 91, 707-720.

doi: 10.1093/brain/91.4.707

DAI, J. X., Y. B. MA, N. Y. LE, J. CAO, Y. WANG (2018): Large animal models of traumatic brain injury. *Int. J. Neurosci.* 128, 243-254.

doi: 10.1080/00207454.2017.1380008

DAMKIER, H. H., P. D. BROWN, J. PRAETORIUS (2013): Cerebrospinal fluid secretion by the choroid plexus. *Physiol. Rev.* 93, 1847-1892.

DANDY, W. E., K. D. BLACKFAN (1913): An experimental and clinical study of internal hydrocephalus. *JAMA* 61, 2216-2217.

DANDY, W. E. (1918): Extirpation of the choroid plexus of the lateral ventricles in communicating hydrocephalus. *Ann. Surg.* 68, 569-579.

doi: 10.1097/00000658-191812000-00001

DANDY, W. E. (1919): Experimental hydrocephalus. *Ann. Surg.* 70, 129-142.

DANDY, W. E. (1938): The operative treatment of communicating hydrocephalus. *Ann. Surg.* 108, 194-202.

doi: 10.1097/00000658-193808000-00004

DAVSON, H. (1967): *Physiology of the cerebrospinal fluid*. Churchill, London.

DAVSON, H., K. WELCH, M. B. SEGAL (1987): *The physiology and pathophysiology of the cerebrospinal fluid*. Churchill Livingstone.

DE ROUGEMENT, J., A. AMES III, F. B. NESBETT, H. F. HOFMANN (1960): Fluid formed by choroid plexus; a technique for its collection and a comparison of its electrolyte composition with serum and cisternal fluids. *J. Neurophysiol.* 23, 485-495.

doi: 10.1152/jn.1960.23.5.485

DEWAN, M.C., A. RATTANI, S. GUPTA, R. E. BATICULON, Y. C. HUNG, M. PUNCHAK, A. AGRAWAL, A. O. ADELEYE, M.G. SHRIME, A. M. RUBIANO, J. V. ROSENFELD, K. B. PARK (2018): Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *J. Neurosurg.* 1, 1-18.

doi: 10.3171/2017.10.JNS17352

DICHIRO, G. (1964): Movement of the cerebrospinal fluid in human beings. *Nature* 204, 290-291.

doi: 10.1038/204290a0

DINALLO, S., M. WASEEM (2022): Cushing Reflex. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing (pristupljeno 04.04.2023.).

DIRINGER, M. N., A. R. ZAZULIA (2004): Osmotic therapy: fact and fiction. *Neurocrit. Care* 1, 219-233.

doi: 10.1385/NCC:1:2:219

DI ROCCO, F., M. GARNETT, T. ROUJEAU, S. PUGET, D. REINER, M. ZERAH, C. SAINTE-ROSE (2010): Hydrocephalus. U: *Neurosurgery* (Lumenta, C., C. Di Rocco, J. Haase, J. Mooij, ur.). *European Manual of Medicine*. Springer, Berlin, Heidelberg, 539.

DONATO, T., Y. SHAPIRA, A. ARTRU, K. POWERS (1994): Effect of mannitol on cerebrospinal fluid dynamics and brain tissue edema. *Anest. Analg.* 78, 58-66.

doi: 10.1213/00000539-199401000-00011

ELMER, J., K. H. POLDERMAN (2017): Emergency Neurological Life Support: Resuscitation Following Cardiac Arrest. *Neurocrit. Care* 27, Suppl. 1, 134-143.

doi: 10.1007/s12028-017-0457-9

ENCHEV, Y., S. OI (2008): Historical trends of neuroendoscopic surgical techniques in the treatment of hydrocephalus. *Neurosurg. Rev.* 31, 249-262.

doi: 10.1007/s10143-008-0131-y

ENNIS, K. M., G. M. BROPHY (2011): Management of intracranial hypertension: focus on pharmacologic strategies. *AACN Adv. Crit. Care* 22, 177-182.

doi: 10.1097/NCI.0b013e318214564b

FANOUS, A. A., R. C. TICK, E. Y. GU, R. A. FENSTMAKER (2016): Life-Threatening Mannitol-Induced Hyperkalemia in Neurosurgical Patients. *World Neurosurg.* 91, 672 e5-9.

doi: 10.1016/j.wneu.2016.04.021

FELDMAN, Z., M. J. KANTER, C. S. ROBERTSON, C. F. CONTANT, C. HAYES, M. A. SHEINBERG, C. A. VILLAREAL, R. K. NARAYAN, R. G. GROSSMAN (1992): Effect of head elevation on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and cerebral blood flow in head-injured patients. *J. Neurosurg.* 76, 207-211.

doi: 10.3171/jns.1992.76.2.0207

FINK, M. E. (2012): Osmotherapy for intracranial hypertension: mannitol versus hypertonic saline. *Continuum (Mineap. Minn.)* 18, 640-654.

doi: 10.1212/01.CON.0000415432.84147.1e

FLEMMINGER, S., J. PONSFORD (2005): Long term outcome after traumatic brain injury. *BMJ.* 331, 1419-1420.

doi: 10.1136/bmj.331.7530.1419

FLYNN, B. C. (2007): Hyperkalemic cardiac arrest with hypertonic mannitol infusion: the strong ion difference revisited. *Anesth. Analg.* 104, 225-226.  
doi: 10.1213/01.ane.0000249801.01029.55

FOLEY, F. (1921): Resorption of cerebrospinal fluid by the choroid plexuses under the influence of intravenous injection of hypertonic salt solution. *Arch. Neurol. Psychiat.* 5, 744-745.

FREIMANN, F. B., S. S. CHOPRA, J. K. UNGER, P. VAJKOCZY, S. WOLF (2013): Evaluation of a new large animal model for controlled intracranial pressure changes induced by capnoperitoneum. *Acta Neurochir. (Wien)* 155, 1345-1349.  
doi: 10.1007/s00701-013-1696-y

FRITZ, H. G., B. WALTER, M. HOLZMAYR, M. BRODHUN, S. PATT, R. BAUER (2005): A pig model with secondary increase of intracranial pressure after severe traumatic brain injury and temporary blood loss. *J Neurotrauma.* 22, 807-821.  
doi: 10.1089/neu.2005.22.807

GEORGIADIS, A. L., J. I. SUAREZ (2003): Hypertonic saline for cerebral edema. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 3, 524-530.  
doi: 10.1007/s11910-003-0058-1

GIELING, E.T., T. SCHUURMAN, R. E. NORDQUIST, F. J. VAN DER STAAY (2011): The pig as a model animal for studying cognition and neurobehavioral disorders. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 7, 359-383.  
doi: 10.1007/7854\_2010\_112

Gobiet, W., W. Grote, W. J. Bock (1975): The relation between intracranial pressure, mean arterial pressure and cerebral blood flow in patients with severe head injury. *Acta Neurochir. (Wien)* 32, 13-24.

doi: 10.1007/BF01405899

GODOY, D. A., A. SEIFI, D. GARZA, S. LUBILLO-MONTENEGRO, F. MURILLO-CABEZAS (2017): Hyperventilation Therapy for Control of Posttraumatic Intracranial Hypertension. *Front. Neurol.* 8, 250.

doi: 10.3389/fneur.2017.00250

GRADY, P. A., O. R. BLAUMANIS (1988): Physiologic parameters of the Cushing reflex. *Surg. Neurol.* 29, 454-461.

doi: 10.1016/0090-3019(88)90140-1

GRAHAM, D. I., I. FORD, J. H. ADAMS, D. DOYLE, G. M. TEASDALE, A. E. LAWRENCE, D. R. McLELLAN (1989): Ischaemic brain damage is still common in fatal non-missile head injury. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 52, 346-350.

doi: 10.1136/jnnp.52.3.346

GREENBERG, M. S. (1997): *Handbook of neurosurgery*, 4. izdanje. Greenberg Graphics Inc., Lekland, Florida.

GUILLAME, J., P. JANNY (1951): Manométrie intracrânienne continue; intérêt de la méthode et premiers résultats [Continuous intracranial manometry; importance of the method and first results]. *Rev. Neurol. (Paris)* 84, 131-142.

