

# Hipotermija u liječenju teške traumatske ozljede mozga

---

**Meštrović, Mirjana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2014**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:818824>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2022-06-29**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA

**Mirjana Meštrović**

# **Hipotermija u liječenju teške traumatske ozljede mozga**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2014.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA

**Mirjana Meštrović**

**Hipotermija u liječenju teške traumatske  
ozljede mozga**

**DIPLOMSKI RAD**

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je u KBC Zagreb, na odjelu za anesteziologiju i intenzivno liječenje neurokirurških bolesnika, Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje pod vodstvom doc. dr. sc. Ante Sekulića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013/2014.

## Popis korištenih kratica

ATP adenzin trifosfat

CDC eng. Centers for Disease Control and Prevention, centar za kontrolu i prevenciju bolesti

CBF eng. cerebral blood flow, protok krvi kroz mozak

CPP eng. cerebral perfusion pressure, tlak perfuzije mozga

CVP centralni venski tlak

EKG elektrokardiografija

eng. na engleskom jeziku

etCO<sub>2</sub> eng. end tidal CO<sub>2</sub>, razina ugljičnog dioksida na kraju izdaha

GCS eng. Glasgow Coma Scale, Glasgow ljestvici dubine kome

GCSS eng. Glasgow Coma Scale / Score, zbroj na Glasgow ljestvici dubine kome

GOS eng. Glasgow Outcome Score, zbroj na Glasgow ljestvici za ishod liječenja

ICP eng. intracranial pressure, intrakranijski tlak

JIL jedinica intenzivnog liječenja

MAP eng. mean arterial pressure, srednji arterijski tlak

PaCO<sub>2</sub> parcijalni arterijski tlak ugljičnog dioksida

PaO<sub>2</sub> parcijalni arterijski tlak kisika

PbO<sub>2</sub> eng. partial brain oxygen, parcijalni tlak kisika u mozgu

PEEP eng. positive end expiratory pressure, pozitivan tlak na kraju izdaha

RCT eng. randomized controlled trial, randomizirani kontrolirani klinički pokus

TBI eng. traumatic brain injury, traumatska ozljeda mozga

TH terapijska hipotermija

## Sadržaj:

Popis korištenih kratica	_____
Sažetak	_____
<b>3. Uvod</b>	<b>1</b>
<b>4. Traumatska ozljeda mozga</b>	<b>2</b>
4.1 Primarna ozljeda mozga	3
4.2 Sekundarna ozljeda mozga	4
4.3 Glasgovska koma ljestvica	5
4.4 Glasgovska ljestvica ishoda liječenja(GOS)	6
<b>5. Promjene cerebralne fiziologije i metabolizma u TBI</b>	<b>7</b>
<b>6. Smjernice za liječenje TBI</b>	<b>9</b>
<b>7. Terapijska hipotermija</b>	<b>11</b>
7.1 Metode hlađenja	14
7.1.1 Invazivne metode hlađenja	15
7.1.2 Neinvazivne metode hlađenja	15
7.2 Indukcija hipotermije	16
7.3 Zagrijavanje pacijenata	17
<b>8. Djelovanje hipotermije na cerebralnu fiziologiju</b>	<b>18</b>
<b>9. Kritički osvrt na dosadašnje rezultate primjene hipotermije u liječenju TBI</b>	<b>19</b>
<b>10. Sestrinski postupci tijekom hipotermije</b>	<b>24</b>
<b>11. Prijepori i nedoumice u primjeni hipotermije u TBI</b>	<b>26</b>
<b>11. Zaključak</b>	<b>28</b>
<b>13. Zahvale</b>	<b>29</b>
<b>14. Literatura:</b>	<b>30</b>
<b>15. Životopis</b>	<b>36</b>

## Sažetak

### Hipotermija u liječenju teške traumatske ozljede mozga

Traumatske ozljede mozga diljem svijeta predstavljaju javnozdravstveni problem. Vodeći su uzrok smrti i doživotnih oštećenja ne samo zbog primarne ozljede koja nastaje u trenutku ozljeđivanja već zbog razvoja sekundarnih ozljeda koje slijede zbog izrazite vulnerabilnosti mozga. Liječenje i zdravstvena njega pacijenata usmjereni su sprečavanju razvoja sekundarnih ozljeda mozga. Stoga je važno održavati adekvatan krvni tlak, cerebralni perfuzijski tlak, zadovoljavajuću oksigenaciju, normotermiju, glikemiju te prevenirati epi atake kako bi se smanjila daljnja oštećenja mozga. Veliki broj patoloških procesa koji slijede primarnu ozljedu mozga ovise o tjelesnoj temperaturi. Poznato je da ih povišena tjelesna temperatura stimulira, a blaga ili umjerena hipotermija može ih ublažiti ili zaustaviti. Neuroprotektivni učinci hipotermije poznati su odavno, međutim primjena terapijske hipotermije u liječenju teške traumatske ozljede mozga predmet je kliničkih istraživanja. Do sada je poznato da djeluje na snižavanje intrakranijskog tlaka, međutim utjecaj na smanjenje smrtnosti i poboljšanje neurološkog ishoda još uvijek nije posve dokazana. Dosadašnja istraživanja upućuju da primjena blage do umjerene hipotermije (32-35°C), kroz duže vrijeme (> 48 sati) uz sporo i kontrolirano zagrijavanje donosi najveću dobit. Pothlađivanje se može provoditi selektivno, samo određenog dijela tijela ili sistemsko, hlađenje čitavog tijela. Neovisno o načinu pothlađivanja, tijekom terapijske hipotermije mogu se razviti komplikacija. Cilj ovog rada je prikazati primjenu terapijske hipotermije u liječenju pacijenata s teškom traumatskom ozljedom mozga, načine hlađenja, učinke na snižavanje povišenog ICP i ishod liječenja kao i komplikacije.

**Ključne riječi:** traumatska ozljeda mozga, intenzivna skrb, hipotermija

## **Abstract**

### Hypothermia in the treatment of traumatic brain injury

Traumatic brain injury around the world represents a public health problem. The leading cause of death and lifelong damage, not only due to the primary injury that occurs at the time of injury, but because of the development of secondary injury following the extreme vulnerability of the brain. Treatment and medical care are aimed at preventing the development of secondary brain injury. Therefore, it is important to maintain adequate blood pressure, cerebral perfusion pressure, oxygenation, normothermia, glycemia and prevent epileptic attacks to reduce further damage. A large number of pathological processes that follow primary brain injury depends on body temperature. It is known that a high body temperature stimulates pathological processes, and mild or moderate hypothermia can mitigate or block them. The neuroprotective effects of hypothermia have been known since long ago, however, the application of therapeutic hypothermia in the treatment of traumatic brain injury is a subject of clinical research today. So far, it is known to act on reducing intracranial pressure, however the impact on mortality and improve neurological outcome is still not perfectly clear. Previous studies have suggested that the use of mild to moderate hypothermia ( 32-35 °C), for a greater time period (> 48 hours) with slow and controlled heating provides the best results. Hypothermia can be carried out selectively, only a certain part of the body or systemic, whole body cooling. Regardless of the method of hypothermia, during hypothermia therapy there are always the possibilities of developing complications.

The aim of this study was to describe the application of therapeutic hypothermia in the treatment of patients with severe traumatic brain injury, cooling methods, the effects of reducing elevated ICP, treatment outcomes as well as complications.

*Keywords: traumatic brain injury, intensive care, therapeutic hypothermia*



### 3. Uvod

Traumatska ozljeda mozga (TBI) je ozbiljan javnozdravstveni problem. Vodeći je uzrok smrtnosti i teških tjelesnih oštećenja diljem svijeta (Sadaka et al. 2013). U Sjedinjenim Američkim državama godišnje oko 1,4 milijuna ljudi zadobije traumatsku ozljedu glave, a vodeći je uzrok smrtnosti kod djece i mladih osoba ( Stiver & Manly. 2008, Haddad & Arabi, 2012). Traumatske ozljede mozga predstavljaju veliki javnozdravstveni i socioekonomski problem za cijelu zajednicu. Prema podacima iz SAD, troškovi liječenja godišnje iznose od 45 – 60 milijardi US dolara (Hesdorffer & Ghajar,2007, Maas et al.2008.). Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) predviđa da će do 2020 g. prometne nesreće biti treći po veličini uzrok ozljeda i bolesti (Maas et al.2008).

Najčešće se za procjenu i klasifikaciju težine ozljede mozga koristi Glasgow Coma Scale Score (GCSS). Raspon bodova GCSS kreće se od 3-15, a procjenjuju se tri kategorije, otvaranje očiju, motorički odgovor na bolni podražaj i verbalni odgovor na upit. Temeljem dobivenog zbroja, traume se dijele na lake, umjerene i teške. Teške traumatske ozljede mozga definirane prema GCSS su sve ozljede čiji je zbroj jednak ili manji 8 tijekom prvog posttraumaskog dana (Vigue et al,2012). Drugu kategoriju čine umjerene traumatske ozljede čiji je GCSS od 9-12 (GCSS 9-12), a treću lake traumatske ozljede kod kojih je GCSS 14-15 (GCSS 14-15).

Pacijenti s teškom traumatskom ozljedom (GCSS  $\leq$ 8) imaju izrazito lošu prognozu. Oko 30 % se dobro oporavi, 25 % ima teška oštećenja, 5 % vegetira, a oko 40% umire (Smrčka et al, 2005).

Ishod liječenja procjenjuje se pomoću Glasgow Outcome Scale (GOS). To je ljestvica za klasifikaciju neurološkog ishoda, a grupirana je stupnjevito u 5 kategorija. Smrtni ishod -1, vegetativno stanje -2, teški invaliditet -3, umjereni invaliditet – 4 i dobar ishod -5.

Budući da je nemoguće naknadno spriječiti djelovanje početne mehaničke sile, cilj medicinskih postupaka je spriječiti razvoj sekundarnih oštećenja mozga te na taj način poboljšati ishod liječenja.

U svrhu neuroprotekcije u posljednjem desetljeću sve se više govori o primjeni terapijske hipotermije. Hipotermija kao metoda liječenja poznata je već dugo (Gupta et al, 2002, Karnatovskaia et al, 2014), međutim prate je razne kontraverze obzirom da još uvijek nema apsolutno jasnih dokaza o koristi i rizicima toga postupka.

## 4. Traumatska ozljeda mozga

Traumatske ozljede mozga posljedica su djelovanja izravne mehaničke sile u obliku udarca, trzaja ili penetracije. Ozljede nastale izravnim djelovanjem sile nazivamo primarnim ozljedama. Njihova težina ovisi o jačini, smjeru i duljini djelovanja sile, a posljedica su izravnog oštećenja mozga. U osnovi svake traumatske ozljede mozga postoje tri osnovna mehanizma ili njihove kombinacije i to:

- ozljeda nastaje izravnim udarcem čvrstim tijelom o glavu ili glava udara o čvrsto tijelo
- ozljede nastaju naglim ubrzanjem ili usporenjem glave (akceleracijsko/deceleracijske sile), nije nužno da glava udari o podlogu da bi došlo do ozljede
- ozljede nastaju rotacijom i distorzijom (uvrtanjem) (Tudor,2010).

U visoko rizične skupine za ozljedu mozga ubrajaju se muškarci u dobi između 15-30 godina, djeca od 6 mjeseci do 2 godine starosti, školska djeca i starije osobe (Nolan, 2005).Međutim, najčešće se radi o mladim ljudima i to muškarcima u gotovo 75% slučajeva (Mass et al, 2008).

Prema podacima Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC) iz Atlante za period od 2002-2006 godine, najčešći uzrok primarne ozljede mozga je pad (35,2%), na drugom mjestu su ozljede uzrokovane motornim vozilima (17,3%), na trećem mjestu nalaze se ozljede zadobivene u sudaru s drugim objektom (16,5%), na četvrtom mjestu su ozljede uzrokovane zlostavljanjem (10 %), a petina traumatskih ozljeda mozga su nepoznatog uzroka (21%).

