

Overvåking ved akutt hjerneinfarkt

Sammendrag

Bakgrunn. De første timene etter et akutt hjerneinfarkt er iskemiske forandringer potensielt reversible. Overvåking av fysiologiske variabler som kroppstemperatur, blodtrykk, hjerterytme, oksygenmetning og cerebral blodsirkulasjon er viktig for å kunne gi optimal behandling. Bør slike variabler monitoreres kontinuerlig i akuttfasen?

Materiale og metode. Artikkelen bygger på en gjennomgang av relevante artikler i internasjonale tidsskrifter fra de siste 15 år.

Resultater og fortolkning. To studier indikerer at kontinuerlig monitorering av fysiologiske variabler i intensivslagenhet medfører bedre prognose enn konvensjonell overvåking. Det er behov for studier som kan avklare effekter av kontinuerlig monitorering og tidlig mobilisering i akuttfasen ved hjerneinfarkt.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Halvor Næss

halvor.naess@haukeland.no

Ulrike Waje-Andreassen

Lars Thomassen

Nevrologisk avdeling
Haukeland Universitetssjukehus
5021 Bergen

Akuttbehandling av slagpasienter i slagenhet er effektivt når det gjelder overlevelse og funksjonelt resultat (1–3). Den første metaanalysen inkluderte pasienter hvor de fleste ble innlagt i slagenhet fra 72 timer til to uker etter ictus (3). Senere studier har vist at behandling i slagenhet er effektivt også der flertallet av pasientene ble inkludert innen 24 timer etter ictus (4). Lavere dødelighet etter behandling i slagenhet antas å skyldes bedre håndtering av komplikasjoner ved hjerneinfarkt. Det eneste som er bevist ef-

ektivt for hjerneinfarkt innenfor de første tre timene etter ictus, er trombolytisk behandling (5). For pasienter hvor dette er kontraindisert, har vi ingen dokumentert effektiv behandling, basert på studier av pasienter utelukkende inkludert det første døgnet. De siste 20 årene har vi fått gode patofysiologiske kunnskaper om hendelsesforløpet ved hjerneinfarkt de første timene etter ictus, og kliniske studier har avslørt flere angrepspunkter hvor behandling i denne tidlige fasen kan være effektivt. I denne artikkelen gir vi en oversikt over patofysiologiske mekanismer ved hjerneinfarkt og potensielt effektive behandlingsstrategier i akuttstadiet. I lys av dette vil vi diskutere nytten av kontinuerlig monitorering av fysiologiske variabler i akuttfasen ved hjerneinfarkt. Artikkelen bygger på en gjennomgang av relevante artikler i internasjonale tidsskrifter fra de siste 15 år.

Patofysiologi ved akutt hjerneinfarkt

Cerebral iskemi skyldes okklusjon av en arterie på grunn av trombe eller emboli. Det iskemiske volumet består av en kjerne med lav blodsirkulasjon (< 20 % av normal perfusjon), hvor nervecellene dør i løpet av relativt kort tid, og en randzone (såkalt penumbra) med noe bedre blodsirkulasjon (20–40 % av normal perfusjon), hvor nervecellene kan overleve i 3–16 timer (6, 7). Mulige faktorer med innvirkning på nervecellenes overlevelsestid i randsonen er temperatur, blodtrykk, serum-glukose og omfanget av blodforsyning via kollaterale reserver. Nervecellene i randsonen er elektrisk stumme på grunn av manglende synaptisk aktivitet som følge av energisvikt, men strukturelt intakte med bevart membranpotensial. Randsonen utgjør i tidlig fase om lag halvparten av det iskemiske volumet (7). Den kan visualiseres ved perfusjons- og diffusjons-MR og representerer det området som har avvikende perfusjon, men normal diffusjon (8). Det er mulig at også noe av området med avvikende diffusjon i tidlig fase representerer reversibel skade. Mål for akuttbehandlingen er å redde så mye som mulig av randsonen. Dersom ikke bedring av blodsirkulasjon i randsonen inntreffer, vil nervecellene dø på grunn av nevrotoksiske kaskadeeffekter (6). Iskemi inducerer betydelig frislipp av transmittersubstansen glutamat, som aktiverer postsynaptiske NMDA-reseptorer og gir økt konsentrasjon av kalsium intracellulært. Kalsiumkonsentrasjo-