GUISADO, R., A. I. ARIEFF, S. G. MASSRY (1976): Effects of glycerol administration on experimental brain edema. *Neurology* 26, 69-75.

doi: 10.1212/wnl.26.1.69

HABIB, C.A., D. UTRIAINEN, J. PEDUZZI-NELSON, E. DAWE, J. MATTEI, Z. LATIF, K. CASEY, E. M. HAACKE (2013): MR imaging of the Yucatan pig head and neck vasculature. *J. Magn. Reson. Imaging* 38, 641-649.

doi: 10.1002/jmri.24003

HALSTEAD, M. R., R. G. GEOCADIN (2019): The Medical Management of Cerebral Edema: Past, Present and Future Therapies. *Neurotherapeutics* 16, 1133-1148.

doi: 10.1007/s13311-019-00779-4

HARADA, J., A. TAKAKU, S. ENDO, N. KUWAYAMA, O. FUKUDA (1991): Differences in critical cerebral blood flow with age in swine. *J. Neurosurg.* 75, 103–107.

doi: 10.3171/jns.1991.75.1.0103

HARBAUGH, R. D., H. E. JAMES, L. F. MARSHALL, H. M. SHAPIRO, R. LAURIN (1979): Acute therapeutic modalities for experimental vasogenic edema. *Neurosurgery* 5, 656-665.

doi: 10.1227/00006123-197912000-00002

HASSIN, G. B. (1924): Notes on the nature and origin of the cerebrospinal fluid. *J. Nerv. Ment. Di.* 59, 113-121.



HASSIN, G. B., E. OLDBERG, M. TINSLEY (1937): Changes in the brain in plexectomized dogs: with comments on the cerebrospinal fluid. *Arch. Neur. Psych.* 38, 1224-1239.

doi: 10.1001/archneurpsyc.1937.02260240104008

HEISEY, S. R., D. HELD, J. R. PAPPENHEIMER (1962): Bulk flow and diffusion in the cerebrospinal fluid system of the goat. *Am. J. Physiol.* 203, 775-781.

doi: 10.1152/ajplegacy.1962.203.5.775

HEMPHILL, J. C. 3rd, S. M. GREENBERG, C. S. ANDERSON, K. BECKER, B. R. BENDOK, M. CUSHMAN, G. L. FUNG, J. N. GOLDSTEIN, R. L. MACDONALD, P. H. MITCHELL, P. A. SCOTT, M. H. SELIM, D. WOO; AMERICAN HEART ASSOCIATION STROKE COUNCIL; COUNCIL ON CARDIOVASCULAR AND STROKE NURSING; COUNCIL ON CLINICAL CARDIOLOGY (2015): Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 46, 2032-2060.

doi: 10.1161/STR.0000000000000069

HLADKY, S. B., M. A. BARRAND (2014): Mechanisms of fluid movement into, through and out of the brain: evaluation of the evidence. *Fluids Barriers CNS* 11, 26.

doi: 10.1186/2045-8118-11-26

HLATKY, R., A. B. VALADKA, C. S. ROBERTSON (2004): Prediction of a response in ICP on induced hypertension using dynamic testing of cerebral pressure autoregulation. *J. Neurotrauma* 21, 1152.

HOLTZER, G. J., S. A. LANGE (1973): Shunt-independent arrest of hydrocephalus. *J. Neurosurg.* 39, 698-701.

doi: 10.3171/jns.1973.39.6.0698

HYPOTHERMIA AFTER CARDIAC ARREST STUDY GROUP (2002): Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* 346, 549-556.

doi: 10.1056/NEJMoa012689

IGARASHI, H., M. TSUJITA, Y. SUZUKI, I. L. KWEE, T. NAKADA (2013): Inhibition of aquaporin-4 significantly increases regional cerebral blood flow. *Neuroreport.* 24, 324-328.

doi: 10.1097/WNR.0b013e32835fc827

ILIFF, J. J., M. WANG, Y. LIAO, B. A. PLOGG, W. PENG, G. A. GUNDERSEN, H. BENVENISTE, G. E. VATES, R. DEANE, S. A. GOLDMAN, E. A. NAGELHUS, M. NEDERGAARD (2012): A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid  $\beta$ . *Sci. Transl. Med.* 4, 147ra111.

doi: 10.1126/scitranslmed.3003748

JAMES, H. E. (1980): Methodology for the control of intracranial pressure with hypertonic mannitol. *Acta Neurochir. (Wien)* 51, 161-172.

doi: 10.1007/BF01406742

JANDA, M., J. BAJORAT, O. SIMANSKI, G. NÖLDGE-SCHOMBURG, R. HOFMOCKEL, M. SCHÜTZE (2012): A surgical technique for a terminal intracranial hypertension model in pigs. *Lab. Anim.* 46, 258-260.

doi: 10.1258/la.2011.011149

JANTZEN, J.P.A.H. (2007): Prevention and treatment of intracranial hypertension. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 21, 517-538.

doi: 10.1016/j.bpa.2007.09.001

JESSEN, N. A., A. S. MUNK, I. LUNDGAARD, M. NEDERGAARD (2015): The Glymphatic System: A Beginner's Guide. *Neurochem. Res.* 40, 2583-2599.

doi: 10.1007/s11064-015-1581-6

JOHANSON, C. E., J. A. DUNCAN III, P. M. KLINGE, T. BRINKER, E. G. STOPA, G. D. SILVERBERG (2008): Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: New challenges in health and disease. *Cerebrospinal Fluid Res.* 5, 10.

doi: 10.1186/1743-8454-5-10

JOHNSTON, M., A. ZAKHAROV, C. PAPAICONOMOU, G. SALMASI, D. ARMSTRONG (2004): Evidence of connections between cerebrospinal fluid and nasal lymphatic vessels in humans, non-human primates and other mammalian species. *Cerebrospinal Fluid Res.* 1, 2.

doi: 10.1186/1743-8454-1-2

JOHNSTON, M., A. ZAKHAROV, L. KOH, D. ARMSTRONG (2005): Subarachnoid injection of Microfil reveals connections between cerebrospinal fluid and nasal lymphatics in the non-human primate. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 31, 632-640.

doi: 10.1111/j.1365-2990.2005.00679.x

JURJEVIĆ, I., J. MARAKOVIĆ, D. CHUDY, I. MARKELIĆ, M. KLARICA, A. FROEBE, D. OREŠKOVIĆ (2012): Dependence of cerebrospinal fluid pressure and volume on the changes in serum osmolarity in cats. *Acta Neurochir. Suppl* 114, 351-355. doi: 10.1007/978-3-7091-0956-4\_68

KELLIE, G. (1824): An account of the appearance observed in the dissection of two or three individuals presumed to have perished in the storm of the third and whose bodies were discovered in the vicinity of Leith on the morning of the fourth November 1821, with some reflections on the pathology of the brain. *Trans. Med. Chir. Soc. Edinb.* 1, 84-169.

KINDER, H. A., E. W. BAKER, F. D. WEST (2019): The pig as a preclinical traumatic brain injury model: current models, functional outcome measures, and translational detection strategies. *Neural. Regen. Res.* 14, 413-424. doi: 10.4103/1673-5374.245334

KLARICA, M. (1997): Fiziologija cerebrospinalnog likvora i intrakranijski tlak. U: *Temelji neuroznanosti* (Judaš, M., I. Kostović; ur.). MD, Zagreb, 334-342.

KLARICA, M., R. VARDA, D. OREŠKOVIĆ, M. RADOŠ, I. MANDAC, M. BULAT (2005): Mechanisms of action of hyperosmolar mannitol in lowering the cerebrospinal fluid pressure. *Period. Bilogorum* 107, 153-156.

KLARICA, M., M. RADOŠ, P. DRAGANIĆ, G. ERCEG, D. OREŠKOVIĆ, J. MARAKOVIĆ, M. BULAT (2006): Effect of head position on cerebrospinal fluid pressure in cats: comparison with artificial model. *Croat. Med. J.* 47, 233-238.

KLARICA, M., D. OREŠKOVIĆ, B. BOZIĆ, M. VUKIĆ, V. BUTKOVIĆ, M. BULAT (2009): New experimental model of acute aqueductal blockage in cats: effects on cerebrospinal fluid pressure and the size of brain ventricles. *Neuroscience* 158, 1397-1405.

doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.11.041

KLARICA, M., B. MIŠE, A. VLADIĆ, M. RADOŠ, D. OREŠKOVIĆ (2013): „Compensated hyperosmolarity“ of cerebrospinal fluid and the development of hydrocephalus. *Neuroscience* 248, 278-289.

doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.06.022

KLARICA, M., M. RADOŠ, G. ERCEG, A. PETOŠIĆ, I. JURJEVIĆ, D. OREŠKOVIĆ (2014): The influence of body position on cerebrospinal fluid pressure gradient and movement in cats with normal and impaired craniospinal communications. *PLoS One* 9, e95229

doi: 10.1371/journal.pone.0095229

KLARICA, M., M. RADOŠ, D. OREŠKOVIĆ (2019): The Movement of Cerebrospinal Fluid and Its Relationship with Substances Behavior in Cerebrospinal and Interstitial Fluid. *Neuroscience* 414, 28-48.

doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.06.032

KLARICA, M., M. RADOŠ, G. ERCEG, I. JURJEVIĆ, A. PETOŠIĆ, Z. VIRAG, D. OREŠKOVIĆ (2022): Cerebrospinal fluid micro-volume changes inside the spinal space affect intracranial pressure in different body positions of animals and phantom. *Front. Mol. Neurosci.* 15, 931091.

doi: 10.3389/fnmol.2022.931091

KNAPP, J. M. (2005): Hyperosmolar therapy in the treatment of severe head injury in children: mannitol and hypertonic saline. *AACN Clin. Issues* 16, 199-211.  
doi: 10.1097/00044067-200504000-00011

KOH, L., A. ZAKHAROV, G. NAGRA, D. ARMSTRONG, R. FRIENDSHIP, M. JOHNSTON (2006): Development of cerebrospinal fluid absorption sites in the pig and rat: connections between the subarachnoid space and lymphatic vessels in the olfactory turbinates. *Anat. Embryol. (Berl.)* 211, 335-344.  
doi: 10.1007/s00429-006-0085-1

KRISHNAMURTHY, S., J. LI, L. SCHULTZ, K. A. JENROW (2012): Increased CSF osmolarity reversibly induces hydrocephalus in the normal rat brain. *Fluids Barriers CNS* 9, 13.  
doi: 10.1186/2045-8118-9-13

KRISHNAMURTHY, S., M. D. TICHENOR, A. G. SATISH, D. B. LEHMANN (2014): A proposed role for efflux transporters in the pathogenesis of hydrocephalus. *Croat. Med. J.* 55, 366-376.  
doi: 10.3325/cmj.2014.55.366

LAU, E. O., C. Y. LO, Y. YAO, A. F. MAK, L. JIANG, Y. HUANG, X. YAO (2016): Aortic Baroreceptors Display Higher Mechanosensitivity than Carotid Baroreceptors. *Front. Physiol.* 7, 384.  
doi: [10.3389/fphys.2016.00384](https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00384)

LEE, J. K., K. M. BRADY, J. O. MYTAR, K. K. KIBLER, E. L. CARTER, K. G. HIRSCH, C. W. HOGUE, R. B. EASLEY, L. C. JORDAN, P. SMIELEWSKI, M. CZOSNYKA, D., H. SHAFFNER, R. C. KOEHLER (2011): Cerebral blood flow and cerebrovascular autoregulation in a swine model of pediatric cardiac arrest and hypothermia. *Crit. Care Med.* 39, 2337-2345.

doi: 10.1097/CCM.0b013e318223b910

LESCOT, T., V. REINA, Y. Le MANACH, F. BOROLI, D. CHAUVET, A. L. BOCH, L. PUYBASSET (2011): In vivo accuracy of two intraparenchymal intracranial pressure monitors. *Intensive Care Med.* 37, 875-879.

doi: 10.1007/s00134-011-2182-8

LINNINGER, A. A., K. TANGEN, C. Y. HSU, D. FRIM (2016): Cerebrospinal fluid mechanics and its coupling to cerebrovascular dynamics. *Annu. Rev. Fluid Mech.* 48, 219-257.

doi: 10.1146/annurev-fluid-122414-034321

LÖFGREN, J., N. N. ZWETNOW (1973): Cranial and spinal components of the cerebrospinal fluid pressure-volume curve. *Acta Neurol. Scand.* 49, 575-585.

doi: 10.1111/j.1600-0404.1973.tb01331.x

LORENZO, A. V., L. K. PAGE, G. V. WATTERS (1970): Relationship between cerebrospinal fluid formation, absorption and pressure in human hydrocephalus. *Brain* 93, 679-692.

doi: 10.1093/brain/93.4.679

LUNDBERG, N. (1960): Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 36, 1-193.

MAGNAES, B. (1989): Clinical studies of cranial and spinal compliance and the craniospinal flow of cerebrospinal fluid. *Br. J. Neurosurg.* 3, 659-668.  
doi: 10.3109/02688698908992689

MANCINI, M., A. GRECO, E. TEDESCHI, G. PALMA, M. RAGUCCI, M. G. BRUZZONE, A. R. CODA, E. TORINO, A. SCOTTI, I. ZUCCA, M. SALVATORE (2015): Head and neck veins of the mouse - a magnetic resonance, micro computed tomography and high frequency color doppler ultrasound study. *PLoS One* 10:e0129912.  
doi: 10.1371/journal.pone.0129912

MARAKOVIĆ, J., D. OREŠKOVIĆ, M. RADOŠ, M. VUKIĆ, I. JURJEVIĆ, D. CHUDY, M. KLARICA (2010): Effect of osmolarity on CSF volume during ventriculo-aqueductal and ventriculo-cisternal perfusions in cats. *Neurosci. Lett.* 484, 93-97.  
doi: 10.1016/j.neulet.2010.07.058

MARCH, K. (2005): Intracranial pressure monitoring: why monitor? *AACN Clin. Issues* 16, 465-475.  
doi: 10.1097/00044067-200510000-00004

MARKO, N. F. (2012): Hypertonic saline, not mannitol, should be considered gold-standard medical therapy for intracranial hypertension. *Crit. Care* 16, 113.  
doi: 10.1186/cc11182

MARMAROU, A., K. SHULMAN, R. M. ROSENDE (1978): A nonlinear analysis of the cerebrospinal fluid system and intracranial pressure dynamics. *J. Neurosurg.* 48, 332–344.  
doi: 10.3171/jns.1978.48.3.0332



MARTINS, A. N., J. K. WILEY, P. W. MYERS (1972): Dynamics of the cerebrospinal fluid and the spinal dura mater. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 35, 468-473.  
doi: 10.1136/jnnp.35.4.468

MARTINS, A. N., N. NEWBY, T. F. DOYLE (1977): Sources of error in measuring cerebrospinal fluid formation by ventriculocisternal perfusion. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 40, 645-650.  
doi: 10.1136/jnnp.40.7.645

MASE, M., E. HAYASHI, H. YAMADA, N. OSHIMA, K. AOYAMA, S. HIBINO, Y. ITO, A. IIDA, T. MIYATI, E. MORI (2016): Water turnover in brain and ventricles in normal volunteers and patients with idiopathic NPH: dynamic PET study using H<sub>2</sub><sup>15</sup>O. 16th International Symposium on Intracranial Pressure and Neuromonitoring, Cambridge, 119–120.

MAYER, S. A., J. Y. CHONG (2002): Critical care management of increased intracranial pressure. *J. Int. Care Med.* 17, 55-67.  
doi: 10.1177/088506660201700201

McCOMB, J. G. (1983): Recent research into the nature of cerebrospinal fluid formation and absorption. *J. Neurosurg.* 59, 369-383.  
doi: 10.3171/jns.1983.59.3.0369

McCONNELL, H. W., J. R. BIANCHINE (1994): *Cerebrospinal Fluid in Neurology and Psychiatry*. Chapman & Hall Medical, London, 24-29.

MIKKELSEN, M. L. G., R. AMBRUS, J. E. MILES, H. H. POULSEN, F. B. MOLTKE, T. ERIKSEN (2016): Effect of propofol and remifentanil on cerebral perfusion and oxygenation in pigs: a systematic review. *Acta Vet. Scand.* 58, 42. doi: 10.1186/s13028-016-0223-6

MIKKELSEN, M. L. G., R. AMBRUS, R. RASMUSSEN, J. E. MILES, H. H. POULSEN, F. B. MOLTKE, T. ERIKSEN (2017): The effect of dexmedetomidine on cerebral perfusion and oxygenation in healthy piglets with normal and lowered blood pressure anaesthetized with propofol-remifentanil total intravenous anaesthesia. *Acta Vet. Scand.* 59, 27. doi: 10.1186/s13028-017-0293-0

MIKKELSEN, M. L. G., R. AMBRUS, R. RASMUSSEN, J. E. MILES, H. H. POULSEN, F. B. MOLTKE, T. ERIKSEN (2018): The influence of norepinephrine and phenylephrine on cerebral perfusion and oxygenation during propofol-remifentanil and propofol-remifentanil-dexmedetomidine anaesthesia in piglets. *Acta Vet. Scand.* 60, 8. doi: 10.1186/s13028-018-0362-z

MILER, J. D. (1991): Basic intracranial dynamics. U: Problems of intracranial pressure in childhood (Minns, R. A., ur.). Mac Keith Press, New York, 1-37.

MILHORAT, T. H. (1969): Choroid plexus and cerebrospinal fluid production. *Science* 166, 1514-1516. doi: 10.1126/science.166.3912

MILHORAT, T. H. (1974): Failure of choroid plectomy as treatment for hydrocephalus. *Surg. Gynecol. Obstet.* 139, 505-508.

