

# Terapijska hipotermija nakon ozljede mozga

---

**Penzar, Ida**

**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:105:347783>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-01**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ida Penzar**

# **Terapijska hipotermija nakon ozljede mozga**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2014.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu njegu Kliničkog bolničkog centra Zagreb, odjel Neurokirurška intenzivna pod vodstvom doc.dr.sc. Ante Sekulića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

## POPIS KORIŠTENIH KRATICA

ATP	adenozin trifosfat
CBF	eng. cerebral blood flow, protok krvi kroz mozak
CPP	eng. cerebral perfusion pressure, tlak perfuzije mozga
CT	eng. computerized tomography, kompjuterizirana tomografija
DAI	eng. diffuse axonal injury, difuzno oštećenje aksona
EEG	elektroencefalografija
EKG	elektrokardiografija
eng.	na engleskom jeziku
ERC	European Resuscitation Council
etCO <sub>2</sub>	eng. end tidal CO <sub>2</sub> , razina ugljičnog dioksida na kraju izdaha
FiO <sub>2</sub>	eng. fraction of inspired oxygen, udio kisika u smjesi udahnutih plinova
GCS	eng. Glasgow Coma Scale / Score, zbroj na Glasgow ljestvici dubine kome
GOS	eng. Glasgow Outcome Score, zbroj na Glasgow ljestvici za ishod liječenja
GOSE	eng. Glasgow Outcome Score - Extended, proširena verzija GOS
HIE	hipoksično-ishemijska encefalopatija
ICP	eng. intracranial pressure, intrakranijski tlak
JIL	jedinica intenzivnog liječenja
MAP	eng. mean arterial pressure, srednji arterijski tlak
MKB X	Međunarodna klasifikacija bolesti, X. izdanje
MR	magnetna rezonanca
NNT	eng. number needed to treat, broj pacijenata koje treba liječiti da barem jedan od njih ima povoljan ishod
PaCO <sub>2</sub>	parcijalni arterijski tlak CO <sub>2</sub>
PbCO <sub>2</sub>	eng. partial brain CO <sub>2</sub> , parcijalni tlak CO <sub>2</sub> u mozgu
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

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD.....	1
3.1 TRAUMATSKA OZLJEDA MOZGA.....	1
3.2 TERAPIJSKA HIPOTERMIJA .....	2
4. PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI .....	3
4.1 PATOFIZIOLOGIJA TRAUMATSKE OZLJEDE MOZGA .....	3
4.1.1 PRIMARNA OZLJEDA MOZGA.....	3
4.1.2 SEKUNDARNA OZLJEDA MOZGA.....	4
4.1.3 REPARACIJA OZLJEDE .....	5
4.2 NEUROPROTEKTIVNI MEHANIZMI HIPOTERMIJE.....	5
4.2.1 MEHANIZMI U AKUTNOJ FAZI.....	6
4.2.2 MEHANIZMI U SUBAKUTNOJ FAZI .....	7
4.2.3 MEHANIZMI U FAZI TKIVNE REPARACIJE .....	8
5. METODE HLAĐENJA .....	9
5.1 SISTEMSKE HLAĐENJE .....	9
5.1.1 NEINVAZIVNO HLAĐENJE CIJELOG TIJELA .....	9
5.1.2 INVAZIVNO HLAĐENJE CIJELOG TIJELA.....	11
5.2 SELEKTIVNO HLAĐENJE GLAVE .....	11
6. TERAPIJSKI POSTUPAK.....	13
6.1 INTENZIVNA NJEGA I NADZOR BOLESNIKA S NEUROTRAUMOM.....	13
6.1.1 MULTIMODALNO NEUROMONITORIRANJE.....	14
6.2 INDUKCIJA HIPOTERMIJE .....	16
6.3 OPTIMALNA TEMPERATURA HIPOTERMIJE.....	17
6.4 TRAJANJE HIPOTERMIJE .....	18
6.5 ZAGRIJAVANJE .....	19
7. DOKAZI O UČINKOVITOSTI TH: KRITIČKA USPOREDBA META-ANALIZA.....	21
7.1 RANA ILI PRIMARNA TERAPIJSKA HIPOTERMIJA.....	23

7.2 HIPOTERMIJA ZA REDUKCIJU POVIŠENOG ICP .....	25
7.3 TEKUĆA KLINIČKA ISTRAŽIVANJA .....	26
8. SIGURNOST TERAPIJSKE HIPOTERMIJE .....	28
8.1 KOMPLIKACIJE SISTEMSKOG HLAĐENJA .....	28
8.1.1 DRHTANJE PRI INDUKCIJI .....	28
8.1.2 KARDIOVASKULARNI SUSTAV .....	29
8.1.3 RESPIRATORNI SUSTAV .....	29
8.1.4 IMUNOLOŠKI SUSTAV .....	29
8.1.5 GASTROINTESTINALNI SUSTAV .....	30
8.1.6 RAVNOTEŽA VODE I ELEKTROLITA; ACIDOBAZNI STATUS .....	30
8.1.7 HEMATOLOŠKI SUSTAV .....	31
8.1.8 FARMAKOKINETIKA I FARMAKODINAMIKA U HIPOTERMIJI .....	31
8.2 KOMPLIKACIJE SELEKTIVNOG HLAĐENJA GLAVE .....	32
9. OSTALE INDIKACIJE ZA TERAPIJSKU HIPOTERMIJU .....	34
9.1 SRČANI AREST .....	34
9.2 NEONATALNA HIPOKSIČNO-ISHEMIJSKA ENCEFALOPATIJA .....	34
9.3 CEREBROVASKULARNI INZULT .....	35
9.4 OSTALE PRIMJENE HIPOTERMIJE U ISPITIVANJU .....	36
10. ZAKLJUČAK.....	37
11. ZAHVALE.....	38
12. LITERATURA.....	39
13. ŽIVOTOPIS.....	47

## 1. SAŽETAK

### Terapijska hipotermija nakon ozljede mozga

Ida Penzar

Ovaj rad donosi pregled literature o liječenju traumatske ozljede mozga induciranom hipotermijom. Ozljede mozga važan su uzrok invalidnosti i smrti diljem svijeta, pa tako i u Hrvatskoj. Inicijalno nastala ozljeda obično se u prvim danima nakon traumatskog događaja širi i pogoršava zbog razvoja ishemije i upale. Intenzivna njega bolesnika fokusirana je na prevenciju nastanka sekundarnog neurološkog oštećenja.

Hipotermija se već standardno koristi kao sredstvo neuroprotekcije nakon srčanog aresta i u neonatalnoj hipoksično-ishemijskoj encefalopatiji, a njen učinak na ishod traumatske ozljede mozga istražuje se u kliničkim ispitivanjima. Kritički su uspoređene dosadašnje meta-analize kliničkih pokusa: brojne su naznake o mogućoj koristi pothlađivanja, ali rezultati velikim dijelom potječu iz manjih ili metodološki slabijih istraživanja. Poznato je da hipotermija pomaže snižavanju intrakranijalnog tlaka, ali nema jasnih dokaza o poboljšanom preživljenju ili boljem neurološkom ishodu hipotermičnih pacijenata.

Izazov predstavlja otkrivanje optimalne kombinacije ciljne temperature, trajanja hipotermije i brzine zagrijavanja. Dosadašnja iskustva upućuju da blago do umjereno snižene temperature (32-35°C), duže trajanje postupka (>48h) i sporije zagrijavanje, po mogućnosti titrirano da bi se održale fiziološke vrijednosti intrakranijalnog tlaka, vjerojatno donose najviše koristi. Za takvo 'prilagođavanje doze' hipotermije najpogodnije su metode hlađenja s aktivnom regulacijom temperature. Pobrojane su razne aktivne i pasivne metode hlađenja cijeloga tijela i selektivnog hlađenja glave. Moguće komplikacije postupka uključuju pneumoniju i druge infekcije, poremećaje koagulacije i hipovolemiju.

ključne riječi: ozljede mozga; intenzivna njega; inducirana hipotermija.

## 2. ABSTRACT

### Therapeutic hypothermia after brain injury

Ida Penzar

This article reviews the literature on induced hypothermia in the treatment of traumatic brain injury. Brain injuries are a major cause of death and disability worldwide, Croatia included. The initial lesion usually progresses due to ischaemia and inflammation in the early days following the traumatic event. Critical care of patients is focused on the prevention of secondary neurological injury.

Hypothermia has become a standard method of neuroprotection after cardiac arrest and in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy, while its effect on the outcome of traumatic brain injury is currently under clinical investigation. Present meta-analyses of clinical trials are critically appraised: there is reason to believe in the benefits of hypothermia; however, a substantial number of results come from studies of small size and lower methodological quality. Hypothermia has been shown to reduce intracranial pressure; however, there is no clear evidence of reduced mortality or improved neurological outcome among hypothermic patients.

The challenge remains to find the optimal combination of target temperature, duration of hypothermia and rate of rewarming. Present experience suggests that mildly to moderately reduced temperatures (32-35°C), longer duration of the procedure and slow rewarming, preferably titrated to maintain physiologic values of intracranial pressure, likely bring most benefit. Active temperature control methods are the best way to achieve this 'dose-adjustment' of hypothermia. The article lists various active and passive cooling methods, both for systemic cooling and selective head cooling. Possible complications of hypothermia include pneumonia and other infections, coagulation disorders, and hypovolemia.

key words: brain injuries, critical care, induced hypothermia.



### 3. UVOD

#### 3.1 TRAUMATSKA OZLJEDA MOZGA

Traumatska ozljeda mozga je stanje koje nastaje nakon složenog djelovanja mehaničke sile na mozak. U svijetu čini veliki javnozdravstveni problem. Procjenjuje se da u Europskoj uniji stopa incidencije hospitalizacije i vanbolničke smrtnosti za traumatsku ozljedu mozga iznosi 235/100 000 stanovnika. Iako je među tim ozljedama oko 20 puta više lakih ozljeda no teških, smrtnost među bolesnicima s teškom traumom (eng. case fatality rate) iznosi 11%. (Tagliaferri et al. 2006) Oporavak među preživjelim nakon teške ozljede relativno je slab. Ti ljudi gube radnu sposobnost, ne mogu se obrazovati zbog gubitka memorije, emocionalna disfunkcija čini ih nesposobnima osnivati ili održati obitelj, a nerijetko ostaju fizički ovisni o pomoći drugih. Blaže ozljede ne dovode do smrti, ali bolesnik isto može trpiti trajne neurološke ili psihološke posljedice. (Hyder et al. 2007)

I u Hrvatskoj traume mozga predstavljaju ozbiljan javnozdravstveni problem. Sustavno praćenje ovog problema doduše ne postoji, ali indikativno je da intrakranijske ozljede (MKB X šifra S06) zauzimaju 4. ili 5. mjesto među bolnički liječenim ozljedama barem posljednjih 5 godina. (Tomić et al, 2010-2014) Hrvatski pacijenti s ozljedom mozga tipično su muškarci, srednje životne dobi, po zanimanju najčešće fizički radnici ili studenti, stradali u prometu ili pri padu s manje visine. (Mauritz et al. 2008)

Težinu moždane ozljede prepoznaje se prema cerebralnoj disfunkciji mozga koju izaziva, a u trenutku traume najjednostavnije je to procijeniti po stupnju promjena Glasgow Coma Scale / Score (GCS) (Teasdale & Jennett, 1976). To je brza, ali informativna ljestvica poremećaja svijesti, koja istovremeno prati stupnjevite promjene triju promjenjivih veličina: pokrete očiju (E: eye movement), motorički odgovor (M: motor response) i verbalni odgovor (V: verbal response). Rezultat se izražava ili podijeljen na pojedine domene (minimalno E1,M1,V1, maksimalno E4,M6,V5) ili kao suma postignutih bodova (minimalno 3, maksimalno 15). Laka je ozljeda mozga ona s GCS ocjenom 13-15, umjerena s ocjenom 9-12 i teška s ocjenom 3-8.

Neurološki poremećaji koji zaostaju brojni su i raznovrsni. Najčešća ljestvica za klasifikaciju neurološkog ishoda, Glasgow Outcome Scale (GOS), grupira simptome neurološkog invaliditeta na pet kategorija: 1 - smrt, 2 - vegetativno stanje, 3 - teški invaliditet, 4 - umjereni i 5 - laki invaliditet. Proširena verzija (GOSE, GOS Extended) u gornje tri kategorije prepoznaje tri dodatna stupnja težine. (Jennett, 2005)

### 3.2 TERAPIJSKA HIPOTERMIJA

Ideja o neuroprotekciji hipotermijom nakon traumatske ozljede mozga danas uglavnom proizlazi iz analogije s terapijskim učincima hipotermije u srčanom arestu, neonatalnoj hipoksično-ishemijskoj encefalopatiji i nakon utapanja u hladnoj vodi, dakle u uvjetima globalne hipoksije mozga.

No, korijeni korištenja hipotermije za cerebralnu traumu sežu još u vremena kada povezanost patofizioloških mehanizama s ovim stanjima nije bila prepoznata. U XIX. stoljeću njujorški kirurg Charles Phelps zagovarao je liječenje strijelne rane glave ledenom kapom jer je primjetio da smanjuje edem mozga. Kanadski liječnik Oliver Vaughn početkom XX. stoljeća preporučao je liječenje fraktura lubanje ispiranjem rane slanom otopinom, nakon čega bi pacijent dobio ledenu kapu i mirovao u krevetu nekoliko tjedana, dobivajući morfij po potrebi za bolove. Opravdanje za uporabu leda najvjerojatnije je isto bilo smanjenje oticanja. 1960.-ih istraživale su se razne metode hlađenja glave u Njemačkoj i Rusiji za korištenje u srčanom arestu, teškoj traumi mozga, epilepsiji i psihijatrijskim bolestima. (Harris et al, 2012) Laboratorijska istraživanja mehanizama kojim hipotermija djeluje na ozljede mozga provodila su se uglavnom 1980.-ih, a prave kliničke studije za terapijsku hipotermiju (TH) u teškoj ozljedi mozga započinju sredinom 1990-ih godina. (Luscombe & Andrzejewski, 2006)

TH za ozljedu mozga danas je kontroverzna metoda jer nema jasnih dokaza o njezinoj dobrobiti. Ne postoji konsenzus o optimalnom postupku pothlađivanja, a velika raznolikost i uglavnom mali opsezi kliničkih istraživanja otežavaju izvlačenje jednostavnih zaključaka. Ovaj rad nastoji dati pregled postojećih saznanja.

## 4. PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI

### 4.1 PATOFIZIOLOGIJA TRAUMATSKE OZLJEDE MOZGA

Neurotrauma se razvija u dvije faze. Fizička sila koja uzrokuje oštećenje i njezine neposredne posljedice u neurokraniju dovode do primarne ozljede. Definitivni opseg najčešće je veći, a određuje ga evolucija ozljede zbog ishemije i pratećih poremećaja kroz period od nekoliko dana. Terapijskim intervencijama u jedinici intenzivne njege pokušava se minimalizirati razvoj sekundarne ozljede.

#### 4.1.1 PRIMARNA OZLJEDA MOZGA

Vanjska sila koja traumatizira mozak djeluje ili izravnim udarcem u glavu, akceleracijsko-deceleracijskim promjenama smjera kretanja, penetrirajućim stranim tijelom ili blastnim valovima nakon eksplozije. (Maas et al. 2008)

Na makroskopskoj razini mogu se uočiti kontuzije, laceracije, hematomi i edem.

Kod kontaktnog udarca u glavu, lubanja apsorbira većinu sile. Parenhimsku ozljedu uzrokuje sraz mozga s lubanjskim kostima na strani udarca (coup) i na suprotnoj strani (contrecoup). Događa se naglo istežanje i skupljanje tkiva te naprežanje vaskulature, a posljedice su krvarenja, stanična disfunkcija ili propadanje i edem. Takvu ozljedu zovemo kontuzijom. Kontuzija može nastati i bez vanjskog udarca, srazom mozga s neravninama na unutarnjoj površini neurokranija (polus temporalnog režnja).

