
Teplotní management v neurointenzivní péči. Máme nebo nemáme pacienty chladit?

Roman Gál

**Klinika anesteziologie,
resuscitace a intenzivní
medicíny**

LF MU a FN Brno



Obsah

- **patofyziologie hypotermie**
- **TTM**
 - **kraniocerebrální poranění**
 - **míšní trauma**
 - **subarachnoidální krvácení**
 - **cévní mozkové příhody**
 - **epilepsie**
- **kazuistika**

Patofyziologie – primární poranění



cévní mozková příhoda

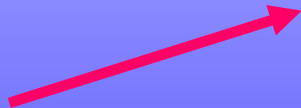
poranění mozku

ischémie

vazospasmus

posthypoxická encephalopatie

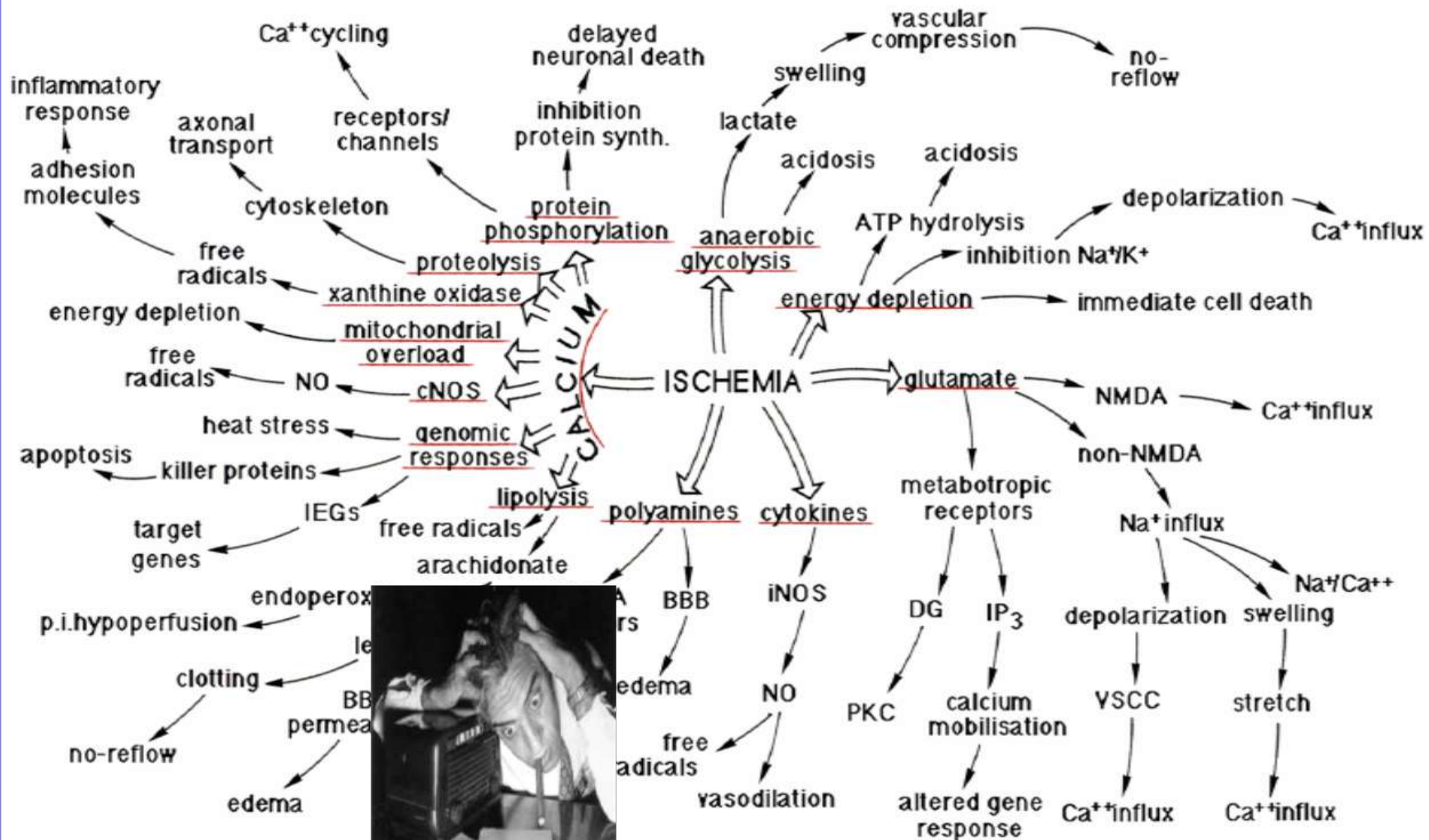
spinální trauma



Ischemicko/reperfúzní poranění

- začíná minuty až hodiny po inzultu
- trvá většinou 48-72 hodin
- někdy i delší časový úsek
 - až 10 dnů
 - **např. apoptóza**

Následky ischemie (zjednodušeně)



Farmakologická neuroprotektce

Ca blokátory

- nimodipin, nicardipin

glukokortikoidy

- lazaroidy

cytokiny

- interleukin 1, interleukin 6, TNF

progesteron ?

využitelnost v klinické praxi minimální

(Doppenberg, 1997)

Normotermie 36 - 37°C?

Řízená hypotermie - cílené snížení tělesné teploty

mírná

36-32°C

střední

32-28°C

hluboká

27-17°C



Neuroprotektivní účinky hypotermie

snížením metabolismu => snížení $CMRO_2$

- **přibližně o 7% na každý 1°C**

snížení ischemií indukovaného uvolnění
excitatorních aminokyselin

- **pozorováno i při mírných stupních hypotermie**

Zornow MH

University of Texas, Galveston

J Neurosurg Anesthesiol Apr 1995

**Možnou příčinou efektivity hypotermie je
multifaktoriální ovlivnění ischemické kaskády**

W. Dalton Dietrich

**Departments of Neurological Surgery,
Neurology, Cell Biology and Anatomy
University of Miami, USA**



V experimentu je neuroprotektivní účinnost hypotermie ověřena na rozličných zvířecích modelech