MILHORAT, T. H. (1975): The third circulation revisited. *J. Neurosurg.* 42, 628-645.  
doi: 10.3171/jns.1975.42.6.0628

MILHORAT, T. H., M. K. HAMMOCK, T. CHIEN, D. A. DAVIS (1976): Normal rate of cerebrospinal fluid formation five years after bilateral choroid plexectomy. Case report. *J. Neurosurg.* 44, 735-739.  
doi: 10.3171/jns.1976.44.6.0735

MONRO, A. (1783): Observations on structure and functions of the nervous system. Creech and Johnson, Edinburgh.

MORAINE, J. J., J. BERÉ, C. MÉLOT (2000): Is cerebral perfusion pressure a major determinant of cerebral blood flow during head elevation in comatose patients with severe intracranial lesions? *J. Neurosurg.* 92, 606-614.  
doi: 10.3171/jns.2000.92.4.0606

MUIZELAAR, J. P., H. A. 3rd LUTZ, D. P. BECKER (1984): Effect of mannitol on ICP and CBF and correlation with pressure autoregulation in severely head-injured patients. *J. Neurosurg.* 61, 700-706.  
doi: 10.3171/jns.1984.61.4.0700

NAG, D. S., S. SAHU, A. SWAIN, S. KANT (2019): Intracranial pressure monitoring: Gold standard and recent innovations. *World J. Clin. Cases* 7, 1535-1553.  
doi: 10.12998/wjcc.v7.i13.1535

NAKADA, T. (2014): Virchow-Robin space and aquaporin-4: new insights on an old friend. *Croat. Med. J.* 28, 328-336.  
doi: 10.3325/cmj.2014.55.328

NAKAMURA, M., H. IMAI, K. KONNO, C. KUBOTA, K. SEKI, S. PUENTES, A. FARIED, H. YOKOO, H. HATA, Y. YOSHIMOTO, N. SAITO (2009): Experimental investigation of encephalomyosynangiosis using gyrencephalic brain of the miniature pig: histopathological evaluation of dynamic reconstruction of vessels for functional anastomosis. Laboratory investigation. J. Neurosurg. Pediatr. 3, 488-495. doi: 10.3171/2008.6.peds0834

NIELSEN, N., J. WETTERSLEV, T. CRONBERG, D. ERLINGE, Y. GASCHÉ, C. HASSAGER, J. HORN, J. HOVDENES, J. KJAERGAARD, M. KUIPER, T. PELLIS, P. STAMMET, M. WANSCHER, M. P. WISE, A. ANEMAN, N. AL-SUBAIE, S. BOESGAARD, J. BRO-JEPPESEN, I. BRUNETTI, J. F. BUGGE, C. D. HINGSTON, N. P. JUFFEERMANS, M. KOOPMANS, L. KØBER, J. LANGØRGEN, G. LILJA, J. E. MØLLER, M. RUNDGREN, C. RYLANDER, O. SMID, C. WERER, P. WINKEL, H. FRIBERG; TTM TRIAL INVESTIGATORS (2013): Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. N. Engl. J. Med. 369, 2197-2206. doi: 10.1056/NEJMoA1310519

NISSENSON, A. R., R. E. WESTON, C. R. KLEEMAN (1979): Mannitol. West. J. Med. 131, 277-284.

NOBACK, C. R., N. L. STROMINGER, R. J. DEMAREST, D. A. RUGGIERO (2005): Meninges, Ventricles, and Cerebrospinal Fluid. U: The Human Nervous System: Structure and Function, 6th Ed. Humana Press Inc, Totowa, New Jersey, 89-100.

NOMANI, A. Z., Z. NABI, H. RASHID, J. JANJUA, H. NOMANI, A. MAJEED, S. R. CHAUDRY, A. S. MAZHAR (2014): Osmotic nephrosis with mannitol: review article. Ren. Fail. 36, 1169-1176. doi: 10.3109/0886022X.2014.926758

NORDSTRÖM, C. H. (2005): Physiological and biochemical principles underlying volume-targeted therapy – the „Lund concept“. *Neurocrit. Care* 2, 83-95. doi: 10.1385/NCC:2:1:083

O'CONNEL, J. E. (1970): Cerebrospinal fluid mechanics. *Proc. R. Soc. Med.* 63, 507-518.

OREŠKOVIĆ, D., P. S. WHITTON, V. LUPRET (1991): Effect of intracranial pressure on cerebrospinal fluid formation in isolated brain ventricles. *Neuroscience* 41, 773-777. doi: 10.1016/0306-4522(91)90367-w

OREŠKOVIĆ, D., M. SINKOVIĆ, A. FRÖBEA, M. KLARICA (1995): Physiological characteristics of some monoamine metabolites in cat cerebrospinal fluid. *Croat. Chem. Acta* 68, 511-520.

OREŠKOVIĆ, D., M. KLARICA, M. VUKIĆ (2002): The formation and circulation of cerebrospinal fluid inside the cat brain ventricles: a fact or an illusion? *Neurosci. Lett.* 327, 103-106. doi: 10.1016/s0304-3940(02)00395-6

OREŠKOVIĆ, D., M. KLARICA, M. VUKIĆ, J. MARAKOVIĆ (2003): Evaluation of ventriculo-cisternal perfusion model as a method to study cerebrospinal fluid formation. *Croat. Med. J.* 44, 161-164.

OREŠKOVIĆ, D., M. KLARICA (2010): The formation of cerebrospinal fluid: nearly a hundred years of interpretations and misinterpretations. *Brain Res. Rev.* 64, 241-261. doi: 10.1016/j.brainresrev.2010.04.006

OREŠKOVIĆ, D., M. KLARICA (2011): Development of hydrocephalus and classical hypothesis of cerebrospinal fluid hydrodynamics: facts and illusions. *Prog. Neurobiol.* 94, 238-258.

doi: 10.1016/j.pneurobio.2011.05.005

OREŠKOVIĆ, D., M. KLARICA (2014a): A new look at cerebrospinal fluid movement. *Fluids Barriers CNS* 11, 16.

doi: 10.1186/2045-8118-11-16

OREŠKOVIĆ, D., M. KLARICA (2014b): Measurement of cerebrospinal fluid formation and absorption by ventriculo-cisternal perfusion: what is really measured? *Croat. Med. J.* 55, 317-327.

doi: 10.3325/cmj.2014.55.317

OREŠKOVIĆ, D., M. KLARICA (2015): The controversy on choroid plexus function in cerebrospinal fluid production in humans: how long different views could be neglected? *Croat. Med. J.* 56, 306-310.

doi: 10.3325/cmj.2015.56.306

OREŠKOVIĆ, D., M. RADOŠ, M. KLARICA (2016a): Cerebrospinal fluid secretion by the choroid plexus? *Physiol. Rev.* 96, 1661-1662.

doi: 10.1152/physrev.00021.2016

OREŠKOVIĆ, D., M. RADOŠ, M. KLARICA (2016b): New Concepts of Cerebrospinal Fluid Physiology and Development of Hydrocephalus. *Pediatr. Neurosurg.* 52, 417-425.

doi: 10.1159/000452169

OREŠKOVIĆ, D., M. RADOŠ, M. KLARICA (2017a): New Concepts of Cerebrospinal Fluid Physiology and Development of Hydrocephalus. *Pediatr. Neurosurg.* 52, 417-425.  
doi: 10.1159/000452169

OREŠKOVIĆ, D., M. RADOŠ, M. KLARICA (2017b): Role of choroid plexus in cerebrospinal fluid hydrodynamics. *Neuroscience* 354, 69-87.  
doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.04.025

OREŠKOVIĆ, D., J. MARAKOVIĆ, R. VARDA, M. RADOŠ, I. JURJEVIĆ, M. KLARICA (2018): New Insight into the Mechanism of Mannitol Effects on Cerebrospinal Fluid Pressure Decrease and Craniospinal Fluid Redistribution. *Neuroscience* 392, 164-171.  
doi: 10.1016/j.neuroscience.2018.09.029

PACZYNSKI, R. P. (1997): Osmotherapy. Basic concepts and controversies. *Crit. Care Clin.* 13, 105-129.  
doi: 10.1016/s0749-0704(05)70298-0

PINTO, V. L., P. TADI, A. ADEYINAKA (2022): Increased Intracranial Pressure. U: *StatPearls (Internet)*. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing.