U Hrvatskoj ne postoji registar, odnosno sustavno praćenje trauma mozga, međutim kao i diljem svijeta tako i u nas one predstavljaju javnozdravstveni problem. Prema podacima iz Jedinice intenzivnog liječenja neurokirurških bolesnika KBC Zagreb, tijekom 2006 – 2007 godine zaprimljeno je 45 bolesnika u dobi od 14-94 godine s teškom traumatskom ozljedom mozga. Vodeći uzrok ozljeda bio je pad (40 %), na drugom mjestu uzroka bile su prometne nesreće (27 %), na trećem samoozljeđivanje (6%), a kod četvrtine ispitanika (27 %) uzrok nesreće ostao je nepoznat.

Traumatska ozljeda mozga može uzrokovati široki raspon komplikacija koje mogu biti prisutne kratko vrijeme nakon ozljede ili dugoročno, čak i doživotno. Od kognitivnih navode se poremećaji pamćenja, mišljenja i dosjećanja. Motorički poremećaji mogu biti razne težine, od blagih slabosti ekstremiteta do pareze i plegije.U senzorne poremećaje ubraja se poremećaj vida, sluha, dodira, a vrlo često su prisutni emocionalni problem, tjeskoba, agresija, depresija i promjene ličnosti.

Važno je istaknuti da na prevenciju traumatske ozljede mozga možemo utjecati edukacijom i zakonima. Zakonskim odredbama propisuje se obvezna upotreba zračnih jastuka i pojaseva u osobnim vozilima, upotreba kaciga, kažnjava se vožnja u alkoholiziranom stanju i dr. U prilog tome govori činjenica da je obvezna upotreba pojasa smanjila smrtnost za 50 % kod prometnih nesreća. Također, obvezno nošenje kaciga kod motorista smanjuje smrtnost za 50%. Osim toga za 85 % smanjena je smrtnost kod biciklističkih nesreća (Nolan, 2005).

## **4.1 Primarna ozljeda mozga**

Podjelu traumatskih ozljeda mozga na primarne i sekundarne uveo je Miller 70 godina, 20 stoljeća. Primarna ozljeda definira se kao trauma mozga nastala u trenutku ozljeđivanja djelovanjem vanjske sile i odmah pokazuje kliničke znakove. Ozljeda najčešće nastaje zbog izravnog udarca u glavu, trzaja te nagle promjene smjera ili brzine kretanja (akceleracija /deceleracija, rotacija) što uzrokuje direktno oštećenje mozga i krvnih žila. Primarna ozljeda može biti žarišna i/ili difuzna (Sandestiq, 2014), a uključuje ozljedu lubanje, mozga, krvnih žila i moždanog debla (Wright, 2005). Najčešće se radi o kontuziji, laceraciji, hematomu i edemu mozga.

Kontuzija najčešće nastaje kao posljedica kontaktnog udarca u glavu, međutim može nastati zbog sudara mozga s neravninama na unutrašnjoj strani lubanje. Prilikom udarca, dolazi do naglog istežanja i sakupljanja tkiva pri čemu dolazi do naprezanja i puknuća krvnih žila što za posljedicu ima krvarenje, razvoj edema, propadanje stanica i smrt.

Laceracija mozga posljedica je penetrantnih ozljeda lubanje, pri čemu dolazi do oštećenja parenhima mozga bilo stranim predmetom ili koštanim ulomkom. Javlja se krvarenje i edem mozga.

Hematomi se dijele na intraparenhimske, epiduralne, subduralne i subarahnoidalne. Zajedničko obilježje svih hematoma je kompresija koju vrše na okolne strukture moždanog parenhima, a ukoliko se ne evakuiraju na vrijeme dovode do iscrpljenja kompenzacijskih mehanizama i lošeg ishoda.

Difuzna aksonalna ozljeda je posebna traumatska lezija mozga uzrokovana naglom akceleracijsko /deceleracijskom silom i lateralnom rotacijom glave za 60° pri čemu dolazi do naglog istežanja i kidanja aksona. Najčešće pogađa moždano deblo, corpus callosum i moždane hemisfere. Kod bolesnika dolazi do teškog poremećaja svijesti i duboke kome, a ukoliko prežive ostaju u vegetativnoj komi doživotno.

Klinički simptomi koji prate primarnu ozljedu mozga ovise o težini same ozljede, a uključuju glavobolju, zamagljen vid, poremećaj svijesti od konfuzije, smetenosti, letargije do kome, bradikardiju, usporeno iregularno disanje, proširene zjenice i respiratorni arrest (Wright,2005). Međutim, na primarnu ozljedu mozga ne možemo utjecati, stoga je od presudne važnosti spriječiti ili umanjiti intenzitet sekundarne ozljede mozga.

## 4.2 Sekundarna ozljeda mozga

Sekundarna ozljeda mozga može nastati u bilo koje vrijeme nakon primarne ozljede mozga (Chamberlain, 1998).Posljedica je gubitak autoregulacije i kompenzacijskih mehanizama što izravno dovodi do sekundarnih ozljeda.Sekundarna ozljeda mozga nastaje zbog razvoja moždanog edema, ishemije, infekcije, hernijacije mozga i pogoršava inicijalnu ozljedu (Flannery & Buxton, 2001). Kao odgovor na primarnu ozljedu, moždane stanice se mijenjaju. Ishemija i upala odgovorne su za razvoj sekundarnih ozljeda. Opisani mehanizmi razvijaju se unutar nekoliko sati ili prvih dana nakon primarne ozljede mozga.

Sekundarne ozljede mozga uglavnom su posljedica ishemije ( Haddad & Arabi, 2012). Ishemija najčešće nastaje kao posljedica:

- hemodinamske nestabilnosti
- hipotenzije (sistolički krvni tlak SAP < 90 mmHg)
- hipertenzije (sistolički krvni tlak SAP > 160 mmHg ili srednji arterijski tlak MAP >110 mmHg)
- hipoksemije ( PaO<sub>2</sub>< 60 mmHg, saturacija kisikom < 90%)
- hipokapnije ( PaCO<sub>2</sub> < 35 mmHg)
- hiperkapnije ( PaCO<sub>2</sub>> 45mmHg)
- intrakranijske hipertenzije (ICP > 25 mmHg)
- smanjene cerebralne perfuzije ( CPP < 60 mmHg)
- anemija
- hiper i hipoglikemija
- hipernatremija
- poremećaj acidobazne ravnoteže ( acidoza, alkaloz)
- hipertermija
- hipotermija.

Težina sekundarnih ozljeda mozga povezana je sa smrtnošću, teškim psihičkim i fizičkim oštećenjima i dugotrajnim liječenjem (McNett et al, 2007). Kako bi se spriječio ili umanjio razvoj sekundarnih ozljeda mozga potrebno je što hitnije stabilizirati pacijenta, osigurati dišni put, zadovoljavajuću oksigenaciju i normotenziju. Od presudne je važnosti rana hospitalizacija, unutar „zlatnog sata“, kako bi se što ranije započelo s adekvatnim liječenjem.

### **4.3 Glasgovska koma ljestvica**

Glasgovska koma ljestvica (eng. Glasgow Coma Scale [GCS]) prvi put objavljena je 1974 godine u časopisu The Lancet, a dizajnirali su je Teasdale i Jennett sa Sveučilišta Glasgow. Koristi se kao klinički instrument više od 40 godina diljem svijeta i jedna je od najčešće upotrebljivanih ljestvica u kliničkoj praksi i istraživanjima (Teasdale et al. 2014). Dizajnirana je uglavnom da na jednostavan, brz i objektivan način procjeni dubinu kome nakon traumatske ozljede mozga i definira težinu ozljede temeljem dobivenog zbroja. Osim inicijalne procjene koja nam govori o težini ozljede, GCS koristi se tijekom liječenja za praćenje i uspoređivanje stanja svijesti, a također ima značaj u procjeni ishoda.

Ljestvica se sastoji od 3 komponente: otvaranje očiju (E – eyes movement), verbalnog odgovora (V- verbal response) i motoričkog odgovora (M- motor response) (Tablica 1.) Raspon bodova kreće od 3-15, pri čemu je 3 najlošiji bodovni zbroj, a 15 najbolji. Svaka kategorija boduje se zasebno, a ukupan zbroj koristi se samo za određivanje težine ozljede. Isti ukupni zbroj može se dobiti od više različitih pribrojbnika, međutim isti ukupni zbroj može opisivati vrlo različita klinička stanja. Zato uvijek treba navesti vrijednosti za svaki promatrani klinički pokazatelj i ukupni zbroj tih vrijednosti. Prilikom procjene motoričkog odgovora vrednuje se motorički odgovor ruku, a ukoliko je bolesnik traheotomiran ili endotrahealno intubiran kod verbalnog odgovora potrebno je upisati slovo T /trahealna kanila ili slovo E/ intubiran. Također, ukoliko ne može zbog edema otvoriti oči potrebno je upisati slovo C (Hickey, 1992).

Tablica 1. Glasgow Coma Scala

Glasgow Coma Scala	Odgovor	Bodovi
E Otvaranje očiju	Spontano	4
	Na poziv	3
	Na bolni podražaj	2
	Nema odgovora	1
V Verbalni odgovor	Orijentiran	5
	Zbunjen	4
	Neadekvatan	3
	Nerazumljiv	2
	Nema odgovora	1
M Motorički odgovor	Izvršava naredbe	6
	Lokalizira bol	5
	Fleksija s povlačenjem	4
	Fleksija s dekortikacijom	3
	Ekstenzija	2
	Nema	1

#### **4.4 Glasgowska ljestvica ishoda liječenja(GOS)**

Glasgowska ljestvica ishoda liječenja(Glasgow Outcome Scale[GOS]) objavili su 1975 godine Jannett i Bond kao logičan slijed nakon GCS, a služi za procjenu ishoda liječenja bolesnika s nakon traumatske ozljede mozga.Ljestvica ima pet stupnjeva (Tablica 2.). Preživjeli nakon ozljede mozga klasificiraju se u 4 kategorije ovisno o stupnju socijalne integracije ( Jannett, 1976, Jannett et al.1977). Rana procjena ishoda liječenja putem GOS vrši se nakon 3, odnosno 6 mjeseci, međutim realan ishod moguće je procijeniti tek nakon godine dana.

Tablica 2. Glasgow Outcome Scale (GOS)

GOS	Domena	opis
5	Dobar oporavak	Mogu imati minimalna oštećenja, međutim mogu funkcionirati i voditi normalan život kao i prije ozljede
4	Umjerena invalidnost	Mogu imati blaže psihičke ili fizičke smetnje, međutim mogu samostalno organizirati život, raditi na manje zahtjevnim poslovima, koristiti se javnim prijevozom i dr.
3	Teška invalidnost	Svijest je održana, ali ne mogu samostalno funkcionirati, potrebna im je pomoć druge osobe
2	Vegetativno stanje	Ostaju u perzistentnoj vegetativnoj komi do kraja života
1	Smrt	

## 5. Promjene cerebralne fiziologije i metabolizma u TBI

Unutar lubanjski prostor dijele tri nestlačiva volumena, mozak (80%), krv (10%) i likvor (10%). Monroe–Kellieva hipoteza govori o postojanju ravnoteže između ta tri volumena unutar lubanje. Ukoliko dođe do porasta jednog od tri volumena, druga dva se recipročno smanje kako bi se zadržala ravnoteža (homeostaza). Međutim, ukoliko se to ne dogodi dolazi do porasta ICP. U patološkim stanjima razvija se 4 volumen (hematom, edem, tumor) čiji rast dovodi do iscrpljenja kompenzacijskih mehanizama i do porasta ICP.