nen kan øke også via andre mekanismer. Høy konsentrasjon av kalsium intracellulært aktiverer proteinaser, lipaser og endonukleaser, hvilket resulterer i nekrose (eksitotoksitet). Anaerob metabolisme av glukose fører til laktatdanning, som fremmer produksjon av frie oksygenradikaler. Iskemi inducerer celledød også via apoptose. De siste tiårene har man søkt å finne en behandling som hemmer disse nevrotoksiske kaskadene, såkalt nevroproteksjon, men så langt har alle kontrollerte nevroprotektive studier vært negative (9).

Fysiologiske variabler

Kliniske studier har vist at feber de første timene etter ictus er forbundet med dårligere prognose når det gjelder overlevelse og funksjonelt resultat, uavhengig av graden av nevrologiske utfall ved innleggelse (10). Feber øker metabolismen, hvilket akselererer celledød i vev med lav perfusjon.

Høye nivåer av serum-glukose de første timene er forbundet med dårlig prognose både hos diabetikere og ikke-diabetikere, uavhengig av graden av nevrologiske utfall ved innleggelse (11). Glukose fører til produksjon av laktat og derigjennom frie oksygenradikaler.

Det ser ut til å være en U-formet sammenheng mellom innkomstblodtrykk og prognose (12). Både lavt og høyt blodtrykk er forbundet med dårlig prognose – optimalt blodtrykk synes å ligge i området 160–200 mm Hg systolisk. Den cerebrale autoreguleringen er opphevet ved iskemi, og perfusjonen blir dermed direkte styrt av blodtrykket. Dette kan forklare at pasienter med lavt blodtrykk oftere enn dem med høyt blodtrykk har progredierende nevrologiske utfall det første døgnet etter ictus (11). På den annen side kan høyt blodtrykk føre til at blodhjerne-barrieren bryter sammen, noe som resulterer i ekstravasering av serumproteiner og ødemdannning, som kan forverre iskemien ytterligere.

Hovedbudskap

- Kontinuerlig overvåking kan veilede behandlingen i akuttfasen ved hjerneinfarkt
- Det er behov for studier som avklarer effekter av kontinuerlig monitorering av fysiologiske variabler i akuttfasen

En rekke studier har vist at det skjer en spontan rekanalisering av den okkluderte arterien i timene og døgnene etter ictus (opp mot 50% rekanalisering innen åtte timer etter slaget) (13). Flere studier har vist at god prognose er forbundet med tidlig rekanalisering, enten denne skjer spontant eller indueres av trombolytisk behandling (14).

Teoretisk sett kan det antas at stabilisering av den fysiologiske homøostasen (behandling av feber med paracetamol, behandling av høye nivåer av serum-glukose med insulin, samt korreksjon av høyt og lavt blodtrykk) vil bedre prognosen i tidlig fase ved akutt hjerneinfarkt. Støttebehandling vil kunne bidra til at nervecellene i randsonen fortsatt lever når spontan rekanalisering inntrer og derigjennom begrense det endelige volumet av infarkt. Foreløpig er det ikke utført gode randomiserte og kontrollerte kliniske undersøkelser av støttebehandling ved akutt hjerneinfarkt verken når det gjelder feber, serum-glukose eller blodtrykk. Indredavik og medarbeidere har sammenliknet behandling i slagenhet med behandling i generell medisinsk avdeling og fant at administrering av saltvann intravenøst, oksygen, paracetamol og tidlig mobilisering var signifikant vanligere i slagenheten (15). Resultatene fra slike studier kan imidlertid ikke ekstrapoleres til første døgn (særlig ikke de første 12 timene) etter ictus, da de aller fleste pasienter er blitt inkludert etter at penumbrafasen var over.