POLLAY, M., F. CURL (1967): Secretion of cerebrospinal fluid by the ventricular ependyma of the rabbit. *Am. J. Physiol.* 213, 1031-1038.  
doi: 10.1152/ajplegacy.1967.213.4.1031

POLLAY, M., A. STEVENS, E. ESTRADA, R. KAPLAN (1972): Extracorporeal perfusion of choroid plexus. *J. Appl. Physiol.* 32, 612-617.  
doi: 10.1152/jappl.1972.32.5.612

POLLAY, M. (1975): Formation of cerebrospinal fluid. Relation of studies of isolated choroid plexus to the standing of gradient hypothesis. *J. Neurosurg.* 42, 665-673.  
doi: 10.3171/jns.1975.42.6.0665

POLLAY, M., C. FULLENWIDER, P. A. ROBERTS, F. A. STEVENS (1983): Effect of mannitol and furosemide on blood-brain osmotic gradient and intracranial pressure. *J. Neurosurg.* 59, 945-950.  
doi: 10.3171/jns.1983.59.6.0945

POLLAY, M., B. HISEY, E. REYNOLDS, P. TOMKINS, F. A. STEVENS, R. SMITH (1985): Choroid plexus Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-activated adenosine triphosphatase and cerebrospinal fluid formation. *Neurosurgery* 17, 768-772.  
doi: 10.1227/00006123-198511000-00007

POLLAY, M. (2010): The function and structure of the cerebrospinal fluid outflow system. *Cerebrospinal Fluid Res.* 7, 9.  
doi: 10.1186/1743-8454-7-9

POPLE, I. K., D. ETTLES (1995): The role of endoscopic choroid plexus coagulation in the management of hydrocephalus. *Neurosurgery* 36, 698-702.  
doi: 10.1227/00006123-199504000-00009

QURESHI, A. I., J. I. SUAREZ, A. BHARDWAJ, M. MIRSKI, M. S. SCHNITZER, D. F. HANLEY, J. A. ULATOWSKI (1998): Use of hypertonic (3%) saline/acetate infusion in th treatment of cerebral edema: Effect on intracranial pressure and lateral displacement of the brain. *Crit. Care Med.* 26, 440-446.  
doi: 10.1097/00003246-199803000-00011



QURESHI, A. I., J. I. SUAREZ (2000): Use of hypertonic saline solutions in treatment of cerebral edema and intracranial hypertension. *Crit. Care Med.* 28, 3301-3313.  
doi: 10.1097/00003246-200009000-00032

RABETOY, G. M., M. R. FREDRICKS, C. F. HOSTETTLER (1993): Where the kidney is concerned, how much mannitol is too much? *Ann. Pharmacother.* 27, 25-28.  
doi: 10.1177/106002809302700105

RABOEL, P. H., J. BARTEK Jr., M. ANDERSEN, B. M. BELLANDER, B. ROMNER (2012): Intracranial Pressure Monitoring: Invasive versus Non-Invasive Methods – A Review. *Crit. Care Res. Pract.* 2012, 950393.  
doi: 10.1155/2012/950393

RAGLAND, J., K. LEE (2016): Critical care management and monitoring of intracranial pressure. *J. Neurocritical Care* 9, 105-112.  
doi: 0.18700/jnc.160101

RAMIREZ de NORIEGA, F., G. T. MANLEY, S. MOSCOVICI, E. ITSHAYEK, I. TAMIR, Y. FELLIG, R. A. SHKARA, G. ROSENTHAL (2018): A swine model of intracellular cerebral edema – Cerebral physiology and intracranial compliance. *J Clin. Neurosci.* 58, 192-199.  
doi: 10.1016/j.jocn.2018.10.051

RANGEL-CASTILLO, L., C. S. ROBERTSON (2006): Management of intracranial hypertension. *Crit. Care Clin.* 22, 713-732.  
doi: 10.1016/j.ccc.2006.06.003

RANGEL-CASTILLO, L., S. GOPINATH, C. S. ROBERTSON (2008): Management of intracranial hypertension. *Neurol. Clin.* 26, 521-541.

doi: 10.1016/j.ncl.2008.02.003

RASLAN, A., A. BHARDWAJ (2007): Medical management of cerebral edema. *Neurosurg. Focus* 22, E12.

doi: 10.3171/foc.2007.22.5.13

RAVUSSIN, P., D. P. ARCHER (2000): The uses of mannitol in neuro-anaesthesia and neuro-intensive care. *Eur. J. Anaesthesiol.* 17, 89-91.

REECE, W. O. (2015): Micturition, Characteristics of Urine, and Renal Clearance. U: *Duke's Physiology of Domestic Animals*, 13th Ed. (Reece, W. O., ur.). Wiley Blackwell, John Wiley & Sons, Inc., 190.

ROPPER, A. H. (2004): Management of intracranial hypertension and mass effect. U: *Neurological and Neurosurgical Intensive Care*, 4th Ed. (Ropper, A. H., ur.). Lippincott Williams & Wilkins, Charlottesville, VA; 26-51.

ROPPER, A. H. (2012): Hyperosmolar therapy for raised intracranial pressure. *N. Engl. J. Med.* 367, 746-752.

doi: 10.1056/NEJMct1206321

ROSNER, M. J., I. B. COLEY (1986): Cerebral perfusion pressure, intracranial pressure, and head elevation. *J. Neurosurg.* 65, 636-641.

doi:10.3171/jns.1986.65.5.0636

ROSNER, M. J., I. COLEY (1987): Cerebral perfusion pressure: a hemodynamic mechanism of mannitol and the postmannitol hemogram. *Neurosurgery* 21, 147-156.  
doi: 10.1227/00006123-198708000-00003

ROSSI, S., E. R. ZANIER, I. MAURI, A. COLUMBO, N. STOCCHETTI (2001): Brain temperature, body core temperature, and intracranial pressure in acute cerebral damage. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 71, 448-454.  
doi: 10.1136/jnnp.71.4.448

RUBIANO, A. M., N. CARNEY, R. CHESTNUT, J. C. PUYANA (2015): Global neurotrauma research challenges and opportunities. *Nature*. 527, 193-197.  
doi: 10.1038/nature16035

RUBIN, R.C., E. S. HENDERSON, A. K. OMMAYA, M. D. WALKER, D. P. RALL (1966): The production of cerebrospinal fluid in man and its modification by acetazolamide. *J. Neurosurg*, 25, 430-436.  
doi: 10.3171/jns.1966.25.4.0430

RUDEHILL, A., M. LAGERKRANSER, C. LINDQUIST, E. GORDON (1983): Effects of mannitol on blood volume and central hemodynamics in patients undergoing cerebral aneurysm surgery. *Anesth. Analg.* 62, 875-880.

RUSNAK, M. (2013): Giving voice to a silent epidemic. *Nat. Rev. Neuro.* 9, 186-187.  
doi: 10.1038/nrneurol.2013.38

SADOUGHI, A., I. RYBINNIK, R. COHEN (2013): Measurement and Management of Increased Intracranial Pressure. *Open Crit. Care Med. J.* 6, 56-65.  
doi: 10.2174/1874828701306010056

SAHAR, A., M. FEINSOD, A. J. BELLER (1980): Choroid plexus papilloma: hydrocephalus and cerebrospinal fluid dynamics. *Surg. Neurol.* 13, 476-478.

SAKKA, L., G. COLL, J. CHAZAL (2011): Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* 128, 309-316.  
doi: 10.1016/j.anorl.2011.03.002

SAKOWITZ, O. W., J. F. STOVER, A. S. SARRAFZADEH, A. W. UNTERBERG, K. L. KIENING (2007): Effects of mannitol bolus administration on intracranial pressure, cerebral extracellular metabolites, and tissue oxygenation in severely head-injured patients. *J. Trauma* 62, 292-298.  
doi: 10.1097/01.ta.0000203560.03937.2d

SATO, O., E. A. BERING (1967): Extra-ventricular formation of cerebrospinal fluid. *No To Shinkei*, 19, 883-885.

SATO, O., T. ASAI, Y. AMANO, M. HARA, R. TSUGANE, M. YAGI (1972): Extraventricular origin of the cerebrospinal fluid: formation rate quantitatively measured in the spinal subarachnoid space of dogs. *J. Neurosurg.* 36, 276-282.  
doi: 10.3171/jns.1972.36.3.0276

SATO, O., E. A. Jr. BERING, M. YAGI, T. TSUGANE, M. HARA, Y. AMANO, T. ASAI (1975): Bulk flow in the cerebrospinal fluid system of the dog. *Acta Neurol. Scand.* 51, 1-11.  
doi: 10.1111/j.1600-0404.1975.tb01354.x

SCALLAN, J. V. H. HUXLEY, R. J. KORTHIUS (2010): *Capillary Fluid Exchange: Regulation, Functions, and Pathology*. Morgan & Claypool Life Sciences, San Rafael (CA).