Laceracije mozga nastaju nakon penetracije lubanje, bilo stranim tijelom, bilo koštanim fragmentom oslobođenim u prijelomu. Kod laceracije, oštećenje parenhima događa se linearno, a osim krvarenja, edema i stanične ozljede, prisutno je makroskopsko ili mikroskopsko deranje tkiva.

Hematomi se prema intrakranijskom odjeljku u kojem nastaju dijele na intraparenhimske, epiduralne, subduralne i subarahnoidalne. Opasni su zbog kompresije koju vrše na moždano tkivo. (Frosch 2007.)

Na mikroskopskoj razini uočavaju se manja područja deranja bijele tvari i pucanje kapilara s mikrohemoragijom. Mnogostruke male rupture u bijeloj tvari čine difuzno oštećenje aksona (eng. diffuse axonal injury, DAI). Njih uzrokuje kutna akceleracija i nastale razlike u brzini kretanja između relativno fiksiranog moždanog debla i mnogo mobilnijih hemisfera. Takvo istežanje i bez kontaktnog udarca može biti dovoljno da prouzroči aksonalnu ozljedu i mala

krvarenja. Iako je pogođena bijela tvar cijeloga mozga, najjače oštećenje obično se nađe uz lateralne komore i u moždanom deblu. Pacijenti s DAI padaju u duboku komu i imaju lošu prognozu.

Prepoznato je i nekoliko obrazaca stanične disfunkcije koji nastaju u ranom periodu neurotraume: nastanak mikropora u membrani, povećana propusnost ionskih kanala i konformacijske promjene staničnih proteina. Promjene koje izazivaju ne moraju biti vidljive konvencionalnim metodama dijagnostike ili patohistologije, a pretpostavlja se da su podloga nastanka potresa mozga (komocije) - blaže, reverzibilne disfunkcije mozga bez jasnog patološkog supstrata. Radi se o prolaznom gubitku svijesti s gubitkom, amnezijom za traumatski događaj nakon buđenja i eventualnom mučninom.

Odnedavno se u neurotraumi izdvaja posebni entitet blastnih ozljeda. Njih prati difuzni rani moždani edem, subarahnoidalna krvarenja i vazospazam, ali mehanizmi razvoja ozljede nisu još razjašnjeni. (Maas et al, 2008)

#### 4.1.2 SEKUNDARNA OZLJEDA MOZGA

Zajednički su uzroci sekundarno nastalih oštećenja ishemija i upalni odgovor. Ozljeda raste u prostor penumbre gdje je inicijalno oštećenje bilo manje. Prepoznat je jedan dio molekularnih mehanizama koji su na snazi.

Kompresivno djelovanje primarne lezije jednim dijelom pridonosi ishemiji u svojoj neposrednoj blizini. Intrakranijalni protok također je smanjen, no nije jasno je li to posljedica metaboličke depresije koju mozak razvija ili je vazospazam zbog nekog poremećaja autoregulacije primarni događaj koji dovodi do ishemije parenhima.

Zbog ishemije i energetske deficita membranski enzimi za ponovnu pohranu ekscitatornih neurotransmitera ne mogu posve očistiti sinaptički prostor. Glutamat se nakuplja i pojačano stimulira postsinaptički neuron. Dodatno se pojačava protok iona kroz membranske kanale, mijenjajući osmotski tlak citoplazme, što doprinosi razvoju intracelularnog edema. Nereguliran utok kalcija u stanicu aktivira kaskadu aktivacije kaspaza koja vodi do apoptoze. Ta se pojava zove ekscitotoksičnost.

Mitohondrijska disfunkcija u hipoksičnim uvjetima remeti regulaciju energetske potrošnje i smanjuje se iskorištenje onog kisika koji do stanice dolazi. Skretanje prema anaerobnom metabolizmu događa se u većem razmjeru nego što bi se očekivao, a količina ATPa brzo opada. Otvaranje pora na mitohondrijalnoj membrani i oslobađanje citokroma c u citoplazmu potiče kaskadu apoptoze. (Maas et al, 2008)

Reaktivni metaboliti kisika oslobađaju se iz upalnih stanica, a stvaraju se i u oštećenim mitohondrijima neurona i glija nakon reperfuzije. Oksidiraju membranske lipide, stanične proteine i DNA te dovode do nekroze, stimulacije upalne reakcije, a daljnjim oštećenjem mitohondrija mogu trigerirati i apoptozu. (Liu & Yenari, 2007)

Upalni odgovor započinje u prvim satima nakon traume oslobađanjem proinflammatoryh citokina iz mikroglia i astrocita, a svoj vrhunac dostiže nekoliko dana kasnije. Pojačava se propusnost hematoencefalne barijere, naviru polimorfonukleari i komplement. Upala pomaže očistiti leziju od ostataka propalog tkiva, ali ima i razornu komponentu koja pogoršava ozljedu. Komplement može posredovati u staničnom umiranju, a ulazak tekućine u intersticij vodi do vazogenog edema. Međutim, vjeruje se da upalna kaskada potakne i kasnije reparatorne procese. (Maas et al, 2008)

Nabrojani mehanizmi djeluju u lokaliziranim i u difuznim ozljedama. Akutno, u prvim minutama i satima od inicijalne traume događaju se ishemija, ekscitotoksičnost i kaskade stanične smrti, a subakutno (prvi dani, do kraja prvog tjedna) se primjećuje razvoj edema i upalnog odgovora. (Urbano & Oddo, 2012) Primjećeno je da i DAI, koji se prije smatrao samo mehaničkom rupturom aksona, može imati bolju ili lošiju prognozu, ovisno o stupnju njege koju je pacijent imao u razdoblju nastanka sekundarnih oštećenja. (Maas et al, 2008)

#### 4.1.3 REPARACIJA OZLJEDE

Da bi tkivo ozdravilo, potrebno je umnožavanje glija stanica, uspostavljanje kontinuiteta ili novo izrastanje oštećenih aksona i stvaranje novih sinapsi. Reparacija se događa tjednima i mjesecima nakon traume. (Urbano & Oddo, 2012) Neuroplastičnost mladog mozga je veća. Neke funkcije znaju se povratiti tek godinama kasnije, ali kod većine bolesnika, gruba stabilizacija neurološkog stanja i plato dosegnutih sposobnosti vide se šest mjeseci od traumatskog događaja. (Jennett, 2005)

#### 4.2 NEUROPROTEKTIVNI MEHANIZMI HIPOTERMIJE

U terapijskom smislu, čini se da najviše smisla ima pothlađivanje tijela do temperature od 33°C; vjerojatno je dovoljno i do 35°C. Mnogi blagotvorni učinci hipotermije na mozak i na tim se temperaturama primjećuju u svim etapama razvoja ozljede. Pothlađivanje može započeti rano (minutama i u prvim satima od događaja), odmah po dolasku u bolnicu ili još pri transportu bolesnika, ili kasno (obično se >6 sati odgode više ne smatra ranom primjenom). (Urbano & Oddo, 2012) Vremenski okvir nije najbolji način za klasifikaciju TH;

bolje je možda intervencije dijeliti prema očekivanom učinku. Rana ili profilaktička hipotermija bi trebala djelovati na sve patološke procese, kao globalna neuroprotekcija, ali indukciju je moguće započeti i kasnije, odn. nakon razvoja intrakranijske hipertenzije, da bi se intrakranijalni tlak (ICP) smanjio.

**Tablica 1.** Pregled neuroprotektivnih mehanizama hipotermije tijekom razvoja sekundarne ozljede mozga i u inicijalnoj fazi oporavka. Prema: Urbano & Oddo (2012)

Rana / akuta faza (minute, rani sati)	Kasna / subakutna faza (24 sata – 7 dana)	Faza reparacije (tjedni)
smanjena energetska potrošnja i iskorištenje kisika	smanjenje propusnosti hematoencefalne barijere	olakšana sinaptogeneza, gliogeneza i angiogeneza
inhibicija nereguliranog utoka Ca <sup>2+</sup> u stanice	redukcija edema	
inhibicija ekscitotoksičnosti	inhibicija upale	
inhibicija apoptoze	ublažavanje disfunkcije mikrocirkulacije	
inhibicija ekspresije ranih upalnih gena	smanjenje hiperemije	
	antikoagulantni učinak	
	inhibicija epileptiformne aktivnosti	

#### 4.2.1 MEHANIZMI U AKUTNOJ FAZI

U ovo vrijeme pojavljuje se ishemija, ekscitotoksičnost i kaskade stanične smrti.

Zbog ishemije brzo može doći do iscrpljivanja zaliha energije u neuronima i glijama. No, pothlađivanjem pada metabolička aktivnost stanice i to otprilike 6% za svaki 1°C spuštanja temperature, što je mjereno brzinama staničnog iskorištenja kisika i glukoze. Sinteza ATPa usporena je nešto manje nego njegova potrošnja u drugim metaboličkim reakcijama, a slično vrijedi i za fosfokreatinin, tako da se prevenira ili ublažava nedostatak energetskih zaliha. Smanjena razgradnja glukoze vodi i do manjeg nakupljanja laktata. (Erecinska et al, 2003)

Neuron koji je iscrpio svoje energetske zalihe ne može ukloniti glutamat iz sinaptičkog prostora i produljuje se stimulacija postsinaptičkog neurona. Prolongiran je utok kalcija i njegova visoka citoplazmatska koncentracija potiče apoptotsku kaskadu. Osim što popravkom energetskog stanja neurona smanjuje nereguliran utok kalcija, hipotermija usporava kaskadu aktivacije kaspaza i priječi oslobađanje citokroma c iz mitohondrija. Na nižim temperaturama, povišena je i ekspresija antiapoptotskih proteina Bcl-2. Usporeno je stvaranje reaktivnih metabolita kisika nakon reperfuzije i reakcije oksidativnog stresa koje oni uzrokuju. (Liu & Yenari, 2007)

U hipotermijskim uvjetima drugačije je modulirana ekspresija gena staničnog odgovora na stres. Primjerice, snižena je ekspresija proapoptotskog BAX gena, a povišena ekspresija antiapoptotskog Bcl-2 nego u normotermičnim ili hipertermičnim uvjetima. (Urbano & Oddo, 2012)

#### 4.2.2 MEHANIZMI U SUBAKUTNOJ FAZI

Od kraja prvog dana do kraja prvog tjedna razvija se edem – vazogeni zbog povećane propusnosti hematoencefalne barijere i citotoksični zbog disfunkcije pogođenih stanica. Upalni procesi dostižu svoj vrhunac. Ozbiljnu neurotraumu od ovog perioda na dalje mogu pratiti i epileptički napadi.

Pothlađivanjem se može postići signifikantna redukcija intrakranijskog tlaka zbog redukcije moždanog edema. Očuvanjem endotelnih stanica i smirivanjem aktivnosti ekstracelularnih proteaza stabilizira se hematoencefalna barijera, tako da je ublažen vazogeni edem. Citotoksični se edem razvija u manjoj mjeri zbog stabilizacije staničnih membrana i prevencije oksidativnog stresa koji inače nastaje nakon reperfuzije. (Urbano & Oddo, 2012) Djeluje li pothlađivanje na globalnu cerebralnu cirkulaciju, nije sasvim jasno, jer postoje oprečna izvješća iz kliničkih istraživanja. Ako se u hipotermiji cerebralni protok zaista smanjuje, što bi bilo u skladu s reduciranim metaboličkim potrebama, to bi doprinosilo redukciji ICP. (Schreckinger & Marion, 2009)

Od upalnih procesa, smanjena je infiltracija lezije neutrofilima i suprimirana aktivacija mikroglija. Signalni put transkripcijskog faktora NFκB glavni je mehanizam u ekspresiji proinflammatoryh gena za adhezijske molekule, citokine i kemokine. Hipotermija usporava, tj. smanjuje aktivaciju NFκB i njegovu translokaciju iz citoplazme u jezgru. (Han et al, 2007) Za mikroglije, to znači smanjeno izlučivanje signalnih molekula i depresiju njihove aktivnosti u upalnoj reakciji. Infiltraciju neutrofila priječi smanjena ekspresija adhezijskih molekula na vaskularnom endotelu. Osim toga, ranije nabrojani mehanizmi kojima hipotermija sprečava obilnu tkivnu nekrozu dovode posredno do slabijeg podražaja za razvoj upale. (Liu & Yenari, 2007)

Smirena je ukupna moždana aktivnost te manje dolazi do epileptičnih napada. Utjecaj na posttraumatsku epilepsiju do sada je pokazan samo u laboratorijskim istraživanjima (Atkins et al, 2010; D'Ambrosio et al, 2013), a kod ljudi je djelovanje hipotermije proučavano u drugim formama epilepsije. (Guillams et al, 2013)

#### 4.2.3 MEHANIZMI U FAZI TKIVNE REPARACIJE

Potraje li hipotermija nakon isteka prvog tjedna od nastanka ozljede, može pomoći u inicijalnom cijeljenju tkiva. U uvjetima snižene temperature mogu biti olakšani reparatorni procesi kao što su sinaptogeneza, gliogeneza i angiogeneza. (Urbano & Oddo, 2012)



## 5. METODE HLAĐENJA

Hipotermična intervencija sastoji se od indukcije hipotermije, održavanja ciljane temperature kroz određeni period i zagrijavanja do normotermije. Indukciju se obično provodi nekom od brzih metoda, a održavanje metodom koja jamči stabilnu temperaturu s relativno nezahvatljivim nadzorom bolesnika. Zagrijavanje se provodi postupnim, kontroliranim prekidanjem hlađenja. Uređaji kojima je moguće modulirati odvođenje topline korisni su za sve faze intervencije. Na njih se mogu priključiti termometri koji šalju povratnu informaciju o temperaturi tijela tako da rade polu-automatizirano. Sistemsko hlađenje cijelo tijelo podvrgava hipotermiji, ali postoje i naprave za selektivno hlađenje glave (Harris et al. predlažu naziv selektivno hlađenje *mozga* da bi se naglasila primarna svrha intervencije). Metode indukcije mogu se podijeliti i na invazivne/unutarnje i neinvazivne/vanjske.

Hipotermija se provodi u bolesnika s teškom ozljedom mozga. Iako je bolesnik je obično bez svijesti, na početku hipotermije mora se omogućiti dodatna sedacija i relaksacija da bi se smanjio stres izazvan pothlađivanjem.

### 5.1 SISTEMSKO HLAĐENJE

#### 5.1.1 NEINVAZIVNO HLAĐENJE CIJELOG TIJELA

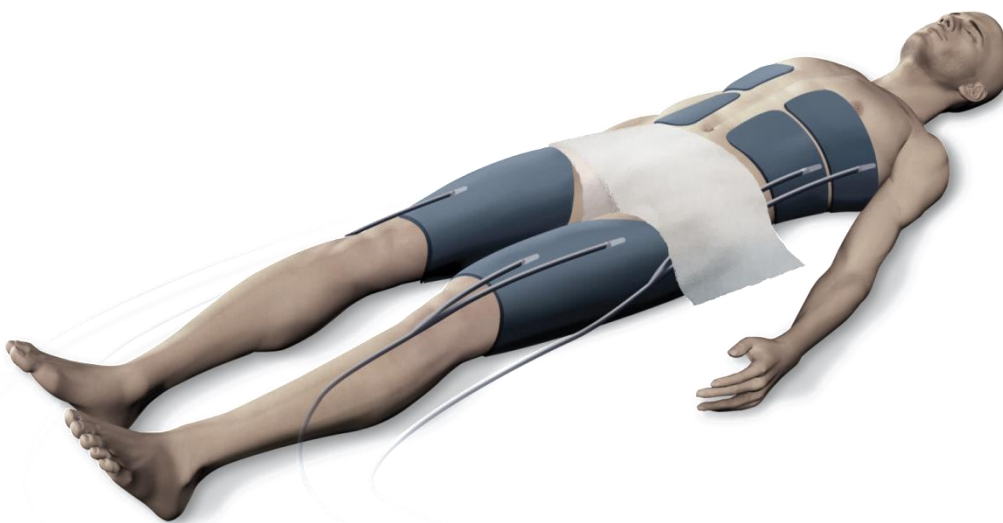
Prva metoda kojom se inducirala hipotermija bilo je uranjanje cijelog tijela u hladnu vodu. Taj postupak ne omogućava adekvatnu kontrolu temperature, a i nepraktičan je za korištenje u jedinicama intenzivne njege, posebno u politraumatiziranih bolesnika s otvorenim ranama, stoga se u kliničkoj praksi ne koristi.