**Akutní diseminovaná
encephalomyelitida**
Level IV

**Grand mal
křeče**
Level IV

**Srdeční zástava
z nekardiálních
příčin**
Level IV

**Účinnost
klinicky ověřena**

**Peroperačně
(kardiochirurgie, cévn
í a neurochirurgie)**
Level III

**Perinatální
asfyxie**
Level I

**Post anoxická
encephalopatie
KT/KF**
Level I

**Post anoxická
encephalopatie
Asystolie/PE**
Level III

**KCP- zlepšený
outcome**
Level IIA

**Minimalizace poškození
myokardu během
ischémie/reperfúze**
Level III

**Možné indikace k použití
řízené hypotermie**

KCP- snížení ICP
Level I

**Prevence poškození
myokardu v
kardiochirurgii**
Level IV

Ischemie míchy
Level IV

SAK
Level IV

**CMP- zlepšený
outcome**
Level III

**CMP-
snížení ICP**
Level III

**Léčba kardiogenního
šoku**
Level III

**Prevence
postkontrastní
nefropatie**
Level III

**Jaterní
encephalopatie
(snížení ICP)**
Level III

**Bakteriální
meningitida**
Level III

**ARDS
zlepšení oxygenace**
Level IV

Míšní kontuze
Level IV

**Léčba horečky při neurologickém
onemocnění**
Level IIB

Efektivnost hypotermie u KCP?!



Marion

**Brain Trauma Research
Center, University of Pittsburgh**

**Hypotermie 32-33°C po dobu 24h u 20 pacientů s
kraniocerebrálním poraněním**

**Ve srovnání s kontrolní skupinou výrazné snížení
ICP - o 40%**

Nebyl zjištěn rozdíl v počtu komplikací

Marion et al The use of therapeutic hypothermia
for patients with severe head injuries

J Neurosurg 1993

Působení hypotermie u poranění mozku

- snižuje poškození krevně mozkové bariéry
- snižuje tvorbu edému
- snižuje ICP
- snižuje zánětlivou odpověď

Jiang JY, J Cereb Blood Flow Metab 2005
Sue Ihro, J Neurotrauma 2004

Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 3rd Edition 2007

In sum, the present study's updated meta-analysis supports previous findings that hypothermic therapy constitutes a beneficial treatment of TBI in specific circumstances.

Accordingly, the BTF/AANS guidelines task force has issued a **Level III** recommendation for optional and cautious use of hypothermia for adults with TBI.

Peterson Kim, Carson Susan and Carney Nancy. Journal of Neurotrauma. January 2008, 25(1): 62-71. doi:10.1089/neu.2007.0424.

Mild hypothermia therapy for patients with severe brain injury

Roman Gal^{a,*}, Ivan Cundrle^a, Iveta Zimova^a, Martin Smrcka^b

^a Department of Anaesthesiology and Intensive Care, University Hospital Brno, Jihlavská 20, 639 00 Brno, Czech Republic

^b Department of Neurosurgery, University Hospital Brno, Brno, Czech Republic

Received 22 June 2001; received in revised form 27 March 2002; accepted 27 March 2002

72 pacientů s těžkým KCP
Glasgow Coma Score < 8

- průměrný věk 41 let

51 mužů

21 žen

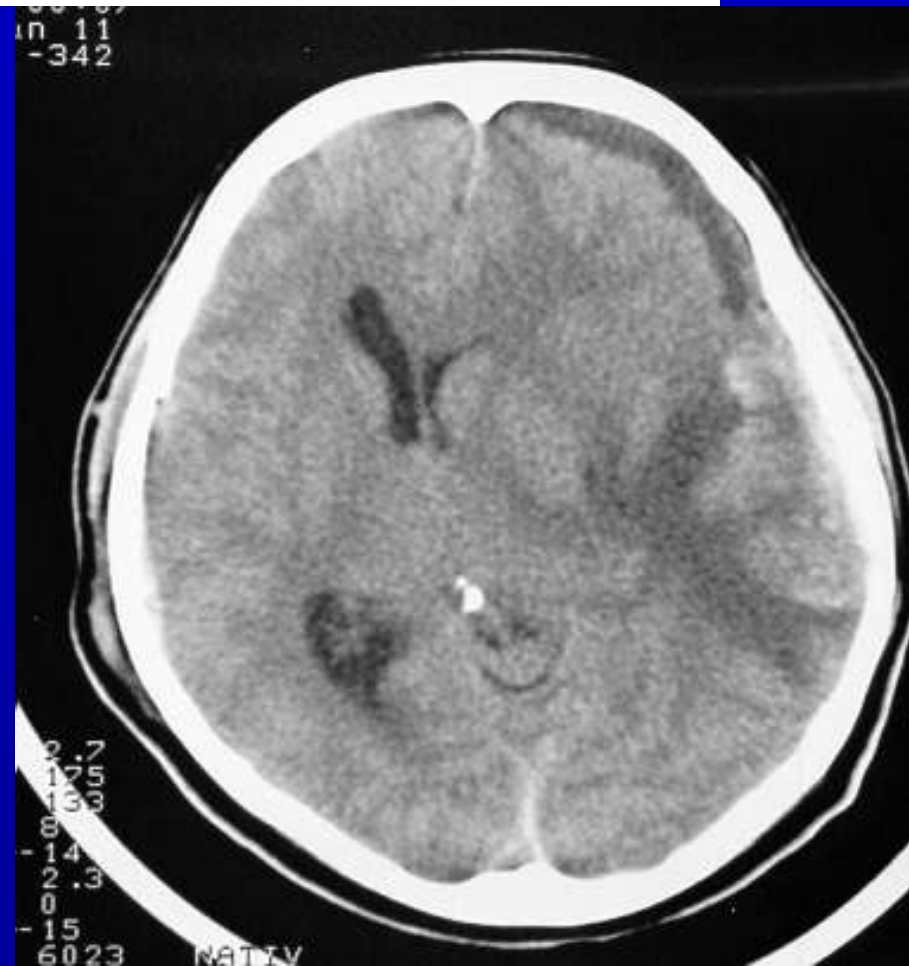
Vyřazení

- starší 60 let

- infaustní prognóza

oboustranná mydriáza

areflexie nad C1



Mírná hypotermie 34°C 72 hodin

- minimální nežádoucí účinky
- za komplexní monitorace bezpečně použitelná metoda i u polytraumat

vhodná zejména u těžkých KCP s GCS 5 - 7 a

extracerebrálním hematodem



Clifton NABIS

The NABIS: H II trial therefore tested the effects of very early hypothermia in adults with severe nonpenetrating brain injury.