Funkcija mozga u potpunosti ovisi o aerobnom metabolizmu. Mozak troši 20% ukupne potrošnje kisika, 25% ukupne glukoze i na njega otpada 15 % minutnog volumena srca. Mozak ne pohranjuje energiju, a gotovo 95% energije dobiva aerobnim metabolizmom glukoze. Razlikuje od drugih organa jer posjeduje slabo propusnu i visoko sofisticiranu krvnomoždanu barijeru koja je najvažniji regulator moždanog volumena. Ima vlastiti autoregulacijski mehanizam koji mu omogućava konstantan volumen krvi i u ekstremnim uvjetima sistemske hipotenzije i hipertenzije. Autoregulacija funkcionira u granicama srednjeg arterijskog tlaka od 50-150 mmHg. Na protok krvi kroz mozak utječe parcijalni tlak kisika ( $PaO_2$ ) i ugljičnog dioksida ( $PaCO_2$ ).  $PaO_2$  niži od 50 mmHg dovodi do vazodilatacije, a ukoliko je niži od 30 mmHg dvostruko povećava cerebralni protok, a promjena od 1 mmHg  $PaCO_2$  dovodi do promjene od 2-3 % u cerebralnom protoku (March & Wellwood, 2004).

Autoregulacija nije neiscrpna, a do njezinog sloma mogu dovesti traumatska i upalna oštećenja i pad cerebralnog perfuzijskog tlaka (CPP) ispod 40 mmHg.

Patofiziološke promjene uzrokovane primarnom ozljedom mozga izazivaju lepezu metaboličkih, upalnih i vaskularnih poremećaja (Stiver & Manly, 2008). Oštećeno moždano tkivo izrazito je vulnerabilno i podliježe daljnjim oštećenjima. To se prvenstveno odnosi na penumbru, tkivo koje okružuje samo žarište ozljede.

Sekundarne ozljede nastaju zbog promjena u moždanoj cirkulaciji (hipo i hiperperfuzije), gubitka autoregulacije, poremećaja metabolizma i neadekvatne cerebralne oksigenacije. Nadalje, ekscitotoksična oštećenja stanica i upala dovode do apoptoze i nekrotične smrti stanice (Werner & Engelhard, 2007). Navedeni procesi nakon ozljede ovisni su o tjelesnoj temperaturi, pireksija ih potiče, a blaga ili umjerena hipotermija može ih smanjiti ili zaustaviti.

Prva faza cerebralne ozljede karakterizirana je izravnim oštećenjem tkiva i poremećajem autoregulacije i metabolizma. Dolazi do nakupljanja mliječne kiseline i laktata zbog anaerobne glikolize, povećava se propusnost membrane, a posljedica je razvoj edema.

U drugoj fazi dolazi do otpuštanja ekscitatornih neurotransmitera, glutamata i aspartata, poremećaja funkcije stanične membrane, kalij-natrij pumpe, ulaska iona kalcija ( $\text{Ca}^{2+}$ ) u stanicu te oštećenja krvnomoždane barijere, a navedeni procesi zajedno dovode do nekroze ili apoptoze (programirana smrt stanice). Razvojem nekroze oslobađaju se medijatori upale, a posljedica je razvoj edema i porast ICP. Porast tjelesne temperature od  $1^{\circ}\text{C}$  povećava za 10% potrebu za kisikom i metabolizam za 6,7 % (5-10%) što uzrokuje porast cerebralnog protoka, povećanje produkcije  $\text{CO}_2$ , porast temperature mozga i ICP (March et al. 2004).

Studije pokazuju da je temperatura mozga veća za  $1^{\circ}\text{C}$  od temperature tijela izmjerene rektalno prvog dana nakon TBI, međutim ukoliko pacijent postane febrilan razlika je znatno veća (Mrozek et al, 2012).

Važno istaknuti da temperatura mozga u velikoj mjeri ovisi o metaboličkoj aktivnosti moždanog tkiva jer čak i u mirovanju metabolička aktivnost moždanog tkiva je visoka. Proizvodnja ATP-a (adenozin trifosfata) praćena je oslobađanjem topline, odnosno pri razgradnji glukoze 40 % otpada na proizvodnju ATP-a, a 60 % se pretvara u toplinu. Temperatura proizvedena u mozgu ne može se lako osloboditi zbog zaštite koju pruža lubanja, a ovisi o tri faktora: lokalnoj proizvodnji topline, temperaturi krvnih žila i moždanog protoka krvi (Mrozek et al, 2012). Hipertermija pogoršava neurološka oštećenja i doprinosi razvoju sekundarnih ozljeda mozga (Hoedemmaekers et al. 2007). Poznavanje patofizioloških promjena pomaže u liječenju pacijenata s teškom traumatskom ozljedom mozga.



## 6. Smjernice za liječenje TBI

Veliki broj pacijenata s TBI tijekom hospitalizacije umire zbog sekundarnih ozljeda mozga. Tijekom proteklih godina smrtnost je prepolovljena, s 50% na 25% zbog uvođenja protokola za zbrinjavanje sekundarnih ozljeda mozga (March et al.2004). Također podaci Brain Trauma Foundation iz 2007 godine govore da se postotak smrtnosti u posljednjih 30 godina drastično smanjio, s 50% na manje od 25%. Protokoli sadrže smjernice za liječenje bolesnika s traumatskom ozljedom mozga utemeljene na dokazima (Brain trauma Foundation, 2007).

Pacijenti s teškom traumatskom ozljedom mozga smještaju se u jedinice intenzivnog liječenja neurokirurških bolesnika s ciljem održavanja vitalnih funkcija i prevencije sekundarnih oštećenja mozga.To podrazumijeva stabilizaciju bolesnika, prevenciju intrakranijske hipertenzije, održavanje stabilnog i dostatnog CPP, izbjegavanje sistemskih i sekundarnih ozljeda mozga i održavanje optimalne i zadovoljavajuće cerebralne oksigenacije i normotermije (Haddad & Arabi, 2012).

U svrhu intenzivnog nadzora prate se vrijednosti vitalnih funkcija (krvni tlak, puls, temperatura i disanje).Od općih parametara monitorira se EKG, invazivni krvni tlak, pulsna oksimetrija (SpO<sub>2</sub>), vrijednosti EtCO<sub>2</sub>, minutni volumen disanja, FiO<sub>2</sub>, tjelesna temperature. U posebni neuromonitoring spada procjena stanja svijesti pomoću GCSS, procjena zjenica, ICP, CPP, monitoring tkivne oksigenacije i temperature mozga, mikrodijaliza mozga, saturacija venske krvi u bulbusu vene jugularis (SvjO<sub>2</sub>) i evocirani potencijali.Osim navedenog prati se acidobazni i elektrolitski status (K<sup>+</sup>,Na<sup>+</sup>, Ca<sup>+</sup>), bilanca tekućine, satna diureza i specifična težina urina, krvni nalazi ( KKS, PV, TV, APTV, fibrinogen, ureja, kreatinin, glukoza, CRP, ukupni proteini i dr.).

Krvni tlak se mjeri invazivnom metodom pri čemu je naglasak na sistoličkom i srednjem arterijskom tlak (SAP,MAP). Najniža prihvatljiva vrijednost sistoličkog tlaka je 90 mmHg, što predstavlja arterijsku hipotenziju, a navedena vrijednost određena je arbitražom. Hipotenzija u prvih 48 sati liječenja u jedinicama intenzivnog liječenja povezana je s porastom smrtnosti i lošijim ishodom liječenja, stoga je cilj liječenja održati sistemski krvni tlak oko 120 mm Hg što doprinosi smanjenju sekundarnih ozljeda mozga (Brenner et al, 2012).

Monitoring ICP najčešće se uvodi kod pacijenata kojima je GCSS  $\leq 8$  nakon zbrinjavanja i imaju patološki nalaz na CT- mozga (hematom, kontuziju, edem, hernijaciju ili kompresija bazalnih cisterni).Također, preporuka je da se monitorira i kod pacijenata s urednim CT

nalazom pri prijemu, ukoliko su stariji od 40 godina i pri prijemu imaju hemiplegiju ili plegiju, i/ili sistemski krvni tlak niži od 90 mmHg (Brain Trauma Foundation,2007).

Guillaume i Janny prvi su načinili mjerenja ICP 1951 godine, međutim za uvođenje monitoringa ICP zaslužan je N. Lundberg, a njegova metoda mjerenja putem ventrikularnog katetera predstavlja zlatni standard jer osim mjerenja ICP možemo djelovati i terapijski brzim ispuštanjem likvora kod porasta ICP, međutim postavljanje katetera je kontraindicirano kod pacijenata s edemom mozga. Normalne vrijednosti ICP-a su između 0-10 mmHg, a ukoliko su vrijednosti ICP više od 20 mmHg kroz duži period govorimo o intrakranijskoj hipertenziji (Kirkness & March,2004). To je osobito važno prilikom izvođenja sestrinskih intervencija jer svaki porast ICP- a može prouzročiti dodatna oštećenja parenhima. Danas se ICP najčešće mjeri putem ventrikularnog katetera i parenhinskog mikrosenzora, a može se mjeriti pomoću subduralnog vijka ( Leeds bolt).

Na protok krvi kroz mozak otpada 15 % minutnog volumena srca, a ovisan je o srednjem arterijskom tlaku i intrakranijskom tlaku. Cerebralni perfuzijski tlak (CPP) izražava se kao razlika između srednjeg arterijskog tlaka i intrakranijskog tlaka, a ponekad i CVP ako je veći od ICP ( $CPP = MAP - ICP$ ). Kako bi se spriječio razvoj sekundarnih ozljeda mozga, potrebno je održavati CPP unutar referentnih vrijednosti između 70-100 mmHg, a kao najniži prag navode se vrijednosti CPP od 60–70 mm Hg (Haddad & Arabiz,2012). Ukoliko cerebralni perfuzijski tlak padne ispod 50 mmHg, protok krvi kroz mozak prestaje i razvija se ishemija.

Obzirom da se u liječenju koristi strojna ventilacija pluća, potrebno je pratiti i dokumentirati vrijednosti  $EtCO_2$ ,  $pCO_2$  saturaciju hemoglobina kisikom u arterijskoj krvi. Tako se na vrijeme može spriječiti razvoj hipoksemije, hipokapnije i hiperkapnije zbog njihovog negativnog utjecaja na protok krvi kroz mozak. Hiperoksigenacija dovodi do vazokonstrikcije krvnih žila mozga, a hiperkapnija dovodi do vazodilatacije što posljedično uzrokuje porast ICP.

Monitoring saturacije kisika u bulbusu vene jugularis ( $SvJO_2$ ) indiciran je kod primjene hiperventilacije kako bi se prevenirao razvoj ishemije. Normalne vrijednosti  $SvJO_2$  60-85 %, a pokazatelj su globalne cerebralne oksigenacije, međutim poremećaj lokalne oksigenacije ovom metodom nije moguće otkriti. Vrijednosti  $SvJO_2$  ispod 60 %, ukazuju na smanjenu opskrbu mozga kisikom, a uzroci su višestruki, smanjen cerebralni perfuzijski tlak, hipotenzija, intrakranijska hipertenzija, febrilitet, vazospazam, a dovode do daljnjih oštećenja. Vrijednosti veće od 90 % govore o smanjenoj potrošnji kisika zbog pada metabolizma.

Monitoring tkivne oksigenacije ( $PbtO_2$ ) i temperature mozga dio je multimodalnog neuromonitoringa, a monitorirane vrijednosti govore o statusu lokalne perfuzije tkiva. Sonda

se može postaviti u zdravo tkivo za procjenu globalne oksigenacije ili u zonu penumbre za rano otkrivanje hipoksije. Normalne vrijednosti PbtO<sub>2</sub> su 25-35 mmHg.

Mikrodijaliza mozga omogućuje mjerenje metaboličkih parametara – razinu glukoze, laktata, piruvata i glicerola. Kateter sa semipermeabilnom membranom postavlja se u parenhim mozga u zonu penumbre. U ishemiji raste razina laktata, a omjer laktata/piruvata pokazatelj je ishemije. Važnost mikrodijalize očituje se u ranom otkrivanju poremećaja (do 8 sati ranije prije kliničkih znakova) te mogućnosti terapijskog djelovanja u ranom stadiju s ciljem sprečavanja progresije razvoja ishemije.

Monitoring zjenica sastavni je dio intenzivnog praćenja neurokirurških bolesnika. Prilikom monitoringa zjenica, procjenjuje se njihova jednakost, veličina, oblik i reakcija na svijetlo. Anizokorija podrazumijeva nejednakost zjenica, a troma reakcija na izravni podražaj svijetom znak je patološkog zbivanja.

