

Aivovammapotilaan nestehoito

Kirsimarja Metsävainio

Aivovaurion saaneen potilaan hoidossa on totuttu noudattamaan kansallisia ja kansainvälisiä suosituksia. Perusperiaatteena on hypotension ja hypoksian välttäminen ja riittävän aivojen perfuusiopaineen ylläpito aivokudoksen hapenpuutteen ja lisävaurion kehittymisen ehkäisemiseksi. Yleisin näkemys lienee se, että hoitamalla eri osa-alueet mahdollisimman tehokkaasti päästään parhaaseen mahdolliseen lopputulokseen kriittisesti sairaan potilaan hoidossa. Hoitosuositukset pohjautuvat kuitenkin edelleen varsin niukkaan tutkimustietoon. Seuraavassa katsauksessa tarkastellaan nykyisiä neurologisesti sairastuneen tai vammautuneen potilaan nestehoidon suosituksia ja uusia tutkimustuloksia aiheesta.

Keskeinen perusperiaate aivovaurion saaneen potilaan hoidossa on sekundaarisen lisävaurion syntymisen estäminen. Kohonnut aivopaine, riittämätön aivojen perfuusiopaine ja verenvirtaus haavoittavat varsinaisen vaurioalueen ulkopuolista aivokudosta ja johtavat laajentuneeseen solutuhoon. Nestehoidon tavoitteena on riittävän veritilavuuden ja aivojen perfuusiopaineen ylläpitäminen ja aivoödeeman kehittymisen ehkäiseminen. Varsinaisella vaurioalueella veri-aivoeste murtuu, vesi ja elektrolyytit kertyvät aivokudokseen ja solut turpoavat. Vaurioalueen ulkopuolella veri-aivoeste voi olla vaihtelevalla tavalla vaurioitunut ja juuri näillä alueilla solut ovat herkkiä osmolaliteetin vaihtelulle. Plasman osmolaliteetin lasku johtaa solujen turpoamiseen ja vastaavasti hyperosmolaarista hoitoa voidaan käyttää solujen tilavuuden pienentämiseen ja aivopaineen laskuun.

Perfuusion ylläpitäminen – keinolla millä hyvänsä

Kansainvälinen suositus asettaa systolisen verenväliänsä (SAP) vältettäväksi alarajaksi 90 mmHg¹. Tämä on varsin varovainen määritelmä ja oma kansallinen Käypä hoito -suosituksemme antaa selkeämmän ohjeen suosittaen keskiverenpaineen

(MAP) tavoitetta yli 90 mmHg ja aivojen perfuusiopaineen (CPP) tavoitetta 60–110 mmHg². Jotta MAP olisi yli 90 mmHg, tulisi SAP olla keskimäärin yli 120 mmHg. Jotta näihin tavoitteisiin päästäisiin tulisi jo ensihoitovaiheessa hypovolemia korjata tehokkaasti.

Cliftonin työryhmän retrospektiivinen analyysi hypotermia vs. normotermia -tutkimuksen potilasaineistosta osoitti, että negatiivinen nestetasapaino (< 594 ml/4 vrk) oli itsenäinen potilaiden kuolleisuutta merkittävästi lisäävä tekijä³. Huomattavaa on, että 4 vrk aikana syntyneen nestevajauksen keskiarvo oli –3153 ml hypotermiaryhmässä ja samaa luokkaa normotermiaryhmässä. Tässä tutkimuksessa ei eritelty, minkälaisista nestehoidoista potilaat olivat saaneet.

Isotonista keittosuolaliuosta on pidetty standardineena aivovauriopotilaalla. Sen käyttöön liittyy kuitenkin hyperkloreemisen asidoosin kehittymisen mahdollisuus⁴. Ongelman laajuus ja merkitys aivovauriopotilailla on selvittämättä. Uusista isotonisista balansoiduista nesteistä ei ole vielä julkaistu tässä potilasryhmässä tutkimuksia.