Primjena ledenih obloga na mjestima gdje su velike krvne žile blizu bolesnikove kože (oko vrata, u području aksile i prepona) vrlo je jednostavna i široko dostupna metoda. Nedostaci su nepotpuno prijanjanje obloga (vrećice s ledom ili termobriketima) uz tjelesnu površinu i termoizolacijsko djelovanje sloja otopljene vode koji se s vremenom stvara u vrećici (Gornik et al, 2010), tako da je ovaj pristup manje učinkovit za indukciju nego posebno dizajnirane naprave za hlađenje. (Hoedemaekers et al, 2007) Konvencionalni hladnjaci hlade do  $-20^{\circ}\text{C}$ , temperatura na kojoj mogu lako nastati ozeblina, te produljeni kontakt ovih obloga s kožom nije preporučljiv (nisu dobri za održavanje temperature).

Hladni oblozi punjeni gelom osmišljeni su da bi se ispravili nedostaci običnih ledenih obloga. Oblik obloga prilagodljiv je tijelu, a premazani su i tankim slojem termovodljivog ljepila koji omogućava optimalno prijanjanje. Hladnjaci dizajnirani za ove obloge hlade do  $-9^{\circ}\text{C}$ , što je

temperatura pri kojoj ozeblina nastaju rijetko. Toplina taljenja gela je velika pa odvede znatnu količinu toplinske energije. Oblozi su i električno vodljivi da bi se kroz njih mogla izvršiti defibrilacija. Za sada se proizvode samo za jednokratnu upotrebu te su relativno skupi. (Gornik et al, 2007) Centri koji ih koriste, nakon indukcije prelaze na drugu metodu za održavanje hipotermije. (Hoedemaekers et al, 2007)

Postoje pokrivači za pothlađivanje, građeni od dvoslojnog vodonepropusnog materijala. Između slojeva struji ohlađeni zrak ili tekućina te odvodi toplinu konvekcijom. Temperaturu fluida moguće je modificirati da bi se dobro kontrolirala tjelesna temperatura. Dobri su za hlađenje, održavanje temperature i za kontrolirano zagrijavanje. Nedostaci su im visoka cijena i zahtjevno rukovanje. (Gornik et al, 2010) Bolesnika se može prekriti jednim pokrivačem ili okružiti s više njih (preko i ispod tijela te ispod glave). (Hoedemaekers et al, 2007) Stoga su konstruirani i multipli manji oblozi i ergonomični kombinezoni na vrlo sličnom principu. Ova je metoda jedna od najčešće korištenih za bolesnike s ozljedom mozga. (Sandestig et al, 2014)



**Slika 1** Aktivne metode za kontrolu temperature mogu se koristiti u svim stadijima hipotermije – indukciji, održavanju i zagrijavanju. Mogu biti invazivne i neinvazivne. Invazivne metode aktivnog hlađenja uključuju intravaskularne katetere, a neinvazivne metode razne pokrivače, kombinezone i obloge perfundirane hladnom tekućinom ili plinom. Prikazani su ArcticGel™ Pads (oblozi), koji se trenutno koriste za hipotermiju nakon srčanog zastoja. Izvor: Medivance, C.R.Bard, Inc. (2013) © 2012 C.R.Bard, Inc. Korišteno uz dopuštenje. Bard je registrirani zaštitni znak C.R.Bard, Inc.

### 5.1.2 INVAZIVNO HLAĐENJE CIJELOG TIJELA

Infuzijske otopine (npr. Ringerov laktat, 0.9% otopina NaCl) ohlađene na +4°C primjenjuju se putem centralnog venskog katetera. Daju se veliki volumeni brzom infuzijom (oko 2,0L; 30 ml/kg tjelesne težine). Prikladno je za uvođenje u hipotermiju, ali za održavanje treba koristiti druge metode. Kao i pri svakoj infuziji, treba obraćati pozornost na to kako tijelo tolerira dodani volumen. (Gornik et al, 2010) Ova se metoda može koristiti i u vanbolničkim uvjetima, za što se razvijaju automatizirani uređaji koji tekućinu dostavljaju pod konstantnim tlakom. (Jin et al, 2014)

Lavaže tjelesnih tekućina hladnim otopinama učinkovite su u indukciji hipotermije. Primjenjuju se u peritonealnoj šupljini, u želucu, kao rektalne klizme i kao lavaža sinusa. Moguć su put unosa infekcije pa ih je bolje koristiti kao dopunsku metodu, primjerice kod pretilih pacijenata.

Konstruirani su endovaskularni kateteri za pothlađivanje. Postavljaju se perkutano u velike vene (femoralnu, jugularnu, potključnu). Imaju tri lumena kroz koje cirkulira tekućina (fiziološka otopina) čiju temperaturu kontrolira vanjski uređaj. Odvode toplinu iz venske krvi koja zatim hladi cijelo tijelo. (Gornik et al, 2010) Zahvaljujući mogućnosti modifikacije temperature cirkulirajuće tekućine, učinkovito uvode u hipotermiju, održavaju ju i dopuštaju kontrolirano zagrijavanje te su možda najpouzdaniji uređaj za hipotermičnu intervenciju. (Hoedemaekers et al, 2007) Mogu se koristiti isključivo u bolnici i osoblje koje njima rukuje mora biti adekvatno educirano. Endovaskularni su kateteri među najčešće ispitivanim metodama za TH nakon traume mozga. (Sandestig et al, 2014)

Uređaj za izvantjelesnu cirkulaciju također može kontrolirati temperaturu krvi. Za terapijsku hipotermiju opravdan je jedino u pacijenata koji su na njega priključeni iz drugih razloga. (Gornik et al, 2010)

### 5.2 SELEKTIVNO HLAĐENJE GLAVE

Hlađenje glave da bi se reducirala temperatura mozga ozbiljno se razmatra za vanbolničku indukciju hipotermije nakon zastoja srca. Koristi se u pedijatriji za posljedice perinatalne asfiksije, gdje je možda podjednako učinkovito kao i hlađenje tijela. Za traumu mozga selektivno je hlađenje atraktivna ideja jer bi se hipotermija primjenila samo na mjestu gdje je potrebna, a možda bi se reducirala pojava sistemnih komplikacija. (Ta pretpostavka, doduše, nije dokazana.) Može se postići odvođenjem topline potpuno neinvazivno, preko površine

lubanje, i djelomično invazivno, odvođenjem topline iz gornjih dišnih puteva. Rjeđi pristup je hlađenje vrata, tj. krvi u karotidnim arterijama. (Harris et al, 2012)

Najjednostavnija je primjena obloga s ledom na površinu glave ili vrata. Ako je hlađenje usmjereno primarno na mozak, posebno je učinkovito hladni oblog prisloniti uz glavu na mjestu gdje je ranije učinjena kraniotomija. Za bolji kontakt konstruiraju se posebne kape ili kapuljače. Iz ranije nabrojanih razloga, bolja alternativa ledu je posebni gel koji pri prelasku iz krutog u tekuće stanje preuzima veću količinu topline nego voda. Takve naprave već postoje na tržištu za vanbolničku indukciju hipotermije mozga u srčanom arestu. Vrijedi spomenuti hladne obloge krojene za aplikaciju na vrat, s idejom da ohlađena krv putem karotida odlazi i snižava temperaturu mozga. Neki se mogu koristiti za inicijalno vanbolničko snižavanje temperature pacijenata s moždanim udarom, ali nisu se pokazali uspješnim u postizanju cerebralne hipotermije.

Koncept hlađenja konvekcijom s vanjske strane glave za sad se pokazao umjereno učinkovit ako se hladni fluid zadržava u odjeljku oko glave, no montaža takvih uređaja može biti komplicirana, što ih ograničava na primjenu u bolnici i generalno smanjuje njihovu privlačnost. Primjerice, kaciga zabrtvljena oko glave unutar koje je hladna voda oplahivala neurokranij pokazala se uspješnom u redukciji temperature mozga. Može se pokušati strujom ambijentnog zraka na sobnoj temperaturi, samostalno ili u kombinaciji s drugim metodama. Takav pristup, međutim, može samo pomoći u snižavanju prekomjerne temperature, ali nije učinkovit za pothlađivanje. (Harris et al, 2012) U jednoj je pilot-studiji isprobavana najlonska kapuljača preko glave i vrata kroz čije je slojeve strujao hlađeni zrak, u malim mlazovima usmjeravan i prema koži; MR spektroskopija je pokazala željeni pad temperature u dubokim slojevima mozga. (Harris et al, 2008)

Iz gornjih dišnih puteva toplina se može odvoditi konvekcijom (strujanjem hladnog plina) i kondukcijom (insercijom hladnih balona). Hladni plin ili aerosol treba strujati kroz nosnu šupljinu (unilateralno ili bilateralno) i izlaziti na usta. Komercijalno je dostupan uređaj za hlađenje s dva roga koji se umeću u nosnice i hlade aerosolom perfluorokarbonske u kisiku; indiciran je prvenstveno u vanbolničkom zbrinjavanju zastoja srca. Konduktivne metode uključuju nazalne i faringealne balone koji su perfundirani ohlađenom tekućinom (obično 0.9% otopina NaCl). Nazalni baloni hlade mozak kroz bazu lubanje, a faringealni balon hladi karotidnu krv. (Harris et al, 2012)

## 6. TERAPIJSKI POSTUPAK

Pacijent kojem hipotermija može pomoći kao terapijska opcija ima tešku ozljedu mozga (definiranu bodovanjem na GCS između 3 i 8). Stanje bolesnika mora biti stabilizirano i pod nadzorom. Moribundnim bolesnicima nema smisla pokušavati pomoći s pothlađivanjem. TH nije ispitivana na politraumatiziranim bolesnicima i trudnicama.

Hipotermija se može pokušati kao metoda liječenja refraktorne intrakranijske hipertenzije, obično unutar 3 dana od inicijalne ozljede. Drugi je pristup hlađenje u prvih 6 sati od inicijalne traume, u profilaksi sekundarnog cerebralnog oštećenja. (Crossley et al, 2014)

### 6.1 INTENZIVNA NJEGA I NADZOR BOLESNIKA S NEUROTRAUMOM

Briga o pacijentu s težom traumom mozga koncentrirana je na održavanje vitalnih funkcija i prevenciju sekundarnih oštećenja mozga. Bolesnik će biti podvrgnut svim standardnim metodama monitoriranja u JIL-u, kao i nadzoru ICP, po mogućnosti u sklopu multimodalnog neuromonitoriranja.

Obavezno je pratiti parametre saturacije krvi kisikom kontinuiranom pulsnom oksimetrijom i redovitim plinskim analizama arterijske krvi te vrijednosti krvnog tlaka određene invazivnim mjerenjem. Na ventilatoru će se pratiti  $\text{etCO}_2$ , što isto pomaže procjeni funkcije disanja. Tipično se još provodi kontinuirano snimanje EKG, mjerenje temperature tjelesne jezgre (v. odsječak 6.1.1), nadzor balansa tekućina, procjena serumskih elektrolita i monitoriranje centralnog venskog tlaka.

Pozicionirati treba bolesnika s glavom odignutom za  $30^\circ$ , ako to njegovo stanje dopušta. Time se smanjuje ICP, ali poboljšava CPP.

Arterijski tlak ne smije pasti u hipotenzivne vrijednosti. Apsolutni je konsenzus da sistolički tlak niži od 90 mmHg treba povišiti; nije loše intervenirati i ako je izmjeren tlak ispod 110 mmHg. Za nadoknadu volumena standardno se daju izotonične otopine kristaloida.

Ventilaciju treba prilagoditi tako da se pod svaku cijenu izbjegavaju hipoksemija i hiperkarbija - potonja uzrokuje ekscesivnu cerebralnu vazodilataciju i porast ICP. Strategije ventilacije s poštedom pluća koje dopuštaju umjerenu hiperkarbiju stoga je bolje izbjegavati. U pravilu ne treba dozvoliti ni hipokapniju jer može dovesti do cerebralne vazokonstrikcije i pogoršanja ishemije.  $\text{FiO}_2$  treba titrirati prema nalazima oksigenacije krvi. Ventilirati treba manjim volumenom (6-8 mL/kg), uz niski PEEP (5-10  $\text{cmH}_2\text{O}$ ) ako se razvije akutni respiratorni distres sindrom. Previsok intratorakalni tlak može se negativno odraziti na cerebralnu vensku

drenažu. Ako će pacijent biti dulje ventiliran, endotrahealni tubus se zamjenjuje traheostomom.

Nagle promjene serumske koncentracije natrija treba izbjegavati jer mogu djelovati na moždani edem. Ne daju se hipotonične otopine; hipertonične otopine mogu se pokušati, ali izotonična otopina NaCl s dodanim kalijem je obično najbolji izbor. (Chowdhury et al, 2014)

Sedacija i analgezija smanjuju bol i agitaciju. Posredno su zato djelotvorne i u kontroli ICP. Za sedaciju koriste se uglavnom brzodjelujući benzodiazepini (midazolam) i propofol, a za analgeziju paracetamol i opijati (morfij, fentanil, remifentanil). Atrakurij i rokuronij mogu se dati za neuromuskularnu blokadu kako bi se pacijent manje naprezao, posebno u kašlju koji se javlja za vrijeme sukcije tubusa. (Flower & Hellings, 2012)

Hiperkataboličko stanje nakon ozljede može dovesti do hiperglikemije, koja se u blažem obliku smije tolerirati bolesnicima s neurotraumom. U hipotermiji je, međutim, glikemija posebno nestabilna (vidi odsječak 8.1.5) pa je redovita kontrola nužna. Rano treba dati nutritivnu potporu. Enteralni put se preferira ako to pacijent može tolerirati, no ishod nije bitno drugačiji s parenteralnom prehranom. Kalorijski unos treba biti jednak bazalnom metabolizmu ako je pacijent paraliziran, odn. oko 40% veći ako nije. 15% kalorijskog unosa treba doći u obliku proteina. (Chowdhury et al, 2014)

Antiepileptična terapija preporučena je za GCS bodove <10, dokazanu kortikalnu kontuziju, impresijske frakture lubanje, subduralni, epiduralni ili intracerebralni hematom, penetrantnu traumu ili pojavu konvulzija u prvih 24 sata od traume. (Brain Trauma Foundation, 2007) Inhibitori protonske pumpe daju se u profilaksi peptičkih ulkusa. Tromboprofilaksu elastičnim čarapama nije loše koristiti, a heparin valja dati tek nakon konzultacije s neurokirurgom oko rizika za ozbiljna krvarenja. (Chowdhury et al, 2014) U profilaksi sepse može se razmotriti selektivna dekontaminacija crijeva. (Kamps et al, 2011)

Pacijentu treba osigurati puni stupanj njege. Ne smije se zaboraviti higijena usne šupljine. Crijevnu peristaltiku može se održavati laksativima. Invazivne katetere treba redovito mijenjati. (Chowdhury et al, 2014)

### 6.1.1 MULTIMODALNO NEUROMONITORIRANJE

Multimodalno monitoriranje stanja mozga može uključivati mjerenje ICP, MAP, CPP; temperature mozga,  $PbO_2$ , CBF, cerebralnu mikrodijalizu, kontinuirani EEG, transkranijalni dopler ultrazvuk i dr. (Wartenberg et al, 2007) Neki sustavi za neuromonitoriranje integriraju

više proba u zajednički uređaj pa se, primjerice, mjerenje temperature, intrakranijskog tlaka i tkivne oksigenacije mogu osigurati postavljanjem jednog katetera.