Enrollment occurred from December 2005 to June 2009, when the trial was terminated for futility. There was concern over slow accrual and patient safety, the investigators say.

According to the investigators, poor outcomes (severe disability, vegetative state, or death) were equally common and not significantly different in the hypothermia group and the normothermia group.

Table 1. Poor Outcome by Treatment

Primary Analysis	Hypothermia, No. (%) (n = 52)	Normothermia, No. (%) (n = 45)
------------------	-------------------------------	--------------------------------

Subgroup Analysis 'Interesting'

However, results of a subgroup analysis suggested a **significant benefit of hypothermia in patients with surgically evacuated hematomas** but not in patients with diffuse brain injury.

Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries

Kees H Polderman

Lancet 2008; 371:1955-69

-metaanalýza 18 studií pacientů s TBI

-celkem 2096 pacientů s intrakraniální hypertenzí refrakterní k běžné léčbě

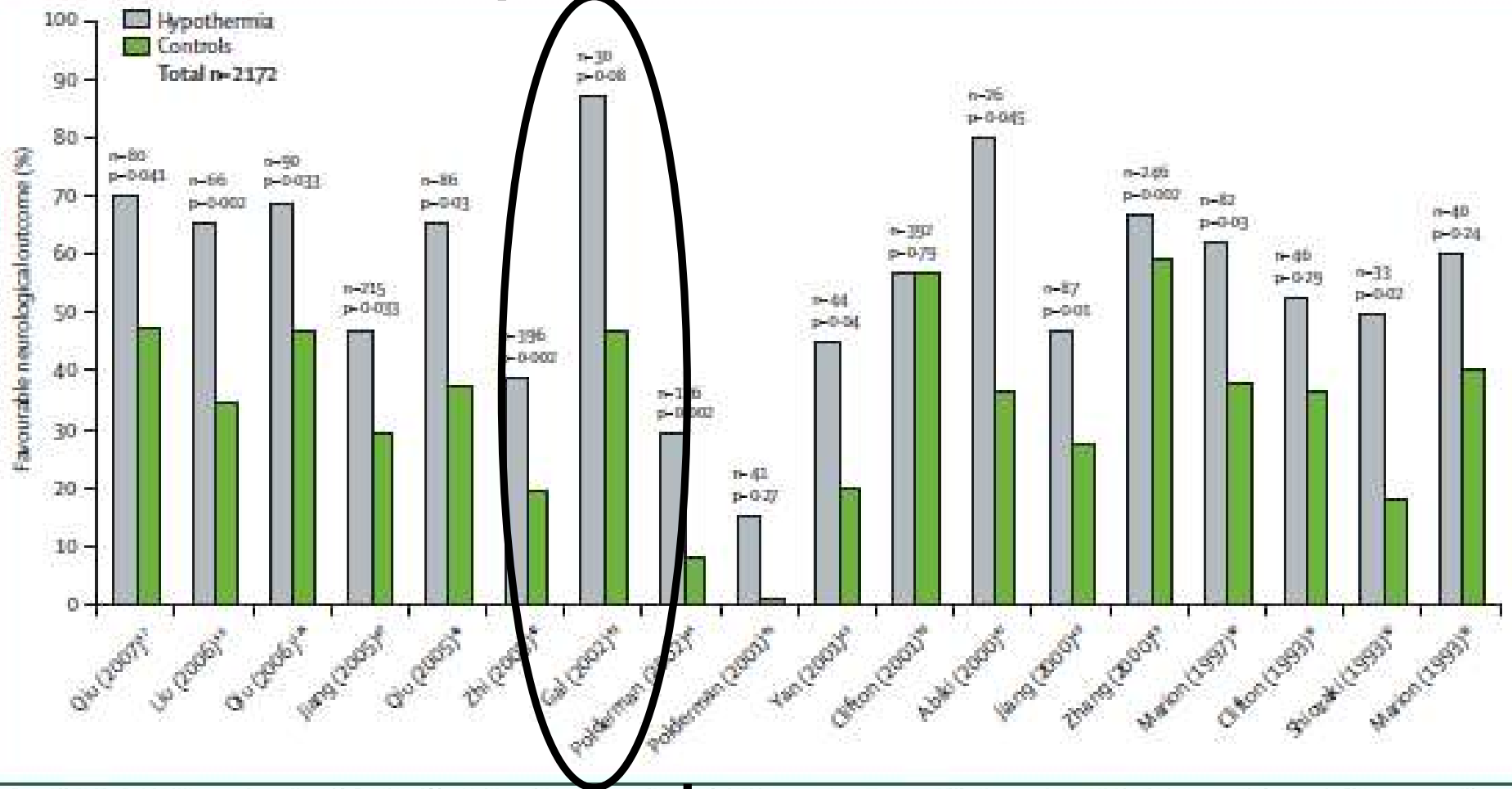


Figure 4: Clinical trials assessing the effects of hypothermia on neurological outcome in patients with traumatic brain injury and intracranial hypertension

Závěry

- hypotermie snižuje ICP (**class I.evidence**)
- pozitivní vliv na konečný výsledek léčby však zaznamenán pouze ve velkých centrech
- časně zahájení léčby během hodin po TBI
- doba léčby hypotermií alespoň 48.hodin (**class II.A**)
- zahřívání velmi pomalé nejméně 24.hodin
- zásadní je léčba hypotenze a hypovolémie

Zahřívání do (pasivní?) normotermie !

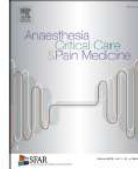
optimálně rychlostí 0,25 °C/hodinu !





SFAR

Société Française d'Anesthésie et de Réanimation



Guidelines

Targeted temperature management in the ICU: Guidelines from a French expert panel[☆]

Alain Cariou^{a,*}, Jean-Francois Payen^b, Karim Asehnouneⁿ, Gérard Audibertⁱ, Astrid Botte^o, Olivier Brissaud^p, Guillaume Debaty^m, Sandrine Deltour^s, Nicolas Deye^f, Nicolas Engrand^j, Gilles Francony^a, Stéphane Legriel^g, Bruno Levy^h, Philippe Meyer^q, Jean-Christophe Orban^k, Sylvain Renolleau^r, Bernard Vigué^l, Laure de Saint Blanquat^d, Cyrille Mathien^c, Lionel Velly^e, Société de réanimation de langue française (SRLF)the Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR)in conjunction with the Association de neuro-anesthésie réanimation de langue française (ANARLF)the Groupe francophone de réanimation et urgences pédiatriques (GFRUP)the Société française de médecine d'urgence (SFMU)the Société française neuro-vasculaire (SFNV)

R2.2 In patients with severe traumatic brain injury, we suggest considering TTM at 35–37 °C to improve survival with good neurological outcome.