Ringerin liuoksen ongelmana on nesteen lievä hypotonisuus plasmassa nähden, joten sen käyttö suurina annoksina voi johtaa plasman osmolaliteetin laskuun. Erityisesti näin voi käydä, jos plasman osmolaliteetti on jo koholla hyperosmolaar-

risen hoidon vaikutuksesta. Kristalloidien käyttö lienee kuitenkin turvallisin vaihtoehto aivovauriopotilaalle.

Onko kolloideista mitään hyötyä?

Aivovauriopotilailla on käytetty hypovolemi-an hoitoon sekä kristalloideja että kolloideja. Albumiinia pidettiin 1990-luvulla hyvänä valintana aivojen perfuusiopaineen ylläpitämiseksi. SAFE-tutkimusryhmä teki alaryhmäanalyysin ja jatko-seurannan albumiinin ja keittosuolaliuoksen vaikutuksesta akuutin aivovamman saaneiden potilaiden kuolleisuuteen⁵. Albumiinia saaneiden potilaiden kuolleisuus 24 kuukauden kohdalla oli merkittävästi suurempi kuin keittosuolaliuosta saaneiden potilaiden (33,2 % vs. 20,4 %). Mikä selittää albumiinin käytön negatiivisen vaikutuksen on epäselvää.

HES-liuosten käytön turvallisuudesta aivovauriopotilailla on taitettu peistä puolesta ja vastaan jo pitkään⁶⁻⁸. Vaikeimmat komplikaatiot tässä potilasryhmässä liittyvät lisääntyneeseen hyytymishäiriön ja verenvuodon riskiin HES-liuoksia käytettäessä.

Huang työryhmineen käytti CPP-ohjatussa nestehoitoprotokollassa 10 % hydroksietyylitärkkelysliuosta (HES 200/0,5) kolloidina⁹. Potilaat saivat päivittäin 1000 ml keittosuolaliuosta ja 1000 ml HES-liuosta ja käytössä oli kohonneen aivopaineen portaittainen hoitoprotokolla. Vaikka tutkijat raportoivat HES-liuoksen olleen turvallinen tässä retrospektiivisessä aineistossa, ei HES-liuosten käyttö kuulu suomalaisen tehohoitokäytäntöön tällä hetkellä. Kyseinen tutkimus sopii enemmän esimerkiksi siitä, kuinka vaikeaa CPP-ohjattu nestehoito on. Potilaiden vuorokautinen nestemäärä vaihteli välillä 5000–6000 ml/vrk, minkä lisäksi käytettiin verenpainetta kohottavana lääkityksenä dopamiini- tai noradrenaliini-infuusioita.

Tseng työryhmineen Cambridgesta selvitti prospektiivisessä aineistossa verituotteiden, kolloidien (HES ja gelatiini) ja kristalloidien vaikutusta SAV-potilaiden 6 kk selviytymiseen¹⁰. Tilastollisesti merkittävää eroa ei syntynyt, mutta viitettä huonompaan lopputulokseen oli kolloideja käytettäessä.

Gelatiini on suurelta osin korvannut HES-liuokset suomalaisessa kriittisesti sairaiden potilaiden nestehoitokäytännössä. Gelatiini on synteettisistä kolloideista eniten allergisia reaktioita aiheuttava¹¹. Teholtaan se on verrattavissa keittosuolaliuokseen, joka toimii gelatiinin kantaliuoksena ja sydänkirurgisessa aineistossa gelatiini aiheut-

ti HES-liuosta enemmän inflammatorista vastetta ja munuaisvaurion merkkiaineiden pitoisuuksien nousua¹².

Optimaalista kolloidia aivovauriopotilaiden nestehoittoon ei ole ja nykyisillä kolloidinesteillä voi olla jopa haitallista vaikutusta potilaiden sairastuvuuteen ja selviytymiseen.

