

Hemikraniektomia i hipotermia w leczeniu udaru niedokrwiennego mózgu

Hemicraniectomy and hypothermia in the treatment of ischaemic stroke

Oddział Kliniczny Propedeutyki Neurologicznej z Pododdziałem Udarowym, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, WSS. im. M. Kopernika, ul. Pabianicka 62, Łódź 93-513 Łódź, tel.: 42 689 53 61

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Udar mózgu stanowi trzecią co do częstości, po chorobach serca i nowotworach, przyczynę zgonów oraz najczęstszą przyczynę trwałej niesprawności u osób powyżej 40. roku życia. Złośliwy zespół z zakresu unaczynienia tętnicy środkowej mózgu (MCA) cechuje się bardzo złym rokowaniem, w którym śmiertelność sięga 80% przy standardowym sposobie postępowania leczniczego. Leczenie farmakologiczne nie jest zwykle skuteczne w terapii tego zespołu. Niekiedy zaleca się również inne metody, takie jak leczenie neurochirurgiczne lub stosowanie hipotermii. Hemikraniektomia polega na zdjęciu fragmentu pokrywy czaszki w celu umożliwienia swobodnego powiększania się obrzękniętej tkanki mózgowej i obniżenia ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Zbiorcza analiza trzech europejskich randomizowanych badań wielośrodkowych wykazała, że hemikraniektomia w złośliwym udarze mózgu z rejonu unaczynienia MCA może zwiększyć szansę przeżycia i poprawić stan funkcjonalny pacjentów poddanych temu zabiegowi w ciągu 48 godzin od wystąpienia pierwszych objawów. Pojęciem hipotermii określa się ciepłotę ciała poniżej 35°C. W leczeniu może znaleźć zastosowanie jedynie hipotermia łagodna do umiarkowanej, co oznacza, że ciepłota ciała powinna mieścić się w przedziale 34-32°C. Niektóre badania wskazują, iż hipotermia do 33°C stosowana przez 72 godziny pozwala zmniejszyć śmiertelność chorych do 44%. Stosowanie hemikraniektomii i hipotermii może w znaczący sposób wpływać na zmniejszenie śmiertelności i poprawienie stanu funkcjonalnego pacjentów z ciężkim udarem niedokrwiennym mózgu. Należy jednak mieć świadomość, że dotychczasowe wyniki badań są często niewystarczające i istnieje potrzeba przeprowadzenia dalszych dużych badań klinicznych.

Słowa kluczowe: hemikraniektomia, hipotermia, udar mózgu, złośliwy zespół z zakresu unaczynienia tętnicy środkowej mózgu, leczenie udaru

Summary

Stroke constitutes the third cause of deaths and the most frequent cause of disability of patients above 40 years old. The malignant middle cerebral artery infarction is associated with high mortality when standard treatment is applied, so the new methods of treatment are searched. Apart from pharmacological treatment the surgical treatment and hypothermia are recommended lately. Hemicraniectomy is a surgical method of treatment where a part of cranium is removed what decreases the intracranial pressure. The analysis of three European randomised clinical trials suggests that hemicraniectomy performed within 48 hours after stroke significantly reduced mortality and improved functional outcome in patients after a surgical decompression. Hypothermia is a condition in which body temperature drops below 35.0°C. It is suggested that only mild hypothermia can give the neuroprotective effect. It means that the temperature of the body should be hold between 34-32°C. Some clinical trials showed that mild hypothermia used during 72 hours after stroke can reduce mortality up to 44%. In the last decade some randomised clinical trials have shown that hemicraniectomy and mild hypothermia are effective in the malignant middle cerebral artery (MCA) territory infarction and significantly reduce mortality and disability in patients with brain oedema. There is however not enough data so far and more randomised controlled clinical trials are needed to confirm the efficacy of those methods of stroke treatment.

Key words: hemicraniectomy, hypothermia, stroke, malignant middle cerebral artery infarction, stroke treatment