(Grade 2+)

R2.3 In TBI patients with refractory intracranial hypertension despite medical treatments, we suggest considering TTM at 34–35 °C in order to lower ICP.

(Grade 2+)

The duration of hypothermia should be adapted according to the persistence of intracranial hypertension. In a study of

Míšních poranění - patofyziologie

primární poranění

- krvácení
- kontuze

sekundární poranění

- hypoperfúze
- edém
- termoregulace
- ischemie

Table 1. Effects of hypothermia in experimental spinal cord trauma

First Author (Reference)	Species	Level	Method	Cooling Start	°C Duration	Other	Outcome
Albin (41)	Dog	T10	WD	0 hrs	12 SC, 2.5 hrs	DO	Positive
Albin (42)	Monkey	T10	WD	4 hrs post	10 SC, 3 hrs	DO	Positive
Ducker (56)	Dog	T11	WD	3 hrs post	3 SOL, 3 hrs	DO	Positive
Kelly (57)	Dog	T10	WD	0 hrs	12 SC, 2.5 hrs	DO	Positive
Black (58)	Monkey	T10	WD	1 hrs post	4-8 SOL, 5 hrs	±DO	Negative
Tator (14)	Monkey	T9-10	ICD	3 hrs post	5, 3 hrs	±DO	Positive
				3 hrs post	36, 3 hrs	±DO	Positive
Campbell (59)	Cat	T9	WD	3 hrs post	4 SOL, 3 hrs	DO	Positive
Hansebout (15)	Dog	T13	ICD	0 hrs	4 EP, 4 hrs		Positive
Kuchner (52)	Dog	T13	ICD	15 mins post	6 SOL, 4 hrs		Positive
Eidelberg (60)	Ferret	Mid-T	SWL	1 hr post	10 EP, 3 hrs		Positive
Wells (61)	Dog	T13	ICD	4 hrs post	6 EP, 1-18 hrs		Positive
Green (43)	Cat	T10	WD	1.4 hrs post	6-18°C, 3 hrs	DO	Positive
Martinez-Arizala (17)	Rat	T8	WD	Pre & post	31-32°C, 4 hrs	DI	Positive
Yu (18)	Rat	T10	WD	Post	33°C, 4 hrs	DI	Positive
Chatzipanteli (47)	Rat	T10	WD	Post	33°C, 4 hrs	DI	Positive
Dimar (39)	Rat	T10	WD	Post	19°C, 2 hrs	DI	Positive/
Lo (21)	Rat	C5	WD	Post	33°C, 4 hrs	DI	Positive

WD, weight drop; ICD, inflatable compression device; SWL, static weight load; SC, spinal cord; SOL, solution; EP, epidural; DO, dura open; DI, dura intact.

Kazuistika-2008

Fraktura C3-4 s dislokací u hráče amerického fotbalu

- paraplegie
- senzorická blokáda
- pod krční oblastí
- obtížná ventilace



Kazuistika- v nemocnici

operace – stabilizace, fúze do 3.hodin po poranění
UPV, řízená mírná hypotermie 48 hodin
extubace 3.den

8. hodin po výkonu wake up test – bez motorické reakce

Během 3.týdnů obnova motorických funkcí
– klasifikace ASIA D

Andrew Cappuccino, Orthopedic, March 1, 2008

Clinical outcomes using modest intravascular hypothermia after acute cervical spinal cord injury.

Levi AD, Casella G, Green BA, Dietrich WD, Vanni S, Jagid J, Wang MY.

Department of Neurological Surgery and the Miami Project to Cure Paralysis, University of Miami, Miller School of Medicine, Miami, Florida, USA. alevi@med.miami.edu

Comment in: Neurosurgery. 2010 Jun;66(6):E1217.

Abstract

BACKGROUND: Although a number of neuroprotective strategies have been tested after spinal cord injury (SCI), no treatments have been established as a standard of care.

OBJECTIVE: We report the clinical outcomes at 1-year median follow-up, using endovascular hypothermia after SCI and a detailed analysis of the complications.

METHODS: We performed a retrospective analysis of American Spinal Injury Association and International Medical Society of Paraplegia Impairment Scale (AIS) scores and complications in 14 patients with SCI presenting with a complete cervical SCI (AIS A). All patients were treated with 48 hours of modest (33 degrees C) intravascular hypothermia. The comparison group was composed of 14 age- and injury-matched subjects treated at the same institution.

RESULTS: Six of the 14 cooled patients (42.8%) were incomplete at final follow-up (50.2 [9.7] weeks). Three patients improved to AIS B, 2 patients improved to AIS C, and 1 patient improved to AIS D. Complications were predominantly respiratory and infectious in nature. However, in the control group, a similar number of complications was observed. Adverse events such as coagulopathy, deep venous thrombosis, and pulmonary embolism were not seen in the patients undergoing hypothermia.

CONCLUSION: This study is the first phase 1 clinical trial on the safety and outcome with the use of endovascular hypothermia in the treatment of acute cervical SCI. In this small cohort of patients with SCI, complication rates were similar to those of normothermic patients with an associated AIS A conversion rate of 42.8%.

Závěr

Není dostatek relevantních dat pro ani proti použití hypotermie u míšních poranění

American Association of Neurological Surgeons

Nutná multicentrická studie k ověření účinnosti hypotermie

Normotermie

Subarachnoidální krvácení

hlavní příčinou morbidity a mortality u pacientů přeživších úvodní ataku SAK je **vazospasmus**

Komplikace:

opakované krvácení

- nejčastěji v prvních 24hod. po vzniku SAK
- celková incidence je asi 11%

léčba

- kontrola TK, léčba hypertenze
- časná chirurgická revize

Léčba vasospasmů

HHH terapie:

- hematokrit 33-38%
- hypertenze (STK 160-200 mmHg)
- *CVP 10-12*

Nimodipin ((Dilceren, Nimotop) od 3.dne, poté dle TCD)

Endovaskulární řešení (PTA, papaverin)