Tuttu mutta turvaton hyperosmolaarinen hoito

Hyperosmolaarisen nesteen antaminen johtaa normaalin veri-aivoesteen omaavilla aivoalueilla osmoottisen gradientin muodostumiseen ja aivokudoksen vesipitoisuuden pienentymiseen. Aivojen tilavuus pienenee ja aivopaine laskee. Hyperosmolaarisen hoidon toisena vaikutusmekanismi on pidetty hematokriitin pienentymisen ja plasmatilavuuden suurentumisen aiheuttamaa veren virtausominaisuuksien parantumista.

Kohonneen aivopaineen hoitona on käytetty hyperosmolaarista mannitolia jo vuosikymmeniä ja se kuuluu kansainväliseen hoitosuositukseen siitä huolimatta, että laajoja satunnaistettuja tutkimuksia ei ole tehty¹. Tuore Cochrane-katsaus otti tiukemman kannan ja totesi ettei mannitolin käytölle ole perusteita¹³. Tokihan jokainen aivovammapotilaita hoitanut klinikkoo on nähnyt mannitolin vaikutuksen kohonneeseen aivopaineeseen ja myös tilanteita, joissa sille ei ole vastetta. Mannitolin sivuvaikutukset ovat myös tuttuja: runsas diureesi, joka voi johtaa hypovolemiaan, plasman natrium- ja kaliumpitoisuuksien nopea pienentyminen ja plasman hyperosmolaliteetti. Samainen Cochrane-katsaus löysi yhden artikkelin, jossa verrattiin 7,5 % hypertonista keittosuolaliuosta ja mannitolia kohonneen aivopaineen alentamiseksi edellisen eduksi¹⁴. Tämä Vialein ja työryhmän tutkimus on valitettavan pieni aineistoltaan, vain 20 potilasta. Käypä hoito -suositus toteaa, että hypertoninen keittosuola voi olla tehokkaampi kuin mannitoli, mutta tutkimusnäyttö aiheesta on vielä niukka². Hypertonisen liuoksen vaikutus menee käytännössä alle tunnissa ohitse ja lisäksi aiheuttaa nopean natrium- ja kloridipitoisuuden nousun altistaen myös hyperkloremiselle asidoosille.

Glukoosia ja insuliinia vai eikö – kas siinä pulma

Hyperglykemia lisää kuolleisuutta akuutissa aivovammassa, akuutissa aivoverenkiertohäiriössä, aivoverenvuodossa (ICH ja SAV) ja elvytyksen jäl-

keisessä aivovauriossa^{15,16}. Vamman aiheuttama stressivaste johtaa glukoosin lisääntyneeseen tuotantoon maksassa ja lisääntyneeseen perifeeriseen insuliiniresistenssiin lihas- ja rasvakudoksessa aiheuttaen hyperglykemian. Aivokudoksessa glukoosin siirtyminen solun sisälle riippuu enemmän pelkästään veren glukoosipitoisuudesta eikä insuliinilla ole siihen merkittävää vaikutusta. Hyperglykemia pahentaa aivovauriota usealla eri mekanismilla: lisäämällä inflammaatiota, vähentämällä aivojen verenvirtausta ja lisäämällä laktaatin, vapaiden radikaalien, eksitatoristen aminohappojen ja solunsisäisen kalsiumin määrää¹⁶.

Hypoglykemia on aivokudokselle akuutisti vielä haitallisempaa, kuten kliininen kokemuskin osoittaa. Hypoglykemia sinällään aiheuttaa akuutin stressireaktion ja katekoliamiinien erityksen. Aivojen verenvirtaus lisääntyy, verenkierron auto-regulaatio häiriintyy ja verisuonten reaktiivisuus hiilidioksidiosapaineen muutoksille häviää. Hypoglykemia on myös kuolleisuutta ennustava tekijä aivovauriopotilaalla¹⁶.