ICP nadzor postiže se insercijom katetera za mjerenje tlaka u endokranij, najčešće u lateralnu komoru. Može biti kombiniran s drenom za cerebrospinalni likvor pa je odmah omogućen određeni stupanj kontrole tlaka. (Cecil et al, 2011) ICP treba držati ispod 20 mmHg. Ako se TH razmatra kao terapijska opcija za sniženje ICP, najprije treba pokušati standardnim metodama. Osnovne su metode kontroliranja ICP blago povišenje uzglavlja, sedacija, analgezija i neuromuskularna blokada (spriječit će se naprezanje), održavanje normokarbije ( $\text{PaCO}_2$  35mmHg) i drenaža likvora preko vanjskog ventrikularnog drena (ukoliko je postavljen). Zakažu li ovi postupci, primjenjuje se osmotska terapija edema: manitol 0.25-1g/kg svaka 3 sata ili hipertonična NaCl otopina (20%) 10-20 mL. Dokazi za hipertoničnu otopinu manje su uvjerljivi. Barbituratna koma inducira se ako prethodno nabrojane metode nisu uspjele normalizirati ICP. Rezervne metode, osim TH, uključuju hiperventilaciju, dekompresivnu kraniotomiju i lumbalnu drenažu likvora. (Nickson & Cadogan, 2014)

Cerebralni perfuzijski tlak, CPP, računa se iz poznatih ICP i MAP ( $\text{CPP}=\text{ICP}-\text{MAP}$ ). Indirektna je mjera za cerebralni protok, kojemu je proporcionalan. MAP, srednju vrijednost arterijskog tlaka, treba provjeravati svakih sat vremena i namještati tako da se postigne CPP od barem 60 mmHg. Cerebralni krvni protok (CBF) proporcionalan je CPP-u ( $\text{CBF}=\text{CPP}/\text{vaskularni otpor}$ ). Neke jedinice intenzivne njege koriste direktno mjerenje CBF u obliku intraparenhimske probe ili se za tu svrhu služe transkranijalnim dopler ultrazvukom. CBF normalno iznosi 18-35 mL/100g u minuti, a minimalna vrijednost koja se može tolerirati je 15 mL/100g u minuti. Referentne i granične vrijednosti hemodinamskih parametara nabrojane su u *Tablici 2*. (Cecil et al, 2011)

Preporučljivo je posebno mjeriti oksigenaciju moždanog tkiva. Iako je  $\text{PbO}_2$  povezan s ICP i CPP (visok ICP i niski CPP vode do sniženja  $\text{PbO}_2$ ), direktno monitoriranje tkivne oksigenacije omogućuje raniju detekciju tkivne hipoksije. (Brain Trauma Foundation, 2007) Senzor za oksigenaciju postavlja se u zonu penumbre moždane ozljede. (Cecil et al, 2011)

Temperaturna mjerenja ključna su za provođenje terapijske hipotermije. Mjerenja tjelesne temperature se klasično provode periferno - u aksili ili ingvinumu, oralno, nazalno ili timpanički, ali i rektalno, ezofagealno, u mokraćnom mjehuru ili u plućnoj arteriji, što daje točnije podatke o tjelesnoj jezgri. (Childs et al, 2004) Temperatura mozga djelomično odudara od izmjerene temperature tjelesne jezgre. Razlika između temperature intrakranijalno i one mjerene rektalno ili u plućnoj arteriji može biti i do 2°C. Stoga je invazivno intrakranijsko mjerenje zlatni standard za određivanje temperature mozga. Tipično

se radi subduralno, u ventrikulima ili parenhimno (1-2 cm duboko u frontalnom režnju). Međutim, ima svojih nedostataka. Mjerenje na jednom lokusu ne mora nužno biti reprezentativno za mozak u cjelini, što posebno vrijedi u slučaju postojanja fokalne ozljede, unutar koje temperatura često može odudarati od cerebralnog prosjeka. Ako se primjenjuje selektivno hlađenje glave, a invazivni toplomjer nije postavljen, pad temperature mozga može se pretpostaviti iz pada opće temperature tijela. (Harris et al, 2012)

Cerebralna mikrodijaliza omogućuje mjerenje metaboličkih parametara – razine glukoze, piruvata, laktata i glicerola. Kateter sa semipermeabilnom membranom postavlja se u moždani parenhim, u zonu penumbre ozljede, a za usporedbu s ostatkom mozga drugi se kateter iste vrste postavlja u zdravo tkivo. Oni djeluju poput umjetnih kapilara: metaboliti difuzijom prelaze u njihov lumen. U ishemiji, glukoza se ubrzano troši jer se metabolizira do laktata (čija razina raste), umjesto u piruvat (čija razina pada). Omjer laktate i piruvata praktičan je pokazatelj stanja ishemije. Influx kalcija u energetski iscrpljenu stanicu (v. odsječak 4.1.2) među ostalim aktivira fosfolipaze koje oslobađaju glicerol iz membranskih lipida. Referentne i granične vrijednosti metaboličkih parametara prikazane su u *Tablici 2.* (Cecil et al, 2011)

**Tablica 2.** Referentne vrijednosti (normalne i granične) za hemodinamske i metaboličke parametre koji se nadziru u sklopu multimodalnog neuromonitoriranja. \* Normalne metaboličke vrijednosti izražene su srednjom vrijednošću i standardnom devijacijom (iza, u zagradi). Prema: Cecil et al (2011) i Souter & Lam (2010)

	Parametar	Normalne vrijednosti	Granične vrijednosti
<b>Hemodinamski parametri</b>	ICP (mmHg)	0-10	20-25
	CPP (mmHg)	>60	50
	MAP (mmHg)	(prilagođeno da CPP bude >60)	
	CBF (mL/100g u min)	18-35	15
<b>Metabolički parametri</b>	Glukoza (mmol/L) *	1.7 (0.9)	8
	Piruvat (μmol/L) *	165.80 (37.47)	30.67 (smrtonosno)
	Laktat (mmol/L) *	2.9 (0.9)	8.9 (smrtonosno)
	Omjer laktat/piruvat *	23 (4)	30
	Glicerol (mmol/L)	20-50	2.3
<b>PbO<sub>2</sub> (mmHg)</b>		20-45	15

## 6.2 INDUKCIJA HIPOTERMIJE

Načelno, želi se sniziti temperaturu tijela u što kraćem roku da bi se maksimalno iskoristio zaštitni, odn. terapijski učinak hipotermije. Ne postigne li se ciljna temperatura niti 24 sata nakon početka hlađenja, može se smatrati da je indukcija bila neuspješna. Brzine spuštanja temperature variraju ovisno o korištenoj metodi indukcije. (Hoedemaekers et al 2007) Velik broj centara koristi pokrivače za hlađenje i intravaskularne katetere koji oboje omogućuju



sveobuhvatnu temperaturnu kontrolu, iako su i brojne druge metode adekvatne. (Sandestig et al, 2014)

### 6.3 OPTIMALNA TEMPERATURA HIPOTERMIJE

Za eksperimentalne potrebe definirane su dubine hipotermije: blaga (33-36°C), umjerena (28-32°C), duboka (20-28°C), izrazito duboka (5-20°C) i ultraduboka (< 5°C). U kliničkoj praksi koriste se uglavnom blaga i umjerena hipotermija koje je lakše postići i bolje se toleriraju. Niže temperature pokušavalo se u prošlosti primjenjivati na bolesnicima s politraumom ili u visoko rizičnoj kardio- i neurokirurgiji, ali ta se praksa napustila (Liu i Yenari, 2007) jer su niže temperature povezane s većim brojem nuspojava, kao što su koagulacijski poremećaji, hiperviskoznost, pogoršavanje infekcije, smetnje provođenja električnog impulsa u srcu i disfunkcija miokarda. (Eisenburger et al, 2001)

Čini se da blago ili umjereno hlađenje imaju podjednaki neuroprotektivni učinak, a blaže temperaturne promjene bolje se podnose. Primjerice, Maier et al. (1998) stvarali su ishemičke lezije na mozgu štakora i uspoređivali djelovanje hipotermije od 30 i 33°C naspram normotermiji, te pronašli da je postanestezijski oporavak bio značajno brži u grupi hlađenoj na 33°C nego u normotermičnoj skupini i skupini na 30°C, među kojima nije bilo značajne razlike. Hipotermične grupe pokazale su i brži neurološki oporavak te manje površine infarcirane zone na patohistološkim preparatima.

Tokutomi et al. (2003) kontinuirano su mjerili biokemijske i biofizičke parametre na 31 pacijentu s teškom TBI za vrijeme hlađenja do 33°C. Pri hlađenju pronašli su značajni pad ICP ispod 37°C s platoom od 35°C na niže. CPP je najviše vrijednosti imao između 35 i 36°C. Parametri cerebralne oksigenacije ostajali su u granicama normale za cijelo vrijeme hipotermije, no doprema kisika u tkiva i potrošnja kisika ispod 35°C pali su na abnormalno nisku razinu. Energetski pokazatelji (potrošnja energije u mirovanju i srčani minutni volumen) progresivno su se smanjivali s padom temperature.

Gupta et al. (2002) su na 30 pacijenata s teškom TBI koristili multimodalno intrakranijalno mjerenje  $PbO_2$ ,  $PbCO_2$ , pH i temperature za vrijeme hipotermije do 32°C. Njihova mjerenja pokazala su značajni pad  $PbO_2$  ispod 35°C koji se naglje spustio ispod 34°C.

Međutim, ni jedni ni drugi nisu pronašli simptomatsku nuspojavu te smanjene oksigenacije cerebralnog tkiva. Metaanaliza 12 radova (McIntyre et al, 2003) ukazala je da tek niže temperature, 32-33°C, dovode do statistički značajnog smanjenja rizika od lošeg

neurološkog ishoda, tj. smrti, trajnog vegetirajućeg stanja ili teškog neurološkog deficita prema Glasgow Outcome Score.

Istraživanja, dakle, u svakom slučaju ukazuju da je najpoželjnija blaga hipotermija iznad 32°C, odn. valja pobliže razmotriti učinkovitost hipotermije na 35°C. Urbano i Oddo (2012.) pomiruju nesuglasne stavove tako da predlažu titriranje temperaturnih vrijednosti do postizanja ciljnih vrijednosti ICP <20mmHg.

#### 6.4 TRAJANJE HIPOTERMIJE

Nije poznat najbolji interval trajanja TH. Pretklinička ispitivanja o učincima hipotermije na fokalne ishemijske lezije pokazuju neuroprotekciju već pri kratkom trajanju postupka, od svega nekoliko sati, čak i samo 30 minuta. (Krieger et al, 2004) Čini se doduše da je dulje vrijeme hipotermije potrebno ako postupak započinje s većom odgodom od događaja koji je prouzročio ishemiju. (Colbourne et al, 2000) Iako TBI nije uzrokovana isključivo prekidom cirkulacije, kao cerebrovaskularni inzult, ishemija je centralni patofiziološki element u evoluciji lezije tijekom vremena pa ove laboratorijske rezultate vrijedi razmatrati.

U kliničkim istraživanjima uglavnom se primjenjuje hipotermija u razdoblju najveće opasnosti od pogoršavanja težine i veličine ozljede, u prvih nekoliko dana od traumatskog događaja - obično 1 ili 2 dana. McIntyre et al. (2003) proveli su metaanalizu na 12 kliničkih istraživanja i pronašli da trajanje hipotermije od 48 sati u bolesnika s teškom TBI znatno smanjuje mortalitet, dok je rizik lošeg neurološkog ishoda među preživjelim smanjen već pri trajanju inducirane hipotermije od 24 sata.

Na tom tragu, Jiang et al. (2006) podijelili su svoje pacijente na one s kratkotrajnom primjenom TH (oko 2 dana) i dugotrajnom (oko 5 dana). Među njihovim bolesnicima, značajno je bolji bio neurološki ishod nakon 6 mjeseci među onima na dugotrajnoj TH. Dugotrajno pothlađivana skupina imala je i podjednaku incidenciju stresnih ulkusa, epilepsije, pneumonije i intrakranijalnih infekcija kao kratkotrajno pothlađivana skupina. Zagrijavanje nakon samo 2 dana hipotermije činilo se da nosi povećani rizik od ponovnog porasta ICP. Sličan fenomen s ponovljenim porastom ICP nakon ranog zagrijavanja (također 2 dana) zamjetili su i Adelson et al (2005) na svojim pedijatrijskim bolesnicima. Moguće objašnjenje je da nakon samo 2 dana proces evolucije ozljede nije još završen i da još ima mjesta za učinak hipotermije. Vrhunac edema susreće se između prvog i trećeg dana od ozljede.

Čini se, također, da se nuspojave pothlađivanja uglavnom javljaju u ranom razdoblju postupka te da njihova učestalost nije povezana s trajanjem hipotermije. (Urbano i Oddo, 2012., Jiang et al. 2006)

Slično kao i s optimalnom temperaturom, za sada nije moguće dati jednaku preporuku o trajanju postupka za sve pacijente koji se podvrgavaju TH. Trebalo bi se postupak održavati dok god postoji povišeni ICP (>20 mmHg) i dok se pri zagrijavanju događa porast ICP, a pritom paziti na eventualnu pojavu nuspojava i pokrenuti zagrijavanje ukoliko se sumnja da je neki neželjeni ishod povezan s hipotermijom.

## 6.5 ZAGRIJAVANJE

Rezultati iz eksperimentalnih i iz kliničkih studija zajedno potvrđuju da polagano zagrijavanje održava, pa i pojačava neuroprotektivni učinak blage i umjerene hipotermije.

Nasuprot tome, ubrzano zagrijavanje čini se posebno štetnim, jer ne samo da poništava povoljne promjene postignute na niskoj temperaturi, već nastali disbalans u mikrocirkulaciji, disrupcija u cijeljenju aksonalne traume i stvoreni reaktivni spojevi kisika dodatno pogoršavaju ozljedu. (Polivshock i Wei, 2009)

Sporo, ali nekontrolirano zagrijavanje također može biti štetno, jer dođe li prilikom zagrijavanja do hipertermije mozga, može se poremetiti cerebrovaskularna autoregulacija. U traumom oštećenom mozgu nakon zagrijavanja iz hipotermije vazoparaliza nastupa pri cerebralnoj temperaturi neposredno iznad 37°C (Lavinio et al, 2007), dok se u zdravom mozgu isti fenomen opaža tek pri 40°C, što ukazuje na posebnu temperaturnu vulnerabilnost u ovoj skupini pacijenata. Takva vazoparaliza i hiperemija koja uz nju dolazi ne moraju biti praćene intrakranijskom hipertenzijom. (Cremel, 2007)

Tijekom i nakon zagrijavanja može porasti ICP. Uzroci su poremećen cerebralni krvotok, osjetljiv na temperaturne promjene, i nastanak edema u leziji koja još možda nije dosegla fazu regresije. Očito je da strogo praćenje ICP obavezno mora voditi proces zagrijavanja. Lida et al. (2003) pokazali su da se transkranijalnim dopler mjerenjem može prikazati hiperemija u velikim cerebralnim arterijama prije razvoja moždanog edema, sugerirajući da postoje još osjetljivije metode nadzora koje bi se mogle koristiti u ovoj situaciji.