SCHIZODIMOS, T., V. SOULOUNTSI, C. IASONIDOU, N. KAPRAVELOS (2020): An overview of management of intracranial hypertension in the intensive care unit. *J. Anesth.* 34, 741-757.

doi: 10.1007/s00540-020-02795-7

SCHROT, R. J., J. P. MUIZELAAR (2002): Mannitol in acute traumatic brain injury. *Lancet* 359, 1633-1634.

doi: 10.1016/S0140-6736(02)08545-8

SEGAL, M.B., M. POLLAY (1977): The secretion of cerebrospinal fluid. *Exp. Eye Res.* 25, 127-148.

doi: 10.1016/s0014-4835(77)80012-2

SETO, A., M. MURAKAMI, H. FUKUYAMA, K. NIJIMA, K. AOYAMA, I. TAKENAKA, T. KADOYA (2000): Ventricular tachycardia caused by hyperkalemia after administration of hypertonic mannitol. *Anesthesiology* 93, 1359-1361.

doi: 10.1097/00000542-200011000-00036

SHARMA, S., M. F. HASHMI, A. KUMAR (2022): Intracranial hypertension. U: *StatPearls (Internet)*. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing.

SHAWKAT, H., M. M. WESTWOOD, A. MORTIMER (2012): Mannitol: a review of its clinical uses. *Cont. Educ. Anesth. Crit. Care Pain* 12, 82-85.

doi: 10.1093/bjaceaccp/mkr063

SKLAR, F. H., D. M. LONG (1977): Recirculatory spinal subarachnoid perfusions in dogs: a method for determining CSF dynamics under non-steady state conditions. *Neurosurgery* 1, 48-56.

doi: 10.1227/00006123-197707000-00010

SKLAR, F. H., J. REISCH, I. ELASHVILI, T. SMITH, D. M. LONG (1980): Effects of pressure on cerebrospinal fluid formation: nonsteady-state measurements in dogs. *Am. J. Physiol.* 239, 277-284.

doi: 10.1152/ajpregu.1980.239.3.R277

SMITH, M. (2008): Monitoring intracranial pressure in traumatic brain injury. *Anesth. Analg.* 106, 240-248.

doi: 10.1213/01.ane.0000297296.52006.8e

SORANI, M. D., G. T. MANLEY (2008): Dose-response relationship of mannitol and intracranial pressure: a metaanalysis. *J. Neurosurg.* 108, 80-87.

doi: 10.3171/JNS/2008/108

SORANI, M. D., D. MORABITO, G. ROSENTHAL, K. M. GIACOMINI, G. T. MANLEY (2008): Characterizing the dose-response relationship between mannitol and intracranial pressure in traumatic brain injury patients using a high-frequency physiological data collection system. *J. Neurotrauma* 25, 291-298.

doi: 10.1089/neu.2007.0411

SORBY-ADAMS, A. J., R. VINK, R. J. TURNER (2018): Large animal models of stroke and traumatic brain injury as translational tools. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 315, 165-190.

doi: 10.1152/ajpregu.00163.2017

SPECTOR, R., R. F. KEEP, S. R. SNODGRASS, Q. R. SMITH, C. E. JOHANSON (2015): A balanced view of choroid plexus structure and function: Focus on adult humans. *Exp. Neurol.* 267, 78-86.  
doi: 10.1016/j.expneurol.2015.02.032

STEINER, L. A., P. J. D. ANDREWS (2006): Monitoring the injured brain: ICP and CBF. *Br. J. Anaesth.* 97, 26-38.  
doi: 10.1093/bja/ael110

STOCCHETTI, N., A. I. MAAS, A. CHEREGATO, A. A. VAN DER PLAS (2005): Hyperventilation in head injury: a review. *Chest* 127, 1812-1827.  
doi: 10.1378/chest.127.5.1812

STOCCHETTI, N., A.I.R. MASS (2014): Traumatic intracranial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 370, 2121-2130.  
doi: 10.1056/NEJMra1208708

STURGES, B. K., R. A. LeCOUTEUR (2015) : Intracranial hypertension. U: *Small Animal Critical Care Medicine*, 2nd Edition. (Silverstein, D. C., K. Hopper, ur.), Saunders, Elsevier Inc., St. Louis, pp. 436-442.

SUAREZ, J. I. (2004): Hypertonic saline for cerebral edema and elevated intracranial pressure. *Cleve. Clin. J. Med.* 71, Suppl. 1, 9-13.  
doi: 10.3949/ccjm.71.suppl\_1.s9

SWEET, W.H., G. L. BROWNELL, J. A. SCHOLL, D. R. BOWSER, P. BRENDA, E. E. STICKLEY (1955): The formation, flow and absorption of cerebrospinal fluid; newer concepts based on studies with isotopes. Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis. 34, 101-159.

TADEVOSYAN, A., J. KORNBLUTH (2021): Brain Herniation and Intracranial Hypertension. Neurol. Clin. 39, 293-318.

doi: 10.1016/j.ncl.2021.02.005

TAKAGI, H., T. SAITOH, T. KITAHARA, S. MORII, T. OHWADA, K. YADA (1983): The mechanism of ICP reducing effect of mannitol. U: Intracranial pressure (Ishi, V. S., H. Nagai, M. Brock, ur.). Springer-Verlag, Berlin, 729-733.

TAN, G., J. ZHOU, D. YUAN, S. SUN (2008): Formula for use of mannitol in patients with intracerebral haemorrhage and high intracranial pressure. Clin. Drug Investig. 28, 81-87.

doi: 10.2165/00044011-200828020-00002

THE BRAIN TRAUMA FOUNDATION. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care (2000a): Indications for intracranial pressure monitoring. J. Neurotrauma 17, 479-491.

doi: 10.1089/neu.2000.17.479

THE BRAIN TRAUMA FOUNDATION. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care (2000b): Intracranial pressure treatment threshold. J. Neurotrauma 17, 493-495.

doi: 10.1089/neu.2000.17.493



THE BRAIN TRAUMA FOUNDATION. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care (2000c): Recommendations for intracranial pressure monitoring technology. *J. Neurotrauma* 17, 497-506.

doi: 10.1089/neu.2000.17.497

THEOLOGOU, M., K. NATSIS, K. KOUSKOURAS, F. CHATZINIKOLAOU, P. VAROUTIS, N. SKOULIOS, V. TSITOURAS, C. TSONIDIS (2022): Cerebrospinal Fluid Homeostasis and Hydrodynamics: A Review of Facts and Theories. *Eur. Neurol.* 85, 313-325.

doi: 10.1159/000523709

TSAI, S. F., K. H. SHU (2010): Mannitol-induced acute renal failure. *Clin. Nephrol.* 74, 70-73.

doi: 10.5414/cnp74070

TSAI, Y. H., J. Y. LIN, Y. Y. HUANG, J. M. WONG (2018): Cushing response-based warning system for intensive care of brain-injured patients. *Clin. Neurophysiol.* 129, 2602-2612.

doi: [10.1016/j.clinph.2018.09.010](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.09.010)

TUNTURI, A. R. (1977): Elasticity of the spinal cord dura in the dog. *J. Neurosurg.* 47, 391-396.

doi: 10.3171/jns.1977.47.3.0391

TUNTURI, A. R. (1980): Viscoelasticity of dog spinal cord. *Physiol. Chem. Phys.* 12, 373-378.

VAHEDI, K., J. HOFMEIJER, E. LUETTLER, E. VICAUT, B. GEORGE, A. ALGRA, G. J. AMELINK, P. SCHMIEDECK, S. SCHWAB, P. M. ROTHWELL, M. G. BOUSSER, H. B. VAN DER WORP, W. HACKE; DECIMAL, DESTINY, AND HAMLET INVESTIGATORS (2007): Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol.* 6, 215-222.  
doi: 10.1016/S1474-4422(07)70036-4

VAN GOMPEL, J. J., M. R. BOWER, G. A. WORRELL, M. STEAD, T. R. MEIER, S. J. GOERSS, S. Y. CHANG, I. KIM, F. B. MEYER, W. RICHARD MARSH, M. P. MARSH, K. H. LEE (2011): Swine model for translational research of invasive intracranial monitoring. *Epilepsia.* 52, e49-53.  
doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03096.x

VINK, R. (2018): Large animal models of traumatic brain injury. *J. Neurosci. Res.* 96, 527-535.  
doi: 10.1002/jnr.24079

VISWESWARAN, P., E. K. MASSIN, T. D. Jr. DUBOSE (1997): Mannitol-induced acute renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 8, 1028-1033.  
doi: 10.1681/ASN.V861028

VLADIĆ, A., M. KLARICA, M. BULAT (2009): Dynamics of distribution of 3H-inulin between the cerebrospinal fluid compartments. *Brain Res.* 1248, 127-135.  
doi: 10.1016/j.brainres.2008.10.044

WAKAI, A., A. McCABE, I. ROBERTS, G. SCHIERHOUT (2013): Mannitol for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013, 8:CD001049. doi: 10.1002/14651858.CD001049.pub5

WAN, W. H., B. T. ANG, E. WANG (2008): The Cushing response: a case for a review of its role as a physiological reflex. *J. Clin. Neurosci.* 15, 223-228. doi: 10.1016/j.jocn.2007.05.025

WANG, J. W., J. P. LI, Y. L. SONG, K. TAN, Y. WANG, T. LI, P. GUO, X. LI, Y. WANG, Q. H. ZHAO (2016): Decompressive craniectomy in neurocritical care. *J. Clin. Neurosci.* 27, 1-7. doi: 10.1016/j.jocn.2015.06.037

WEED, L. H. (1914a): Studies on cerebro-spinal fluid. No. II: The theories of drainage of cerebro-spinal fluid with an analysis of the methods of investigation. *J. Med. Res.* 31, 21-49.