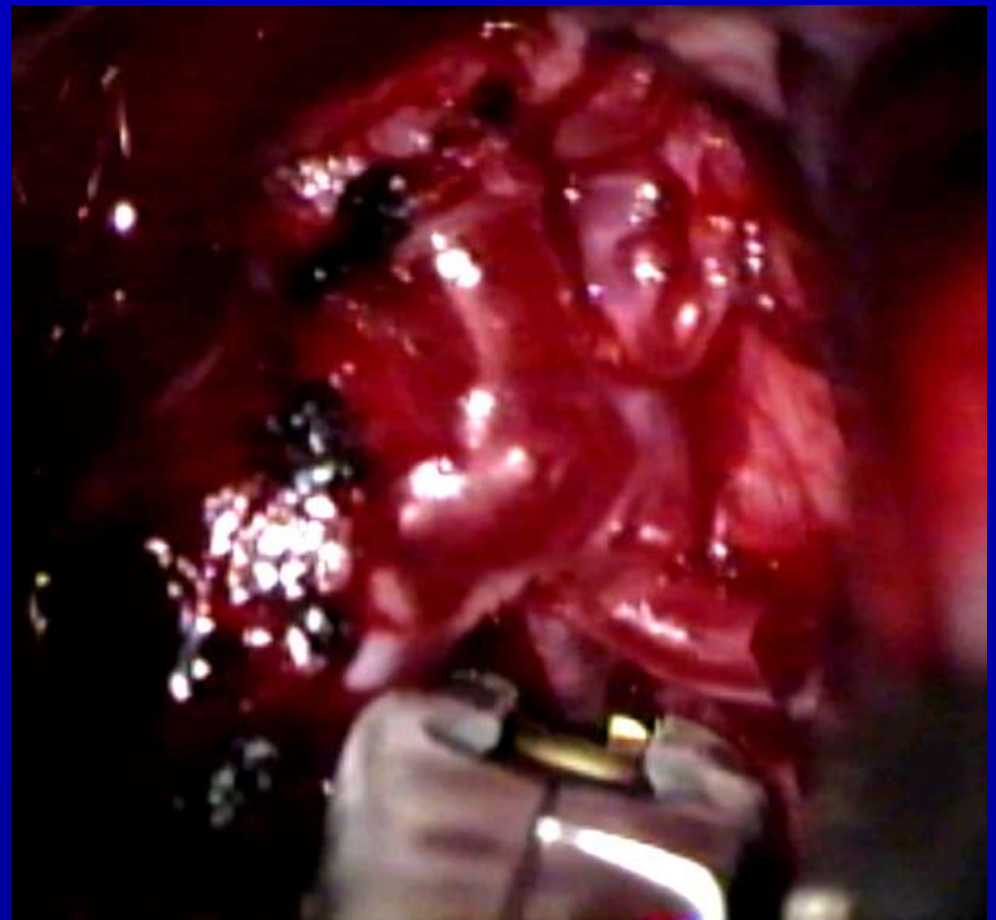
MgSO₄, erythropoetin, blokátory endotelinových receptorů

Hypotermie - kazuistiky

Peroperační řízená hypotermie u operací mozkových aneuryzmat

zvýšené riziko ischemického poškození mozkové tkáně

- **vazospasmus**
- **řízená hypotenze**
- **dočasná svorka**



Cooling the brain during surgery to prevent death or severe disability in people with brain aneurysms

Key results

Our analysis showed that in good grade patients, it remains possible that **cooling the brain during surgery might prevent death or dependency in everyday activities.**