WSTĘP

Udar mózgu stanowi trzecią co do częstości, po chorobach serca i nowotworach, przyczynę zgonów oraz najczęstszą przyczynę trwałej niesprawności u osób powyżej 40. roku życia. U wybranych chorych zaleca się leczenie trombolityczne, którego warunkiem jest rozpoczęcie terapii w ciągu pierwszych 4,5 godziny od wystąpienia objawów klinicznych udaru niedokrwiennego mózgu. U pozostałych pacjentów leczenie polega na stosowaniu preparatów przeciwplatek oraz leczeniu objawowym. Znaczną poprawę rokowania można osiągnąć także dzięki odpowiedniej rehabilitacji i wczesnemu uruchamianiu chorych, które powinno się rozpocząć już w pierwszych godzinach po wystąpieniu udaru. W dalszym ciągu trwają poszukiwania nowych terapii, które mogłyby zmniejszyć ryzyko zgonu oraz niesprawność chorych po udarze mózgu. Złośliwy zespół z zakresu unaczynienia tętnicy środkowej mózgu (MCA) powstaje najczęściej w wyniku zamknięcia dystalnego odcinka tętnicy szyjnej wewnętrznej lub proksymalnego odcinka tętnicy środkowej mózgu. Pojawia się on szczególnie wtedy, gdy naczynia oponowo-mózgowe nie funkcjonują prawidłowo^(1,2). Zespół ten występuje u około 10% chorych z ostrym udarem niedokrwinnym mózgu, głównie w wyniku rozwijającego się masywnego obrzęku mózgu z wgłobieniem pod sierp mózgu. Można go rozpoznać na podstawie objawów klinicznych. Najczęściej stosowane badanie diagnostyczne – tomografia komputerowa (TK) – uwidacznia charakterystyczne zmiany dość późno. Pierwsze objawy tego zespołu można dostrzec już po upływie 12 godzin, a w pełni rozwinięty i niebudzący wątpliwości obraz kliniczny udaru występuje po 24 godzinach od początku niedokrwienia. Złośliwy zespół tętnicy środkowej mózgu cechuje się bardzo złym rokowaniem, w którym śmiertelność sięga 80% przy standardowym sposobie postępowania leczniczego⁽³⁾. Objawy kliniczne tego zespołu to głównie: porażenie połowicze, skojarzone zbaczenie gałek ocznych, przymusowe ustawienie głowy w skręceniu, wczesna senność, stopniowo narastające zaburzenia świadomości i zaburzenia oddechowe. Podczas zajęcia półkuli dominującej mózgu często występują zaburzenia mowy o typie afazji całkowitej. W 2.-5. dobie dołącza się zazwyczaj obrzęk mózgu – pacjenci często wymagają intubacji i sztucznej wentylacji. Do śmierci mózgu dochodzi najczęściej między 2. a 5. dniem od początku udaru⁽⁴⁾.

Podstawowe leczenie zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego u chorych z udarem niedokrwinnym mózgu obejmuje: uniesienie głowy pod kątem nie większym niż 30 stopni, zwalczanie bólu, tlenoterapię, utrzymywanie prawidłowej temperatury ciała oraz unikanie wszelkich szkodliwych bodźców. Jeżeli istnieje możliwość monitorowania ciśnienia wewnątrzczaszkowego, powinno się utrzymywać ciśnienie perfuzji mózgowej powyżej 70 mm Hg. Leczenie farmakologiczne w przypadku klinicznych i/lub radiologicznych cech obrzęku mózgu powodującego ciążność wewnątrzczaszkową rozpoczyna się od dożylnego podania środków osmotycznie czynnych (glicerol, mannitol, roztwory soli hipertonicznej, hipertoniczny roztwór HES, bufor THAM). Należy także unikać wzrostu poziomu cukru we krwi. Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi nie powinno przekraczać

200 mm Hg⁽⁵⁾. Niestety, leczenie farmakologiczne nie jest zwykle skuteczne w terapii tego zespołu. Niekiedy zaleca się również inne metody, takie jak stosowanie śpiączki barbituranowej i hipotermii. W wielu przypadkach złośliwego zespołu tętnicy środkowej mózgu uzyskano znaczną poprawę stanu ogólnego i neurologicznego po zastosowaniu leczenia neurochirurgicznego.