Brzine zagrijavanja korištene u kliničkoj praksi kreću se od 0.1 do 0.4°C/h, što znači da postizanje normotermije može trajati od 5 sati do više dana, ovisno i o polaznoj temperaturi. (Schmutzhard et al. 2012) Međutim, čini se da samo zaista spore promjene temperature (0.1-0.2°C/h) doista imaju siguran učinak. (Urbano i Oddo, 2012) Tijekom zagrijavanja valja

strogo pratiti ICP, CPP i sistemni arterijski tlak. Nakon zagrijavanja važno je održavati postignutu normotermiju.

## 7. DOKAZI O UČINKOVITOSTI TH: KRITIČKA USPOREDBA META-ANALIZA

Od primarnog su interesa učinci TH na smanjenje mortaliteta od traumatske ozljede mozga i poboljšani neurološki oporavak među bolesnicima koji prežive. Većina žrtava neurotraume u pravilu nakon šest mjeseci dostiže stabilnu razinu invalidnosti prema GOS i mnoga se istraživanja zato koriste šestomjesečnim praćenjem ispitanika. (Jennett, 2005)

Često se prati utjecaj na visinu intrakranijalnog tlaka - hipotermijom se porast ICP pokušava spriječiti, ali se ona može koristiti kao rezervna metoda za liječenje intrakranijske hipertenzije. Dodatno, treba procijeniti incidenciju i vrste razvijenih komplikacija. Konačne preporuke za korištenje TH nakon ozljede mozga donijet će se kada se pokaže da moguća korist za pacijente nadmašuje rizik kojima su podvrgnuti.

Odvojeno bi trebalo promatrati istraživanja hipotermije na odraslim bolesnicima i na djeci. Dječji je mozak još u razvoju i drugačije se ponaša nakon traume: veća je sklonost apoptozi neurona i ranim posttraumatskim epileptičkim napadima, parametri CPP i ICP ovise o dobi djeteta, odrasli i dječji mozak različito reagiraju na neke neuroaktivne lijekove i neuroplastičnost je kod djece veća. (Giza et al, 2007)

**Tablica 3.** Usporedba meta-analiza o hipotermiji primjenjenoj u bilo kojem vremenu nakon traume. Prazno polje = ishod nije analiziran. ↔ = nema statistički značajne razlike u odnosu na normotermičnu kontrolu, ↑ = značajno više nego u kontrolnoj (normotermičnoj) grupi, ↓ = značajno niže nego u kontrolnoj grupi.

Meta-analiza	Broj ispitanika	Dob ispitanika (godine)	Mortalitet	Neurološki ishod	Komplikacije	Dodatni nalazi
Harris et al, 2002.	668	>10		↔	disfunkcija koagulacije ↑ pneumonija ↔ aritmija ↔	
Henderson et al, 2003.	748	nije specificirana	↔	↔	pneumonija ↑	
McIntyre et al, 2003.	1069	>16	↓	bolji		definirani poželjni parametri postupka
Sydenham et al, 2009.	1614	nije specificirana	↔	bolji	pneumonija ↔	

Harris et al (2002) u svoju su meta-analizu uključili 7 kliničkih istraživanja hipotermije (ukupno 668 ispitanika) za liječenje pacijenata nakon moždane traume. Pacijenti u tim istraživanjima bili su najmanje 10 godina stari. Od ishoda, tražio se rizik od smrti ili lošeg neurološkog stanja završnoj kontrolnoj evaluaciji (ocjene na GOS skali 1-3), prosječna promjena ICP za vrijeme hipotermije, promjene rezultata koagulacijskih pretraga i incidencija nuspojava (pneumonije i aritmije). Jedini statistički značajan rezultat bio je produljenje PV i

APTV za otprilike 2s. U obzir treba uzeti da je ova analiza rađena na relativno malom uzorku i da je dio uključenih ispitanika bio pretpubertetske dobi.

Henderson et al (2003) u meta-analizu ubrojili su 8 kliničkih istraživanja hipotermije za TBI s ukupno 748 pacijenata. Dob bolesnika nije bila kriterij isključivanja, tako da su promatrane i pedijatrijske i adultne studije. Rizik razvoja pneumonije bio je značajno manji za normotermične kontrole. Hipotermijom liječeni bolesnici imali su marginalno manji rizik od lošeg neurološkog ishoda (GOS 1-3), ali ne i od smrti kao izdvojenog ishoda. Nedostaci ove analize su relativno mali broj ispitanika, k tome različitih dobni skupina, i velika statistička heterogenost među uključenim istraživanjima, ali ne smije se olako shvatiti rizik od infektivnih komplikacija na koji se ukazalo.

McIntyre et al (2003) prva je meta-analiza koja je uspoređivala ishode različitih pristupa protokolu TH. Ukupno su analizirali 12 RCT-ova (1069 ispitanika); pacijenti su morali biti stariji od 16 godina i hipotermija se primjenjivala barem 24 sata. U analizi podgrupa grupirali su istraživanja prema parametrima hipotermične intervencije. Globalno su pronašli značajno manju smrtnost (NNT 20) i manju vjerojatnost zajedničkog ishoda smrti i lošeg neurološkog stanja (NNT 12.5, iako je heterogenost istraživanja u analizi za ovo potonje bila dosta velika, pa ne treba rezultatu pridavati preveliku važnost). Grupirajući intervencije u temperaturne razrede, zatim prema trajanju hipotermije i prema brzini zagrijavanja, izdvojili su da značajno bolje prolaze pacijenti hlađeni >48 sati (manji mortalitet), na 32-33°C (bolji neurološki ishod), zagrijavani do normotermije unutar 24 sata (isto bolji neurološki ishod). Uključena istraživanja uglavnom (njih 8 od 12) su indukciju započela u prvih 6 sati od ozljede i većinom (9 od 12) su hipotermiju prilagođavale da bi se održavale fiziološke vrijednosti ICP. Najvažniji rezultat ove analize je implikacija da dulje trajanje hipotermije nosi veću dobrobit za pacijente. (McIntyre et al, 2003; Shafi & Mariscalco, 2005)

Cochrane analiza Sydenham et al (2009) uključila je 23 randomizirane kliničke studije s ukupno 1614 ispitanika u kojima se istraživala hipotermija (temperatura <35°C) u trajanju od barem 12 sati. Pronašli su signifikantnu redukciju lošeg neurološkog ishoda i smrti (definirano kao GOS 1-3) među bolesnicima tretiranim hipotermijom u usporedbi s normotermičnim bolesnicima. Međutim, statistička značajnost nije se održala u analizi izabranih, metodološki boljih radova. Nije bilo statističke razlike u mortalitetu, kao ni u incidenciji pneumonije. Kriteriji inkluzije radova bili su prilično široki: uključeni RCT-ovi imali su i dječje i odrasle pacijente, a intervencija je započinjala i do 48 sati od primitka u bolnicu.

Sumarno, dosadašnje meta-analize koje su TH promatrale kao jedinstvenu intervenciju, ne ograničavajući se na vrijeme proteklo od traumatskog događaja, niti na vrijednost ICP prije uvođenja hipotermije, pokazuju raznovrsne rezultate. Rezultati bi možda bili jasniji da su

uzorci ispitanika bili više homogeni po dobnom sastavu. Najbolje je osmišljena analiza koju su napravili McIntyre et al (2003). Njihov rad ukazuje na važnost produljenog održavanja hipotermije u bolesnika sa TBI. Također upućuje da hipotermija pomaže boljem neurološkom oporavku među bolesnicima koji prežive kritično razdoblje.

## 7.1 RANA ILI PRIMARNA TERAPIJSKA HIPOTERMIJA

Šest se meta-analiza specifično bavilo problematikom rane TH. Rana, primarna, neposredna ili profilaktička TH započinje čim prije po dolasku bolesnika u bolnicu (ili još u sklopu vanbolničkog zbrinjavanja) i trebala bi djelovati na tek nastalu moždanu ozljedu, tj. spriječiti evoluciju sekundarnih oštećenja.

**Tablica 4** Usporedba meta-analiza o učinkovitosti rane terapijske hipotermije. Prazno polje = ishod nije analiziran. ↔ = nema statistički značajne razlike u odnosu na normotermičnu kontrolu, ↑ = značajno više nego u kontrolnoj (normotermičnoj) grupi, ↓ = značajno niže nego u kontrolnoj grupi. Samo nabrojane = izlistane su komplikacije spomenute u uključenim istraživanjima, ali nije rađena kvantitativna analiza. \* Analiza osjetljivosti među metodološki boljim studijama nije pokazala značajnu razliku u odnosu na kontrolu.

Meta-analiza	Broj ispitanika	Dob ispitanika (godine)	Mortalitet	Neurološki ishod	Komplikacije	Dodatni nalazi
Gadkary et al, 2004.	784	nije specificirana	↔	↔	pneumonija ↑	
Brain Trauma Foundation, 2007.	719	>14	↔	bolji		favorizira dulje trajanje
Peterson et al, 2008.	1339	>14	↓*	bolji*	pneumonija ↑ aritmije ↔	
Fox et al, 2010.	1327	>16	↓	bolji	samo nabrojane	favorizira dulje trajanje
Georgiou et al, 2013.	1851	nije specificirana	↓*	bolji*	samo nabrojane	
Crossley et al, 2014.	1885	minimalna za samostalni informirani pristanak	↓	bolji	pneumonija ↔	

Cochrane analiza Gadkary et al (2004) fokusirana je na kliničke studije koje su istraživale hipotermiju na 34-35°C u trajanju od minimalno 12 sati za bolesnike sa zatvorenom traumatskom ozljedom mozga. Istraživanja nisu diskriminirana prema dobi bolesnika. Kriterije za analizu neposredne primjene TH zadovoljilo je 11 RCT-ova sa 784 ispitanika. Pronađen je protektivni učinak granične statističke značajnosti za neposrednu TH u sprečavanju zajedničkog ishoda smrti i lošeg neurološkog ishoda (GOS 1-3), ali i statistički značajno povišen rizik od razvoja pneumonije.

Meta-analiza o učinkovitosti profilaktičke hipotermije u Brain Trauma Foundation smjernicama (2007) rađena je na 6 RCT (719 ispitanika). Pacijenti su bili minimalno 14 godina stari. Glavni nalaz ove analize je veća vjerojatnost dobrog neurološkog ishoda (GOS 4 ili 5) među preživjelim pacijentima. Mortalitet je u hipotermičnoj grupi također bio marginalno snižen. Rađene su i analize u podgrupama bolesnika razvrstanih prema parametrima postupka pothlađivanja koje su ukazale na dvije stvari: statistički značajno smanjenje mortaliteta ako je ciljna temperatura održavana barem 48 sati i podjednako dobar neurološki ishod preživjelih pacijenata neovisno o temperaturi na koju su hlađeni (32-33°C ili 33-35°C). Donesena je preporuka razine III/III za uvođenje profilaktičke TH u kliničku praksu liječenja teške traume mozga.

Peterson et al (2008) kao kriterij uključivanja studija naveli su uvođenje hipotermije 'po primitku u bolnicu'. Dob većine ispitanika u svakom istraživanju trebala je biti iznad 14 godina. 13 RCT-ova s ukupnim uzorkom od 1339 pacijenata ispunilo je kriterije. Traženi ishodi bili su smrt bolesnika, dobar neurološki ishod preživjelih (GOS 4 ili 5) te rizik za razvoj pneumonije ili aritmije za vrijeme hipotermije. Rizik smrti i vjerojatnost dobrog neurološkog stanja među preživjelim bili su značajno bolji u pothlađivanoj grupi. Međutim, u izdvojenoj analizi međusobno usporedivih istraživanja (manje heterogenosti) statistička se značajnost gubila. Analize među podgrupama pacijenata pokazale su da su i visok GOS i preživljenje vjerojatniji ako hipotermija traje >48 sati. Isto, visok GOS i manji rizik od smrti imali su pacijenti kojima intrakranijalni tlak nije bilo teško održavati standardnim metodama (nisu primali barbiturate). Od komplikacija, bitno je bio povišen rizik od pneumonije, ali ne i od aritmija.

Fox et al (2010) uključili su kliničke studije koje su ranu hipotermiju u rasponu 32-35°C primjenjivali na bolesnicima od najmanje 16 godina starosti s nepenetrantnom teškom ozljedom mozga. Uključeno je 12 radova sa zajedničkim uzorkom od 1327 pacijenata. Prema njihovoj analizi, rana TH značajno smanjuje rizik od mortaliteta (NNT 10) i povećava vjerojatnost povoljnog neurološkog ishoda (GOS 4 ili 5; NNT 5). Analizom podgrupa utvrdili su da samo dugoročno hlađenje orijentirano na postizanje ciljnog ICP, ali ne i kratkoročno hlađenje definirano vremenskim kriterijem, ima povoljno djelovanje. Deskriptivno su nabrojali nuspojave identificirane u uključenim istraživanjima, a to su bile: bradikardija, hipokalemija, trombocitopenija, hipotenzija i ponovni skok ICP nakon zagrijavanja.

Georgiou et al (2013) analizirali su kliničke studije s ranom primjenom hipotermije u TBI koja je trajala minimalno 12 sati. Ubrojali su 18 radova, odn. 1851 bolesnika; među njima bilo je i djece i odraslih. Njihova analiza iznosi bitno smanjenje rizika za smrtni ishod i zajednički ishod smrti i nepovoljnog neurološkog ishoda (GOS 1-3) u odnosu na normotermične



bolesnike, ali za oba se ishoda statistička značajnost gubila u analizi osjetljivosti koja je u obzir uzela samo metodološki kvalitetnije radove. Primjetili su da neke studije prijavljuju pad krvnog tlaka, a time i CPP za vrijeme zagrijavanja, te izrazili bojazan da novo oštećenje moždane perfuzije maskira dobrobit hipotermije. Dio uključenih istraživanja kao nuspojavu prijavljuje pneumoniju, no autori navode da se radilo o istraživanjima slabije metodologije, gdje pacijentima, među ostalim, nije bila adekvatno kontrolirana glikemija.

Crossley et al (2014) analizirali su kliničke studije s hipotermijom ispod 36°C u liječenju nepenetrantne TBI na punoljetnim bolesnicima. Prikupili su 18 RCT-ova s ukupno 1885 ispitanika. Hipotermija je u svim uključenim istraživanjima inducirana unutar 6 sati od nastanka ozljede. Smrtni ishod bio je značajno vjerojatniji među normotermičnim pacijentima nego hipotermičnim. Učinak hipotermije se može prepoznati i u analizi izabranih radova s manjom pristranosti. Zajednički ishod smrti i nepovoljnog neurološkog ishoda (GOS 1-3) također je bio bitno vjerojatniji među normotermičnim pacijentima i u ukupnoj analizi i među radovima s manom pristranosti. Incidencija pneumonije nije bila značajno različita. Međutim, autori procjenjuju da mnoga uključena istraživanja nisu bila visoke kvalitete te preporučaju oprez u interpretaciji rezultata.

Gadkary et al (2004) zbog relativno uskih kriterija uključenja nisu imali veliki uzorak. Kako su im rezultati granično statistički uvjerljivi, veći uzorak pomogao bi razjasniti nedoumice. Georgiou et al (2013) računali su s većim uzorkom jer su imali šire kriterije i jer je njihova analiza rađena 9 godina kasnije. Njihov rad pobuđuje optimizam, iako kvalitetnija istraživanja upozoravaju da dobrobit možda treba pripisati slučajnosti. Zajednički je nedostatak obje analize što su jednako vrednovala istraživanja na djeci i na odraslima.