Okosnica zbrinjavanja pacijenata s teškom TBI podrazumijeva elevaciju uzglavlja, prevenciju hipotenzije, hipoksemije i hipoksije, hiperkapnije ili dugotrajne hipokapnije, primjenu propisane terapije (sedacija, analgezija, hiperosmolarne otopine- 20 % manitola, hipertonični NaCl) i drenažu likvora (Sadaka et al.2013).

Uspješna rehabilitacija nakon teške TBI ovisna je o razmjerima primarne ozljede mozga, ali i o ranom sprečavanju razvoja sekundarnih oštećenja. Stoga, ishod liječenja najčešće ovisi o kvaliteti pružene medicinske skrbi i zdravstvene njege u prevenciji razvoja sekundarnih ozljeda. Sama primjena sofisticiranog monitoringa nije dovoljna bez educiranog osoblja koje skrbi o tim pacijentima.

## **7. Terapijska hipotermija**

Hipotermija kao metoda liječenja datira nekoliko tisućljeća, a prvi dokaz o njezinoj primjeni nalazi se na Edwin Smith papirusu, starom preko 3500 godina. Hipokrat je upotrebljavao obloge od snijega i leda kako bi zaustavio krvarenje kod ranjenih vojnika. Hlađenje cijelog tijela primjenjivalo se u 4 i 5 stoljeću kao terapija za liječenje tetanusa. Krajem 18 stoljeća John Hunter izumio je toplomjer na živu što dovodi do novih spoznaja. Nakon toga, Dr. James Currie, škotski liječnik, proveo je prve sustavne eksperimente na ljudima kako bi utvrdio učinke različitih metoda hlađenja na temperaturu, puls i disanja. Koristio je hladnu vodu

(hidroterapiju) za liječenje nekoliko kliničkih poremećaja i dokumentirao prve zapise o ljudskim temperaturama u zdravlju, bolesti. Baron de Larrey, Napoleonov glavni kirurg tijekom 1812 godine, oblagao je ekstremitete ledom prije amputacije kako bi smanjio bol. Također je primijetio da pothlađeni vojnici koji su bili bliže vatri umiru prije od onih koji ostaju pothlađeni i dalje. Godine 1892, liječnik William Osler je eksperimentalno primijenio hipotermiju kod oboljelih od tifusa i izvijestio je o padu mortaliteta sa 24,2% na 7,1%. (Karnatovskaia et al, 2014).

Začetnik moderne hipotermije je dr. Temple Fay, neurokirurg. Primjenjivao je hipotermiju kao terapijsko sredstvo za liječenje kronične boli kod žena oboljelih od metastatskih karcinoma dojke. Prvi je osmislio prekrivač za hlađenje. Uspješno je implantirao kapsulu u mozak za lokalnu primjenu hipotermije kod tumora mozga. Osim toga, prvi je primijenio terapijsku hipotermiju kod traumatske ozljede mozga 1943 godine (Marion et al, 1997).

Moderna primjena hipotermije povezana je s napretkom kardiokirurgije (Cooley, Mahaffey, De Bakey) i neurokirurgije (Drake) u pedesetim i šezdesetim godinama prošlog stoljeća (Tudor, 2010).

Terapijska hipotermija ima neuroprotektivne učinke prvenstveno vezane uz globalnu hipoksiju što je vidljivo kod srčanog aresta, neonatalne asfiksije i utapanja u hladnoj vodi (Sandesting et al. 2014). Pacijenti s ozljedom glave se razlikuju od tih bolesnika tako da postoje kontraverzna stajališta o primjeni hipotermije kod TBI. Traumatizirani mozak pati od poremećaja izazvanog slabom cirkulacijom i hipoksijom u području oko ozljede.

Mali napredak u primjeni umjerene hipotermije kod bolesnika s TBI napravljen je objavljivanjem dvije studije 1993 g. Rezultati su pokazali statistički značaj u preživljavanju i boljem neurološkom ishodu kod pacijenata hlađenih na 32°- 34°C ( Fox et al, 2010). Također, rezultati druge studije upućuju da hipotermija u određenim okolnostima može smanjiti smrtnost i povećati vjerojatnost boljeg ishoda u odraslih osoba s TBI (Peterson et al, 2008).

Pothlađenost ili hipotermija definirana se kao temperaturom ispod 36 °C. U kliničkoj se praksi najčešće primjenjuje blaga ili umjerena hipotermija, dakle temperatura od 32-35 °C. Hipotermija se klasificira kao blaga (32°C-35°C), umjerena (28 °C -32 °C), ili teška (<28 °C) (Thompson et al, 2010).

Traumatska ozljeda mozga dovodi do teških poremećaja cerebralnog metabolizma koji mogu prouzročiti sekundarne ozljede mozga. Postoje saznanja da hipotermija može umanjiti njihov razvoj (Marion et al, 1997). Blaga i umjerena hipotermija kao metoda liječenja pacijenata s ozljedama mozga glavno je područje istraživanja u posljednjem desetljeću obzirom da postoje

dokazi o neuroprotektivnom djelovanju hipotermije kod globalne ishemije. Laboratorijska istraživanja ukazuju da hipotermija (32-35°C) ima značajan protektivni učinak i umanjuje stupanj neurološkog oštećenja, smanjuje smrtnost te poboljšava neurološki ishod (Jiang et al,2006).

Traumatsku ozljedu mozga prati porast tjelesne temperature. Porast unutar prva 24 sata nakon ozljede tumači se kao odgovor organizma na ozljedu. Međutim, rani febrilitet i pireksija nakon TBI najčešće su posljedica teških oštećenja mozga, poput difuzne aksonalne ozljede, edema mozga združenih sa sistoličkom hipotenzijom, hiperglikemijom i leukocitozom. Temperatura ozlijeđenog mozga je viša u odnosu na temperaturu tijela i do 3 °C (Haddad &Arabi, 2012).

Hipotermija poboljšava relativnu oksigenaciju ishemičkih dijelova mozga zbog smanjenja staničnog metabolizma i dovodi do sniženja ICP (Alzagaa et al.2006). Povoljni hemodinamski učinci hipotermije očituju se u smanjenju frekvencije pulsa, povećava se sistemski vaskularni otpor, stabilizira se udarni volumen i krvni tlak.Zatim smanjuje destruktivne procese uzrokovane hipoksijom i reperfuzijskim oštećenjima tako što smanjuje oslobađanje slobodnih radikala, stabilizira lipidne membrane, smanjuje potražnju tkiva za kisikom i oslobađanje neurotransmitera, inhibira štetne enzimske procese i sprečava apoptozu.Štetni učinci hipotermije povezani su s stupnjem i duljinom hipotermije,težinom ozljede i brzinom ponovnog zagrijavanja (Wright, 2005).Hipotermija dovodi do poremećaja u radu srca, što se očituje aritmijama, bradikardijom, smanjenjem udarnog volumena i kontraktilnosti srca. To dovodi do pada minutnog srčanog volumena i srednjeg arterijskog tlaka. Osim toga uzrokuje poremećaj elektrolita i acidobaznog statusa, bubrežne funkcije. Od pulmonalnih komplikacija spominje se tahipneja, atelektaza, pneumonija i akutni respiratorni distress sindrom (ARDS). Osim navedenih, kao komplikacije spominju se bakteriemije, sepsa, poremećaj u radu bubrega, poput poliurije(”hladna diureza”).Za vrijeme trajanja hipotermije smanjuje se izlučivanje lijekova, a naglim zagrijavanjem dolazi do povećane eliminacije.Tablica 3. prikazuje učinke uzrokovane hipotermijom i njihovu manifestaciju (Sadaka,2013).

Tablica 3. Učinci hipotermije i njihova manifestacija.

Učinci hipotermije	Način manifestacije
<b>Drhtnje</b>	Povećava mišićnu aktivnost, potrošnju kisika, dovodi do porasta metabolizma
<b>Metabolizam lijekova</b>	Smanjeno izlučivanje većine lijekova
<b>Kardiovaskularne manifestacije (EKG)</b>	Produženi P-R i Q-T interval i široki QRS
<b>Aritmije</b>	Tahikardija, bradikardija, fibrilacija atrija
<b>Infekcije</b>	Inhibira oslobađanje pro-upalnih citokina i smanjuje učinak neutrofila i makrofaga
<b>Koagulopatija</b>	Produžuje vrijeme krvarenja i APTV/TV, trombocitopeniju
<b>Poremećaj elektrolita</b>	Hipokaliemia, hipomagneziemia, tijekom hipotermije, a hiperkaliemia tijekom zagrijavanja
<b>Inzulinska rezistencija</b>	Hiperglikemija

## 7.1 Metode hlađenja

Primjena terapijske hipotermije ima tri koraka, uvod u hipotermiju ili indukcije, održavanja ciljne temperature i zagrijavanja do normotermije.

Indukcija u hipotermiju provodi se nekom od brzih metoda kako bi se ciljna temperatura postigla što ranije nakon primarne ozljede. Održavanje željene temperature mora se provoditi na siguran i efikasan način, a zagrijavanje se mora provoditi postupno i sporo kako bi se izbjegli neželjeni događaji. Brzina i trajanje hlađenja kao i brzina ponovnog zagrijavanja ključni su čimbenici u provođenju hipotermije. Opasnost od nuspojava povećava se s duljinom trajanja i brzinom zagrijavanja.

Metode hlađenja mogu se podijeliti na invazivne i neinvazivne, a hladiti se može cijelo tijelo ili određeni dio. Primjena lokalnog hlađenja glave kod TBI primjenjuje se u svrhu sprečavanja sistemskih komplikacija (plućnih, koagulacijskih).

### **7.1.1 Invazivne metode hlađenja**

Invazivne metode hlađenja najčešće se koriste prilikom indukcije u hipotermiju ili kao dodatak neinvazivnim metodama. Najčešće se daje infuzija Fiziološke otopine (0,9% NaCl) ili Ringer laktata putem centralnog venskog katetera ohlađene na +4 °C. Infundira se 2 000 ml infuzijske otopine (30 ml/kg tjelesne težine).brzom infuzijom tijekom 30 minuta. Prilikom primjene hladne infuzije potrebno je pratiti vitalne funkcije (Gornik, et al, 2010).

Za invazivno hlađenje osim standardnih centralnih venskih katetera, koriste se posebno izrađeni endovaskularni kateteri. Kateteri su veličine 8,5 Fr, dužine 30 cm i imaju jedan lumen. Uvode se perkutano kroz lijevu ili desnu femoralnu venu u gornju šuplju venu. Duž kateter nalaze se 3 spremnika kroz koje u krug cirkulira hladna infuzijska otopina spojena na vanjski uređaj koji automatski kontrolira temperaturu tijela prema rektalno izmjerenoj temperaturi, a željeni učinak se postiže odvođenjem topline iz venske krvi (Hoedemaekers et. al, 2007).Vrlo precizan način kontrole tjelesne temperature moguć je pomoću uređaja za izvantjelesnu cirkulaciju (Kutleša, 2013).

Lavaža tjelesnih šupljina (želudac, mokraćni mjehur, rektum, sinusi) kao metoda za postizanje hipotermije zahtijeva veći sestrinski angažman, a dobrobit može biti upitna zbog mogućnosti unosa infekcije.

### **7.1.2 Neinvazivne metode hlađenja**

Neinvazivna metoda hlađenja podrazumijeva primjenu obloga na tijelo s ciljem odvođenja topline i održavanje terapijske hipotermije.

U tu svrhu najčešće se koriste hladni ili ledeni oblozi koji se postavljaju na mjesta velikih krvnih žila (područje vrata, prepona, pazuha). Njihova primjena je dosta raširena, međutim učinkovitost je upitna.Mogu izazvati lokalno oštećenje kože u vidu ozeblina na mjestu pritiska, a dinamika izmjene obloga ovisi o procjeni medicinske sestre. Bolji izbor za lokalnu primjenu su oblozi od gela jer bolje prijanjaju uz tijelo i ne mogu izazvati ozeblinae.

Za neinvazivno hlađenje koriste se posebno dizajnirani prekrivači za hlađenje cijelog tijela u kojima cirkulira zrak ili tekućina određene temperature.