HEMIKRANIEKTOMIA

Hemikraniektomia polega na zdjęciu fragmentu pokrywy czaszki (kości czołowej, skroniowej, ciemieniowej) o średnicy nie mniejszej niż 12 cm, tak aby był dostęp do dna dołu środkowego czaszki. Nacina się też oponę twardą. Mózg uzyskuje dzięki temu przestrzeń do rozprężenia. Po kilku miesiącach przeprowadza się plastykę opony twardej. Celem operacyjnego zabiegu odbarczającego jest umożliwienie swobodnego powiększania się obrzękniętej tkanki mózgowej i dzięki temu obniżenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego, zwiększenie ciśnienia perfuzyjnego oraz podtrzymanie krążenia mózgowego przez zapobieganie dalszemu uciskowi naczyń krążenia obocznego⁽⁶⁾. Wstępne wyniki prospektywnych badań wskazują, że operacyjne leczenie odbarczające stosowane u chorych z zawałem całej półkuli mózgu przebiegającym z obrzękiem powodującym ucisk struktur mózgowych zmniejszyło wczesną śmiertelność z 80% do 30%, a przy tym nie zwiększyło odsetka chorych z ciężką niesprawnością⁽⁷⁾. Do niedawna stosowanie dekompresyjnej kraniektomii było zastrzeżone dla przypadków w bardzo ciężkim stanie z rozpoczynającym się wgłobieniem. Badania kliniczne wykazują jednak, że znacznie lepsze wyniki można uzyskać, stosując dekompresję wcześniej. Mniej więcej po 24 godzinach od wystąpienia udaru proponuje się wykonanie badania obrazowego – TK lub rezonansu magnetycznego (RM). W razie stwierdzenia rozległego ogniska niedokrwiennego wskazującego na zawał całego obszaru tętnicy środkowej mózgu, przemieszczenia linii środkowej i uciśnięcia komory bocznej przy pogarszającym się stanie reaktywności chorego zalecane jest wykonanie dekompresji, to znaczy odbarczenia strefy niedokrwionej⁽⁷⁾. Ostatnie dane uzyskane w trzech dużych europejskich badaniach: DECIMAL (DEcompressive Craniectomy In MALIGNANT middle cerebral artery infarcts), DESTINY (DEcompressive Surgery for the Treatment of malignant INFarction of the middle cerebral artery) i HAMLET (Hemicraniectomy After Middle cerebral artery infarction with Life-threatening Edema Trial) potwierdzają, że wczesny (do 48 godzin) zabieg odbarczający nie tylko zwiększa szansę uratowania życia chorych ze złośliwym obrzękiem mózgu, lecz także poprawia ich stan funkcjonalny i rokowanie na przyszłość⁽⁸⁾. Według tych badań przeprowadzenie operacji wiązało się z 50% redukcją ryzyka zgonu oraz z większą przeżywalnością pacjentów w porównaniu z leczeniem zachowawczym^(6,9). Do zabiegu należy kwalifikować pacjentów spełniających odpowiednie kryteria i będących w grupie dużego ryzyka rozwoju złośliwego obrzęku mózgu. Taka identyfikacja pozwala na uniknięcie zbędnej operacji u chorych, którzy mają dobre rokowanie bez kraniektomii, a także zapewnić interwencję we właściwym czasie u pacjentów z dużym ryzykiem zgonu. Do klinicznych i radiologicznych objawów zwiększających ryzyko złośliwego

przebiegu udaru mózgu z dorzecza MCA zalicza się: początkowy stan chorego co najmniej 20 punktów w skali NIHSS dla półkuli dominującej oraz 15 punktów dla półkuli niedominującej, wczesne radiologiczne zmiany hipodensyjne obejmujące więcej niż 50% obszaru unaczynienia MCA, dodatkowe zajęcie obszaru unaczynienia ACA lub PCA po tej samej stronie i przesunięcie w TK przedniego obszaru przegrody przezroczystej o więcej niż 5 mm lub przesunięcie szczytka o więcej niż 2 mm. Za dodatkowy silny czynnik predykcyjny uznano krytyczną objętość udaru wynoszącą co najmniej 145 ml w dyfuzyjnym obrazie MRI^(10,11). Kolejnym ważnym kryterium kwalifikującym jest określenie, czy leczenie chirurgiczne zwiększy prawdopodobieństwo poprawy funkcjonowania pacjenta, czy też jedynie poprawi szanse przeżycia, wiążąc się z dużym ryzykiem poważnej niepełnosprawności. Najnowsze badania wskazują jednoznacznie, że wiek pacjentów poddawanych zabiegowi jest najsilniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju niepełnosprawności i potrzeby długotrwałej opieki⁽⁸⁾. W większości badań uważa się, że granica wieku, do którego odnosi się funkcjonalną korzyść z hemikraniektomii, zawiera się między 50. a 60. rokiem życia⁽⁹⁾. Obecnie szeroko omawiane zagadnienie stanowi również kryterium czasowe zabiegu. Niektóre doniesienia sugerują, że dekompresja mózgu wykonana w ciągu 24 godzin od wystąpienia udaru może zmniejszyć śmiertelność i poprawić wynik funkcjonalny⁽⁹⁾. Zbiórca analiza trzech europejskich randomizowanych badań wielośrodkowych wykazała, że hemikraniektomia w złośliwym udarze mózgu z rejonu unaczynienia MCA może zwiększyć szansę przeżycia i poprawić stan funkcjonalny pacjentów poddanych temu zabiegowi w ciągu 48 godzin od wystąpienia pierwszych objawów^(8,9).