Preostale četiri meta-analize ograničile su se na nešto starije pacijente (minimalno pubertetske dobi). Njihovi nalazi bude nadu za profilaktičku primjenu hipotermije, ali upozoravaju na nedovoljan broj kvalitetnih istraživanja; moguće je da će bolje studije pokazati da hipotermija ne pomaže. Čini se da hipotermija više vrijedi ako traje nešto dulje: Brain Trauma Foundation (2007) i Peterson et al (2008) oboje ukazuju na moguću dobrobit višednevnog trajanja hipotermije, a Fox et al (2010) na tom tragu pronalaze da je dobro održavati hipotermiju dok traje razdoblje povišenog ICP.

## 7.2 HIPOTERMIJA ZA REDUKCIJU POVIŠENOG ICP

Gadkary et al (2004) htjeli su analizirati i učinkovitost hipotermije s odgođenom primjenom, tj. na bolesnicima koji su za vrijeme standardne skrbi imali refrakternu intrakranijalnu hipertenziju. Jedini rad koji je zadovoljio njihove kriterije bilo je istraživanje Shiozaki et al

(1993) sa svega 33 ispitanika. Rizici od smrti i od neurološkog ishoda 1-3 na GOS skali bili su smanjeni, ali statistički marginalno uvjerljivi. U pothlađivanoj grupi postignuto je značajno smanjenje ICP i povećanje CPP.

Druge meta-analize za istraživanja u kojima se hipotermija uvela nakon što se intrakranijalna hipertenzija već razvila ne postoje. Međutim, čini se izvjesnim da hipotermija igra ulogu u kontroli ICP. U svom sistematskom pregledu, Schreckinger & Marion (2009) nabrajaju 11 randomiziranih kliničkih pokusa i 6 prospektivnih kohortnih studija o primjeni hipotermije nakon ozljede mozga u kojima se uspoređivala vezu između pothlađivanja i intrakranijalnog tlaka. Navode da je djelovanje hipotermije u redukciji ICP bilo barem podjednako učinku manitola, hiperventilacije ili barbiturata, ali manje od učinka postignutog hipertoničnom otopinom, drenažom likvora ili dekompresivnom kraniotomijom. Sistematski pregled od Sadaka et al (2012) nabraja 13 RCT-ova i 5 opservacijskih studija u kojima se hipotermija koristila za kontrolu posttraumatske intrakranijske hipertenzije. U svim istraživanjima hipotermija je dovela do značajne redukcije ICP do fizioloških vrijednosti. Oba pregledna rada sugeriraju da TH može biti dodatna opcija za liječenje intrakranijske hipertenzije ili za zadržavanje ICP u normalnim vrijednostima među bolesnicima s povišenim rizikom od njegova porasta.

Ostaje međutim otvoreno pitanje zašto se dobra kontrola ICP za vrijeme hipotermije ne odražava u boljem preživljenju ili boljem funkcionalnom ishodu preživjelih bolesnika. Za puni učinak hipotermije trebalo bi primijeniti adekvatnu kombinaciju ciljne temperature, trajanja postupka i brzine zagrijavanja. Najbolja kombinacija, ako postoji, još nije prepoznata. Prilikom zagrijavanja može se dogoditi novi skok intrakranijalnog tlaka koji sa sobom nosi visoki rizik daljnjeg neurološkog oštećenja ili smrti. Ovaj skok je vjerojatniji ako se zagrijavanje provodi prebrzo ili prerano, prije stabilizacije sekundarnog moždanog oštećenja. Vjerojatno će se pokazati da hipotermiju treba održavati do isteka ovog kritičnog perioda. Monitoriranjem pacijenta treba se prepoznati pravo vrijeme za svakoga na individualnoj bazi. (Schreckinger & Marion 2009) Noviji pristup praćenja cerebralnog protoka transkranijalnim doplerom mogao bi prepoznati opasnost od novog skoka ICP i prije nego se on dogodi. (Iida et al, 2003)

### 7.3 TEKUĆA KLINIČKA ISTRAŽIVANJA

U tijeku su dva randomizirana klinička istraživanja terapijske hipotermije za traumu mozga, a rezultati treće, nedavno završene, još nisu objavljeni.

Eurotherm3235Trial istražuje hipotermiju (32-35°C) u snižavanju povišenog ICP među odraslim TBI bolesnicima. Istraživanje se provodi u više europskih zemalja od 2009. do 2017. Ima relativno uske kriterije za uključenje što bi trebalo dovesti do veće homogenosti među ispitanicima nego u prijašnjim istraživanjima. Ciljani broj pacijenata je 600, a za sada je skupljeno 337. (European Society of Intensive Care Medicine, 2014)

Australsko-novozelandsko istraživanje POLAR-RCT (Prophylactic Hypothermia Trial to Lessen Traumatic Brain Injury) ispituje ranu/profilaktičku hipotermiju i ishod pacijenata nakon 6 mjeseci. Provodi se od 2010. do 2017. Preliminarni rezultati mogli bi biti objavljeni ove, 2014. godine. (Australian and New Zealand Intensive Care Research Centre, 2012)

Japanska BHYPO studija istraživala je profilaktički utjecaj hipotermije primjenjene u prvih 6 sati nakon ozljede. Ranije je zatvorena zbog nemogućnosti pronalaženja ispitanika. Rezultati još nisu objavljeni. (Maekawa, 2012; Crossley et al, 2014)

## 8. SIGURNOST TERAPIJSKE HIPOTERMIJE

### 8.1 KOMPLIKACIJE SISTEMSKOG HLAĐENJA

Teško je postaviti granicu između fizioloških promjena nastalih u hipotermiji i pravih nuspojava. Neke fiziološke promjene mogu naškoditi kritično bolesnom pacijentu pa ih je potrebno aktivno korigirati, druge, prave nuspojave mogu biti bezopasne. (Polderman et al, 2009)

#### 8.1.1 DRHTANJE PRI INDUKCIJI

Drhtanje je fiziološki odgovor na hlađenje tijela. Stvara se toplina, koja je u slučaju inducirane hipotermije nepoželjna jer usporava postizanje ciljne temperature. Opća mjera zaustavljanja drhtanja je utopljivanje šaka i stopala. Koristi se u kombinaciji s lijekovima.

Medikamentno zaustavljanje drhtanja postiže se intravenskom infuzijom magnezija, sedativima, općim anestheticima, opijatima ili mišićnim relaksansima. U obzir dolaze još klonidin, ketanserin i neostigmin. Male doze brzodjelujućih opijata učinkovite su kod većine bolesnika. Nastup djelovanja meperidina (10-25mg), fentanila (50-100ug) i alfentanila (150-250ug) je brz, za 1-5 min. Hipotenzivno djelovanje im je blago. Među njima meperidin najdulje i na drhtanje najjače djeluje. Morfij (2.5-5mg) isto ima sedativni učinak, no djeluje s odgodom od 20 min i u usporedbi s drugim opijatima više utječe na pad krvnog tlaka. Nešto slabije djeluje tramadol. Učinak nastupa nakon 5 min, hipotenzivno djelovanje je slabo, ali može potaknuti epileptičke napade. Benzodiazepini (npr. midazolam 2.5-10mg) su tek umjereno djelotvorni u zaustavljanju, ali vrlo malo pridonose hipotenziji. Propofol (20-150mg) djeluje brzo i kratko i sprečava epileptičke napadaje, ali hipotenziju pogoršava. Najpotentniji lijekovi za zaustavljanje drhtanja su miorelaksansi, ali njihovo korištenje maskira konvulzije ili nedostatnu sedaciju pa se koriste samo kao rezerva. Hipotermičan bolesnik u opasnosti je od hipomagnezije. Magnezij ima neuroprotektivno djelovanje i razinu treba držati u gornjim granicama normale kod pacijenata s ozljedom mozga. Umjereno djeluje na zaustavljanje drhtanja.

Usporena eliminacija u hipotermiji (v. odsječak 8.1.8) najviše je izražena s dugodjelujućim lijekovima (morfij, meperidin, benzodijazepini). Nakupljaju se pa sedativni učinak traje i nakon zagrijavanja, kada više nije potreban, što otežava pravilnu neurološku evaluaciju. (Polderman et al, 2009)

### 8.1.2 KARDIOVASKULARNI SUSTAV

Kardiovaskularne promjene koje nastaju zbog pothlađivanja većinom nije potrebno rutinski korigirati. Hipotenzija je iznimka od ovog pravila (vidi odsječak 8.1.6).

Početno snižavanje temperature inducira kateholaminski odgovor i povećanje srčane frekvencije, venskog priljeva i minutnog volumena. Inicijalno raste iskorištenje kisika u tkivima jer tijelo metaboličkim reakcijama nastoji održati normotermiju. (Luscombe & Andrzejewski, 2006) Daljnjim snižavanjem temperature (32-35°C) srčani se minutni volumen opet smanjuje, uglavnom usporavanjem srčane frekvencije. Metaboličke potrebe tkiva smanjuju se proporcionalno ili čak brže od pada SMV tako da stanje perfuzije ostaje isto ili se poboljšava (Polderman et al, 2009). Srednji arterijski tlak ostaje relativno očuvan zbog venske vazokonstrikcije i povećanog venskog priljeva. (Luscombe & Andrzejewski, 2006) Međutim, moguć je i razvoj hipotenzije (Jacobs et al, 2007) koju dodatno pojačava renalni gubitak tekućine. Zamjećuju se promjene u EKG-u: produljen PR interval, proširenje QRS kompleksa, pojava J-vala i bradikardija (na 32°C normalna je srčana frekvencija oko 40/min). Atropin je za podizanje srčane frekvencije u hipotermiji neučinkovit; ako je potrebno dati kronotropnu terapiju, treba izabrati dopamin ili izoprenalin, pacemaker uređaj ili zagrijavanje. Aritmije (atrijska fibrilacija, ventrikularna fibrilacija) se obično javljaju na nižim temperaturama nego što se koriste u terapijske svrhe (<30°C). (Luscombe & Andrzejewski, 2006)

### 8.1.3 RESPIRATORNI SUSTAV

Na 33°C metabolizam je toliko usporen da je potrebno prilagoditi rad ventilatora (smanjiti udisajni volumen) kako bi se spriječio nastanak respiratorne acidoze. Hipotermija nosi povećani rizik razvoja pneumonije. (Luscombe & Andrzejewski, 2006)

### 8.1.4 IMUNOLOŠKI SUSTAV

Hipotermija oslabljuje imunološku obranu. Nozokomijalne infekcije (pneumonija, infekcija rana, infekcija na mjestu ulaska katetera) razvijaju se češće među pothlađivanim bolesnicima. Riziku pridonosi smanjen gastrointestinalni motilitet – usporeno pražnjenje želuca povezano je s aspiracijskom pneumonijom. (Luscombe & Andrzejewski, 2006) Infektivne komplikacije možda se mogu prevenirati selektivnom dekontaminacijom crijeva u prvim danima boravka u intenzivnoj jedinici. (Kamps et al. 2011)

Dekubitus se javlja češće zbog kombinacije imobilizacije, imunosupresije i vazokonstrukcije. Veću pozornost valja obratiti njihovoj prevenciji. (Polderman et al, 2009)

#### 8.1.5 GASTROINTESTINALNI SUSTAV

Hipomotilitet probavnog sustava može se ispravljati prokineticima.

Nije neuobičajen porast jetrenih enzima i serumskih amilaza, ali obično je dovoljno samo pratiti nalaze jer se pankreatitis i hepatitis rijetko razvijaju.

Na nižim temperaturama smanjeno je oslobađanje inzulina i povišena je inzulinska rezistencija. Poremećaj glikemije i ketonemiju treba korigirati infuzijom inzulina. (Luscombe & Andrzejewski, 2006)

#### 8.1.6 RAVNOTEŽA VODE I ELEKTROLITA; ACIDOBAZNI STATUS

Snižena metabolička aktivnost epitelnih stanica uzlaznog kraka Henleove petlje dovodi do smanjene reapsorpcije elektrolita i osmotske diureze, s padom intravaskularnog volumena. Na diurezu djeluje i smanjena količina antidiuretskog hormona i povišene vrijednosti atrijskog natriuretskog peptida, oboje posljedice povećanja venskog priljeva u srce. Osmotski diuretici koji se daju za smanjenje ICP mogu pridonositi eventualnoj hipovolemiji. Hipovolemiju i hipotenziju treba korigirati. (Polderman et al, 2009)

Elektrolitni poremećaj može nastati zbog renalne ekskrecije i zbog pomaka kalija, magnezija i fosfata intracelularno. Pri zagrijavanju, isti ioni prelaze u ekstracelularni prostor i njihova plazmatska koncentracija raste (opasnost hiperkalemije). Potrebni su nadzor i korekcija ovih parametara. (Luscombe & Andrzejewski, 2006) Za neurološke ozljede hipomagnezija je posebno nepoželjna. (Polderman et al, 2009)

Kako pada temperatura, raste topljivost plinova u krvi. Aparati za plinsku analizu krvi standardizirani su i zagrijavaju uzorak na 37°C te vrijednosti koje pokazuju neće biti točne za pothlađenog bolesnika. Vrijednost PaO<sub>2</sub> i PaCO<sub>2</sub> bit će precijenjene, a pH potcijenjen. Djelovanje temperature na očitane vrijednosti PaO<sub>2</sub> uvijek treba uzeti u obzir da se spriječi hipoksemija. (Polderman et al, 2009) Nije jasno treba li i za kontrolu pH i PaCO<sub>2</sub> nalaz plinske analize promatrati u svijetlu hipotermije (pH-stat pristup: nakon prilagodbe referentnih vrijednosti, obično ispada da su bolesnici u nekom stupnju respiratorne alkaloze) ili ne raditi korekciju za temperaturu (alfa-stat metoda). Iskustva s hipotermičnim bolesnicima na

kardiopulmonarnom bypassu sugeriraju da prilagodba nije potrebna, govoreći u prilog alfa-stat pristupu. (Luscombe & Andrzejewski, 2006)

Moguća je metabolička acidoza zbog sinteze glicerola, ketona i laktata i oslobađanja slobodnih masnih kiselina. Laktacidemija do 5-6 mmol/L koja je stabilna na ciljnoj temperaturi je očekivana, ali više ili nestabilne vrijednosti trebaju pobuditi sumnju na insuficijenciju cirkulacije. (Polderman et al, 2009)

#### 8.1.7 HEMATOLOŠKI SUSTAV

Hipotermija je povezana s blago povećanom sklonošću krvarenjem koju obično ne treba dodatno liječiti. Trombociti se na nižim temperaturama sekvstriraju u slezeni i jetri. Kinetika enzimske reakcije smanjena je na nižim temperaturama: na oko 33°C javlja se disfunkcija koagulacijske kaskade. Međutim, od pretraga zgrušavanja krvi obično je produljeno samo vrijeme krvarenja (relativna trombocitopenija) jer se PV i APTV laboratorijski testiraju na 37°C. (Luscombe & Andrzejewski, 2006) Bilo bi dobro te pretrage izvoditi na temperaturi do koje je ohlađen pacijent. Kliničke studije nisu pokazale značajno povišen rizik krvarenja u bolesnika s TBI, no te studije nisu uključile politraumatizirane pacijente. Ako bi se TH primjenjivala u politraumi, trebalo bi prije indukcije zaustaviti aktivna krvarenja i ograničiti ciljnu temperaturu na 35°C, kada su ovi učinci minimalni. (Polderman et al. 2009)

#### 8.1.8 FARMAKOKINETIKA I FARMAKODINAMIKA U HIPOTERMIJI

Većina je enzimske reakcije temperaturno ovisna. U pothlađenom tijelu mijenjaju se parametri farmakokinetike (najviše je izraženo smanjenje klirensa), što rezultira nakupljanjem lijekova u plazmi. Smanjeni klirens treba uzeti u obzir i sniziti dozu za većinu lijekova, posebno one s niskim terapijskim indeksom. Može se promijeniti i volumen distribucije – ako poraste (dilucija u plazmi) izostat će terapijsko djelovanje, a ako padne, manifestira se toksičnost. Farmakodinamika lijeka isto može biti pogođena ako se osjetljivost ciljnih tkiva promijeni. Nakon zagrijavanja, metabolizam i odgovor na lijek vraćaju se prema normalni, a akumulirana doza u tijelu može se pokazati previsokom ili preniskom. Pozorno motrenje medikamentne terapije treba provoditi za lijekove s niskim terapijskim indeksom, lijekove s aktivnim metabolitima, lijekove s visokim klirensom i one koje u ciljnom tkivu inaktiviraju enzimi. (van den Broek et al, 2010)

Utjecaj hipotermije na razinu i/ili aktivnost lijeka pokazan je za vazopresore (adrenalin, noradrenalin), opijate (fentanil, remifentanil, morfij), propofol, barbiturate, midazolam,

neuromuskularne blokatore (rokuronij, atrakurij, vekuronij), fenitoin, nitrate, propranolol i hlapljive anestetike. (Polderman et al, 2009)

## 8.2 KOMPLIKACIJE SELEKTIVNOG HLAĐENJA GLAVE

Neželjene pojave pri selektivnom hlađenju glave uglavnom se javljaju lokalno, prolazne su prirode i većinom ne predstavljaju opasnost za bolesnika. Nabrojat će se nuspojave za brojne postupke selektivnog pothlađivanja mozga, od kojih velik dio zapravo nije razvijan za traumatske ozljede, ali većinom jesu ispitivani i u toj indikaciji.