Zračni prekrivači ili dekice stavljaju se na bolesnika, nemaju mogućnost automatskog podešavanja temperature. Koriste se za hlađenje, održavanje hipotermije i za zagrijavanje, a temperatura se podešava manualno, ovisno o temperaturi pacijenta. Raspon temperature je od 10-42°C.

Prekrivači s vodom imaju mogućnost automatskog podešavanja prema temperaturi izmjerenoj putem rektalne sonda. Također, sistem se sastoji od 3 dijela, jedan dio se stavlja se ispod pacijenta, s drugim se prekrije, a treći manji stavlja se ispod glave. Temperatura vode može se podešavati od +4 – 42°C (Hoedemaekers et al, 2007).

Obloge od gela imaju četiri dijela unutar kojih cirkulira voda. Koriste se za lokalnu primjenu na leđa, abdomen i bedra. Zbog svojeg dizajna optimalno prijanjaju za tijelo te na taj način odvođe toplinu s površine tijela (0,60 m<sup>2</sup>-0,77 m<sup>2</sup>). Podešavanje temperature je automatski prema temperaturi izmjerenoj putem rektalne sonde (Hoedemaekers et al, 2007).

Prema istraživanju koje je provela Hoedemaekers sa suradnicima 2007 godine najpouzdaniji način održavanja ciljne temperature postiže se intravaskularnim hlađenjem, a za indukciju hipotermije i normotermiju podjednaki učinak ima hlađenje uz pomoć prekrivača sa cirkulirajućom vodom ili obloga s gelom u kojima cirkulira voda.

Kontinuirani monitoring tjelesne temperature kod pacijenata s TBI je obavezan, a ključan je za provođenje terapijske hipotermije. Preporuča se istovremeno mjerenje tjelesne temperature periferno i u jezgri kako bi se vjerodostojno mogla pratiti i kontrolirati terapijska hipotermija. Tjelesna temperatura klasično se najčešće mjeri aksilarno, ingvialno, oralno, timpanički i rektalno. Napretkom tehnologije može se mjeriti u mokraćnom mjehuru putem urinarnog katetera, rektalno i ezofgealno putem sonde, u plućnoj arteriji, mozgu i dr. Postoje razlike između temperature mozga i temperature tijela ovisno o mjestu mjerenja. Temperatura mozga je za 0,3-1,9°C viša od temperature izmjerene u mokraćnom mjehuru, a za 1,0-2,0°C od temperature mjerene rektalno. Međutim, temperatura mozga kod TBI može biti viša od 1°C do 5°C (March, et al.2004).

## **7.2 Indukcija hipotermije**

Prevladava stav da je terapijsku hipotermiju najbolje započeti što ranije nakon primarne ozljede, unutar 2-5 sati (Haddad &Arabi,2012).

Fox i suradnici (2010) podržavaju stajalište da je terapijsku hipotermiju potrebno započeti što je ranije moguće nakon ozljede (primjerice, u hitnoj službi nakon dijagnostičke obrade), neovisno o početnim vrijednosti ICP, ili prije monitoringa ICP. Također, zagovaraju provođenje hipotermije od najmanje 72 sata ili do normalizacije ICP u trajanju od najmanje 24 sata. Razlog takovog stajališta objašnjavaju činjenicom da se edem mozga najčešće razvije unutar 3-5 dana nakon primarne ozljede mozga.



Obzirom da je terapijska hipotermija najčešće indicirana u neuroprotektivne svrhe i za reguliranje ICP, potrebno ju je primijeniti u razdoblju najveće opasnosti za razvoj sekundarnih oštećenja, a to znači u prvih nekoliko dana nakon primarne ozljede.

Duljina primjene terapijske hipotermije razlikuje se ovisno o studijama. Najčešće je bila ograničena na 48 sati, međutim podaci govore o trajanju od nekoliko sati do više dana, tako da još uvijek nije utvrđen vremenski interval.

McIntyre i sur.(2003) ispitivali su učinak dubine, trajanja i brzinu zagrijavanja nakon primjene terapijske hipotermije. Temeljem analize 12 kliničkih istraživanja došli su do zaključka da primjena hipotermije u trajanju od 24 sata smanjuje rizik lošeg ishoda, a ukoliko traje više od 48 sati ne samo da poboljšava neurološki ishod već smanjuje i smrtnost.

Mnoge studije ukazuju da primjena blage i umjerene hipotermije, od 32-35°C ima najbolji neuroprotektivni učinak.

Tokutomi i sur.(2003) uspoređivali su utjecaj hipotermije na ICP i biokemijske parametre. Jedna grupa ispitanika podvrgnuta je umjerenom hipotermiji (33°C), a druga blagoj (35°C). Nisu pronašli statistički značajniju razliku u ishodu liječenja između te dvije grupe, iako je zabilježena smrtnost u grupi s cilnom temperaturom 35°C bila niža, te smatraju da je primjena blage hipotermije sigurnija za bolesnike (35-35,5°C).

### **7.3 Zagrijavanje pacijenata**

Zagrijavanje pacijenata nakon primjene terapijske hipotermije potrebno je provoditi sporo i kontrolirano. Brojne studije su pokazale da je prestanak TH povezan s porastom ICP-a (Fox et al, 2010). Aktivno zagrijavanje može biti vrlo štetno jer može uzrokovati hiperemiju, a posljedica je porast ICP-a. Brzo zagrijavanje uzrokuje prodor metabolita u cirkulaciju, hiperkalijemiju, poremećaj moždanog protoka i potrošnje kisika. Porast potrošnje kisika utječe na protok krvi, a to može dovesti do porasta ICP.

Postoje razna stajališta o brzini zagrijavanja, od 1°C/ sat do 1°C/24 sata. Također, postoji i opcija spontanog zagrijavanja, međutim može biti narušena zbog oštećenja centra za termoregulaciju u hipotalamusu.

Sadaka i sur.(2013) veliki značaj pridaju zagrijavanju pacijenata, a predlažu da se sa zagrijavanjem započne 48 sati nakon stabilizacije ICP ( ICP< 20 mmHg), a brzina zagrijavanja 0,25°C/ sat.

Thomphson i sur.(2010) smatraju zagrijavanje ključnim faktorom koji utječe na dobar ili loš ishod. Stoga je potrebno zagrijavanje provoditi sporo, brzinom manjom od 0,25°C/ sat.

Polderman (2008) također zagovara sporo i kontrolirano zagrijavanje ( 0,2-0,5°C/ sat), a zagrijavanje pacijenata s TBI mora biti još sporije nego pacijenata sa srčanim arestom.

Obzirom na navedeno zagrijavanje je potrebno provoditi strogo kontrolirano kako bi se izbjegle moguće komplikacije, a osnovni cilj po završetku TH je održavanje normotermije.

## **8. Djelovanje hipotermije na cerebralnu fiziologiju**

Povišena tjelesna temperatura ubrzava patofiziološke procese na nivou stanice odgovorne za razvoj sekundarnih ozljeda mozga.

Hipotermija smanjuje destruktivne procese uzrokovane hipoksijom i reperfuzijskim oštećenjem tako što smanjuje oslobađanje slobodnih radikala, stabilizira lipidne membrane, smanjuje potražnju tkiva za kisikom, oslobađanje neurotransmitera i inhibira štetne enzimske procese (Alzaga et al.2006. Gornik, 2010).

Umjerena TH od 32-34°C smanjuje cerebralni metabolizam, cerebralni volumen krvi, snižava ICP i povećava CPP (Haddad &Arabi,2012).

Terapijska hipotermija smanjuje metaboličke potrebe u mozgu.Za svako sniženje tjelesne temperature od 1°C cerebralni metabolizam se smanjuje za 6-7% (Karnatovskaia et al. 2014). Odnosno, za toliko se smanjuje utilizacija kisika i glukoze u moždanom parenhimu i produkcija CO<sub>2</sub>.Smanjenje metabolizma u ostalim organskim sustavima je također impresivno.Kada temperatura padne na 32°C metaboličke potrebe se smanje na 50-65% od normalnih što znači da se smanjuje potrošnja O<sub>2</sub> i produkcija CO<sub>2</sub>.

Obzirom da su pacijenti na kontroliranoj strojnoj ventilaciji potrebno je paziti na vrijednosti EtCO<sub>2</sub>, a nalaz acidobaznog statusa potrebno je korigirati prema tjelesnoj temperaturi i te vrijednosti uzimati u obzir. Također, kalorijske potrebne organizma potrebno je prilagoditi smanjenim metaboličkim potrebama ( Kutleša,2013)

## **9. Kritički osvrt na dosadašnje rezultate primjene hipotermije u liječenju TBI**

Poznato je da terapijska hipotermija ima neuroprotektivni učinak, međutim još uvijek nije potpuno jasno u kojoj mjeri utječe na poboljšanje neurološkog ishoda i smanjenje smrtnosti kod pacijenata s teškom traumatskom ozljedom mozga obzirom da su rezultati kliničkih istraživanja u kontradikciji.

Marion i sur.(1997) proveli su randomizirano kontrolirano istraživanje (RCT) o utjecaju hipotermije na pacijente s teškom TBI (GCS 3-7).U istraživanju bila su uključena 82 pacijenta podijeljena u dvije skupine. Ispitivanoj skupini činilo je 40 pacijenata kod kojih je primijenjena terapijska hipotermija od 32-33°C u trajanju od 24 sata. Nakon toga su pasivno zagrijavani tijekom 12 sati do temperature 37-38,5°C mjereno rektalno. Kontrolnu skupinu činila su 42 pacijenta kod kojih je temperatura bila između 37-38,5°C .Evaluaciju nakon 3, 6 i 12 mjeseci pomoću GOS provela su dva nezavisna liječnika. Došli su do zaključka da primjena umjerene hipotermije ( 32-33°C) kroz 24 sata kod pacijenata s GCS 5-7 poboljšava neurološki opravak i utječe na ishod liječenja, ali kod pacijenata s GCS 3-4 nema značajnog učinka.

Jiang i sur.(2000) ispitivali su učinke primjene dugotrajne terapijske hipotermije (3-14 dana) kod pacijenata s teškom traumatskom ozljedom mozga.U istraživanje su uključili 87 pacijenata s GCS ≤ 8, podijeljenih u dvije skupine. U ispitivanoj skupini bila su 43 pacijenta koja su hlađena na 33-35°C tijekom 3-14 dana. Zagrijavanje je započelo kada se ICP vratio na normalne vrijednosti. Kontrolnu skupinu činila su 44 pacijenta koja nisu podvrgnuta TH, a temperatura tijela je održavana na 37-38°C. Svaki pacijent ocijenjen je pomoću GOS godinu dana nakon ozljede. Dobiveni rezultati ukazuju da primjena dugotrajne, umjerene hipotermije značajno poboljšava ishod liječenja.

Gupta i sur.(2002) prospektivno su istraživali utjecaj TH na oksigenaciju mozga kod pacijenata s teškom TBI. U istraživanje su uključili 30 pacijenta (22 m i 8 ž) sa teškom TBI (GCS ≤8) kojima su putem multimodalnog senzora mjerili PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>, pH i temperaturu mozga. Hipotermija je indicirana kada je ICP bio iznad 25 mmHg unatoč primjeni standardnog protokola liječenja. Pacijenti su hlađeni do 33°C uz pomoć prekrivača s cirkulirajućim zrakom.

Rezultati su ukazali da kod temperature mozga od 35°C nema značajne promjene u vrijednostima tkivne oksigenacije mozga, CO<sub>2</sub> i pH, međutim ukoliko je temperatura ispod 35°C zabilježen je značajan pad PbtO<sub>2</sub> unatoč porastu PaO<sub>2</sub>. Također, zabilježen je porast PCO<sub>2</sub> i SvjO<sub>2</sub> i vrlo mala promjena u pH mozga i arterijske krvi. Temeljem dobivenih rezultata zaključuju TH ima najbolji neuroprotektivni učinak kod temperature od 35°C. Ispod te temperature narušena je cerebralna oksigenacija.