Overvåking av fysiologiske variabler

En viktig årsak til effektiv behandling i slagenhet antas å være systematisk overvåking av viktige kliniske variabler (blodtrykk, temperatur, serum-glukose, oksygenmetning og nevrologisk status). Overvåkingen er som regel diskontinuerlig, med registrering tre til seks ganger i døgnet de første døgnene. Det diskuteres i dag hvorvidt kontinuerlig monitorering av fysiologiske variabler i akuttfasen kan bidra til å fremme stabilisering av den fysiologiske homøostasen (unngå hyperglykemi, feber, hypotensjon, dehydrering og lav oksygenmetning). En slik overvåking kan bestå i kontinuerlig monitorering av blodtrykk, temperatur, oksygenmetning og hjerterytme i ett til to døgn hos hjerneinfarktpasienter som innlegges innen ett døgn etter ictus (tab 1).

Kontinuerlig monitorering av hjerterytmen vil kunne avsløre arytmier assosiert med kardiaale emboluser (hvilket vil ha betydning for valg av antitrombotisk sekundær profylakse). Ved arytmier som gir blodtrykksfall, som ved rask atrieflimmer, kan det være aktuelt med medikamentell frekvensreduksjon, fortrinnsvis med digitalis. Kontinuerlig monitorering vil oftere og raskere kunne avsløre homøostatisk ubalanse og bidra til mer effektiv kontroll av homøostasen. Dette vil kunne begrense skadeomfanget av hjerneinfarkt.

Tabell 1 Fysiologiske variabler det er aktuelt å monitorere ved akutt hjerneinfarkt. Aktuelle differensialdiagnoser til endring i variablene må vurderes

Variabel	Målemetode	Verdier	Tiltak
Temperatur	Rektal måling	> 37,5 °C	Paracetamol 1g x 4
Blodtrykk	Ikke-invasivt hvert 15. minutt	> 230/130 mm Hg < 120/80 mm Hg (systolisk/diastolisk)	Labetalol intravenøst Ringer
Glukose	Kapillærblod hver 6. time	> 8 mmol/l	Insulininfusjon
Oksygenmetning	Pulsoksymeter	< 95 %	Oksygen på maske eller gjennom nesekateter
Hjerterytme	Telemetri	Arytmi	Vurdere frekvensreducerende behandling
Kortikal elektrisk aktivitet	Kontinuerlig EEG	Asymmetri i kortikal elektrisk aktivitet	Klinisk evaluering
Blodstrøm	Kontinuerlig transkraniell doppler	Embolier	Vurdere å endre antitrombotisk medikasjon

To studier indikerer at kontinuerlig monitorering i intensivslagenhet gir bedre prognose enn konvensjonell behandling i slagenhet. I en randomisert studie med 54 pasienter med hjerneinfarkt var det dårlig resultat hos 48% av dem som ble behandlet konvensjonelt i slagenhet, mot 26% av dem i intensivslagenhet ($p = 0,16$) (16). Kontinuerlig monitorering avslørte oftere arytmier, hypotensjon og hypoksi. I en studie som inkluderte 268 pasienter med hjerneinfarkt, fant Cavallini og medarbeidere positivt resultat hos 85% av dem som ble monitorert kontinuerlig i intensivslagenhet, mens hos dem som ble monitorert diskontinuerlig i slagenhet, var det positivt resultat hos 58% ($p < 0,02$) (17). Kontinuerlig monitorering avslørte behandlingskrevende patologiske tilstander hos 64% av pasientene, diskontinuerlig monitorering avslørte tilsvarende patologiske forhold hos 19% ($p < 0,0001$). En svakhet med denne studien er at pasientene ikke var randomisert.