Za hlađenje kroz gornje dišne puteve raznim metodama konvekcije (protokom plina) opisivano je: pojačano stvaranje nazalnog sekreta, eritem nazalne sluznice, bljedilo vanjskog nosa, epistaksa i perioralno krvarenje, erozije nazalne sluznice i periorbitalni edem. Nuspojave su prolazile bez trajnih posljedica. Preživjeli pacijenti dobro prolaze na testiranjima olfaktornih sposobnosti. Kod jednog bolesnika s kardijalnim arestom prijavljeno je nekrotično oštećenje nosne šupljine, no ono je djelomično pripisivo i generaliziranoj hipoperfuziji. Metoda je predviđena za sedirane pacijente tako da osjećaja nelagode ne bi trebalo biti, no opisana je i pojava ozbiljne hipertenzije zbog nelagode kod neadekvatno sediranog bolesnika podvrgnutom postupku. Zbog toga što podrazumijevaju inserciju cjevčica i upuhivanje plinova u nosnu šupljinu i nazofarinks, ovakvi postupci kontraindicirani su u prijelomima lubanjske baze i ličnih kostiju te u slučaju sinusitisa. Potrebno je zaštititi dišni put i održavati otvorena usta za izlazak zraka koji je služio hlađenju.

Postupci koji koriste kondukciju za hlađenje kroz gornje dišne puteve (intranazalni baloni) isto mogu dovesti do pojačane rinoreje, eritema sluznice i manjih ulceracija prolaznog karaktera. Dobrovoljci koji su nesesirani testirali uređaje prijavljivali su glavobolju, vertigo i osjećaj neugode.

Preko površine lubanje hlađenje konvekcijom nije se pokazalo učinkovitim načinom induciranja hipotermije, već samo održavanja normotermije. Glavna nuspojava koju su pacijenti prijavili bila je neugoda zbog strujanja zraka. Postoji bojazan da bi raspuhivanje zraka moglo pridonijeti širenju bolničkih infekcija.

Kondukcijom preko svoda lubanje može se odvoditi toplina kapuljačama ispunjenim hlađenom tekućinom koja cirkulira. U teoriji, bliski kontakt kapuljače s glavom mogao bi biti problematičan ako na glavi postoje otvorene ozljede, a ako postoje koštane frakture, pritisak kapuljače mogao bi povisiti i ICP. Moguće su erozije kože u smislu dekubitalnih ulceracija, ali nije razjašnjeno do koje mjere je korištenje kapuljače uzrokovalo to stanje. Neke ove



naprave predviđaju i posebni dio na vratu koji bi hladio krv prije ulaska u mozak. Postojala je bojazan da bi to moglo otežati protok kroz jugularnu venu i utjecati na ICP ili stimulirati karotidne baroreceptore te poremetiti krvni tlak, no, takve posljedice nisu zabilježene. Na novorođenčadi s hipoksično-ishemijskom encefalopatijom, kapuljače perfundirane tekućinom ponekad su uzrokovale prolazni edem skalpa ili sklerodermu (poznata posljedica hladnoće kod novorođenčeta). Za kondukcijsko hlađenje preko svoda lubanje kapama ispunjenim ledom ili stacionarnim smrznutim gelom nisu prijavljivane nuspojave. Međutim, vrećice leda nisu dale željeni učinak snižavanja temperature mozga. Slične naprave koriste se na nesediranim bolesnicima s drugim indikacijama (hlađenje skalpa) i često dovode do glavobolje, a nekima je osjećaj hladnoće nepodnošljiv.

Sistemske komplikacije hipotermije pri selektivnom hlađenju glave u teoriji mogu biti vrlo slične onima u sistemnom hlađenju. Studije koje su direktno uspoređivale obje metode prijavile su trombocitopeniju, pneumoniju, gastrointestinalna krvarenja, aritmije i bubrežno zatajenje. Njihova učestalost nije bila veća nego pri sistemnom hlađenju. (Harris et al, 2012)

## 9. OSTALE INDIKACIJE ZA TERAPIJSKU HIPOTERMIJU

Stanja kod kojih hipotermija pokazuje najveći potencijal terapijskog učinka su srčani arrest, neonatalna hipoksično-ishemijska encefalopatija, traumatska ozljeda mozga i ishemički cerebrovaskularni inzult.

### 9.1 SRČANI AREST

S pravodobnom i uspješnom reanimacijom, tek 10-30% pacijenata nakon aresta napuštaju bolnicu sposobni voditi samostalan život. (Arrich et al, 2012) Ostatak preživjelih uglavnom doživotno trpi neurološke posljedice zbog dugog razdoblja cerebralne hipoperfuzije. Među onima koji u nadolazećim danima hospitalizacije umru, barem četvrtina umire zbog neurološke ozljede. (Deakin et al, 2010)

U TH za srčani arrest koristi se hlađenje na 32-34°C koje započinje odmah nakon stabilizacije pacijentovog stanja (minutama ili satima nakon povrata spontanog ritma) i traje 24 sata. Glavni cilj TH je neuroprotekcija, ali možda povoljno utječe i na druge organe.

Meta-analiza Arrich et al (2009, revidirano 2012) pokazala je učinkovitost ove strategije u smanjenju mortaliteta i poboljšanju neurološkog ishoda bolesnika s vanbolničkim zastojem srca kardijalne etiologije koji se prezentiraju šokabilnim ritmom. Nije bilo dovoljno kvalitetnih podataka o učinkovitosti TH kod unutarbolničkog aresta ili nakon asistolije da bi se napravila meta-analiza, iako postojeća istraživanja podupiru takvu praksu. Također nisu pronašli veću učestalost komplikacija među hipotermičkim nego među normotermičkim bolesnicima.

European Resuscitation Council smjernice iz 2010. stoga preporučaju hipotermiju za komatozne odrasle pacijente poslije srčanog aresta, neovisno o tome je li se radilo o šokabilnom ili ne-šokabilnom ritmu, no prihvaćaju da je razina dokaza za ne-šokabilni ritam nešto niža. Dopuštaju korištenje i vanjskih i unutarnjih metoda sistemnog hlađenja. Za vrijeme hipotermije mogu se provoditi i drugi važni postupci za liječenje pacijenata, kao što je perkutana koronarna intervencija. (Deakin et al, 2010) Isto se preporuča i za pedijatrijske pacijente nakon zastoja srca. (Biarent et al, 2010)

### 9.2 NEONATALNA HIPOKSIČNO-ISHEMIJSKA ENCEFALOPATIJA

Peripartalna asfiksija pogađa oko 4 na 1000 živorođene djece godišnje u razvijenim zemljama, a otprilike 1 na 1000 djece posljedično tome trpi trajne neurološke posljedice: cerebralnu palziju, zastoj u razvoju, patološki snižen kvocijent inteligencije, sljepoću ili

gluhoću. Hipoksično-ishemijska encefalopatija (HIE) se razvija u dvije faze: prvo dolazi do smrti neurona u vrijeme akutne moždane hipoksije, a nekoliko sati kasnije zbog općeg biokemijskog poremećaja započinje novi val umiranja živčanih stanica. Ako je novorođenče uspješno oživljeno, otvara se terapijski prozor prije drugog stadija oštećenja. Hipotermija se danas čini kao obećavajuća terapijska opcija zbog svojih neuroprotektivnih učinaka.

Meta-analiza Jacobs et al (2007, revidirana 2013) pokazala je statistički značajno smanjenje mortaliteta ili kasnijeg neurološkog invaliditeta kod terminske novorođenčadi s HIE koji su liječeni hipotermijom. Među komplikacijama za vrijeme hipotermije izdvojila se nešto veća učestalost trombocitopenije, hipotenzije (Jacobs et al, 2007) i sinus bradikardije (Jacobs et al, 2013), no autori smatraju da dobrobit postupka nadmašuje rizik ovih kratkoročnih nuspojava.

European Resuscitation Council smjernice iz 2010. donose preporuke za TH u post-resuscitacijskoj skrbi novorođenčadi rođene na ili blizu termina koje razvijaju umjerenu ili tešku HIE. Poželjnim temperaturama hipotermije smatraju se 33.5-34.5°C, TH treba inducirati unutar 6 sati od poroda, sniženu temperaturu zadržati 72 sata i zagrijavanje provoditi minimalno 4 sata. Naglašavaju potrebu za pozornim motrenjem krvnih parametara i krvnog tlaka. Čini se da nema velike razlike između sistemnog hlađenja i selektivnog hlađenja glave. (Richmond i Wyllie, 2010) Novorođenče je relativno lako ohladiti i preko glave jer ima manji omjer tijela i glave nego odrasla osoba, a također su im fontanele otvorene pa je termoizolacija mozga slabija. (Harris et al, 2010)

### 9.3 CEREBROVASKULARNI INZULT

Laboratorijske studije na životinjama pokazuju obećavajući učinak TH i pri ishemijskom cerebrovaskularnom inzultu. Ispitivan je veliki raspon temperatura i s različitim vremenskim odmakom od ishemijskog događaja. Učinkovitost hipotermije je opažena i u rasponu parametara koji bi se realno mogli koristiti u kliničkoj praksi: temperatura tijela 35°C i inicijacija hipotermije unutar 180 minuta od inzulta. (van der Worp et al, 2007)

Međutim, kliničke studije za sada ne potvrđuju učinkovitost na ljudskim bolesnicima. Četiri meta-analize objavljene od 2009. do danas nisu uspjele pokazati da TH u ishemijskom moždanom udaru smanjuje mortalitet. (den Hertog et al, 2009, Pichon Riviere et al, 2011, Lakhan et al, 2012, Prieto-Uceda et al, 2013) Jedna od njih istraživala je djelovanje hipotermije na težinu akutnih simptoma moždanog udara i nije pronašla značajni utjecaj. (Lakhan et al, 2012) Preostale tri analizirale su problematiku učinka TH na poboljšanje dugoročnog neurološkog ishoda među preživjelim bolesnicima: dvije nisu pronašle statistički

značajno poboljšanje (den Hertog et al, 2009, Prieto-Uceda et al, 2013), a treća je opisala poboljšanje, no statistička značajnost se gubila kada su zanemarena istraživanja lošije metodologije (Pichon Riviere et al, 2011). Autori navode da velika heterogenost analiziranih kliničkih istraživanja otežava donošenje konačnog suda o upotrebljivosti TH u ovoj indikaciji.

#### 9.4 OSTALE PRIMJENE HIPOTERMIJE U ISPITIVANJU

Hipotermija cijelog tijela se također istražuje zbog neuroprotekcije u hepaticnoj encefalopatiji, ozljedi leđne moždine i u neurokirurgiji, pri kompliciranim operacijama cerebralne aneurizme. (Marion i Bullard, 2009) (Luscombe & Andrzejewski, 2006)

Selektivno hlađenje glave istražuje se za liječenje glavobolje, epilepsije, multiple skleroze, naglo nastale gluhoće nakon ishemije srednjeg uha i za olakšavanje toplinskog opterećenja pri radu i naporu. Već je uhodana praksa hlađenja skalpa kako bi se sačuvalo vlasište od djelovanja kemoterapije. (Harris et al, 2012)

## 10. ZAKLJUČAK

Hipotermija bi se nakon teške ozljede mozga mogla koristiti za profilaktičku neuroprotekciju ili kao dopunska opcija za redukciju intrakranijske hipertenzije. Dosadašnja iskustva bude optimizam, ali još nema uvjerljivih rezultata na kojima bi se temeljile preporuke za svakodnevnu kliničku praksu. Moguće je da još nije pronađena optimalna kombinacija ciljne temperature, trajanja intervencije i brzine zagrijavanja. Temperatura bi trebala biti blago do umjereno spuštена (ne ispod 32°C), ciljnu temperaturu trebalo bi održavati kroz dulji period nego u TH nakon globalne hipoksije mozga (>48 sati), a zagrijavanje tijela provoditi relativno sporo (do normotermičnih vrijednosti tek nakon 24 sata zagrijavanja). Obećavajući pristup je prilagođavanje svih faza intervencije da bi se vrijednosti intrakranijalnog tlaka održavale u fiziološkim granicama. Za tu svrhu pogodnije su metode aktivnog hlađenja s fleksibilnom kontrolom tjelesne temperature. U tome bi smjeru trebalo provoditi daljnja klinička istraživanja sa što većim brojem ispitanika.

## 11. ZAHVALE

Zahvaljujem se svom mentoru, doc. dr.sc Anti Sekuliću, na usmjeravanju, pomoći i potpori u pisanju ovog rada.

## 12. LITERATURA

Adelson PD, Ragheb J, Kanev P, Brockmeyer D, Beers SR, Brown SD, Cassidy LD, Chang Y, Levin H. (2005) Phase II clinical trial of moderate hypothermia after severe traumatic brain injury in children, *Neurosurgery* 56(4):740-54

Arrich J, Holzer M, Havel C, Müllner M, Herkner H. (2012) Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation, *Cochrane Database Syst Rev.* 9:CD004128

Atkins CM<sup>1</sup>, Truettner JS, Lotocki G, Sanchez-Molano J, Kang Y, Alonso OF, Sick TJ, Dietrich WD, Bramlett HM. (2010) Post-traumatic seizure susceptibility is attenuated by hypothermia therapy. *Eur J Neurosci.* 32(11):1912-20

Australian and New Zealand Intensive Care Research Centre (2012) Prophylactic Hypothermia Trial to Lessen Traumatic Brain Injury: 'POLAR-RCT'. [ClinicalTrials.gov <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00987688#contacts>](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00987688#contacts) (20.5.2014.)