Liu i sur.(2006) proveli su prospektivno randomizirano, kontrolirano dvostruko slijepo istraživanje tijekom 2002-2003 godine s ciljem ispitivanja učinka selektivnog hlađenja glave kod pacijenta s teškom TBI. U istraživanje je uključeno 66 pacijenata u dobi od 19-65 godina, 42 muškaraca i 22 žene s teškom TBI (GCSS ≤8), podijeljenih u 3 grupe. U prvoj grupi kod 22 pacijenata primijenjeno je selektivno hlađenje glave i vrata, a temperatura mozga održavala se od 33-35 °C. U drugoj grupi 21 pacijenat, hlađeni su uz pomoć prekrivača, a ciljna temperatura je bila od 33-35°C. Treću, kontrolnu grupu činili su pacijenti koji nisu bili izloženi hipotermiji. Terapijska hipotermija održavana je tijekom 3 dana, a nakon toga pacijenta su se prirodnim putem, pasivno zagrijavali. Rezultati praćenja pokazali su da je srednji ICP mjeren 24,48 i 72 sata nakon ozljede bio značajno niži u skupinama s hipotermijom u odnosu na kontrolnu skupinu. Međutim, u sve tri grupe zabilježen je viši ICP nakon 48 sati od ozljede. Ishod liječenja procijenjen je nakon 2 godine putem GOS, a dobar ishod zabilježen je u 72,7% u grupi selektivnog hlađenja glave, 57,1% u grupi hlađenja čitavog tijela, a kod kontrolne grupe 34, %. Što znači da je smrtnost bila niža u grupama s TH u odnosu na kontrolnu grupu. Od komplikacija navode pneumoniju, trombocitopeniju, krvarenje iz gastrointestinalnog trakta i poremećaj funkcije bubrega. U zaključku navode da je selektivno hlađenje glave neinvazivna, lako izvediva metoda koja smanjuje ICP i može poboljšati ishod liječenja i prognozu bez komplikacija kod pacijenta s teškom TBI.

McIntyre i sur.(2003) prva je meta-analiza koja je uspoređivala ishode različitih pristupa protokolu TH. Analizirali su ukupno 12 RCT, s uključenih 1069 ispitanika, pacijenti su morali biti stariji od 16 godina i hipotermija se primjenjivala najmanje 24 sata. Globalno su pronašli značajno manju smrtnost i manju vjerojatnost lošeg neurološkog ishoda, međutim postojala je velika heterogenost među istraživanjima, stoga i rezultate treba gledati u tom kontekstu. Izdvojili su da značajno bolje prolaze pacijenti hlađeni >48 sati (manja smrtnost), na 32-33°C (bolji neurološki ishod), zagrijavani do normotermije unutar 24 sata (isto bolji neurološki ishod).

Peterson i sur.(2008) u provedenoj meta analizi kao kriterij uključivanja u studiju naveli su uvođenje hipotermije pri prijemu u bolnicu. Ispitanici uključeni u studiju bili su stariji od 14 godina. Analizirali su 13 RCT-ova, uzorak je imao 1339 pacijenata koji su ispunili kriterije. U 8 od 13 RTC studija smrtnost je bila 20% niža u grupi hipotermije u odnosu na kontrolnu grupu, a uključivanjem svih 13 RCT rezultat je ostao statistički značajan u korist hipotermije. Dobar neurološki ishod (GOS 4 ili 5) temeljen na rezultatima svih 13 RCT pokazao je statističku značajnost za grupu hipotermije. Međutim, izdvojene analize podgrupa (8 RTC) pokazale su da povezanost preživljavanja i boljeg ishoda liječenja su vjerojatniji ako hipotermija traje >48 sati. Kao neželjeni događaji zabilježene su povišena temperatura, pneumonija je bila značajnije prisutna kod hipotermije, ali ne i od artimija.

Fox i sur.(2010) u svoju meta –analizu uključili su 12 kliničkih studija (1327 ispitanika), a istraživali su utjecaj hipotermije na ishod liječenja pacijenta teškom, nepenetrantnom TBI. U 8 studija primjena hipotermija bila je usmjerena postizanju ciljnog ICP, a primjenjivala se tijekom 72 sata, a u 4 studije hipotermija se primjenjivana kroz 24-48 sati. Utvrdili su da primjena blage do umjerene hipotermije (32-35°C) dugoročno orijentirana na postizanje ciljnog ICP ima povoljne učinke.

Clifton i sur.(2001) uspoređivali su učinak hipotermije u odnosu na normotermiju kod pacijenta s teškom TBI. U istraživanje su uključili 392 pacijenta sa zatvorenim ozljedom mozga u dobi od 16-65 godina starosti, podijeljenih u dvije grupe. Hipotermija je započeta unutar 6 sati nakon ozljede, održavala se tijekom 48 sati s ciljnom temperaturom od 33°C. Kod svih pacijenta primijenjen je isti protokol liječenja. Ishod je procijenjen prema GOS. Zaključili su da primjena hipotermije koja doseže do 33°C unutar 8 sati nakon ozljede ne utječe na ishod liječenja.

Clifton i sur.(2011) proveli su randomizirano multicentrično istraživanje pod nazivom Hypothermia II, kako bi utvrdili neuroprotektivni utjecaj rane primjene blage do umjerene hipotermije na ishod liječenja. Istraživanje je provedeno u 6 centara u SAD i Kanadi, a uključeni su svi pacijenta s teškom, nepenetrantnom TBI zaprimljeni tijekom 4 godine. Dob ispitanika bila je od 16-45 godina, a dijeljeni su nasumično, u omjeru 1:1 hipotermija/normotermija. U hipotermija grupi primijenjen je protokol hlađenja u trajanju od 48 sati s ciljnom temperaturom od 33 °C, nakon čega su zagrijavani do normotermije. Prva procjena ishoda načinjena je pomoću GOS 6 mjeseci nakon ozljede, a rezultati provedenog

istraživanja nisu potvrdili primjenu hipotermije kao primarnu neuroprotektivnu metodu za liječenje teške traumatske ozljede mozga. Naime, rezultati ishoda liječenja nisu bili statistički značajni, međutim u grupi hipotermije utvrdili su više epizoda porasta ICP nego kod normotermije.

Cochrane sustavni pregled (Sydenham et al,2009) uključivao je podatke iz 23 RCT (Randomized Controlled Trials) u kojima je sudjelovalo 1614 ispitanika s traumatskim ozljedama glave. U svakom ispitivanju pacijenti su bili nasumično podijeljeni u dvije skupine – jedna skupina je ostala na normalnoj tjelesnoj temperaturi dok su ispitanici iz druge skupine hlađeni tako da im tjelesna temperatura bude najviše 35°C tijekom najmanje 12 sati. Za svaku studiju procijenjene su informacije o smrtnosti, onesposobljenosti i upalama pluća.

Autori Cochrane sustavnog pregleda utvrdili su da je manje pacijenata umrlo ili postalo krajnje onesposobljeno ako su liječeni hipotermijom, ali moguće je da se radi o slučajnom rezultatu. Također su utvrdili da su pacijenti u skupini izloženoj hlađenju imali veći rizik od upale pluća, a neki su pacijenti i umrli od upale pluća. Međutim, povećan rizik od upale pluća također je mogao biti rezultat slučajnosti. Neka od istraživanja uključenih u ovaj sustavni pregled imala su nisku metodološku kvalitetu. Niska kvaliteta istraživanja znači da takve studije imaju veću vjerojatnost preuveličavanja učinka terapije. U ovom sustavnom pregledu su studije niže kvalitete pokazale da je liječenje pothlađivanjem bilo nešto učinkovitije u smanjenju smrtnosti i oštećenjima među pacijentima s ozljedama glave. Međutim, studije visoke kvalitete nisu pokazale smanjenje smrtnosti ako su pacijenti liječeni pothlađivanjem, kao ni smanjeni rizik od upale pluća. Stoga su neki od rezultata ovog sustavnog pregleda proturječni, što je vjerojatno nastalo zbog uključivanja podataka iz studija niske kvalitete.

Autori Cochrane sustavnog pregleda zaključuju da nema dokaza da je terapijska hipotermija korisna za liječenje ozljeda glave. Većina pozitivnih i negativnih učinaka može biti posljedica slučajnosti. Stoga TH ne bi trebalo koristiti osim u propisno ustrojenim kliničkim istraživanjima kako bi se dobilo više podataka o eventualnim koristima takve terapije.

U Brain Trauma Foundation (2007) načinjena je meta-analiza o učinkovitosti profilaktičke hipotermije kod pacijenta s teškom TBI. Meta- analiza rađena je na 6 RCT (719 ispitanika). Analiza je uključivala ispitanike starije od 14 godina. U zaključku navode veću vjerojatnost dobrog neurološkog ishoda liječenja (GOS 4 i 5) među preživjelima, međutim, nisu dobili jasan nalaz o učinkovitosti TH u smanjenju smrtnosti. Također navode da preliminarni

rezultati ukazuju na statistički značajno smanjenje mortaliteta ako je ciljna temperatura održavana najmanje 48 sati. Donesena je preporuka razine III (Level III) za uvođenje profilaktičke TH u kliničku praksu liječenja teške traume mozga.

Sandesting i sur.(2014 ) u svoju meta- analizu uključili su 19 istraživanja koja su objavljena u periodu od 2000 – 2009 godine. Od 19 istraživanja, 14 je istraživalo utjecaj TH kod odraslih, a 5 kod djece. U 5 pedijatrijskih istraživanja nisu pronašli povoljnije rezultate zbog primijene hipotermije. Raznovrsni rezultati zabilježeni su u 14 istraživanja na odraslim pacijentima, od kojih 2 navode tendenciju visokog mortaliteta i lošiji neurološki ishod, 4 istraživanja su prijavila manju smrtnost, a 9 povoljan neurološki ishod zbog primijene hipotermije. Neka od istraživanja su bila niske kvalitete s malim brojem ispitanika. Dobro dizajnirana RCT istraživanja nisu pronašle poboljšanje, a rezultati nekih pokazuju loš ishod. Autori zaključuju da još uvijek nedostaje znanstvenih dokaza koji bi poduprli primjenu terapijske hipotermije kao prvog izbora liječenja kod pacijenata s teškom TBI, ali može se primjeniti kao opcija u liječenju povišenog ICP.

U tijeku je nekoliko velikih istraživanja primjene terapijske hipotermije kod traumatske ozljede mozga (Eurotherm 3235 Trial, POLAR-RCT i dr.).

Eurotherm 3235 Trial je multicentrično istraživanje sa svrhom procjene učinka hipotermije od 32-35°C na reguliranje povišenog ICP (vrijednosti  $ICP \geq 20$  mmHg) te procjenu smrtnosti i oboljenja nakon 6 mjeseci od ozljede. Ciljani broj ispitanika je 1800 s teškom TBI, podijeljenih u dvije grupe od 900 (ispitivanu i kontrolnu).

Većina istraživanja terapijske hipotermije usmjerena je poboljšanju neurološkog ishoda i smanjenju smrtnosti nakon teške TBI i reguliranju ICP-a.

Istraživanja provedena na malim uzorcima impliciraju pozitivne učinka TH na poboljšanje neurološkog ishoda i smanjenje smrtnosti. Međutim, meta-analize ne podupiru njihova stajališta i ne nalaze statistički značajne rezultate u poboljšanju ishoda liječenja TH kod traumatske ozljede mozga.

Ciljna temperatura za postizanje TH u većini istraživanja je od 33-35°C, a duljina trajanja se razlikuje od nekoliko sati do nekoliko dana. Neki od autora daju prednost dužoj primjeni TH i tu vide dobrobit, međutim još uvijek nema jedinstvenog stava.

## 10. Sestrinski postupci tijekom hipotermije

Glavni cilj zbrinjavanja pacijenta s teškom TBI usmjeren je održavanju zadovoljavajućeg cerebralnog protoka, oksigenacije i normotermije obzirom da hipotenzija, hipoksemija i hipertermija najčešće uzrokuju sekundarne ozljede mozga. Pacijenti se nakon primarne obrade smještaju u jedinicu intenzivnog liječenja neurokirurških bolesnika gdje se njihovo stanje intenzivno nadzire uz pomoć multimodalnog monitoringa.