WEED, L. H. (1914b): Studies on cerebro-spinal fluid. No. III: The pathways of escape from the subarachnoid spaces with particular reference to the arachnoid villi. *J. Med. Res.* 31, 51-91.

WEED, L. H. (1935): Forces concerned in the absorption of the cerebrospinal fluid. *Am. J. Physiol.* 114, 40-45. doi: 10.1152/ajplegacy.1935.114.1.40

WEED, L. H. (1938): Meninges and cerebrospinal fluid. *J. Anat.* 72, 181-215.

WELCH, K. (1963): Secretion of cerebrospinal fluid by choroid plexus of the rabbit. *Am. J. Physiol.* 205, 617-624.

WISE, B. L., N. CHATER (1961a): Effect of mannitol on cerebrospinal fluid pressure. The actions of hypertonic mannitol solutions and of urea compared. *Arch. Neurol.* 4, 200-202.

doi: 10.1001/archneur.1961.00450080082009

WISE, B. L., N. CHATER (1961b): Use of hypertonic mannitol solutions to lower cerebrospinal fluid pressure and decrease brain bulk in man. *Surg. Forum* 12, 398-399.

WISE, B. L. , N. CHATER (1962): The value of hypertonic mannitol solution in decreasing brain mass and lowering cerebro-spinal-fluid pressure. *J. Neurosurg.* 19, 1038-1043.

doi: 10.3171/jns.1962.19.12.1038

XU, K., K. RADHAKRISHNAN, A. SERHAL, F. ALLEN, J. C. LAMANNA, M. A. PUCHOWICZ (2011): Regional brain blood flow in mouse: quantitative measurement using a single-pass radio-tracer method and a mathematical algorithm. *Adv. Exp. Med. Biol.* 701, 255-260.

doi: 10.1007/978-1-4419-7756-4\_34

YAMADA, S. (2014): Cerebrospinal fluid physiology: visualization of cerebrospinal fluid dynamics using the magnetic resonance imaging Time-Spatial Inversion Pulse method. *Croat. Med. J.* 55, 337-346.

doi: 10.3325/cmj.2014.55.337

YAMADA, S., E. KELLY (2016): Cerebrospinal Fluid Dynamics and the Pathophysiology of Hydrocephalus: New Concepts. *Semin. Ultrasound CT MR* 37, 84-91.

doi: 10.1053/j.sult.2016.01.001

YOSHII, Y., J. TOSA, S. TAKANO, S. SHIRAI, T. OWADA, Y. MAKI (1988): Slow reduction in ventricular size after removal of choroid plexus papilloma –case report. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)* 28, 604-609.

doi: 10.2176/nmc.28.604

YOUSEM, D. M., R. I. GROSSMAN (2010): Cranial anatomy. U: *Neuroradiology: the requisites*, 3. izdanje (Thrall, J. H., ur.). Mosby, Elsevier, Philadelphia, 30.

ZEILER, F. A., J. TEITELBAUM, M. WEST, L. M. GILLMAN (2014): The ketamine effect on ICP in traumatic brain injury. *Neurocrit. Care* 21, 163-173.

doi: 10.1007/s12028-013-9950-y

ZHONG, J., M. DUJOVNY, H. K. PARK, E. PEREZ, A. R. PERLIN, F. G. DIAZ (2003): Advances in ICP monitoring techniques. *Neurol. Res.* 25, 339-350.

doi: 10.1179/016164103101201661

## 9. PRILOZI

### 9.1. POPIS KORIŠTENIH KRATICA

cm – centimetar

cm H<sub>2</sub>O – centimetar vode

CPK – cerebralni protok krvi (engl. cerebral blood flow)

CPT – cerebralni perfuzijski tlak (engl. cerebral perfusion pressure)

CSL – cerebrospinalni likvor

DK – dekompresijska kranijektomija

dL – decilitar

EKG – elektrokardiogram

EtCO<sub>2</sub> – količina izdahnutog ugljičnog dioksida

ETT – endotrahealni tubus

FiO<sub>2</sub> – udio udahnutog kisika

g – gram

h – sat

Hb – hemoglobin

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> - bikarbonat

Hct – hematokrit

HO – hipertonična otopina

iCa<sup>2+</sup> - ionizirani kalcij

IKH – intrakranijska hipertenzija

IKT – intrakranijski tlak

IV – intravenski

kg – kilogram

kPa – kilopaskal

L – litra

LT – lumbalni spinalni likvorski tlak

mg – miligram

min – minuta

mL – mililitar

mm – milimetar

mm Hg – milimetar žive

mmol – milimol

mOsmol – miliosmol

MR – magnetska rezonancija

μg – mikrogram

Pa – paskal

pCO<sub>2</sub> – parcijalni tlak ugljičnog dioksida

pO<sub>2</sub> – parcijalni tlak kisika

SA – subarahnoidni

SAT – srednji arterijski tlak (*engl. mean arterial pressure*)

sO<sub>2</sub> – zasićenost hemoglobina kisikom

SpO<sub>2</sub> – periferna zasićenost kisikom (*engl. saturation of peripheral oxygen*)

SŽS – središnji živčani sustav

T – vrijeme

TT – tjelesna temperatura

## 10. ŽIVOTOPIS

Petra Dmitrović rođena je 31. prosinca 1989. godine u Zagrebu, Hrvatska. Osnovnoškolsko (OŠ Jordanovac), kao i srednjoškolsko (III. Gimnazija) obrazovanje završava u Zagrebu, nakon čega 2008. godine upisuje integrirani studij na Veterinarskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija djeluje kao predstavica studenata svoje generacije kroz svih 6 godina studija. Od 2012. do 2015. godine sudjeluje u radu Klinike za kirurgiju, ortopediju i oftalmologiju, najprije kao demonstratorica, potom kao volonterka. Putem *ERASMUS* programa 2014. godine odlazi na stručnu praksu u *Tierklinik Hollabrunn* (Hollabrunn, Austrija) u trajanju od 4 mjeseca. Studij završava 2015. godine obranom diplomskog rada pod nazivom „Procjena pokazatelja sindroma sustavnog upalnog odgovora u pasa“, pod mentorstvom prof.dr.sc. Dražena Vnuka. Zapošljava se na Klinici za kirurgiju, ortopediju i oftalmologiju u veljači 2016. godine kao stručni suradnik (zamjena za porodiljni dopust). Asistentica postaje u ožujku 2017. godine te 2018. godine upisuje doktorski studij Veterinarske znanosti na Veterinarskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Početkom 2019. godine odlazi na trogodišnji europski program specijalizacije u području veterinarske anestezije i analgezije (*residency* program europskog koledža veterinarske anestezije i analgezije, ECVAA) u Sveučilišnu veterinarsku bolnicu Liège (Liège, Belgija). Tijekom *residency* programa prolazi *RECOVER* tečaj reanimacije te 2021. postaje licencirani spasilac. U lipnju 2022. godine prolazi dodatni tečaj i postaje certificirani *RECOVER* instruktor tečaja reanimacije. Od 2022. godine aktivno sudjeluje u održavanju nastave iz anesteziologije na poslijediplomskom specijalističkom studiju „Kirurgija, anesteziologija i oftalmologija s veterinarskom stomatologijom“ pod vodstvom akademika Dražena Matičića. U veljači 2022. godine postaje gostujući urednik u časopisu *Frontiers in Veterinary Science*, u sekciji *Pain assessment and management in small animals*. Nakon završetka dokorskog studija, planira se posvetiti polaganju ispita iz specijalizacije, kako bi stekla titulu *diplomate* veterinarske anestezije i analgezije.