Cochrane Library, March 2016

**Akutní diseminovaná
encephalomyelitida**
Level IV

**Grand mal
křeče**
Level IV

**Srdeční zástava
z nekardiálních
příčin**
Level IV

**Septická
encefalopatie**
Level IV

**Hypovolemický
šok**
Level IV

**Peroperačně
(kardiochirurgie, cévn
í a neurochirurgie)**
Level III

**Perinatální
asfyxie**
Level I

**Post anoxická
encefalopatie
KT/KF**
Level I

**Post anoxická
encefalopatie
Asystolie/PE**
Level III

**KCP- zlepšený
outcome**
Level IIA

**Minimalizace poškození
myokardu během
ischémie/reperfúze**
Level III

Možné indikace k použití řízené hypotermie

KCP- snížení ICP
Level I

**Prevence poškození
myokardu v
kardiochirurgii**
Level IV

Ischemie míchy
Level IV

SAK
Level IV

**CMP- zlepšený
outcome**
Level III

**CMP-
snížení ICP**
Level III

**Léčba kardiogenního
šoku**
Level III

**Prevence
postkontrastní
nefropatie**
Level III

**Jaterní
encefalopatie
(snížení ICP)**
Level III

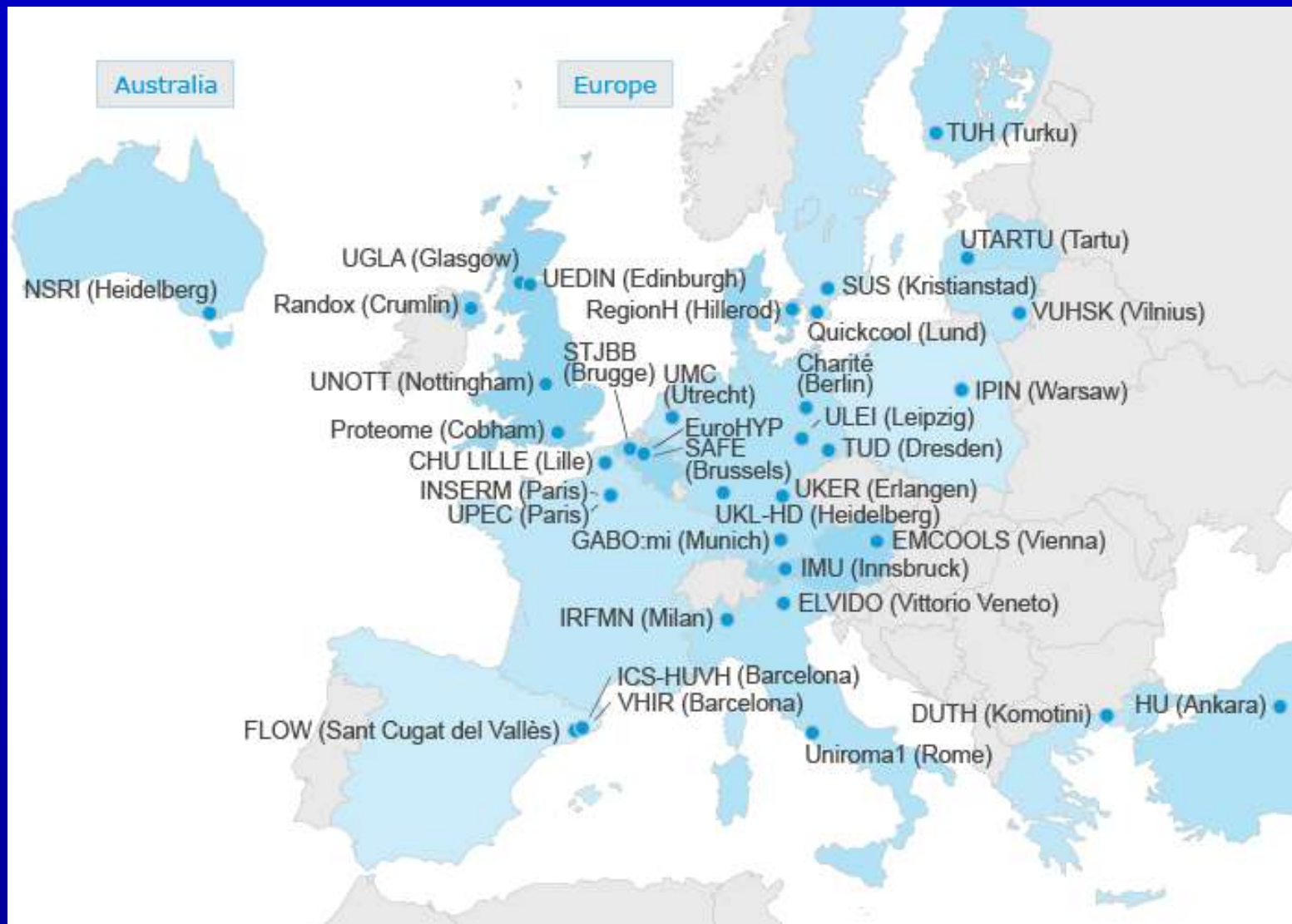
**Bakteriální
meningitida**
Level III

**ARDS
zlepšení oxygenace**
Level IV

Míšní kontuze
Level IV

**Léčba horečky při neurologickém
onemocnění**
Level IIB

Consortium EuroHYP-1



Aim

To determine whether systemic **cooling to a target temperature of 34 to 35°C**, started within 6 hours of symptom onset and maintained for **24 hours**, improves functional outcome at 3 months in patients with acute ischaemic stroke.

This is an open, randomised, phase III, multicentre, international clinical trial with masked outcome assessment testing the benefits and harms of therapeutic cooling in 1500 awake adult patients with acute ischaemic stroke.

Inclusion criteria

A clinical diagnosis of acute ischaemic stroke;

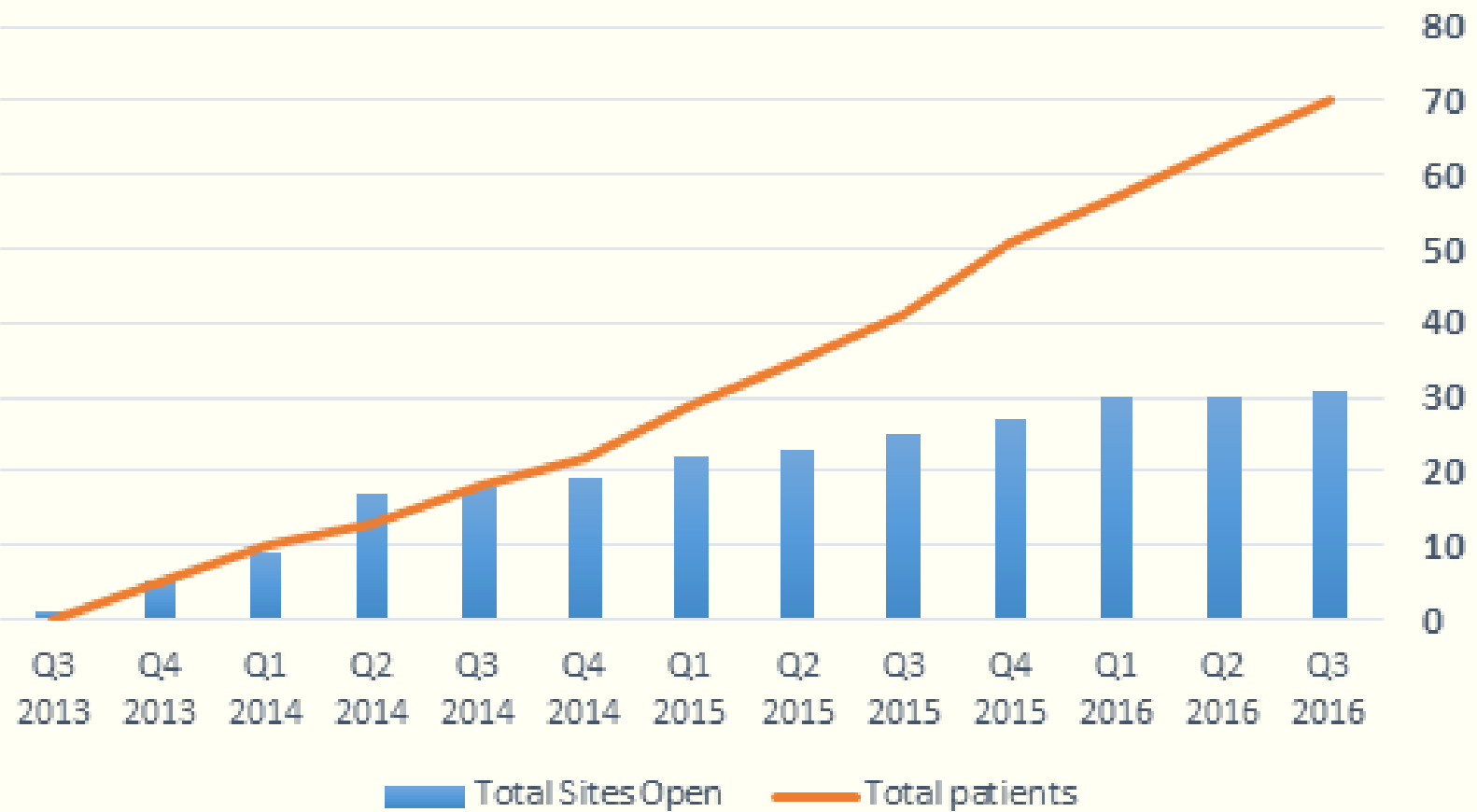
A possibility to initiate cooling within 6 hours of symptom onset and within 90 minutes of start of thrombolysis, or within 90 minutes of hospital admission in patients who are not treated with thrombolysis;

A score on the national Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) of 6 up to and including 18 at the time of study inclusion;

Age \geq 18 years;

Written informed consent.