Centar za termoregulaciju nalazi se u hipotalamusu, a tjelesna temperatura je  $36,6 \pm 0,38^{\circ}\text{C}$  kod normalne metaboličke funkcije (Zimmerman,2011). Termoreceptori nalaze se u koži, unutarnjim organima, hipotalamusu, leđnoj moždini te šalju povratnu informaciju hipotalamusu o stanju temperature periferno i u jezgri. Tjelesna toplina nastala metabolizmom distribuira se svim tkivima putem krvožilnog sustava. Vazokonstrikacija ili vazodilatacija ograničava ili povećava protok krvi kroz tijelo te na taj način regulira temperaturu i zadržava homeostazu. Kada hipotalamus na temelju povratne informacije prepozna pad tjelesne temperature na periferiji, dolazi do vazokonstrikcije i krv se usmjerava prema jezgri kako bi se zadržala toplina. Hipotermija potiče kompenzacijske mehanizme za povećanu proizvodnju topline. Hladno tijelo rezultira povećanjem mišićnog tonusa u obliku drhtanja kako bi proizvelo toplinu. To čini 2-5 puta brže nego u normalnim uvjetima što uzrokuje porast metabolizma. Stoga je važno spriječiti hipertermiju jer porast tjelesne temperature od  $1^{\circ}\text{C}$  uzrokuje porast metabolizma za 10 -13% što posljedično dovodi do cerebralne vazodilatacije, porasta ICP (Geyer et al,2013.Kumar et al.2012).

Terapijska hipotermija u liječenju teške TBI primjenjuje se u svrhu neuroprotekcije i reguliranja povišenog ICP-a. Međutim, može prouzročiti i potencijalne komplikacije koje ako se ne uklone na vrijeme mogu poništiti pozitivne učinke hipotermije (Polderman,2004). Od komplikacija se navode drhtanje, srčane aritmije, poremećaj elektrolita, acidobaznog statusa, funkcije bubrega, porast infekcija, trombocitopeniju, koagulopatiju, i dr.

Monitoring vitalnih znakova daje važne informacije o načinu na koji organizam reagira na terapijsku hipotermiju. Kontinuirano se prati EKG, invazivni arterijski tlak, ICP, CPP, SvjO<sub>2</sub>, saturacija kisika i tjelesna temperatura.

Obzirom da su pacijentii ovisni o kontroliranoj strojnoj ventilaciji, neophodno je pratiti vrijednosti PaO<sub>2</sub> (iznad 11kPa) i PaCO<sub>2</sub> (između 4,5-5 kPa).Potrebno je izbjegavati hiperkapniju jer uzrokuje vazodilataciju i porast ICP-a. Primjena učinkovite analgezije, sedacije i relaksacije je neizostavna.



Pri indukciji u hipotermiju javlja se drhtanje kao odgovor organizma na hlađenje. Zbog toga je važno na vrijeme uočiti pojavu i primijeniti propisanu terapiju. U tu svrhu intravenskim putem primjenjuje se magnezij, mišićni relaksansi, opći anestetici i opiodi. Analgetici i sedativi smanjuju bol, agitiranost, potrošnju kisika. Primjena propofola se ne preporuča kod hipotermije jer se akumulira i dovodi do hiperlipidemije.

Kontinuirani monitoring EKG omogućuje nam da na vrijeme prepoznamo poremećaj srčanog ritma i ukoliko je potrebno djelujemo terapijski. Pothlađivanje ima utjecaj na miokard i hemodinamiku. U nekih pacijenata može doći do bradikardije, poremećaja ritma i hipotenzije. Minutni volumen srca smanjuje se proporcionalno sa smanjenjem metaboličkih potreba.

Obzirom da TH dovodi do smanjenja metabolizma, potrebno je prilagoditi stroju ventilaciju kako bi izbjegao poremećaj acidobaznog statusa.

Hipotermija smanjuje intenzitet imunološke reakcije što dovodi do povećanog rizika od nozokomijalnih infekcije. Meningitis, pneumonija, infekcija rane ili sporo cijeljenje rana najčešće se vežu uz terapijsku hipotermiju. Infekcija, posebno pneumonija javlja se češće kod hipotermije koja traje duže o 48 sati (Polderman, 2004). Sukcija sekreta i oralna higijena imaju važnu ulogu u prevenciji pneumonije.

Očuvanje integriteta kože i sluznica smanjuje rizik za razvoj infekcija. To podrazumijeva redovitu higijenu tijela, perianalne regije, redovitu kontrolu ubodnih mjesta i promjenu povoja. Kako bi se infekcija otkrila na vrijeme potrebno je uzimati nadzorne mikrobiološke kulture jer nalazi leukocita i C reaktivnog proteina mogu biti lažno niski.

Enteralnu prehranu potrebno je započeti što ranije kako bi se uspostavila funkcija crijeva, međutim kalorijski unos potrebno je prilagoditi smanjenim metaboličkom potrebama i hipomotilitetu probavnog sustava. Pothlađivanje dovodi do smanjenog lučenja inzulina i inzulinske rezistencije, pa je potrebno primijeniti inzulin u terapiji hiperglikemije.

Pothlađivanje dovodi do poremećaja u funkciji bubrega (poliurija). Važno je pratiti satnu diurezu, specifičnu težinu urina i elektrolitski status.

Procjena znakova i simptoma koagulopatije treba uključivati pojavu cijanoze na okrajinama (prsti na rukama i nogama, nos, uške) zatim odgođeno kapilarno punjenje, oliguriju. Međutim, te simptome je teško pratiti zbog vazokonstrikcije na okrajinama. Također, potrebno je pažljivo pratiti znakove krvarenje iz desni, petehijalna krvarenja, ubodna mjesta i

pozitivan nalaz stolice na okultno krvarenje. Rizik za krvarenje se povećava kada tjelesna temperatura padne ispod 28°C (Zimmerman, 2011). Važno je kontrolirati parametre koagulacije prema protokolu ili potrebi.

Hipotermija značajno utječe na farmakokinetiku i farmakodinamika. Enzimi potrebni u metabolizmu većine lijekova su vrlo osjetljivi na promjene u temperaturi. Razina lijekova u plazmi je veća te je u terapiji potrebno primijeniti niže doze lijekova kako bi se postigli željeni učinci. Također, je vrlo bitno rasporediti doze kako bi se izbjeglo nakupljanje lijekova u plazmi. To se posebno odnosi na lijekove kao što su opijati, sedativi, vazoaktivni lijekovi, betablokeri, nitrati i neuromuskularni blokatori jer mogu prouzročiti depresiju respiracijske muskulature, usporiti rad srca ili dovesti do hipotenzije (Polderman & Ingeborg, 2009).

Kako bi se spriječili negativni učinci zagrijavanja, potrebno je kontrolirano i postupno povećavati tjelesnu temperature, nadzirati i kontrolirati vitalne znakove te vrijednosti elektrolita, glukoze i acidobaznog statusa.

Pozicioniranje pacijenta s teškom traumatskom ozljedom ima vrlo veliki značaj. Ukoliko dođe do kompresije ili pritiska na jugularne vene, nastaje poremećaj u odljevu venske krvi iz mozga, a to značajno utječe na porast ICP. Dokazano je da elevacija glave od 15 to 30° značajno utječe na smanjenjem ICP. Osim toga, pri pozicioniranju glave vrat mora biti slobodan, u neutralnom položaju. Također se mora obratiti pažnja da trake kojima je fiksiran endotrahealni tubus ili trahealna kanila ne opstruiraju odljev venske krvi iz mozga.

Zdravstvena njega bolesnika s teškom traumatskom ozljedom mozga izrazito je zahtjevna i kompleksna te iziskuje specifična znanja.

## **11. Prijepori i nedoumice u primjeni hipotermije u TBI**

Terapijska hipotermija kao metoda liječenja poznata je od davnina, a učinci su ovisili o indikaciji primjene. Danas se sa sigurnošću može govoriti da primjena terapijske hipotermije kod srčanog aresta ili neonatalne asfiksije ima pozitivne učinke. Pozitivni učinci pripisuju se utjecaju globalne ishemije. Međutim, teška traumatska ozljeda mozga vrlo je kompleksna ozljeda, koja se razlikuje ovisno o svakom pojedincu, a dovodi do niza različitih patofizioloških procesa koji narušavaju funkcije mozga i posljedično se odražavaju na cijeli organizam.

Istraživanja TH pokušavaju dati odgovore na nekoliko pitanja:

- kada započeti primjenu TH nakon primarne ozljede
- koja je ciljna temperatura pothlađivanja idealna, s najmanje komplikacija
- koliko vremenski treba trajati TH
- koja je metoda učinkovitija, selektivno hlađenje ili sistemsko

Rezultati pokazuju da je terapijsku hipotermiju potrebno započeti što ranije nakon ozljede primarne ozljede, međutim da li je potrebno hladiti pacijente koji su pri prijemu pothlađeni. Naime, razlog njihovog pothlađivanja je težina primarne ozljede i hlađenje bi moglo dovesti do daljnjih oštećenja.

Neki od autora zagovaraju primjenu blage (35°C) hipotermije, a drugi umjerene (32-34 ° C). Vrijeme trajanja hipotermijske intervencije također se razlikuje, od nekoliko sati do nekoliko dana. Važno je istaknuti da primjenu terapijske hipotermije treba titrirati prema vrijednostima ICP, što znači da kada se stabilizira ICP kroz najmanje 24-48 sati potrebno je pristupiti polaganom i kontroliranom zagrijavanju pacijenta do normotermije.

Iako terapijska hipotermija još uvijek nije u protokolima za sprečavanje sekundarnih ozljeda mozga, važno je u liječenju tih bolesnika održavati normotermiju i spriječiti febriliter.

## 11. Zaključak

Okosnica zbrinjavanja teške traumatske ozljede mozga temelji se na konceptu da se vrlo malo može učiniti u zbrinjavanju primarne ozljede mozga, ali se puno više može učiniti u prevenciji sekundarnih ozljeda. S tim ciljem istražuje se primjena terapijske hipotermije u liječenju teške traumatske ozljede mozga kako bi se smanjila smrtnost i poboljšali ishodi liječenja. Znanstvenici diljem svijeta pokušavaju otkriti koji od načina primjene hipotermije može biti najučinkovitiji s najmanje mogućih komplikacija. Do sada je dokazano da hipotermija pomaže u snižavanju povišenog intrakranijskog tlaka, međutim u ishodu liječenja i smanjenju smrtnosti nije dokazana statistička značajnost. Različitost rezultata između malih kliničkih istraživanja, koja su vezana uz jednu ustanovu i velikih multicentričnih istraživanja možemo tumačiti na temelju veličine i heterogenosti uzorka kao i protokola liječenja. Iskorak u primjeni terapijske hipotermije napravljen je od strane Brain Trauma Foundation (2007) koja je u smjernice uvrstila primjenu terapijske hipotermije u liječenju teške traumatske ozljede mozga (razina dokaza III). Na tom tragu trebalo bi nastaviti istraživati utjecaj terapijske hipotermije kao jedne od metoda u prevenciji sekundarnih ozljeda mozga i poboljšanju ishoda liječenja.

## 13. Zahvale

*Zahvaljujem svome mentoru, doc. dr.sc. Anti Sekuliću na nesebično pruženoj podršci i pomoći tijekom studiranja i izrade ovoga rada.*

*Zahvaljujem predstojniku, prof. dr.sc. Mladenu Periću i glavnoj sestri, Ireni Vugrek, Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje na ukazanom povjerenju i podršci tijekom studiranja.*

*Mojoj dragoj obitelji i prijateljima zahvaljujem na ljubavi, bezuvjetnoj podršci i neizmornoj vjeri u moj uspjeh.*

*Mirjana*

## 14. Literatura:

Alzagaa AG, Cerdanb M, Varon J (2006)Therapeutic hypothermia. Resuscitation 70,369-380

Andrews PJD, Sinclair LH, De Backer D (2013) Study of therapeutic hypothermia ( 32 to 35 °C) for intracranial pressure reduction after traumatic brain injury ( the Eurotherm3235 trial): outcome of pilot phase of the trial.