Biarent D, Bingham R, Eich C, López-Herce J, Maconochie I, Rodríguez-Núñez A, Rajka T, Zideman D. (2010) European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 6. Paediatric life support, *Resuscitation.* 81(10):1364-88

Brain Trauma Foundation; American Association of Neurological Surgeons; Congress of Neurological Surgeons, Joint Section on Neurotrauma and Critical Care, AANS/CNS, Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell Hammond FF, Harris OA, Hartl R, Manley GT, Nemecek A, Newell DW, Rosenthal G, Schouten J, Shutter L, Timmons SD, Ullman JS, Videtta W, Wilberger JE, Wright DW. (2007) Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. III. Prophylactic Hypothermia, *J Neurotrauma* 24(1):S21-25

Cecil S, Chen PM, Callaway SE, Rowland SM, Adler DE, Chen JW. (2011) Traumatic Brain Injury: Advanced Multimodal Neuromonitoring From Theory to Clinical Practice, *Crit Care Nurse* 31(2):25-36

Childs C., Hadcock J., Ray A., King A.T., Protheroe R. (2004) Temperature measurement after severe head injury, *Anaesth* 59,188–199

Chowdhury T, Kowalski S, Arabi Y, Dash HH: (2014) General intensive care for patients with traumatic brain injury: An update, *Saudi J Anaesth* 8:256-63

Colbourne F, Corbett D, Zhao Z, Yang J, Buchan AM. (2000) Prolonged but delayed postischemic hypothermia: a long-term outcome study in the rat middle cerebral artery occlusion model, *J Cereb Blood Flow Metab.* 20(12):1702-8

Cremer OL. (2007) Hypothermia and cerebrovascular reactivity, *Br J Anaesth.* 99(4):593; author reply 593-4.

Crossley S, Reid J, McLatchie R, Hayton J, Clark C, Macdougall M, Andrews PJ. (2014) A systematic review of therapeutic hypothermia for adult patients following traumatic brain injury. *Crit Care* 18(2):R75. doi:10.1186/cc13835

D'Ambrosio R, Eastman CL, Darvas F, Fender JS, Verley DR, Farin FM, Wilkerson HW, Temkin NR, Miller JW, Ojemann J, Rothman SM, Smyth MD. (2013) Mild passive focal cooling prevents epileptic seizures after head injury in rats. *Ann Neurol.* 73(2):199-209

Deakin CD, Nolan JP, Soar J, Sunde K, Koster RW, Smith GB, Perkins GD. (2010) European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support, *Resuscitation.* 81(10):1305-52

Den Hertog HM, van der Worp HB, Tseng MC, Dippel DW. (2009) Cooling therapy for acute stroke, *Cochrane Database Syst Rev.* (1):CD001247

Eisenburger P, Sterz F, Holzer M, Zeiner A, Scheinecker W, Havel C, Losert H. (2001) Therapeutic hypothermia after cardiac arrest, *Curr Opin Crit Care* 7(3):184-8

Erecinska M, Thoresen M, Silver IA. (2003) Effects of hypothermia on energy metabolism in Mammalian central nervous system. *J Cereb Blood Flow Metab.* 23(5):513-30

European Society of Intensive Care Medicine (2014) European Society of Intensive Care Medicine study of therapeutic hypothermia (32 -35°C) for intracranial pressure (ICP) reduction after traumatic brain injury: 'Eurotherm3235Trial'. *Current Controlled Trials* <<http://www.controlled-trials.com/ISRCTN34555414>> (20.5.2014.)

Flower O, Hellings S. (2012) Sedation in Traumatic Brain Injury, *Emerg Med Int.* 2012:637171, doi:10.1155/2012/637171

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

Frosch M. (2007) *The Nervous System*, Ur: Kumar V., Abbas A., Fausto N., Mitchell R. Robbins Basic Pathology, 8th ed., Philadelphia: Saunders, str.869-870

Gadkary CA, Alderson P, Signorini DF. (2002) Therapeutic hypothermia for head injury. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* CD001048



Giza CC, Mink RB, Madikians A. (2007) Pediatric traumatic brain injury: not just little adults, *Curr Opin Crit Care*. 13(2):143-52

Georgiou AP, Manara AR. (2013) Role of therapeutic hypothermia in improving outcome after traumatic brain injury: a systematic review, *Br J Anaesth*. 110(3):357-67

Gornik I, Pekic M, Gasparovic V. (2010) Hipotermija nakon kardijalnog aresta - premalo upotrebljavana metoda koja spašava živote [Hypothermia after cardiac arrest - Underused method that saves lives], *Lijec Vjesn* 132:25–30

Guilliams K1, Rosen M, Buttram S, Zempel J, Pineda J, Miller B, Shoykhet M. (2013) Hypothermia for pediatric refractory status epilepticus. *Epilepsia* 54(9):1586-94

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

Han HS, Karabiyikoglu M, Kelly S, Sobel RA, Yenari MA. (2003) Mild hypothermia inhibits nuclear factor-kappaB translocation in experimental stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 23(5):589-98.

Harris B, Andrews PJ, Marshall I, Robinson TM, Murray GD. (2008) Forced convective head cooling device reduces human cross-sectional brain temperature measured by magnetic resonance: a non-randomized healthy volunteer pilot study. *Br J Anaesth*. 100(3):365-72

Harris B., Andrews P.J.D., Murray G.D., Forbes J., Mosely O. (2012) Systematic review of head cooling in adults after traumatic brain injury and stroke, *Health Technol Assess*. 16(45):1-175

Harris OA, Colford JM, Good MC, Matz PG. (2002) The Role of Hypothermia in the Management of Severe Brain Injury. A Meta-analysis, *Arch Neurol* 59:1077-1083

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

Hoedemaekers CW, Ezzahti M, Gerritsen A, van der Hoeven 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

Hyder AA, Wunderlich CA, Puvanachandra P, Gururaj G, Kobusingye OC. (2007) The impact of traumatic brain injuries: a global perspective, *NeuroRehabilitation*. 22(5):341-53

Iida K, Kurisu K, Arita K, Ohtani M. (2003) Hyperemia prior to acute brain swelling during rewarming of patients who have been treated with moderate hypothermia for severe head injuries. *J Neurosurg.* 98:793–9

Jacobs SE, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. (2007) Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy, *Cochrane Database Syst Rev.* 4:CD003311

Jacobs SE, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. (2013) Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy, *Cochrane Database Syst Rev.* 1:CD003311

Jennett B. (2005) Development of Glasgow Coma and Outcome Scales, *Nepal J Neurosci* 2:24-28

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

Jin SW, Choi YH, Lee DH. (2014) Utilization of rapid infusion system with cold saline in the induction of therapeutic hypothermia. *J Int Med Res.* doi:10.1177/0300060514525760

Kamps M, Bisschops LA, van der Hoeven JG, Hoedemaekers CW. (2011) Hypothermia does not increase the risk of infection: a case control study, *Crit Care* 15(1):R48

Krieger DW, Midori A, Yenari MA. (2004) Therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke: what do laboratory studies teach us?, *Stroke* 35:1482-1489

Lakhan SE, Pamplona F. (2012) Application of mild therapeutic hypothermia on stroke: a systematic review and meta-analysis, *Stroke Res Treat.* 2012:295906

Lavinio A1, Timofeev I, Nortje J, Outtrim J, Smielewski P, Gupta A, Hutchinson PJ, Matta BF, Pickard JD, Menon D, Czosnyka M. (2007) Cerebrovascular reactivity during hypothermia and rewarming. *Br J Anaesth.* 99:237–44

Liu L., Yenari M. (2007) Therapeutic hypothermia: neuroprotective mechanisms, *Front Biosci.* 12:816–825

Luscombe M, Andrzejowski JC. (2006) Clinical applications of induced hypothermia, *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 6(1):23-27

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

Maekawa T. (2012) Therapeutic Hypothermia for Severe Traumatic Brain Injury in Japan, ClinicalTrials.gov <<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00134472>> (20.5.2014.)

Maier CM, Ahern Kv, Cheng ML, Lee JE, Yenari MA, Steinberg GK. (1998) Optimal depth and duration of mild hypothermia in a focal model of transient cerebral ischemia: effects on neurologic outcome, infarct size, apoptosis, and inflammation, Stroke 29(10):2171-80

Marion D, Bullock MR. (2009) Current and future role of therapeutic hypothermia, J Neurotrauma 26(3):455-67

Mauritz W., Wilbacher I., Majdan M., Leitgeb J., Janciak I., Brazinova A., Rusnak M. (2008) Epidemiology, treatment and outcome of patients after severe traumatic brain injury in European regions with different economic status, Eur J Public Health 18(6):575-80

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

Medivance, C.R.Bard Inc. (2013) ArcticGel Pad Photos and Videos, Medivance.com <<http://www.medivance.com/ArcticGelPadPhotosVideos>> (30.5.2014)

Nickson C, Cadogan M. (2014) Traumatic Brain Injury (TBI) Management. Life in the Fast Lane Critical Care Compendium, <<http://lifeinthefastlane.com/education/ccp/traumatic-brain-injury-tbi-management/>> (19.5.2014.)

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

Pichon Riviere A, Augustovski F, Garcia Marti S, Glujovsky D, Lopez A, Rey-Ares L, Bardach A, Regueiro A, Alcaraz A, Valanzasca P, Elorriaga N, Romano M, Rojas J. (2011) Hipotermia terapeutica en pacientes con accidente cerebrovascular o traumatismo cerebral. [Therapeutic hypothermia in patients with stroke or brain trauma], Buenos Aires: Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS). Informe de Respuesta Rapida 230.

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

Povlishock JT, Wei EP. (2009) Posthypothermic rewarming considerations following traumatic brain injury, J Neurotrauma 26(3):333-40

- Prieto-Uceda M, Llanos-Méndez A, Romero-Tabares A. (2009) Seguridad y eficacia de la terapia hipotérmica en el ictus isquémico agudo. Revisión sistemática y metaanálisis. [Safety and efficacy of therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke. Systematic review and Meta-analysis] Seville: Andalusian Agency for Health Technology Assessment (AETSA) 2013/5-2
- Richmond S, Wyllie J. (2010) European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 7. Resuscitation of babies at birth, *Resuscitation* 81(10):1389-99
- 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
- Schmutzhard E, Fischer M, Dietmann A, Helbok R, Broessner G. (2012) Rewarming: facts and myths from the neurological perspectives, *Crit Care* 16(2):A24
- Schreckinger M, Marion DW. (2009) Contemporary management of traumatic intracranial hypertension: is there a role for therapeutic hypothermia? *Neurocrit Care* 11(3):427-36
- Shafi NI, Mariscalco MM. (2005) PedsCCM EB Journal Club Review of 'Prolonged Therapeutic Hypothermia After Traumatic Brain Injury in Adults' by McIntyre et al, *PedsCCM*, <<http://www.pedsccm.org/view.php?id=236>> (19.5.2014.)
- 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.
- Souter MJ, Lam AM. (2010) *Neurocritical Care*, Ur: Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL. *Miller's Anesthesia* 7<sup>th</sup> ed., vol. II, USA: Elsevier, str. 2096.
- Sydenham E, Roberts I, Alderson P. (2009) Hypothermia for traumatic head injur, *Cochrane Database of Systematic Reviews* CD001048 doi:10.1002/14651858.CD001048.pub4
- Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J. (2006) A systematic review of brain injury epidemiology in Europe, *Acta Neurochir. (Wien)* 148(3):255-68
- Teasdale G, Jennett B. (1976) Assessment and prognosis of coma after head injury, *Acta Neurochir (Wien)* 34(1-4):45-55
- 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

Tomić B, Ivičević Uhernik A, Erceg M, Peroš Lj, Kokić M, Pokas-Posilović A, Nakić M, Radoš N, Vejzović Z. (2010) Stacionarna zdravstvena zaštita, dnevne bolnice i bolničke hemodijalize [Inpatient Care, Hospital Day Care and Hospital Hemodialysis] Ur: Baklaić Ž, Dečković-Vukres V, Kuzman M, Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2009. godinu [Croatian Health Service Yearbook 2009], Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, str 225

Tomić B, Ivičević Uhernik A, Erceg M, Kokić M, Pokas-Posilović A, Nakić M, Radoš N, Vejzović Z. (2011) Stacionarna zdravstvena zaštita, dnevne bolnice i bolničke hemodijalize [Inpatient Care, Hospital Day Care and Hospital Hemodialysis] Ur: Baklaić Ž, Dečković-Vukres V, Kuzman M, Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2010. godinu [Croatian Health Service Yearbook 2010], Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, str 234

Tomić B, Ivičević Uhernik A, Erceg M, Kokić M, Pokas-Posilović A, Nakić M, Radoš N, Vejzović Z. (2012) Stacionarna zdravstvena zaštita, dnevne bolnice i bolničke hemodijalize [Inpatient Care, Hospital Day Care and Hospital Hemodialysis] Ur: Poljičanin T, Dečković-Vukres V, Kuzman M, Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2011. godinu [Croatian Health Service Yearbook 2011], Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, str 237

Tomić B, Ivičević Uhernik A, Erceg M, Kokić M, Pokas-Posilović A, Nakić M, Radoš N, Vejzović Z. (2013) Stacionarna zdravstvena zaštita, dnevne bolnice i bolničke hemodijalize te bolnička rehabilitacija [Inpatient Care, Hospital Day Care and Hospital Hemodialysis, Hospital Rehabilitation], Ur: Poljičanin T, Benjak T, Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2012. godinu [Croatian Health Service Yearbook 2012], Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, str 231

Tomić B, Draušnik Ž, Ivičević-Uhernik A, Kokić M, Pokas-Posilović A, Nakić M, Lesjak Z. (2014) Stacionarna zdravstvena zaštita, dnevne bolnice i bolničke hemodijalize te bolnička rehabilitacija [Inpatient Care, Hospital Day Care and Hospital Hemodialysis, Hospital Rehabilitation], Ur: Poljičanin T, Benjak T, Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2013. godinu [Croatian Health Service Yearbook 2013], Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, str 233

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

van den Broek MP, Groenendaal F, Egberts AC, Rademaker CM.(2010) Effects of hypothermia on pharmacokinetics and pharmacodynamics: a systematic review of preclinical and clinical studies, *Clin Pharmacokinet.* 49(5):277-94

van der Worp HB, Sena ES, Donnan GA, Howells DW, Macleod MR. (2007) Hypothermia in animal models of acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis, *Brain* 130(12):3063-74

Wartenberg KE, Schmidt JM, Mayer SA. (2007) Multimodality Monitoring in Neurocritical Care, *Crit Care Clin* 23:507–538

### 13. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Ida Penzar  
Datum rođenja: 03. travanj 1990.  
Mjesto rođenja: Zagreb, Hrvatska

#### ŠKOLOVANJE

2008.-2014. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
2004.-2008. XV. gimnazija, Zagreb (prirodoslovni smjer)  
2000.-2004. klasičarski razred OŠ Silvija Strahimira Kranjčevića (5.-8.r.)

#### IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI PRI MEDICINSKOM FAKULTETU

06/2014. *advanced life support* edukacija „Prva pomoć, trauma i reanimacija“ u organizaciji StEPP-a (Studentske ekipe za prvu pomoć)  
2010.-2013. aktivna članica Studentske sekcije za neuroznanost  
2011.-2012. zamjenica voditeljice Ogranka za bazičnu neuroznanost Studentske sekcije za neuroznanost  
2011./2012. i  
2010./2011. demonstratorica iz kolegija Temelji neuroznanosti na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu  
04-07/2010. voditeljica na „Bodies Revealed“, edukativnoj izložbi o ljudskoj anatomiji u Klovićevim dvorima u Zagrebu  
05/2010. *basic life support* edukacija „Prva pomoć i trauma za studente medicine“ u organizaciji StEPP-a (Studentske ekipe za prvu pomoć)  
2009./2010. demonstratorica na Katedri za anatomiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

#### NAGRADE I PRIZNANJA

2009. Dekanova nagrada za najbolju studenticu prve godine studija medicine  
2005. srebrna medalja na 2<sup>nd</sup> International Junior Science Olympiad (IJSO), međunadnom natjecanju mladih u prirodnim znanostima, u Yogyakarti, Indoneziji

#### POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE

strani jezici aktivno služenje engleskim i njemačkim jezikom  
hobiji trčanje, ples (salsa, argentinski tango), skijanje