Transkraniell dopplerundersøkelse kan kartlegge cerebral hemodynamikk og kollateralfunksjon samt påvise intrakranielle okklusjoner med høy sensitivitet og spesifisitet (18). Fordelen med ultralyd i forhold til radiologiske metoder er muligheten for kontinuerlig eller repetert hemodynamisk overvåking. Kontinuerlig monitorering med transkraniell doppler gir informasjon om rekanalisering og reokklusjon og kan predikere klinisk utvikling (14, 19). Slik monitorering kan påvise sirkulerende mikroemboluser, kartlegge emboluskilde og veilede valg og intensitet av akuttbehandling og sekundær antitrombotisk profylakse (20). Mikroemboluser er en uavhengig prediktor for dårlig resultat (21). De opptre intermitterende, og gjentatte monitoreringsperioder kan være nødvendig (20). Embolusfrekvensen avtar raskt etter sykdomsstart, og kontinuerlig monitorering med transkraniell doppler er derfor en naturlig del av overvåkingen i akuttfasen (20, 22). Flere studier viser at

slik monitorering av mediaokklusjoner akselererer trombolyse (23), såkalt sonotrombolyse, både under trombolytisk behandling (24) og uten samtidig trombolytisk behandling (25).

Kontinuerlig monitorering av kortikal elektrisk aktivitet med EEG representerer en ny teknikk der man kan oppdage forverring i hjernefunksjonen ved akutt hjerneinfarkt, noe som kan bidra til tidlig intervensjon. Normalt oppdages økende svikt av hjernefunksjon ved fall i nevrologisk skåre. Nevrologisk skåre gjøres imidlertid vanligvis ikke mer enn seks ganger i døgnet ved akutt hjerneinfarkt i slagenhet. En indeks for graden av symmetri i hjernens elektriske aktivitet, basert på kontinuerlig monitorering med EEG, korrelerer godt med nevrologisk skåre. Slik monitorering representerer dermed et potensielt nyttig bidrag til overvåking av hjernen (26).

Diskusjon

Kliniske studier har vist at det iskemiske området de første timene etter ictus inkluderer en randzone med nerveceller i live som potensielt kan reddes (penumbrafasen). Andre kliniske studier har vist at stabil fysiologisk homøostase i timene etter ictus er assosiert med god prognose. Det er godt dokumentert at behandling i slagenhet er effektivt, men denne dokumentasjonen baserer seg hovedsakelig på studier der man har inkludert pasientene mer enn ett døgn etter ictus, det vil si etter at penumbrafasen er over. Kontinuerlig monitorering av fysiologiske variabler synes å være bedre enn diskontinuerlig monitorering (16, 17). Vi trenger randomiserte og kontrollerte studier hvor effekten av å stabilisere den fysiologiske homøostasen det første døgnet etter ictus undersøkes.

Et viktig punkt som må avklares, er imidlertid tidspunktet for mobilisering. Kontinuerlig monitorering kan føre til senere mobilisering dersom det av tekniske årsaker

krever sengeleie. Denne mulige konflikten må avklares, i og med at tidlig mobilisering kanskje er den viktigste årsaken til at det er større behandlingssuksess i slagenheter enn i generelle medisinske avdelinger (15). Det er likevel teoretisk mulig at tidlig mobilisering kan være skadelig i penumbrafasen. Eksempelvis vil aktivisering av en paretisk arm øke energibehovet i iskemisk vev, noe som potensielt kan forkorte penumbrafasen for dette vevet (27). Det er ennå et åpent spørsmål hva som er beste mobiliseringsstrategi under penumbrafasen. Betydningen av tidlig mobilisering de første 12 timene trenger avklaring i fremtidige studier.

Konklusjon

Det er behov for studier som kan avklare effekter av kontinuerlig monitorering og tidlig mobilisering i akutfasen ved hjerneinfarkt. Slike studier må kartlegge eventuelle effekter ved en forsinket mobilisering.

Manuskriptet ble godkjent 24.8. 2005.