EuroHYP-1 patient enrolment



3.1.3. TTM after stroke, intracerebral haemorrhage, and subarachnoid haemorrhage

R3.1 We suggest considering TTM at normothermia during the early phase of severe ischaemic stroke.

(Expert opinion)

R3.2 – In comatose patients with spontaneous intracerebral haemorrhage, we suggest considering TTM at 35–37 °C to lower intracranial pressure.

(Expert opinion)

R3.3 – In comatose patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage, we suggest considering TTM to lower ICP and/or to improve neurological outcome.

(Expert opinion)

Status epilepticus - 32-35°C

R4.1 In patients with refractory or super-refractory status epilepticus, we suggest considering TTM at 32–35 °C to control seizure activity.

(Expert opinion)

Rationale: Experimental studies [123–131] showed the anti-convulsant properties of hypothermia that were confirmed in patients with refractory or super-refractory status epilepticus (lasting for more than 24 h) persisting despite maximum treatment. A randomized controlled trial and several reports showed that TTM (32–35 °C) for 24 h was associated with a better control of electrical seizure activity and achievement of burst-suppression pattern [132–134]. In the HYBERNATUS trial, the rate of progression to EEG-confirmed status epilepticus was lower in the hypothermia group than in the control group (11 vs. 22%; odds ratio, 0.40; 95% CI 0.20–0.79; $P = 0.009$) [135].

Induced Hypothermia in Severe Bacterial Meningitis

A Randomized Clinical Trial **FREE**

multicentrická randomizovaná studie- Francie
98 pts s bakteriální meningitidou, GCS<8
hypotermie 32-34°C na 48 hod.

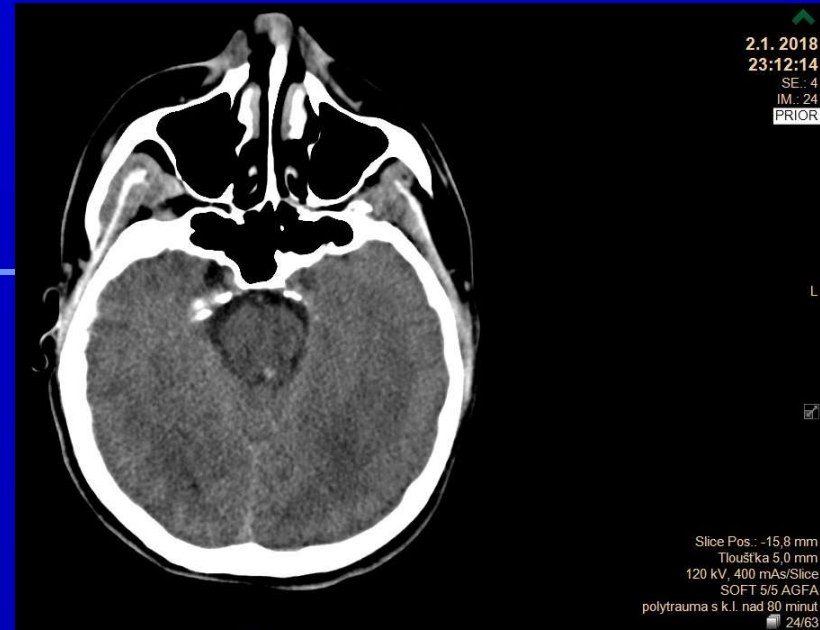
ukončena po zařazení 98 pts pro vysokou mortalitu ve skupině
hypotermie (25 of 49 patients [51%]) vs the control
group (15 of 49 patients [31%])

Conclusions and Relevance Moderate hypothermia **did not improve outcome** in patients with severe bacterial meningitis and may even be harmful. Careful evaluation of safety issues in future trials on hypothermia are needed and may have important implications in patients presenting with septic shock or stroke.

R4.2 In comatose patients with meningitis or meningoen- cephalitis, we do not suggest considering TTM when fever is tolerated.

(Expert opinion)

Kazuistika

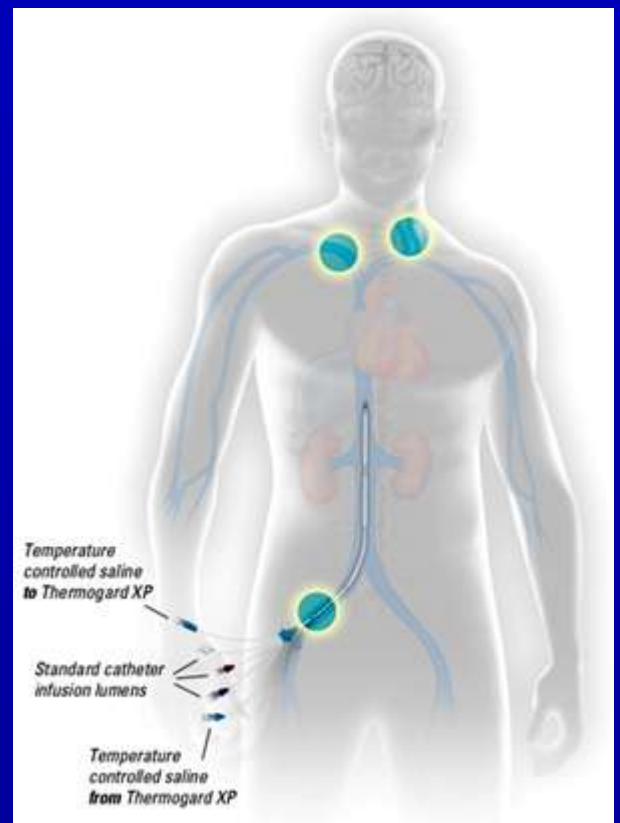
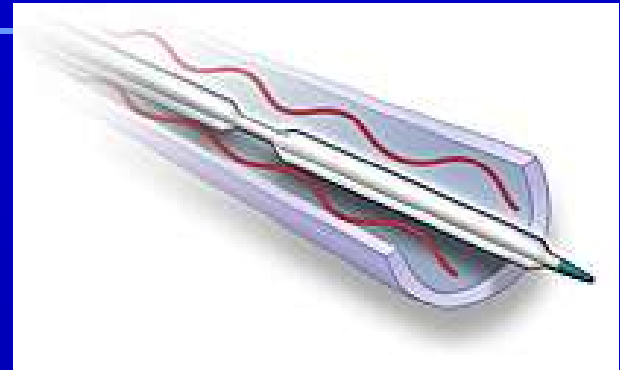