## STRUČNO USAVRŠAVANJE:

2017. – 7. Internacionalni kongres „Veterinarska znanost i struka“ (5.-7. listopada 2017.), Zagreb, Hrvatska
2018. – 4<sup>th</sup> EESVO Conference: PLR & ERG course and workshop (17.-18. veljače 2018.)  
– 3<sup>rd</sup> International Veterinary Specialties Symposium: „Emergency and critical care in veterinary medicine“ (16. lipnja 2018., Zagreb, Hrvatska)
2019. – AVA (Association of veterinary anaesthetists) Autumn Meeting (Ghent, Belgija); kongres veterinarske anestezije i analgezije  
– 3<sup>rd</sup> Vienna Pain Day (18.-20. listopada 2019., Beč, Austrija); predavanja i Radionica lokoregionalne anestezije
2020. – 6<sup>th</sup> ECEIM (European college of equine internal medicine) online Resident Summer school  
– ISFM (International Feline Congress), online
2021. – NAVAS Spring Symposium, online; simpozij veterinarske anesteziologije  
– AVA scientific writing online workshop  
– 33<sup>rd</sup> ESVN-ECVN Symposium online; simpozij veterinarske neurologije  
– ECVAA webinar series on locoregional anaesthesia; online  
– VetPD Webinars on locoregional anaesthesia; online
2022. – AVA Spring Meeting (Svibanj 2022., Nafplion, Grčka); kongres veterinarske anestezije i analgezije  
– 19<sup>th</sup> EVECC (European veterinary emergency and critical care) congress (Lipanj 2022., Ghent, Belgija)  
– Veterinarski dani (20.-23. listopada 2022., Poreč, Hrvatska)

## POPIS OBJAVLJENIH ZNANSTVENIH RADOVA

Radovi objavljeni u časopisima indeksiranim u WoSc (*Web of Science Core Collection*), Scopus i Medline bazi

1. SANDERSEN, C., P. DMITROVIĆ, J. DUPONT, C. CESARINI, H. GUYOT, D. SERTEYN, K. KIRSCH (2023): Analytical Performance Evaluation of the New GEM Premier 5000 in Comparison to the E poc Blood Gas Analyzer in Horses. *Vet. Sci.* 10, 114.  
doi: [10.3390/vetsci10020114](https://doi.org/10.3390/vetsci10020114)
2. DMITROVIĆ, P., P. PICA VET, A. C. TUTUNARU, A. HAMAIDE. C. SANDERSEN (2023): Management of sudden onset of bradycardia and arterial hypotension during pheochromocytoma excision in a dog – a case report. *Vet. Arh.* 92, 747-752.  
doi: 10.24099/vet.arhiv.2177
3. VAN WIJNSBERGHE, A.-S., K. K. IDA, P. DMITROVIĆ, A. TUTUNARU, C. SANDERSEN (2022): Neuromuscular blockade effects of cisatracurium in 11 cats undergoing ophthalmological surgery anaesthetised with isoflurane. *J. Feline Med. Surg.* 24, 402-406.  
doi: [10.1177/1098612X211021829](https://doi.org/10.1177/1098612X211021829)
4. DMITROVIĆ, P., J. VANAGA, J. DUPONT, T. FRANCK, A. GOUGNARD, J. DETILLEUX, L. KOVALUCKA, A. SALCICCIA, D. SERTEYN, C. SANDERSEN (2021): Effect of Fentanyl Infusion on Heart Rate Variability and Anaesthetic Requirements in Isoflurane-Anaesthetized Horses. *Animals.* 11, 2922.  
doi: 10.3390/ani11102922

5. **DMITROVIĆ, P.**, J. DUPONT, D. MARLIER, M. MONCHAUX, C. SANDERSEN (2021): Nerve stimulator-guided sciatic nerve block in a cockerel (*Gallus gallus domesticus*) for a bone marrow biopsy. Vet. Rec. Case Rep. 9, e134.  
doi: 10.1002/vrc2.134
6. STEJSKAL, M., **P. DMITROVIĆ**, M. MAMIĆ, K. TANHOFER (2020): Open reduction of a traumatic left scapulohumeral luxation in a degu (*Octodon degus*) – a case report. Vet. Arh. 90, 213-216.  
doi: 10.24099/vet.arhiv.0359
7. MAMIĆ, M., **P. DMITROVIĆ**, T. KOVAČ, V. PLICHTA, B. PIRKIĆ (2020): Liječenje pasa s grudno-slabinskim sindromom. Vet. Stanica 51, 276-280.  
doi:10.46419/vs.51.3.4
8. SMOLEC, O., M. PITA, F. BOŽIĆ, J. ŠURAN, M. LIPAR, M. PEĆIN, B. TOHOLJ, E. OSTER, N. IVKIĆ, **P. DMITROVIĆ** (2019): Klinička primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova u pasa. Vet. Stanica 50, 155-165.
9. CIGLAR, L., V. BUTKOVIĆ, **P. DMITROVIĆ**, A. SMAJLOVIĆ, M. VUČKOVIĆ, B. ŠKRLIN, N. BRKLJAČA BOTTEGARRO, H. CAPAK (2019): Prostrijelna ruptura mozgovnih ovojnica u psa – prikaz slučaja. Vet. Stanica 50, 273-278.
10. **DMITROVIĆ, P.**, D. KVITKA, G. ZAMOKAS, D. VNUK (2017): Procjena parametara sindroma sustavnog upalnog odgovora u pasa. Vet. Stanica 48, 417-427.

### **Znanstveni i stručni radovi u zbornicima skupova**

1. FLECK, B., **P. DMITROVIĆ**, J. MILJKOVIĆ, M. LUKAČ, D. HORVATEK TOMIĆ (2018): Najznačajnije virusne bolesti zmija. Zbornik radova 1. znanstveno-stručnog skupa o gmazovima „REPTILIA“. Marinculić A., Nejedli S. (ur.). Zagreb, Hrvatska. str. 101-104.
2. NOVAK, I., N. IVKIĆ, M. LIPAR, **P. DMITROVIĆ**, B. VIDOVIĆ, O. SMOLEC (2018): Osnove anestezije gmazova. Zbornik radova 1. znanstveno-stručnog skupa o gmazovima „REPTILIA“. Marinculić A., Nejedli S. (ur.). Zagreb, Hrvatska. str. 109-112.
3. ŠPOLJARIĆ, D., L. PAJURIN, D. JELENČIĆ, M. TOMINAC TRCIN, T. BABIĆ, I. STOLIĆ, **P. DMITROVIĆ**, M. ABAFFY KIRIN, B. PIRKIĆ, H. LUCIĆ et al. (2017): Ultrastrukturalna kontrola endotela donorske rožnice odrasle mačke prije hipotermičke pohrane. Zbornik „Peradarski dani“, Opatija, Hrvatska. Str. 273-278.

### **Sažeci znanstvenih radova objavljenih u zbornicima međunarodnih i domaćih znanstvenih skupova**

1. **DMITROVIĆ, P.**, A. MARTINOVIĆ, M. VUČKOVIĆ (2018): Veterinary basic local and regional anesthesia workshop. Book of abstracts: 2nd European Veterinary Students Seminar. Sindičić M, Špelić L. (ur.). Zagreb, Hrvatska. Str. 37-41.
2. **DMITROVIĆ, P.**, E. OSTER, O. SMOLEC, B. PIRKIĆ (2018): Treating eye injury in a Hermann's tortoise (*Testudo hermanni*) – a case report. Zbornik radova 1. znanstveno-stručnog skupa o gmazovima „REPTILIA“. Marinculić A., Nejedli S. (ur.). Zagreb, Hrvatska. str. 125

3. **DMITROVIĆ, P.,** H. CAPAK, M. VUČKOVIĆ, M. STEJSKAL (2018): Surgical management of a femur fracture in an Inland Bearded Dragon (*Pogona vitticeps*) – a case report. Zbornik radova 1. znanstveno-stručnog skupa o gmazovima „REPTILIA“. Marinculić A., Nejedli S. (ur.). Zagreb, Hrvatska. str. 124
4. PAJURIN, L., D. JELENČIĆ, B. PIRKIĆ, T. BABIĆ, D. MIHELIĆ, I. STOLIĆ, D. ŠPOLJARIĆ, **P. DMITROVIĆ,** M. ABAFFY KIRIN, M. PAVIĆ, et al. (2017): Founding the animal eye bank at the Faculty of veterinary medicine of the University of Zagreb. Book of abstracts 7th International Congress „Veterinary Science and Profession“. Brkljača Bottegaro N., Zdolec N., Vrbanac Z. (ur.). Zagreb, Hrvatska. str. 127
5. **DMITROVIĆ, P.,** N. BRKLJAČA BOTTEGARO, D. GRDEN, M. MAMIĆ, B. PIRKIĆ (2017): Enucleation with optic nerve ligation in a horse – a case report. Book of abstracts 7th International Congress „Veterinary Science and Profession“. Brkljača Bottegaro N., Zdolec N., Vrbanac Z. (ur.). Zagreb, Hrvatska. str. 96-99.
6. **DMITROVIĆ, P.,** A. MUSULIN, V. ERJAVEC, D. VNUK (2017): Central venous pressure measurement for intraoperative detection of portosystemic shunt – a case report. Book of abstracts 7th International Congress „Veterinary Science and Profession“. Brkljača Bottegaro N., Zdolec N., Vrbanac Z. (ur.). Zagreb, Hrvatska. str 84.