Litteratur

1. Indredavik B, Bakke F, Solberg R et al. Benefit of a stroke unit: a randomized controlled trial. *Stroke* 1991; 22: 1026–31.
2. Rønning OM, Guldvog B. Stroke units versus general medical wards, I: twelve- and eighteen-month survival: a randomized, controlled trial. *Stroke* 1998; 29: 58–62.
3. Langhorne P, Williams BO, Gilchrist W et al. Do stroke units save lives? *Lancet* 1993; 342: 395–8.
4. Kalra L, Evans A, Perez I et al. Alternative strategies for stroke care: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 894–9.
5. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581–7.
6. Markus HS. Cerebral perfusion and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 353–61.
7. Ginsberg MD. Adventures in the pathophysiology of brain ischemia: penumbra, gene expression, neuroprotection: the 2002 Thomas Willis Lecture. *Stroke* 2003; 34: 214–23.
8. Rohl L, Ostergaard L, Simonsen CZ et al. Viability thresholds of ischemic penumbra of hyperacute stroke defined by perfusion-weighted MRI and apparent diffusion coefficient. *Stroke* 2001; 32: 1140–6.
9. Wahlgren NG, Ahmed N. Neuroprotection in cerebral ischaemia: facts and fancies – the need for new approaches. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17 (suppl 1): 153–66.
10. Jorgensen HS, Reith J, Nakayama H et al. What determines good recovery in patients with the most severe strokes? The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1999; 30: 2008–12.
11. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO et al. Effect of blood pressure and diabetes on stroke in progression. *Lancet* 1994; 344: 156–9.
12. Castillo J, Leira R, Garcia MM et al. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke* 2004; 35: 520–6.
13. Alexandrov AV, Bladin CF, Norris JW. Intracranial blood flow velocities in acute ischemic stroke. *Stroke* 1994; 25: 1378–83.
14. Thomassen L, Waje-Andreassen U, Naess H et al. Doppler ultrasound and clinical findings in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis. *Eur J Neurol* 2005; 12: 462–5.
15. Indredavik B, Bakke F, Slordahl SA et al. Treatment in a combined acute and rehabilitation stroke unit: which aspects are most important? *Stroke* 1999; 30: 917–23.
16. Sulter G, Elting JW, Langedijk M et al. Admitting acute ischemic stroke patients to a stroke care monitoring unit versus a conventional stroke unit: a randomized pilot study. *Stroke* 2003; 34: 101–4.
17. Cavallini A, Miceli G, Marcheselli S et al. Role of monitoring in management of acute ischemic stroke patients. *Stroke* 2003; 34: 2599–603.
18. Alexandrov AV, Demchuk AM, Wein TH et al. Yield of transcranial Doppler in acute cerebral ischemia. *Stroke* 1999; 30: 1604–9.
19. Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology* 2002; 59: 862–7.
20. Sliwka U, Lingnau A, Stohlmann WD et al. Prevalence and time course of microembolic signals in patients with acute stroke. A prospective study. *Stroke* 1997; 28: 358–63.
21. Serena J, Segura T, Castellanos M et al. Microembolic signal monitoring in hemispheric acute ischaemic stroke: a prospective study. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 278–82.
22. Segura T, Serena J, Castellanos M et al. Embolism in acute middle cerebral artery stenosis. *Neurology* 2001; 56: 497–501.
23. Cintas P, Le Traon AP, Larrue V. High rate of recanalization of middle cerebral artery occlusion during 2-MHz transcranial color-coded Doppler continuous monitoring without thrombolytic drug. *Stroke* 2002; 33: 626–8.
24. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004; 351: 2170–8.
25. Daffertshofer M, Hennerici M. Ultrasound in the treatment of ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2003; 2: 283–90.
26. van Putten MJ, Tavy DL. Continuous quantitative EEG monitoring in hemispheric stroke patients using the brain symmetry index. *Stroke* 2004; 35: 2489–92.
27. Turton A, Pomeroy V. When should upper limb function be trained after stroke? Evidence for and against early intervention. *NeuroRehabilitation* 2002; 17: 215–24.