Brenner M, Stein DM, Hu PF, Aarabi B, Sheth K, Scalea TM (2012)Traditional systolic blood pressure targets underestimate hypotension-induced secondary brain injury..J Trauma Acute Care Surg.;72(5):1135-9.

Clifton et al. (2001) Lack of Effect of Induction of Hypothermia after Acute Brain Injury. N Engl J Med. 22;344(8):556-63.

Clifton et al. (2011)Very early hypothermia induction in patient with severe brain injury( the National Acute Brain Injury Study: hypothermia II): a randomised trial. Lancet Neurol.10(2):131-9.

Crossley S, Reid J, Andrews PJD (2014) A systemic review of therapeutic hypothermia for adult patients followig traumatic brain injury. Dostupno na: <http://ccforum.com/content/18/2/R75> (20.08.2014)

Flannery T, Buxton N( 2001) Modern management of head injuries. J.R.Coll.Surg.Edinb. (46) 150-153. Dostupno na: [http://www.rcsed.ac.uk/RCSSEBackIssues/journal/vol46\\_3/4630005.htm](http://www.rcsed.ac.uk/RCSSEBackIssues/journal/vol46_3/4630005.htm)(20.08.2014)

Fox JL,Vu EN, Doyle-Waters M, Brubacher JR, Abu-Laban R, Hu Z (2010) Prophylactic hypothermia for traumatic brain injury: a quantitative systematic review, CJEM 12(4):355-364

Geyer K, Meller K, Kulpan C, Mowery BD(2013) Traumatic Brain Injury in Children. PediatrNurs.39(6):283-289.

Gornik I, Pekić M, Gasparović V (2010) Hipotermija nakon kardijalnog aresta - premalo upotrebljavana metoda koja spašava živote, Lijec Vjesn 132:25–30

Gupta AK, Al-Rawi PG, Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ (2002) Effect of hypothermia on brain tissue oxygenation in patients with severe head injury, Br J Anaesth. 88(2):188-92

Haddad SH, Arabi YM (2012) Critical care management of severe traumatic brain injury in adults. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*.20:12

Henderson WR, Dhingra VK, Chittock DR, Fenwick JC, Ronco JJ (2003) Hypothermia in the management of traumatic brain injury. A systematic review and meta-analysis, *Intensive Care Med*. 29(10):1637-44

Hesdorffer DC, Ghaja RJ (2007)Marked Improvement in Adherence to Traumatic Brain Injury Guidelines in United States Trauma Centers. *J Trauma*.63:841-8.

Hickey JV(1986) Assessment of Neurological Signs.5:116-148. *The Clinical Practice of Neurological and Neurosurgical Nursing*. Second Edition.Philadelphia. J.B.Lippincott Company.

Hoedemaekers CW, Ezzahti M, Gerritsen A, Van der JG (2007) Comparison of cooling methods to induce and maintain normo and hypothermia in intensive care unit patients: a prospective intervention study, *Critical Care* 11:R91, doi:10.1186/cc6104

Jennett B (1976) Assessment of the severity of head injury. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 39,647-655

Jennett B. et al. (1977) Severe head injuries in three countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 40(3):291-8.

Jeremitski E, Omert L, Dunham M, Protetch J, Rodrigez A (2003) Harbingers of Poor Outcome the Day after Severe Brain Injury: Hypothermia, Hypoxia, and hypoperfusion. *J Trauma*.54(2):312-9.

Jiang JY, Xu W, Li WP, Gao GY, Bao YH, Liang YM, Luo QZ (2006) Effect of long-term mild hypothermia or short-term mild hypothermia on outcome of patients with severe traumatic brain injury, *J Cereb Blood Flow Metab*. 26(6):771-6

Karnatovskaia LV, Wartenberg K, Freeman W (2014)Therapeutic Hypothermia for Neuroprotection. *Neurohospitalist*.4(3):153-63.

Kirkness C, March K (2004) Intracranial Pressure Management.(9)249-267. Bader MK, Littlejohns LR.(2004)AANN Core Curriculum for Neuroscience Nursing.St.Louis, Missouri 63146.Elsevier Inc.

Kumar R. Singhi S, Singhi P (2012) Raised intracranial pressure (ICP): Management in emergency department. Indian Journal of Pediatrics, 79(4), 518–524.

Kutleša M. (2013) Procjena učinka terapijske hipotermije na ishod bolesnika s upalnim bolestima središnjega živčanoga. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.

Manley G, Knudson M, Marabito D, Damron S, Erickson V, Oitts L (2001) Hypotension, Hypoxia, and Head Injury. Arch Surg.136(10):1118-23

March K, Welwood J.(2004) Intracranial Pressure Concept and Cerebral Blood Flow.3:87-93. Bader MK, Littlejohns LR.(2004)AANN Core Curriculum for Neuroscience Nursing.St.Louis, Missouri 63146.Elsevier Inc.

March K, Wellwood J, Arbour R (2004) Tehnology.7:199-226. Bader MK, Littlejohns LR.(2004)AANN Core Curriculum for Neuroscience Nursing.St.Louis, Missouri 63146.Elsevier Inc.

March K, Welwood J, Lovsick DA, Kennedy Madden L, Criddle LM, Hendickson S, Micilvoy L.(2004) Craniocerebral Trauma.11:277-334. Bader MK, Littlejohns LR.(2004)AANN Core Curriculum for Neuroscience Nursing.St.Louis, Missouri 63146.Elsevier Inc.

Marion DW et al. (1997) Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. N Engl J Med.20;336(8):540-6

Mass et al. (1997) EBIC-Guidelines For Management of Severe Head Injury in Adult. Acta neurochir(Wien) 139:286-294

Maas A, Stocchetti N, Bullock R (2008) Moderate and severe traumatic brain injury in adults, Lancet Neurol 7: 728–41



McIntyre LA, Fergusson DA, Hébert PC, Moher D, Hutchison JS (2003) Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults: a systematic review, JAMA. 289(22):2992-9

McNett M (2007) A Review of the Predictive Ability of Glasgow Coma Scale Scores in Head-Injured Patients. J Neurosci Nurs. 2007;39(2):68-75.

Mrozek S, Vardon F, Geeraerts T(2012) Brain Temperature: Physiology and Pathophysiology after Brain Injury. Anesthesiol Res Pract.989487.

Nolan S (2005)Traumatic Brain injury. Crit Care Nurs Q.28(2):188-94.

Peterson K,Carson S, Carney N(2008) Hypothermia treatment for traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis, J NeuroTrauma 25(1): 62-71

Polderman KH, Herold I (2009) Therapeutic Hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: Practical considerations, side effects and cooling methods, Crit Care Med 37(3):1101-1120

Polderman KH (2008) Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. Lancet. 7;371(9628):1955-69.

RaoV, Klepstad P, Losvik OK, Solheim O (2013) Confusion with cerebral perfusion pressure in a literature review of current guidelines and survey of clinical practise. Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine.21:7

Sandestig A, Romner B, Grände PO (2014) Therapeutic Hypothermia in Children and Adults with Severe Traumatic Brain Injury, Ther Hypothermia Temp Manag. 4(1):10-20

Sadaka F, Veremakis C, Lakshmanan R, Palagiri A (2013) Hypothermia in Traumatic Brain Injury. vol.6.

Dostupno na : <http://www.intechopen.com/books/therapeutic-hypothermia-in-brain-injury>  
<http://dx.doi.org/10.5772/48819> (26.08.2014)

Schmutzhard E, Fischer M, Dietmann A, Helbok R, Broessne RG (2012) Rewarming: facts and myths from the neurological perspectives, Crit Care 16(2):A24

Shiozaki T, Sugimoto H, Taneda M, Yoshida H, Iwai A, Yoshioka T, Sugimoto T (1993) Effect of mild hypothermia on uncontrollable intracranial hypertension after severe head injury, J Neurosurg. 79(3):363-8.

Smith ER, Amin-Hanjani S(2014)Evaluation and management of elevated intracranial pressure in adult. Dostupno na: [http:// www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (20.08.2014)

Smrčka M, Vidlak M, Smrčka V, Gal R (2005)The influence of mild hypothermia on ICP, CPP and outcome in patient with primary and secondary brain injury. Acta Neurochir Supp.95:273-5.

Stiver SI, Manley GT (2008)Prehospital management of traumatic brain injury. Neurosurg Focus.25(4):E5.

Sydenham E, Roberts I, Alderson P (2009) Hypothermia for traumatic head injury, Cochrane Database of Systematic Reviews CD001048 doi:10.1002/14651858.CD001048.

Teasdale G, Jennett B (1976) Assessment and prognosis of coma after head injury, Acta Neurochir (Wien) 34(1-4):45-55

Thompson JH, Kirkness CJ, Mitchel L (2010) Hypothermia and Rapid Rewarming Is Associated With Worse Outcome Following Traumatic Brain Injury. J Trauma Nurs 17(4): 173-177

Tokutomi T, Morimoto K, Miyagi T, Yamaguchi S, Ishikawa K, Shigemori M. (2003) Optimal temperature for the management of severe traumatic brain injury: effect of hypothermia on intracranial pressure, systemic and intracranial hemodynamics, and metabolism, Neurosurgery 52(1):102-11

Tokutomi T, Miyagi T, Takeuchi Y, Karukaya T, Katsuki H, Shigemori M. (2009) Effect of 35 °C Hypothermia on Intracranial Pressure and Clinical Outcome in Patients With Severe Traumatic Brain Injury. J Trauma. 66(1):166-73.

Traumatic Brain Injury In the united states. Emergency Department Visits, Hospitalizations and Deaths 2002-2006.

Dostupno na : [www.cdc.gov/TraumaticBrainInjury](http://www.cdc.gov/TraumaticBrainInjury) (12.08.2014)

Tudor M.(2010) Neuroprotektivni učinak egzogenog pentadekapeptida BPC 157 pri eksperimentalnoj kranocerebralnoj ozljedi. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.

Urbano LA, Oddo M (2012) Therapeutic Hypothermia for Traumatic Brain Injury, Curr Neurol Neurosci Rep. 12:580–591

Vigu'e B, Ract C, Tazarourte K (2012) The First 24 Hours after Severe Head Trauma J.-L. Vincent (ed.), Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine

Dostupno na: [www.springer.com//9783642257155-c3.pdf](http://www.springer.com//9783642257155-c3.pdf) (16.08.2014)

Werner C, Engelhard K (2007) Pathophysiology of traumatic brain injury

Dostupno na : <http://bj.oxfordjournals.org/content/99/1/4.full> (16.08.2014)

Wright JE (2005) Therapeutic Hypothermia in Traumatic Brain Injury. Crit Care Nurs. 28(2):150-61.

Zimmerman AD (2011) Nursing interventions in the care of patients undergoing induced hypothermia. Dostupno na :

[http://etd.fcla.edu/CF/CFH0003836/Zimmerman\\_Angela\\_D\\_201105\\_BSN.pdf](http://etd.fcla.edu/CF/CFH0003836/Zimmerman_Angela_D_201105_BSN.pdf) (28.08.2014)

Zhao QJ, Zhang XG, Wang LX (2011) Mild hypothermia therapy reduces blood glucose and lactate and improves neurological outcomes in patients with severe traumatic brain injury. J Crit Care. 26(3):311-5.

## 15. Životopis

### OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Mirjana Meštrović

Datum rođenja: 15. svibnja 1969 godine.

Mjesto rođenja: Zagreb, Hrvatska

E mail: mmestrov@kbc-zagreb.hr

### OBRAZOVANJE

2012-2014: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Sveučilišni diplomski studij sestrinstva

2005. Zdravstveno veleučilište, Studij sestrinstva,

Zvanje: Prvostupnica sestrinstva

1984-1988: Srednja medicinska škola za medicinske sestre/tehničare Mlinarska 34, Zagreb,

Područno odjeljenje Zabok

Zvanje: medicinska sestra/ tehničar

1976-1984: Osnovna škola „ Lovro Ježek“ Marija Bistrica

### RADNO ISKUSTVO

1988 – do danas : KBC Zagreb, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno

liječenje, Odjel za anesteziologiju i intenzivno liječenje neurokirurških

bolesnika