HIPOTERMIA

Pojęciem hipotermii określa się ciepłotę ciała poniżej 35°C. W zależności od stopnia obniżenia temperatury ciała wyróżnia się hipotermię łagodną (35-32°C), średnią (32-30°C) oraz głęboką (30-28°C). Hipotermia może być zamierzonym efektem działań leczniczych w wybranych sytuacjach klinicznych, wówczas określa się ją jako hipotermię terapeutyczną lub indukowaną^(12,13). W oparciu o przeprowadzone na modelu zwierzęcym i potwierdzone klinicznie badania wykazano, że zastosowanie w leczeniu może znaleźć jedynie hipotermia łagodna, co oznacza, że ciepłota ciała powinna mieścić się w przedziale 35-32°C^(14,15).

W latach 50. XX wieku kontrolowane obniżenie ciepłoty ciała stosowano podczas zabiegów chirurgicznych dotyczących chorych po urazach głowy i rdzenia kręgowego. Ustalono wówczas, że hipotermia zmniejsza niedokrwienne uszkodzenie mózgu poprzez zmniejszenie zużycia tlenu, a także obniża ciśnienie wewnątrzczaszkowe⁽¹⁶⁾. Początkowo stosowano chłodzenie ciała do temperatury 30°C, co jednak ostatecznie nie poprawiało rokowania ani nie wydłużało przeżycia chorych, za to częściej dochodziło wówczas do zagrażających życiu działań niepożądanych pod postacią niestabilności hemodynamicznej chorych, zaburzeń rytmu serca oraz wzrostu zakażeń gronkowcowych. Z tego powodu zaniechano stosowania

tej metody⁽¹⁶⁾. W latach 90. ubiegłego stulecia powrócono do badań nad hipotermią. Swoistym przełomem stało się odkrycie pod koniec lat 80. XX wieku neuroprotektoryjnych właściwości hipotermii łagodnej⁽¹⁷⁾. Pozwoliło to zwiększyć skuteczność metody, a jednocześnie zminimalizować skutki uboczne, które dotychczas były problemem w zastosowaniu hipotermii. Okazało się, że obniżenie temperatury mózgu zaledwie o 2-3 stopnie w przypadku ostrego niedokrwienia mózgu znacznie ogranicza zmiany nim spowodowane⁽¹⁷⁾. Skuteczność łagodnej hipotermii w modelach doświadczalnych i coraz lepsze poznanie mechanizmów molekularnych jej oddziaływania neuroprotektoryjnego⁽¹⁸⁾ uzasadniały rozpoczęcie prób klinicznych⁽¹⁹⁾. Badana jest praktyczna skuteczność tej metody w ochronie mózgu przed skutkami niedokrwienia ogólnego, miejscowego (udar mózgu), a także w ograniczeniu uszkodzenia pourazowego mózgu⁽¹⁹⁾. Ostatnie doniesienia sugerują, że łagodna hipotermia jest skuteczna i bezpieczna, jeżeli zostanie wprowadzona do kilku godzin od udaru na okres do 24 godzin^(18,19).

Autorzy jednej z prac przeprowadzili badanie nad bezpieczeństwem hipotermii u pacjentów z ostrym udarem niedokrwinnym leczonych trombolitycznie⁽¹⁸⁾. Pacjenci byli włączani do tego badania w ciągu 6 godzin od wystąpienia objawów rozległego udaru mózgu. Średni czas od wystąpienia objawów do zastosowania leczenia trombolitycznego wynosił około 3 godzin, a do rozpoczęcia wprowadzania w hipotermię około 6 godzin⁽²⁰⁾. Średni czas utrzymywania chorych w hipotermii wynosił 47 godzin. Temperaturę docelową osiągnęto średnio po upływie 3,5 godziny. Wśród niezagrażających życiu powikłań stwierdzano bradykardię, skurcze komorowe dodatkowe, spadki ciśnienia tętniczego, smoliste stolce, gorączkę po wyjściu z hipotermii oraz powikłania infekcyjne⁽¹⁸⁾. W grupie leczonej hipotermią w sumie wystąpiły 3 zgony, z czego 2 pacjentów zmarło z powodu komorowych zaburzeń rytmu serca. Wśród innych powikłań kardiologicznych stwierdzono 3 przypadki niepowikłanego zawału mięśnia serca. W podsumowaniu stwierdzono, że indukowana hipotermia jest procedurą bezpieczną i możliwą do przeprowadzenia u chorych z ostrym udarem niedokrwinnym po zastosowaniu leczenia trombolitycznego⁽¹⁸⁾. Niektóre badania wskazują, iż hipotermia do 33°C stosowana przez 72 godziny pozwala zmniejszyć śmiertelność chorych do 44%^(20,21), jednakże duże, randomizowane badania kliniczne potwierdzające ewentualną przydatność stosowania hipotermii w udarach mózgu są dopiero planowane⁽²¹⁾.