Intensiivinen insuliiniterapia on alkuinnostuksen jälkeen kokenut kovia^{17,18}. Keskeisin kritiikin kohde on hypoglykeemisten jaksojen merkittävä lisääntyminen veren glukoosipitoisuuden tiukassa kontrolloinnissa, (13,7–17,0 %). Meta-analyyseissä ei saatu eroa kuolleisuudessa tiukan ja tavanomaisen glukoosikontrollin välillä (21,6 % vs. 23,3 %)¹⁸. Kuitenkin tuoreessa NICE-SUGAR-tutkimuksessa 3 kk kuolleisuus intensiivisen hoidon ryhmässä oli 27,5 % ja tavanomaisen hoidon ryhmässä 24,9 %¹⁹. Hypoglykemioita esiintyi 6,8 % vs. 0,5 %. Aiheesta on ihmetelty tutkimuksissa esiintyvää hypoglykemian esiintyvyyttä. Suomalaisessa laajassa aineistossa vakavaa hypoglykemiaa (B-Gluk alle 2,2, mmol/l) esiintyi 2,3 % tehohoitopotilaista²⁰.

Intensiivistä insuliinihoitoa on tutkittu myös neurologisilla ja neurokirurgisilla potilailla kohtuullisen laajasti^{21–30}. Missään tutkimuksessa ei ole todettu intensiivisestä insuliinihoidosta olevan hyötyä potilaan selviytymisen tai neurologisen toipumisen kannalta. Tiukempi glukoosikontrolli lisää hypoglykemian riskiä näilläkin potilailla selvästi. Aivovaurion saaneilla potilailla on viitteitä hypoglykemian haitallisista vaikutuksista jo alle 4,4 mmol/l pitoisuuksilla. Bilotta työryhmineen on tehnyt kolme randomoitua tutkimusta SAV- ja aivovammapotilailla, joissa intensiivihoidon on kuitenkin lyhentänyt tehohoidon kestoa ja vähentänyt merkittävästi infektiokomplikaatioita^{21–23}.

Mikrodialyysitutkimuksissa intensiivinen insuliinihoito laskee aivokudoksen glukoosipitoisuutta

ja nostaa solujen energiakriisistä kertovia merkkiaineita; glutamaattia, laktaatti/pyruvaatti-suhdetta (L/P-suhde) ja glyserolia^{24,27,29,31}. Sekä aivokudoksen matala että korkea glukoosipitoisuus nostavat L/P-suhdetta, mitä on pidetty merkinä anaerobisesta metaboliasta. Glukoosipitoisuus voi olla aivokudoksessa matala vaikka veren glukoosipitoisuus on normaalilla tasolla. Kaikki mikrodialyysitutkimukset ovat otoskooltaan varsin pieniä, mutta viitteitä on aivokudoksen matalan glukoosipitoisuuden kuolleisuutta lisäävästä vaikutuksesta²⁹.

Edellä olevasta herääkin kysymys, kuinka aivovaurion saaneen potilaan neste- ja ravitsemushoitoa tulisi toteuttaa. Käypä hoito -suositus ohjeistaa välttämään glukoosin antoa kolmen vuorokauden ajan ja pitämään veren glukoosipitoisuuden alle 8 mmol/l. Jos potilaalle ei anneta glukoosia, käynnistyy elimistössä ketoaineenvaihdunta. Imeväiskauden jälkeen aivokudos käyttää lähes pelkästään glukoosia energianlähteenä, mutta kykenee ketoaineenvaihdunnan vallitessa lisäämään ketoaineiden osuuden aivojen energia-aineenvaihdunnassa jopa 35 %:iin³². Eläinkokeiden perusteella ketoaineilla voisi olla neuroprotektiivisiä vaikutuksia. Toisaalta insuliinihoidolla voidaan glukoosiakin saavan potilaan verensokeritaso pidettyä optimaalisella alueella, mikä se nyt sitten tulee olemaan.