- 29. letý muž, polytrauma po autonehodě
- na místě bezvědomí, anizokorie
- DAP s krvácením do pontu a mezencephala, fr. foramen magnum, occp. kondylu, kontuze plic, fr. femuru
- analgosedace, UPV, vzestupy ICP při manipulacích
- 4.den stabilizace femuru, zahájen weaning za kontroly ICP
- 10.den odpojen od UPV, kontaktní, pseudochabá kvadrupareza, následně postupná rehabilitace
- aktivní chlazení do normotermie 11.dnů !

Povrchové chlazení 1- 4. den



Endovaskulární chlazení 5-11.den



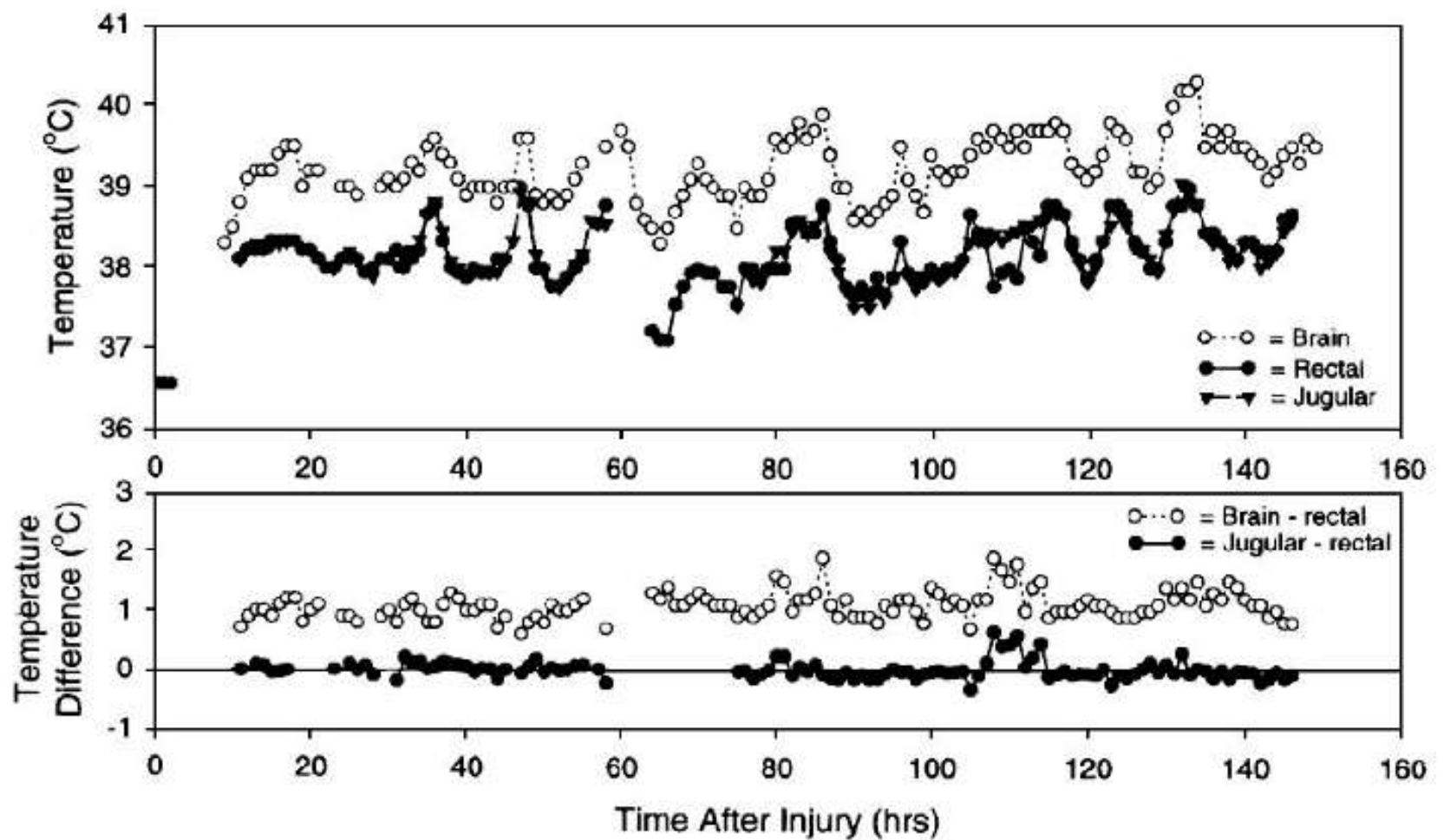
Měření teploty

- **termistor plicnicového katétru-standard**
- tympanická membrána
- nasopharyngeálně
- v jícnu
- **močový měchýř**
- rektálně
- kožní teplota



KARIM – monitovace $P_{bt}O_2$ + teplota mozku





Romano et al., Brain temperature exceeds systemic temperature in head-injured patients.
 Crit care Med 1998;562-567

Adult studies

3848 patients, 59 studies

The optimal management strategy to improve both morbidity and mortality was determined to be selective brain cooling to 33°C, maintaining this for 72 hours, followed by a period of spontaneous rewarming at the natural rate .

The use of adjunctive therapy in addition to hypothermia, for example, barbiturates, to reduce ICP limited the effectiveness of hypothermia

Meta-Analysis of Therapeutic Hypothermia for Traumatic Brain Injury in Adult and Pediatric Patients*

Ellie M. Crompton et al., Critical Care Medicine April 2017 • Volume 45 • Number 4

Co si odnést domů?

- účinnost farmakologických prostředků ke snížení teploty je u neurointenzivních pacientů velmi malá
- udržení optimální TT vyžaduje aktivní přístup
- cílová tt 34-36°C
- **NE hypertermie !**