PODSUMOWANIE

Częstsze stosowanie hemikraniektomii oraz hipotermii może w znaczący sposób wpłynąć na zmniejszenie śmiertelności i poprawienie stanu funkcjonalnego pacjentów z ciężkim udarem niedokrwinnym mózgu. Należy jednak mieć świadomość, że dotychczasowe wyniki badań są ciągle niewystarczające i istnieje potrzeba przeprowadzenia dalszych dużych badań klinicznych, by potwierdzić jednoznacznie skuteczność opisywanych powyżej metod jako leczenia wspomagającego dotychczasową terapię udarów niedokrwinnych mózgu.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Mendel T.: Złośliwy zespół tętnicy środkowej mózgu. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2005; 39: 366-371.
2. Ng L.K., Nimmannitya J.: Massive cerebral infarction with severe brain swelling: a clinicopathological study. *Stroke* 1970; 1: 158-163.
3. Hacke W., Schwab S., Horn M. i wsp.: 'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch. Neurol.* 1996; 53: 309-315.
4. Heinsius T., Bogouslavsky J., van Melle G., Regli F.: Large infarcts in the middle cerebral artery territory. Etiology and outcome patterns. *Neurology* 1998; 50: 341-350.
5. Postępowanie w udarze mózgu. Aktualne (2003) zalecenia European Stroke Initiative.
6. Mayer S.A.: Hemicraniectomy: a second chance on life for patients with space-occupying MCA infarction. *Stroke* 2007; 38: 2410-2412.
7. Czernicki Z.: Leczenie neurochirurgiczne chorób niedokrwienych mózgu. *Terapia* 2005; 10: 18-21.
8. Vahedi K., Hofmeijer J., Juettler E. i wsp.: DECIMAL, DESTINY, and HAMLET investigators: Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 215-222.
9. Vibbert M., Mayer S.A.: Early decompressive hemicraniectomy following malignant ischemic stroke: the crucial role of timing. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2010; 10: 1-3.
10. Kasner S.E., Demchuk A.M., Berrouschot J. i wsp.: Predictors of fatal brain edema in massive hemispheric ischemic stroke. *Stroke* 2001; 32: 2117-2123.
11. Oppenheim C., Samson Y., Manai R. i wsp.: Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by diffusion-weighted imaging. *Stroke* 2000; 31: 2175-2181.
12. Busto R., Dietrich W.D., Globus M.Y. i wsp.: Small differences in intras ischemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1987; 7: 729-738.
13. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group: Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 549-556.
14. Chopp M., Knight R., Tidwell C.D. i wsp.: The metabolic effects of mild hypothermia on global cerebral ischemia and recirculation in the cat: comparison to normothermia and hyperthermia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1989; 9: 141-148.
15. Wojewódzka-Żeleznikowicz M., Czaban S.L., Chabielska E., Ładny J.R.: Contemporary views on the use of therapeutic hypothermia in clinical practice. *Postępy Nauk Med.* 2009; 1: 57-62.
16. Thorn W., Scholl H., Muldener B.: Metabolic processes in brain and heart in ischemia and anoxia in normal and reduced body temperature. *Pflügers Arch.* 1957; 266: 42-44.
17. Weinrauch V., Safar P., Tisherman S. i wsp.: Beneficial effect of mild hypothermia and detrimental effect of deep hypothermia after cardiac arrest in dogs. *Stroke* 1992; 23: 1454-1462.
18. Krieger D.W., De Georgia M.A., Abou-Chebl A. i wsp.: Cooling for acute ischemic brain damage (cool aid): an open pilot study of induced hypothermia in acute ischemic stroke. *Stroke* 2001; 32: 1847-1854.
19. Mariak Z., Łysoń T., Rudzyński W.: Hipotermia jako czynnik neuroprotekcjny. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2004; 38: 51-54.
20. Steiner T., Ringleb P., Hacke W.: Treatment options for large hemispheric stroke. *Neurology* 2001; 57 (supl. 2): S61-S68.
21. Schwab S., Steiner T., Aschoff A. i wsp.: Early hemicraniectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1998; 29: 1888-1893.