Varhainen enteraalinen nutritio vähentää akuutin aivovaurion saaneiden potilaiden kuolleisuutta¹. Suositus oli aloittaa enteraalinen nutritio 72 h kuluessa vammasta ja päästä 7 vrk kuluessa täydelliseen ravitsemushoitoon. Enteraalinen ravitsemus nostaa myös veren glukoosipitoisuutta ja vaatii insuliinihoitoa. Mielenkiintoista oli huomata, kuinka edellä mainituissa neurologisten ja neurokirurgisten potilaiden insuliinihoitotutkimuksissa raportoitiin hyvin vaihtelevalla tavalla tutkimuksen nestehoitoprotokollasta. Viidessä tutkimuksessa kahdeksasta oli kuvailtu käytettyä nestehoitoprotokollaa. Kaikissa käytettiin ensimmäiset 12–24 h pelkkää keittosuolaliuosta ja sitten aloitettiin varhainen enteraalinen nutritio. Ainut tutkimus, jossa annettiin alusta lähtien 24 h ajan glukoosia suonsisäisesti oli Grayn työryhmän laaja aivohalvauspotilasmateriaali²⁵.

Neurologisesti sairastuneen tai vammautuneen potilaan nestehoito on välttämätöntä riittävän aivojen verenkierron ylläpitämiseksi. Isotoniset nesteet ovat paras valinta, hypotonisia nesteitä ei pidä käyttää. Balansoitujen nesteiden vaikutus näillä potilailla tulisi tutkia. Kolloidien turvallisuus tässä potilasryhmässä on osoitta-

matta. Veren glukoosipitoisuuden säätelyyn liittyy vielä monia selvittämättömiä kysymyksiä, mutta mikrodialyysi ja muut aivojen metaboliaa mittaavat menetelmät antavat toivottavasti oikeita vastauksia avoimiin kysymyksiin. □

Viitteet

- Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2007; 24 (Suppl.1): S1–S106.
- Aikuisiän aivovammat. Käypä hoito-suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimien ym. asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2008 (päivitetty 16.12.2008). www.kaypahoito.fi.
- Clifton GL, Miller ER, Sung CC, Levin HS. Fluid thresholds and outcome from severe brain injury. *Crit Care Med* 2002; 30: 739–745.
- Handy JM, Soni N. Physiological effects of hyperchloaemia and acidosis. *Br J Anaesth* 2008; 101: 141–150.
- The SAFE Study Investigators. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *NEJM* 2007; 357: 874–884.
- Woessner R, Grauer MT, Dieterich HJ ym. Influence of a long-term, high-dose volume therapy with 6 % hydroxyethyl starch 130/0,4 or crystalloid solution on hemodynamics, rheology and hemostasis in patients with acute ischemic stroke: Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003; 33: 121–126.
- Wiedermann CJ. Complications of hydroxyethyl starch in acute ischemic stroke and other brain injuries. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2004; 33: 225–228
- Neff TA, Doelberg M, Jungheinrich C, Sauerland A ym. Repetitive large-dose infusion of novel hydroxyethyl starch 130/0.4 in patients with severe head injury. *Anesth Analg* 2003; 96: 1453–1459.
- Huang S, Chen Y, Hong W ym. Clinical experience of hydroxyethyl starch (10 % HES 200/0,5) in cerebral perfusion pressure protocol for severe head injury. *Surg Neurology* 2006; 66 (S2): 26–31.
- Tseng MY, Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ. Effects of fluid therapy following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective clinical study. *Br J Neurosurg* 2008; 22(2): 257–268.
- Barron ME, Wilkes MM, Navickis RJ. Systematic review of the comparative safety of colloids. *Arch Surg* 2004; 139: 552–563.
- Boldt J, Brosch Ch, Röhm K, Papsdorf M ym. Comparison of the effects of gelatine and modern hydroxyethyl starch solution on renal function and inflammatory response in elderly cardiac surgery patients. *Br J Anaesth* 2008; 100 (4): 457–464.
- Wakai A, Roberts IG, Schierhout G. Mannitol for acute brain injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; Issue 1: CD001049.
- Vialet R, Albanèse J, Thomachot L, Antonini F ym. Isovolum hypertonic solutes (sodium chloride or mannitol) in the treatment of refractory posttraumatic intracranial hypertension: 2 ml/kg 7,5 % saline is more effective than 2 ml/kg 20 % mannitol. *Crit Care Med* 2003; 31: 1683–1687.
- Godoy DA, Pinero GR, Svampa S, Papa F ym. Hyperglycemia and short-term outcome in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2008; 9: 217–229.
- Bilotta F, Giovannini F, Caramia R, Rosa G. Glycemia management in neurocritical care patients. *J Neurosurg Anesthesiol* 2009; 21: 2–9.
- Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier–Hellmann A ym. Intensive insulin therapy and Pentastarch resuscitation in severe sepsis. *NEJM* 2008; 358: 125–39.
- Soylemez Wiener R, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults. *JAMA* 2008; 300(8): 933–944.
- The NICE– SUGAR study investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *NEJM* 2009; 360: 1283–1297.
- Kaukonen KM, Rantala M, Pettilä V, Hynninen M. Severe hypoglycemia during intensive insulin therapy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 61–65.
- Bilotta F, Spinelli A, Giovannini F, Doronzio A ym. Effect of intensive insulin therapy on infection rate, vasospasm, neurologic outcome, and mortality in neurointensive care unit after intracranial aneurysm clipping in patients with acute subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol* 2007; 19: 156–160.
- Bilotta F, Caramia R, Cernak I, Paoloni FP ym. Intensive insulin therapy after severe traumatic brain injury: a randomized clinical trial. *Neurocrit Care* 2008; 9: 159–166.
- Bilotta F, Caramia R, Paoloni FP, Delfini R ym. Safety and efficacy of intensive insulin therapy in critical neurosurgical patients. *Anesthesiology* 2009; 110(3): 611–619.
- Vespa P, Boonyaputthikul R, McArthur DL, Miller C ym. Intensive insulin therapy reduces microdialysis glucose values without altering glucose utilization or improving the lactate/pyruvate ratio after traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2006; 34: 850–856.
- Gray C, Hildreth AJ, Sandercock PA, O’Connell JE ym. Glucose–potassium–insulin infusions in the management of post–stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST–UK). *Lancet Neurol* 2007; 6: 397–406.
- Ho CL, Ang C, Lee KK, Ng I. Effects of glycaemic control on cerebral neurochemistry in primary intracerebral haemorrhage. *J Clin Neurosci* 2008; 15: 428–433.
- Schlenk F, Graetz D, Nagel A, Schmidt M ym. Insulin–related decrease in cerebral glucose despite normoglycemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care* 2008; 12: R9.
- Bruno A, Kent TA, Coull BM, Shankar RR, ym. Treatment of hyperglycemia in ischemic stroke (THIS): a randomized pilot trial. *Stroke* 2008; 39: 384–389.
- Oddo M, Schmidt JM, Carrera E, Badjatia N, ym. Impact of tight glycemic control on cerebral glucose metabolism after severe brain injury: a microdialysis study. *Crit Care Med* 2008; 36: 3233–3238.
- Thiele RH, Pouratian N, Zuo Z, Scalzo DC, ym. Strict glucose control does not affect mortality after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Anesthesiology* 2009; 110(3): 603–610.
- Schlenk F, Nagel A, Graetz D, Sarrafzadeh AS. Hyperglycemia and cerebral glucose in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1200–1207.
- Prins ML. Cerebral metabolic adaptation and ketone metabolism after brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008; 28: 1–16.

Kirsimarja Metsävainio

LL, erikoislääkäri

KYS Operatiiviset tukipalvelut ja tehohoito
kirsimarja.metsavainio[a]kuh.fi